(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0165260
(43) 공개일자 2022년12월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/04 (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *C07D 209/10* (2006.01)
C07D 209/20 (2006.01) *C07D 209/30* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 405/04 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7038045
(22) 출원일자(국제) 2021년04월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년10월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/025614
(87) 국제공개번호 WO 2021/203023
국제공개일자 2021년10월07일
(30) 우선권주장
63/004,717 2020년04월03일 미국(US)

(71) 출원인
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노던 애비뉴 50
(72) 발명자
지루, 사이먼
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
클라크, 마이클 필립
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 54 항

(54) 발명의 명칭 **알파-1-항트립신 결핍증(AATD)의 치료를 위한 알파-1-항트립신 조절제로서의 인돌 유도체**

(57) 요 약

알파-1-항트립신 결핍증(AATD)의 치료를 위한 알파-1-항트립신 조절제로서의 인돌 유도체.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4162 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 11/00 (2018.01)
C07D 209/10 (2013.01)
C07D 209/20 (2013.01)
C07D 209/30 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)

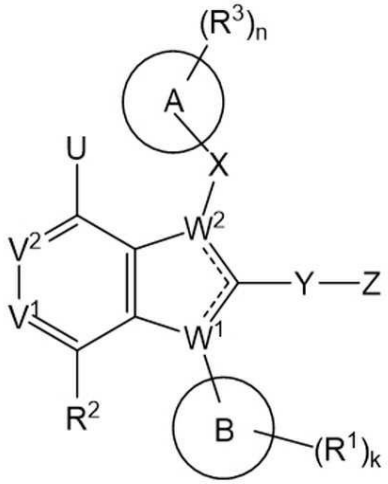
(72) 발명자
브로드니, 마이클 애런
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
누한트, 필립 마르셀
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
앨런, 에밀리 엘리자베스
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
피모냐리, 주니어, 로버트 프랜시스
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
재키, 마리엄
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
보이드, 마이클 존
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
디닌저, 데이비드 디.
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
장, 후
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
떵, 홍뽀
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
콜리어, 필립 노엘
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
맥스웰, 브래드
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
월, 네이슨 디.
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
론킨, 스티븐 엠.
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
왕, 지앤
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
탕, 싱
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
플레밍, 가브리엘 사이먼
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
존스, 피터
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
바우처, 다이앤 마리
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
패닝, 리브 티.디.
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
홀, 에이미 비.
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
헐리, 데니스 제임스
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
존슨, 주니어, 맥아더
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
맥스웰, 존 패트릭
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
스웨트, 레베카 제인
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
태플리, 티모시 루이스
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
탐슨, 스티븐 에이.
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
다마네즈, 베로니크
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
코트렐, 케빈 마이클
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
반다라즈, 어풀 키르티
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

명 세 서

청구범위

청구항 1

다음의 구조식으로 표시되는 화합물:



(I)

이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 식 중:

------ 는 두 가지 경우 각각에 단일 결합 또는 이중 결합이고, 하나가 단일 결합인 경우 다른 하나는 이중 결합이며;

V^1 및 V^2는 각각 독립적으로 N 또는 $-CR^2$이고;

W^1 및 W^2는 각각 독립적으로 N 또는 C이고, W^1 및 W^2 중 하나가 N인 경우이고 다른 하나는 C이며;

U는 수소, -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, 또는 할로겐이고;

X는 부재하거나 결합, $-(CR^aR^b)_p-$, 또는 $-SO_2-$이고;

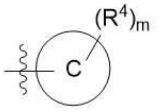
Y는 부재하거나 결합, $-(CR^cR^d)_q-$, -C(=O)-, 또는 $-SO_2-$이고;

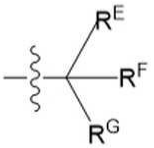
R^a 및 R^b는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

R^c 및 R^d는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

고리 A는 C_3-C_{12} 카보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 또는 C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고; W^1이 N이고 W^2가 C인 경우, **고리 A**는 1,5,6,7-테트라하이드로-4*H*-인돌-4-오닐 또는 이의 호변이성질체가 아니고;

고리 B는 C_4-C_{12} 시클로알킬, C_6 또는 C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 또는 벤질이고;





Z는 또는 이며; 식 중:

고리 C는 C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 또는 C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

고리 C가 페닐인 경우, 페닐은 R^4로 치환되고; **고리 C**가 페닐인 경우, Y는 $-SO_2-$일 수 없고;

고리 B가 벤질인 경우, **고리 C**는 피리디닐 또는 인돌릴일 수 없고;

R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-CR^p(=N)OR^s$, $-NR^pC(=O)R^s$, $-NR^pC(=O)OR^s$, $-NR^pC(=O)NR^qR^r$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, 또는 $-OC(=O)NR^pR^q$이고; 식 중:

R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐은 시아노, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-NR^pC(=O)R^s$, $-NR^pC(=O)OR^s$, $-NR^pC(=O)NR^qR^r$, $-NR^pS(=O)_rR^s$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, $-OC(=O)OR^s$, $-OC(=O)NR^pR^q$, $-S(=O)_rR^s$, 및 $-S(=O)_rNR^pR^q$로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

R^p, R^q, 및 R^r은 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고; 식 중:

R^p, R^q, 및 R^r 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, C_1-C_3 알콕시, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되며;

R^p, R^q, 및 R^r 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬 또는 3원 내지 6원 세테로시클릴은 할로겐, 시아노, -OH, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^s는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

R^s의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되며;

R^s의 C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕실, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^1은 할로겐, 시아노, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, 또는 $-O-(C_3$-C_6 시클로알킬)이고;

R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬,

C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, $-NR^hR^i$, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

R^2의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 시클로알킬은 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_sR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_sR^k$, 및 $S(=O)_sNR^hR^i$로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

R^h, R^i, 및 R^j는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고; 식 중:

R^h, R^i, 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^h, R^i, 및 R^j 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^k는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

$-OR^k$는 -OH일 수 없고;

R^k의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^k의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$- C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^3 및 R^4는 각각의 경우에 각각 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_tR^y$, $-NR^vR^w$, $-NR^vC(=O)R^y$, $-NR^vC(=O)OR^y$, $-NR^vC(=O)NR^wR^x$, $-NR^vS(=O)_tR^y$, $-OR^y$, $-OC(=O)R^y$, $-OC(=O)OR^y$, $-OC(=O)NR^vR^w$, $-S(=O)_tR^y$, $-S(=O)_tNR^vR^w$, $-S(=O)_tNR^vC(=O)R^y$, $-P(=O)R^zR^z$, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

R^3 및 R^4 중 어느 하나의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 시클로알킬은 시아노, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-NR^vR^w$, $-NR^vC(=O)R^y$, $-NR^vC(=O)OR^y$, $-NR^vC(=O)NR^wR^x$, $-NR^vS(=O)_tR^y$, $-OR^y$, $-OC(=O)R^y$, $-OC(=O)OR^y$, $-OC(=O)NR^vR^w$, $-S(=O)_tR^y$, 및 $-S(=O)_tNR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-

C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중

R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^y의 C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, -NH_2, NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^z는 각각의 경우에 독립적으로 C_1-C_2 알킬, -OH, 또는 -O(C_1-C_2 알킬)이고;

k는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

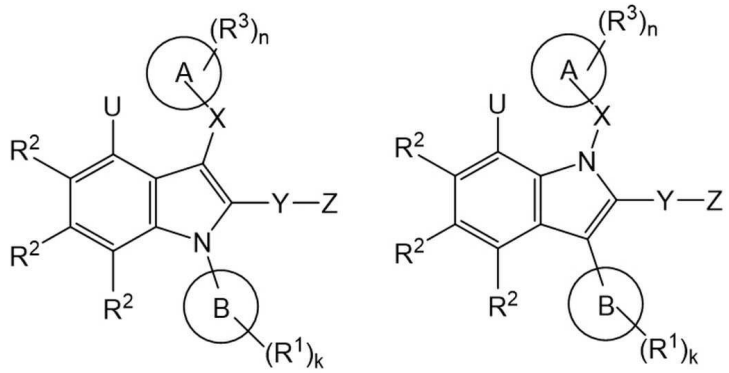
m 및 **n**은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

p, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이며;

q는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수인, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 구조식 중 하나로 표시되며:



(IIa) (IIb)

식 중:

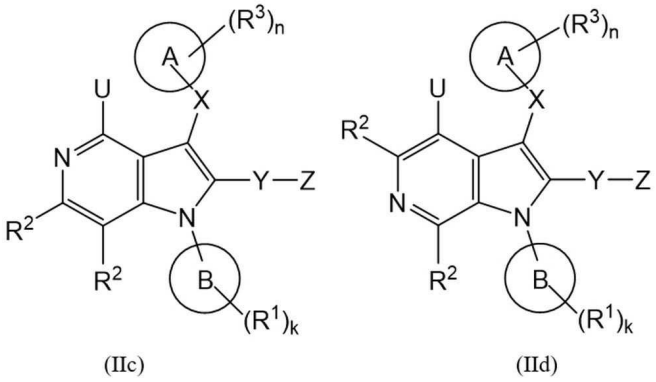
U는 -OH, -CH_3, -NH_2, F, 또는 Cl이고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질

체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

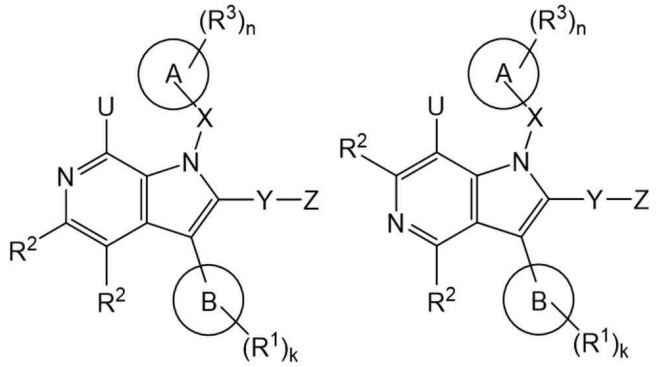
청구항 3

제1항에 있어서, 하기 구조식 중 하나로 표시되며:



(IIc)

(IId)



(IIe)

(IIf)

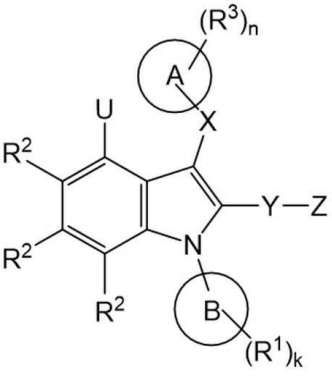
식 중:

U는 -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, F, 또는 Cl이고;

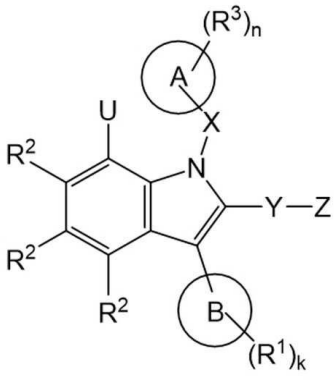
식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 구조식 중 하나로 표시되며:



(IIIa)



(IIIb)

식 중:

U는 -OH 또는 $-NH_2$이고;

고리 A는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5원 내지 9원 헤테로아릴이고;

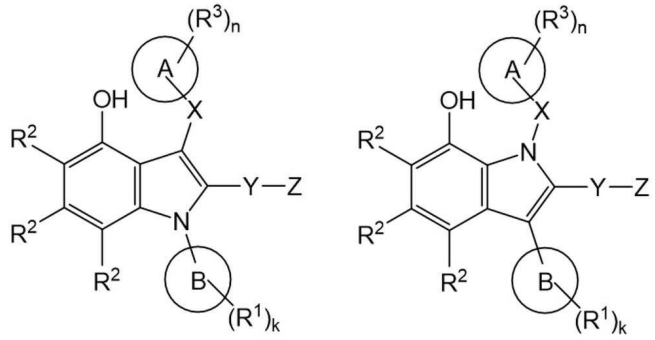
고리 B는 R^1로 치환되고 **고리 B**는 C_4-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

Z가 R^4 로 임의 치환된 **고리 C**인 경우, **고리 C**는 C_4-C_8 시클로알킬, 4원 내지 8원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 또는 제2항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항, 제2항, 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조식 중 하나로 표시되며:

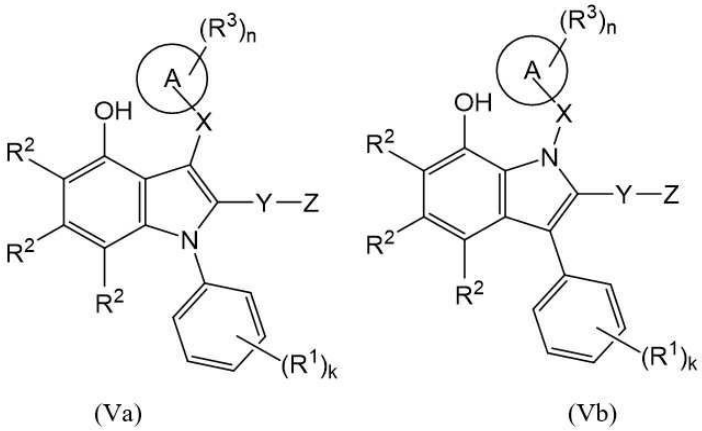


식 중:

고리 B는 R^1로 치환되고, **고리 B**는 시클로헥실, 페닐, 피리디닐, 또는 벤질이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항, 제2항, 및 제4항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항, 제2항, 제4항, 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조식으로 표시되며:



식 중:

R^1은 할로겐, 시아노, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_1-C_2 알콕시이고;

k는 1 및 2으로부터 선택된 정수이고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항, 제2항, 제4항, 제5항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 시아노, F, Cl, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^1은 F이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 부재하거나 결합, $-(CR^aR^b)-$, 또는 $-SO_2-$이고;

R^a 및 R^b는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, X는 부재하거나 결합, $-CH_2-$, 또는 $-SO_2-$이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

Y는 부재하거나 결합, $-(CR^cR^d)_q-$, $-C(=O)-$, 또는 $-SO_2-$이고;

R^c 및 R^d는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, q는 1 및 2로부터 선택된 정수이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 부재하거나 결합, $-CH_2-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(=O)-$, 또는 $-SO_2-$이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에서

정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

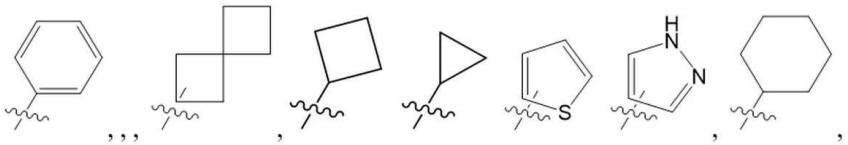
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 1 내지 3개의 산소 원자를 함유하는 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 O 및 N으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 9원 헤테로아릴이며; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

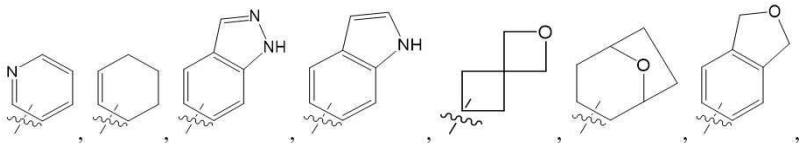
청구항 15

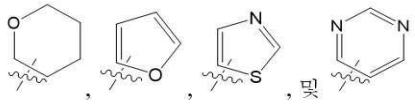
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카르보시클릴, 1개 또는 2개의 산소 원자를 함유하는 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 질소 원자 또는 1개 또는 2개의 산소 원자를 함유하는 5원 내지 9원 헤테로아릴이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는





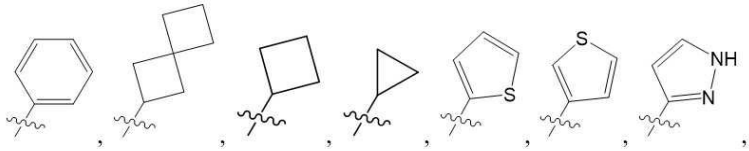

및

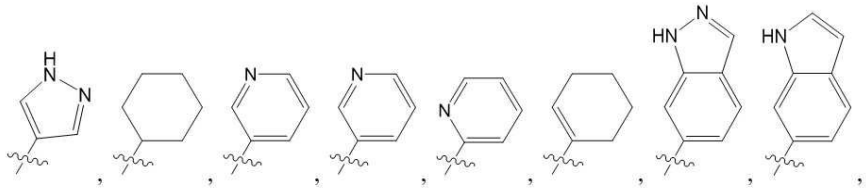
으로부터 선택되고;

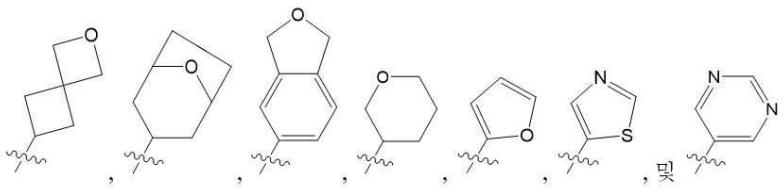
식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는






, 및 으로부터 선택되고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

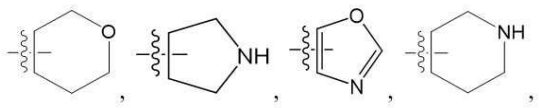
청구항 18

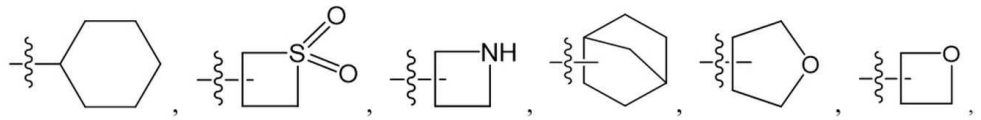
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, **Z**는 **고리 C**이고, **고리 C**는 **R4**로 임의 치환되고, **고리 C**는 C_4-C_8 시클로알킬; O, N, 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 8원 헤테로시클릴; 페닐; 또는 O 및 N으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이고;

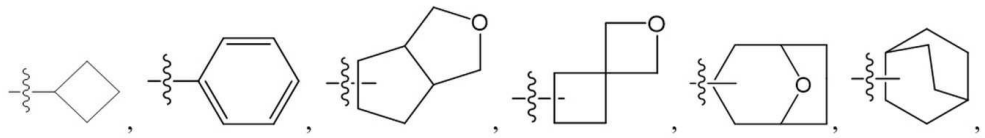
식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

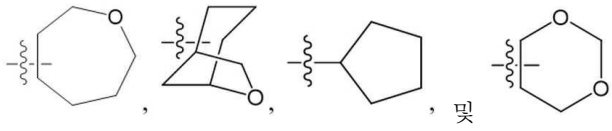
청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, **Z**는 **고리 C**이고, **고리 C**는 R^4로 임의 치환되고, **고리 C**는


,


,

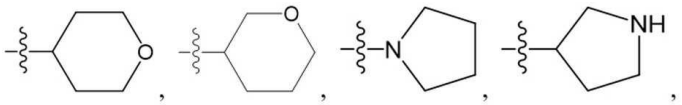

,

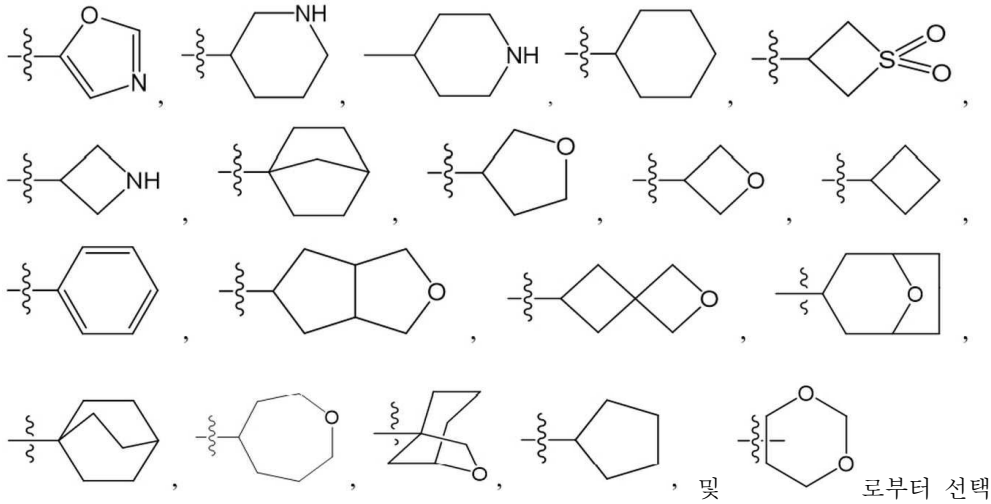

, 및 로부터 선택되고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, **Z**는 **고리 C**이고, **고리 C**는 $(R^4)_o$로 임의 치환되고, **고리 C**는


,



, 및 로부터 선택되고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노 (-C≡N), C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-CR^p(=N)OR^s$, 또는 $-OR^s$이고; 식 중:

R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, $-OC(=O)OR^s$, $-OC(=O)NR^pR^q$, 및 $-S(=O)_2R^s$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

R^p 및 R^q는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

R^p 및 R^q 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, 및 -OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^p 및 R^q 중 어느 하나의 C_3-C_5 시클로알킬 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, 및 -OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^s는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중 R^s의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

R^s의 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, Cl, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, $-C(=O)NR^pR^q$, $-CR^p(=N)OR^s$, 또는 $-OR^s$이고; 식 중:

R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 시아노, $-C(=O)NR^pR^q$, $-OR^s$, $-OC(=O)NR^pR^q$, 및 $-S(=O)_2R^s$로부터 선택

된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

R^p 및 R^q는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 시클로펜틸, 또는 테트라하이드로푸라닐이고; 식 중:

R^p 및 R^q 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 F 및 Cl로부터 선택된 1개 내지 3개의 할로겐 기로 임의 치환되고;

R^s는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 피리디닐, 또는 피리미디닐이고; 식 중:

R^s의 C_1-C_2 알킬은 F 및 Cl로부터 선택된 1개 내지 3개의 할로겐 기로 임의 치환되고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, -OH, $-CH(OH)CH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=N)OCH_3$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CH_2CN$, $-(CH_2)_2CN$, $-CH_2OH$, $-C_2H_5$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC_2H_5$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-(CH_2)_2OCHF_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2S(=O)_2CH_3$, $-(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$, $-CH_2(O)C(=O)NHCH_3$, $-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$,$-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$, $-CH_2(O)C(=O)NH$(시클로펜틸), $-CH_2(O)C(=O)NH$(테트라하이드로푸라닐), $-CH_2(O)$(피리딘-2-일), 또는 $-CH_2(O)$(피리미딘-2-일)이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

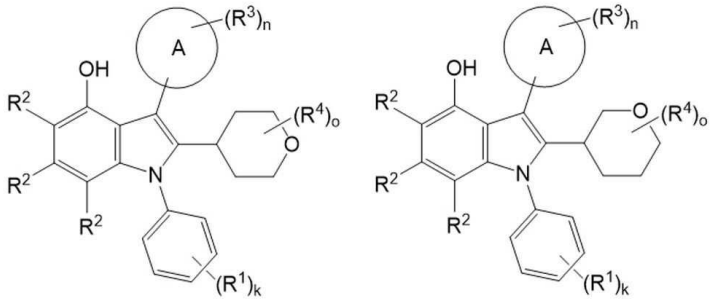
청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, 또는 $-CH_2OCH_3$이고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

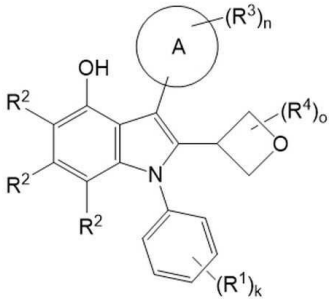
청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조식 중 하나로 표시되며:

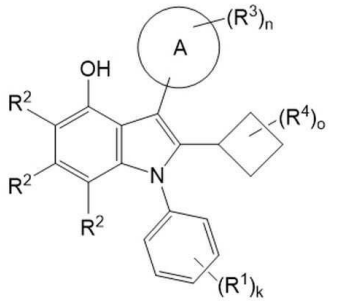


(VIa)

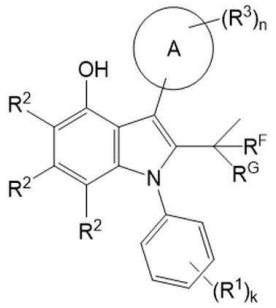
(VIb)



(VIc)



(VId)

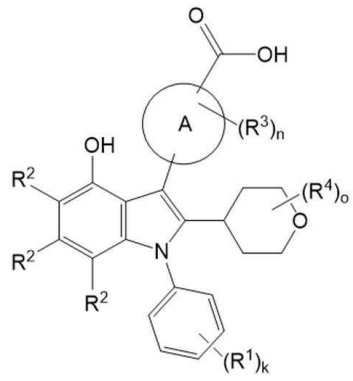


(VIe);

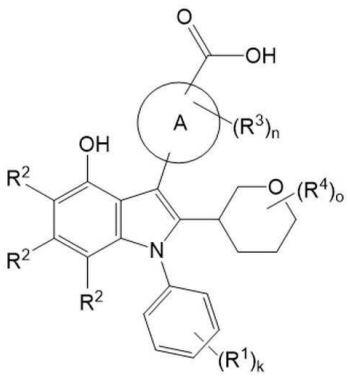
식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

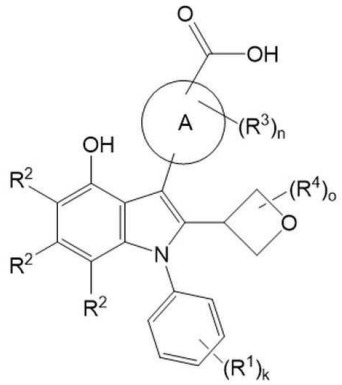
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조식 중 하나로 표시되며:



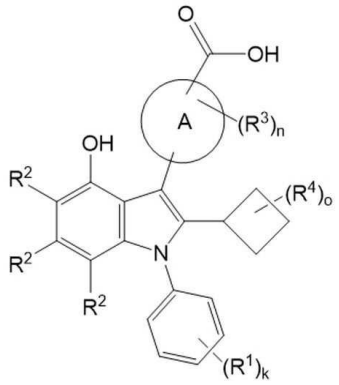
(VIIa)



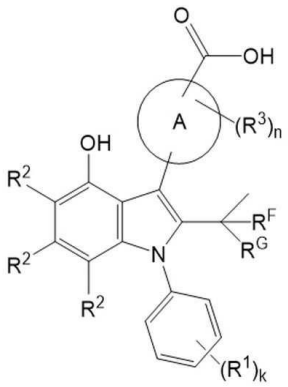
(VIIb)



(VIIc)



(VIId)

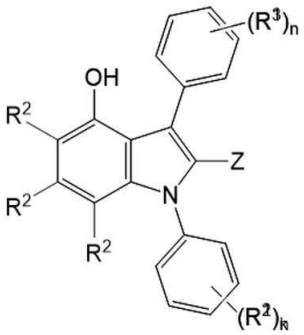


(VIIe);

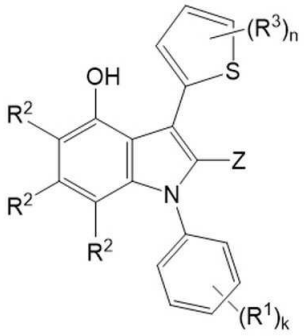
식 중 **n**은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 27

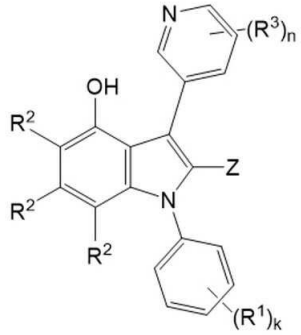
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조식 중 하나로 표시되며:



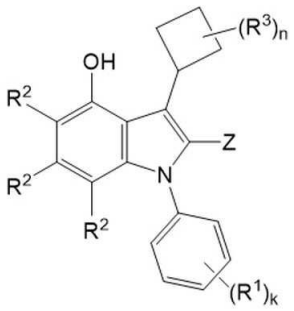
(VIIIa)



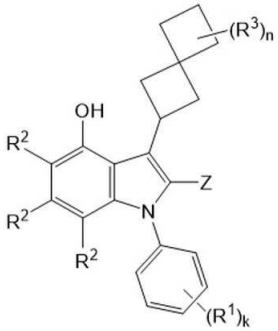
(VIIIb)



(VIIIc)



(VIIId)

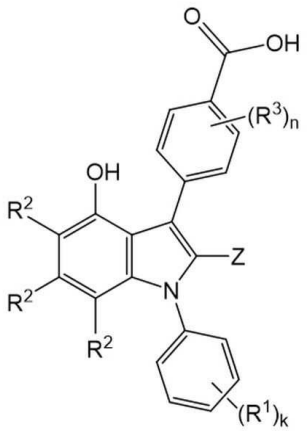


(VIIIe);

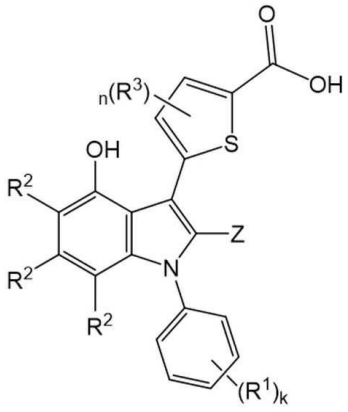
식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 28

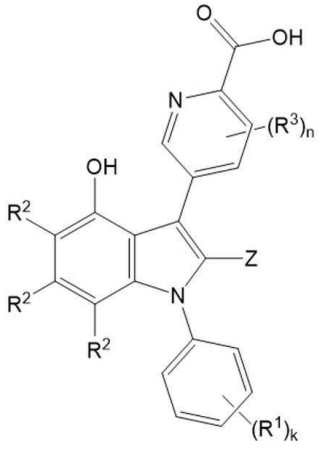
제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조식 중 하나로 표시되며:



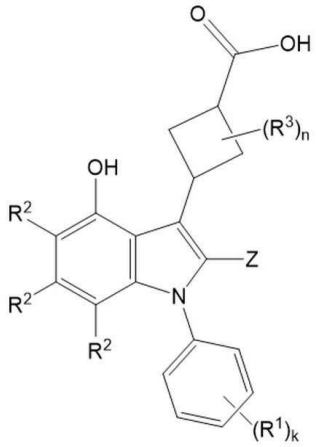
(IXa)



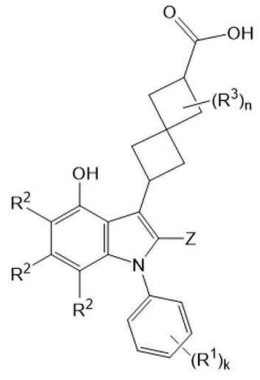
(IXb)



(IXc)



(IXd)



(IXe);

식 중 **n**은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, $\mathbf{R}^2$는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬(시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬,

$-NR^hR^i$, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고; 식 중, R^h 및 R^i는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_4 알킬(시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-NR^hR^i$, 또는 C_3-C_5 시클로알킬이고; 식 중, R^h 및 R^i는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 각각의 경우에 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_2 알킬(-OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_1-C_2 할로알킬, $-NR^hR^i$, 또는 C_3-C_4 시클로알킬이고; 식 중 R^h 및 R^i는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 $-CH_3$이고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, 시아노, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-NH_2$, 또는 시클로프로필이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$, $-NR^vR^w$, $-OR^y$, $-S(=O)_2R^y$, $-S(=O)_2NR^vR^w$, $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$, 또는 $-P(=O)R^zR^z$이고; 식 중:

R^3의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-OR^y$, $-C(=O)OR^y$, 및 $-NR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_2 알킬이고; 식 중 R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이고; 식 중:

R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^y의 5원 또는 6원 헤테로시클릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에서 정의된 것과

같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$, $-NR^vR^w$, $-OR^y$, $-S(=O)_2R^y$, $-S(=O)_2NR^vR^w$, $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$, 또는 $-P(=O)R^zR^z$이고; 식 중:

R^3의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-OR^y$, 및 $-C(=O)OR^y$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; 식 중 R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 -OH로 임의 치환되고;

R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 6원 헤테로시클릴이고; 식 중:

R^y의 C_1-C_2 알킬은 -OH 및 $-C(=O)OH$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^y의 6원 헤테로시클릴은 -OH 및 $-C(=O)OH$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^z는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, -OH, 또는 $-OCH_3$이고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$, $-NR^vR^w$, $-OR^y$, $-S(=O)_2R^y$, $-S(=O)_2NR^vR^w$, $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$, 또는 $-P(=O)R^zR^z$이고; 식 중:

R^3의 C_1-C_2 알킬은 -OH 및 $-C(=O)OR^y$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_2 알킬이고; 식 중 R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 -OH로 임의 치환되고;

R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 테트라하이드로-2H-피라닐이고; 식 중:

R^y의 C_1-C_2 알킬은 $-C(=O)OH$로 임의 치환되고;

R^y의 테트라하이드로-2H-피라닐은 -OH 및 $-C(=O)OH$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^z는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$ 또는 -OH이고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 F, Cl, 시아노, -OH, =O, $-CH_3$,

$-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_3CN$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(=O)CHCH_3OH$, -COOH, -C(=O)O(2-테트라하이드로-2H-피라닐), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_2)_2OH$, -C(=O)NHOH, $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-OCH_2COOH$, $NHS(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)CH_3$, 또는 $-P(=O)(CH_3)_2$이고; 식 중 -C(=O)O(2-테트라하이드로-2H-피라닐) 내 2-테트라하이드로-2H-피라닐은 -OH 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 치환되고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 37

제1항 내 지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-OR^y$, 또는 $-S(=O)_2R^y$이고; 식 중:

R^4의 C_1-C_6 알킬은 시아노, $-OR^y$, $-C(=O)OR^y$, 및 $-NR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

R^v 및 R^w는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소 및 C_1-C_4 알킬이고; 식 중:

R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-OR^y$, 또는 $-S(=O)_2R^y$이고; 식 중:

R^4의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-OR^y$, $-C(=O)OR^y$, 및 $-NR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

R^v 및 R^w는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소 및 C_1-C_2 알킬이고; 식 중:

R^y의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

식 중 o는 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 시아노, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 알콕시, C_1-C_2 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-OR^y$, 또는 $-S(=O)_2R^y$이고; 식 중:

R^4의 C_1-C_2 알킬은 시아노, -OH, 또는 $-OCH_3$으로 임의 치환되고;

R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소 또는 C_1-C_2 알킬이고; 식 중:

R^y의 C_1-C_2 알킬은 $-OCH_3$으로 임의 치환되고;

식 중 o는 0 및 1로부터 선택된 정수이고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 시아노, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, -COOH, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)CH_2OCH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $S(=O)_2C_2H_5$, 또는 $S(=O)_2CF_3$이고;

식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, U는 -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, 또는 할로겐이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 42

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, U는 -OH이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 43

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, U는 할로겐이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 44

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, U는 플루오로이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 45

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, U는 수소이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 46

화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 및 화합물 P1~P225로부터 선택된 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 상기 화합물, 호변이성질체, 및 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 47

화합물 1~457로부터 선택된 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및

상기 화합물, 호변이성질체, 및 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 48

화합물 458~532로부터 선택된 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 상기 화합물, 호변이성질체, 및 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 49

화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32로부터 선택된 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 상기 화합물, 호변이성질체, 및 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 50

화합물 P1~P225로부터 선택된 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 상기 화합물, 호변이성질체, 및 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물, 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 52

알파-1 항트립신(AAT) 결핍증을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량, 또는 제51항에 따른 약학적 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 53

알파-1 항트립신(AAT) 활성을 조절하는 방법으로서, 상기 방법을 제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량, 또는 제51항에 따른 약학적 조성물의 치료적 유효량과 상기 AAT를 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 상기 치료적 유효량은 AAT 증강 요법 및/또는 AAT 대체 요법과 병용으로 투여되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2020년 4월 3일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/004,717호의 우선권의 이익을 주장하며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0002] 본 개시는 알파-1 항트립신(AAT) 활성을 조절할 수 있는 화합물, 및 하나 이상의 이러한 화합물을 투여함으로써 알파-1 항트립신 결핍증(AATD)을 치료하는 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0003] AATD는 AAT의 낮은 순환 수준을 특징으로 하는 유전적 장애이다. AATD에 대한 치료법이 존재하지만, 현재로서는 완전한 치유책이 없다. AAT는 주로 간 세포에서 생산되어 혈액 내로 분비되지만, 폐 상피 세포 및 특정 백혈구 세포를 포함하는 다른 세포 유형에 의해서도 만들어된다. AAT는 염증 세포에 의해 분비되는 여러가지 세린 프로테아제(특히 호중구 엘라스타아제[NE], 프로테이나제 3, 및 카텝신 G)를 억제하므로, 특히 염증 기간 동안 폐와 같은 기관을 프로테아제-유도 손상으로부터 보호한다.

[0004] AATD와 가장 흔히 연관된 돌연변이는 AAT 단백질을 암호화하는 SERPINA1 유전자에서 리신과 글루탐산(E342K)의 치환을 수반한다. Z 대립유전자의 Z 돌연변이로서 알려진 이러한 돌연변이는 번역된 단백질의 잘못 접힘을 초래

하므로, 단백질이 혈류 내로 분비되지 않고 생산 세포 내에서 중합화될 수 있다. 결과적으로, Z 대립유전자 (*PiZZ*)에 대해 동형접합성인 개체에서 순환하는 AAT 수준이 현저하게 감소되고; 돌연변이 Z AAT 단백질의 약 15%만이 정확하게 접히고 세포에 의해 분비된다. Z 돌연변이의 추가적인 중요성은, 분비된 Z-AAT가 야생형 단백질에 비해 활성을 감소시켰다는 것이며, 정상 항프로테아제 활성의 경우 40% 내지 80%를 감소시켰다(미국 흉부학회/유럽 호흡기 학회, Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(7):818-900; 및 Ogushi 등의 J Clin Invest. 1987;80(5):1366-74).

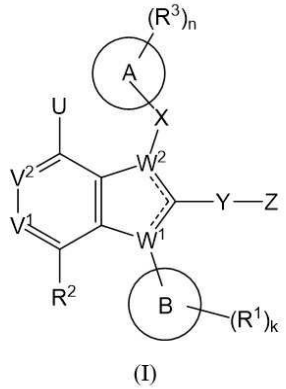
[0005] 중합화된 Z-AAT 단백질이 간세포 내에 축적되면 세포독성 기능이 획득되는데, 이는 추후에 간경화증 또는 간암의 원인이 될 수 있고, 환자의 12%에서 신생아 간 질환을 초래할 수 있다. 이러한 축적은 자발적으로 사라질 수 있지만, 소수의 소아에서 치명적일 수 있다. 순환하는 AAT의 결핍은 프로테아제 활성 조절 장애를 초래하고, 이는 시간 경과에 따라 폐 조직을 분해하여 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)의 한 형태인 폐기종을 초래한다. 이러한 효과는 *PiZZ* 개체에서 심하게 나타나며, 일반적으로는 중년기에 나타나 삶의 질 저하시키고 수명을 단축(평균 68세)시킨다(Tanash 등의 문헌[Int J Chron Obstruct Pulm Dis. 2016;11:1663-9). 이 효과는 흡연자인 *PiZZ* 개체에서 더 두드러지며, 수명을 훨씬 더 단축시킨다(58세). (Piitulainen 및 Tanash의 문헌[COPD 2015;12(1):36-41]). *PiZZ* 개체는 임상적으로 관련된 AATD 폐 질환을 가진 개체의 대부분을 차지한다. 따라서, AATD에 대한 추가적이고 효과적인 치료제가 필요하다.

[0006] 보다 온화한 형태의 AATD는 Z-대립유전자가 S-대립유전자와 합쳐진 SZ 유전자형과 연관된다. S 대립유전자는 순환하는 AAT의 수준이 다소 감소한 것과 연관되지만, 간 세포에서 세포독성을 야기하지는 않는다. 그 결과는 임상적으로 유의한 폐 질환이지만 간 질환은 아니다. (Fregonese 및 Stolk의 문헌[Orphanet J Rare Dis. 2008;33:16]). ZZ 유전자형과 마찬가지로, SZ 유전자형을 가진 대상체에서 순환하는 AAT의 결핍은 프로테아제 활성 조절 장애를 초래하며, 이는 시간 경과에 따라 폐 조직을 분해하여, 특히 흡연자에서 폐기종을 초래할 수 있다.

[0007] 유의한 폐 또는 간 질환이 발병했거나 발병 징후를 보이는 AAT 결핍 개체에 대한 현재의 표준 치료는 증강 요법(augmentation therapy) 또는 단백질 대체 요법이다. 증강 요법은 풀링된 공여자 혈장으로부터 정제한 인간 AAT 단백질 농축물을 투여하여 소실된 AAT를 증강시키는 것을 포함한다. 혈장 단백질의 주입은 생존률을 개선하거나 폐기종 진행 속도를 늦추는 것으로 나타났지만, 까다로운 병태(예컨대 활성 폐 감염 기간)에 대해서도 증강 요법이 일반적으로 충분한 것은 아니다. 유사하게, 단백질 대체 요법이 질환의 진행을 지연시키는 데 있어서 유망한 것으로 보이지만, 증강 요법은 환자에서 AAT의 정상적인 생리학적 조절을 회복시키지 못하고, 효능을 입증하기가 어려웠다. 또한, 증강 요법은 치료를 위해 매주 방문을 필요로 하며, 증강 요법은 Z 대립유전자의 독성 기능 획득에 의해 유발되는 간 질환을 해결할 수 없다. 따라서, AATD에 대한 새롭고 보다 효과적인 치료제에 대한 지속적인 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0008] 본 개시의 일 양태는 AATD의 치료에 사용될 수 있는 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)을 비롯하여 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 이들 화합물, 호변이성질체, 또는 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 예를 들어, 식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염은 다음과 같이 도시될 수 있으며:



(I)

[0009]

[0010] 식 중:

[0011] ┅┅ 는 두 가지 경우 각각에 단일 결합 또는 이중 결합이고, 하나가 단일 결합인 경우 다른 하나는 이중 결합이며;

[0012] V^1 및 V^2는 각각 독립적으로 N 또는 $-CR^2$이고;

[0013] W^1 및 W^2는 각각 독립적으로 N 또는 C이고, W^1 및 W^2 중 하나가 N인 경우이고 다른 하나는 C이며;

[0014] U는 수소, -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, 또는 할로겐이고;

[0015] X는 부재하거나 결합, $-(CR^aR^b)_p-$, 또는 $-SO_2-$이고;

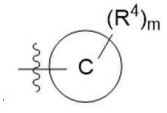
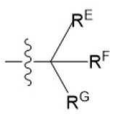
[0016] Y는 부재하거나 결합, $-(CR^cR^d)_q-$, -C(=O)-, 또는 $-SO_2-$이고;

[0017] R^a 및 R^b는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

[0018] R^c 및 R^d는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

[0019] **고리 A**는 C_3-C_{12} 카보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 또는 C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고; W^1이 N이고 W^2가 C인 경우, **고리 A**는 1,5,6,7-테트라하이드로-4*H*-인돌-4-오닐 또는 이의 호변이성질체가 아니고;

[0020] **고리 B**는 C_4-C_{12} 시클로알킬, C_6 또는 C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

[0021] Z는  또는  이며; 식 중:

[0022] **고리 C**는 C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 또는 C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0023] **고리 C**가 페닐인 경우, 페닐은 R^4로 치환되고; **고리 C**가 페닐인 경우, Y는 $-SO_2-$일 수 없고;

[0024] **고리 B**가 벤질인 경우, **고리 C**는 피리디닐 또는 인돌릴일 수 없고;

[0025] R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6

할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-CR^p(=N)OR^s$, $-NR^pC(=O)R^s$, $-NR^pC(=O)OR^s$, $-NR^pC(=O)NR^qR^r$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, 또는 $-OC(=O)NR^pR^q$이고; 식 중:

[0026] R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐은 시아노, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-NR^pC(=O)R^s$, $-NR^pC(=O)OR^s$, $-NR^pC(=O)NR^qR^r$, $-NR^pS(=O)_rR^s$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, $-OC(=O)OR^s$, $-OC(=O)NR^pR^q$, $-S(=O)_rR^s$, 및 $-S(=O)_rNR^pR^q$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0027] R^p, R^q, 및 R^r 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, C_1-C_3 알콕시, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되며;

[0028] R^p, R^q, 및 R^r 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬 또는 3원 내지 6원 세테로시클릴은 할로겐, 시아노, -OH, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0029] R^s는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0030] R^s의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되며;

[0031] R^s의 C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0032] R^1은 할로겐, 시아노, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, 또는 $-O-(C_3$-C_6 시클로알킬)이고;

[0033] R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0034] R^2의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 시클로알킬은 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_sR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_sR^k$, 및 $S(=O)_sNR^hR^i$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0035] R^h, R^i, 및 R^j는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고; 식 중:

[0036] R^h, R^i, 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0037] R^h, R^i, 및 R^j 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$,

-C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0038] R^k는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0039] -OR^k는 -OH일 수 없고; R^k의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0040] R^k의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1- C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0041] R^3 및 R^4는 각각의 경우에 각각 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, -C(=O)R^y, -C(=O)OR^y, -C(=O)N$R^v$$R^w$, -C(=O)N$R^vOR^y$, -C(=O)N$R^v$S(=O)$_t$$R^y$, -N$R^v$$R^w$, -N$R^v$C(=O)$R^y$, -N$R^v$C(=O)O$R^y$, -N$R^v$C(=O)N$R^w$$R^x$, -N$R^v$S(=O)$_t$$R^y$, -O$R^y$, -OC(=O)$R^y$, -OC(=O)O$R^y$, -OC(=O)N$R^v$$R^w$, -S(=O)$_t$$R^y$, -S(=O)$_tNR^v$$R^w$, -S(=O)$_tNR^v$C(=O)$R^y$, -P(=O)$R^z$$R^z$, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0042] R^3 및 R^4 중 어느 하나의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 시클로알킬은 시아노, -C(=O)R^y, -C(=O)OR^y, -C(=O)N$R^v$$R^w$, -N$R^v$$R^w$, -N$R^v$C(=O)$R^y$, -N$R^v$C(=O)O$R^y$, -N$R^v$C(=O)N$R^w$$R^x$, -N$R^v$S(=O)$_t$$R^y$, -O$R^y$, -OC(=O)$R^y$, -OC(=O)O$R^y$, -OC(=O)N$R^v$$R^w$, -S(=O)$_t$$R^y$, 및 -S(=O)$_tNR^v$$R^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0043] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0044] R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0045] R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0046] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중

[0047] R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0048] R^y의 C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, -NH_2, NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시,

-C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0049] R^z는 각각의 경우에 독립적으로 C_1-C_2 알킬, -OH, 또는 -O(C_1-C_2 알킬)이고;

[0050] **k**는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

[0051] **m** 및 **n**은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

[0052] **p**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이며;

[0053] **q**는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이다.

[0054] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **U**는 -OH, -CH_3, -NH_2, 또는 할로겐이고, 다른 모든 변수는 식 (I)에 대해 정의된 것과 같다.

[0055] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **p**, **q**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이고, 다른 모든 변수는 식 (I)에 대해 정의된 것과 같다.

[0056] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, U는 -OH, -CH_3, -NH_2, 또는 할로겐이고, **p**, **q**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이고, 다른 모든 변수는 식 (I)에 대해 정의된 것과 같다.

[0057] 식 (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe), 및 (Xa)-(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe), 및 (IXa)-(IXe)의 화합물)은 AAT 활성의 조절제이다. 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe), 및 (Xa)-(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe), 및 (IXa)-(IXe)의 화합물)을 비롯하여 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 이들 화합물, 호변이성질체, 또는 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 AAT 기능 검정에서 시험했을 때 2.0 μM 이하의 EC_{50}을 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe), 및 (Xa)-(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe), 및 (IXa)-(IXe)의 화합물)을 비롯하여 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 이들 화합물, 호변이성질체, 또는 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 AAT 기능 검정에서 시험했을 때 0.5 μM 미만의 EC_{50}을 갖는다.

[0058] 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe), 및 (Xa)-(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe), 및 (IXa)-(IXe)의 화합물)을 비롯하여 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 이들 화합물, 호변이성질체, 또는 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 Z-AAT 엘라스타아제 활성 검정에서 시험했을 때 5.0 μM 이하의 IC_{50}을 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe), 및 (Xa)-(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe), 및 (IXa)-(IXe)의 화합물)을 비롯하여 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 이들 화합물, 호변이성질체, 또는 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 Z-AAT 엘라스타아제 활성 검정에서 시험했을 때 2.0 μM 미만의 IC_{50}을 갖는다.

[0059] 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)-(IIg), (IIIa)-(IIIc), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vc), (VIa)-(VIg), (VIIa)-(VIIg), (IXa)-(IXe), 및 (Xa)-(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)-(IIf), (IIIa)-(IIIb), (IVa)-(IVb), (Va)-(Vb), (VIa)-(VIe), (VIIa)-(VIIe), 및 (IXa)-(IXe)의 화합물)을 비롯하여 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 이들 화합물, 호변이성질체, 또는 중수소

화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 AAT 기능 검정에서 시험했을 때 2.0 μM 이하의 EC_{50}을 갖고, Z-AAT 엘라스타아제 활성 검정에서 시험했을 때 5.0 μM 이하의 IC_{50}을 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)을 비롯하여 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 이들 화합물, 호변이성질체, 또는 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 AAT 기능 검정에서 시험했을 때 0.5 μM 미만의 EC_{50}을 갖고, Z-AAT 엘라스타아제 활성 검정에서 시험했을 때 5.0 μM 이하의 IC_{50}을 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)을 비롯하여 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 이들 화합물, 호변이성질체, 또는 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 AAT 기능 검정에서 시험했을 때 2.0 μM 이하의 EC_{50}을 갖고, Z-AAT 엘라스타아제 활성 검정에서 시험했을 때 2.0 μM 미만의 IC_{50}을 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)을 비롯하여 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 이들 화합물, 호변이성질체, 또는 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 AAT 기능 검정에서 시험했을 때 0.5 μM 미만의 EC_{50}을 갖고, Z-AAT 엘라스타아제 활성 검정에서 시험했을 때 2.0 μM 미만의 IC_{50}을 갖는다.

[0060] 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)을 비롯하여 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 이들 화합물, 호변이성질체, 또는 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염이 AATD의 치료에 사용하도록 제공된다. 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457); 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31의 호변이성질체(예를 들어 화합물 1~457의 호변이성질체); 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체; 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되며, 이들 화합물은 AATD의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일 양태에서, 식 (I)의 화합물은 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되며, 이들 화합물은 AATD의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0061] 일부 구현예에서, 본 개시는 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다. 이들 조성물은 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분 및/또는 적어도 하나의 담체를 추가로 포함할 수 있다. 이들 조성물은 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이들 조성물은 적어도 하나의 담체를 추가로 포함할 수 있다. 이들 조성물은 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분 및 적어도 하나의 담체를 추가로 포함할 수 있다. 이들 조성물은 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분 또는 적어도 하나의 담체를 추가로 포함할 수 있다.

[0062] 일부 구현예에서, 본 개시는 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), (Xa)~(Xf), (XIa)~(Xe), 및 (XIIa)~(XIIe)의 화합물(예를 들어 식 (I),

(IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W32(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다. 이들 조성물은 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분 및/또는 적어도 하나의 담체를 추가로 포함할 수 있다.

[0063] 본 개시의 또 다른 양태는 AATD의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 적어도 하나의 이러한 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 ZZ 돌연변이를 보유한다. 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 SZ 돌연변이를 보유한다.

[0064] 일부 구현예에서, 상기 치료 방법은 적어도 하나의 추가 활성제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 적어도 하나의 추가 활성제는 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 동일한 약학적 조성물로 투여하거나, 별도의 조성물로서 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 적어도 하나의 추가 활성제와 함께, 동일한 약학적 조성물로 또는 별도의 조성물로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 ZZ 돌연변이를 보유한다. 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 SZ 돌연변이를 보유한다.

[0065] 일부 구현예에서, 상기 치료 방법은 적어도 하나의 추가 활성제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 적어도 하나의 추가 활성제는 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 동일한 약학적 조성물로 투여하거나, 별도의 조성물로서 투여되며, 여기서 추가 활성제는 건강한 인간 공여자 혈장에서 유래된 알파-1 항트립신 단백질(AAT)이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 적어도 하나의 추가 활성제와 함께 동일한 약학적 조성물로 또는 별도의 조성물로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 추가 활성제는 건강한 인간 공여자 혈장에서 유래된 알파-1 항트립신 단백질(AAT)이다.

[0066] 일부 구현예에서, 상기 치료 방법은 적어도 하나의 추가 활성제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 적어도 하나의 추가 활성제는 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I),

(IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 동일한 약학적 조성물로 투여하거나, 별도의 조성물로서 투여되며, 여기서 추가 활성제는 재조합 AAT이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 적어도 하나의 추가 활성제와 함께 동일한 약학적 조성물로 또는 별도의 조성물로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 추가 활성제는 재조합 AAT이다.

[0067] AAT를 조절하는 방법이 또한 제공되며, 상기 방법은 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, AAT를 조절하는 방법은 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 적어도 하나의 이러한 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0068] 본 개시의 또 다른 양태는 AATD의 치료에 사용될 수 있는 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32를 비롯하여 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 호변이성질체 및 화합물의 중수소화된 유도체, 및 이들 화합물, 호변이성질체, 또는 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0069] 일부 구현예에서, 본 개시는 식 (XIa)~(XIe) 및 (XIIa)~(XIIe)의 화합물(예를 들어 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 이들 조성물은 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분 및/또는 적어도 하나의 담체를 추가로 포함할 수 있다.

[0070] 본 개시의 다른 양태는 AATD를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 (XIa)~(XIe) 및 (XIIa)~(XIIe)의 화합물(예를 들어 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 적어도 하나의 이러한 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0071] 일부 구현예에서, 상기 치료 방법은 적어도 하나의 추가 활성제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 적어도 하나의 추가 활성제는 식 (XIa)~(XIe) 및 (XIIa)~(XIIe)의 화합물(예를 들어 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 동일한 약학적 조성물로 투여되거나, 별도의 조성물로서 투여된다. 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 ZZ 돌연변이를 보유한다. 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 SZ 돌연변이를 보유한다.

[0072] 일부 구현예에서, 상기 치료 방법은 적어도 하나의 추가 활성제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 적어도 하나의 추가 활성제는 식 (XIa)~(XIe) 및 (XIIa)~(XIIe)의 화합물(예를 들어 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 동일한 약학적 조성물로 투여되거나, 별도의 조성물로서 투여되며, 여기서 추가 활성제는 건강한 인간 공여자의 혈장에서 유래된 알파-1 항트립신 단백질(AAT)이다.

[0073] 일부 구현예에서, 상기 치료 방법은 적어도 하나의 추가 활성제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 적어도 하나의 추가 활성제는 식 (XIa)~(XIe) 및 (XIIa)~(XIIe)의 화합물(예를 들어 화합물

B1~B25 및 화합물 W1~W32)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 동일한 약학적 조성물로 투여되거나, 별도의 조성물로서 투여되며, 여기서 추가 활성제는 재조합 AAT이다.

[0074] AAT를 조절하는 방법이 또한 제공되며, 상기 방법은 식 (XIa)~(XIe) 및 (XIIa)~(XIIe)의 화합물(예를 들어 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0075] 또한, 요법에 사용하기 위한 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물), 및 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 일부 구현예에서, 요법에 사용하기 위한, 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

[0076] 또한, 요법에 사용하기 위한 약학적 조성물이 제공되며, 상기 약학적 조성물은 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물), 및 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 요법에 사용하기 위한 약학적 조성물이 제공되며, 상기 약학적 조성물은 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0077] 또한, 요법에 사용하기 위한 식 (XIa)~(XIe) 및 (XIIa)~(XIIe)의 화합물(예를 들어 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32), 및 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 일부 구현예에서, 요법에 사용하기 위한, 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

[0078] 또한, 요법에 사용하기 위한 약학적 조성물이 제공되며, 상기 약학적 조성물은 식 (XIa)~(XIe) 및 (XIIa)~(XIIe)의 화합물(예를 들어 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32), 및 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 요법에 사용하기 위한 약학적 조성물이 제공되며, 상기 약학적 조성물은 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0079] ***I. 정의***

[0080] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "AAT"는 알파-1 항트립신 또는 이의 돌연변이를 의미하며, 이에는 Z 돌연변이와 같은 AAT 유전자 돌연변이가 포함되지만 이에 한정되지는 않는다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "Z-AAT"는 Z 돌연변이를 갖는 AAT 돌연변이를 의미한다.

[0081] 본원에서 사용되는 바와 같이, "돌연변이(mutations)"는 *SERPINA1* 유전자(AAT를 암호화하는 유전자)에서의 돌연변이, 또는 유전자 서열의 변형이 AAT 단백질에 미치는 효과를 지칭할 수 있다. "*SERPINA1* 유전자 돌연변이"는 *SERPINA1* 유전자에서의 돌연변이를 지칭하고, "AAT 단백질 돌연변이"는 AAT 단백질의 아미노산 서열의 변경을 초래하는 돌연변이를 지칭한다. 유전자 결함 또는 돌연변이, 또는 일반적으로 유전자 내 뉴클레오티드의

변화는, 해당 유전자로부터 번역된 AAT 단백질에 돌연변이를 초래한다.

[0082] 본원에서 사용되는 바와 같이, 특정 유전자 돌연변이에 대해 "동형접합체"인 환자는 각각의 대립유전자 상에서 동일한 돌연변이를 갖는다.

[0083] 본원에서 사용되는 바와 같이, *PiZZ* 유전자형을 갖는 환자는 AAT 단백질에서의 Z 돌연변이에 대해 동형접합체인 환자이다.

[0084] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "AATD"는 AAT의 낮은 순환 수준을 특징으로 하는 유전적 장애인 알파-1 항트립신 결핍증을 의미한다.

[0085] 본 개시의 화합물을 지칭할 때의 용어 "화합물(compound)"은, 분자의 구성 원자 사이에서 동위원소 변이가 있을 수 있다는 것을 제외하고는, 입체이성질체의 집합체(예를 들어, 라세미체의 집합체, 시스/트랜스 입체이성질체의 집합체, 또는 (*E*) 및 (*Z*) 입체이성질체의 집합체)로서 달리 명시되지 않는 한, 동일한 화학 구조를 갖는 분자의 집합체를 지칭한다. 따라서, 표시된 중수소 원자를 함유하는 특정 화학 구조로 표시되는 화합물은 해당 구조 내의 지정된 중수소 위치 중 하나 이상에서, 수소 원자를 갖는 더 적은 양의 동위 이성질체(isotopologue)도 함유하게 된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 본 개시의 화합물 중 이러한 동위 이성질체의 상대적인 양은 화합물을 제조하는 데 사용되는 시약의 동위원소 순도, 및 화합물을 제조하는 데 사용되는 다양한 합성 단계에서 동위원소의 혼입 효율을 포함하는 다수의 인자에 따라 달라질 것이다. 그러나, 전술한 바와 같이, 이러한 동위 이성질체 전체의 상대적인 양은 화합물의 49.9% 미만일 것이다. 다른 구현예에서, 이러한 동위 이성질체 전체의 상대적인 양은 화합물의 47.5% 미만, 40% 미만, 32.5% 미만, 25% 미만, 17.5% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 3% 미만, 1% 미만, 또는 0.5% 미만일 것이다.

[0086] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있다. "임의 치환된(optionally substituted)"이라는 문구는 "치환되거나 치환되지 않은"이라는 문구와 상호 교환적으로 사용된다는 것을 이해할 것이다. 일반적으로, 용어 "치환된(substituted)"은 용어 "임의로(optionally)"가 선행하는지 여부와 상관없이, 주어진 구조 내의 수소 라디칼이 특정 치환기의 라디칼로 치환되는 것을 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 기의 각 치환 가능한 위치에서 치환기를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조에서 둘 이상의 위치가 지정된 군으로부터 선택된 둘 이상의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시에 의해 고려되는 치환기의 조합은 안정하거나 화학적으로 실현 가능한 화합물을 형성하는 것들이다.

[0087] 용어 "동위 이성질체(isotopologue)"는 화학 구조가 본 개시의 특이적 화합물과 그 동위원소 조성에 있어서만 상이한 종을 지칭한다. 또한, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 동위원소가 풍부한 하나 이상의 원자가 존재한다는 점에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 또한 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소로 수소가 치환된 것, 또는 ^{13}C 또는 ^{14}C로 탄소가 치환된 것을 제외하고, 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위에 포함된다.

[0088] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 상기 구조의 모든 이성질체 형태, 예를 들어, 라세미 혼합물, 시스/트랜스 이성질체, 기하학적(또는 입체) 이성질체, 예컨대 (Z) 및 (E) 이중 결합 이성질체 및 (*Z*) 및 (*E*) 입체 이성질체를 포함하는 것을 또한 의미한다. 따라서, 본 화합물의 기하학적 및 입체적 혼합물은 본 개시의 범위에 포함된다. 달리 언급되지 않는 한, 본 개시의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 개시의 범위에 포함된다.

[0089] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "호변이성질체(tautomer)"는 평형으로 함께 존재하는 화합물의 2개 이상의 이성질체 중 하나를 지칭하며, 분자 내의 원자 또는 기의 이동에 의해 쉽게 상호 교환된다.

[0090] "입체이성질체(stereoisomer)"는 거울상이성질체 및 부분 입체이성질체 둘 다를 지칭한다.

[0091] 본원에서 사용되는 바와 같이, "중수소화된 유도체(deuterated derivative)"는 기준 화합물과 동일한 화학 구조를 갖지만, 중수소 원자("D")로 대체된 하나 이상의 수소 원자를 갖는 화합물을 지칭한다. 합성에 사용된 화학물질의 기원에 따라 합성된 화합물에서 일부 천연 동위원소 풍부함이 발생한다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 이러한 변화에도 불구하고, 자연적으로 풍부한 안정한 수소 동위원소의 농도는 본원에 기술된 중수소화된 유도체의 안정한 동위원소 치환의 정도와 비교하여 작고 중요하지 않다. 따라서, 달리 언급되지 않는 한, 본 개시의 화합물의 "중수소화된 유도체"에 대한 참조가 이루어질 경우, 적어도 하나의 수소는 그의 천연 동위원소 풍부도(통상적으로 약 0.015%임)를 훨씬 초과하는 중수소로 치환된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 중수소화된 유도체

는 각각의 중수소 원자에 대해 적어도 3500개(각각의 지정된 중수소에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4500개(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000개(75% 중수소 혼입), 적어도 5500개(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000개(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3개(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7개(97% 중수소 혼입), 또는 적어도 6600개(99% 중수소 혼입)의 동위원소 풍부화 인자를 갖는다.

[0092] 본원에서 사용되는 용어 "동위원소 농축 계수(isotopic enrichment factor)"는 특정 동위원소의 동위원소성 풍부함과 천연 풍부함 간의 비율을 의미한다.

[0093] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은, 완전히 방향족이 아니면서 완전히 포화되거나, 하나 이상의 포화 단위를 함유할 수 있는, 직쇄(즉, 선형 또는 비분지형) 또는 분지형, 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소 사슬을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬기는 1 내지 12개의 알킬 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 10개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 구현예에서, 알킬기는 1 내지 8개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 구현예에서, 알킬기는 1 내지 6개의 알킬 탄소 원자를 함유하고, 다른 구현예에서 알킬기는 1 내지 4개의 알킬 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 구현예에서 알킬기는 1 내지 3개의 알킬 탄소 원자 및 1 내지 2개의 알킬 탄소 원자를 함유한다.

[0094] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬"은 1 또는 2 개의 탄소 원자가 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소 중 하나 이상으로 독립적으로 치환되는 지방족 기를 지칭한다. 헤테로알킬기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 분지형 또는 비분지형일 수 있다.

[0095] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄(즉, 선형 또는 비분지형), 분지형, 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소 사슬을 의미한다.

[0096] 용어 "시클로알킬", "환형 알킬", "카보시클릴", 및 "탄소환(carbocycle)"은 융합된 스피로환형 또는 가교된 단환 C_{3-9} 탄화수소, 또는 융합된 스피로환형, 또는 가교된 이환 또는 삼환 C_{8-14} 탄화수소로서 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 완전한 방향족이 아닌 탄화수소를 지칭하며, 여기서 상기 이환 고리 시스템 내의 개별 고리는 3 내지 9개의 구성원을 갖는다. 일반적으로, 시클로알킬은 완전히 포화되는 반면, 카보시클릴은 하나 이상의 불포화 단위를 함유할 수 있지만 방향족은 아니다. 일부 구현예에서, 시클로알킬 또는 탄소환 기는 3 내지 12개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 시클로알킬 또는 탄소환 기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 시클로알킬 또는 탄소환 기는 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다.

[0097] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로환", "헤테로시클릴", 또는 "헤테로환형"은 하나 이상의 고리 구성원이 헤테로원자인 융합된 스피로환형, 또는 가교된 비방향족 단환, 이환, 또는 삼환 고리 시스템을 지칭한다. 일부 구현예에서, "헤테로환", "헤테로시클릴", 또는 "헤테로환형" 기는 하나 이상의 고리 구성원이 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자인 3 내지 14개의 고리 구성원을 가지며, 시스템의 각 고리는 3 내지 9개의 고리 구성원을 함유한다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴은 3 내지 12개의 고리 구성원 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴은 3 내지 8개의 고리 구성원 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴은 3 내지 6개의 고리 구성원 원자를 함유한다.

[0098] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소 중 하나 이상을 의미한다(질소, 황, 인, 또는 규소의 임의의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 사차화된 형태; 또는 헤테로환 고리의 치환 가능한 질소, 예를 들어 (3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서의) N, (피롤리디닐에서의) NH, 또는 (N-치환된 피리디닐에서의) NR^+를 포함함).

[0099] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시"는 이전에 정의된 바와 같이 알킬기를 지칭하며, 여기서 산소 원자가 2개의 탄소 원자 사이에서 연결되는 경우, 알킬기의 하나의 탄소는 산소("알콕시") 원자로 각각 치환된다. "환형 알콕시"는 적어도 하나의 알콕시기를 포함하지만 방향족은 아닌 융합된 단환, 스피로환, 이환, 가교된 이환, 삼환, 또는 가교된 삼환 탄화수소를 지칭한다. 환형 알키옥시기의 비제한적인 예는 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 옥세타닐, 8-옥사바이시클로[3.2.1]옥타닐, 및 옥세파닐을 포함한다.

[0100] 용어 "할로알킬" 및 "할로알콕시"는 알킬 또는 알콕시를 의미하며, 경우에 따라, 이는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된다. 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다. 일부 구현예에서, 할로겐은 F, Cl, 및 Br로부터 선택된다. 할로알킬의 예는 $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CF_2-$, 및 퍼할로알킬(예: $-CF_2CF_3$)을 포함한다.

[0101] 본원에서 사용되는 바와 같이, "=O"는 옥소 기를 지칭한다.

[0102] 본원에서 사용되는 바와 같이, "시아노"기 또는 "니트릴"기는 $-C\equiv N$을 지칭한다.

[0103] 본원에서 사용되는 바와 같이, "하이드록시"기는 -OH를 지칭한다.

[0104] 본원에서 사용되는 바와 같이, "방향족 기" 또는 "방향족 고리"는 [4n+2] p 궤도 전자로 이루어진 탈국지화된 pi 전자 궤도를 갖는 접합된 평면형 고리 시스템을 함유하는 화학 기를 지칭하며, 여기서 n은 0 내지 6 범위의 정수이다. 방향족 기의 비제한적인 예는 아릴기 및 헤테로아릴기를 포함한다.

[0105] 용어 "아릴"은 총 5 내지 14개의 고리 구성원을 갖는 단환, 이환, 및 삼환 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 시스템 내의 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 시스템 내의 각 고리는 3 내지 7개의 고리 구성원을 함유한다. 일부 구현예에서, 아릴은 6 또는 10개의 탄소 원자를 함유한다. 아릴기의 비제한적인 예는 페닐 고리이다.

[0106] 용어 "헤테로아릴"은, 총 5 내지 10개의 고리 구성원을 갖는 단환, 이환, 및 삼환 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 시스템 내의 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 시스템 내의 적어도 하나의 고리는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하며, 시스템 내의 각 고리는 3 내지 7개의 고리 구성원을 함유한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 6개 또는 10개의 고리 원자를 함유한다.

[0107] 질소 함유기를 위한 유용한 보호기(예: 아민기)의 예는, 예를 들어, t-부틸 카바메이트(Boc), 벤질(Bn), 테트라하이드로피라닐(THP), 9-플루오레닐메틸 카바메이트(Fmoc), 벤질 카바메이트(Cbz), 아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 트리페닐메틸아민, 벤질리덴아민, 및 p-톨루엔설폰아미드를 포함한다. 이러한 아민 보호기를 추가하는 방법(일반적으로 "보호"로 지칭되는 과정) 및 제거하는 방법(일반적으로 "탈보호"로 지칭되는 과정)은 당업계에 잘 알려져 있고, 예를 들어, P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, 1994(그 전체가 참조로서 본원에 통합됨) 및 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)에서 이용할 수 있다.

[0108] 본 개시에서 사용될 수 있는 적절한 용매의 예는 물, 메탄올(MeOH), 에탄올(EtOH), 디클로로메탄 또는 "염화메틸렌"(CH_2Cl_2), 톨루엔, 아세토니트릴(MeCN), 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸 설폭시드(DMSO), 아세트산메틸(MeOAc), 아세트산에틸(EtOAc), 헵탄, 이소프로필 아세테이트(IPAc), *터트*-부틸 아세테이트(*t*-BuOAc), 이소프로필 알코올(IPA), 테트라하이드로푸란(THF), 2-메틸 테트라하이드로푸란(2-Me THF), 메틸 에틸 케톤(MEK), *터트*-부탄올, 디에틸 에테르(Et_2O), 메틸-*터트*-부틸 에테르(MTBE), 1,4-디옥산, 및 *N*-메틸 피롤리돈(NMP)을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다.

[0109] 본 개시에서 사용될 수 있는 적절한 염기의 예는 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데스-7-엔(DBU), 칼륨 터트-부톡시드(KOtBu), 탄산칼륨(K_2CO_3), *N*-메틸모폴린(NMM), 트리에틸아민(Et_3N; TEA), 디이소프로필-에틸 아민(*i*-Pr_2EtN; DIPEA), 피리딘, 수산화칼륨(KOH), 수산화나트륨(NaOH), 수산화리튬(LiOH), 및 메톡시드나트륨(NaOMe; $NaOCH_3$)를 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다.

[0110] 본 개시는 본 개시의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 화합물의 염은 산과 상기 화합물의 염기성 기(예: 아미노 작용기), 또는 염기와 상기 화합물의 산성 기(예: 카복실 작용기) 사이에서 형성된다.

[0111] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "약학적으로 허용 가능한(pharmaceutically acceptable)"은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 다른 포유동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 구성요소를 지칭하며, 합리적인 이익/위험 비율에 상응한다. "약학적으로 허용 가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 수용자에게 투여 시, 본 개시의 화합물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 임의의 비독성 염을 의미한다. 적절한 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, S. M. Berge 등의 문헌[*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, *66*, 1-19]에 기술되어 있는 것들이다.

[0112] 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하기 위해 일반적으로 사용되는 산은 이황화 수소(hydrogen bisulfide), 염산(hydrochloric acid), 하이드로브롬산(hydrobromic acid), 하이드로요오드산(hydroiodic acid), 황산(sulfuric acid), 및 인산(phosphoric acid)과 같은 무기산을 비롯하여, 파라-톨루엔설폰산(para-toluenesulfonic acid), 살리실산(salicylic acid), 타르타르산(tartaric acid), 바이타르타르산(bitartaric acid), 아스코르브산(ascorbic acid), 말레산(maleic acid), 베실산(besylic acid), 푸마르산(fumaric acid), 글루콘산(gluconic acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 포름산(포름산), 글루탐산(glutamic acid), 메탄설폰산(methanesulfonic acid), 에탄설폰산(ethanesulfonic acid), 벤젠설폰산(벤젠sulfonic acid), 젖산(lactic acid), 옥살산(oxalic acid), 파라-브로모페닐설폰산(para-브로모페닐sulfonic acid), 탄산(carbonic acid), 숙신산(succinic acid), 구연산(citric acid), 벤조산(벤조산), 및 아세트산(acetic acid)과 같은 유기산뿐만 아니라 관련된 무기산 및 유기산을 포함한다. 따라서, 이러한 약학적으로 허용 가능한 염은 황산염, 파이로황산염, 중황산염, 아황산염,

중아황산염, 인산염, 모노수소인산염, 이수소인산염, 메타인산염, 파이로인산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 아세테이트, 프로피온산염, 데칸산염, 카프릴산염, 아크릴산염, 포름산염, 이소부티르산염, 카프르산염, 헵탄산염, 프로피올산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 수베르산염, 세바스산염, 푸마르산염, 말레산염, 부틴-1,4-다이오에이트, 헥신-1, 6-다이오에이트, 벤조산염, 클로로벤조산염, 메틸벤조산염, 다이니트로벤조산염, 하이드록시벤조산염, 메톡시벤조산염, 프탈산염, 테레프탈산염, 설폰산염, 크실렌 설폰산염, 페닐아세트산염, 페닐프로피온산염, 페닐부티르산염, 구연산염, 젖산염, β-하이드록시부티르산염, 글리콜산염, 말레산염, 타르타르산염, 메탄설폰산염, 프로판설폰산염, 나프탈렌-1-설폰산염, 나프탈렌-2-설폰산염, 만델산염, 및 기타 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 산 부가염은 염산 및 브롬화수소산과 같은 무기산으로 형성된 것들, 및 말레산과 같은 유기산으로 형성된 것들을 포함한다.

[0113] 적절한 염기로부터 유래된 약학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄, 및 $N^{+}(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 본 개시는 또한 본원에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소 함유 기의 사차화를 고려한다. 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염의 적절한 비제한적인 예는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 추가적인 비제한적인 예는 암모늄, 사차 암모늄, 및 할로겐화물, 수산화물, 카복실레이트, 황산염, 인산염, 질산염, 저급 알킬 설폰산염, 및 아릴 설폰산염과 같은 반대 이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 적절한 비제한적인 예는 베실산염 및 글루코사민 염을 포함한다.

[0114] 용어 "환자(patient)" 및 "대상체(subject)"는 상호 교환적으로 사용되며 인간을 포함하는 동물을 지칭한다.

[0115] 용어 "유효 투여량(effective dose)", "유효량(effective amount)", "치료적 유효 투여량(therapeutically effective dose)", 및 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 원하는 효과(예: AATD 또는 AATD의 증상을 개선하는 것, AATD의 중증도 또는 AATD의 증상을 완화시키는 것, 및/또는 AATD 또는 AATD의 증상의 발병률 또는 발생률을 감소시키는 것)를 생성하기 위해 투여되는 화합물의 양을 지칭한다. 유효 투여량의 정확한 양은 치료의 목적에 따라 달라지게 되며, 당업자가 공지된 기술을 사용해 확인할 수 있을 것이다(예를 들어, Lloyd의 문헌[(1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding] 참조).

[0116] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료(treatment)" 및 이의 동의어(예를 들어 "치료(treat, treating)")는 대상체에서 AATD 또는 이의 증상을 개선하는 것, 대상체에서 AATD 또는 이의 증상의 발병을 지연시키는 것, 또는 대상체에서 AATD의 중증도 또는 이의 증상을 완화시키는 것을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "치료" 및 이의 동의어는: 간 및/또는 비장 기능의 개선, 황달의 완화, 폐 기능의 개선, 폐 질환 및/또는 폐 악화(예를 들어, 폐기종)의 완화, 피부 질환(예를 들어, 괴사성 지방층염)의 완화, 아동의 성장 증가, 식욕 개선, 및 피로 감소를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 이들 증상 중 어느 하나의 중증도에 있어서의 개선 또는 이를 완화시키는 것은 당업계에 공지되어 있거나 후속하여 개발되는 방법 및 기술에 따라 쉽게 평가될 수 있다.

[0117] 용어 "약(about)" 및 "대략(approximately)"은, 조성물 또는 투여 형태의 성분의 투여량, 양, 또는 중량%와 관련하여 사용될 때, 명시된 투여량, 양, 또는 중량%의 값, 또는 명시된 투여량, 양, 또는 중량%로부터 수득되는 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하는 것으로 당업자가 인식하는 투여량, 양, 또는 중량%의 범위를 포함한다. 통상적으로, 용어 "약"은 언급된 값의 최대 10%, 최대 5%, 또는 최대 2%의 변화를 지칭한다.

[0118] 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물) 중 임의의 하나 이상, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 변이체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 AATD의 치료를 위해 매일 1회, 매일 2회, 또는 매일 3회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 임의의 하나 이상의 화합물은 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457), 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체,

이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 매일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 매일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 매일 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 매일 3회 투여된다.

[0119] 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물) 중 임의의 하나 이상, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 변이체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 AATD의 치료를 위해 AAT 증강 요법 또는 AAT 대체 요법과 병용으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 임의의 하나 이상의 화합물은 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457), 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0120] 화합물 B1~B25 및 W1~W32 중 임의의 하나 이상, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 AATD의 치료를 위해 매일 1회, 매일 2회, 또는 매일 3회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (XIa)~(XIe) 및 (XIIa)~(XIIe)의 화합물(예를 들어 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 (XIa)~(XIe) 및 (XIIa)~(XIIe)의 화합물(예를 들어 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 매일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 (XIa)~(XIe) 및 (XIIa)~(XIIe)의 화합물(예를 들어 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 매일 3회 투여된다.

[0121] 화합물 B1~B25 및 W1~W32 중 임의의 하나 이상, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 AATD의 치료를 위해 AAT 증강 요법 또는 AAT 대체 요법과 병용으로 투여될 수 있다.

[0122] 본원에서 사용되는 바와 같이, "AAT 증강 요법"은 혈액에서 순환하는 알파-1 항트립신 수준을 증가시키기 위해 건강한 인간 공여자의 혈액 혈장에서 유래된 알파-1 항트립신 단백질(AAT)을 사용하는 것을 지칭한다. "AAT 대체 요법"은 재조합 AAT를 투여하는 것을 지칭한다.

[0123] 일부 구현예에서, 10 mg 내지 1,500 mg, 100 mg 내지 1800 mg, 100 mg 내지 500 mg, 200 mg 내지 600 mg, 200 mg 내지 800 mg, 400 mg 내지 2,000 mg, 400 mg 내지 2,500 mg 또는 400 mg 내지 600 mg의 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 매일 1회, 매일 2회, 또는 매일 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 P1~P225, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W4, W6~W23, W25, W26, W28, W30, 및 W31(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 화합물의 10 mg 내지 1,500 mg, 100 mg 내지 1800 mg, 100 mg 내지 500 mg, 200 mg 내지 600 mg, 200 mg 내지 800 mg, 400 mg 내지 2000 mg, 또는 400 mg 내지 600 mg이 매일 1회, 매일 2회, 또는 매일 3회 투여된다.

[0124] 일부 구현예에서, 식 (XIa)~(XIe) 및 (XIIa)~(XIIe)의 화합물(예를 들어 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32)로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 10 mg 내지 1,500 mg, 100 mg 내지 1800 mg, 100 mg 내지 500 mg, 200 mg 내지 600 mg, 200 mg 내지 800 mg, 400 mg 내지 2,000 mg, 400 mg 내지 2,500 mg, 또는 400 mg 내지 600 mg이 매일 1회, 매일 2회, 또는 매일 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 (XIa)~(XIe) 및 (XIIa)~(XIIe)의 화합물(예를 들어 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32)로부터 선택된 화합물의 10 mg 내지 1,500 mg, 100 mg 내지 1800 mg, 100 mg 내지 500 mg, 200 mg 내지 600 mg, 200 mg 내지 800 mg, 400 mg 내지 2000 mg, 또는 400 mg 내지 600 mg이 매일 1회, 매일 2회, 또는 매일 3회 투여된다.

[0125] 당업자는, 화합물의 양이 개시될 때, 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 관련된 양이 화합물의 유리 염기의 농도와 등량이라는 것을 인식할 것이다. 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 및 약학적으로 허용 가능한 염의 개시된 양이 기준 화합물의 유리 염기 형태에 기초한다는 것을 주목한다. 예를 들어, "식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물의 10 mg"은 10 mg의 식 (I)의 화합물, 및 식 (I)의 화합물 10 mg과 등량인 식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염의 농도를 포함한다.

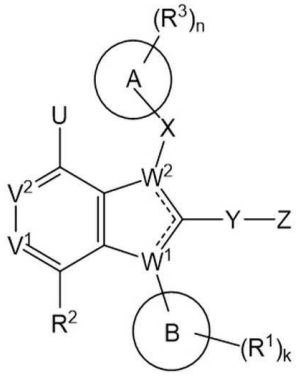
[0126] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "주변 조건(ambient condition)"은 실온, 개방 대기 조건, 및 조절되지 않은 습도 조건을 의미한다.

[0127] 하나 이상의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)을 비롯하여 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 이들 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염)을 사용하는 치료 방법(예를 들어 AATD의 치료 방법)에 대해 본원에서 이루어진 참조는 다음에 대한 참조로서도 해석되어야 함을 이해해야 한다: - 예를 들어 AATD의 치료 방법에 사용하기 위한 하나 이상의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)을 비롯하여 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 이들 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염); 및/또는 - 예를 들어 AATD의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 하나 이상의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIg), (IIIa)~(IIIc), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vc), (VIa)~(VIg), (VIIa)~(VIIg), (IXa)~(IXe), 및 (Xa)~(Xf)의 화합물(예를 들어 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물)을 비롯하여 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 이들 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염)의 용도.

[0128] **예시적인 구현예 1:**

[0129] 본 개시의 비제한적인 구현예는 다음을 포함한다:

[0130] 1. 다음의 구조식으로 표시되는 화합물:



(I')

[0131]

[0132] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:

[0133] ------ 는 두 가지 경우 각각에 단일 결합 또는 이중 결합이고, 하나가 단일 결합인 경우 다른 하나는 이중 결합이며;

[0134] V^1 및 V^2는 각각 독립적으로 N 또는 $-CR^2$이고;

[0135] W^1 및 W^2는 각각 독립적으로 N 또는 C이고, W^1 및 W^2 중 하나가 N인 경우이고 다른 하나는 C이며;

[0136] U는 -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, 또는 할로겐이고;

[0137] X는 부재하거나 결합, $-(CR^aR^b)_p-$, 또는 $-SO_2-$이고;

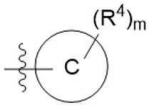
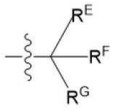
[0138] Y는 부재하거나 결합, $-(CR^cR^d)_q-$, -C(=O)-, 또는 $-SO_2-$이고;

[0139] R^a 및 R^b는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

[0140] R^c 및 R^d는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

[0141] **고리 A**는 C_3-C_{12} 카보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 또는 C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고; W^1이 N이고 W^2가 C인 경우, **고리 A**는 1,5,6,7-테트라하이드로-4*H*-인돌-4-오닐 또는 이의 호변이성질체가 아니고;

[0142] **고리 B**는 C_4-C_{12} 시클로알킬, C_6 또는 C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

[0143] Z는  또는  이며; 식 중:

[0144] **고리 C**는 C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 또는 C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0145] **고리 C**가 페닐인 경우, 페닐은 R^4로 치환되고; **고리 C**가 페닐인 경우, Y는 $-SO_2-$일 수 없고;

[0146] **고리 B**가 벤질인 경우, **고리 C**는 피리디닐 또는 인돌릴일 수 없고;

[0147] R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-CR^p(=N)OR^s$, $-NR^pC(=O)R^s$, $-NR^pC(=O)OR^s$, $-NR^pC(=O)NR^qR^r$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, 또는 $-OC(=O)NR^pR^q$이고; 식 중:

[0148] R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐은 시아노, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-NR^pC(=O)R^s$, $-NR^pC(=O)OR^s$, $-NR^pC(=O)NR^qR^r$, $-NR^pS(=O)_rR^s$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, $-OC(=O)OR^s$, $-OC(=O)NR^pR^q$, $-S(=O)_rR^s$, 및 $-S(=O)_rNR^pR^q$로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0149] R^p, R^q, 및 R^r은 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고; 식 중:

[0150] R^p, R^q, 및 R^r 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, C_1-C_3 알콕시, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되며;

[0151] R^p, R^q, 및 R^r 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬 또는 3원 내지 6원 세테로시클릴은 할로겐, 시아노, -OH, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0152] R^s는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0153] R^s의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되며;

[0154] R^s의 C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕실, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0155] R^1은 할로겐, 시아노, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, 또는 $-O-(C_3$-C_6 시클로알킬)이고;

[0156] R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, $-NR^hR^i$, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0157] R^2의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 시클로알킬은 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_sR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_sR^k$, 및 $S(=O)_sNR^hR^i$로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0158] R^h, R^i, 및 R^j는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고; 식 중:

[0159] R^h, R^i, 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0160] R^h, R^i, 및 R^j 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0161] R^k는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0162] $-OR^k$는 -OH일 수 없고;

[0163] R^k의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0164] R^k의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1- C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0165] R^3 및 R^4는 각각의 경우에 각각 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_tR^y$, $-NR^vR^w$, $-NR^vC(=O)R^y$, $-NR^vC(=O)OR^y$, $-NR^vC(=O)NR^wR^x$, $-NR^vS(=O)_tR^y$, $-OR^y$, $-OC(=O)R^y$, $-OC(=O)OR^y$, $-OC(=O)NR^vR^w$, $-S(=O)_tR^y$, $-S(=O)_tNR^vR^w$, $-S(=O)_tNR^vC(=O)R^y$, $-P(=O)R^zR^z$, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0166] R^3 및 R^4 중 어느 하나의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 시클로알킬은 시아노, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-NR^vR^w$, $-NR^vC(=O)R^y$, $-NR^vC(=O)OR^y$, $-NR^vC(=O)NR^wR^x$, $-NR^vS(=O)_rR^y$, $-OR^y$, $-OC(=O)R^y$, $-OC(=O)OR^y$, $-OC(=O)NR^vR^w$, $-S(=O)_tR^y$, 및 $-S(=O)_tNR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0167] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0168] R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0169] R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0170] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중

[0171] R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0172] R^y의 C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

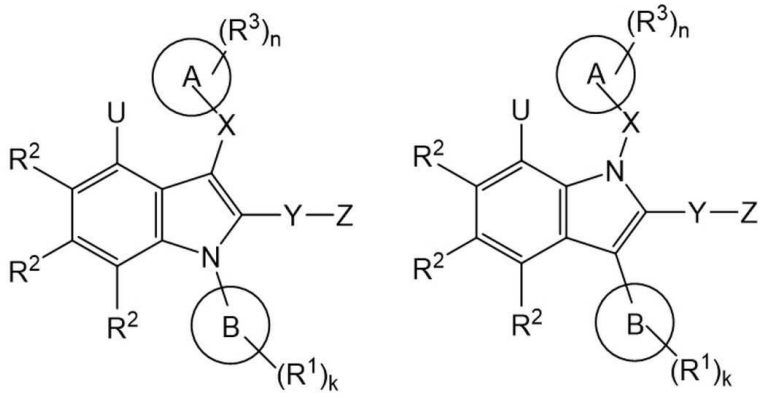
[0173] R^z는 각각의 경우에 독립적으로 C_1-C_2 알킬, -OH, 또는 $-O(C_1$-C_2 알킬)이고;

[0174] **k**는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

[0175] **m** 및 **n**은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

[0176] **p**, **q**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수인, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0177] 2. 구현예 1에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



(IIa') (IIb')

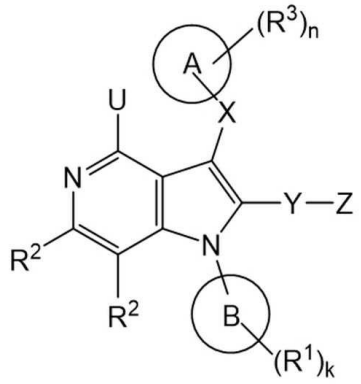
[0178]

[0179] 식 중:

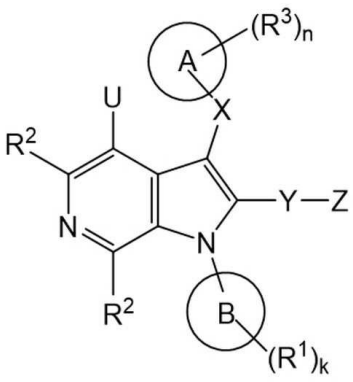
[0180] **U**는 -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, F, 또는 Cl이고;

[0181] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

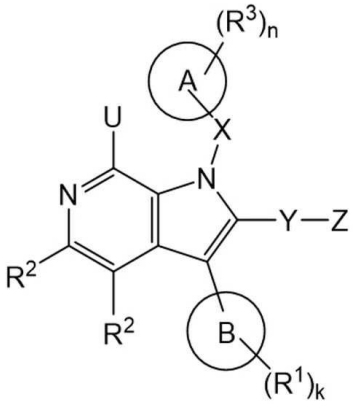
[0182] 3. 구현예 1에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



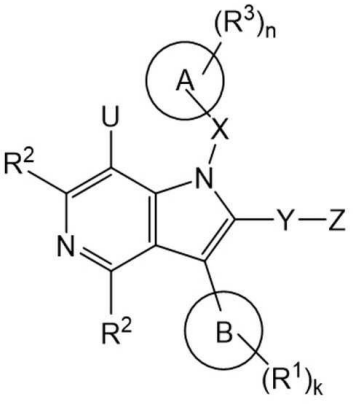
(IIc')



(IId')



(IIe')



(IIf')

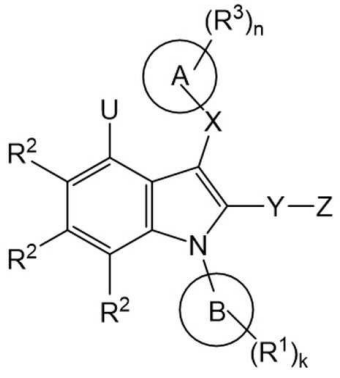
[0183]

[0184] 식 중:

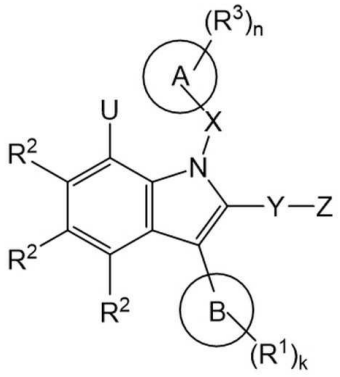
[0185] U는 -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, F, 또는 Cl이고;

[0186] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0187] 4. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



(IIIa')



(IIIb')

[0188]

[0189] 식 중:

[0190] U는 -OH 또는 $-NH_2$이고;

[0191] **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5원 내지 9

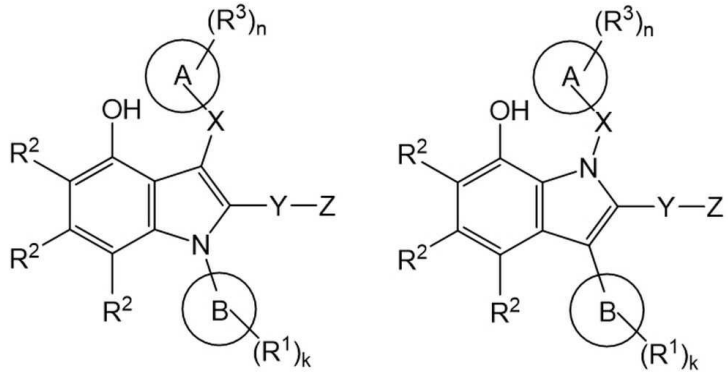
원 헤테로아릴이고;

[0192] **고리 B**는 R^1로 치환되고 **고리 B**는 C_4-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

[0193] **Z**가 R^4 로 임의 치환된 **고리 C**인 경우, **고리 C**는 C_4-C_8 시클로알킬, 4원 내지 8원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0194] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 또는 구현예 2에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0195] 5. 구현예 1, 2, 및 4에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



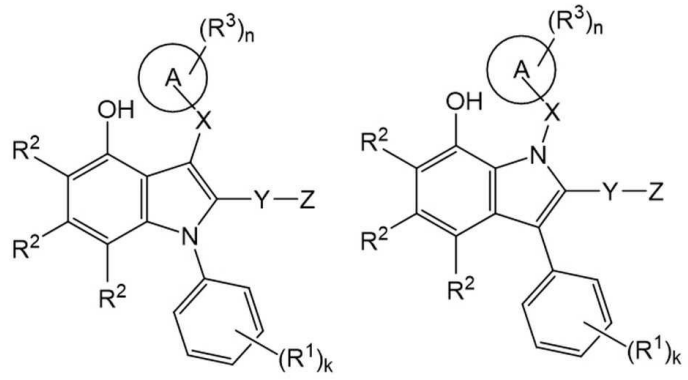
(IVa') (IVb')

[0196]

[0197] 식 중:

[0198] **고리 B**는 R^1로 치환되고, **고리 B**는 시클로헥실, 페닐, 피리디닐, 또는 벤질이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1, 2, 및 4 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0199] 6. 구현예 1, 2, 4, 및 5에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



(Va') (Vb')

[0200]

[0201] 식 중:

[0202] R^1은 할로겐, 시아노, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_1-C_2 알콕시이고;

[0203] **k**는 1 및 2으로부터 선택된 정수이고;

[0204] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1, 2, 4, 및 5 중 어느 하나에서 정의된 것

과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0205] 7. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, R^1은 시아노, F, Cl, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0206] 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 R^1은 F이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0207] 9. 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서,

[0208] X는 부재하거나 결합, $-(CR^aR^b)-$, 또는 $-SO_2-$이고;

[0209] R^a 및 R^b는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0210] 10. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, X는 부재하거나 결합, $-CH_2-$, 또는 $-SO_2-$이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0211] 11. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서,

[0212] Y는 부재하거나 결합, $-(CR^cR^d)_q-$, $-C(=O)-$, 또는 $-SO_2-$이고;

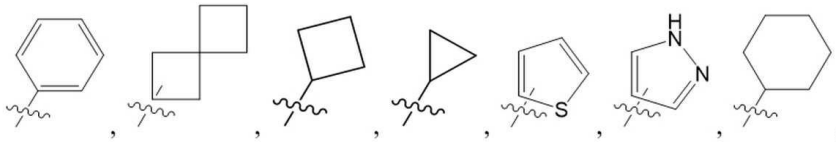
[0213] R^c 및 R^d는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

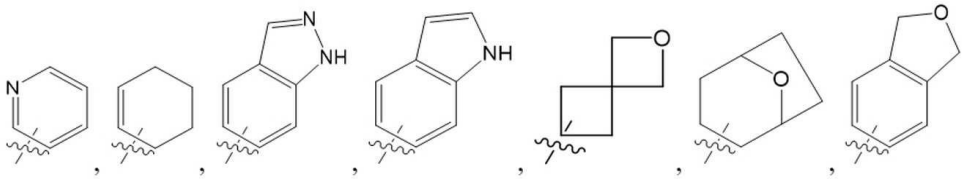
[0214] 12. 구현예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, Y는 부재하거나 결합, $-CH_2-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(=O)-$, 또는 $-SO_2-$이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

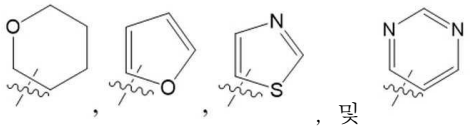
[0215] 13. 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 1 내지 3개의 산소 원자를 함유하는 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 O 및 N으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 9원 헤테로아릴이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0216] 14. 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 1개 또는 2개의 산소 원자를 함유하는 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 질소 원자 또는 1개 또는 2개의 산소 원자를 함유하는 5원 내지 9원 헤테로아릴이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0217] 15. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는

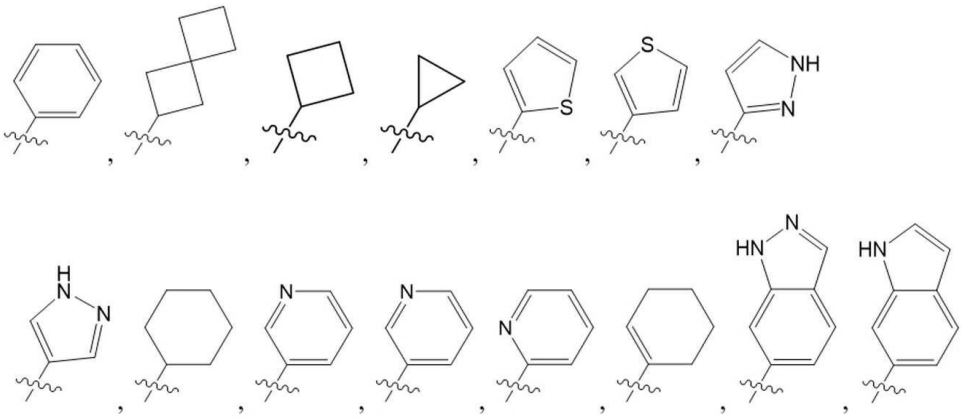


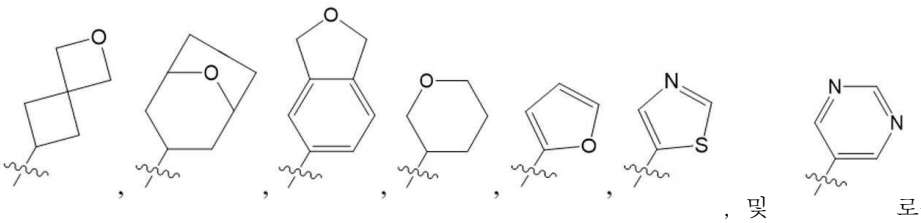
[0218] 

[0219] 

[0220] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0221] 16. 구현예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는

[0222] 

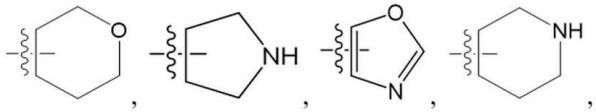
[0223] 

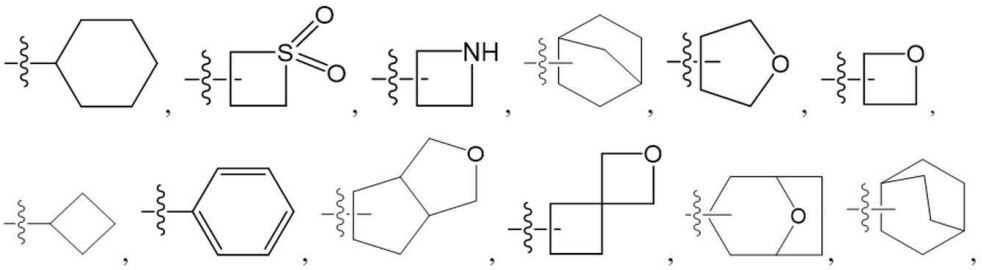
[0224] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

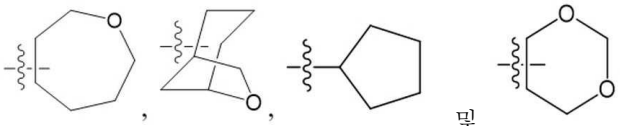
[0225] 17. 구현예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, **Z**는 **고리 C**이고, **고리 C**는 **R4**로 임의 치환되고, **고리 C**는 C_4-C_8 시클로알킬; O, N, 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 8원 헤테로시클릴; 페닐; 또는 O 및 N으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이고;

[0226] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0227] 18. 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, **Z**는 **고리 C**이고, **고리 C**는 R^4로 임의 치환되고, **고리 C**는

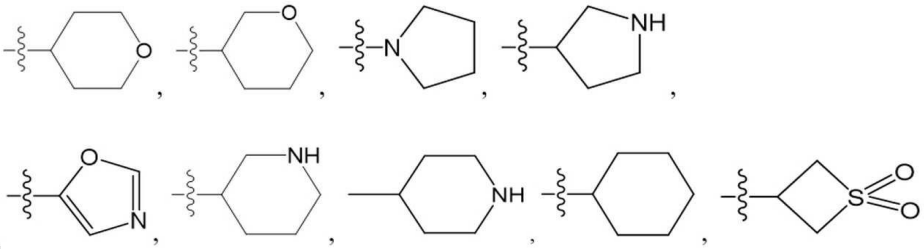


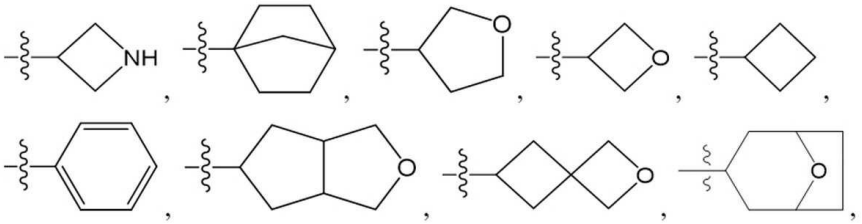
[0228] 

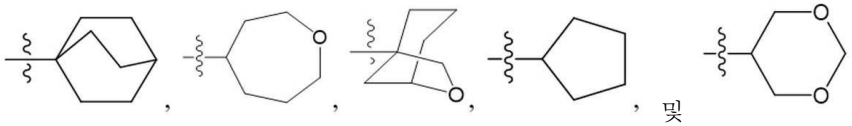
[0229]  , 및 로부터 선택되고;

[0230] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0231] 19. 구현예 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, **Z**는 **고리 C**이고, **고리 C**는 $(R^4)_o$로 임의 치환되고, **고리 C**는

[0232] 

[0233] 

[0234]  , 및 로부터 선택되고;

[0235] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0236] 20. 구현예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노 (-C≡N), C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-CR^p(=N)OR^s$, 또는 $-OR^s$이고; 식 중:

[0237] R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, $-OC(=O)OR^s$, $-OC(=O)NR^pR^q$, 및 $-S(=O)_2R^s$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0238] R^p 및 R^q는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0239] R^p 및 R^q 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, 및 -OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의

치환되고;

[0240] R^p 및 R^q 중 어느 하나의 C_3-C_5 시클로알킬 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, 및 -OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0241] R^s는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중 R^s의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0242] R^s의 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0243] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0244] 21. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, Cl, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, $-C(=O)NR^pR^q$, $-CR^p(=N)OR^s$, 또는 $-OR^s$이고; 식 중:

[0245] R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 시아노, $-C(=O)NR^pR^q$, $-OR^s$, $-OC(=O)NR^pR^q$, 및 $-S(=O)_2R^s$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0246] R^p 및 R^q는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 시클로펜틸, 또는 테트라하이드로푸라닐이고; 식 중:

[0247] R^p 및 R^q 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 F 및 Cl로부터 선택된 1개 내지 3개의 할로겐 기로 임의 치환되고;

[0248] R^s는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 피리디닐, 또는 피리미디닐이고; 식 중:

[0249] R^s의 C_1-C_2 알킬은 F 및 Cl로부터 선택된 1개 내지 3개의 할로겐 기로 임의 치환되고;

[0250] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

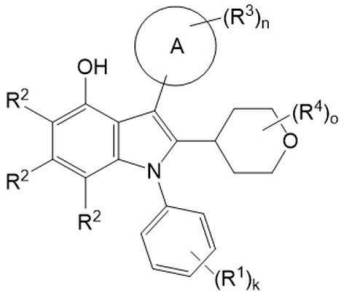
[0251] 22. 구현예 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, -OH, $-CH(OH)CH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=N)OCH_3$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CH_2CN$, $-(CH_2)_2CN$, $-CH_2OH$, $-C_2H_5$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC_2H_5$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-(CH_2)_2OCHF_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2S(=O)_2CH_3$, $-(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$, $-CH_2(O)C(=O)NHCH_3$, $-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$,$-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$, $-CH_2(O)C(=O)NH$(시클로펜틸), $-CH_2(O)C(=O)NH$(테트라하이드로푸라닐), $-CH_2(O)$(피리딘-2-일), 또는 $-CH_2(O)$(피리미딘-2-일)이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0252] 23. 구현예 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, 또는 $-CH_2OCH_3$이고;

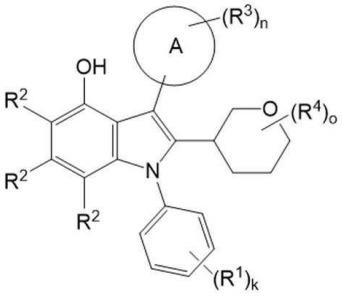
[0253] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0254] 24. 구현예 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:

[0255]

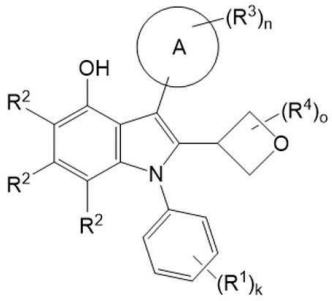


(VIa')

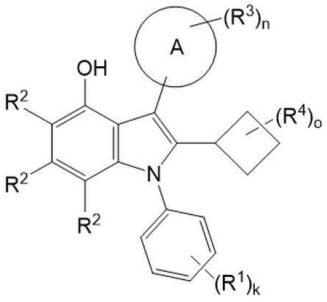


(VIb')

[0256]

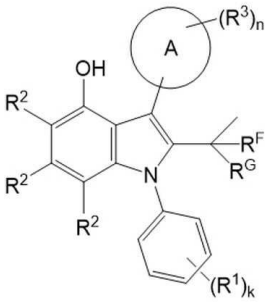


(VIc')



(VId')

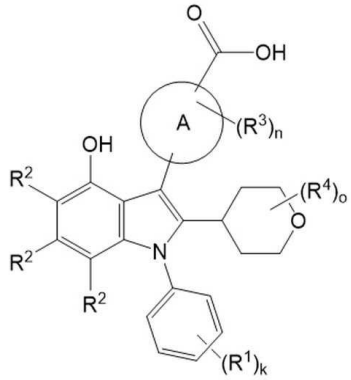
[0257]



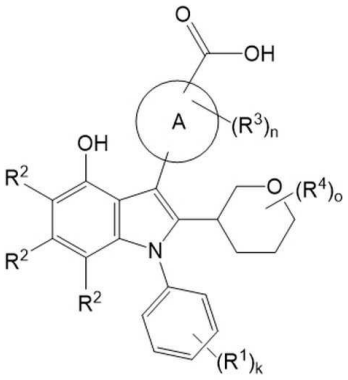
(VIe');

[0258] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

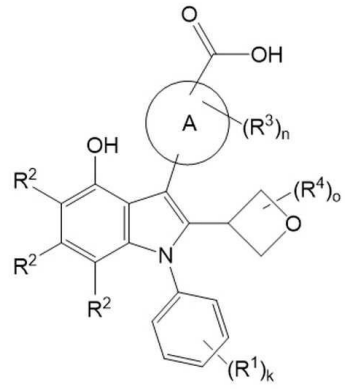
[0260] 25. 구현예 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



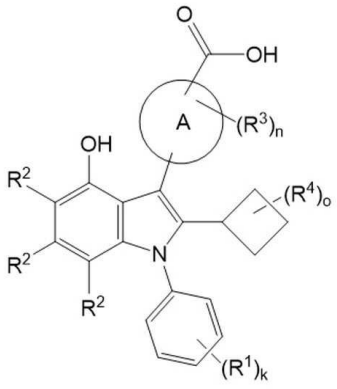
(VIIa')



(VIIb')

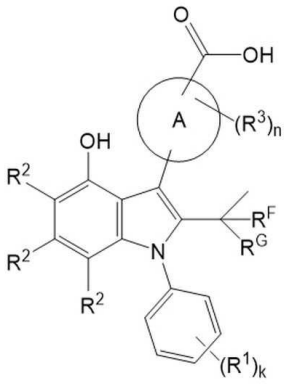


(VIIc')



(VIId')

[0261]

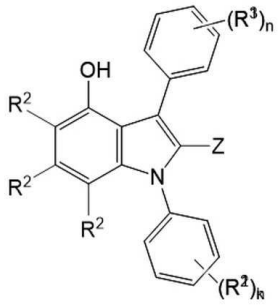


(VIIe');

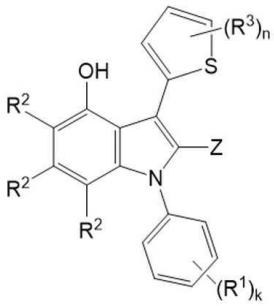
[0262]

[0263] 식 중 **n**은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

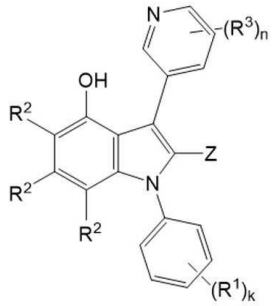
[0264] 26. 구현예 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



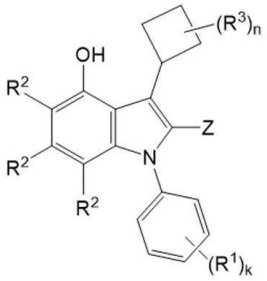
(VIIIa')



(VIIIb')

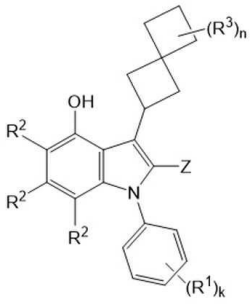


(VIIIc')



(VIIId')

[0265]

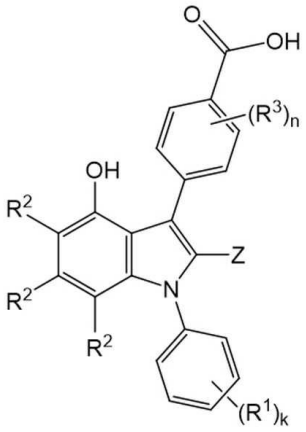


(VIIIe');

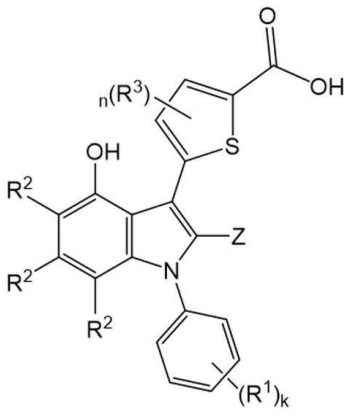
[0266]

[0267] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0268] 27. 구현예 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:

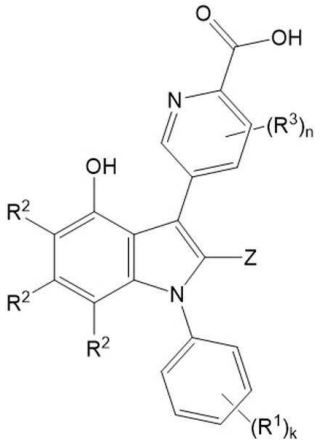


(IXa')

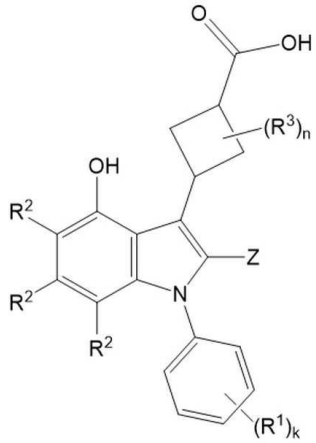


(IXb')

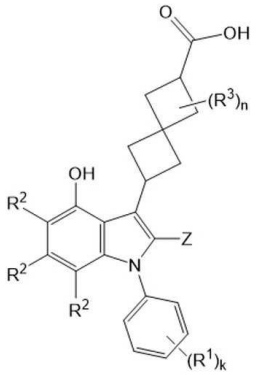
[0269]



(IXc')



(IXd')



(IXe');

[0270]

[0271] 식 중 **n**은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0272] 28. 구현예 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, $\mathbf{R}^2$는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬(시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, $-N\mathbf{R}^h\mathbf{R}^i$, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고; 식 중 $\mathbf{R}^h$ 및 $\mathbf{R}^i$는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0273] 29. 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, $\mathbf{R}^2$는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_4 알킬(시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-N\mathbf{R}^h\mathbf{R}^i$, 또는 C_3-C_5 시클로알킬이고; 식 중 $\mathbf{R}^h$ 및 $\mathbf{R}^i$는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0274] 30. 구현예 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, $\mathbf{R}^2$는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_2 알킬(시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_1-C_2 할로알킬, $-N\mathbf{R}^h\mathbf{R}^i$, 또는 C_3-C_4 시클로알킬이고; 식 중 $\mathbf{R}^h$ 및 $\mathbf{R}^i$는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 $-CH_3$이고;

[0275] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0276] 31. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, 시아노, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-NH_2$, 또는 시클로프로필이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0277] 32. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬,

[0278] $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$, $-NR^vR^w$, $-OR^y$, $-S(=O)_2R^y$, $-S(=O)_2NR^vR^w$, $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$, 또는 $-P(=O)R^zR^z$이고; 식 중:

[0279] R^3의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-OR^y$, $-C(=O)OR^y$, 및 $-NR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0280] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_2 알킬이고; 식 중 R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0281] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이고; 식 중:

[0282] R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0283] R^y의 5원 또는 6원 헤테로시클릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0284] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0285] 33. 구현예 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$, $-NR^vR^w$, $-OR^y$, $-S(=O)_2R^y$, $-S(=O)_2NR^vR^w$, $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$, 또는 $-P(=O)R^zR^z$이고; 식 중:

[0286] R^3의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-OR^y$, 및 $-C(=O)OR^y$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0287] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; 식 중 R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 -OH로 임의 치환되고;

[0288] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 6원 헤테로시클릴이고; 식 중:

[0289] R^y의 C_1-C_2 알킬은 -OH 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0290] R^y의 6원 헤테로시클릴은 -OH 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0291] R^z는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, -OH, 또는 $-OCH_3$이고;

[0292] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0293] 34. 구현예 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_2 알킬,

C_1-C_2 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$,$-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$, $-NR^vR^w$, $-OR^y$, $-S(=O)_2R^y$, $-S(=O)_2NR^vR^w$, $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$, 또는 $-P(=O)R^zR^z$이고; 식 중:

[0294] R^3의 C_1-C_2 알킬은 -OH 및 $-C(=O)OR^y$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0295] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_2 알킬이고; 식 중 R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 -OH로 임의 치환되고;

[0296] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 테트라하이드로-2H-피라닐이고; 식 중:

[0297] R^y의 C_1-C_2 알킬은 $-C(=O)OH$로 임의 치환되고;

[0298] R^y의 테트라하이드로-2H-피라닐은 -OH 및 $-C(=O)OH$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0299] R^z는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$ 또는 -OH이고;

[0300] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0301] 35. 구현예 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 F, Cl, 시아노, -OH, =O, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_3CN$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(=O)CHCH_3OH$, -COOH, $-C(=O)O$(2-테트라하이드로-2H-피라닐), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_2)_2OH$, $-C(=O)NHOH$, $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-OCH_2COOH$, $NHS(=O)_2CH_3$,$-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)CH_3$, 또는 $-P(=O)(CH_3)_2$이고; 식 중 $-C(=O)O$(2-테트라하이드로-2H-피라닐) 중의 2-테트라하이드로-2H-피라닐은 -OH 및 $-C(=O)OH$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 치환되고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0302] 36. 구현예 1 내지 35 중 어느 하나에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-OR^y$, 또는 $-S(=O)_2R^y$이고; 식 중:

[0303] R^4의 C_1-C_6 알킬은 시아노, $-OR^y$, $-C(=O)OR^y$, 및 $-NR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0304] R^v 및 R^w는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0305] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소 및 C_1-C_4 알킬이고; 식 중:

[0306] R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0307] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0308] 37. 구현예 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-OR^y$, 또는 $-S(=O)_2R^y$이고; 식 중:

[0309] R^4의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-OR^y$, $-C(=O)OR^y$, 및 $-NR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0310] R^v 및 R^w는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0311] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소 및 C_1-C_2 알킬이고; 식 중:

[0312] R^y의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0313] 식 중 o는 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;

[0314] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0315] 38. 구현예 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 시아노, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 알콕시, C_1-C_2 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-OR^y$, 또는 $-S(=O)_2R^y$이고; 식 중:

[0316] R^4의 C_1-C_2 알킬은 시아노, -OH, 또는 $-OCH_3$으로 임의 치환되고;

[0317] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소 및 C_1-C_2 알킬이고; 식 중:

[0318] R^y의 C_1-C_2 알킬은 $-OCH_3$으로 임의 치환되고;

[0319] 식 중 o는 0 및 1로부터 선택된 정수이고;

[0320] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0321] 39. 구현예 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 시아노, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, -COOH, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)CH_2OCH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $S(=O)_2C_2H_5$, 또는 $S(=O)_2CF_3$이고;

[0322] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0323] 40. 화합물 1~457로부터 선택된 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 상기 화합물, 호변이성질체, 및 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0324] 41. 구현예 1 내지 40 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물.

[0325] 42. 알파-1 항트립신(AAT) 결핍증을 치료하는 방법으로서, 구현예 1 내지 40 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량, 또는 구현예 41에 따른 약학적 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0326] 43. 알파-1 항트립신(AAT) 활성을 조절하는 방법으로서, 상기 AAT를 구현예 1 내지 40 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량, 또는 구현예 41에 따른 약학적 조성물의 치료적 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

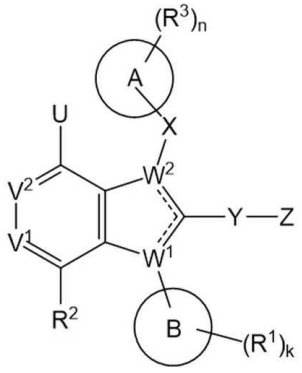
[0327] 44. 구현예 42 또는 43에 있어서, 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 상기 치료적 유효량은 AAT 증강 요법 및/또는 AAT 대체 요법과 병용으로 투여되는, 방법.

[0328] 의심의 여지를 없애기 위해, 식 (I')과 관련하여 기술된 특징은 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)와 관련하여 기술된 특징과 조합될 수도 있다.

[0329] **예시적인 구현예 2:**

[0330] 본 개시의 비제한적인 구현예/조항은 다음을 포함한다:

[0331] 1. 다음의 구조식으로 표시되는 화합물:



(I)

[0332]

[0333] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:

[0334] ------ 는 두 가지 경우 각각에 단일 결합 또는 이중 결합이고, 하나가 단일 결합인 경우 다른 하나는 이중 결합이며;

[0335] V^1 및 V^2는 각각 독립적으로 N 또는 $-CR^2$이고;

[0336] W^1 및 W^2는 각각 독립적으로 N 또는 C이고, W^1 및 W^2 중 하나가 N인 경우이고 다른 하나는 C이며;

[0337] U는 수소, -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, 또는 할로겐이고;

[0338] X는 부재하거나 결합, $-(CR^aR^b)_p-$, 또는 $-SO_2-$이고;

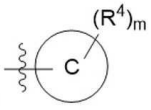
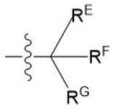
[0339] Y는 부재하거나 결합, $-(CR^cR^d)_q-$, -C(=O)-, 또는 $-SO_2-$이고;

[0340] R^a 및 R^b는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

[0341] R^c 및 R^d는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

[0342] **고리 A**는 C_3-C_{12} 카보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 또는 C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고; W^1이 N이고 W^2가 C인 경우, **고리 A**는 1,5,6,7-테트라하이드로-4*H*-인돌-4-오닐 또는 이의 호변이성질체가 아니고;

[0343] **고리 B**는 C_4-C_{12} 시클로알킬, C_6 또는 C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

[0344] Z는  또는  이며; 식 중:

[0345] **고리 C**는 C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 또는 C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0346] **고리 C**가 페닐인 경우, 페닐은 R^4로 치환되고; **고리 C**가 페닐인 경우, Y는 $-SO_2-$일 수 없고;

[0347] **고리 B**가 벤질인 경우, **고리 C**는 피리디닐 또는 인돌릴일 수 없고;

[0348] R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-CR^p(=N)OR^s$, $-NR^pC(=O)R^s$, $-NR^pC(=O)OR^s$, $-NR^pC(=O)NR^qR^r$,

[0349] $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, 또는 $-OC(=O)NR^pR^q$이고; 식 중:

[0350] R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐은 시아노, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-NR^pC(=O)R^s$, $-NR^pC(=O)OR^s$, $-NR^pC(=O)NR^qR^r$, $-NR^pS(=O)_rR^s$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, $-OC(=O)OR^s$, $-OC(=O)NR^pR^q$, $-S(=O)_rR^s$, 및 $-S(=O)_rNR^pR^q$로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0351] R^p, R^q, 및 R^r은 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고; 식 중:

[0352] R^p, R^q, 및 R^r 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, C_1-C_3 알콕시, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되며;

[0353] R^p, R^q, 및 R^r 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬 또는 3원 내지 6원 세테로시클릴은 할로겐, 시아노, -OH, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0354] R^s는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0355] R^s의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되며;

[0356] R^s의 C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕실, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0357] R^1은 할로겐, 시아노, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, 또는 $-O-(C_3$-C_6 시클로알킬)이고;

[0358] R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, $-NR^hR^i$, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0359] R^2의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 시클로알킬은 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_sR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_sR^k$, 및 $S(=O)_sNR^hR^i$로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0360] R^h, R^i, 및 R^j는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고; 식 중:

[0361] R^h, R^i, 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0362] R^h, R^i, 및 R^j 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0363] R^k는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0364] $-OR^k$는 -OH일 수 없고;

[0365] R^k의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0366] R^k의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1- C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0367] R^3 및 R^4는 각각의 경우에 각각 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_tR^y$, $-NR^vR^w$, $-NR^vC(=O)R^y$, $-NR^vC(=O)OR^y$, $-NR^vC(=O)NR^wR^x$, $-NR^vS(=O)_tR^y$, $-OR^y$, $-OC(=O)R^y$, $-OC(=O)OR^y$, $-OC(=O)NR^vR^w$, $-S(=O)_tR^y$, $-S(=O)_tNR^vR^w$, $-S(=O)_tNR^vC(=O)R^y$, $-P(=O)R^zR^z$, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0368] R^3 및 R^4 중 어느 하나의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 시클로알킬은 시아노, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-NR^vR^w$, $-NR^vC(=O)R^y$, $-NR^vC(=O)OR^y$, $-NR^vC(=O)NR^wR^x$, $-NR^vS(=O)_tR^y$, $-OR^y$, $-OC(=O)R^y$, $-OC(=O)OR^y$, $-OC(=O)NR^vR^w$, $-S(=O)_tR^y$, 및 $-S(=O)_tNR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0369] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0370] R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0371] R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터

선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0372] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중

[0373] R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0374] R^y의 C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0375] R^z는 각각의 경우에 독립적으로 C_1-C_2 알킬, -OH, 또는 $-O(C_1$-C_2 알킬)이고;

[0376] **k**는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

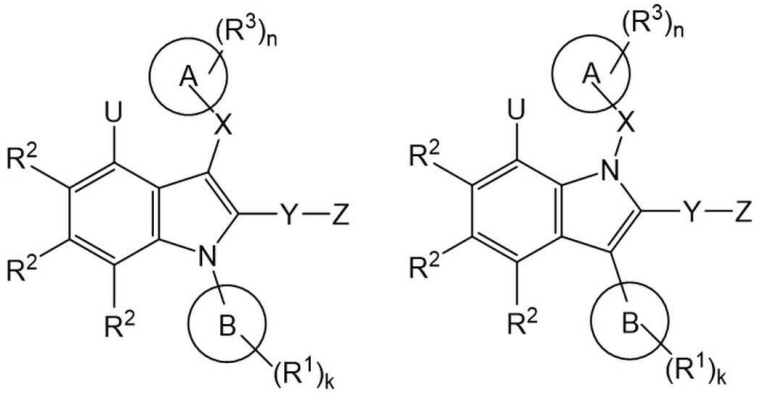
[0377] **m** 및 **n**은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

[0378] **p**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이며;

[0379] **q**는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수인, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0380]

[0381] 2. 조항 1에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



(IIa) (IIb)

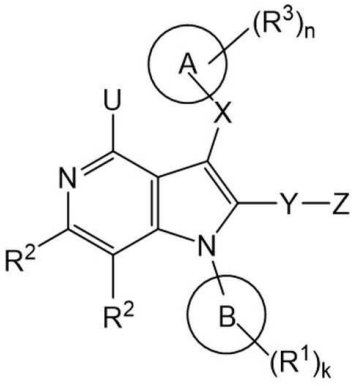
[0382]

[0383] 식 중:

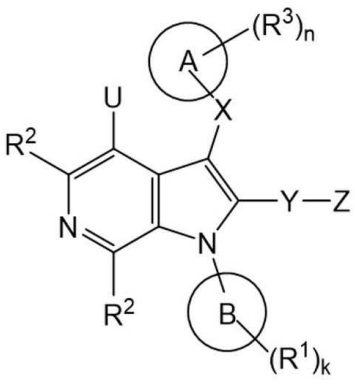
[0384] **U**는 -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, F, 또는 Cl이고;

[0385] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0386] 3. 조항 1에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:

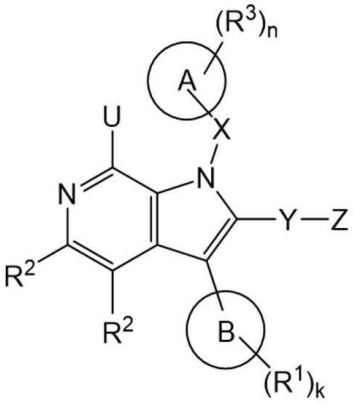


(IIc)

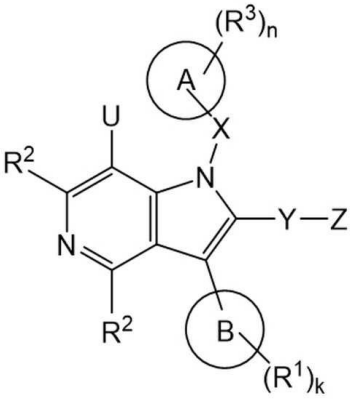


(IId)

[0387]



(IIe)



(IIf)

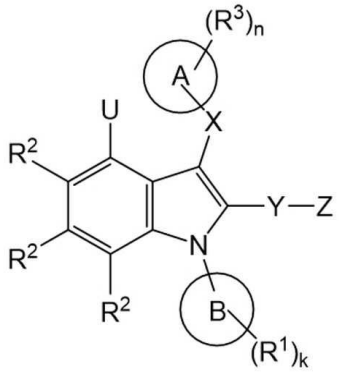
[0388]

[0389] 식 중:

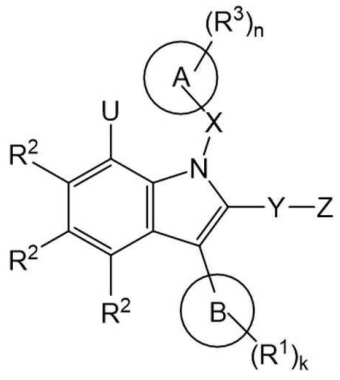
[0390] U는 -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, F, 또는 Cl이고;

[0391] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0392] 4. 조항 1 또는 조항 2에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



(IIIa)



(IIIb)

[0393]

[0394] 식 중:

[0395] U는 -OH 또는 $-NH_2$이고;

[0396] **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5원 내지 9

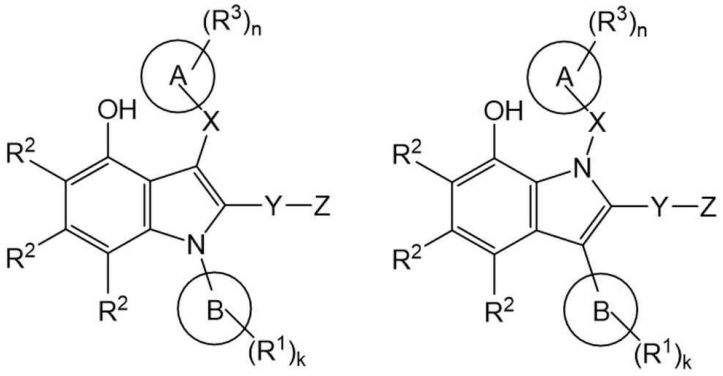
원 헤테로아릴이고;

[0397] **고리 B**는 R^1로 치환되고 **고리 B**는 C_4-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

[0398] **Z**가 R^4 로 임의 치환된 **고리 C**인 경우, **고리 C**는 C_4-C_8 시클로알킬, 4원 내지 8원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0399] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 조항 1 또는 조항 2에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0400] 5. 조항 1, 2, 및 4 중 어느 하나에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:

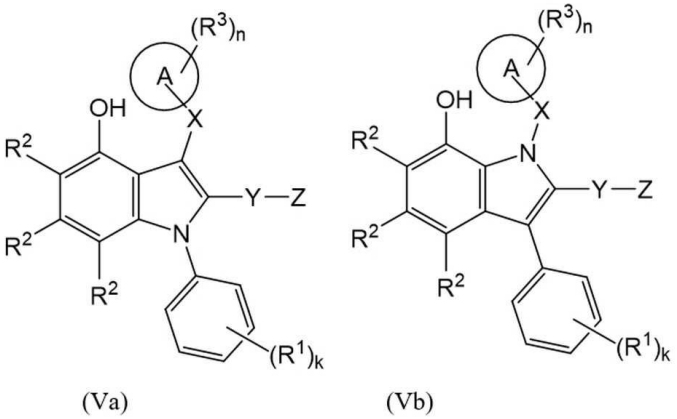


[0401]

[0402] 식 중:

[0403] **고리 B**는 R^1로 치환되고, **고리 B**는 시클로헥실, 페닐, 피리디닐, 또는 벤질이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 조항 1, 2, 및 4 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0404] 6. 조항 1, 2, 4, 및 5 중 어느 하나에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



[0405]

[0406] 식 중:

[0407] R^1은 할로겐, 시아노, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_1-C_2 알콕시이고;

[0408] **k**는 1 및 2으로부터 선택된 정수이고;

[0409] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 조항 1, 2, 4, 및 5 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0410] 7. 조항 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, R^1은 시아노, F, Cl, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0411] 8. 조항 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 R^1은 F이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0412] 9. 조항 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서,

[0413] X는 부재하거나 결합, $-(CR^aR^b)-$, 또는 $-SO_2-$이고;

[0414] R^a 및 R^b는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0415] 10. 조항 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, X는 부재하거나 결합, $-CH_2-$, 또는 $-SO_2-$이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0416] 11. 조항 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서,

[0417] Y는 부재하거나 결합, $-(CR^cR^d)_q-$, $-C(=O)-$, 또는 $-SO_2-$이고;

[0418] R^a 및 R^b는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

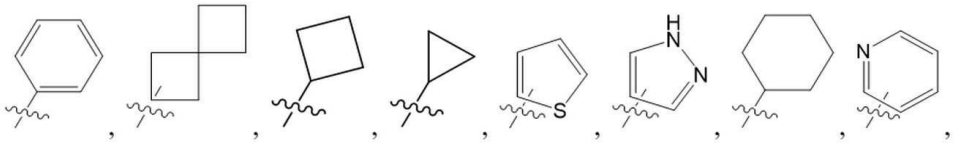
[0419] 12. 조항 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, q는 1 및 2로부터 선택된 정수이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0420] 13. 조항 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, Y는 부재하거나 결합, $-CH_2-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(=O)-$, 또는 $-SO_2-$이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

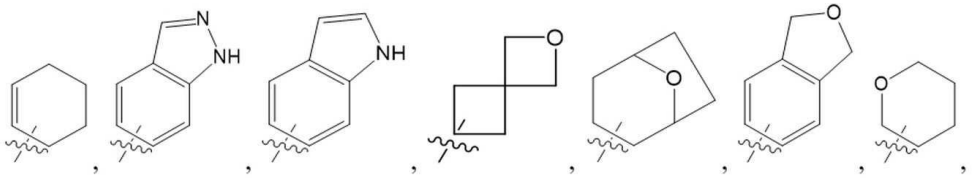
[0421] 14. 조항 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 1 내지 3개의 산소 원자를 함유하는 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 O 및 N으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 9원 헤테로아릴이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0423] 15. 조항 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 1개 또는 2개의 산소 원자를 함유하는 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 질소 원자 또는 1개 또는 2개의 산소 원자를 함유하는 5원 내지 9원 헤테로아릴이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

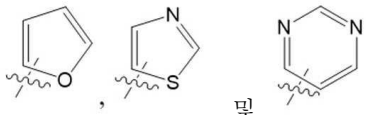
[0424] 16. 조항 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는



[0425]



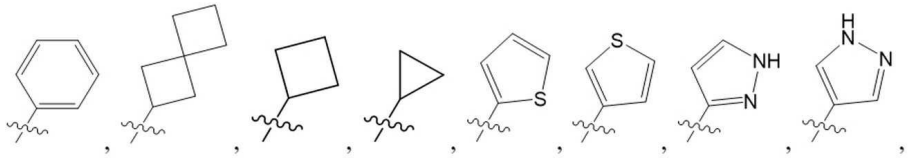
[0426]



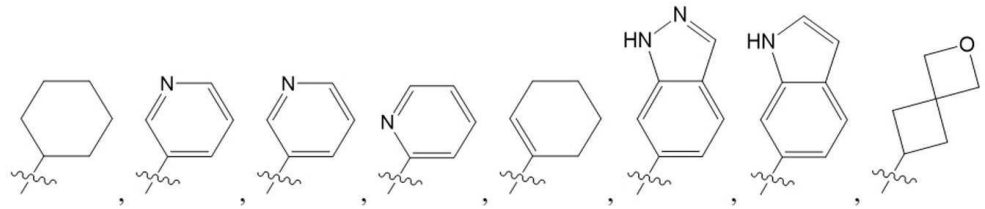
, 및 로부터 선택되고;

[0427] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

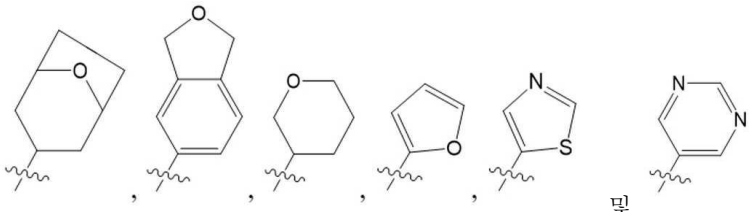
[0428] 17. 조항 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고, **고리 A**는



[0429]



[0430]



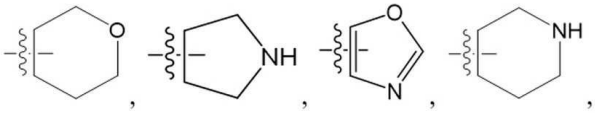
, 및 로부터 선택되고;

[0431] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

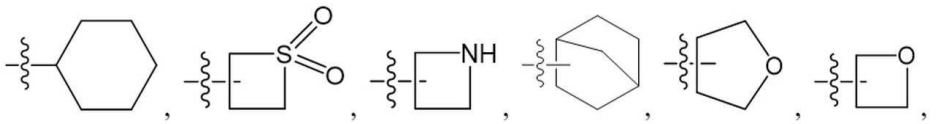
[0432] 18. 조항 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, **Z**는 **고리 C**이고, **고리 C**는 R^4로 임의 치환되고, **고리 C**는 C_4-C_8 시클로알킬; O, N, 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 8원 헤테로시클릴; 페닐; 또는 O 및 N으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이고;

[0433] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

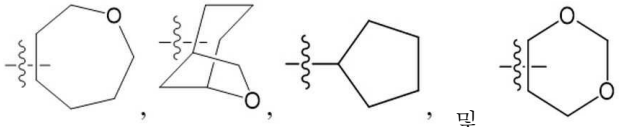
[0434] 19. 조항 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, Z는 **고리 C**이고, **고리 C**는 R^4로 임의 치환되고, **고리 C**는



[0435]



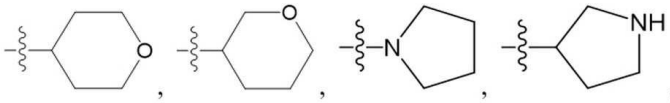
[0436]



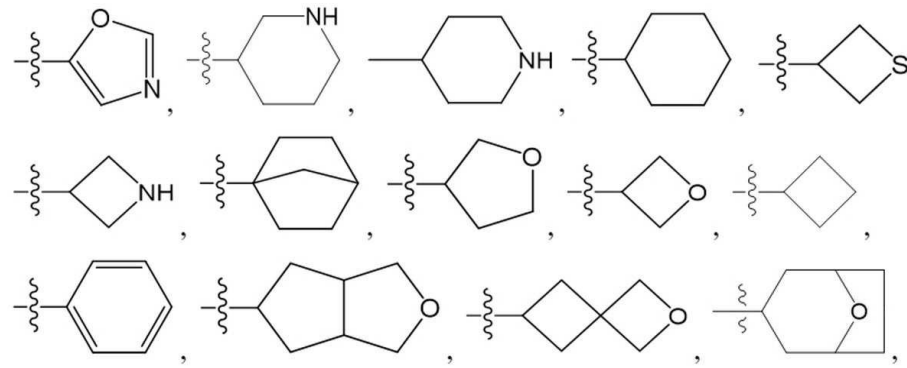
[0437] 로부터 선택되고;

[0438] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0439] 20. 조항 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, Z는 **고리 C**이고, **고리 C**는 $(R^4)_o$로 임의 치환되고, **고리 C**는



[0440]



[0441] 로부터 선택되고;

[0442] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0443] 21. 조항 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노 (-C≡N), C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-CR^p(=N)OR^s$, 또는 $-OR^s$이고; 식 중:

[0444] R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$,

-OC(=O)OR^s, -OC(=O)NR^{p}R^q, 및 -S(=O)$_2$R^{s}로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0445] R^p 및 R^{q}는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0446] R^p 및 R^q 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, 및 -OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0447] R^p 및 R^q 중 어느 하나의 C_3-C_5 시클로알킬 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, 및 -OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0448] R^{s}는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중 R^{s}의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, 및 -NH_2로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0449] R^{s}의 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, 및 -NH_2로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0450] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0451] 22. 조항 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, R^E, R^F, 및 R^{G}는 각각 독립적으로 수소, F, Cl, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, -C(=O)NR^{p}R^q, -CR^p(=N)OR^s, 또는 -OR^{s}이고; 식 중:

[0452] R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 시아노, -C(=O)NR^{p}R^q, -OR^s, -OC(=O)NR^{p}R^q, 및 -S(=O)$_2$R^{s}로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0453] R^p 및 R^{q}는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 시클로펜틸, 또는 테트라하이드로푸라닐이고; 식 중:

[0454] R^p 및 R^q 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 F 및 Cl로부터 선택된 1개 내지 3개의 할로겐 기로 임의 치환되고;

[0455] R^{s}는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 피리디닐, 또는 피리미디닐이고; 식 중:

[0456] R^{s}의 C_1-C_2 알킬은 F 및 Cl로부터 선택된 1개 내지 3개의 할로겐 기로 임의 치환되고;

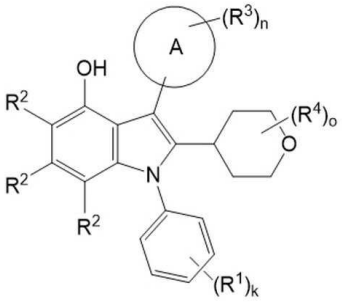
[0457] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0458] 23. 조항 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, R^E, R^F, 및 R^{G}는 각각 독립적으로 수소, F, -OH, -CH(OH)CH_3, -C(=O)NHCH_3, -C(=N)OCH_3, -CH_3, -CF_3, -CH_2F, -CH_2CN, -$(CH_2)_2$CN, -CH_2OH, -C_2H_5, -$(CH_2)_2$OH, -CH_2OCH_3, -$CH_2OC_2H_5$, -$(CH_2)_2$OCH_3, -CH_2OCHF_2, -$(CH_2)_2$OCHF_2, -CH_2C(=O)NH_2, -CH_2C(=O)N$(CH_3)_2$, -CH_2S(=O)$_2$CH_3, -$(CH_2)_2$S(=O)$_2$CH_3, -CH_2(O)C(=O)NHCH_3, -CH_2(O)C(=O)N$(CH_3)C_2H_5$,-CH_2(O)C(=O)N$(CH_3)_2$, -CH_2(O)C(=O)N$(C_2H_5)_2$, -CH_2(O)C(=O)NH(시클로펜닐), -CH_2(O)C(=O)NH(테트라하이드로푸라닐), -CH_2(O)(피리딘-2-일), 또는 -CH_2(O)(피리미딘-2-일)이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

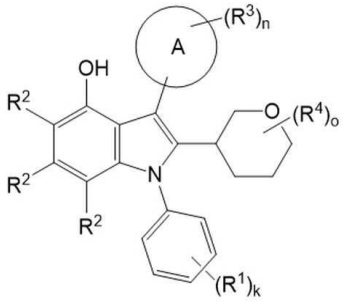
[0459] 24. 조항 1 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, R^E, R^F, 및 R^{G}는 각각 독립적으로 수소, F, -CH(OH)CH_3, -CH_3, -CH_2CN, -CH_2OH, 또는 -CH_2OCH_3이고;

[0460] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

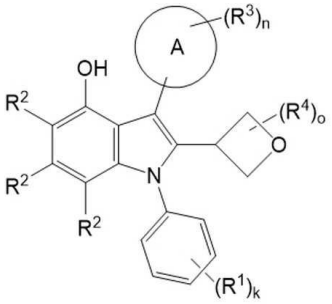
[0461] 25. 조항 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



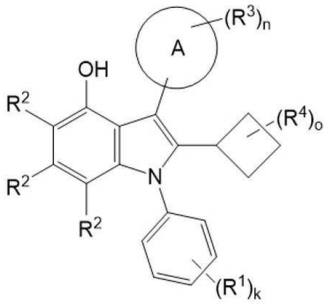
(VIa)



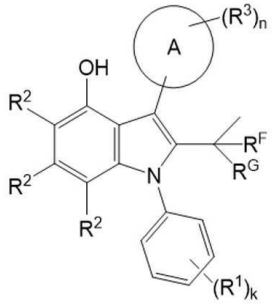
(VIb)



(VIc)



(VId)

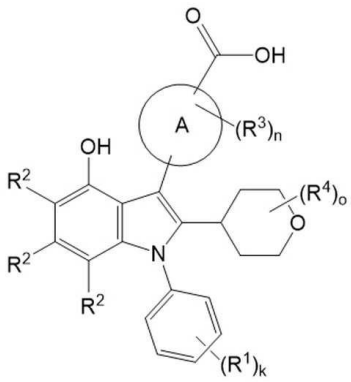


(VIe);

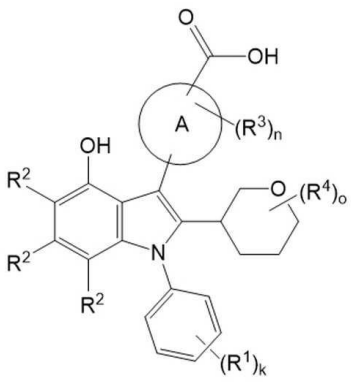
[0462]

[0463] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

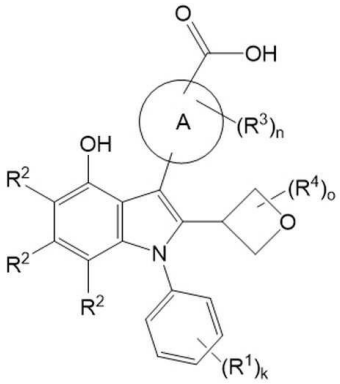
[0465] 26. 조항 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



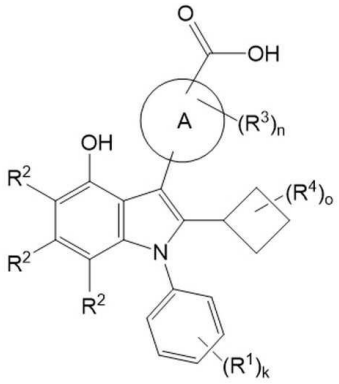
(VIIa)



(VIIb)

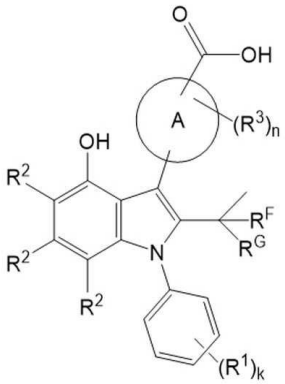


(VIIc)



(VIId)

[0466]



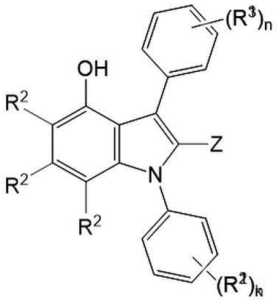
(VIIe);

[0467]

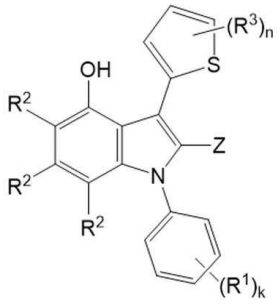
[0468] 식 중 **n**은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0469] 27. 조항 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:

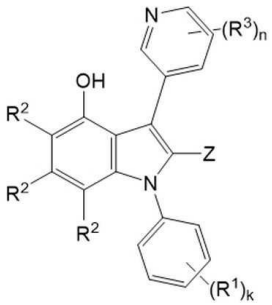
[0470]



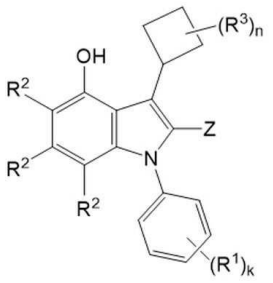
(VIIIa)



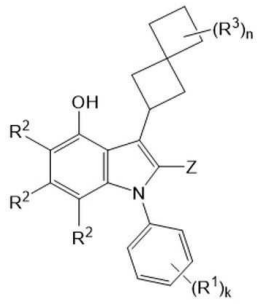
(VIIIb)



(VIIIc)



(VIIId)

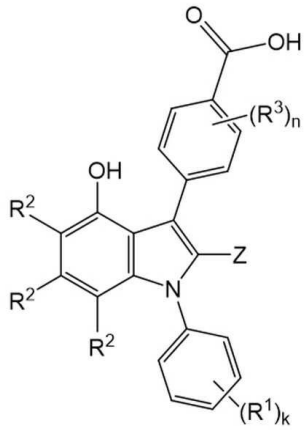


(VIIIe);

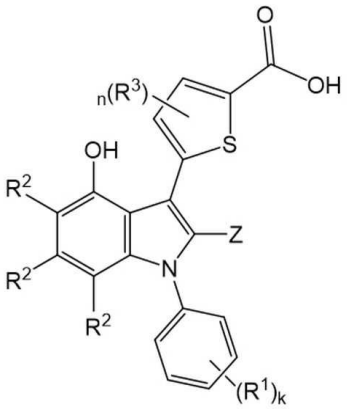
[0471]

[0472] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

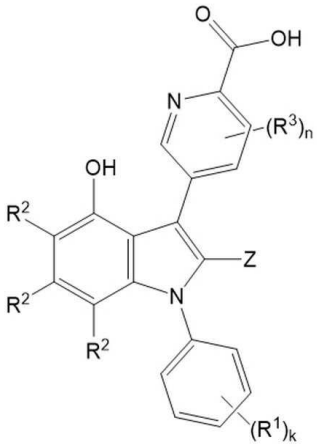
[0473] 28. 조항 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



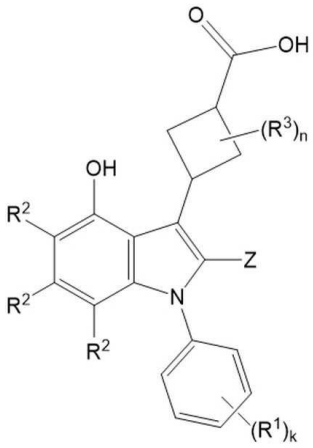
(IXa)



(IXb)

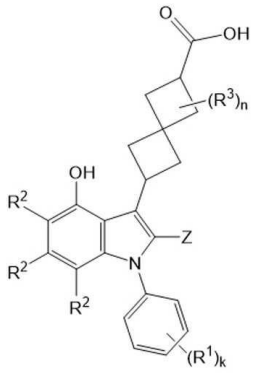


(IXc)



(IXd)

[0474]



(IXe);

[0475]

[0476] 식 중 n은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0477] 29. 조항 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬(시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, $-NR^hR^i$, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고; 식 중 R^h 및 R^i는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0478] 30. 조항 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_4 알킬

(시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-NR^hR^i$, 또는 C_3-C_5 시클로알킬이고; 식 중 R^h 및 R^i는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0479] 31. 조항 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_2 알킬(시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_1-C_2 할로알킬, $-NR^hR^i$, 또는 C_3-C_4 시클로알킬이고; 식 중 R^h 및 R^i는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 $-CH_3$이고;

[0480] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0481] 32. 조항 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, 시아노, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-NH_2$, 또는 시클로프로필이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0482] 33. 구현예 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vOR^y$,$-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$, $-NR^vR^w$, $-OR^y$, $-S(=O)_2R^y$, $-S(=O)_2NR^vR^w$, $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$, 또는 $-P(=O)R^zR^z$이고; 식 중:

[0483] R^3의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-OR^y$, $-C(=O)OR^y$, 및 $-NR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0484] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_2 알킬이고; 식 중

[0485] R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0486] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이고; 식 중:

[0487] R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0488] R^y의 5원 또는 6원 헤테로시클릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0489] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0490] 34. 조항 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$,$-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$, $-NR^vR^w$, $-OR^y$, $-S(=O)_2R^y$, $-S(=O)_2NR^vR^w$, $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$, 또는 $-P(=O)R^zR^z$이고; 식 중:

[0491] R^3의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-OR^y$, 및 $-C(=O)OR^y$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0492] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; 식 중 R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의

C_1-C_4 알킬은 -OH로 임의 치환되고;

[0493] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 6원 헤테로시클릴이고; 식 중:

[0494] R^y의 C_1-C_2 알킬은 -OH 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0495] R^y의 6원 헤테로시클릴은 -OH 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0496] R^z는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, -OH, 또는 $-OCH_3$이고;

[0497] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0498] 35. 구현예 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$,$-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$, $-NR^vR^w$, $-OR^y$, $-S(=O)_2R^y$, $-S(=O)_2NR^vR^w$, $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$, 또는 $-P(=O)R^zR^z$이고; 식 중:

[0499] R^3의 C_1-C_2 알킬은 -OH 및 $-C(=O)OR^y$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0500] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_2 알킬이고; 식 중 R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 -OH로 임의 치환되고;

[0501] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 테트라하이드로-2H-피라닐이고; 식 중:

[0502] R^y의 C_1-C_2 알킬은 -C(=O)OH로 임의 치환되고;

[0503] R^y의 테트라하이드로-2H-피라닐은 -OH 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0504] R^z는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$ 또는 -OH이고;

[0505] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0506] 36. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 F, Cl, 시아노, -OH, =O, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_3CN$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(=O)CHCH_3OH$, -COOH, -C(=O)O(2-테트라하이드로-2H-피라닐), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_2)_2OH$, $-C(=O)NHOH$, $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-OCH_2COOH$, $NHS(=O)_2CH_3$,$-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)CH_3$, 또는 $-P(=O)(CH_3)_2$이고; 식 중 -C(=O)O(2-테트라하이드로-2H-피라닐) 중의 2-테트라하이드로-2H-피라닐은 -OH 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 치환되고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0507] 37. 조항 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-OR^y$, 또는 $-S(=O)_2R^y$이고; 식 중:

[0508] R^4의 C_1-C_6 알킬은 시아노, $-OR^y$, $-C(=O)OR^y$, 및 $-NR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0509] R^v 및 R^w는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0510] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소 및 C_1-C_4 알킬이고; 식 중:

[0511] R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0512] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0513] 38. 조항 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-OR^y$, 또는 $-S(=O)_2R^y$이고; 식 중:

[0514] R^4의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-OR^y$, $-C(=O)OR^y$, 및 $-NR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0515] R^v 및 R^w는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0516] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소 및 C_1-C_2 알킬이고; 식 중:

[0517] R^y의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0518] 식 중 o는 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;

[0519] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0521] 39. 조항 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 시아노, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 알콕시, C_1-C_2 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-OR^y$, 또는 $-S(=O)_2R^y$이고; 식 중:

[0522] R^4의 C_1-C_2 알킬은 시아노, -OH, 또는 $-OCH_3$으로 임의 치환되고;

[0523] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소 및 C_1-C_2 알킬이고; 식 중:

[0524] R^y의 C_1-C_2 알킬은 $-OCH_3$으로 임의 치환되고;

[0525] 식 중 o는 0 및 1로부터 선택된 정수이고;

[0526] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0527] 40. 조항 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 시아노, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, -COOH, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)CH_2OCH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $S(=O)_2C_2H_5$, 또는 $S(=O)_2CF_3$이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0528] 41. 조항 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, U는 -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, 또는 할로겐이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0529] 42. 조항 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, U는 -OH이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0530] 43. 조항 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, U는 할로겐이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0531] 44. 조항 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, U는 플루오로이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0532] 45. 조항 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, U는 수소이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 조항 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0533] 46. 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 및 화합물 P1~P225로부터 선택된 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 상기 화합물, 호변이성질체, 및 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0534] 47. 화합물 1~457로부터 선택된 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 상기 화합물, 호변이성질체, 및 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0535] 48. 화합물 458~532로부터 선택된 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 상기 화합물, 호변이성질체, 및 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0536] 49. 화합물 B1~B25 및 화합물 W1~W32로부터 선택된 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 상기 화합물, 호변이성질체, 및 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0537] 50. 화합물 P1~P225로부터 선택된 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 상기 화합물, 호변이성질체, 및 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0538] 51. 조항 1 내지 50 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물.

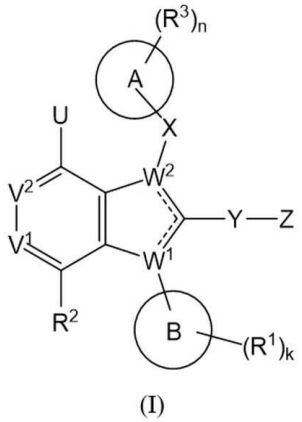
[0539] 52. 알파-1 항트립신(AAT) 결핍증을 치료하는 방법으로서, 조항 1 내지 50 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량, 또는 조항 51에 따른 약학적 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0540] 53. 알파-1 항트립신(AAT) 활성을 조절하는 방법으로서, 상기 AAT를 조항 1 내지 50 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량, 또는 조항 51에 따른 약학적 조성물의 치료적 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0541] 54. 조항 52 또는 조항 53에 있어서, 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 상기 치료적 유효량은 AAT 증강 요법 및/또는 AAT 대체 요법과 병용으로 투여되는, 방법.

[0542] ***II. 화합물 및 조성물***

[0543] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 식 I의 화합물:



(I)

[0544]

[0545] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 식 중:

[0546] ------ 는 두 가지 경우 각각에 단일 결합 또는 이중 결합이고, 하나가 단일 결합인 경우 다른 하나는 이중 결합이며;

[0547] V^1 및 V^2는 각각 독립적으로 N 또는 $-CR^2$이고;

[0548] W^1 및 W^2는 각각 독립적으로 N 또는 C이고, W^1 및 W^2 중 하나가 N인 경우이고 다른 하나는 C이며;

[0549] U는 수소, -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, 또는 할로겐이고;

[0550] X는 부재하거나 결합, $-(CR^aR^b)_p-$, 또는 $-SO_2-$이고;

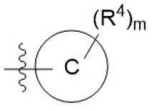
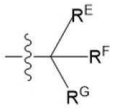
[0551] Y는 부재하거나 결합, $-(CR^cR^d)_q-$, -C(=O)-, 또는 $-SO_2-$이고;

[0552] R^a 및 R^b는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

[0553] R^c 및 R^d는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

[0554] **고리 A**는 C_3-C_{12} 카보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 또는 C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고; W^1이 N이고 W^2가 C인 경우, **고리 A**는 1,5,6,7-테트라하이드로-4*H*-인돌-4-오닐 또는 이의 호변이성질체가 아니고;

[0555] **고리 B**는 C_4-C_{12} 시클로알킬, C_6 또는 C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

[0556] Z는  또는  이며; 식 중:

[0557] **고리 C**는 C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 또는 C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0558] **고리 C**가 페닐인 경우, 페닐은 R^4로 치환되고; **고리 C**가 페닐인 경우, Y는 $-SO_2-$일 수 없고;

[0559] **고리 B**가 벤질인 경우, **고리 C**는 피리디닐 또는 인돌릴일 수 없고;

[0560] R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-CR^p(=N)OR^s$, $-NR^pC(=O)R^s$, $-NR^pC(=O)OR^s$, $-NR^pC(=O)NR^qR^r$,

[0561] $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, 또는 $-OC(=O)NR^pR^q$이고; 식 중:

[0562] R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐은 시아노, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-NR^pC(=O)R^s$, $-NR^pC(=O)OR^s$, $-NR^pC(=O)NR^qR^r$, $-NR^pS(=O)_rR^s$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, $-OC(=O)OR^s$, $-OC(=O)NR^pR^q$, $-S(=O)_rR^s$, 및 $-S(=O)_rNR^pR^q$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0563] R^p, R^q, 및 R^r은 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고; 식 중:

[0564] R^p, R^q, 및 R^r 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, C_1-C_3 알콕시, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되며;

[0565] R^p, R^q, 및 R^r 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬 또는 3원 내지 6원 세테로시클릴은 할로겐, 시아노, -OH, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0566] R^s는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0567] R^s의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되며;

[0568] R^s의 C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0569] R^1은 할로겐, 시아노, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, 또는 -O-(C_3-C_6 시클로알킬) (예컨대 -O-(시클로프로필) 또는 -O-(시클로부틸))이고;

[0570] R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0571] R^2의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 시클로알킬은 시아노, -C(=O)R^k, -C(=O)OR^k, -C(=O)N$R^h R^i$, -N$R^h R^i$, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)N$R^i R^j$, -NR^hS(=O)$_s R^k$, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)N$R^h R^i$, -S(=O)$_s R^k$, 및 S(=O)$_s$N$R^h R^i$로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0572] R^h, R^i, 및 R^j은 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고; 식 중:

[0573] R^h, R^i, 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0574] R^h, R^i, 및 R^j 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0575] R^k는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0576] -OR^k는 -OH일 수 없고;

[0577] R^k의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0578] R^k의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1- C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0579] R^3 및 R^4는 각각의 경우에 각각 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_tR^y$, $-NR^vR^w$, $-NR^vC(=O)R^y$, $-NR^vC(=O)OR^y$, $-NR^vC(=O)NR^wR^x$, $-NR^vS(=O)_tR^y$, $-OR^y$, $-OC(=O)R^y$, $-OC(=O)OR^y$, $-OC(=O)NR^vR^w$, $-S(=O)_tR^y$, $-S(=O)_tNR^vR^w$, $-S(=O)_tNR^vC(=O)R^y$, $-P(=O)R^zR^z$, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0580] R^3 및 R^4 중 어느 하나의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 시클로알킬은 시아노, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-NR^vR^w$, $-NR^vC(=O)R^y$, $-NR^vC(=O)OR^y$, $-NR^vC(=O)NR^wR^x$, $-NR^vS(=O)_tR^y$, $-OR^y$, $-OC(=O)R^y$, $-OC(=O)OR^y$, $-OC(=O)NR^vR^w$, $-S(=O)_tR^y$, 및 $-S(=O)_tNR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0581] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0582] R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0583] R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0584] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중

[0585] R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0586] R^y의 C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0587] R^z는 각각의 경우에 독립적으로 C_1-C_2 알킬, -OH, 또는 -O(C_1-C_2 알킬)이고;

[0588] **k**는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

[0589] **m** 및 **n**은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

[0590] **p**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이며;

[0591] **q**는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이다.

[0592] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **U**는 -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, 또는 할로겐이고, 다른 모든 변수는 식 (I)에 대해 정의된 것과 같다.

[0593] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **U**는 수소이고, 다른 모든 변수는 식 (I)에 대해 정의된 것과 같다.

[0594] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **U**는 -OH이고, 다른 모든 변수는 식 (I)에 대해 정의된 것과 같다.

[0595] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **U**는 할로겐이고, 다른 모든 변수는 식 (I)에 대해 정의된 것과 같다.

[0596] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **U**는 플루오로이고, 다른 모든 변수는 식 (I)에 대해 정의된 것과 같다.

[0597] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **p**, **q**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이고, 다른 모든 변수는 식 (I)에 대해 정의된 것과 같다.

[0598] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, U는 -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, 또는 할로겐이고, **p**, **q**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이고, 다른 모든 변수는 식 (I)에 대해 정의된 것과 같다.

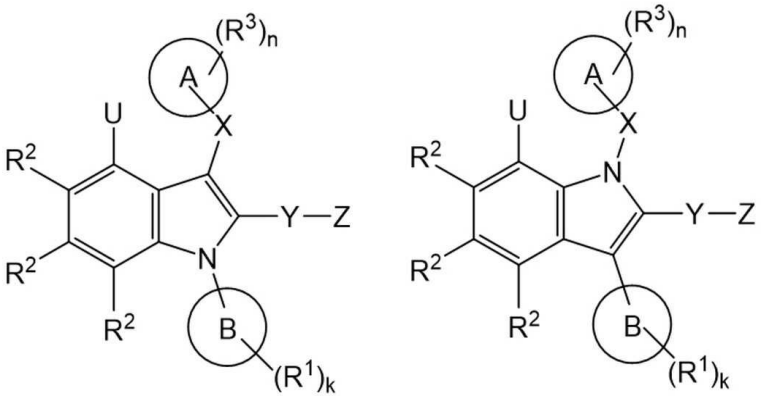
[0599] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, V^2는 $-CR^2$이고, 식 중 R^2는 할로겐이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0600] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, V^2는 $-CR^2$이고, 식 중 R^2는 플루오로이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0601] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, V^1은 $-CR^2$이고, 식 중 R^2는 할로겐이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0602] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, V^1은 $-CR^2$이고, 식 중 R^2는 플루오로이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0603] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (IIa) 또는 식 (IIb)로 표시되며:



(IIa) (IIb)

[0604]

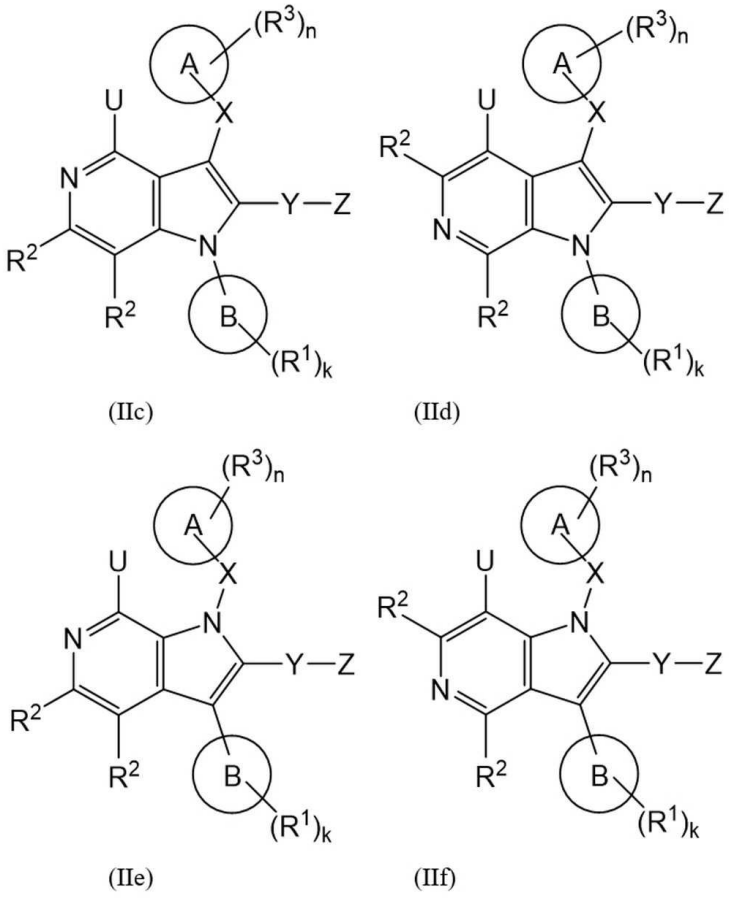
[0605] 식 중:

[0606] U는 -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, F, 또는 Cl이고;

[0607] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 식 (I)에서 정의된 것과 같다.

[0608] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, p, q, r, s, 및 t는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이고, 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예에서 정의된 것과 같다.

[0609] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (IIc), 식 (IId), 식 (IIe), 또는 식 (IIf)로 표시되며:



(IIc) (IId)

(IIe) (IIf)

[0610]

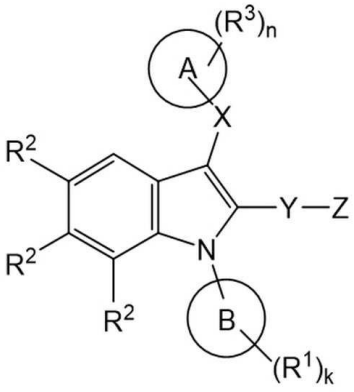
[0611] 식 중:

[0612] **U**는 -OH, $-CH_3$, $-NH_2$, F, 또는 Cl이고;

[0613] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0614] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **p**, **q**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이고, 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예에서 정의된 것과 같다.

[0615] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (IIg)로 표시되며:



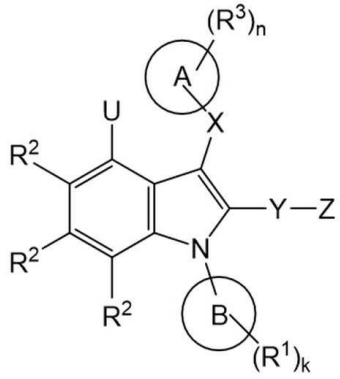
(IIg)

[0616]

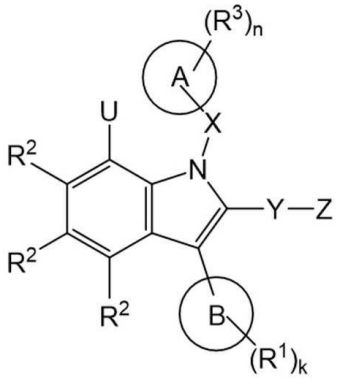
[0617] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 식 (I)에서 정의된 것과 같다.

[0618] 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **p**, **q**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이고, 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0619] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (IIIa) 또는 식 (IIIb)로 표시되며:



(IIIa)



(IIIb)

[0620]

[0621] 식 중:

[0622] **U**는 -OH 또는 $-NH_2$이고;

[0623] **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5원 내지 9원 헤테로아릴이고;

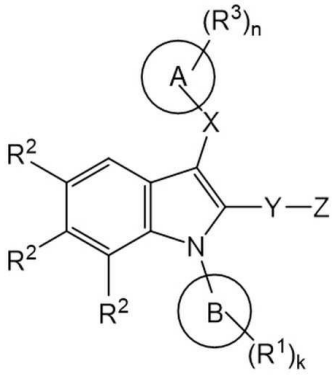
[0624] **고리 B**는 R^1로 치환되고 **고리 B**는 C_4-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

[0625] Z가 R^4로 임의 치환된 **고리 C**인 경우, **고리 C**는 C_4-C_8 시클로알킬, 4원 내지 8원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0626] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0627] 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **p**, **q**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이고, 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0628] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (IIIc)로 표시되며:



(IIIc)

[0629]

[0630] 식 중:

[0631] **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5원 내지 9원 헤테로아릴이고;

[0632] **고리 B**는 R^1로 치환되고 **고리 B**는 C_4-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

[0633] Z가 R^4로 임의 치환된 **고리 C**인 경우, **고리 C**는 C_4-C_8 시클로알킬, 4원 내지 8원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0634] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0635] 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **p**, **q**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이고, 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

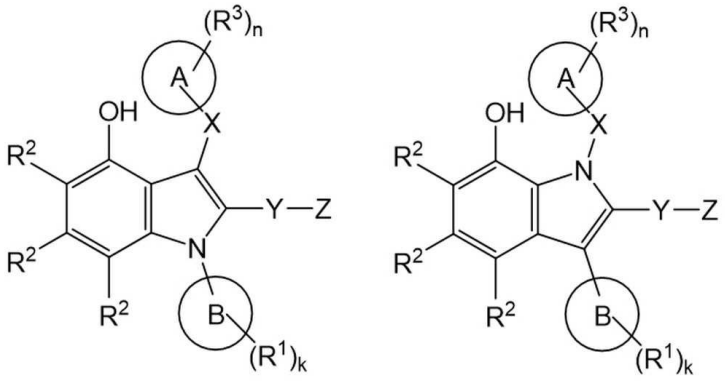
[0636] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3 카보시클릴, C_4 카보시클릴, 또는 C_7 카보시클릴이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0637] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 페닐이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0638] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 피리딘, 피리미딘, 피라졸, 티오펜, 또는 옥사디아졸이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0639] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 B**는 R^1로 치환되고 **고리 B**는 페닐이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0640] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (IVa) 또는 식 (IVb)로 표시되며:



(IVa) (IVb)

[0641]

[0642] 식 중:

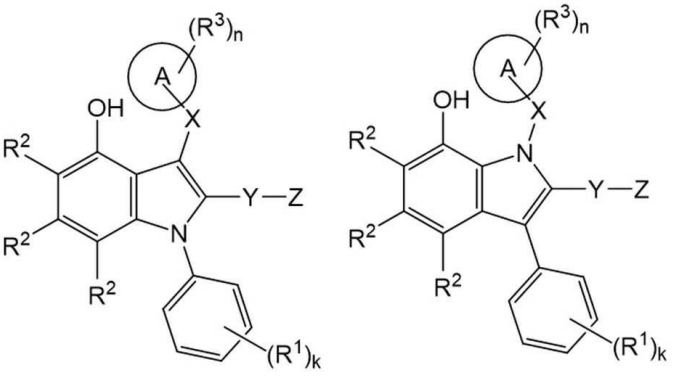
[0643] **고리 B**는 R^1로 치환되고 **고리 B**는 시클로헥실, 페닐, 피리디닐, 또는 벤질이거나;

[0644] **고리 B**는 R^1로 치환되고 **고리 B**는 시클로헥실, 페닐, 또는 벤질이며;

[0645] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0646] 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **p**, **q**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이고, 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0647] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (Va) 또는 식 (Vb)로 표시되며:



(Va) (Vb)

[0648]

[0649] 식 중:

[0650] R^1은 할로겐, 시아노, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_1-C_2 알콕시이고;

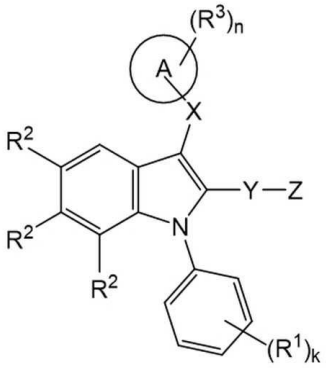
[0651] **k**는 1 및 2으로부터 선택된 정수이고;

[0652] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과

같다.

[0653] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **p**, **q**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이고, 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0654] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (Vc)로 표시되며:



(Vc)

[0655]

[0656] 식 중:

[0657] R^1은 할로겐, 시아노, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_1-C_2 알콕시이고;

[0658] **k**는 1 및 2으로부터 선택된 정수이고;

[0659] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0660] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **p**, **q**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이고, 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예에서 정의된 것과 같다.

[0661] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^1은 시아노, F, Cl, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0662] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^1은 F이며; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0663] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 중수소화된 유도체, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 호변이성질체에 있어서, **X**는 부재하거나 결합, $-(CR^aR^b)-$, 또는 $-SO_2-$이고; R^a 및 R^b는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0664] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **X**는 부재하거나 결합, $-CH_2-$, 또는 $-SO_2-$이며; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0665] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **Y**는 부재하거나 결합, $-(CR^cR^d)_q-$, $-C(=O)-$, 또는 $-SO_2-$이고; R^c 및 R^d는 각각의 경우에 각각 독립적으로

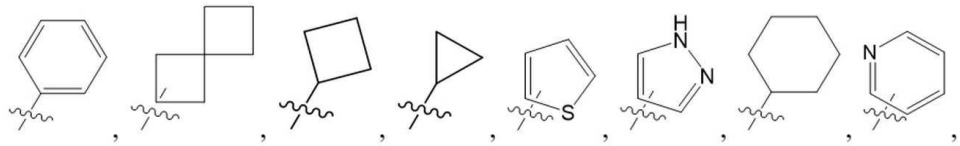
수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

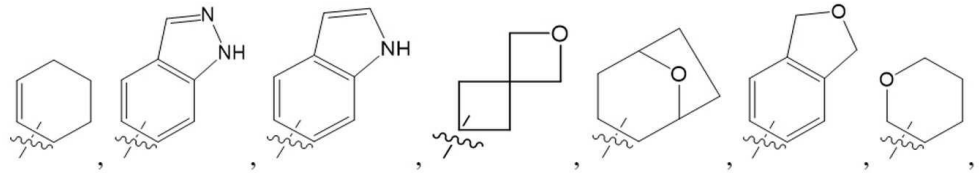
[0666] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **Y**는 부재하거나 결합, $-CH_2-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(=O)-$, 또는 $-SO_2-$이며; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

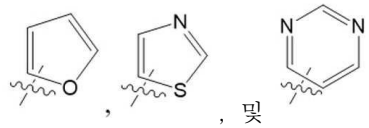
[0667] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 1개 내지 3개의 산소 원자를 함유하는 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 O 및 N으로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 9원 헤테로아릴이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0668] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 1개 또는 2개의 산소 원자를 함유하는 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 질소 원자 또는 1개 또는 2개의 산소 원자를 함유하는 5원 내지 9원 헤테로아릴이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0669] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는

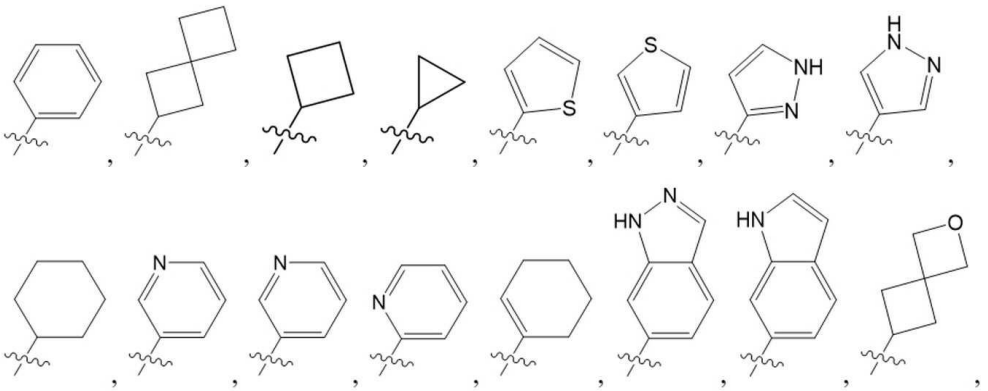
[0670] 

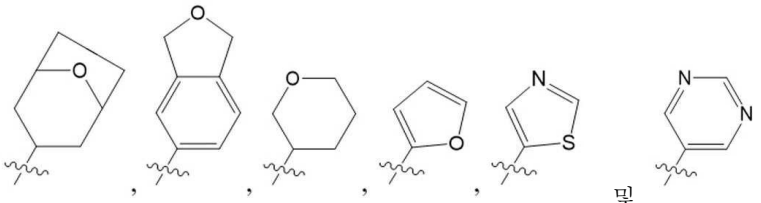
[0671] 

[0672]  , 및 로부터 선택되고;

[0673] 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

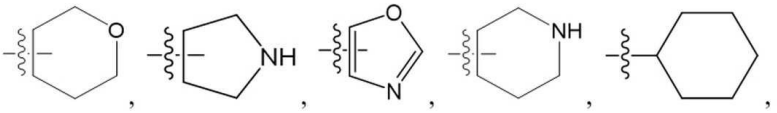
[0674] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는

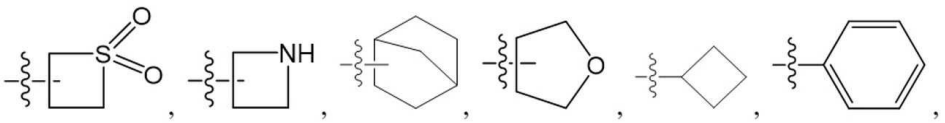
[0675] 

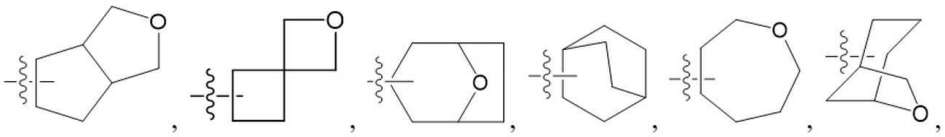
[0676]  , 및 로부터 선택되고;

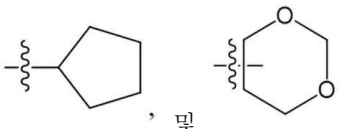
[0677] 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0678] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, Z는 **고리** C이고, **고리** C는 R^4로 임의 치환되고, **고리** C는



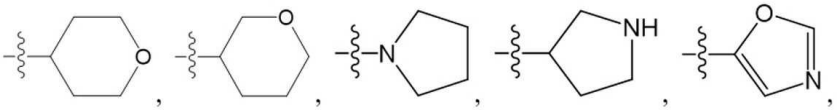


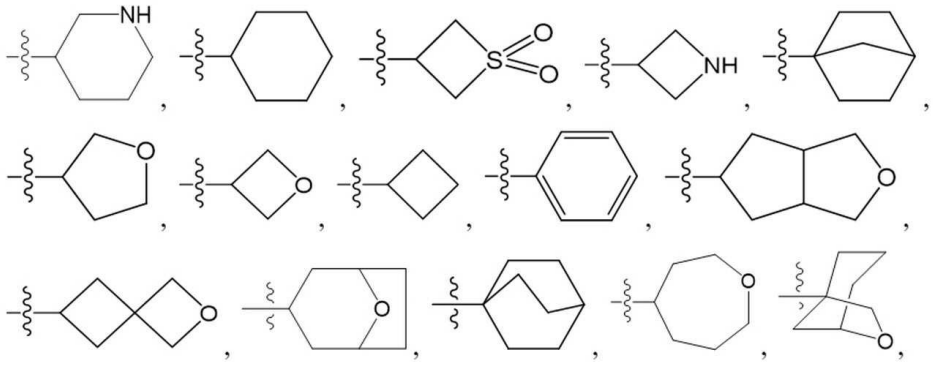
[0679] 

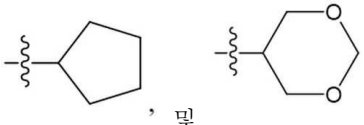
[0680]  , 및 로부터 선택되고;

[0681] 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0682] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, Z는 **고리** C이고, **고리** C는 R^4로 임의 치환되고, **고리** C는



[0683] 

[0684]  , 및 로부터 선택되고;

[0685] 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0686] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)N^pR^qR$, $-CR^p(=N)OR^s$, 또는 $-OR^s$이고; 식 중:

[0687] R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, $-OC(=O)OR^s$, $-OC(=O)NR^pR^q$, 및 $-S(=O)_2R^s$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0688] R^p 및 R^q는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, C_3-C_5 시클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이고; 식 중 R^p 및 R^q 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, 및 -OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0689] R^p 및 R^q 중 어느 하나의 C_3-C_5 시클로알킬 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, 및 -OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0690] R^s는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0691] R^s의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0692] R^s의 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0693] 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0694] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, Cl, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, $-C(=O)NR^pR^q$, $-CR^p(=N)OR^s$, 또는 $-OR^s$이고; 식 중:

[0695] R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 시아노, $-C(=O)NR^pR^q$, $-OR^s$, $-OC(=O)NR^pR^q$, 및 $-S(=O)_2R^s$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0696] R^p 및 R^q는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 시클로펜틸, 또는 테트라하이드로푸라닐이고; 식

중:

[0697] R^p 및 R^q 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 F 및 Cl로부터 선택된 1개 내지 3개의 할로겐 기로 임의 치환되고;

[0698] R^s는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 피리디닐, 또는 피리미디닐이고; 식 중:

[0699] R^s의 C_1-C_2 알킬은 F 및 Cl로부터 선택된 1개 내지 3개의 할로겐 기로 임의 치환되고;

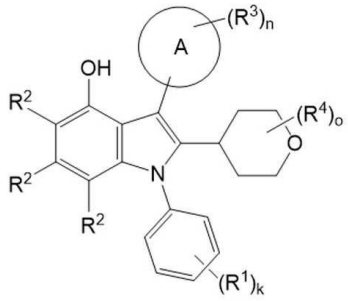
[0700] 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0701] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, -OH, $-CH(OH)CH_3$, $-C_2H_5$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=N)OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CH_2CN$, $-(CH_2)_2CN$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC_2H_5$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2S(=O)_2CH_3$, $-(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$, $-CH_2(O)C(=O)NHCH_3$, $-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$, $-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$, $-CH_2(O)C(=O)NH$(시클로펜틸), $-CH_2(O)C(=O)NH$(테트라하이드로푸라닐), $-CH_2(O)$(피리딘-2-일), $-CH_2(O)$(피리미딘-2-일이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

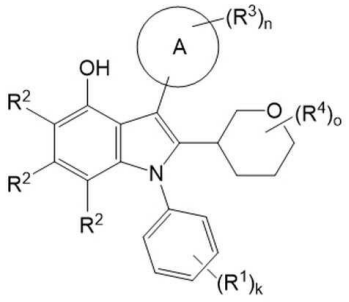
[0702] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, 및 $-CH_2OCH_3$이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0703] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (VIa), 식 (VIb), 식 (VIc), 식 (VId), 또는 식 (VIe)로 표시되며:

[0704]

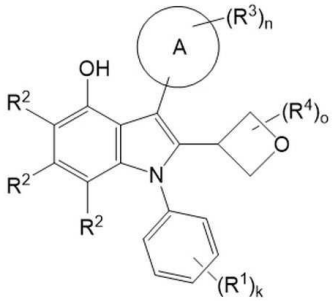


(VIa)

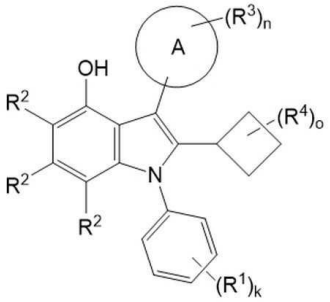


(VIb)

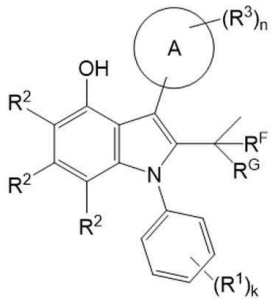
[0705]



(VIc)



(VId)

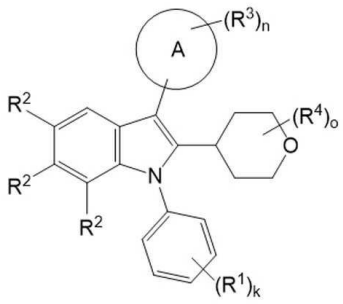


(VIe);

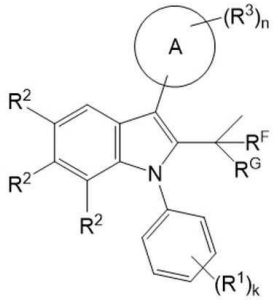
[0706]

[0707] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, o는 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이다.

[0708] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (VIf) 또는 식 (VIg)로 표시되며:



(VIf)



(VIg);

[0709]

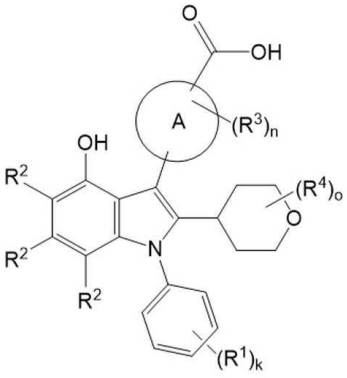
[0710] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것다. 일부 구현예에서, o는 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이다.

[0711] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^F 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, -OH, -CH(OH)CH_3, -C_2H_5, -C(=O)$NHCH_3$, -C(=N)OCH_3, -CH_3, -CH_2F, -CH_2CN, -$(CH_2)_2CN$, -CH_2OH, -$(CH_2)_2OH$, -CH_2OCH_3, -$CH_2OC_2H_5$, -$(CH_2)_2OCH_3$, -CH_2OCHF_2, -$CH_2C(=O)NH_2$, -$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, -$CH_2S(=O)_2CH_3$, -$(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$, -$CH_2(O)C(=O)NHCH_3$, -$CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$, -$CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$, -$CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$, -$CH_2(O)C(=O)$NH(시클로펜틸), -$CH_2(O)C(=O)$NH(테트라하이드로푸라닐), -$CH_2(O)$(피리딘-2-일), -$CH_2(O)$(피리미딘-2-일이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

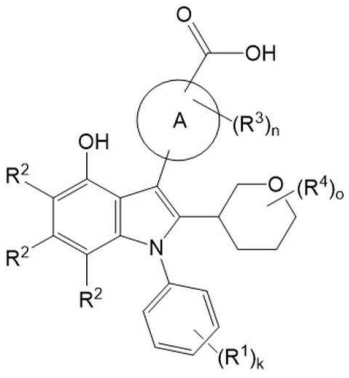
[0712] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^F 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, -CH(OH)CH_3, -CH_3, -CH_2CN, -CH_2OH, 및 -CH_2OCH_3이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0713] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^F 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, -OH, -CH_3, -CH_2CN, -CH_2OH, 및 -CH_2OCH_3이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0714] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (VIIa), 식 (VIIb), 식 (VIIc), 식 (VIId), 또는 식 (VIIe)로 표시되며:

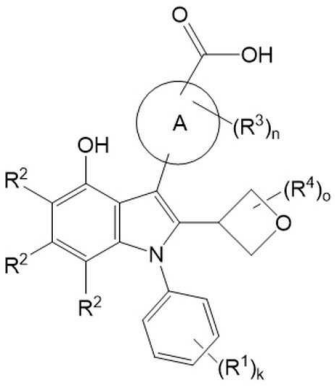


(VIIa)

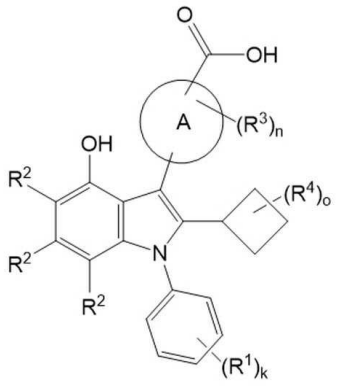


(VIIb)

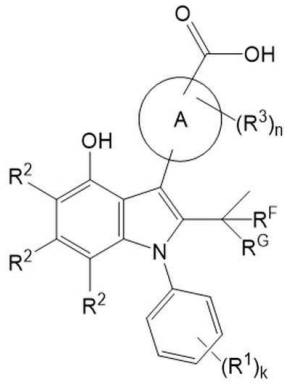
[0715]



(VIIc)



(VIId)

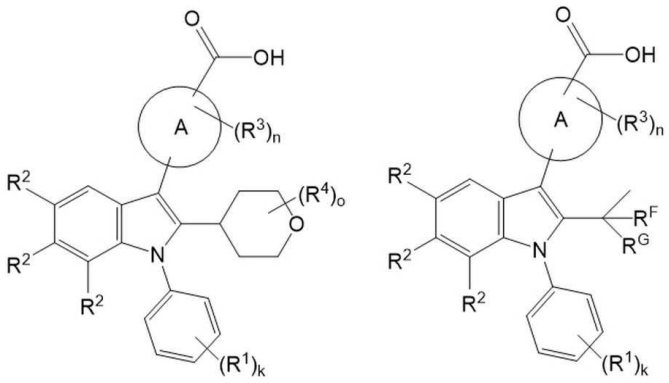


(VIIe);

[0716]

[0717] 식 중 n은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, o는 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이다.

[0718] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (VIIf) 또는 식 (VIIg)로 표시되며:



(VIIf) (VIIg);

[0719]

[0720] 식 중 **n**은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, **o**는 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이다.

[0721] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5원 내지 9원 헤테로아릴이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0722] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3 카보시클릴, C_4 카보시클릴, 또는 C_7 카보시클릴이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0723] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 페닐이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0724] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 피리딘, 피리미딘, 피라졸, 티오펜, 또는 옥사디아졸이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0725] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^F 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, -OH, $-CH(OH)CH_3$, $-C_2H_5$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=N)OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CH_2CN$, $-(CH_2)_2CN$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC_2H_5$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2S(=O)_2CH_3$, $-(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$, $-CH_2(O)C(=O)NHCH_3$, $-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$, $-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$, $-CH_2(O)C(=O)NH$(시클로펜틸), $-CH_2(O)C(=O)NH$(테트라하이드로푸라닐), $-CH_2(O)$(피리딘-2-일), $-CH_2(O)$(피리미딘-2-일이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

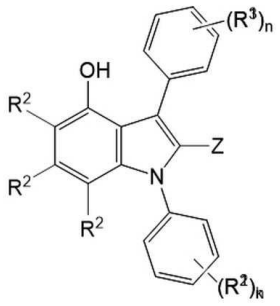
[0726] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^F 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, 및 $-CH_2OCH_3$이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0727] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^F 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, 및 $-CH_2OCH_3$이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

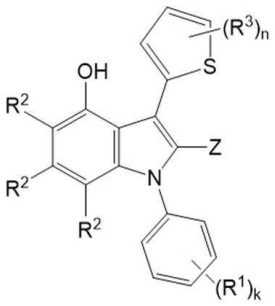
[0728] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식

(VIIIa), 식 (VIIIb), 식 (VIIIc), 식 (VIIId), 또는 식 (VIIIe)로 표시되며:

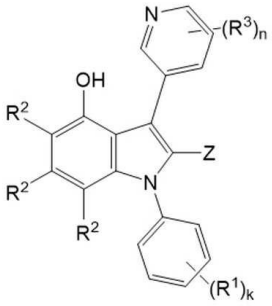
[0729]



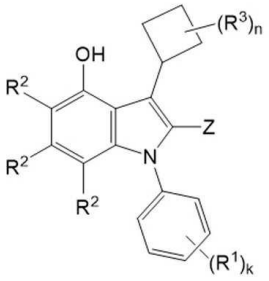
(VIIIa)



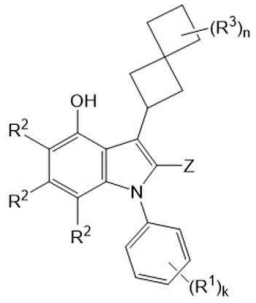
(VIIIb)



(VIIIc)



(VIIId)

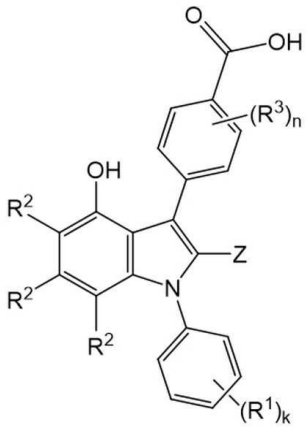


(VIIIe);

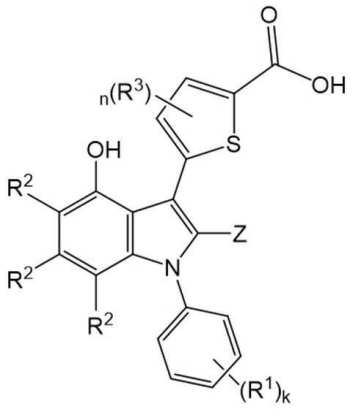
[0730]

[0731] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0732] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (IXa), 식 (IXb), 식 (IXc), 식 (IXd), 또는 식 (IXe)로 표시되며:

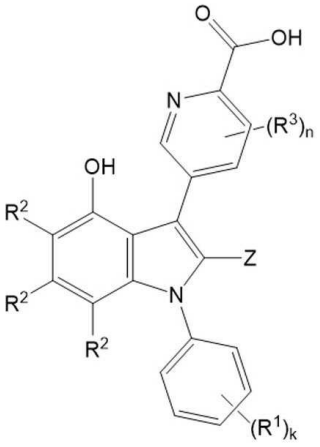


(IXa)

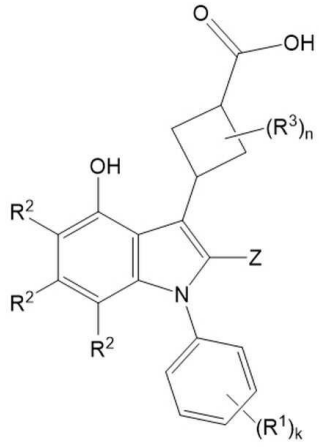


(IXb)

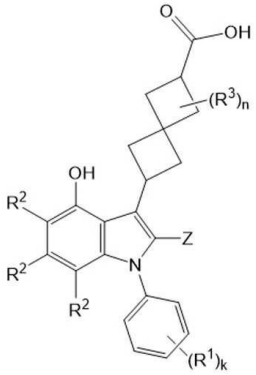
[0733]



(IXc)



(IXd)



(IXe);

[0734]

[0735] 식 중 n은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0736] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬(시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, $-NR^hR^i$, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고; 식 중, R^h 및 R^i는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0737] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_4 알킬(시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_1-C_4 할로알킬, $-NR^hR^i$, 또는 C_3-C_5 시클로알킬이고; 식 중 R^h 및 R^i는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_2 알킬이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0738] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_2 알킬(시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), $-NR^hR^i$, 또는 C_3-C_4 시클로알킬이고; 식 중 R^h 및 R^i는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 $-CH_3$이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0739] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있

어서, R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, 시아노, $-CH_3$, $-CF_3$, $-NH_2$, 또는 시클로프로필이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0740] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$, $-NR^vR^w$, $-OR^y$, $-S(=O)_2R^y$, $-S(=O)_2NR^vR^w$, $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$, 또는 $-P(=O)R^zR^z$이고; 식 중:

[0741] R^3의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-OR^y$, $-C(=O)OR^y$, 및 $-NR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0742] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_2 알킬이고; 식 중 R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0743] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이고; 식 중:

[0744] R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0745] R^y의 5원 또는 6원 헤테로시클릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0746] 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0747] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$, $-NR^vR^w$, $-OR^y$, $-S(=O)_2R^y$, $-S(=O)_2NR^vR^w$, $-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$, 또는 $-P(=O)R^zR^z$이고; 식 중:

[0748] R^3의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-OR^y$, 및 $-C(=O)OR^y$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0749] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; 식 중 R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 -OH로 임의 치환되고;

[0750] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 6원 헤테로시클릴이고; 식 중:

[0751] R^y의 C_1-C_2 알킬은 -OH 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0752] R^y의 6원 헤테로시클릴은 -OH 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0753] R^z는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, -OH, 또는 $-OCH_3$이고;

[0754] 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0755] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vOR^y$, $-C(=O)NR^vS(=O)_2R^y$, $-NR^vR^w$, $-OR^y$, $-S(=O)_2R^y$, $-S(=O)_2NR^vR^w$,

$-S(=O)_2NR^vC(=O)R^y$, 또는 $-P(=O)R^zR^z$이고; 식 중:

[0756] R^3의 C_1-C_2 알킬은 -OH 및 $-C(=O)OR^y$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0757] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_2 알킬이고; 식 중 R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 -OH로 임의 치환되고;

[0758] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 테트라하이드로-2H-피라닐이고; 식 중:

[0759] R^y의 C_1-C_2 알킬은 -C(=O)OH로 임의 치환되고; R^y의 테트라하이드로-2H-피라닐은 -OH 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0760] R^z는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$ 또는 -OH이고;

[0761] 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0762] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^3은 각각의 경우에 독립적으로 F, Cl, 시아노, -OH, =O, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_3CN$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(=O)CHCH_3OH$, -COOH, -C(=O)O(2-테트라하이드로-2H-피라닐), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_2)_2OH$, -C(=O)NHOH, $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $NHS(=O)_2CH_3$, $-OCH_2COOH$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)CH_3$, 또는 $-P(=O)(CH_3)_2$이고; 식 중 -C(=O)O(2-테트라하이드로-2H-피라닐) 중 2-테트라하이드로-2H-피라닐은 -OH 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 치환되고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0763] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-OR^y$, 또는 $-S(=O)_2R^y$이고; 식 중:

[0764] R^4의 C_1-C_6 알킬은 시아노, $-OR^y$, $-C(=O)OR^y$, 및 $-NR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0765] R^v 및 R^w는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0766] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소 및 C_1-C_4 알킬이고; 식 중:

[0767] R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0768] 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0769] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-OR^y$, 또는 $-S(=O)_2R^y$이고; 식 중:

[0770] R^4의 C_1-C_4 알킬은 시아노, $-OR^y$, $-C(=O)OR^y$, 및 $-NR^vR^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0771] R^v 및 R^w는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0772] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소 및 C_1-C_2 알킬이고; 식 중:

[0773] R^y의 C_1-C_2 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0774] 식 중 m은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;

[0775] 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0776] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 시아노, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 알콕시, C_1-C_2 할로알킬, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-OR^y$, 또는 $-S(=O)_2R^y$이고; 식 중:

[0777] R^4의 C_1-C_2 알킬은 시아노, -OH, 또는 $-OCH_3$으로 임의 치환되고;

[0778] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소 또는 C_1-C_2 알킬이고; 식 중 R^y의 C_1-C_2 알킬은 $-OCH_3$으로 임의 치환되고;

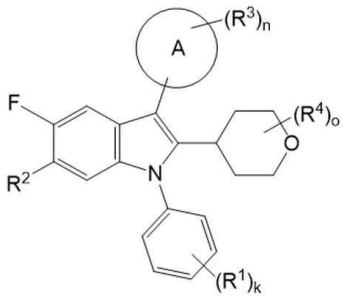
[0779] 식 중 m은 0 및 1로부터 선택된 정수이고;

[0780] 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

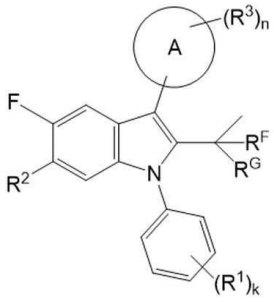
[0781] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^4는 각각의 경우에 독립적으로 시아노, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, -COOH, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)CH_2OCH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $S(=O)_2C_2H_5$, 또는 $S(=O)_2CF_3$이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0782] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (Xa), 식 (Xb), 식 (Xc), 식 (Xd), 식 (Xe), 또는 식 (Xf)로 표시되며:

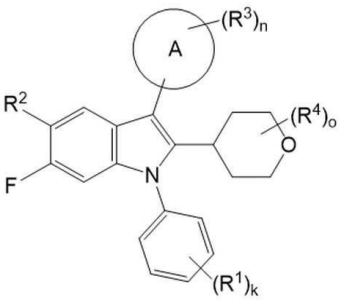
[0783]



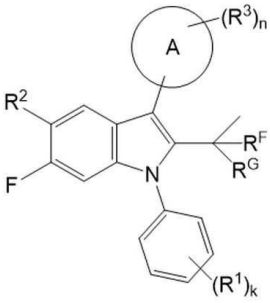
(Xa)



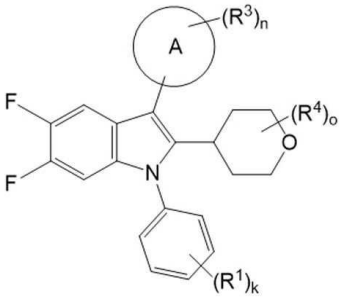
(Xb)



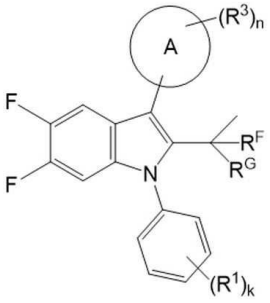
(Xc)



(Xd)



(Xe)



(Xf)

[0784]

[0785] 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, o는 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이다.

[0786] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5원 내지 9원 헤테로아릴이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0787] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3 카보시클릴, C_4 카보시클릴, 또는 C_7 카보시클릴이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0788] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 페닐이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0789] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 피리딘, 피리미딘, 피라졸, 티오펜, 또는 옥사디아졸이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0790] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^F 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, -OH, $-CH(OH)CH_3$, $-C_2H_5$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=N)OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CH_2CN$, $-(CH_2)_2CN$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC_2H_5$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2S(=O)_2CH_3$, $-(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$, $-CH_2(O)C(=O)NHCH_3$, $-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$, $-CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$, $-CH_2(O)C(=O)NH$(시클로펜틸), $-CH_2(O)C(=O)NH$(테트라하이드로푸라닐), $-CH_2(O)$(피리딘-2-일), $-CH_2(O)$(피리미딘-2-일이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

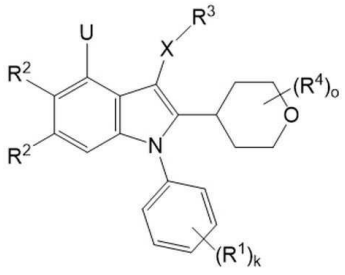
[0791] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있

어서, R^F 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, -CH(OH)CH_3, -CH_3, -CH_2CN, -CH_2OH, 및 -CH_2OCH_3이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

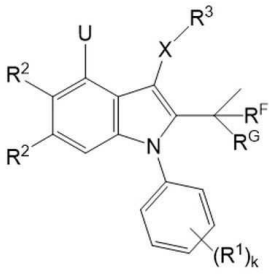
[0792] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^F 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, -OH, -CH_3, -CH_2CN, -CH_2OH, 및 -CH_2OCH_3이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0793] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 식 (XIa), 식 (XIb), 식 (XIc), 식 (XId), 식 (XIe), 또는 식 (XIf)의 화합물:

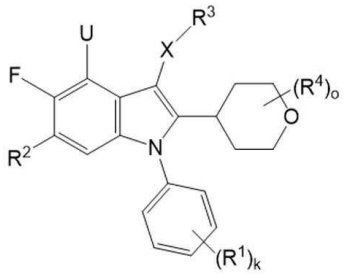
[0794]



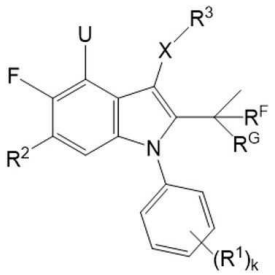
(XIa)



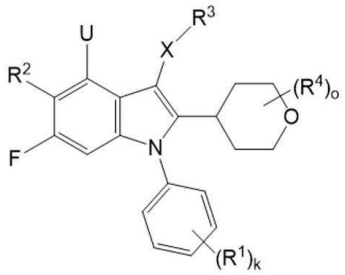
(XIb);



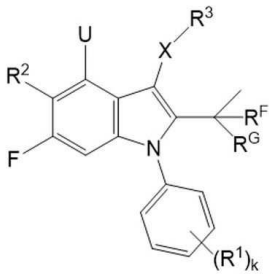
(XIc)



(XId);



(XIe)



(XIf);

[0795]

[0796] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 식 중:

[0797] U는 수소 또는 -OH이고;

[0798] X는 부재하거나 결합, -$(CR^aR^b)_p$-, 또는 -SO_2-이고;

[0799] R^a 및 R^b는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

[0800] R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, -$C(=O)R^s$, -$C(=O)OR^s$, -$C(=O)NR^pR^q$, -$CR^p(=N)OR^s$, -$NR^pC(=O)R^s$, -$NR^pC(=O)OR^s$,

$-NR^pC(=O)NR^qR^r$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, 또는 $-OC(=O)NR^pR^q$이고; 식 중:

[0801] R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐은 시아노, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-NR^pC(=O)R^s$, $-NR^pC(=O)OR^s$, $-NR^pC(=O)NR^qR^r$, $-NR^pS(=O)_rR^s$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, $-OC(=O)OR^s$, $-OC(=O)NR^pR^q$, $-S(=O)_rR^s$, 및 $-S(=O)_rNR^pR^q$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0802] R^p, R^q, 및 R^r은 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고; 식 중:

[0803] R^p, R^q, 및 R^r 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, C_1-C_3 알콕시, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되며;

[0804] R^p, R^q, 및 R^r 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬 또는 3원 내지 6원 세테로시클릴은 할로겐, 시아노, -OH, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0805] R^s는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0806] R^s의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되며;

[0807] R^s의 C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0808] R^1은 할로겐, 시아노, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, 또는 $-O-(C_3$-C_6 시클로알킬)이고;

[0809] R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0810] R^2의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 시클로알킬은 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_sR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_sR^k$, 및 $S(=O)_sNR^hR^i$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0811] R^h, R^i, 및 R^j는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고; 식 중:

[0812] R^h, R^i, 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0813] R^h, R^i, 및 R^j 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$,

C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0814] R^k는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0815] -OR^k는 -OH일 수 없고; R^k의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0816] R^k의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1- C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0817] R^3 및 R^4는 각각의 경우에 각각 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, -C(=O)R^y, -C(=O)OR^y, -C(=O)N$R^v$$R^w$, -C(=O)N$R^vOR^y$, -C(=O)N$R^v$S(=O)$_t$$R^y$, -N$R^v$$R^w$, -N$R^v$C(=O)$R^y$, -N$R^v$C(=O)O$R^y$, -N$R^v$C(=O)N$R^w$$R^x$, -N$R^v$S(=O)$_t$$R^y$, -O$R^y$, -OC(=O)$R^y$, -OC(=O)O$R^y$, -OC(=O)N$R^v$$R^w$, -S(=O)$_t$$R^y$, -S(=O)$_tNR^v$$R^w$, -S(=O)$_tNR^v$C(=O)$R^y$, -P(=O)$R^z$$R^z$, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0818] R^3 및 R^4 중 어느 하나의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 시클로알킬은 시아노, -C(=O)R^y, -C(=O)OR^y, -C(=O)N$R^v$$R^w$, -N$R^v$$R^w$, -N$R^v$C(=O)$R^y$, -N$R^v$C(=O)O$R^y$, -N$R^v$C(=O)N$R^w$$R^x$, -N$R^v$S(=O)$_t$$R^y$, -O$R^y$, -OC(=O)$R^y$, -OC(=O)O$R^y$, -OC(=O)N$R^v$$R^w$, -S(=O)$_t$$R^y$, 및 -S(=O)$_tNR^v$$R^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0819] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0820] R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0821] R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0822] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중

[0823] R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0824] R^y의 C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노,

-OH, -NH_2, NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0825] R^z는 각각의 경우에 독립적으로 C_1-C_2 알킬, -OH, 또는 -O(C_1-C_2 알킬)이고;

[0826] **k**는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

[0827] **o**, **p**, **r**, **s**, 및 **t**는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이다.

[0828] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^F 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, -OH, -CH(OH)CH_3, -C_2H_5, -C(=O)$NHCH_3$, -C(=N)OCH_3, -CH_3, -CH_2F, -CH_2CN, -$(CH_2)_2CN$, -CH_2OH, -$(CH_2)_2OH$, -CH_2OCH_3, -$CH_2OC_2H_5$, -$(CH_2)_2OCH_3$, -CH_2OCHF_2, -$CH_2C(=O)NH_2$, -$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, -$CH_2S(=O)_2CH_3$, -$(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$, -$CH_2(O)C(=O)NHCH_3$, -$CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$, -$CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$, -$CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$, -$CH_2(O)C(=O)NH$(시클로펜틸), -$CH_2(O)C(=O)NH$(테트라하이드로푸라닐), -$CH_2(O)$(피리딘-2-일), -$CH_2(O)$(피리미딘-2-일이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 식 (XIa), 식 (XIb), 식 (XIc), 식 (XId), 식 (XIe), 또는 식 (XIf)에서 정의된 것과 같다.

[0829] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^F 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, -CH(OH)CH_3, -CH_3, -CH_2CN, -CH_2OH, 및 -CH_2OCH_3이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 식 (XIa), 식 (XIb), 식 (XIc), 식 (XId), 식 (XIe), 또는 식 (XIf)에서 정의된 것과 같다.

[0830] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^1은 시아노, F, Cl, -CH_3, -CHF_2, -CF_3, -OCH_3, 또는 -$OCH(CH_3)_2$이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0831] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^1은 F이며; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0832] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 중수소화된 유도체, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 호변이성질체에 있어서, **X**는 부재하거나 결합, -(CR^aR^b)-, 또는 -SO_2-이고; R^a 및 R^b는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0833] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **X**는 부재하거나 결합, -CH_2-, 또는 -SO_2-이며; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0834] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, 시아노, -CH_3, -CF_3, 또는 -NH_2이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

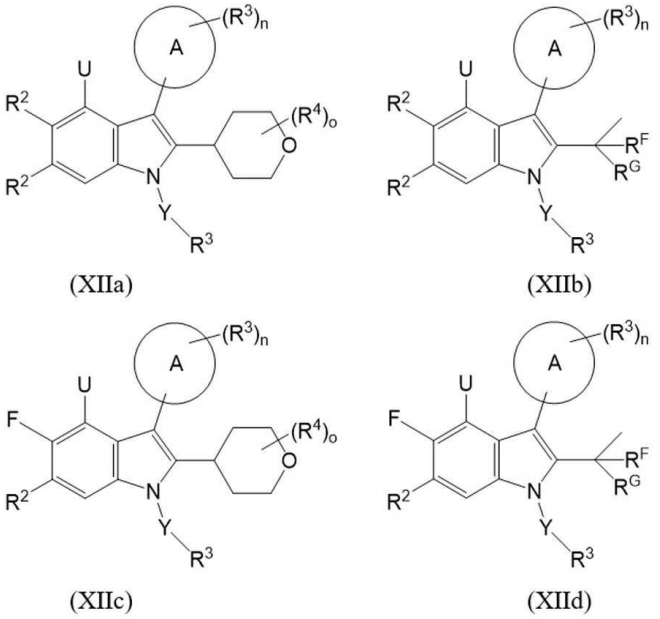
[0835] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^3은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, -C(=O)R^y, -C(=O)OR^y, -OR^y, -OC(=O)R^y, 또는 -OC(=O)OR^y이고;

[0836] R^3의 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐은 시아노, -C(=O)R^y, -C(=O)OR^y, -OR^y, -OC(=O)R^y, 및 -OC(=O)OR^y로부터 선택

된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중 R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수고 또는 C_1-C_4 알킬이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0837] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 식 (XIIa), 식 (XIIb), 식 (XIIc), 식 (XIId), 식 (XIIe), 또는 식 (XIIf)의 화합물:

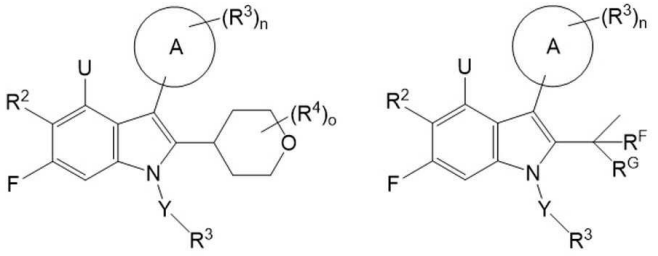
[0838]



(XIIa) (XIIb)

(XIIc) (XIId)

[0839]



(XIIe) (XIIb),

[0840] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 식 중:

[0841] U는 수소 또는 -OH이고;

[0842] Y는 부재하거나 결합, $-(CR^cR^d)_q-$, -C(=O)-, 또는 $-SO_2-$이고;

[0843] R^c 및 R^d는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

[0844] **고리** A는 C_3-C_{12} 카보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 또는 C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0845] R^E, R^F, 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-CR^p(=N)OR^s$, $-NR^pC(=O)R^s$, $-NR^pC(=O)OR^s$, $-NR^pC(=O)NR^qR^r$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, 또는 $-OC(=O)NR^pR^q$이고; 식 중:

[0846] R^E, R^F, 및 R^G 중 어느 하나의 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐은 시아노, $-C(=O)R^s$, $-C(=O)OR^s$, $-C(=O)NR^pR^q$,

$-NR^pC(=O)R^s$, $-NR^pC(=O)OR^s$, $-NR^pC(=O)NR^qR^r$, $-NR^pS(=O)_rR^s$, $-OR^s$, $-OC(=O)R^s$, $-OC(=O)OR^s$, $-OC(=O)NR^pR^q$, $-S(=O)_rR^s$, 및 $-S(=O)_rNR^pR^q$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0847] R^p, R^q, 및 R^r은 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고; 식 중:

[0848] R^p, R^q, 및 R^r 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, C_1-C_3 알콕시, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되며;

[0849] R^p, R^q, 및 R^r 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬 또는 3원 내지 6원 세테로시클릴은 할로겐, 시아노, -OH, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0850] R^s는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0851] R^s의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되며;

[0852] R^s의 C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0853] R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0854] R^2의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 시클로알킬은 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_sR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_sR^k$, 및 $S(=O)_sNR^hR^i$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0855] R^h, R^i, 및 R^j는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고; 식 중:

[0856] R^h, R^i, 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0857] R^h, R^i, 및 R^j 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$-C_2 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_2 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$-C_2 알킬$)_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0858] R^k는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0859] $-OR^k$는 -OH일 수 없고; R^k의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 알킬), $-N(C_1$-C_2 알킬$)_2$, C_1-C_3

알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0860] R^k의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1- C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0861] R^3 및 R^4는 각각의 경우에 각각 독립적으로 할로겐, 시아노, =O, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, -C(=O)R^y, -C(=O)OR^y, -C(=O)N$R^v R^w$, -C(=O)NR^vOR^y, -C(=O)NR^vS(=O)$_t R^y$, -N$R^v R^w$, -NR^vC(=O)R^y, -NR^vC(=O)OR^y, -NR^vC(=O)N$R^w R^x$, -NR^vS(=O)$_t R^y$, -OR^y, -OC(=O)R^y, -OC(=O)OR^y, -OC(=O)N$R^v R^w$, -S(=O)$_t R^y$, -S(=O)$_t$N$R^v R^w$, -S(=O)$_t$NR^vC(=O)R^y, -P(=O)$R^z R^z$, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0862] R^3 및 R^4 중 어느 하나의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 시클로알킬은 시아노, -C(=O)R^y, -C(=O)OR^y, -C(=O)N$R^v R^w$, -N$R^v R^w$, -NR^vC(=O)R^y, -NR^vC(=O)OR^y, -NR^vC(=O)N$R^w R^x$, -NR^vS(=O)$_t R^y$, -OR^y, -OC(=O)R^y, -OC(=O)OR^y, -OC(=O)N$R^v R^w$, -S(=O)$_t R^y$, 및 -S(=O)$_t$N$R^v R^w$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중:

[0863] R^v, R^w, 및 R^x는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중:

[0864] R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0865] R^v, R^w, 및 R^x 중 어느 하나의 C_3-C_6 시클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0866] R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; 식 중

[0867] R^y의 C_1-C_4 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0868] R^y의 C_3-C_6 시클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, -OH, -NH_2, NH(C_1-C_2 알킬), -N(C_1-C_2 알킬)$_2$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_2 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_2 알킬), 및 -C(=O)N(C_1-C_2 알킬)$_2$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0869] R^z는 각각의 경우에 독립적으로 C_1-C_2 알킬, -OH, 또는 -O(C_1-C_2 알킬)이고;

[0870] n는 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

[0871] o, q, r, s, 및 t는 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이다.

[0872] 일부 구현예에서, U는 -OH이다.

[0873] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3-C_7 카보시클릴, 6원 내지 9원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5원 내지 9원 헤테로아릴이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수는 식 (XIIa), 식 (XIIb), 식 (XIIc), 식 (XIId), 또는 식 (XIIe)에서 정의된 것과 같다.

[0874] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 C_3 카보시클릴, C_4 카보시클릴, 또는 C_7 카보시클릴이고, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수는 식 (XIIa), 식 (XIIb), 식 (XIIc), 식 (XIId), 또는 식 (XIIe)에서 정의된 것과 같다.

[0875] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 페닐이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 식 (XIIa), 식 (XIIb), 식 (XIIc), 식 (XIId), 또는 식 (XIIe)에서 정의된 것과 같다.

[0876] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, **고리 A**는 R^3으로 임의 치환되고 **고리 A**는 피리딘, 피리미딘, 피라졸, 티오펜, 또는 옥사디아졸이며, 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 식 (XIIa), 식 (XIIb), 식 (XIIc), 식 (XIId), 또는 식 (XIIe)에서 정의된 것과 같다.

[0877] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^F 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, -OH, -CH(OH)CH_3, -C_2H_5, -C(=O)$NHCH_3$, -C(=N)OCH_3, -CH_3, -CH_2F, -CH_2CN, -$(CH_2)_2CN$, -CH_2OH, -$(CH_2)_2OH$, -CH_2OCH_3, -$CH_2OC_2H_5$, -$(CH_2)_2OCH_3$, -CH_2OCHF_2, -$CH_2C(=O)NH_2$, -$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, -$CH_2S(=O)_2CH_3$, -$(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$, -$CH_2(O)C(=O)NHCH_3$, -$CH_2(O)C(=O)N(CH_3)C_2H_5$, -$CH_2(O)C(=O)N(CH_3)_2$, -$CH_2(O)C(=O)N(C_2H_5)_2$, -$CH_2(O)C(=O)NH$(시클로펜틸), -$CH_2(O)C(=O)NH$(테트라하이드로푸라닐), -$CH_2(O)$(피리딘-2-일), -$CH_2(O)$(피리미딘-2-일)이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0878] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^F 및 R^G는 각각 독립적으로 수소, F, -CH(OH)CH_3, -CH_3, -CH_2CN, -CH_2OH, 및 -CH_2OCH_3이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0879] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^1은 시아노, F, Cl, -CH_3, -CHF_2, -CF_3, -OCH_3, 또는 -$OCH(CH_3)_2$이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0880] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^1은 F이며; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0881] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 중수소화된 유도체, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 호변이성질체에 있어서, X는 부재하거나 결합, -(CR^aR^b)-, 또는 -SO_2-이고; R^a 및 R^b는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이고; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0882] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, X는 부재하거나 결합, -CH_2-, 또는 -SO_2-이며; 식 중 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수

는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0883] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^2는 각각의 경우에 독립적으로 수소, F, Cl, 시아노, $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 $-NH_2$이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0884] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, R^3은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-OR^y$, $-OC(=O)R^y$, 또는 $-OC(=O)OR^y$이고;

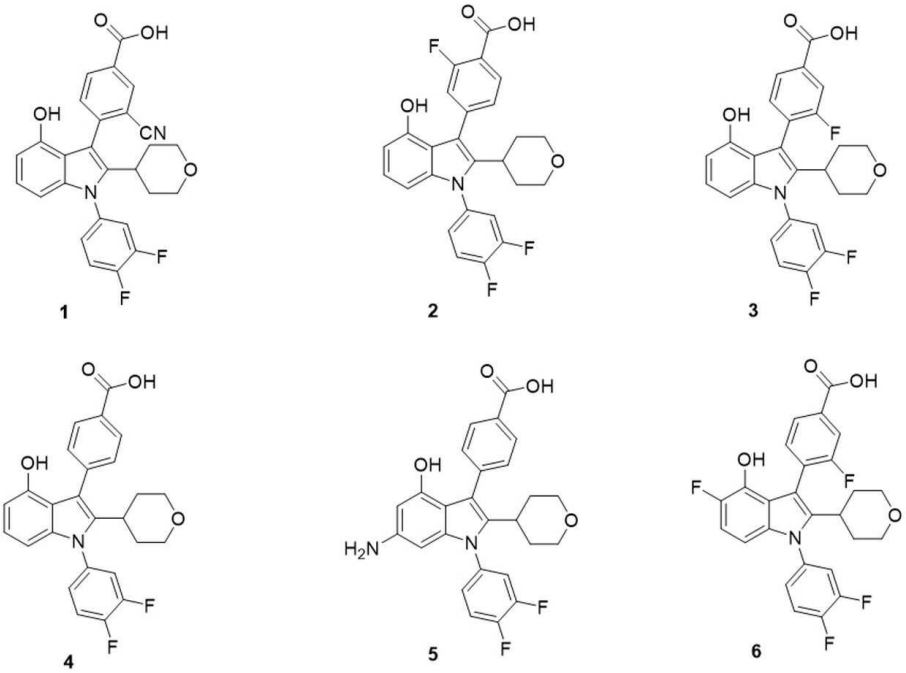
[0885] R^3의 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐은 시아노, $-C(=O)R^y$, $-C(=O)OR^y$, $-OR^y$, $-OC(=O)R^y$, 및 $-OC(=O)OR^y$로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 식 중 R^y는 각각의 경우에 독립적으로 수고 또는 C_1-C_4 알킬이고; 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0886] 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe) 중 어느 하나의 화합물은 화합물 1~457(아래 표 A) 및 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 호변이성질체 및 화합물의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0887] 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe) 중 어느 하나의 화합물은 화합물 458~532(아래 표 B) 및 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 호변이성질체 및 화합물의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0888] 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe) 중 어느 하나의 화합물은 화합물 P1~P225(아래 표 E) 및 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 호변이성질체 및 화합물의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0889] ***[표 A] 화합물 1~457***

[0890] 

[0891]



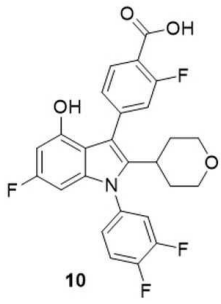
7



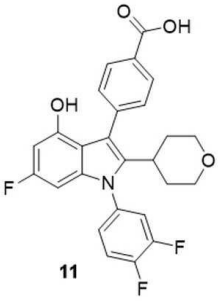
8



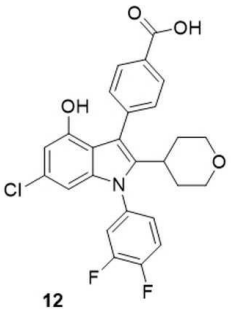
9



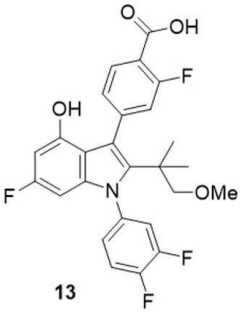
10



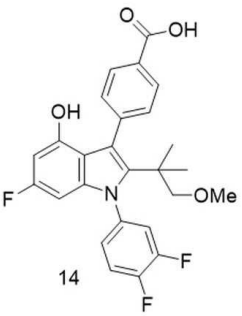
11



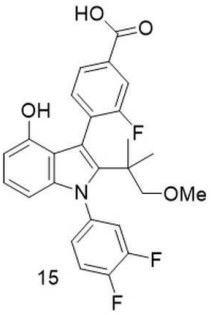
12



13

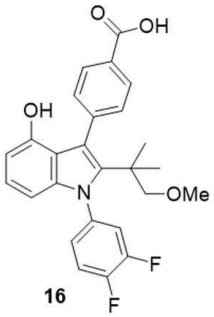


14

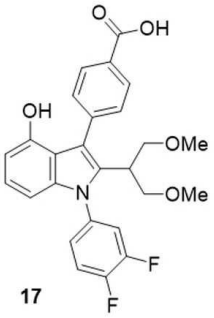


15

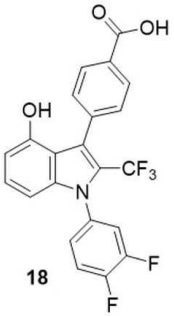
[0892]



16

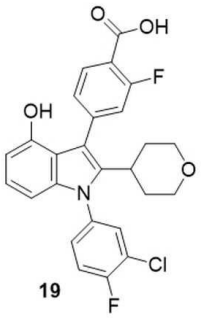


17

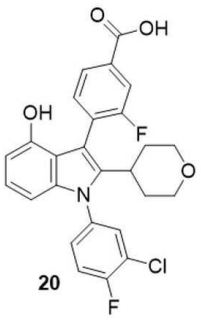


18

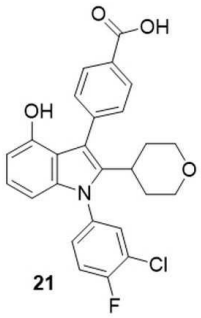
[0893]



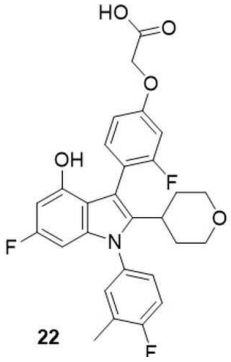
19



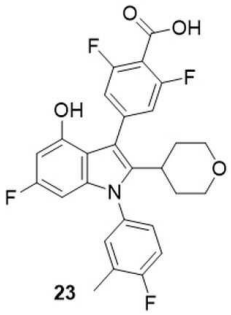
20



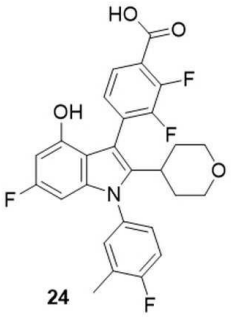
21



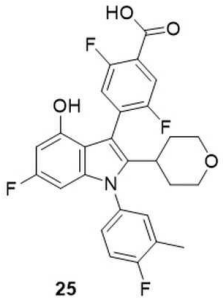
22



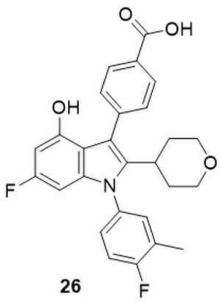
23



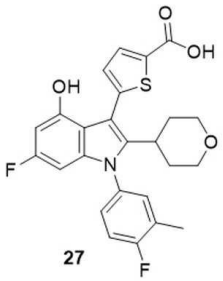
24



25

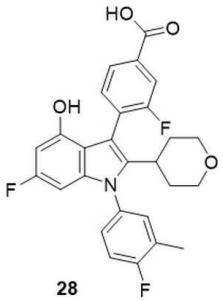


26

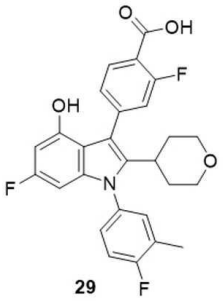


27

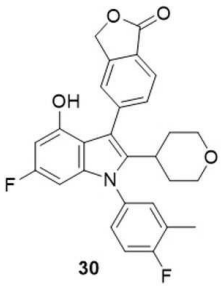
[0894]



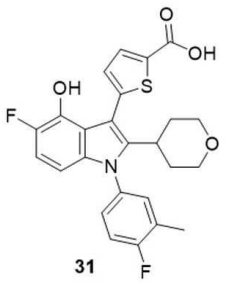
28

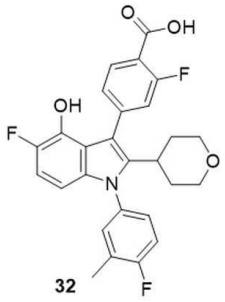


29

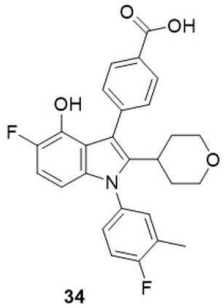


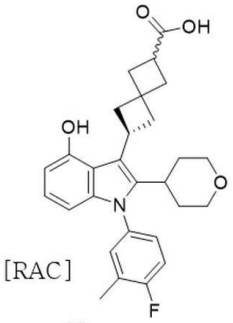
30

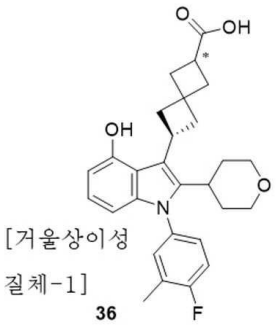

31


32

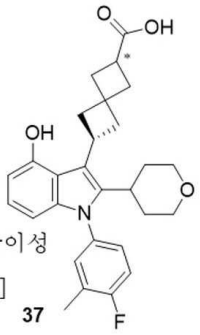

33

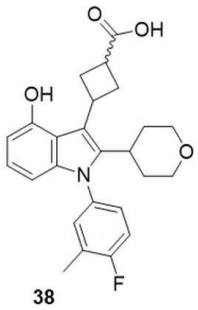

34

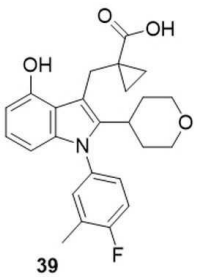

[RAC]
35

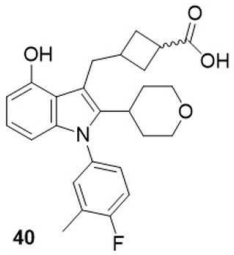

[거울상이성
질체-1]
36

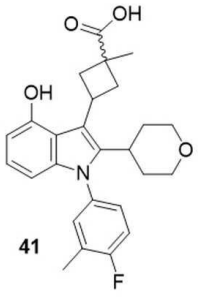
[0895]

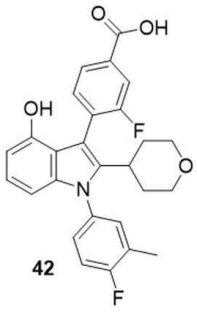

[거울상이성
질체-2]
37


38

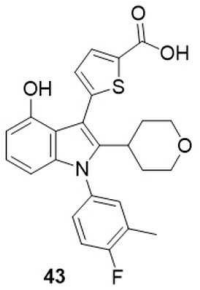

39

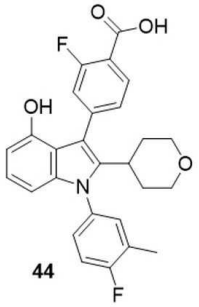

40

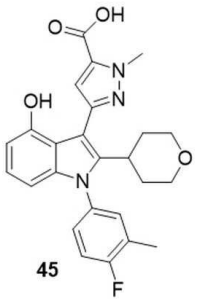

41

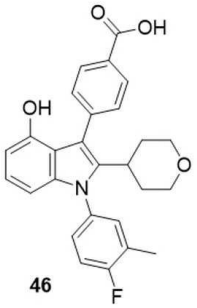

42

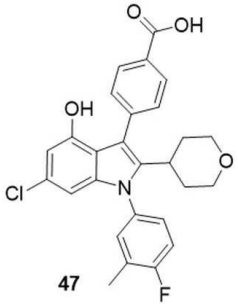
[0896]

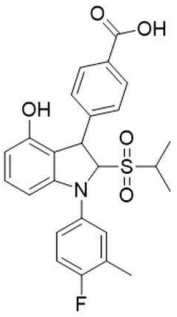

43


44

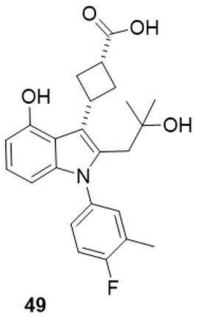

45

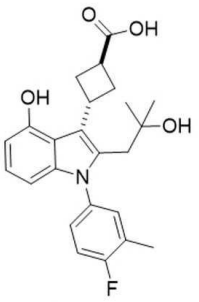

46

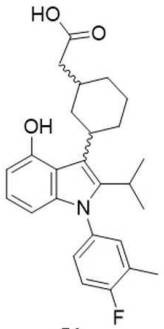

47

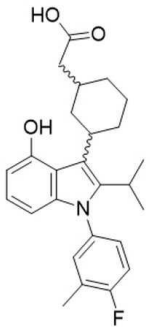

48

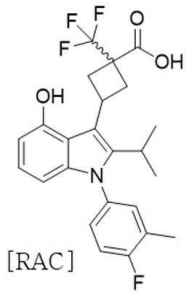
[0897]

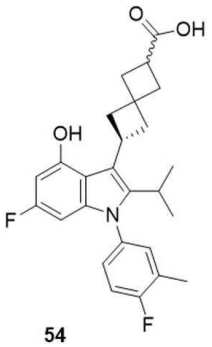

49


50

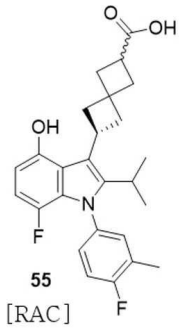

51


52

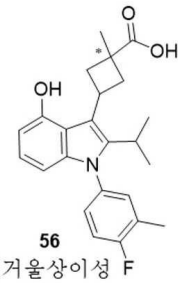

[RAC]
53


54

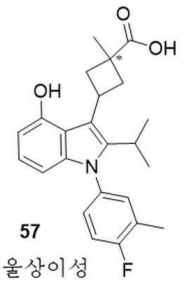
[0898]



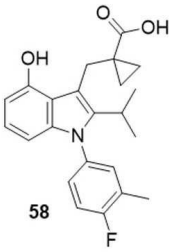
55
[RAC]



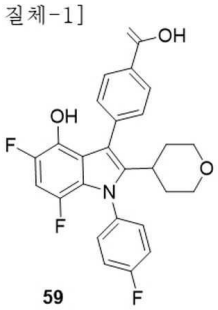
56
[거울상이성 F
질체-1]



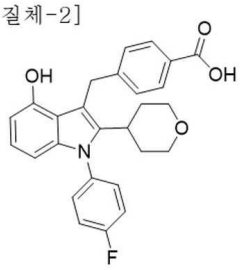
57
[거울상이성
질체-2]



58

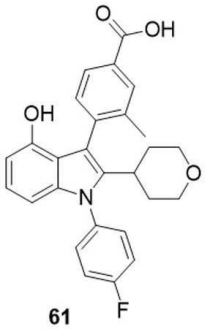


59

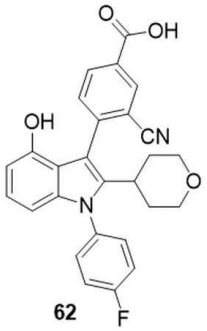


60

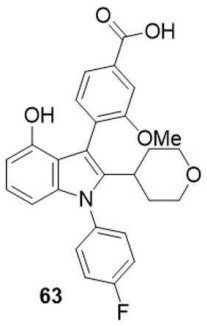
[0899]



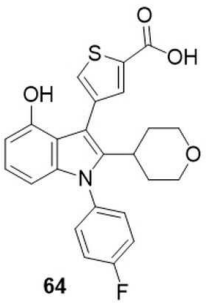
61



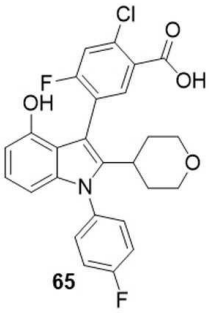
62



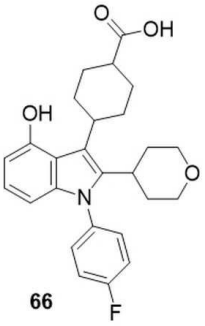
63



64

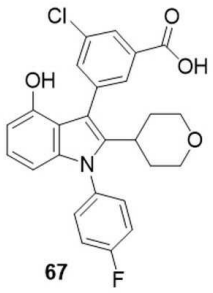


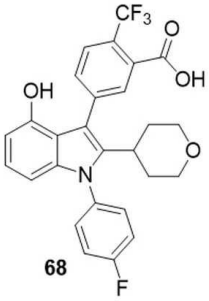
65

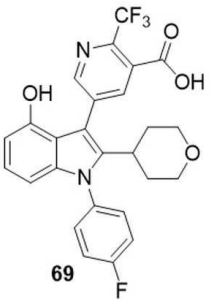


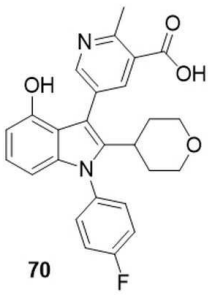
66

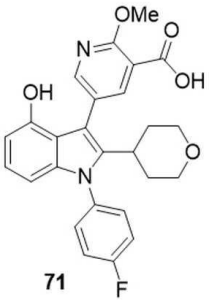
[0900]

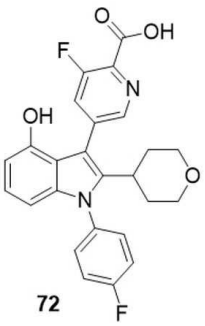

67


68

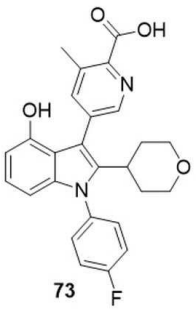

69

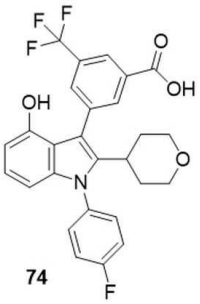

70

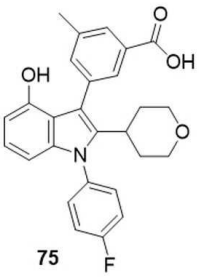

71

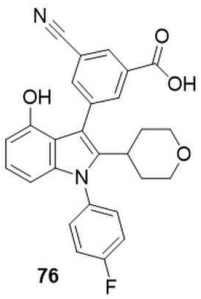

72

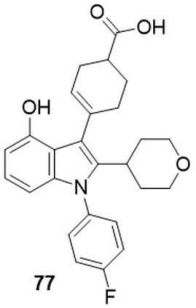
[0901]

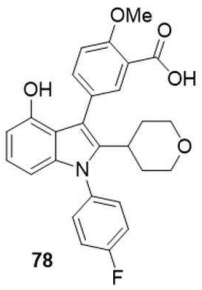

73


74

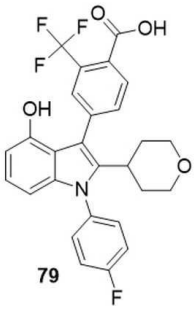

75

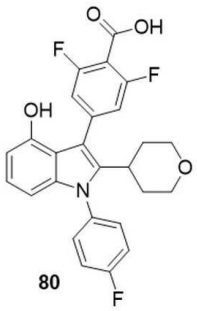

76

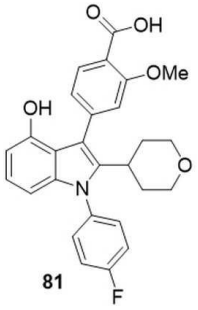

77

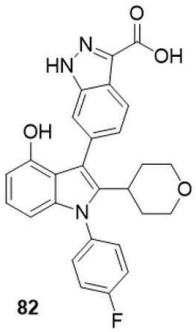

78

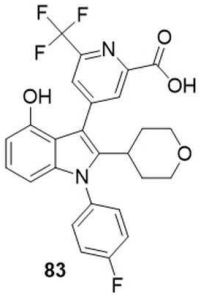
[0902]

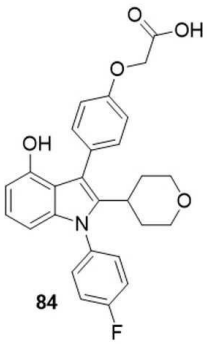

79


80

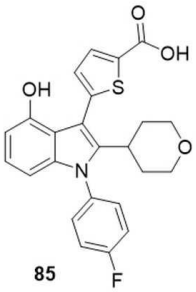

81

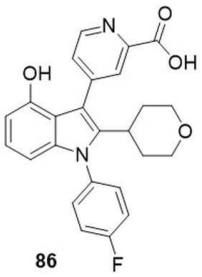

82

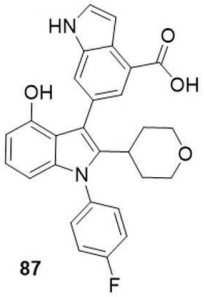

83

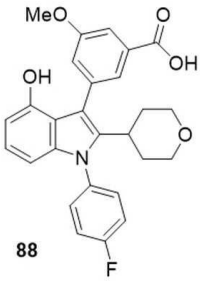

84

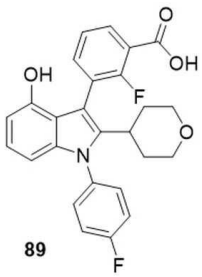
[0903]

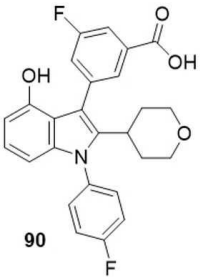

85


86

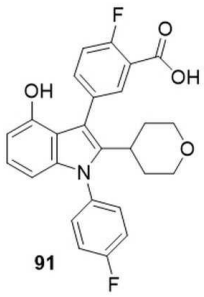

87

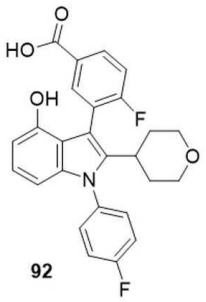

88

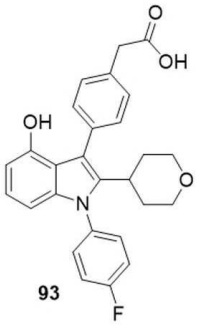

89

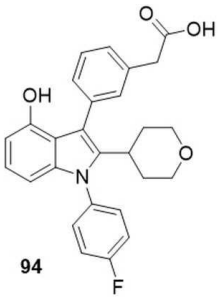

90

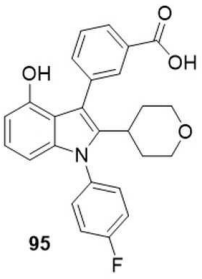
[0904]

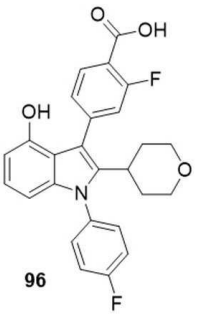

91


92

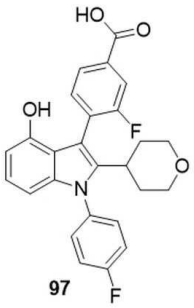

93

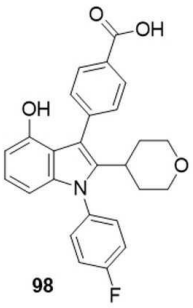

94


95


96

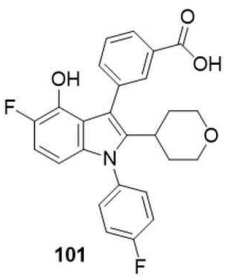
[0905]

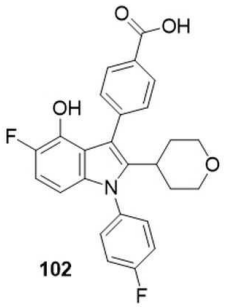

97


98

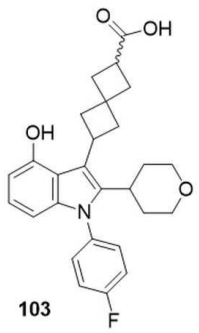

99


100

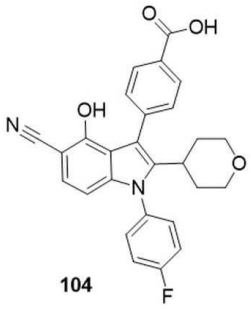

101


102

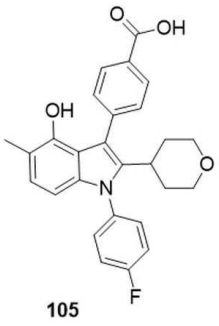
[0906]



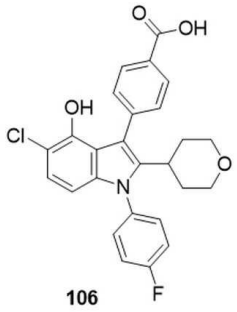
103



104



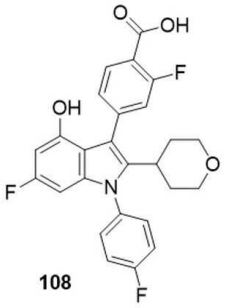
105



106

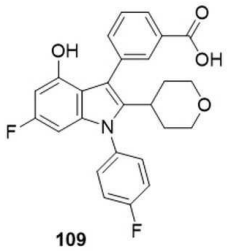


107

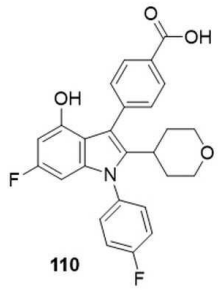


108

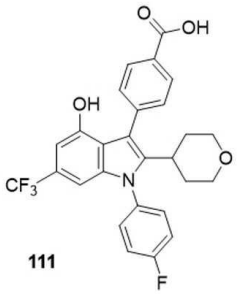
[0907]



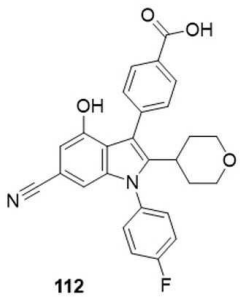
109



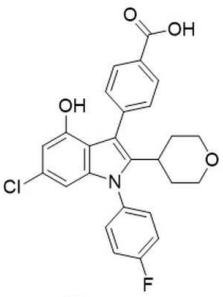
110



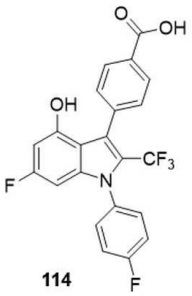
111



112

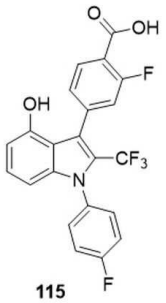


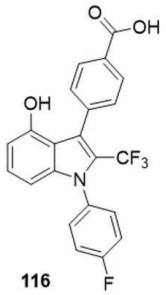
113

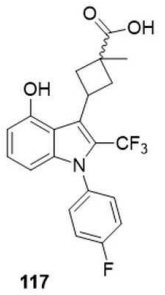


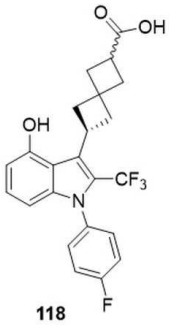
114

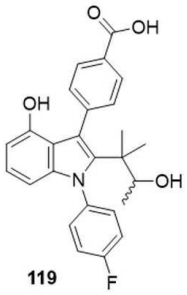
[0908]

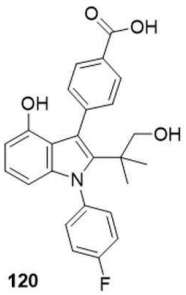

115


116

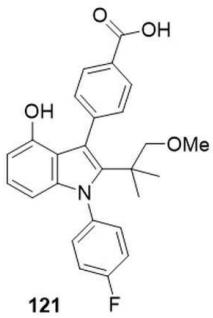

117

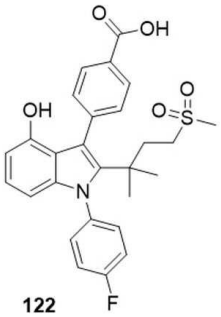

118

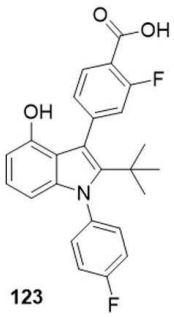

119

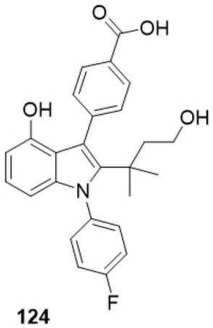

120

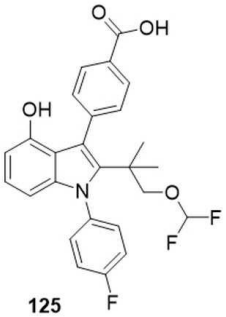
[0909]

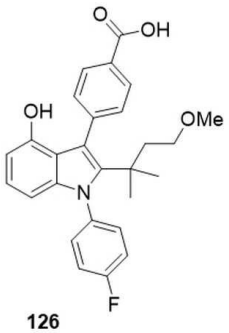

121


122


123

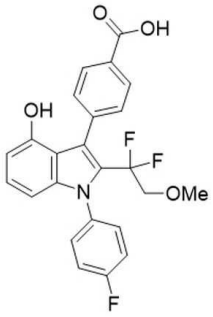

124

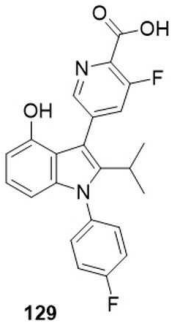

125

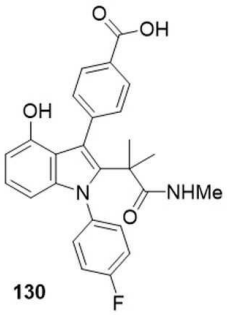

126

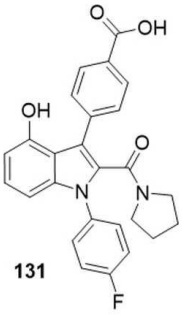
[0910]

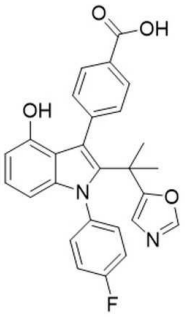

127


128

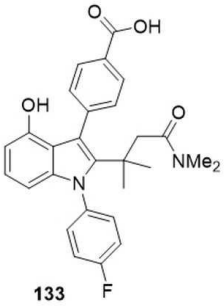

129

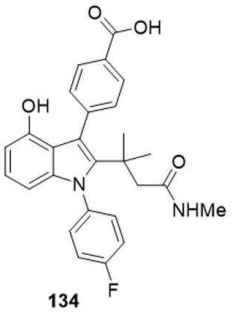

130

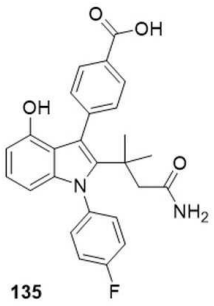

131

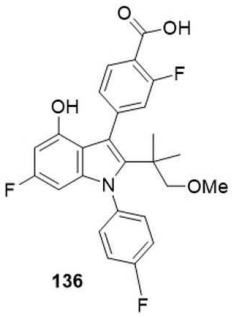

132

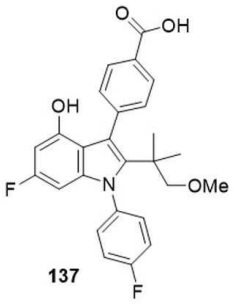
[0911]

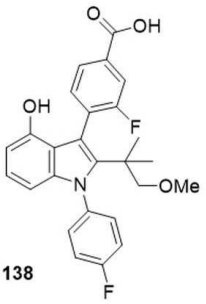

133


134

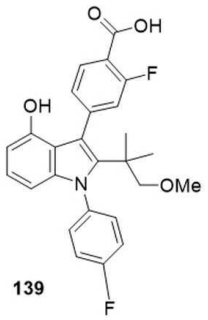

135


136

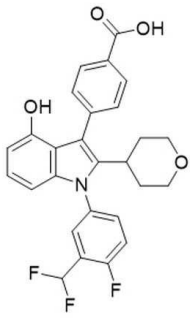

137


138

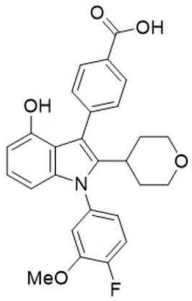
[0912]



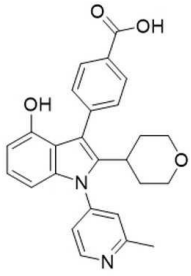
139



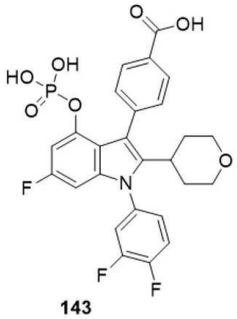
140



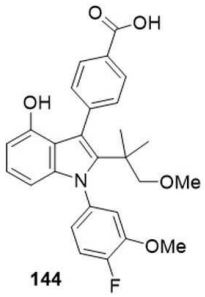
141



142

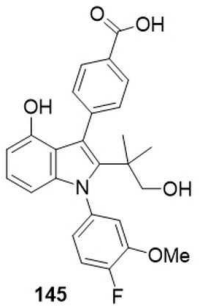


143

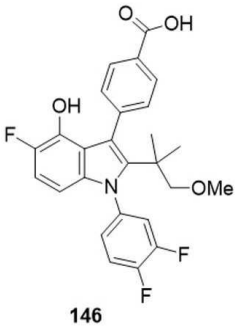


144

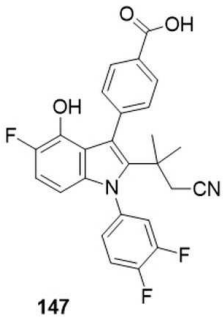
[0913]



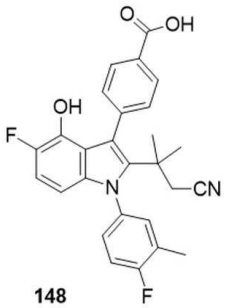
145



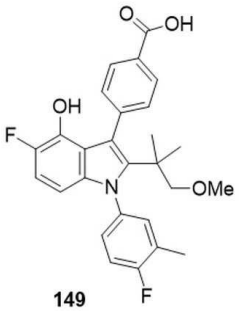
146



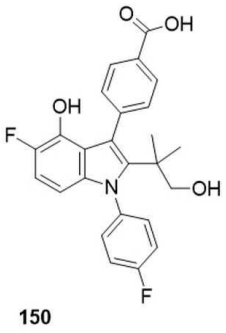
147



148

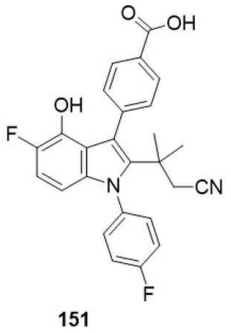


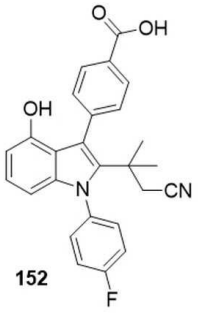
149

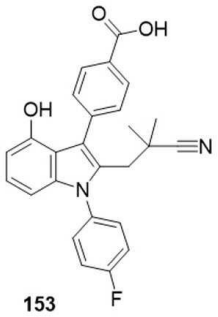


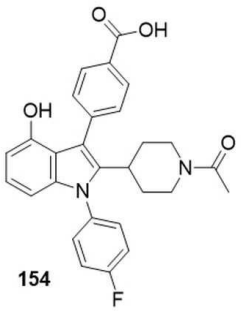
150

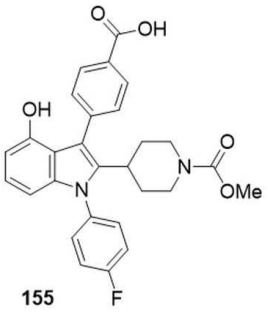
[0914]

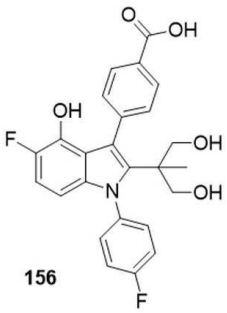

151


152

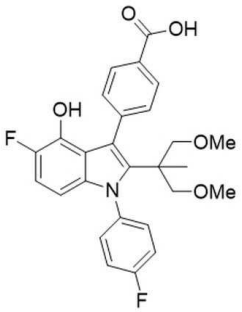

153

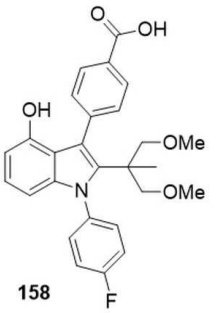

154

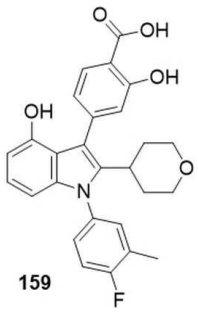

155

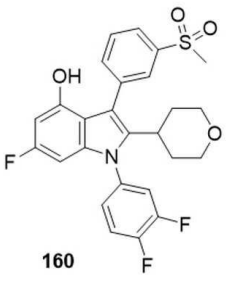

156

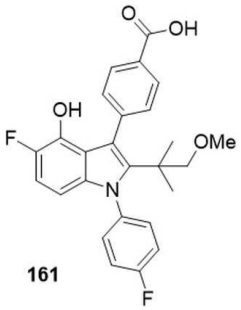
[0915]

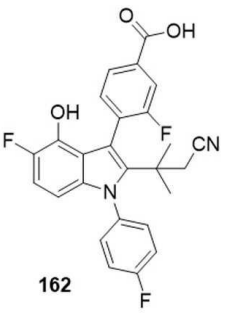

157


158

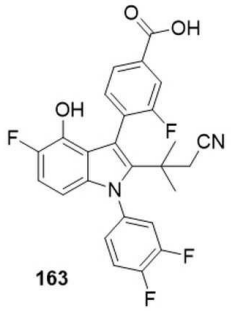

159


160

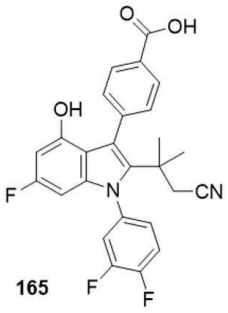

161

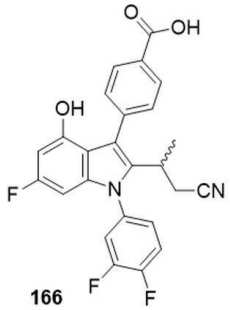

162

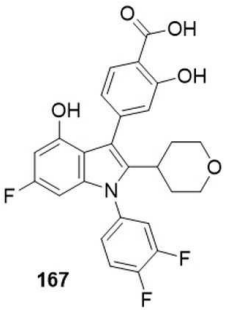
[0916]

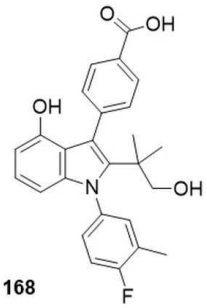

163


164

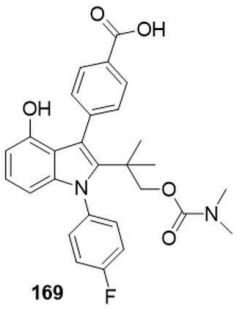

165

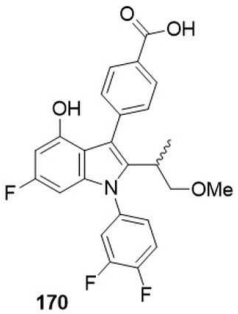

166

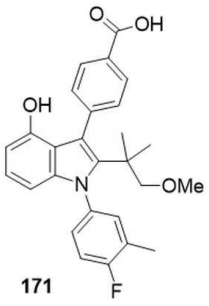

167

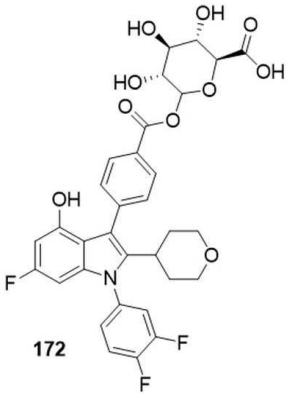

168

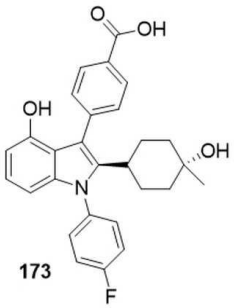
[0917]

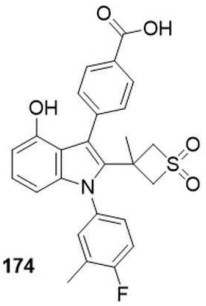

169


170

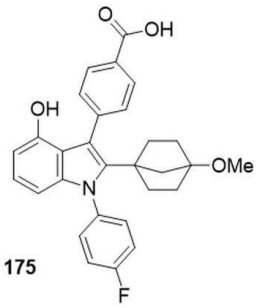

171


172

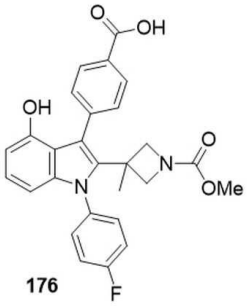

173


174

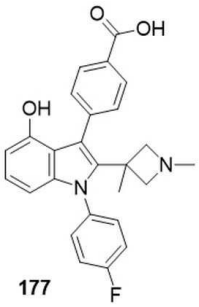
[0918]



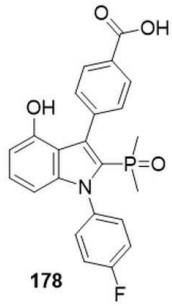
175



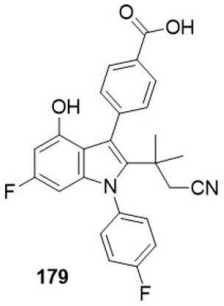
176



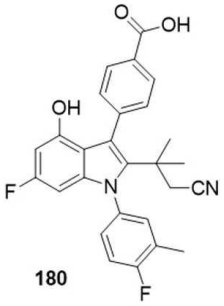
177



178

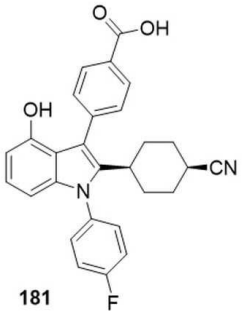


179

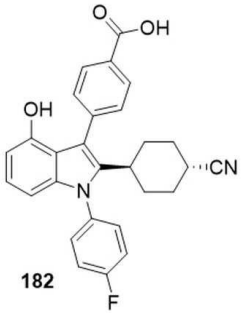


180

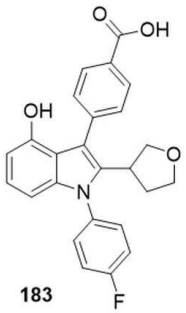
[0919]



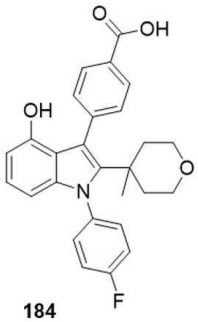
181



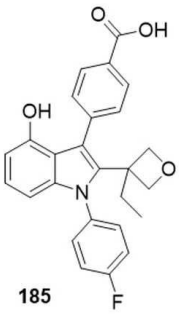
182



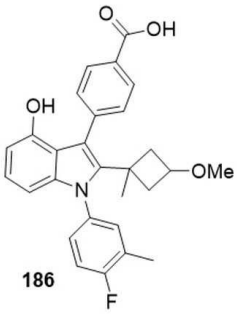
183



184

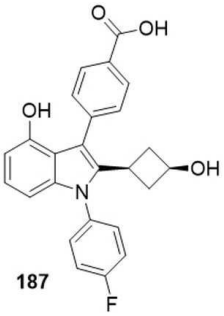


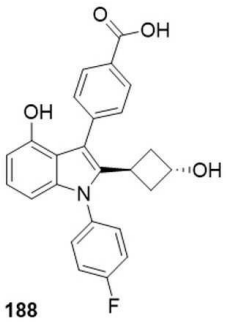
185

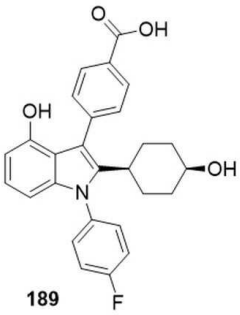


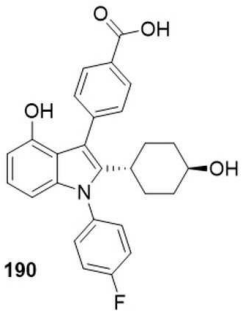
186

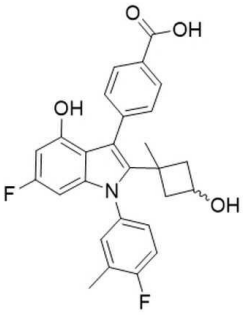
[0920]

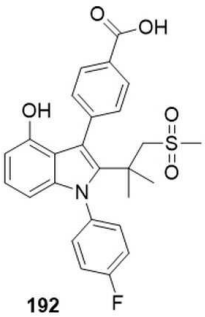

187


188

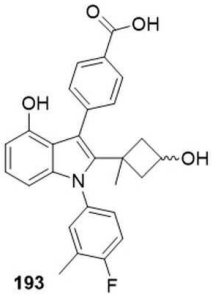

189

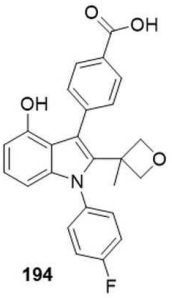

190

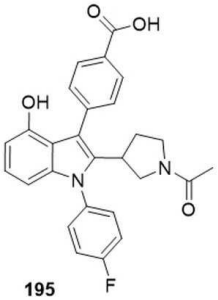

191

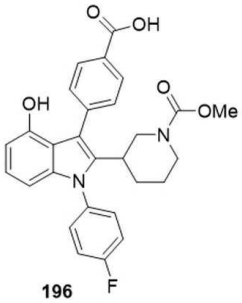

192

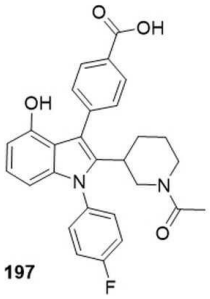
[0921]

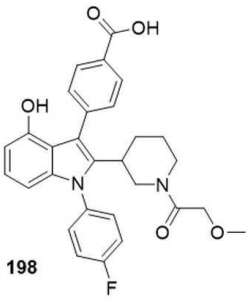

193


194

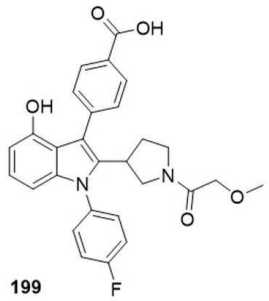

195

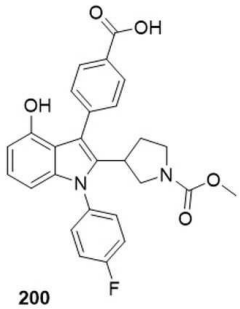

196

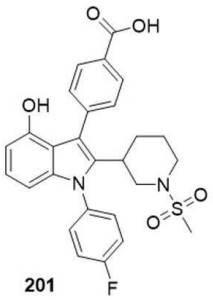

197

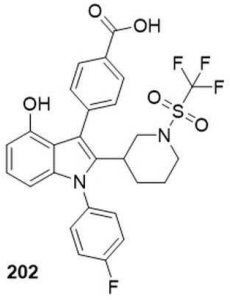

198

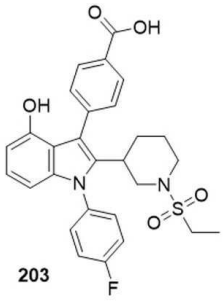
[0922]

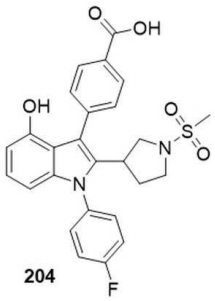

199


200

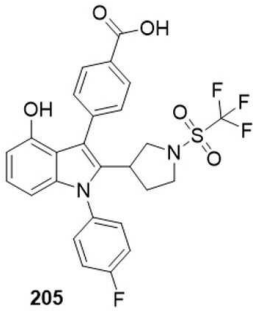

201

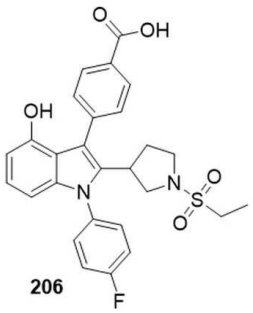

202

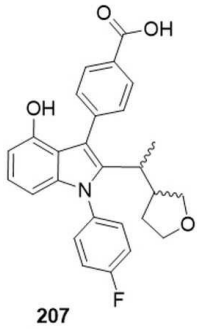

203

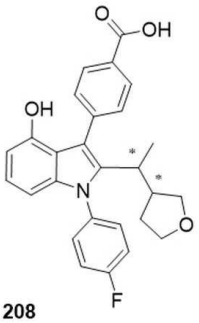

204

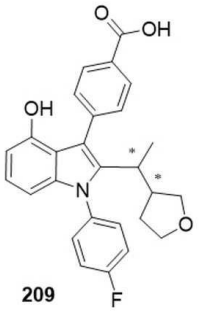
[0923]

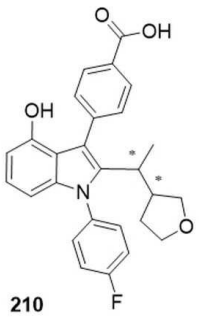

205


206

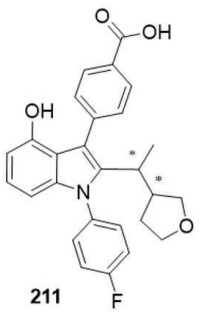

207

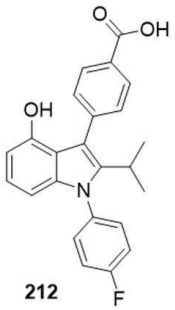

208

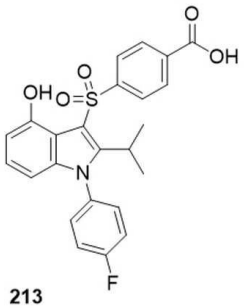

209

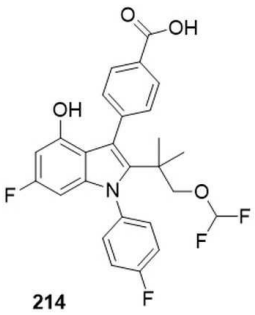

210

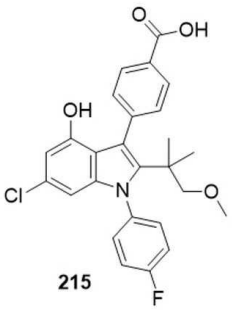
[0924]

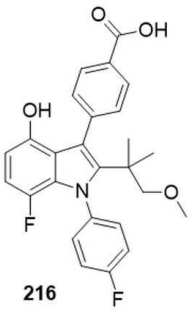

211


212

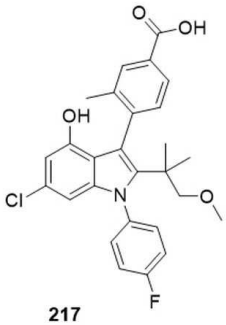

213

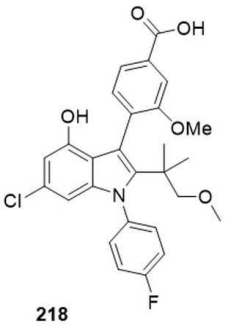

214

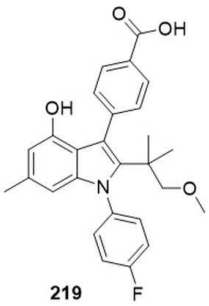

215

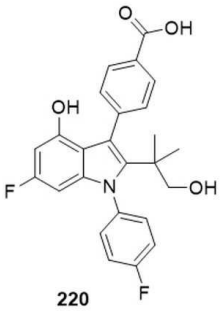

216

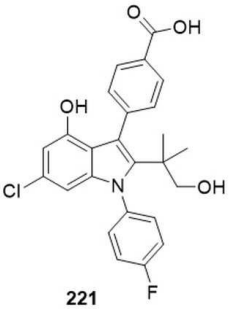
[0925]

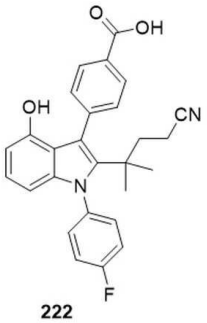

217


218

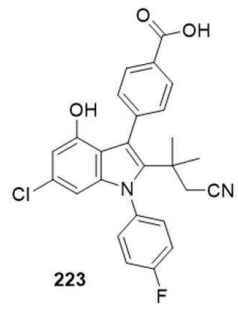

219

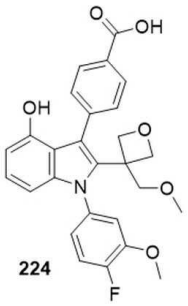

220

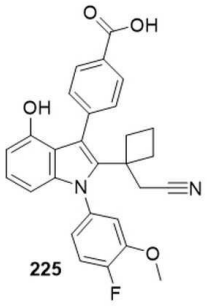

221

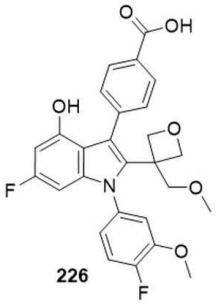

222

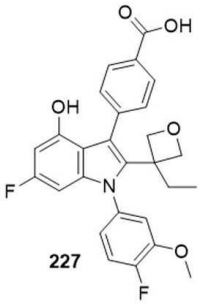
[0926]

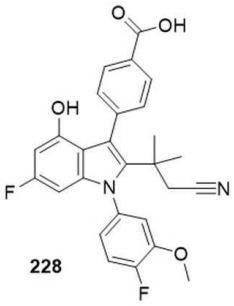

223


224

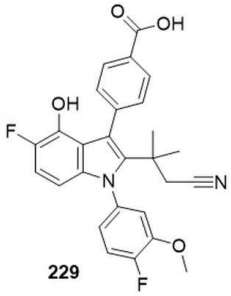

225

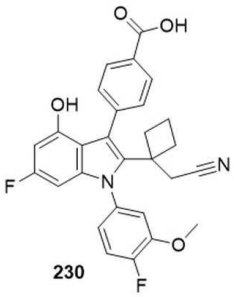

226

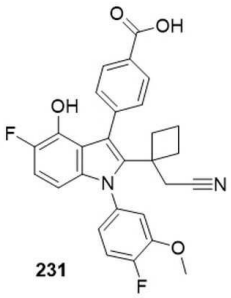

227

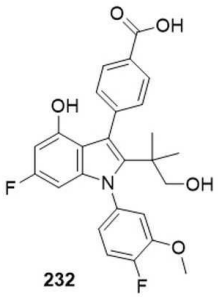

228

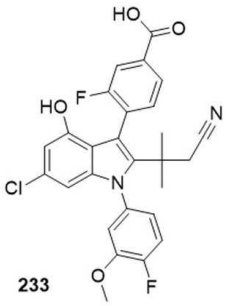
[0927]

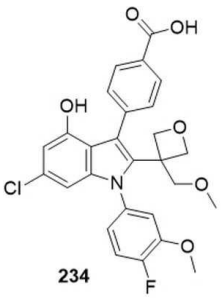

229


230

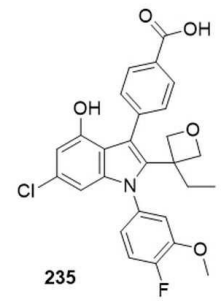

231

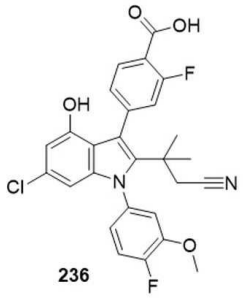

232

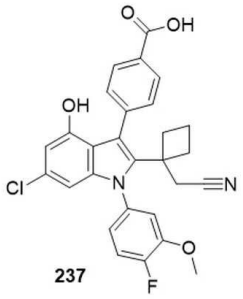

233

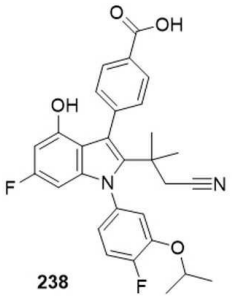

234

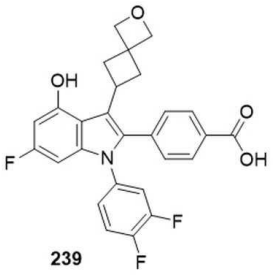
[0928]

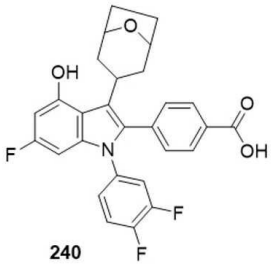

235


236

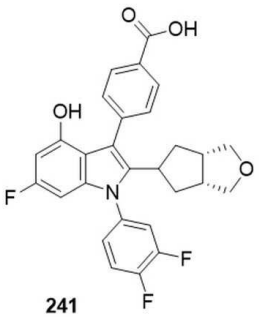

237

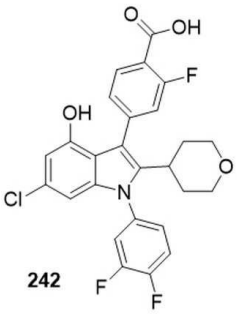

238


239

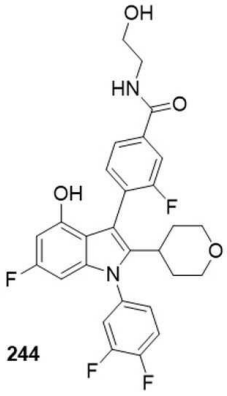

240

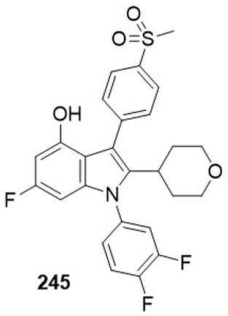
[0929]

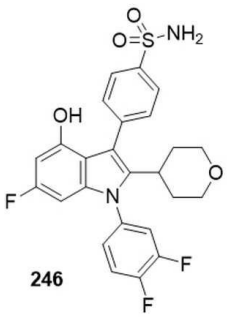

241


242

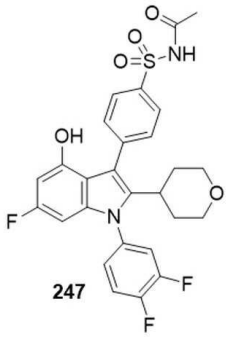

243

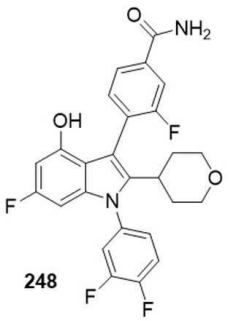

244

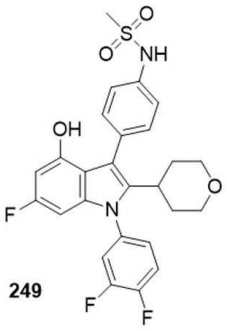

245

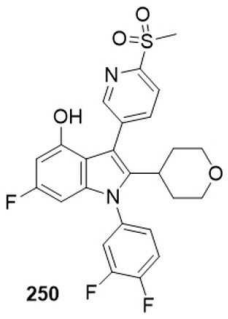

246

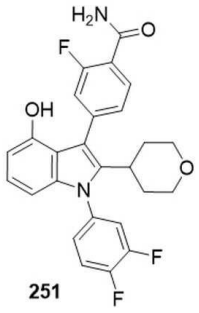
[0930]

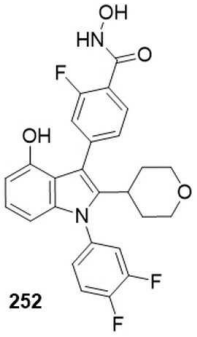

247


248

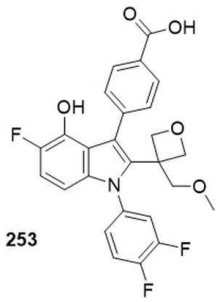

249

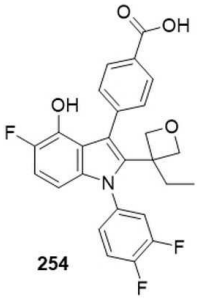

250

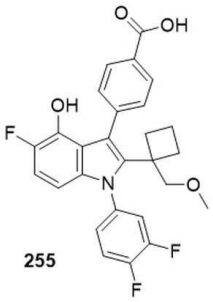

251

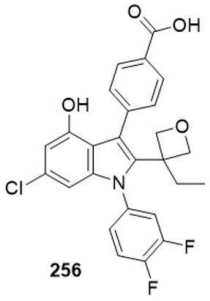

252

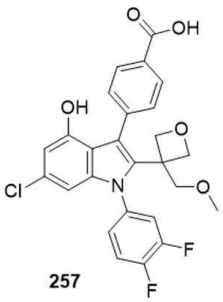
[0931]

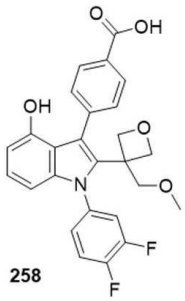

253


254

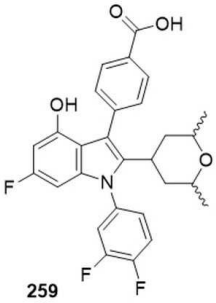

255

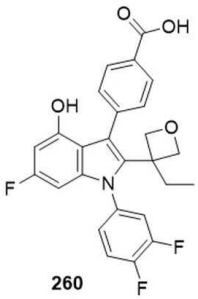

256

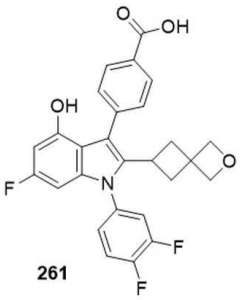

257

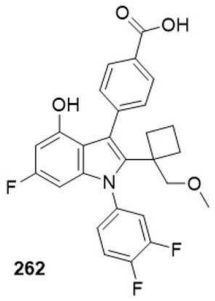

258

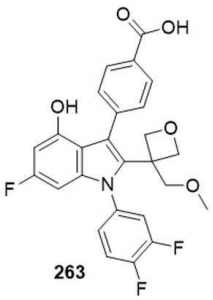
[0932]

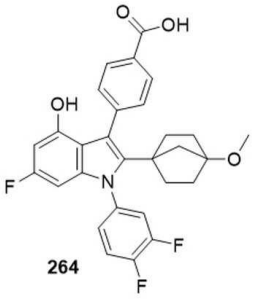

259


260

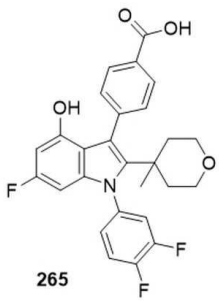

261

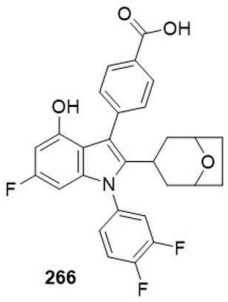

262

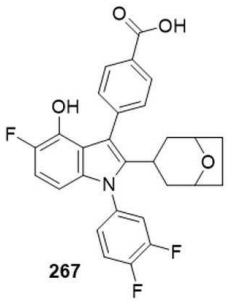

263

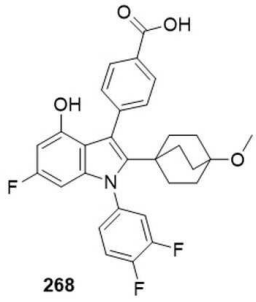

264

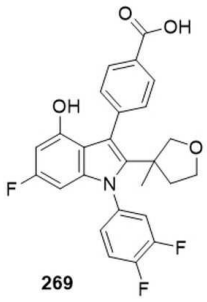
[0933]

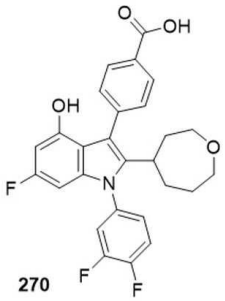

265


266

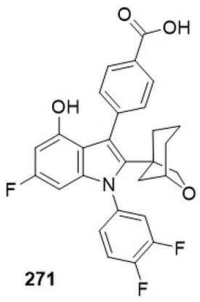

267

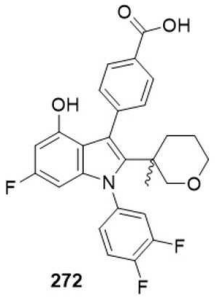

268

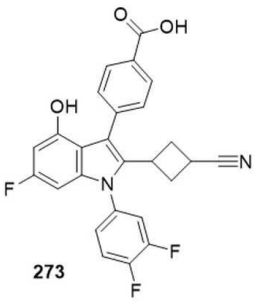

269

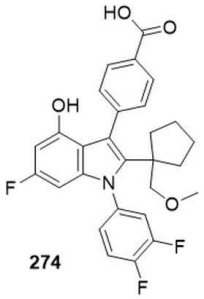

270

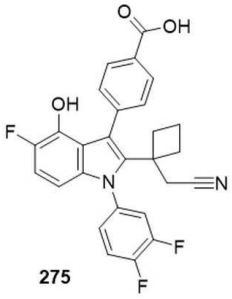
[0934]

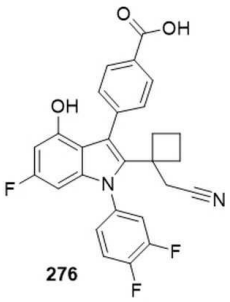

271


272

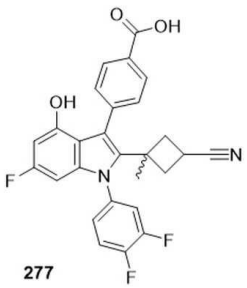

273

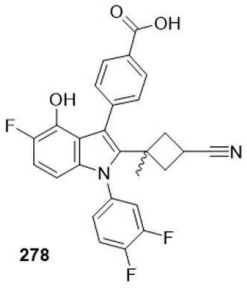

274

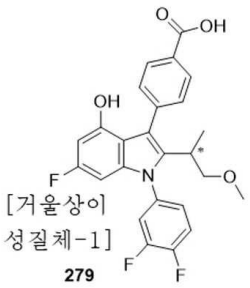

275

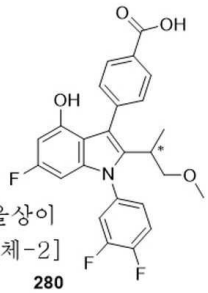

276

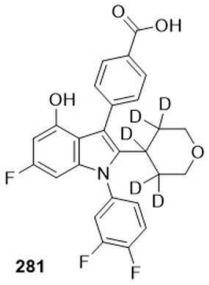
[0935]

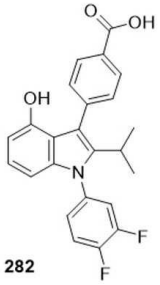

277


278

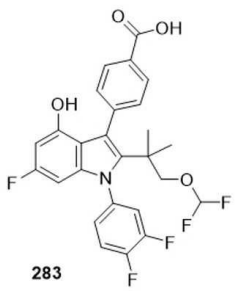

[거울상이 성질체-1]
279

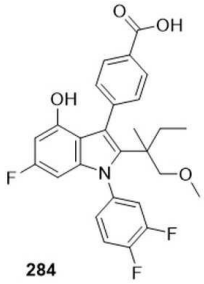

[거울상이 성질체-2]
280

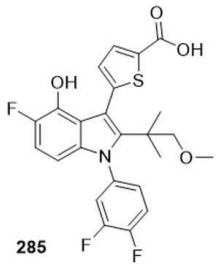

281

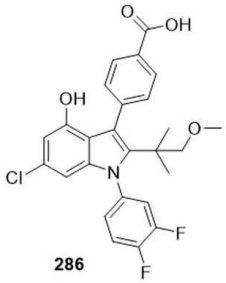

282

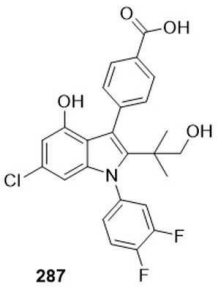
[0936]

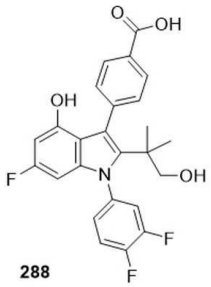

283


284

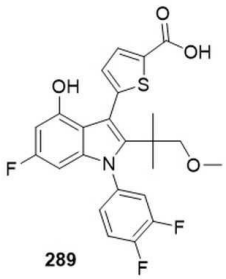

285

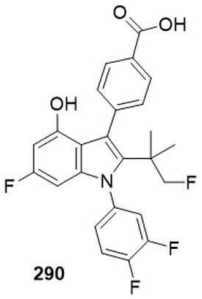

286

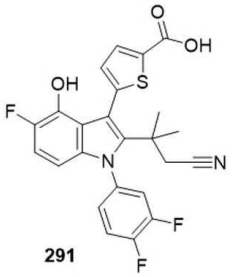

287

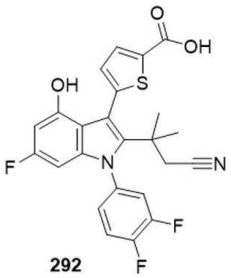

288

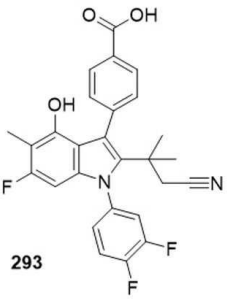
[0937]

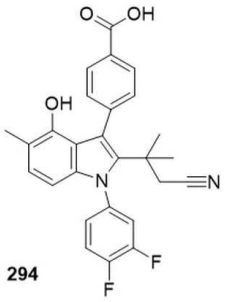

289


290

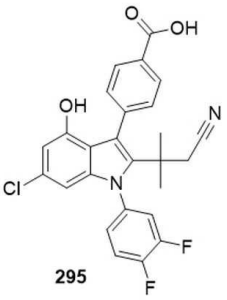

291

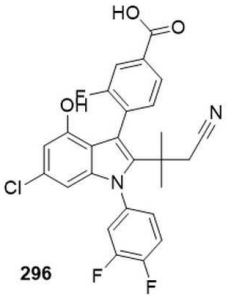

292

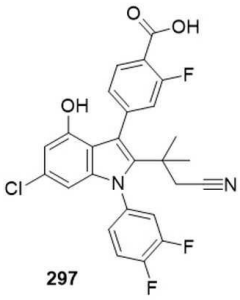

293

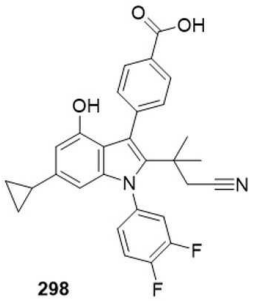

294

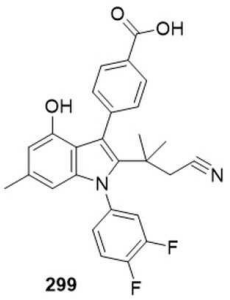
[0938]

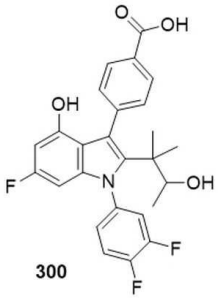

295


296

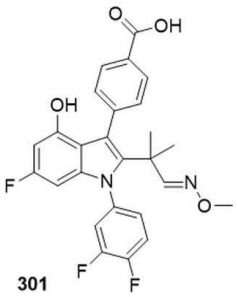

297

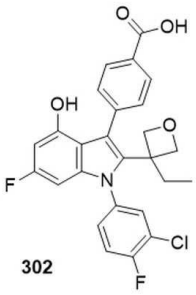

298

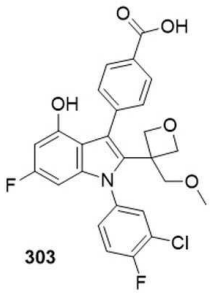

299

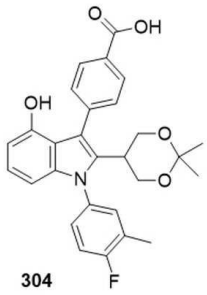

300

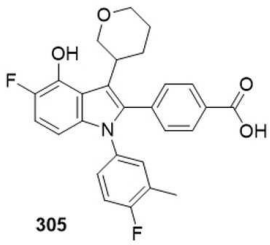
[0939]

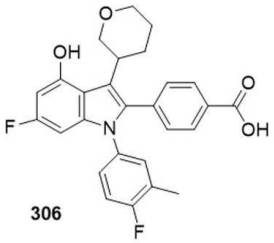

301


302

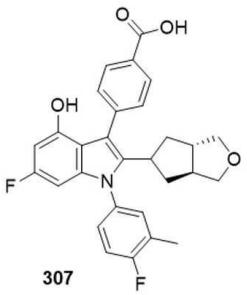

303

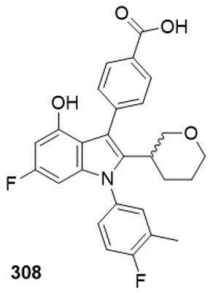

304

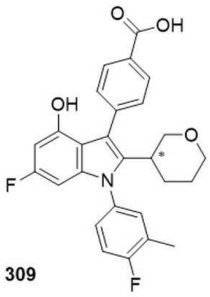

305

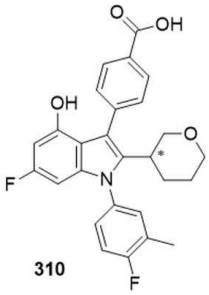

306

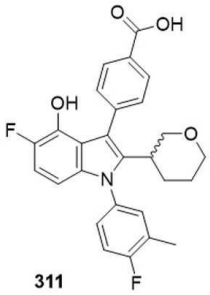
[0940]


307


308

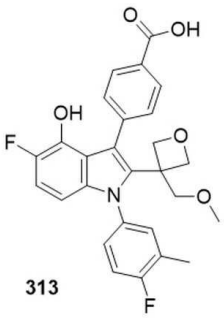

309

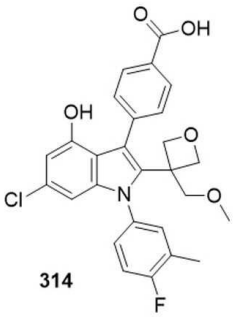

310

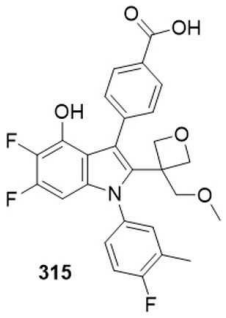

311

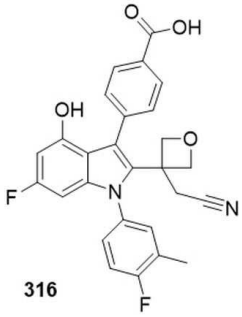

312

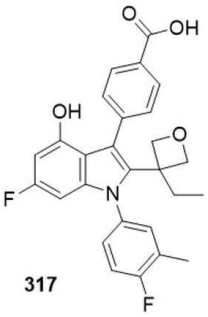
[0941]

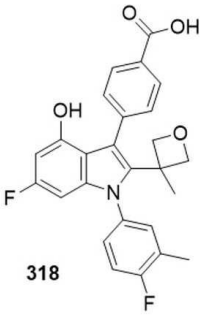

313


314

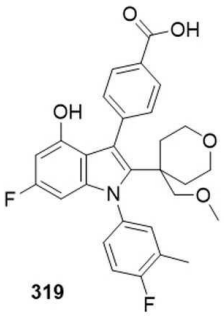

315

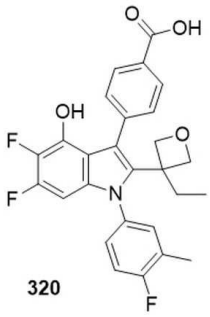

316

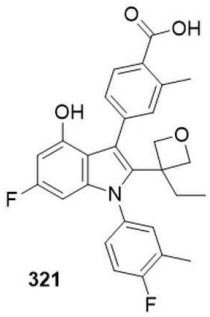

317

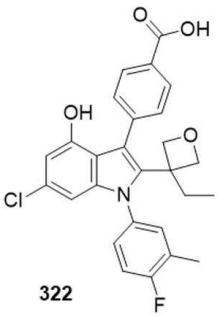

318

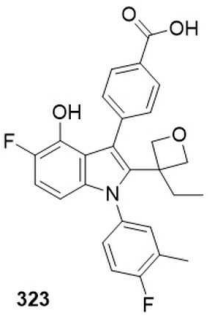
[0942]

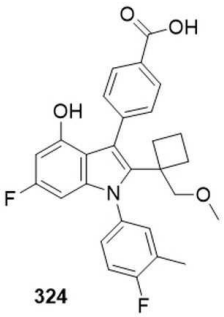

319


320


321

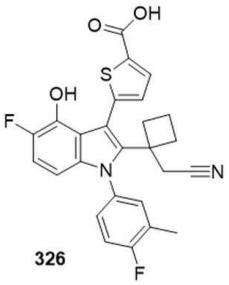

322

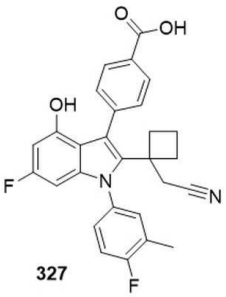

323

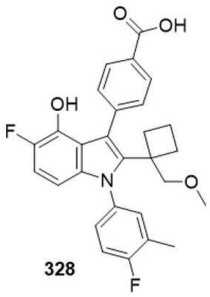

324

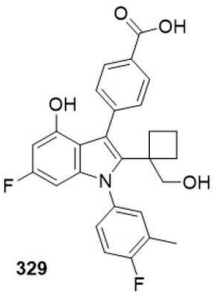
[0943]


325


326


327

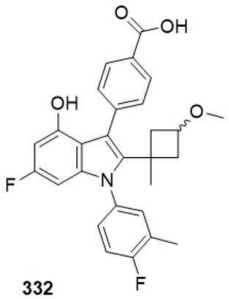

328

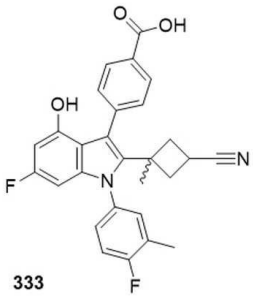

329

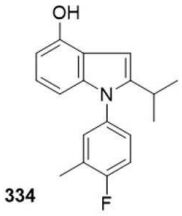

330

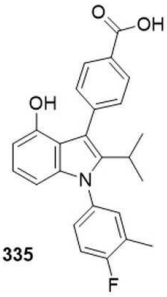
[0944]

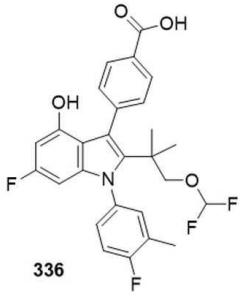

331


332

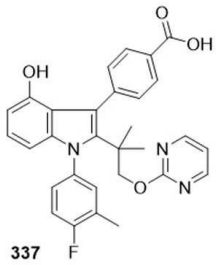

333

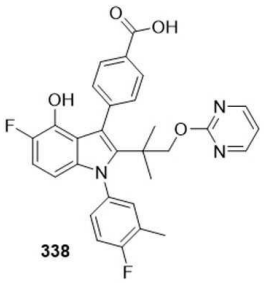

334

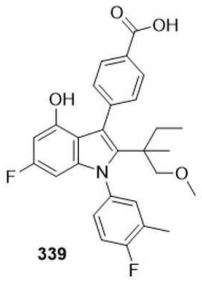

335

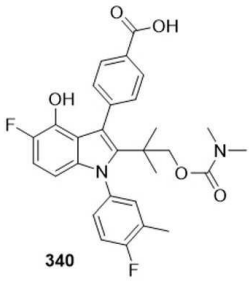

336

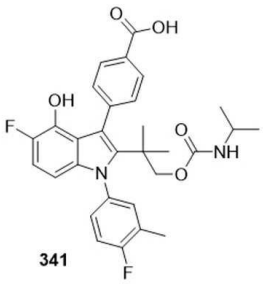
[0945]

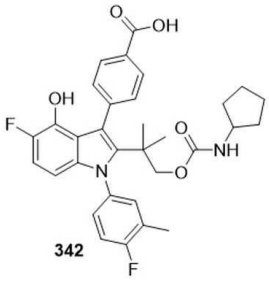

337


338

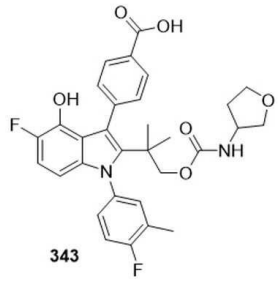

339

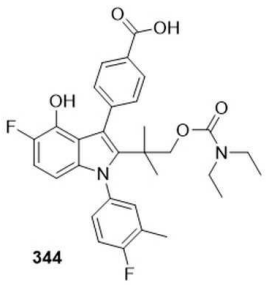

340

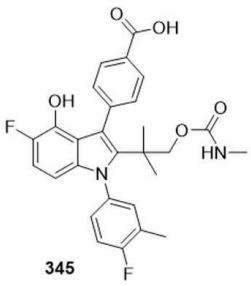

341

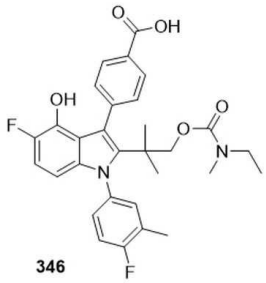

342

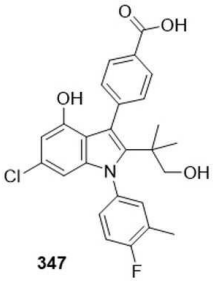
[0946]

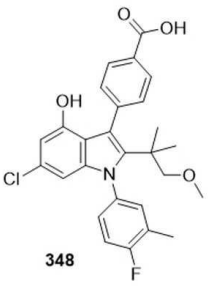

343


344

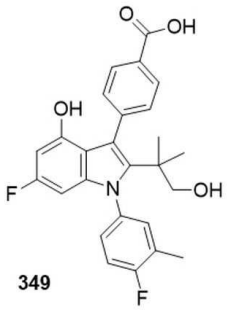

345

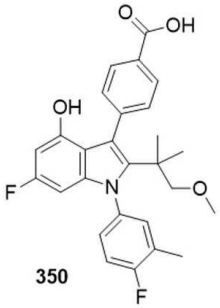

346

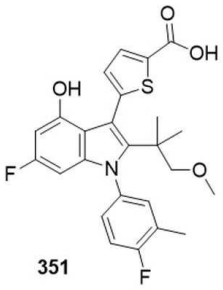

347

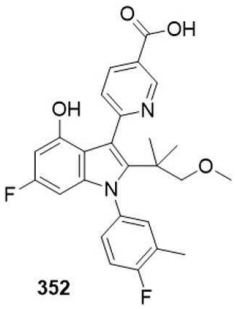

348

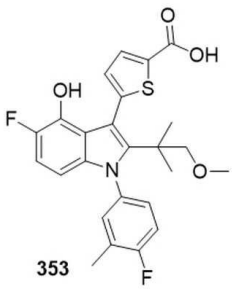
[0947]

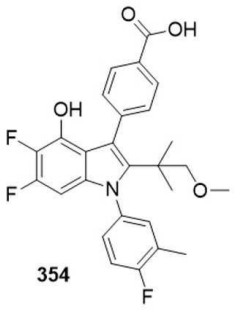

349


350

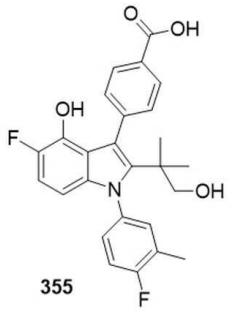

351

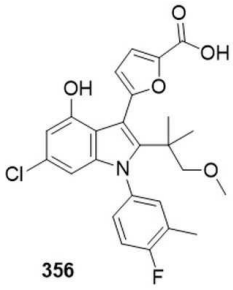

352

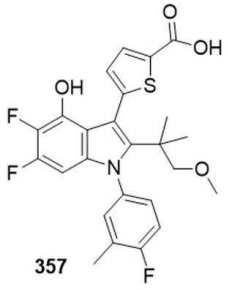

353

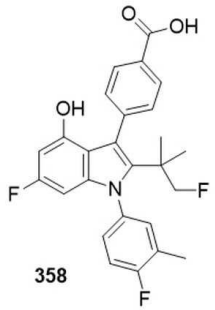

354

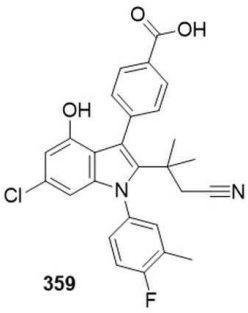
[0948]

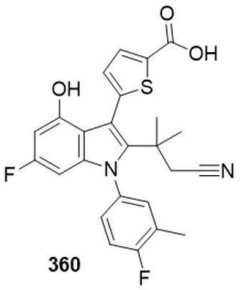

355


356

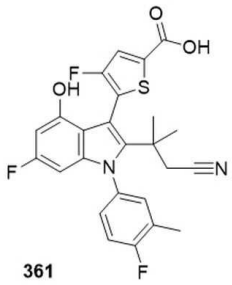

357

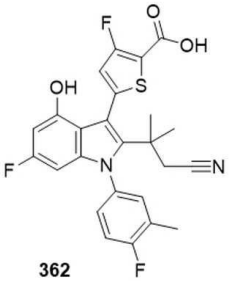

358

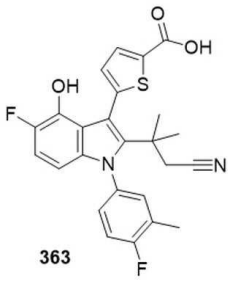

359

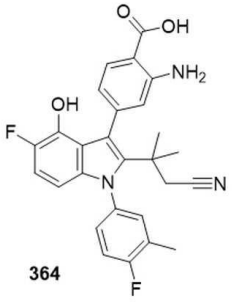

360

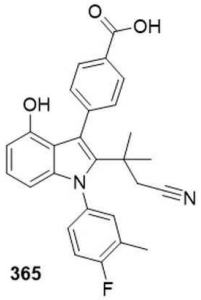
[0949]

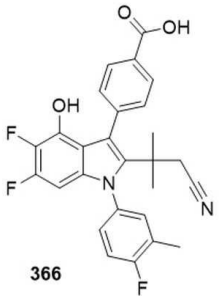

361


362

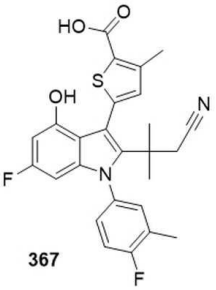

363

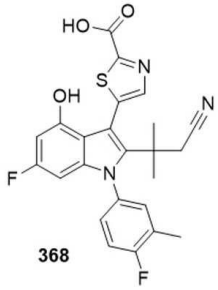

364

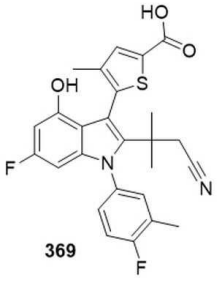

365


366

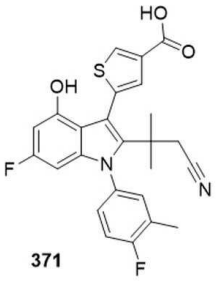
[0950]

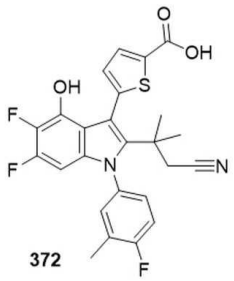

367


368

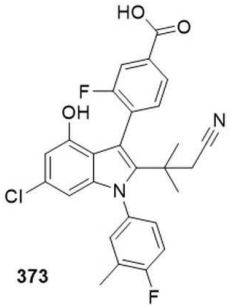

369

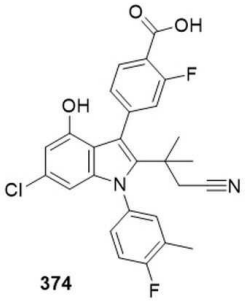

370

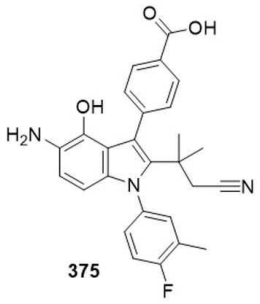

371

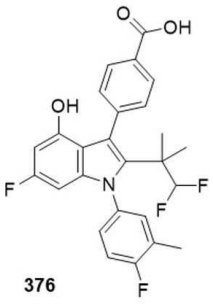

372

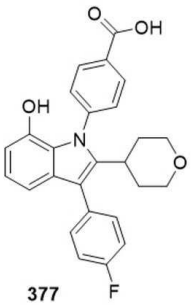
[0951]

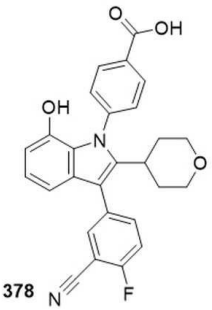

373


374

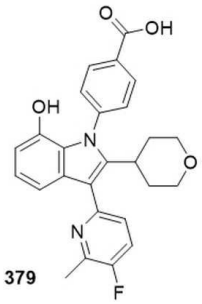

375

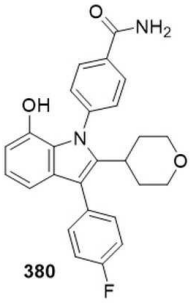

376

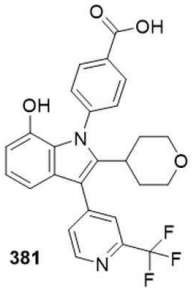

377

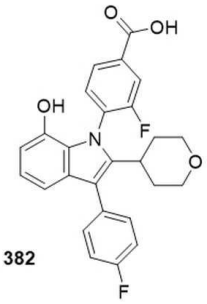

378

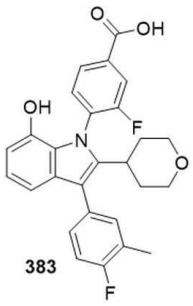
[0952]

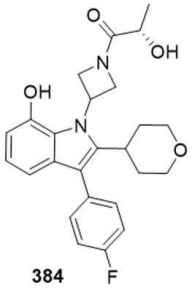

379


380

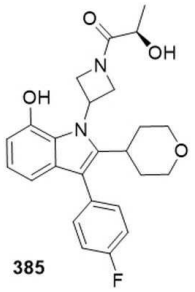

381

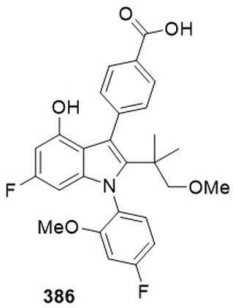

382

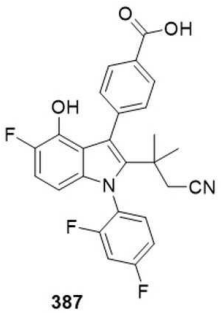

383

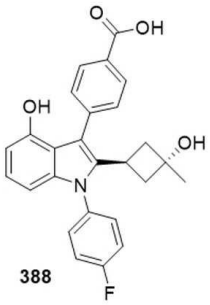

384

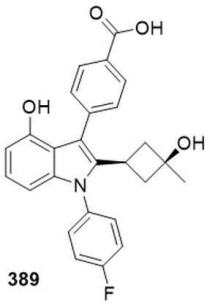
[0953]

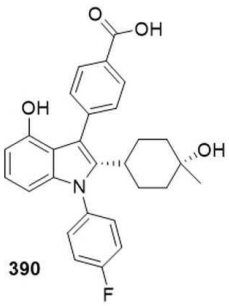

385


386

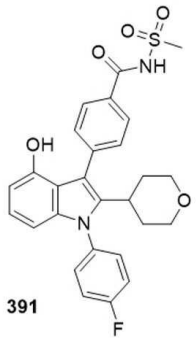

387


388

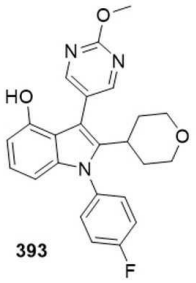

389

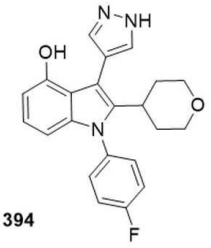

390

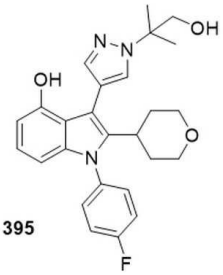
[0954]

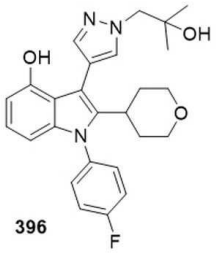

391


392

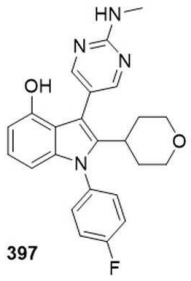

393

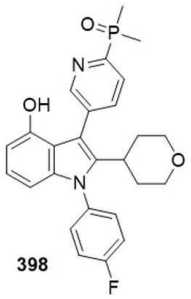

394

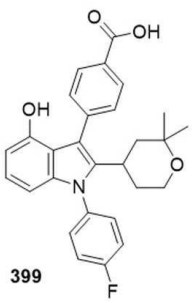

395

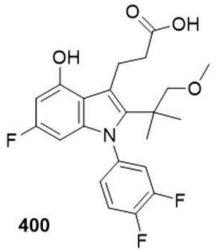

396

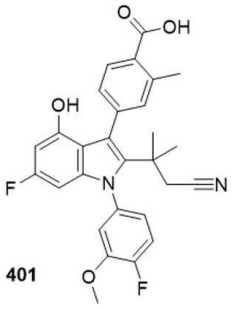
[0955]

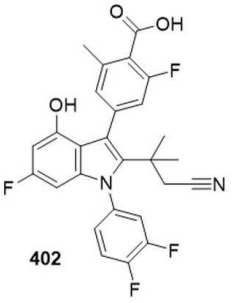

397


398

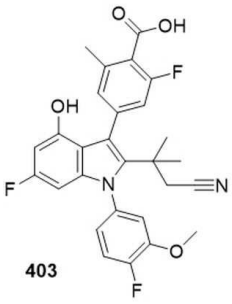

399

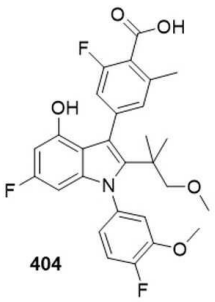

400

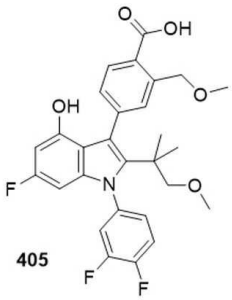

401


402

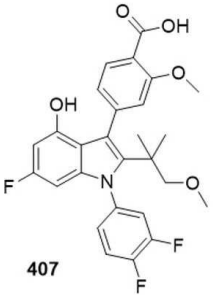
[0956]

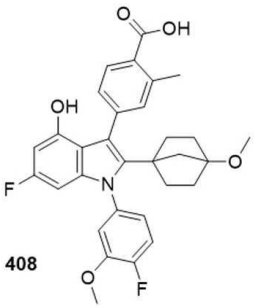

403


404

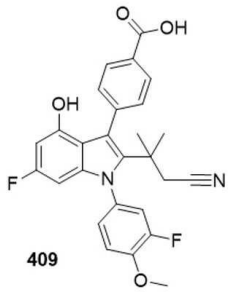

405

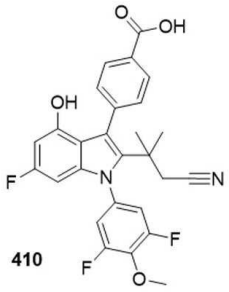

406

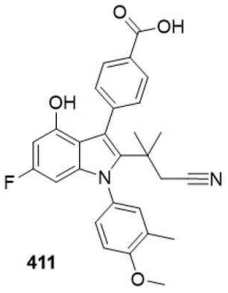

407

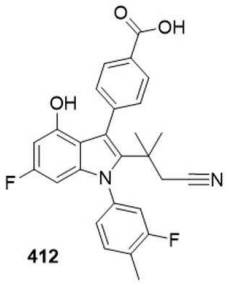

408

[0957]

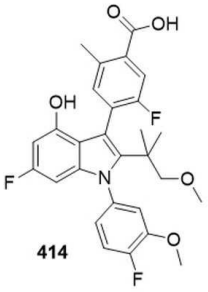

409


410

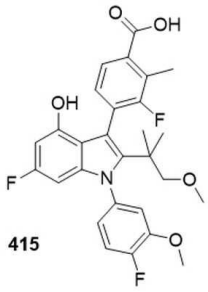

411

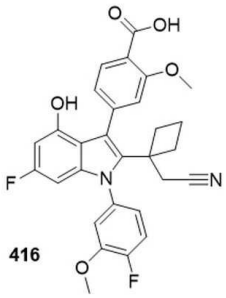

412

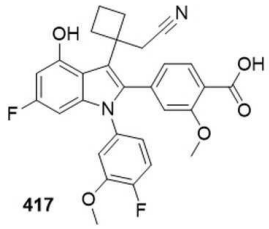

413

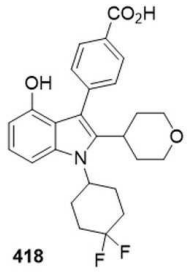

414

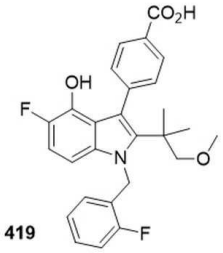
[0958]

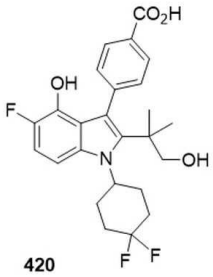

415


416

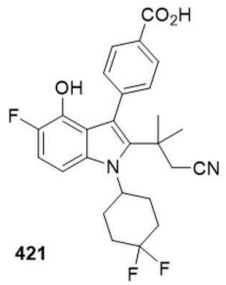

417

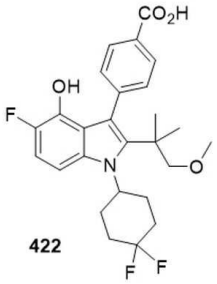

418

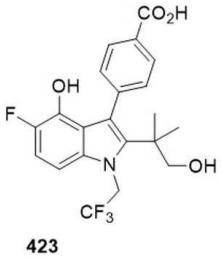

419

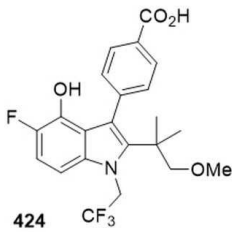

420

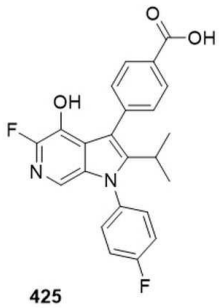
[0959]

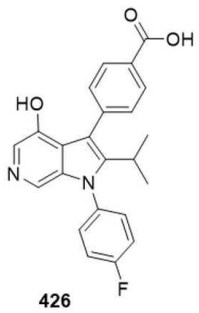

421


422

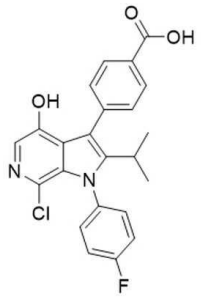

423

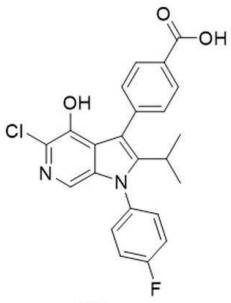

424

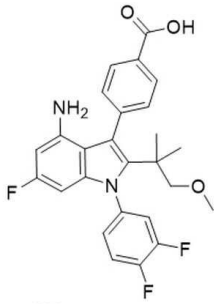

425

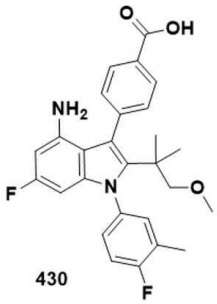

426

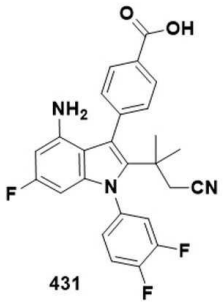
[0960]

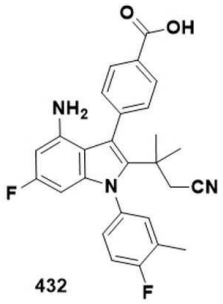

427


428

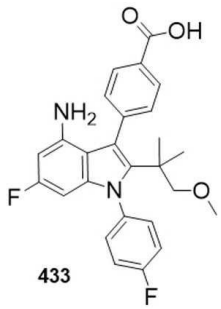

429

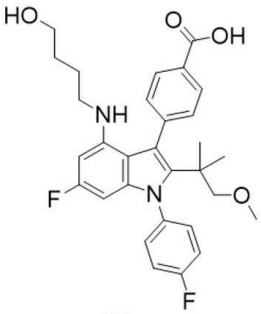

430

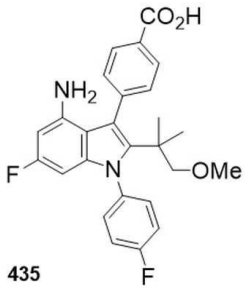

431

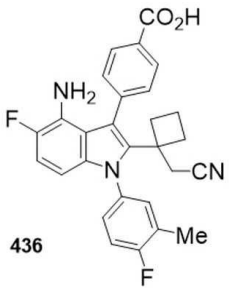

432

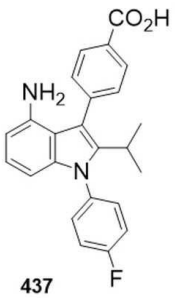
[0961]

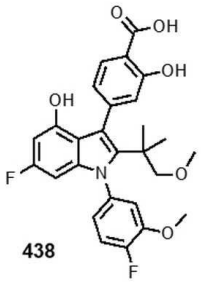

433


434


435

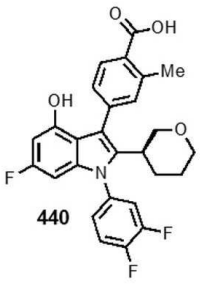

436

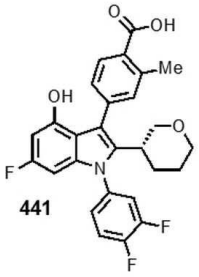

437

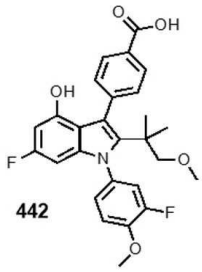

438

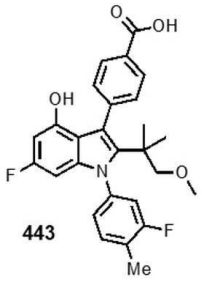
[0962]

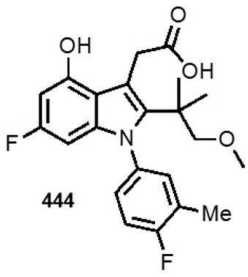

439


440

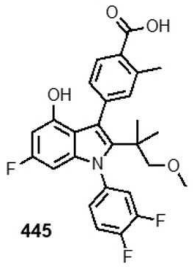

441

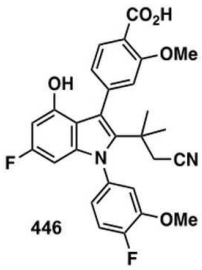

442

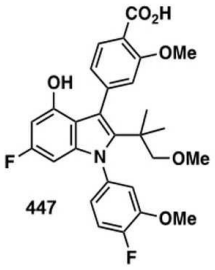

443

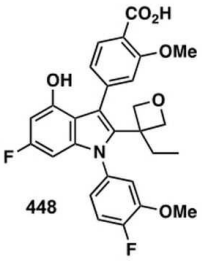

444

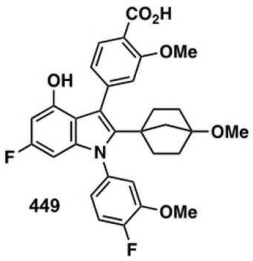
[0963]

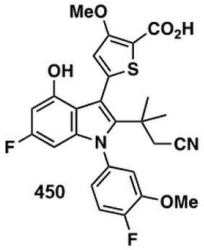

445


446

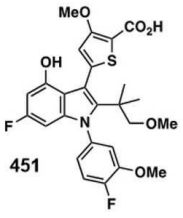

447

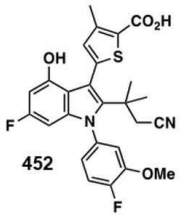

448

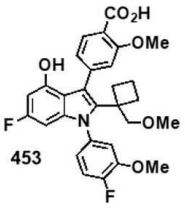

449

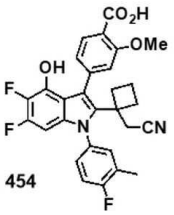

450

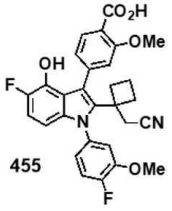
[0964]

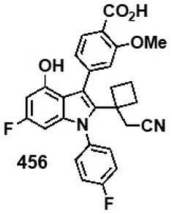

451

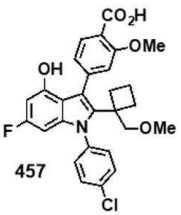

452


453


454

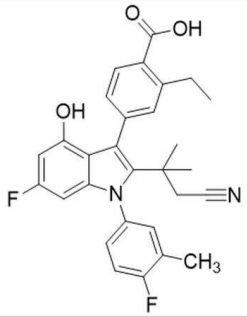
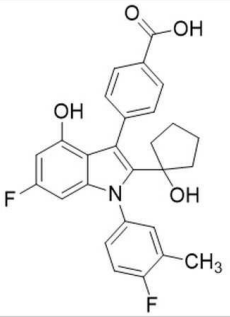
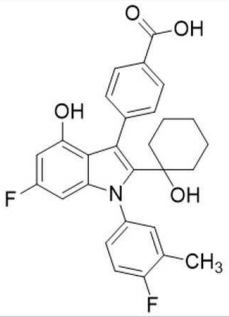
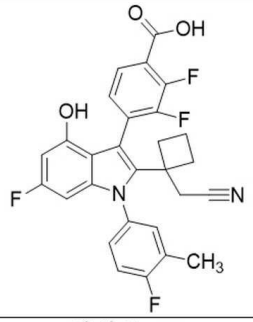
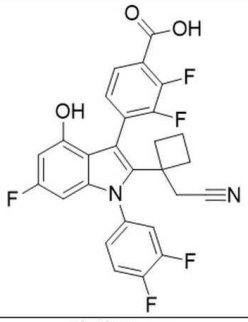
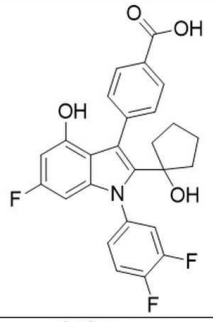
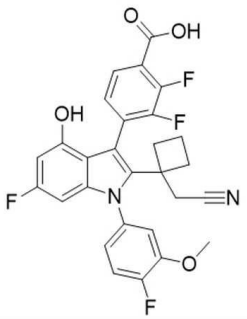
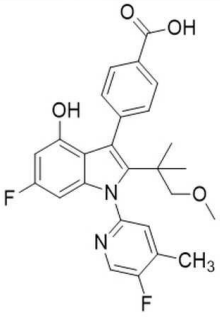
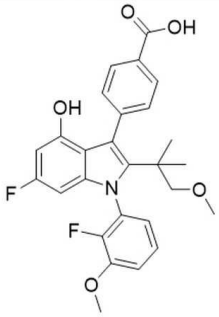

455


456


457

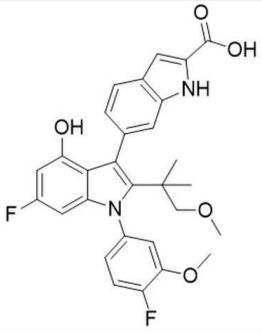
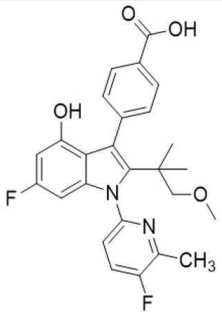
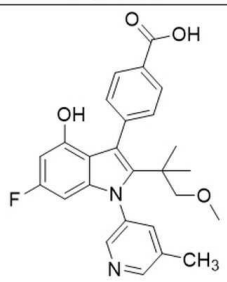
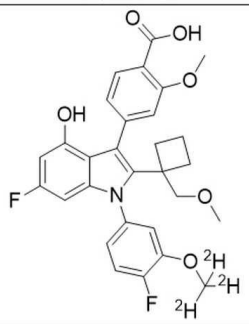
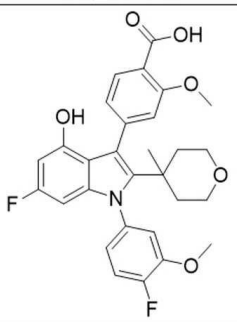
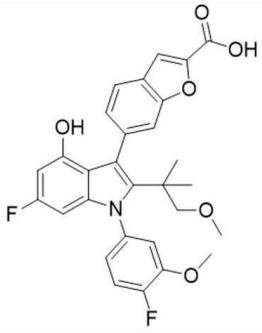
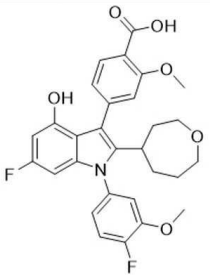
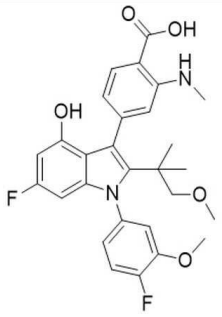
[0965]

[0966] *[표 B] 화합물 458~532*

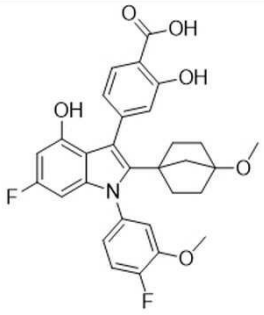
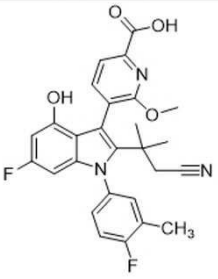
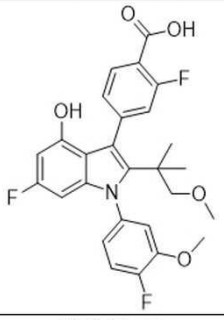
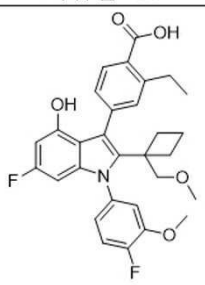
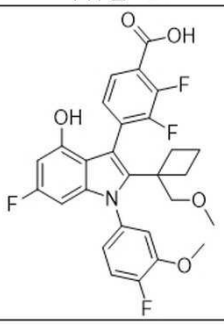
화합물 458	화합물 459	화합물 460
		
화합물 461	화합물 462	화합물 463
		
화합물 464	화합물 465	화합물 466
		

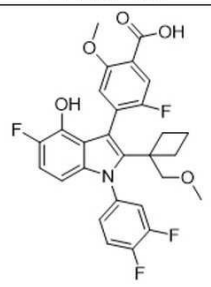
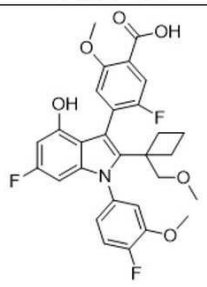
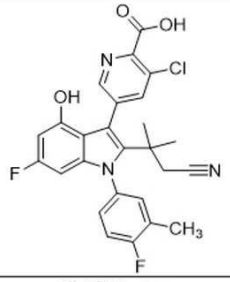
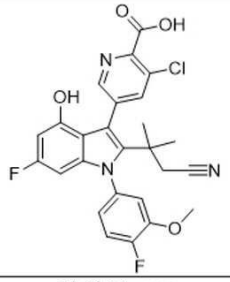
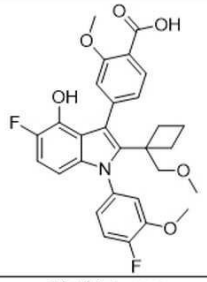
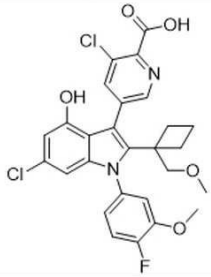
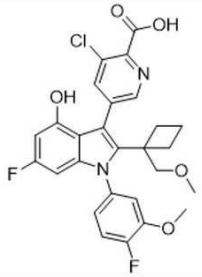
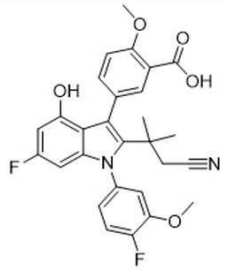
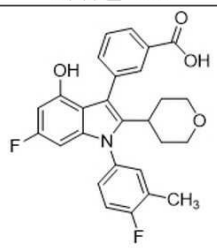
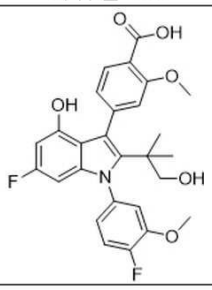
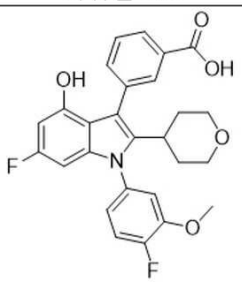
[0967]

[0968]

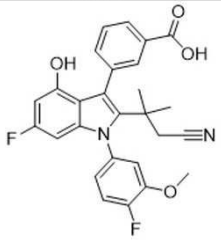
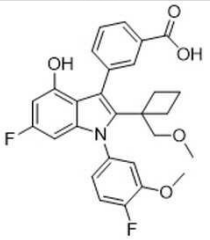
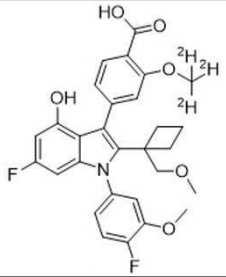
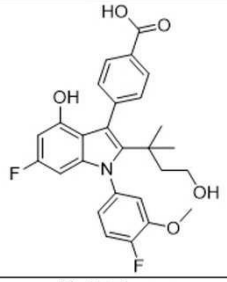
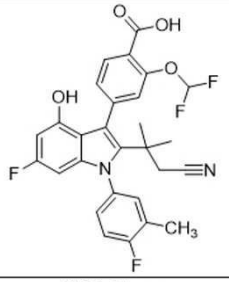
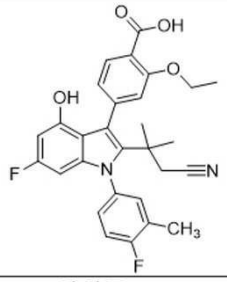
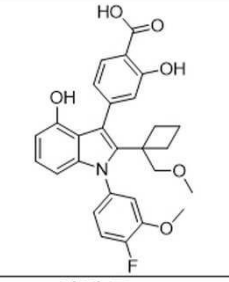
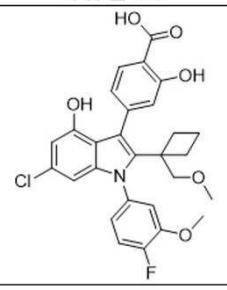
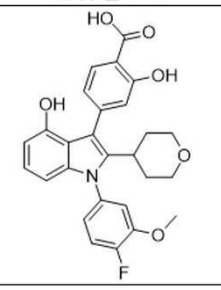
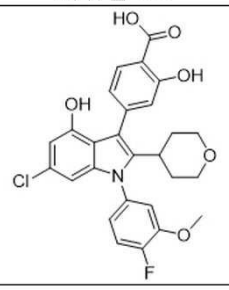
화합물 467	화합물 468	화합물 469
		
화합물 470	화합물 471	화합물 472
		
화합물 473	화합물 474	화합물 475
		

[0969]

화합물 476	화합물 477	화합물 478
		
화합물 479	화합물 480	화합물 481
		
화합물 482	화합물 483	화합물 484
		
화합물 485	화합물 486	화합물 487
		

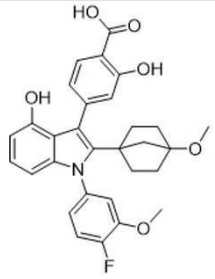
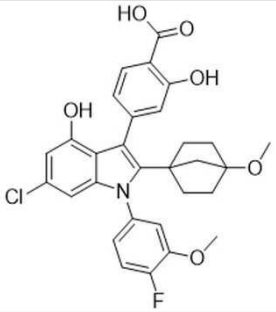
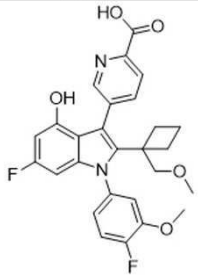
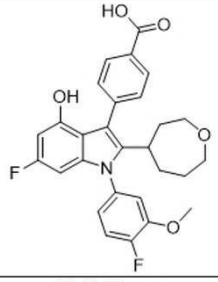
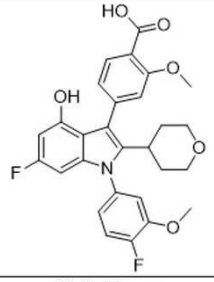
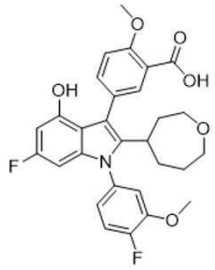
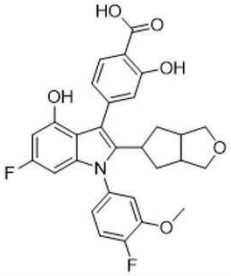
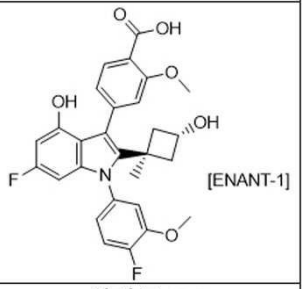
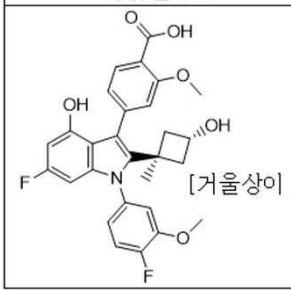
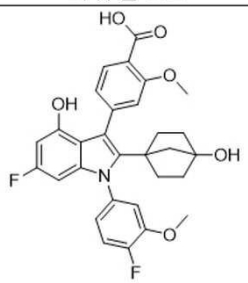
화합물 488	화합물 489	화합물 490
		
화합물 491	화합물 492	화합물 493
		
화합물 494	화합물 495	화합물 496
		
화합물 497	화합물 498	화합물 499
		

[0970]

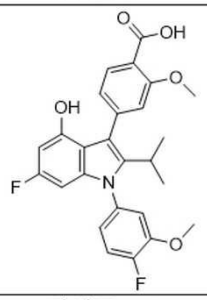
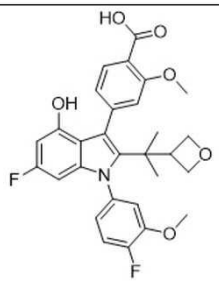
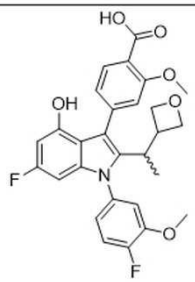
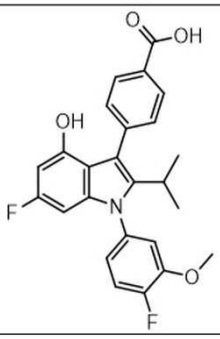
화합물 500	화합물 501	화합물 502
		
화합물 503	화합물 504	화합물 505
		
화합물 506	화합물 507	화합물 508
		
화합물 509	화합물 510	화합물 511
		

[0971]

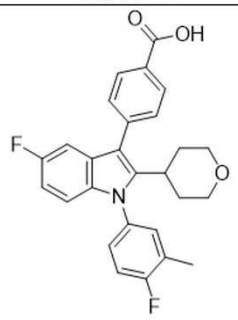
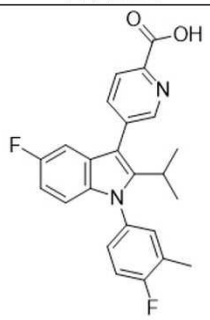
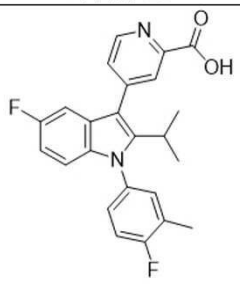
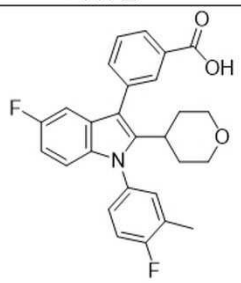
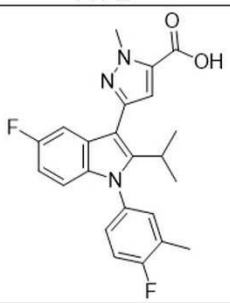
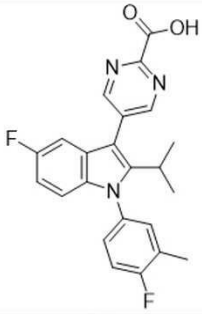
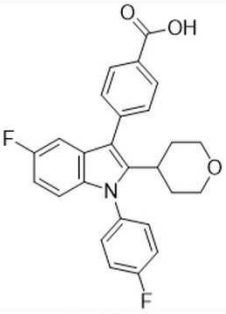
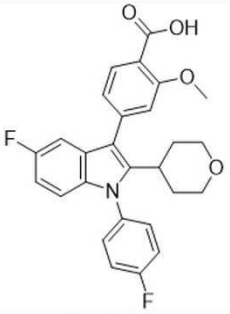
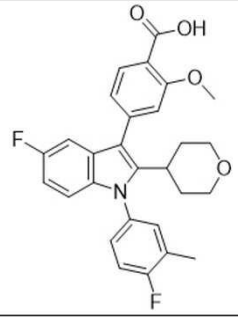
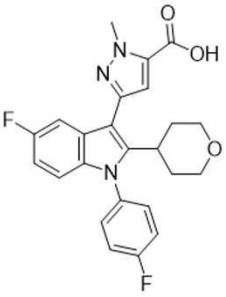
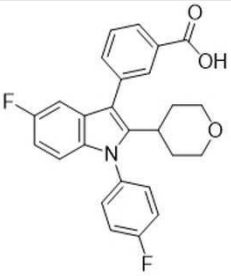
[0972]

화합물 512	화합물 513	화합물 514
		
화합물 515	화합물 516	화합물 517
		
화합물 518	화합물 519	화합물 520
		
화합물 521	화합물 522	화합물 523
		

[0973]

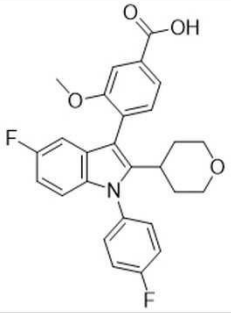
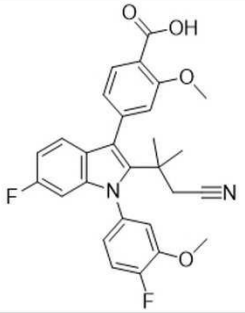
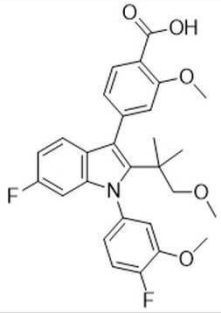
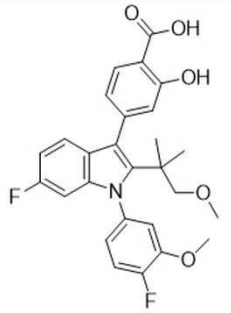
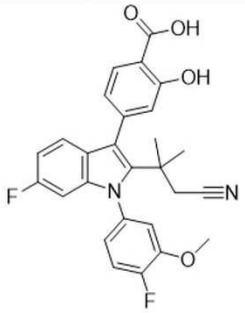
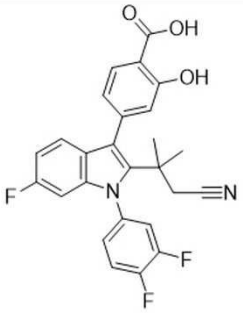
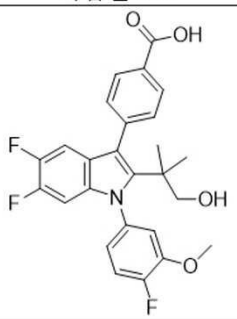
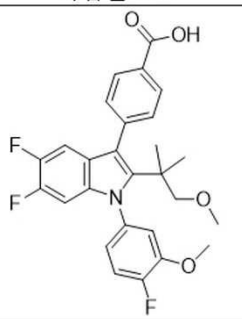
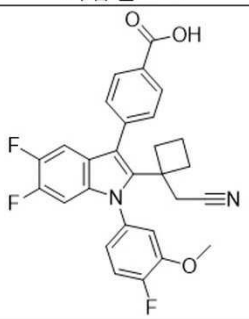
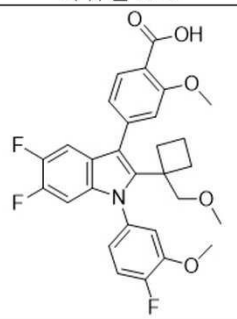
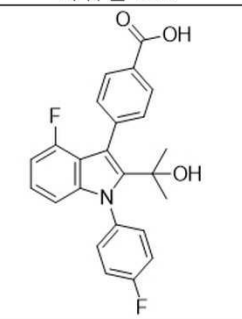
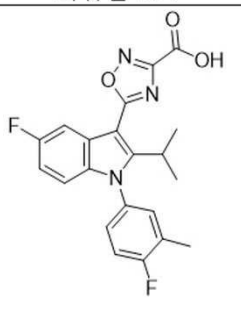
화합물 524	화합물 525	화합물 526
		
화합물 527	화합물 528	화합물 529
		
화합물 530	화합물 531	화합물 532
		

[0974] *[표 C] 화합물 B1~B25*

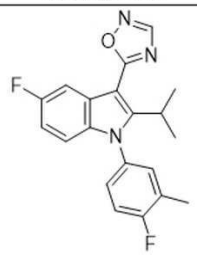
화합물 B1	화합물 B2	화합물 B3
		
화합물 B4	화합물 B5	화합물 B6
		
화합물 B7	화합물 B8	화합물 B9
		
화합물 B10	화합물 B11	화합물 B12
		

[0975]

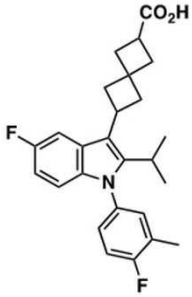
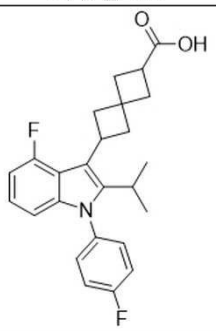
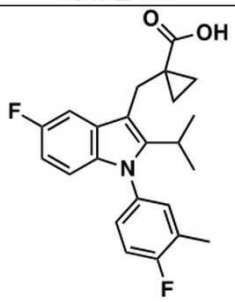
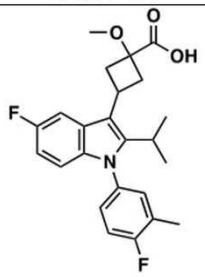
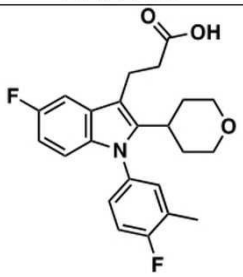
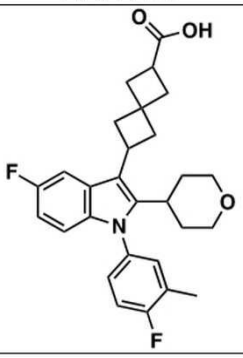
[0976]

화합물 B13	화합물 B14	화합물 B15
		
화합물 B16	화합물 B17	화합물 B18
		
화합물 B19	화합물 B20	화합물 B21
		
화합물 B22	화합물 B23	화합물 B24
		

[0977]

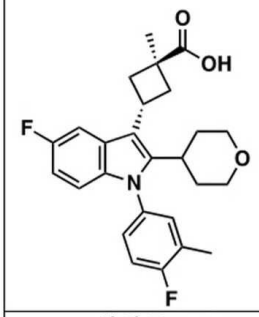
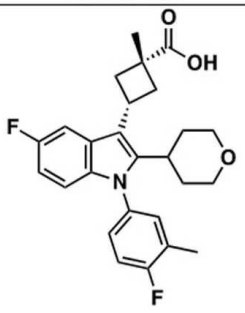
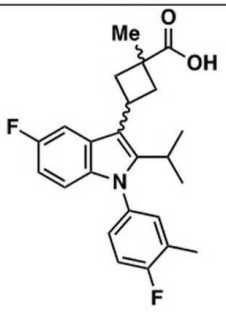
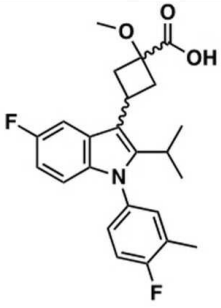
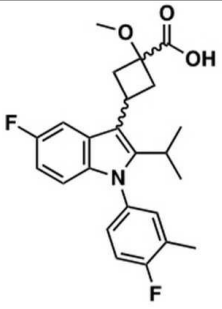
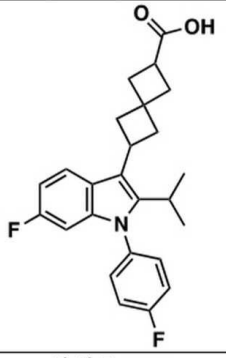
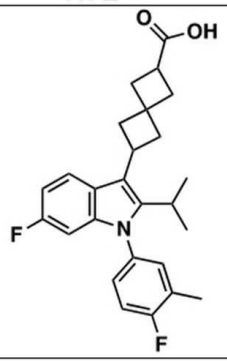
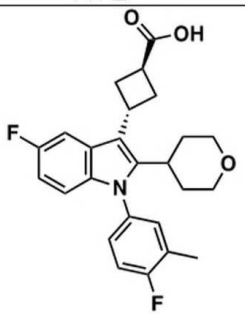
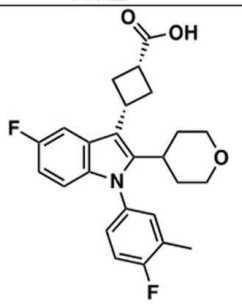
화합물 B25


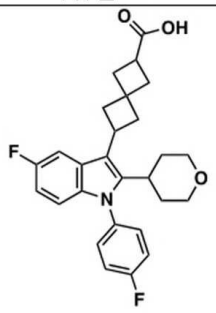
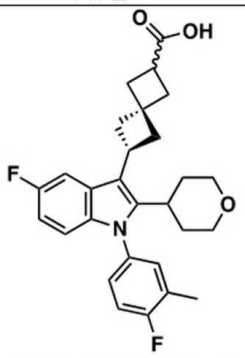
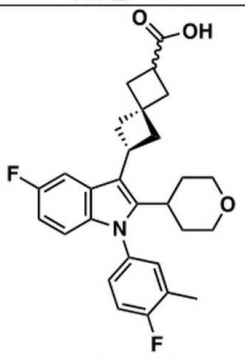
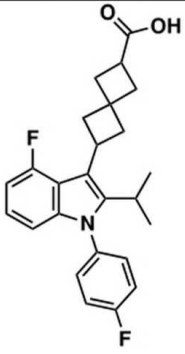
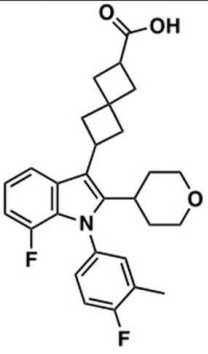
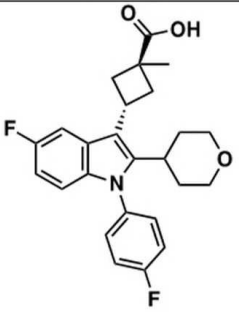
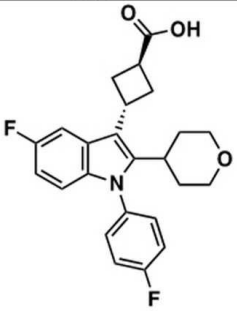
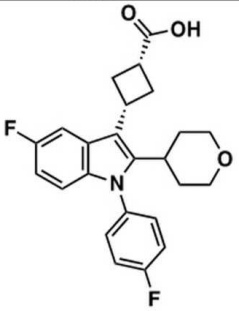
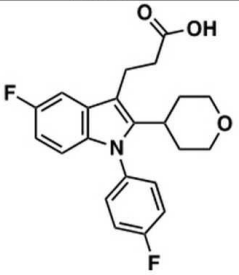
[0978] *[표 D] 화합물 W1~W32*

화합물 W1	화합물 W2	화합물 W3
		
화합물 W4	화합물 W5	화합물 W6
		

[0979]

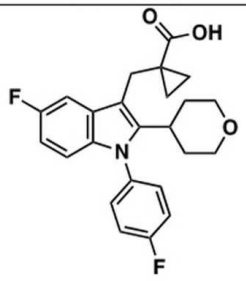
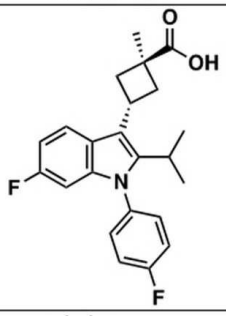
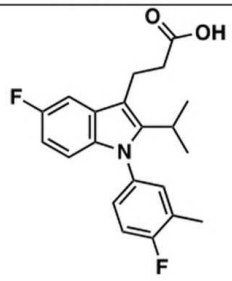
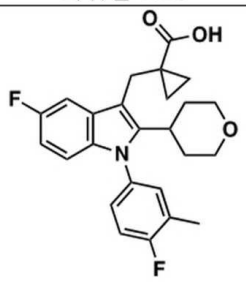
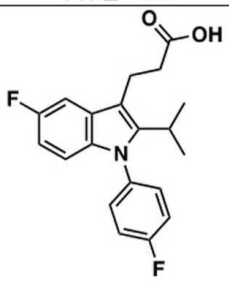
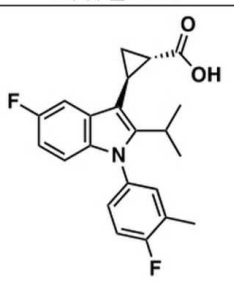
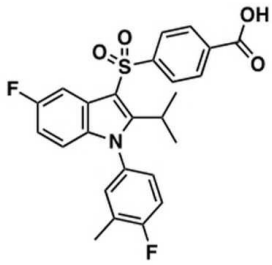
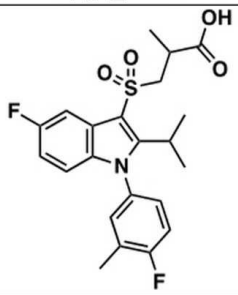
[0980]

화합물 W7	화합물 W8	화합물 W9
		
화합물 W10	화합물 W11	화합물 W12
		
화합물 W13	화합물 W14	화합물 W15
		

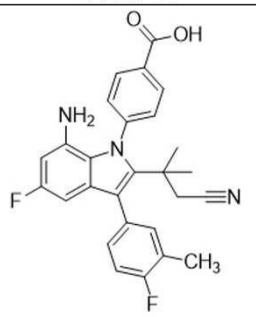
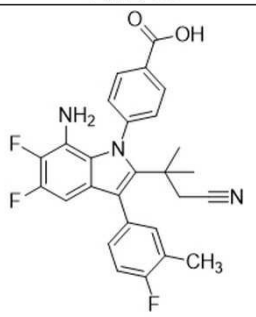
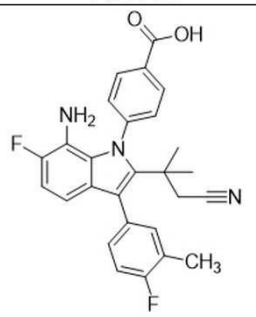
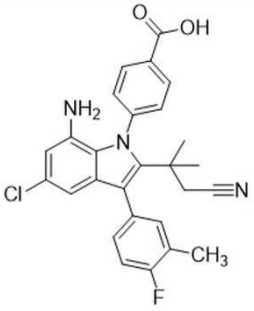
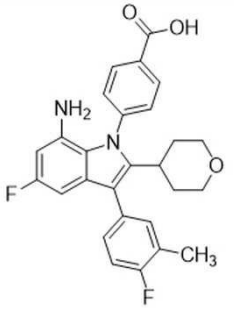
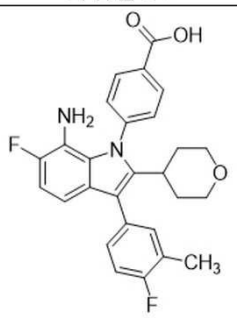
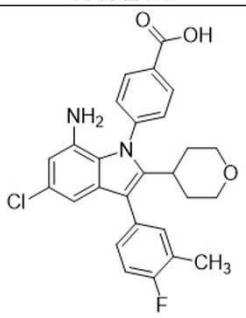
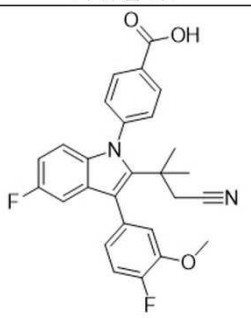
화합물 W16	화합물 W17	화합물 W18
	 [거울상이성질체-1]	 [거·[거울상이성 -2]
화합물 W19	화합물 W20	화합물 W21
		
화합물 W22	화합물 W23	화합물 W24
		

[0981]

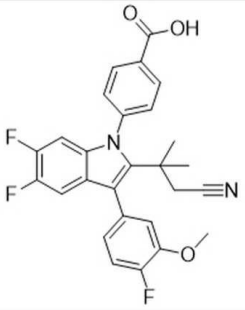
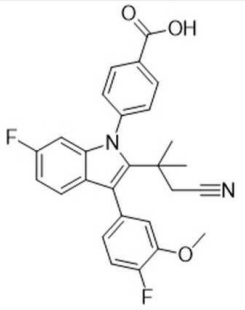
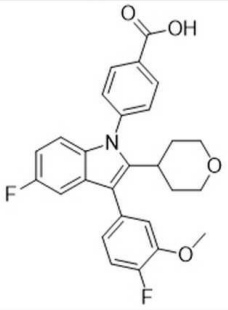
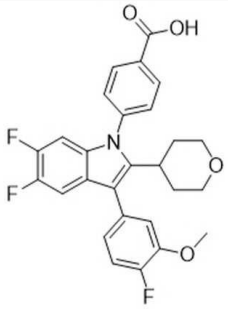
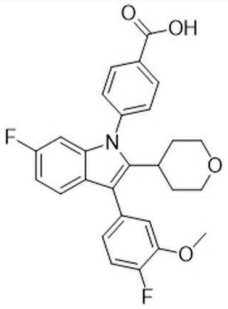
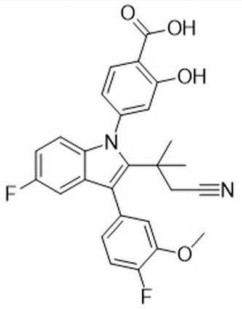
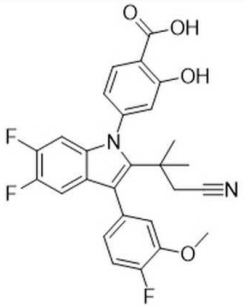
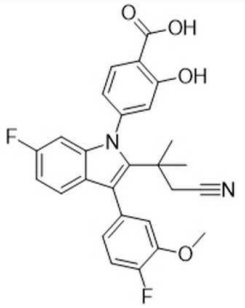
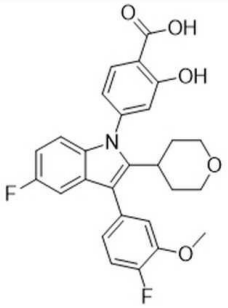
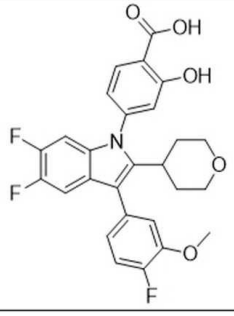
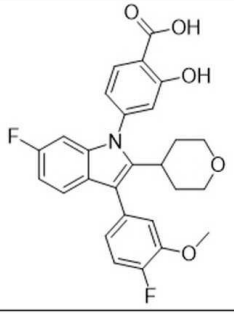
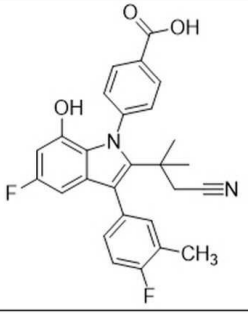
[0982]

화합물 W25	화합물 W26	화합물 W27
		
화합물 W28	화합물 W29	화합물 W30
		
화합물 W31	화합물 W32	
		

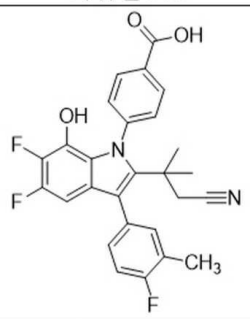
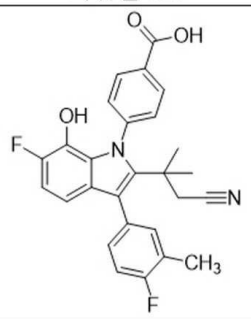
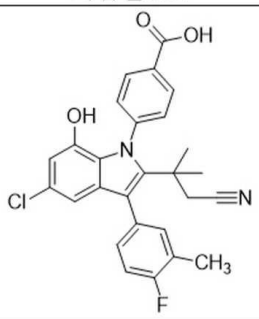
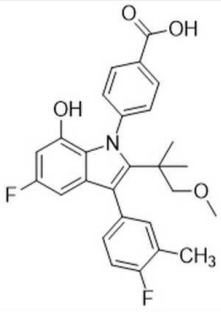
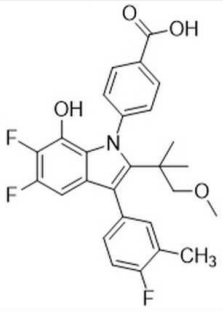
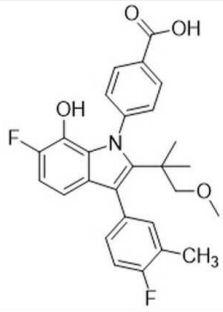
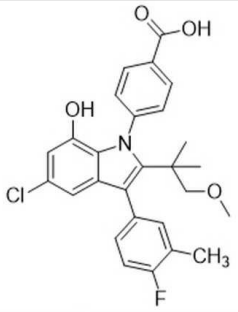
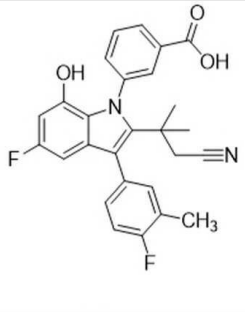
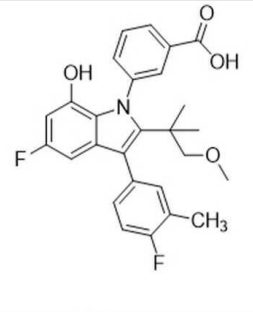
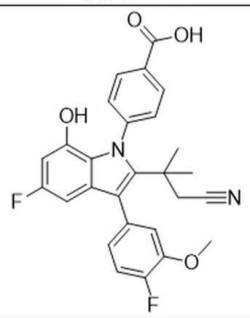
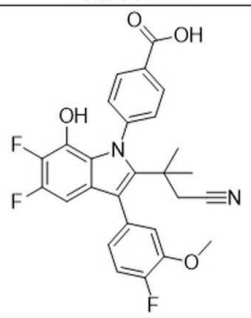
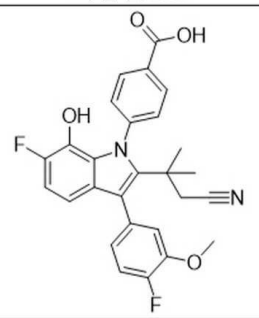
[0983] *[표 E] 예언적 화합물 P1~P225*

화합물 P1	화합물 P2	화합물 P3
		
화합물 P4	화합물 P5	화합물 P6
		
화합물 P7	화합물 P8	화합물 P9
		

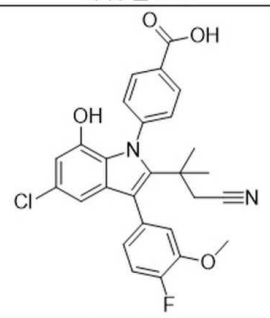
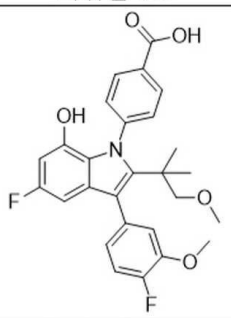
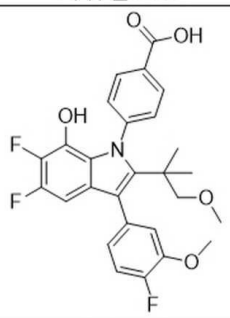
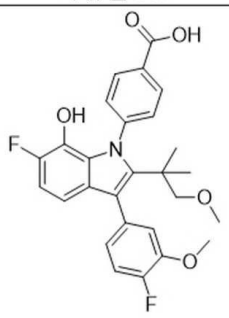
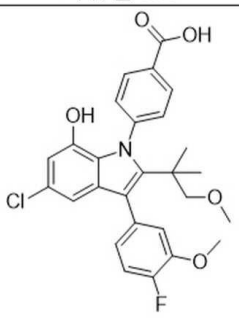
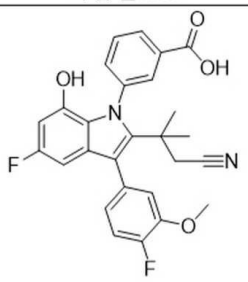
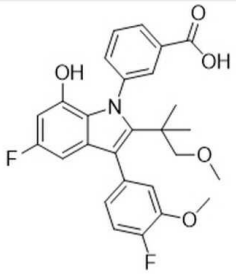
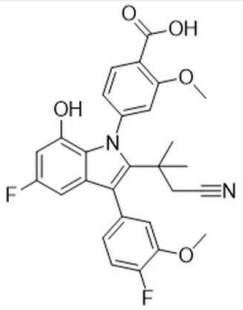
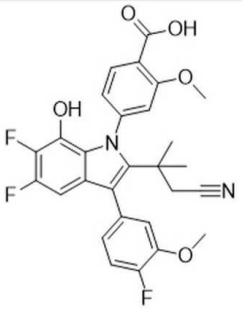
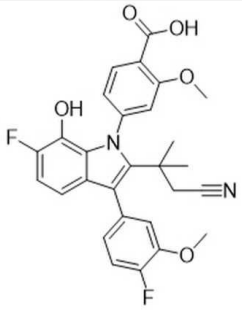
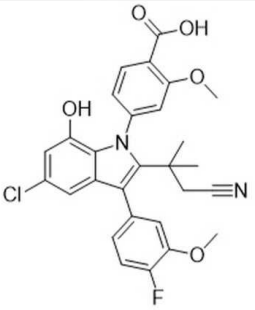
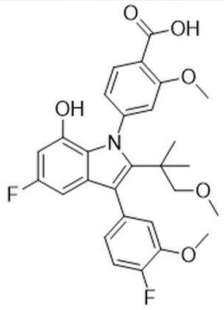
[0984]

화합물 P10	화합물 P11	화합물 P12
		
화합물 P13	화합물 P14	화합물 P15
		
화합물 P16	화합물 P17	화합물 P18
		
화합물 P19	화합물 P20	화합물 P21
		

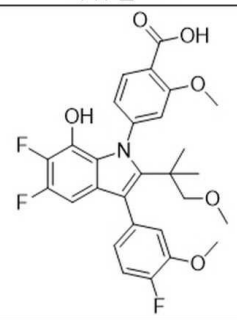
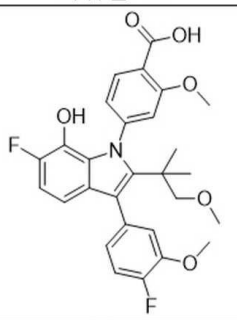
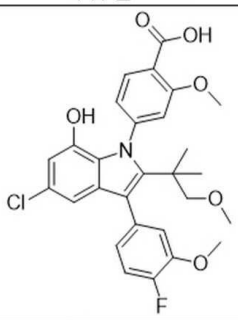
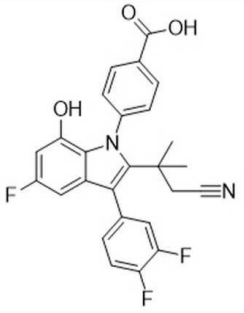
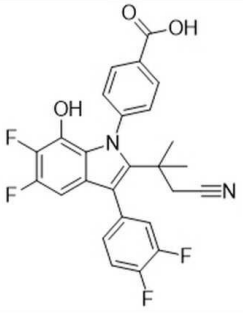
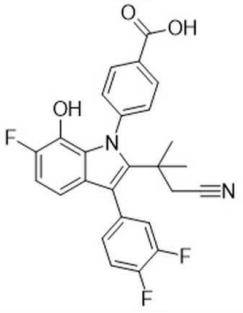
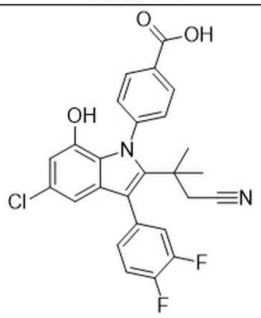
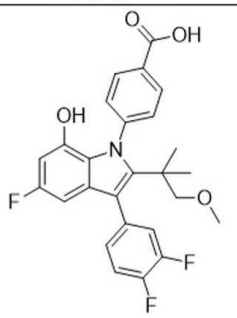
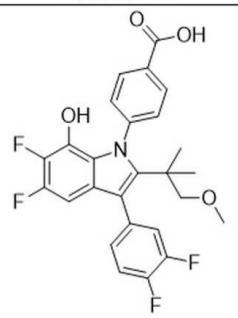
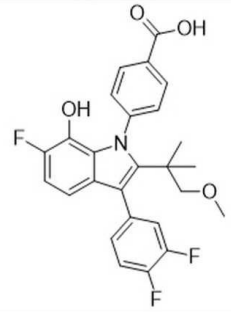
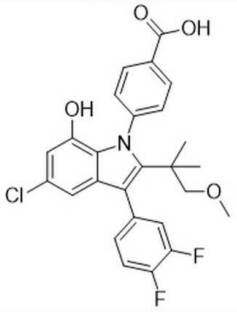
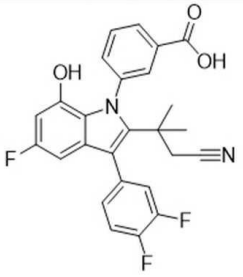
[0985]

화합물 P22	화합물 P23	화합물 P24
		
화합물 P25	화합물 P26	화합물 P27
		
화합물 P28	화합물 P29	화합물 P30
		
화합물 P31	화합물 P32	화합물 P33
		

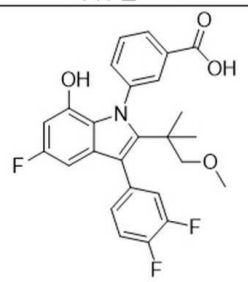
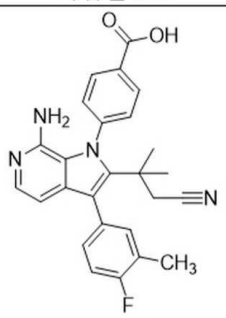
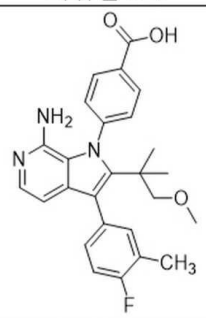
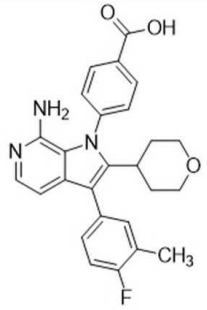
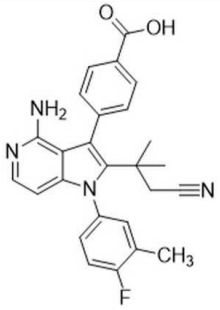
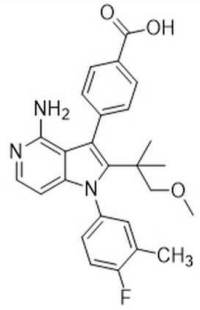
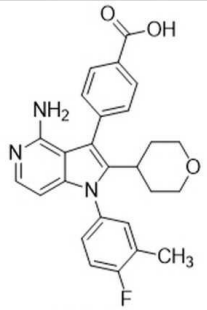
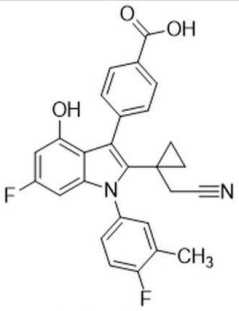
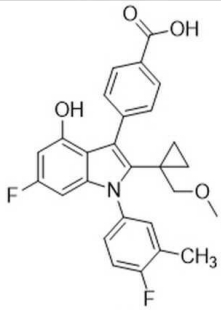
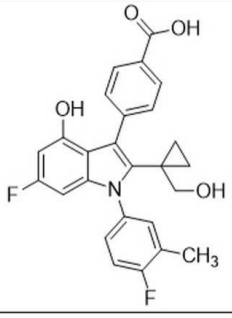
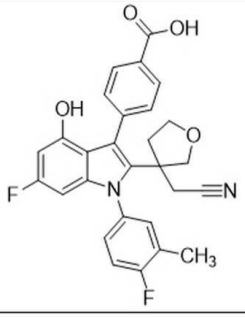
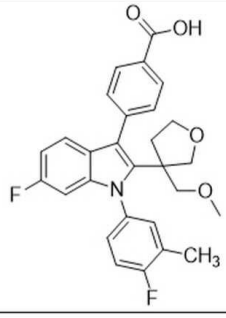
[0986]

화합물 P34	화합물 P35	화합물 P36
		
화합물 P37	화합물 P38	화합물 P39
		
화합물 P40	화합물 P41	화합물 P42
		
화합물 P43	화합물 P44	화합물 P45
		

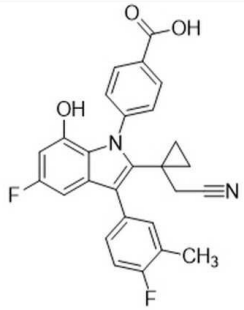
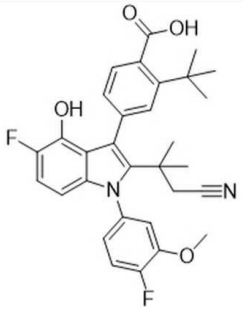
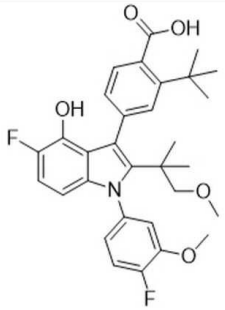
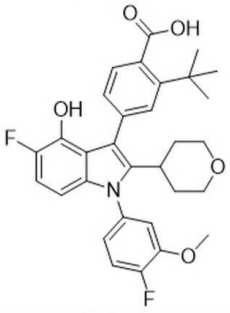
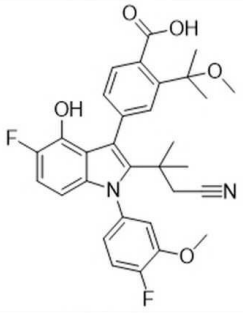
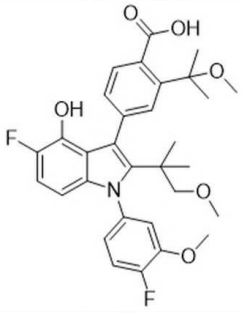
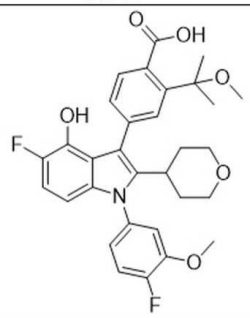
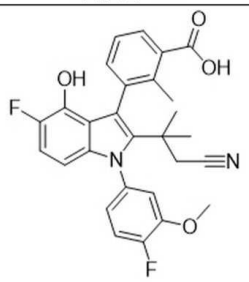
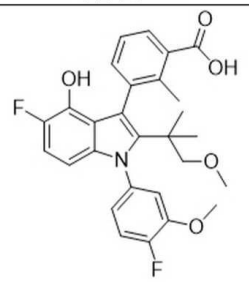
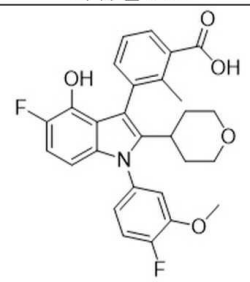
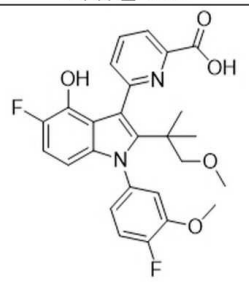
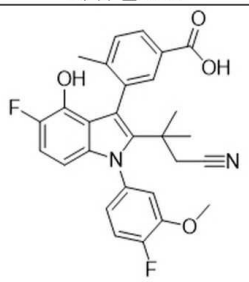
[0987]

화합물 P46	화합물 P47	화합물 P48
		
화합물 P49	화합물 P50	화합물 P51
		
화합물 P52	화합물 P53	화합물 P54
		
화합물 P55	화합물 P56	화합물 P57
		

[0988]

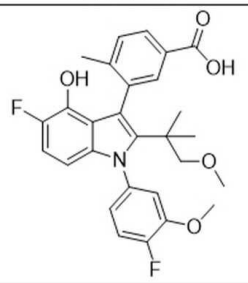
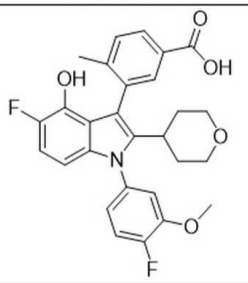
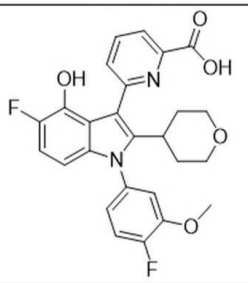
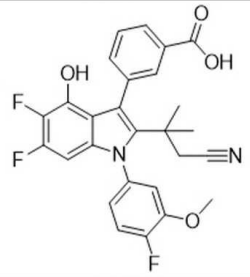
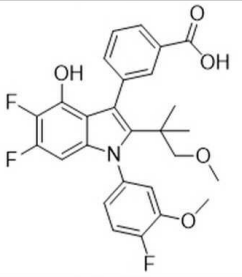
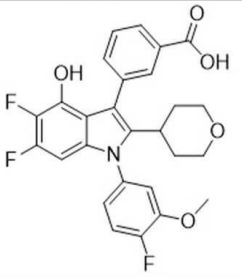
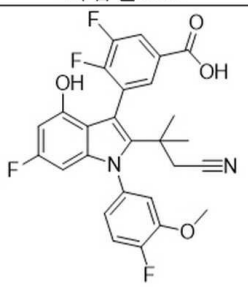
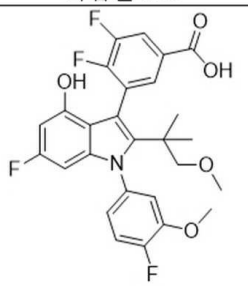
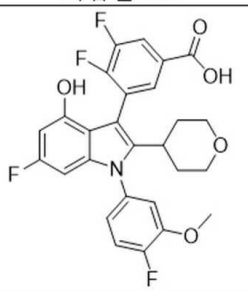
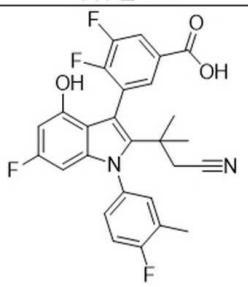
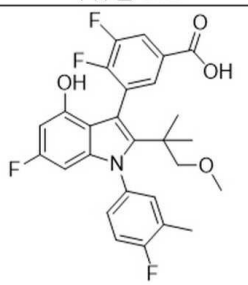
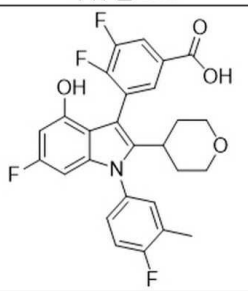
화합물 P58	화합물 P59	화합물 P60
		
화합물 P61	화합물 P62	화합물 P63
		
화합물 P64	화합물 P65	화합물 P66
		
화합물 P67	화합물 P68	화합물 P69
		

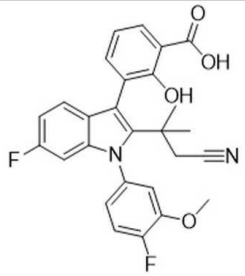
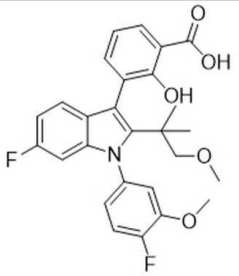
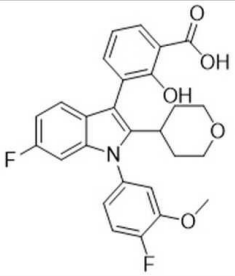
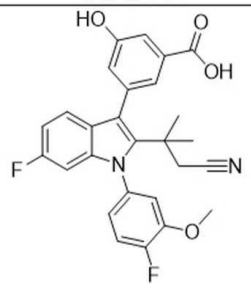
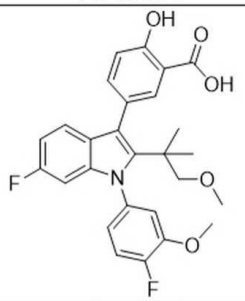
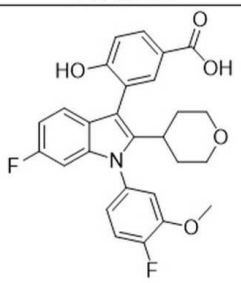
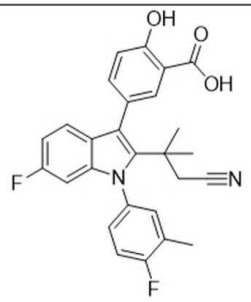
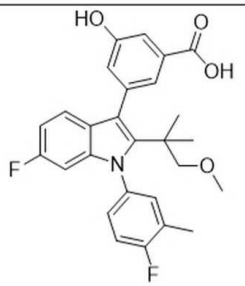
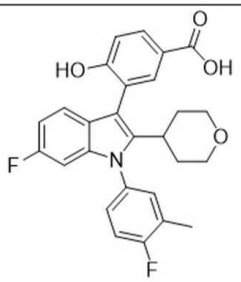
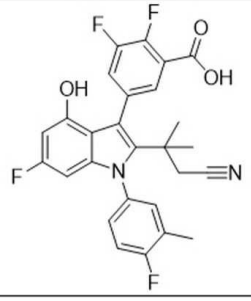
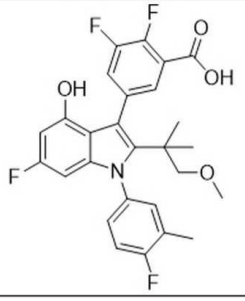
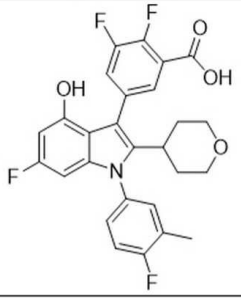
[0989]

화합물 P70	화합물 P71	화합물 P72
		
화합물 P73	화합물 P74	화합물 P75
		
화합물 P76	화합물 P77	화합물 P78
		
화합물 P79	화합물 P80	화합물 P81
		

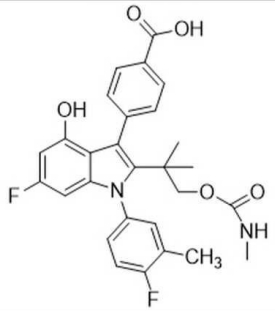
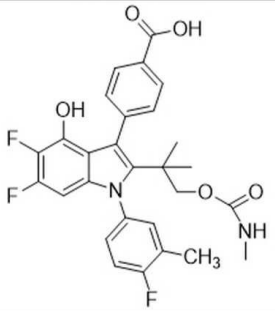
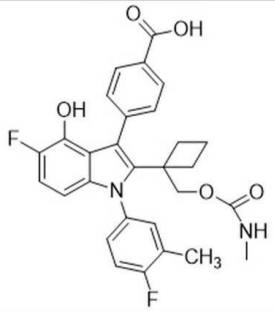
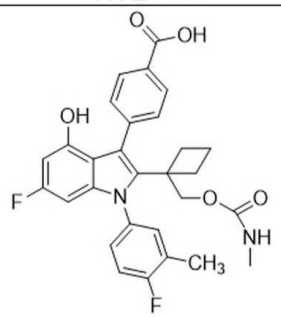
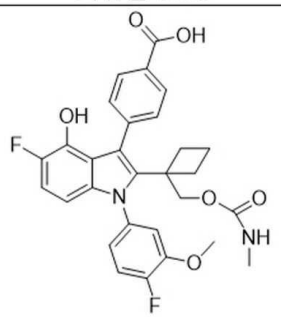
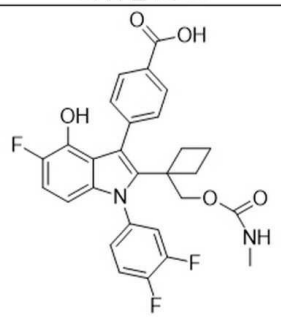
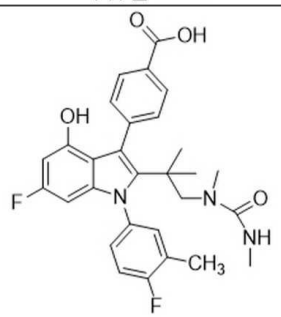
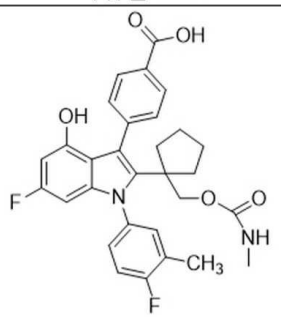
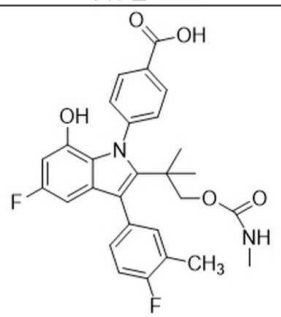
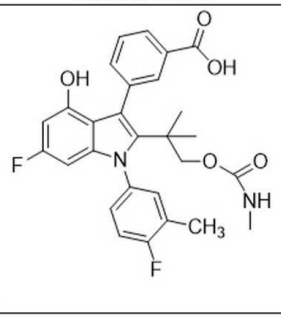
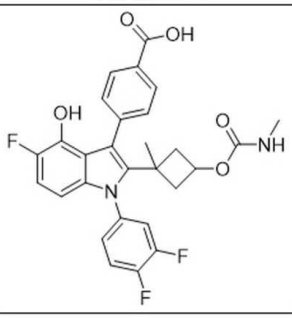
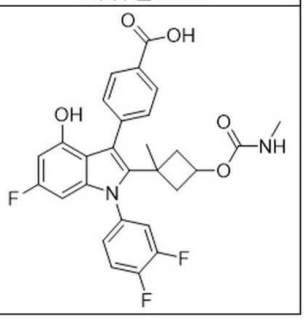
[0990]

[0991]

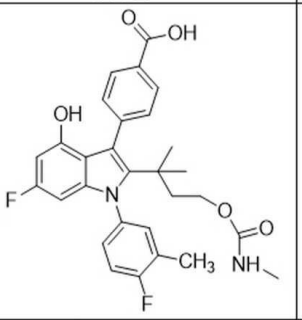
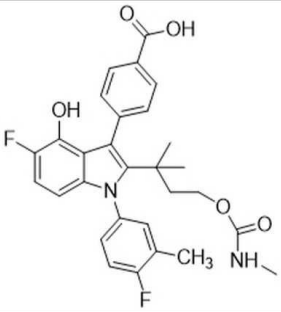
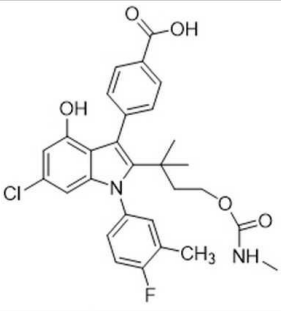
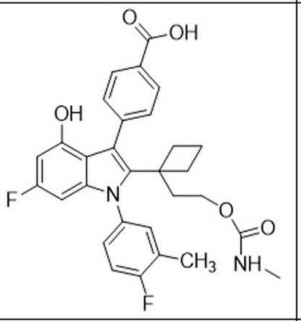
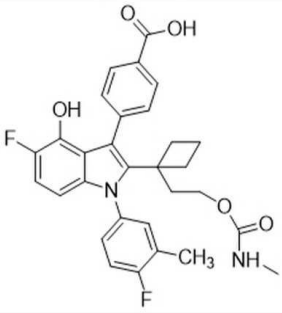
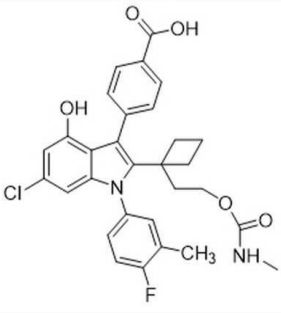
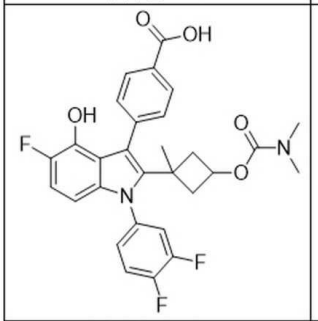
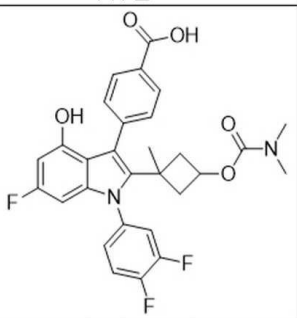
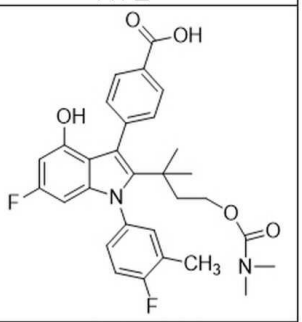
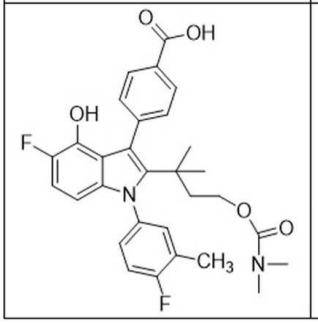
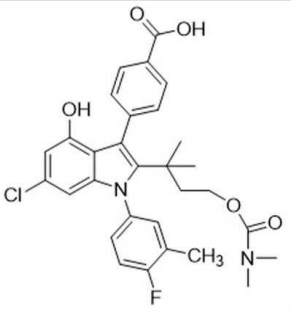
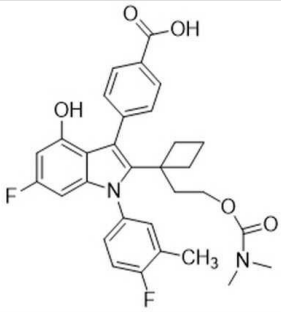
화합물 P82	화합물 P83	화합물 P84
		
화합물 P85	화합물 P86	화합물 P87
		
화합물 P88	화합물 P89	화합물 P90
		
화합물 P91	화합물 P92	화합물 P93
		

화합물 P94	화합물 P95	화합물 P96
		
화합물 P97	화합물 P98	화합물 P99
		
화합물 P100	화합물 P101	화합물 P102
		
화합물 P103	화합물 P104	화합물 P105
		

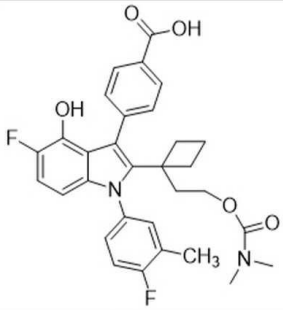
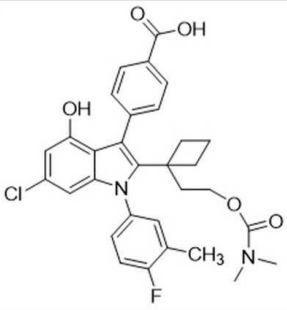
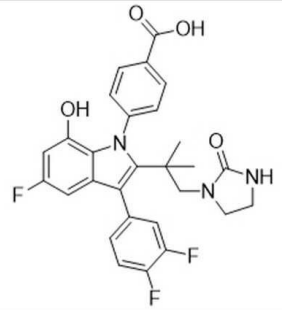
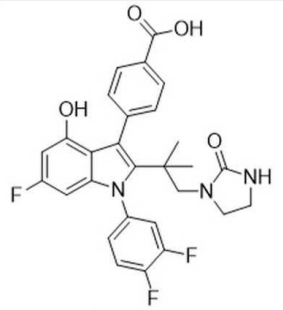
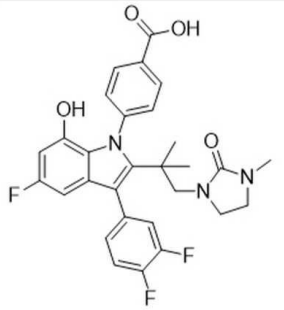
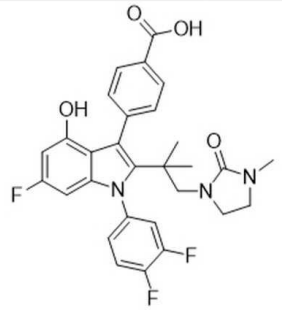
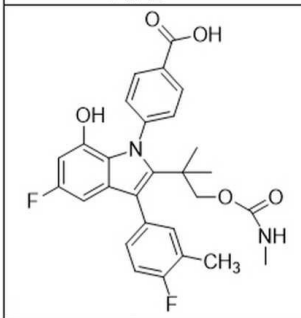
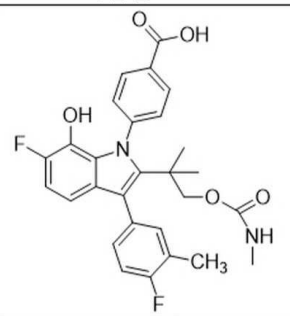
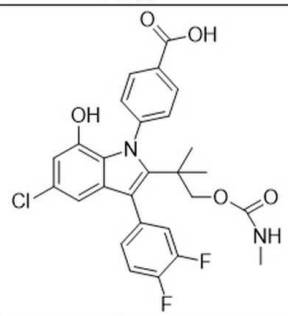
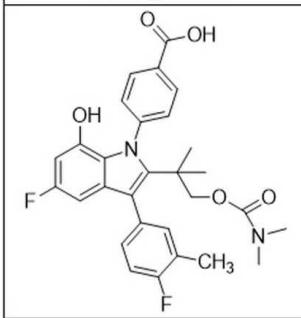
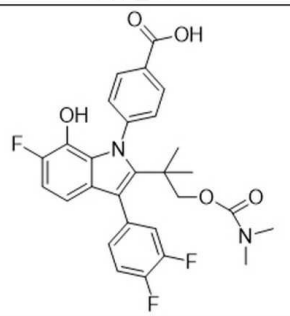
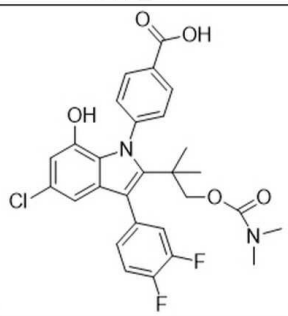
[0992]

화합물 P106	화합물 P107	화합물 P108
		
화합물 P109	화합물 P110	화합물 P111
		
화합물 P112	화합물 P113	화합물 P114
		
화합물 P115	화합물 P116	화합물 P117
		

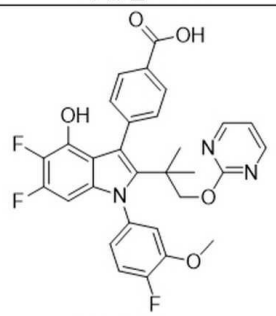
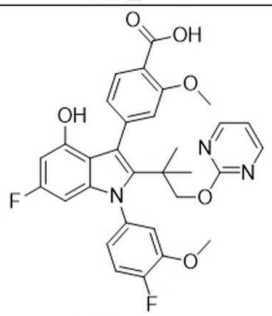
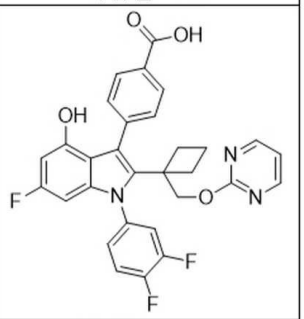
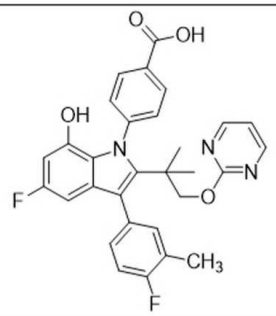
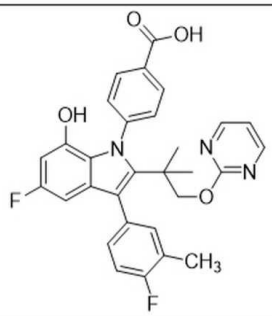
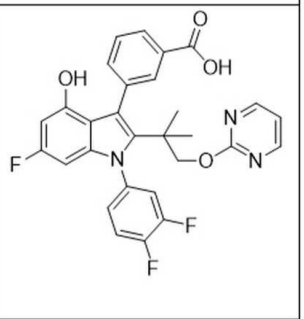
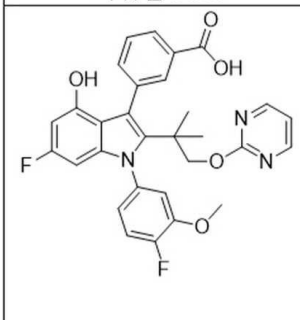
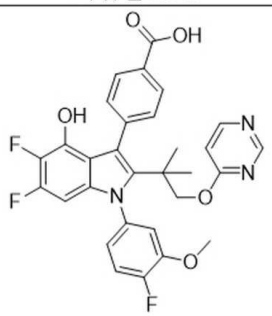
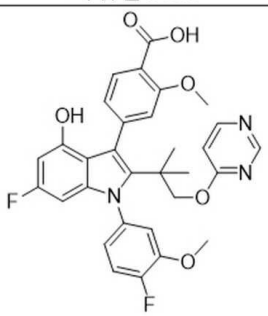
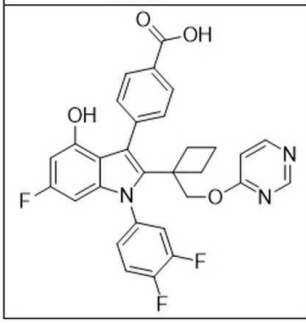
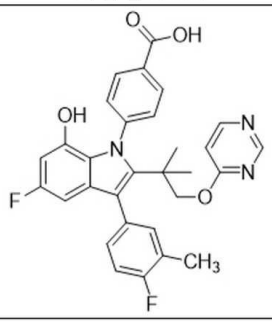
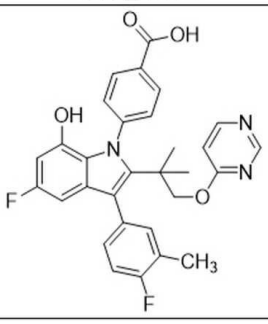
[0993]

화합물 P118	화합물 P119	화합물 P120
		
화합물 P121	화합물 P122	화합물 P123
		
화합물 P124	화합물 P125	화합물 P126
		
화합물 P127	화합물 P128	화합물 P129
		

[0994]

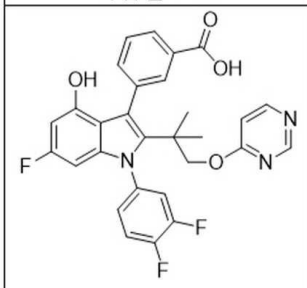
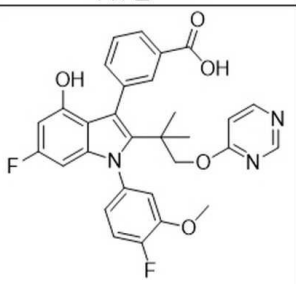
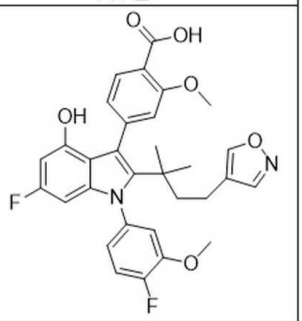
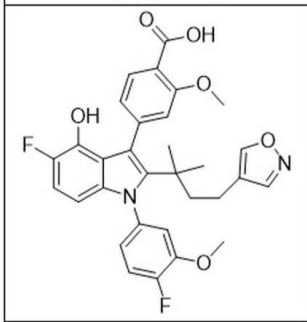
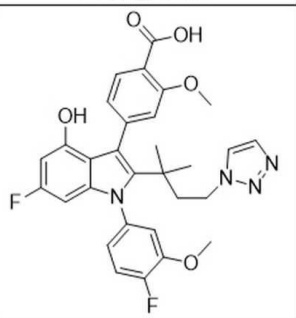
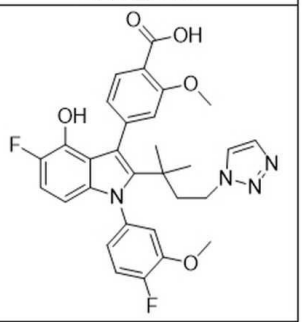
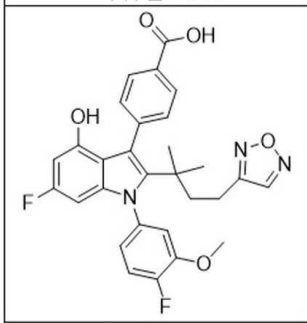
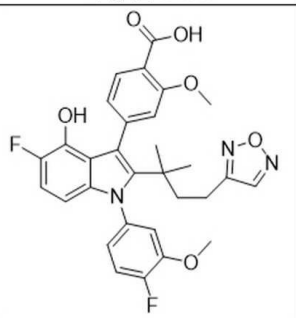
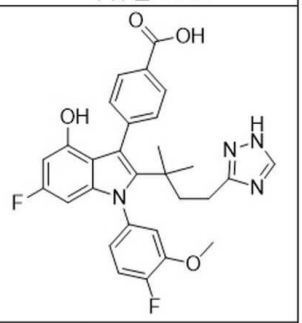
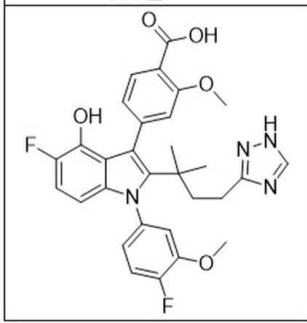
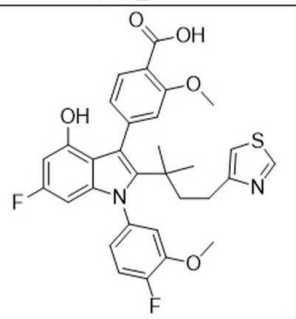
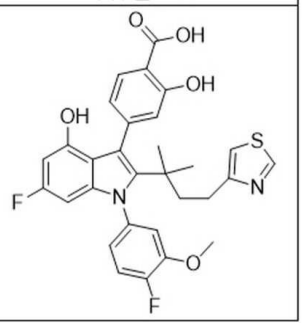
화합물 P130	화합물 P131	화합물 P132
		
화합물 P133	화합물 P134	화합물 P135
		
화합물 P136	화합물 P137	화합물 P138
		
화합물 P139	화합물 P140	화합물 P141
		

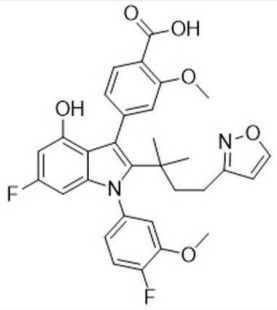
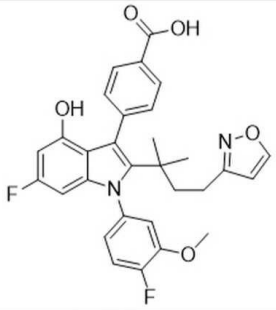
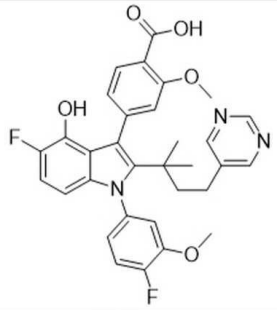
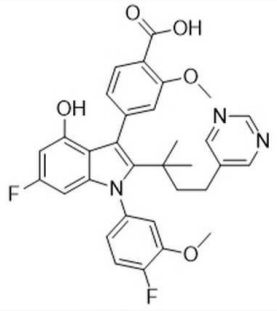
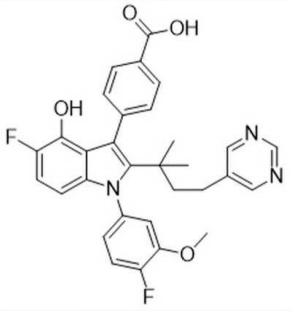
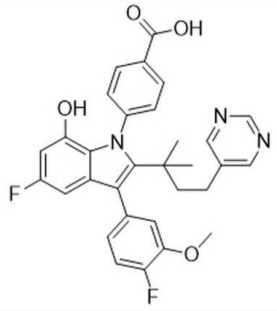
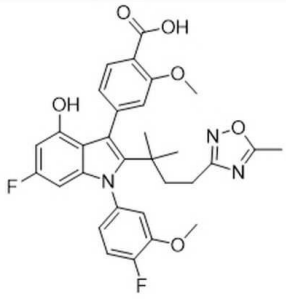
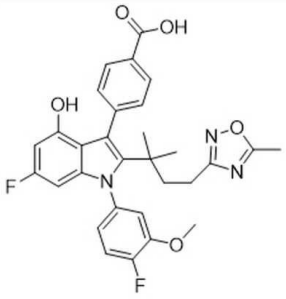
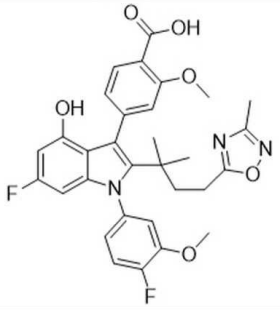
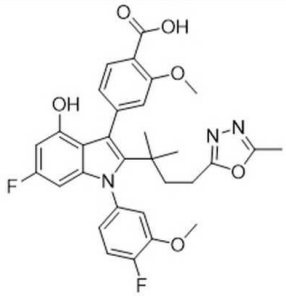
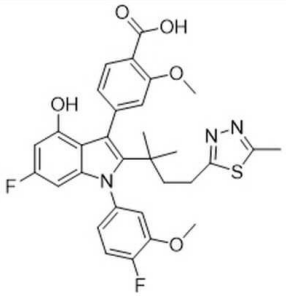
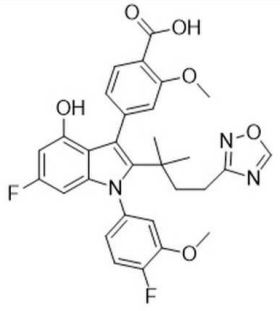
[0995]

화합물 P142	화합물 P143	화합물 P144
		
화합물 P145	화합물 P146	화합물 P147
		
화합물 P148	화합물 P149	화합물 P150
		
화합물 P151	화합물 P152	화합물 P153
		

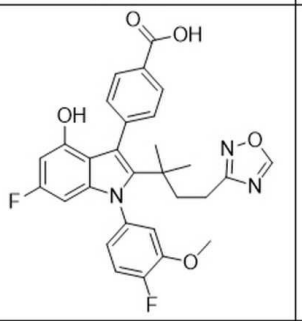
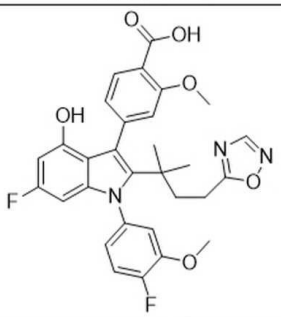
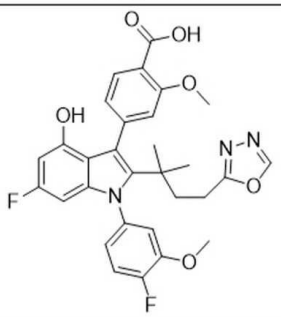
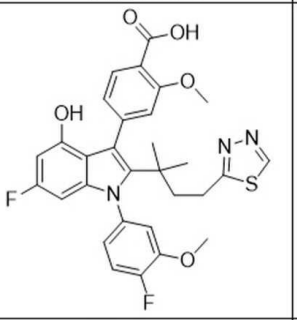
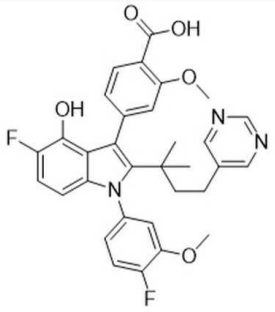
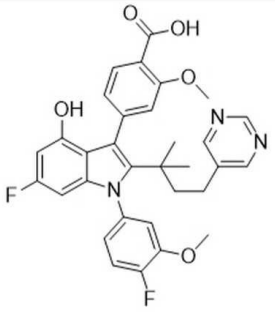
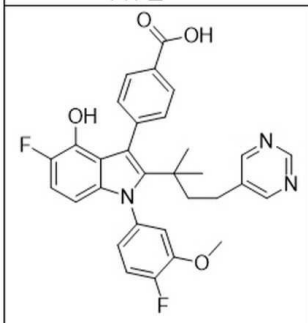
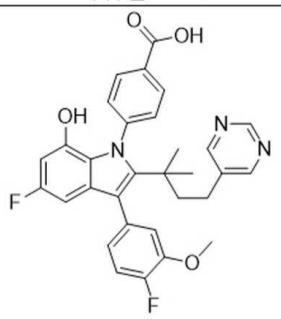
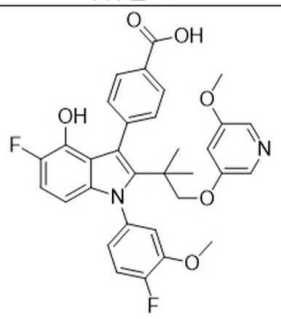
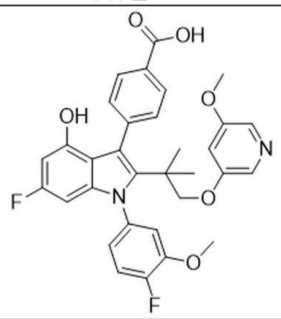
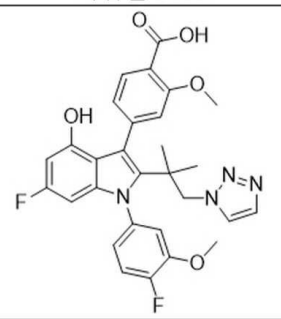
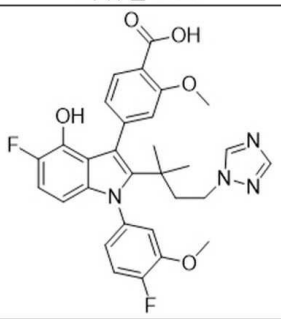
[0996]

[0997]

화합물 P154	화합물 P155	화합물 P156
		
화합물 P157	화합물 P158	화합물 P159
		
화합물 P160	화합물 P161	화합물 P162
		
화합물 P163	화합물 P164	화합물 P165
		

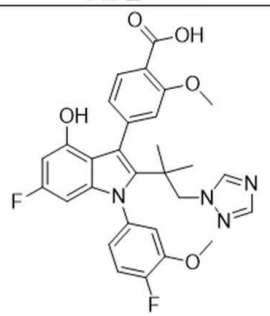
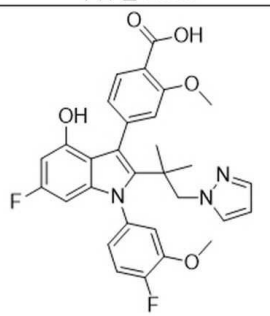
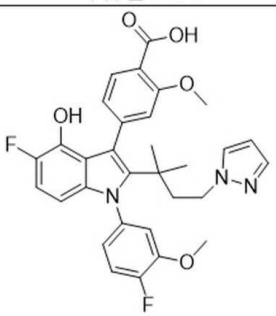
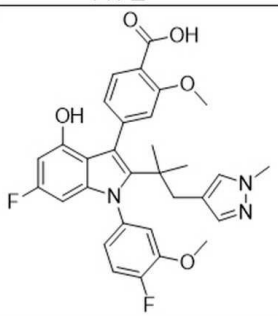
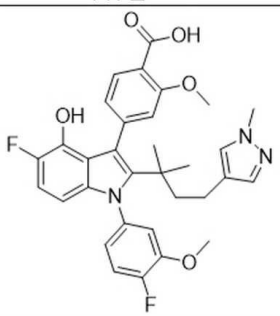
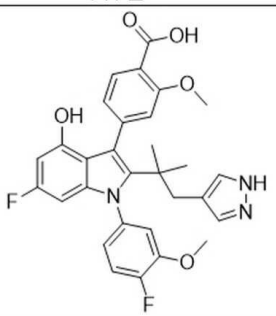
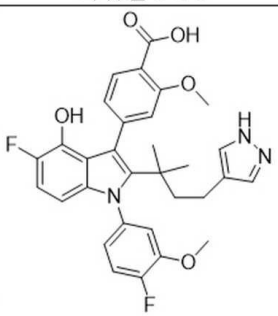
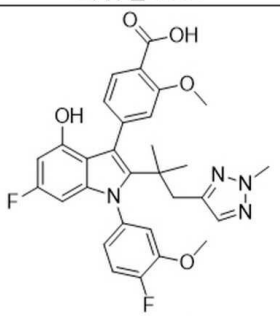
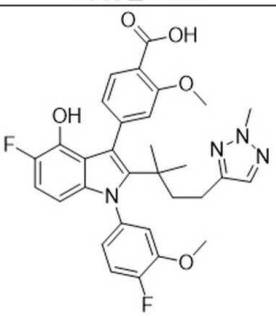
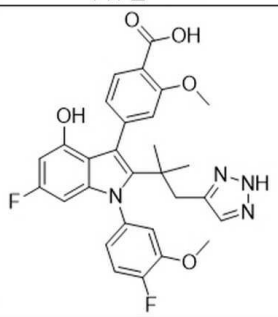
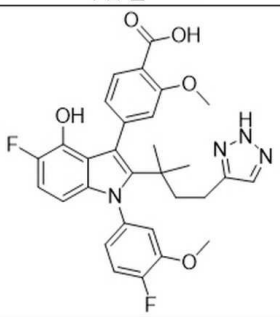
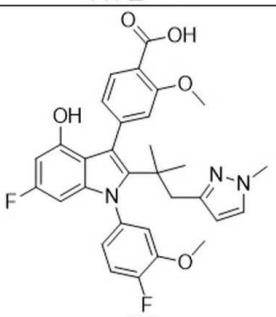
화합물 P166	화합물 P167	화합물 P168
		
화합물 P169	화합물 P170	화합물 P171
		
화합물 P172	화합물 P173	화합물 P174
		
화합물 P175	화합물 P176	화합물 P177
		

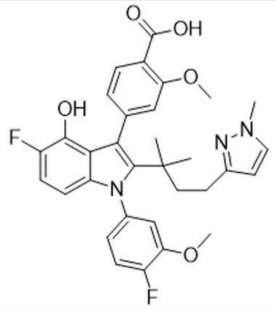
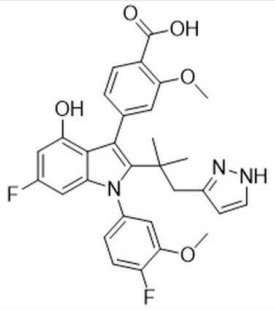
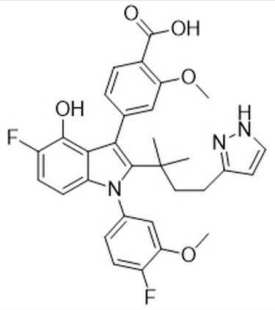
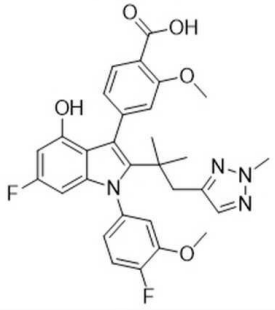
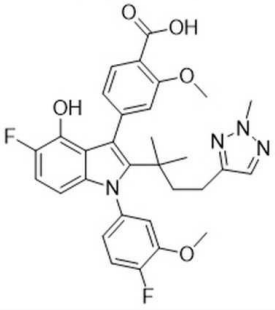
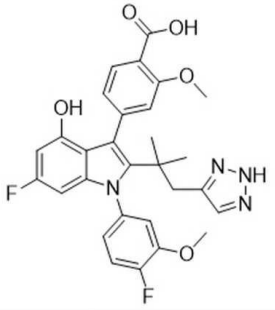
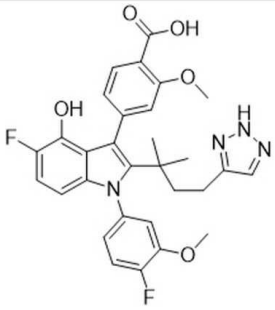
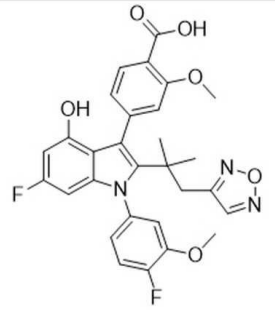
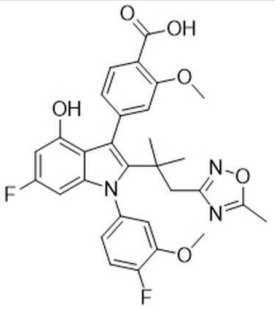
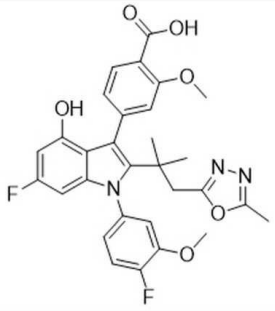
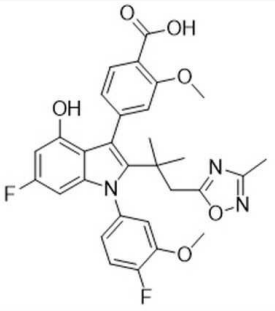
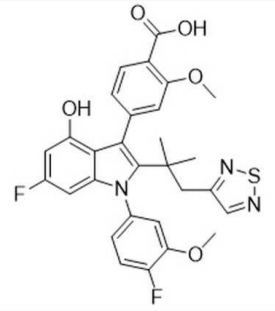
[0998]

화합물 P178	화합물 P179	화합물 P180
		
화합물 P181	화합물 P182	화합물 P183
		
화합물 P184	화합물 P185	화합물 P186
		
화합물 P187	화합물 P188	화합물 P189
		

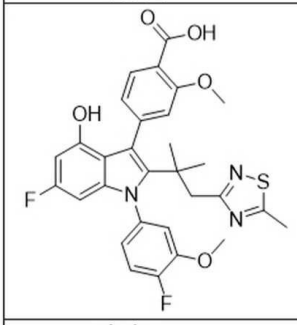
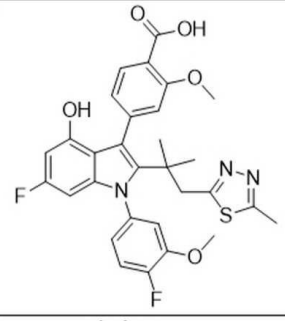
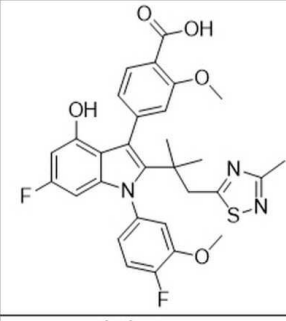
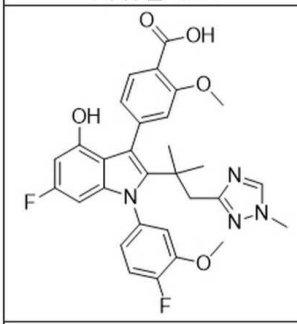
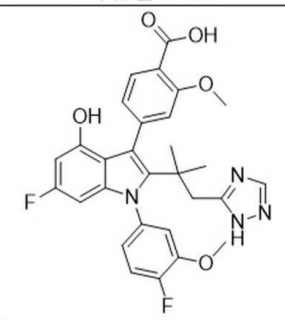
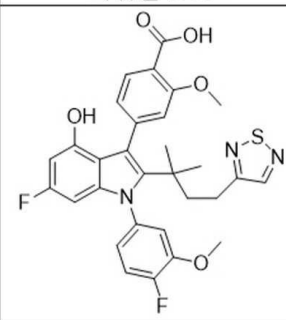
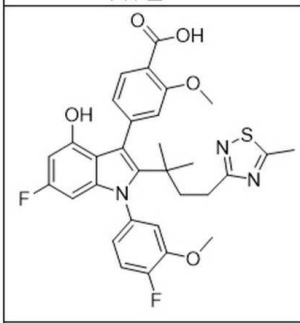
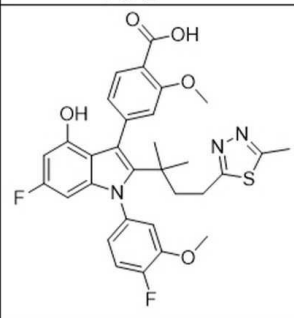
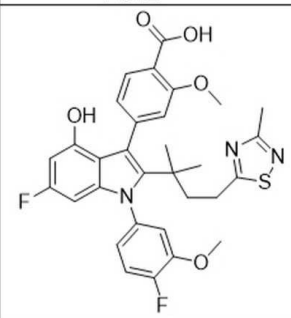
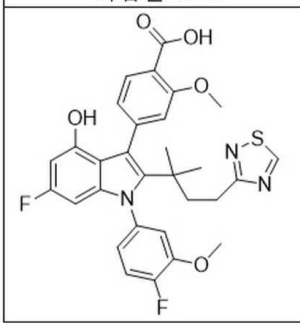
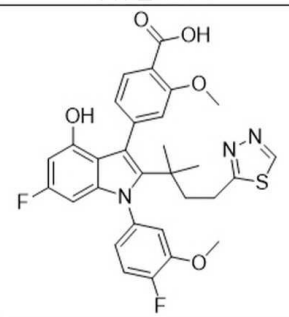
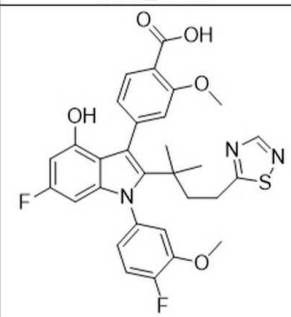
[0999]

[1000]

화합물 P190	화합물 P191	화합물 P192
		
화합물 P193	화합물 P194	화합물 P195
		
화합물 P196	화합물 P197	화합물 P198
		
화합물 P199	화합물 P200	화합물 P201
		

화합물 P202	화합물 P203	화합물 P204
		
화합물 P205	화합물 P206	화합물 P207
		
화합물 P208	화합물 P209	화합물 P210
		
화합물 P211	화합물 P212	화합물 P213
		

[1001]

화합물 P214	화합물 P215	화합물 P216
		
화합물 P217	화합물 P218	화합물 P219
		
화합물 P220	화합물 P221	화합물 P222
		
화합물 P223	화합물 P224	화합물 P225
		

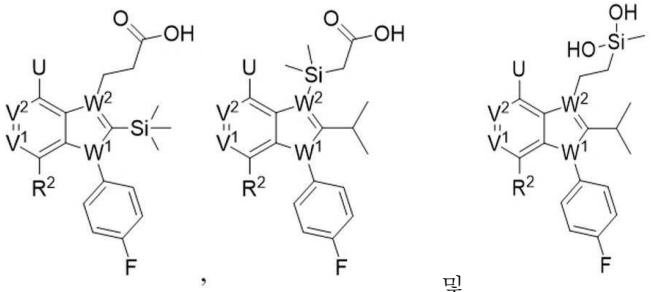
[1002]

[1003] 본개시의 일부 구현예는 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457) 또는 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물 또는 이의 호변이성질체를 포함한다. 일부 구현예에서, 유도체는 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 및 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457) 또는 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)-(IXe)의 화합물로부터 선택된 화합물의 적어도 하나의 탄소 원자가 규소로 치환된 규소 유도체이다. 일부 구현예에서, 유도체는 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 및 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457) 또는 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)-(IXe)의 화합물로부터 선택된 화합물의 적어도 하나의 탄소 원자가 붕소로 치환된 붕소 유도체이다. 다른 구현예에서, 유도체는 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물

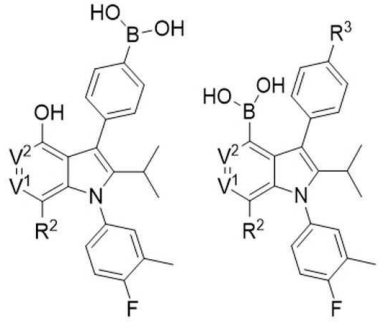
B1~B25, 화합물 W1~W32, 및 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457) 또는 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)-(IXe)의 화합물로부터 선택된 화합물의 적어도 하나의 탄소 원자가 인으로 치환된 인산염 유도체이다. 규소, 붕소, 및 인의 일반적인 특성이 탄소의 특성과 유사하기 때문에, 규소, 붕소, 또는 인으로 탄소를 치환하면 원래의 탄소 함유 화합물과 유사한 생물학적 활성을 갖는 화합물을 생성할 수 있다.

[1004] 일부 구현예에서, 유도체는 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 및 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457) 또는 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)-(IXe)의 화합물 및 이의 호변이성질체로부터 선택된 화합물의 하나의 탄소 원자가 규소로 치환된 규소 유도체이다. 다른 구현예에서, 2개의 탄소 원자가 규소로 치환되었다. 규소로 치환된 탄소는 비방향족 탄소일 수 있다. 일부 구현예에서, 터트-부틸 모이어티의 4차 탄소 원자는 규소로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 규소 유도체는 중수소로 치환된 하나 이상의 수소 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 탄소가 규소로 치환된 터트-부틸 모이어티의 하나 이상의 수소는 중수소로 대체될 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 및 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457) 또는 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)-(IXe)의 화합물 및 이의 호변이성질체로부터 선택된 화합물의 규소 유도체는 헤테로환 고리 내에 혼입된 규소를 가질 수 있다.

[1005] 일부 구현예에서, 화합물 1~457 또는 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물의 규소 유도체의 예는 다음 화합물을 포함하며:

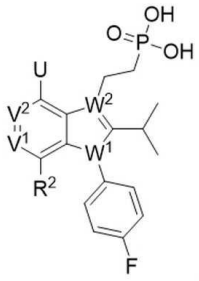
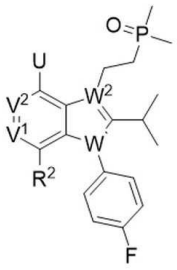
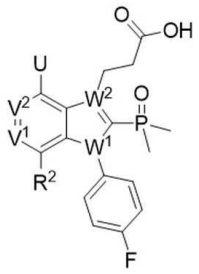
[1006] 
,
, 및
; 식 중 구체적으로 정의되지 않은 변수는 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe) 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[1007] 일부 구현예에서, 화합물 1~457 또는 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물의 붕소 유도체의 예는 다음 화합물을 포함한다:

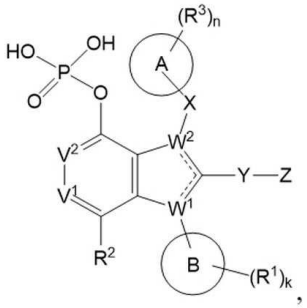
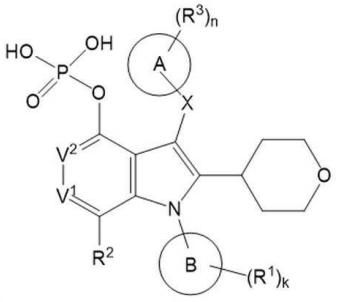


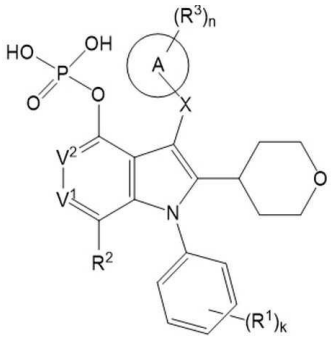
[1008]

[1009] 일부 구현예에서, 화합물 1~457 또는 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물의 인산염 유도체의 예는 다음 화합물을 포함하며:

[1010]  ,  , 및  ; 식 중 구체적으로 정의되지 않은 변수는 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe) 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

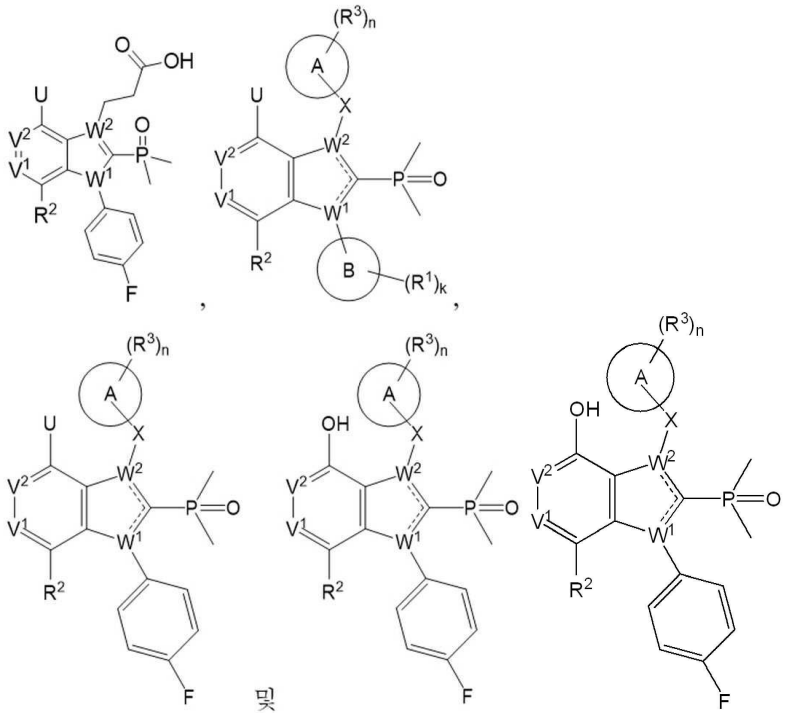
[1011] 일부 구현예에서, 식 (I)의 인산염 유도체의 예는 다음 화합물을 포함하며:

[1012]  ,  , 및



[1013] , 식 중 구체적으로 정의되지 않은 변수는 식 (I)에서 정의된 것과 같다.

[1014] 일부 구현예에서, 식 (I)의 인산염 유도체의 예는 다음 화합물을 포함하며:

[1015]  및 , 식 중 구체적으로 정의되지 않은 변수는 식 (I)에서 정의된 것과 같다.

[1016] 본 개시의 또 다른 양태는 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe) 중 어느 하나에 따른 화합물, 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물, 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물이 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[1017] 약학적 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체는 약학적으로 허용 가능한 비히클 및 약학적으로 허용 가능한 보조제(adjuvant)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 제제는 약학적으로 허용 가능한 필러, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제로부터 선택된다.

[1018] 본 개시의 약학적 조성물은 병용 요법에 사용될 수 있다는 것; 즉, 본원에 기술된 약학적 조성물이 적어도 하나의 다른 활성제를 추가로 포함할 수 있다는 것도 이해할 수 있을 것이다. 대안적으로, 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물은 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 조성물과 별도의 조성물로서 동시에 투여되거나, 이전에 투여되거나, 이후에 투여될 수 있다. 대안적으로, 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물은 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 조성물과 별도의 조성물로서 동시에 투여되거나, 이전에 투여되거나, 이후에 투여될 수 있다.

[1019] 일부 구현예에서, 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소

화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염은 AATD의 치료에 동시에, 별도로, 또는 순차적으로 사용하기 위해 적어도 하나의 추가 활성제와 함께 조합될 수 있다. 일부 구현예에서, 동시에 사용되는 경우, 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 적어도 하나의 추가 활성제는 별도의 약학적 조성물로 사용된다. 일부 구현예에서, 동시에 사용되는 경우, 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 적어도 하나의 추가 활성제는 동일한 약학적 조성물로 함께 사용된다. 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 1~457, 화합물 458~531, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[1020] 일부 구현예에서, AATD의 치료 방법에 사용하기 위한 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 여기서 상기 방법은 화합물 및 추가 활성제를 공동 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 동일한 약학적 조성물로 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 별도의 약학적 조성물로 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 동시에 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 순차적으로 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 1~457, 화합물 458~531, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457), 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[1021] 일부 구현예에서, AATD의 치료 방법에 사용하기 위한 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 추가 활성제의 조합이 제공된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 동일한 약학적 조성물로 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 별도의 약학적 조성물로 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 동시에 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 순차적으로 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 1~457, 화합물 458~531, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457), 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[1022] 일부 구현예에서, AATD의 치료 방법에 사용하기 위한 추가 활성제가 제공되며, 여기서 상기 방법은 추가 활성제와 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 공동 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 동일한 약학적 조성물로 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 별도의 약학적 조성물로 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 동시에 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 순차적으로 공동 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 1~457, 화합물 458~531, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457), 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[1023] 일부 구현예에서, AATD의 치료 방법에 사용하기 위한 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 여기서 화합물은 추가 활성제와 조합으로 투여되도록 제조된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 동일한 약학적 조성물로 투여되도록 제조된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 별도의 약학적 조성물로 투여되도록 제조된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 동시 투여되도록 제조된다. 일부 구현예에

서, 화합물 및 추가 활성제는 순차 투여되도록 제조된다. 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 1~457, 화합물 458~531, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457), 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[1024] 일부 구현예에서, AATD의 치료 방법에 사용하기 위한 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 추가 활성제의 조합이 제공된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 동일한 약학적 조성물로 투여되도록 제조된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 별도의 약학적 조성물로 투여되도록 제조된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 동시 투여되도록 제조된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 순차 투여되도록 제조된다. 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 1~457, 화합물 458~531, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457), 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[1025] 일부 구현예에서, AATD의 치료 방법에 사용하기 위한 추가 활성제가 제공되며, 여기서 추가 활성제는 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합으로 투여되도록 제조된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 동일한 약학적 조성물로 투여되도록 제조된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 별도의 약학적 조성물로 투여되도록 제조된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 동시 투여되도록 제조된다. 일부 구현예에서, 화합물 및 추가 활성제는 순차 투여되도록 제조된다. 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 1~457, 화합물 458~531, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457), 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[1026] 일부 구현예에서, 추가 활성제는 건강한 인간 공여자의 혈장에서 유래된 알파-1 항트립신 단백질(AAT) 및 재조합 AAT로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 추가 활성제는 건강한 인간 공여자의 혈장에서 유래된 알파-1 항트립신 단백질(AAT)이다. 일부 구현예에서, 추가 활성제는 건강한 인간 공여자의 혈장에서 유래된 알파-1 항트립신 단백질(AAT)이다.

[1027] 전술한 바와 같이, 본원에 개시된 약학적 조성물은 임의로 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체는 보조제 및 비히클로부터 선택될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체는 원하는 특정 투여 형태에 적합한 경우, 임의의 및 모든 용매, 희석제, 기타 액체 비히클, 분산 보조제, 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제, 유화제, 보존제, 고형분 결합제, 및 윤활제를 포함한다. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 제21판, 2005, 편집 D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 및 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 편집 J. Swarbrick 및 J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York에는 약학적 조성물을 제형화하는데 사용된 다양한 담체, 및 이의 제조를 위한 공지된 기술이 개시되어 있다. 임의의 종래 담체가, 예컨대 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나, 달리 약학적 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호 작용함으로써 본 개시의 화합물과 호환되지 않는 경우를 제외하고, 이러한 종래 담체를 사용하는 것도 본 개시의 범위에 포함되는 것으로 본다.

[1028] 약학적으로 허용 가능한 적절한 담체의 비제한적인 예는 이온 교환기, 알루미나, 스테아린산 알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질(예를 들어, 인간 혈청 알부민), 완충 물질(예를 들어, 인산염, 글리신, 소르브산, 및 소르브산칼륨), 포화 식물성 지방산, 물, 염, 및 전해질(예를 들어, 황산프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 및 아연 염)의 부분 글리세리드 혼합물, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 울 지방, 당류(예를 들어, 락토오스, 포도당, 및 수크로오스), 전분(예를 들어, 옥수수 전분 및 감자 전분), 셀룰로오스 및 이의 유도체(예를 들어, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 및 셀룰로오스 아세테이트), 분말 트라가칸스, 맥아, 젤라틴, 탈크, 부형제(예를 들어, 코코아 버터 및 좌제 왁스), 오일(예를 들어, 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유), 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜), 에스테르(예를 들어, 올레산 에틸 및 라우린산 에틸), 한천, 완충제(예를 들어, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄),

알긴산, 발열원이 없는 물, 등장성 식염수, 링거 용액, 에틸 알코올, 인산염 완충액, 비독성의 호환 윤활제(예를 들어, 라우릴 황산 나트륨 및 스테아린산 마그네슘), 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제, 방향제, 보존제, 및 항산화제를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[1029] 본 개시의 또 다른 양태에서, 본원에 기술된 화합물 및 약학적 조성물은 AATD를 치료하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물 및 조성물을 이용하는 치료를 필요로 하는 대상체는 ZZ 돌연변이를 보유한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물 및 조성물을 이용하는 치료를 필요로 하는 대상체는 SZ 돌연변이를 보유한다.

[1030] 일부 구현예에서, 본 개시의 방법은 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물 중 어느 하나, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457), 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 상기 환자는 알파-1 항트립신 유전자에서 Z 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 상기 환자는 알파-1 항트립신 유전자에서의 Z 돌연변이에 대해 동형접합성이다.

[1031] 본 발명의 또 다른 양태는 알파-1 항트립신 활성을 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 알파-1 항트립신을 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물 중 적어도 하나, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 알파-1 항트립신 활성을 조절하는 방법은 상기 알파-1-항트립신을 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 화합물 P1~P225(예를 들어 화합물 1~457, 또는 예를 들어 화합물 1~142, 144~177, 179~399, 401~422, 425~433, 및 435~457)로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[1032] 일부 구현예에서, 알파-1 항트립신 활성을 조절하는 방법은 생체내에서 이루어진다. 일부 구현예에서, 알파-1 항트립신 활성을 조절하는 방법은 생체외에서 이루어지고, 상기 알파-1-항트립신은 인간 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플로부터 유래한다. 일부 구현예에서, AAT를 조절하는 방법은 시험관내에서 이루어지고, 상기 알파-1-항트립신은 인간 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플로부터 유래한다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 간 생검으로부터 채취한 샘플이다.

[1033] ***III. 화합물의 제조***

[1034] 본원에 개시된 모든 일반 화학식, 준 일반 화학식, 및 특정 화합물의 화학식은 본 개시의 일부로서 간주된다.

[1035] **A.식 I의 화합물**

[1036] 본 개시의 화합물은 표준 화학 지침에 따라 제조되거나 본원에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 다음 합성 반응식 전반에 걸쳐, 및 식 (I), (IIa)~(IIf), (IIIa)~(IIIb), (IVa)~(IVb), (Va)~(Vb), (VIa)~(VIe), (VIIa)~(VIIe), 및 (IXa)~(IXe)의 화합물, 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 화합물 W1~W32, 화합물 P1~P225, 이들 화합물의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하기 위한 설명에 있어서, 다음 약어가 사용된다:

[1037] **약어**

[1038] BrettPhos Pd G4 = 디시클로헥실-[3,6-디메톡시-2-[2,4,6-트리(프로판-2-일)페닐]페닐]포스판;메탄설폰산;N-메틸-2-페닐아닐린;팔라듐

[1039] DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민 또는 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민

[1040] DMA = 디메틸 아세트아미드

[1041] DMAP = 디메틸아미노 피리딘

[1042] DME = 디메톡시에탄

[1043] DMF = 디메틸포름아미드

[1044] DMSO = 디메틸 설폭시드

[1045] EtOH = 에탄올

[1046] EtOAc = 아세트산에틸

[1047] HATU = [디메틸아미노(트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸렌]-디메틸-암모늄 (6불화인 이온)

[1048] MeOH = 메탄올

[1049] MP-TMT 소거제 수지 = 2,4,6-트리머캅토트리아진(TMT)의 수지 결합 등가물인 거대 다공성 폴리스티렌-결합 트리메르캅토트리아진.

[1050] MTBE = 메틸*터트*-부틸 에테르

[1051] NMM = N-메틸 모폴린

[1052] NMP = N-메틸 피롤리딘

[1053] $Pd(dppf)_2Cl_2$ = [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)

[1054] $PdCl_2$ = 팔라듐(II) 이염화물

[1055] $PdCl_2(PPh_3)_2$ = 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 이염화물

[1056] SFC = 초임계 유체 크로마토그래피

[1057] SPhos Pd G3 = (2-디시클로포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐) [2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설폰산염

[1058] TBAF = 불화 테트라부틸암모늄

[1059] *t*BuXPhos Pd G1 = 클로로[2-(디-*터트*-부틸포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐][2-(2-아미노에틸)페닐)]팔라듐(II) 또는 *t*-BuXPhos 팔라듐(II) 펜에틸아민 염화물

[1060] *t*BuXPhos Pd G3 = [(2-디-*터트*-부틸포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)] 팔라듐(II) 메탄설폰산염

[1061] *t*BuXPhos Pd G4 = 디터트-부틸-[2-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판;디클로로메탄;메탄설폰산염;N-메틸-2-페닐-아닐린 팔라듐(II)

[1062] TEA = 트리에틸아민

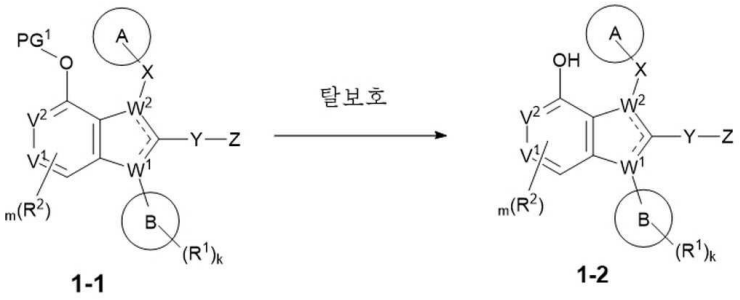
[1063] TFA = 트리플루오로아세트산

[1064] THF = 테트라하이드로푸란

[1065] XPhos Pd G1 = (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐)]팔라듐(II) 염화물 또는 (XPhos) 팔라듐(II) 펜에틸아민 염화물

[1066] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하기 위한 방법은 식 (I)의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 아래 반응식 1 내지 11에 도시된 것과 같이 탈보호제와 반응시키는 단계를 포함한다(식 중 모든 변수는 상기 식 (I)에 대해 정의된 것과 같음):

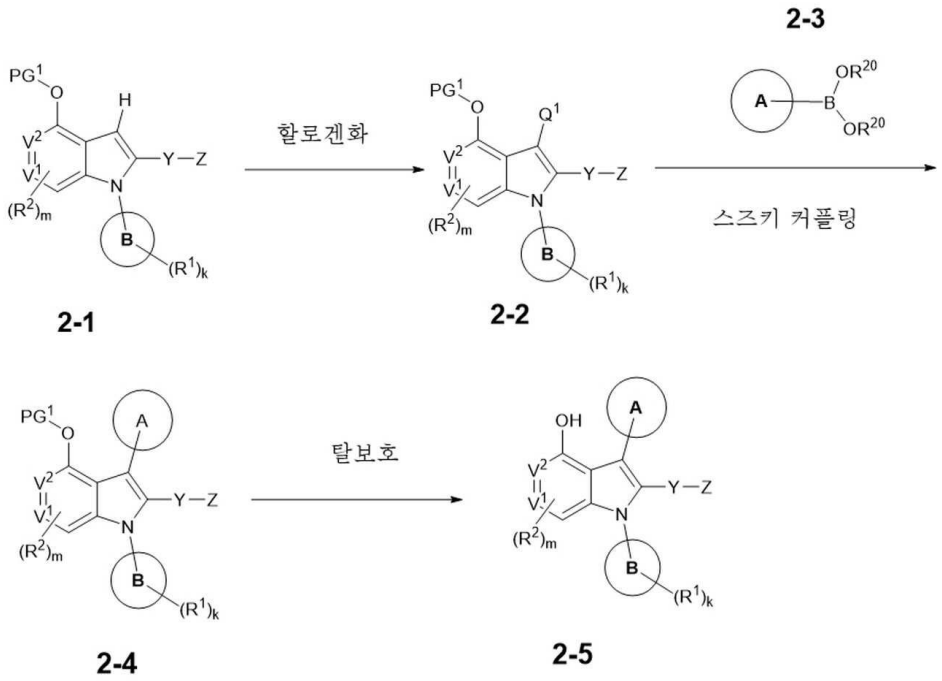
반응식 1



[1067]

[1068] 반응식 1은 식 1-2의 화합물의 제조 방법을 도시한 것이다. PG^1은 벤질(Bn), 메톡시메틸(MOM), 또는 메틸(Me)과 같은 알코올 보호기이다. PG^1이 벤질기인 일부 예에서, 식 1-2의 화합물은 수소 분위기 하에 탄소 촉매 상의 팔라듐을 사용하여 식 1-1의 화합물의 수소화분해함으로써 제조될 수 있다. 반응은 승압된 상태에서 수행될 수 있다. MeOH, EtOH, 또는 EtOAc와 같은 용매가 사용될 수 있다. PG^1이 MOM과 같은 기인 경우, 식 (I)의 화합물은 HCl과 같은 산으로 처리함으로써 제조될 수 있다. PG^1이 메틸기인 예에서, 기는 옥탄티올이 존재하는 가운데 $AlCl_3$으로 처리함으로써 제거될 수 있다. 일부 예에서, BBr_3과 같은 시약이 사용될 수 있다. 알코올 보호기의 제거에 적합한 임의의 다른 표준 방법이 식 1-1의 화합물로부터 식 1-2의 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있다.

반응식 2

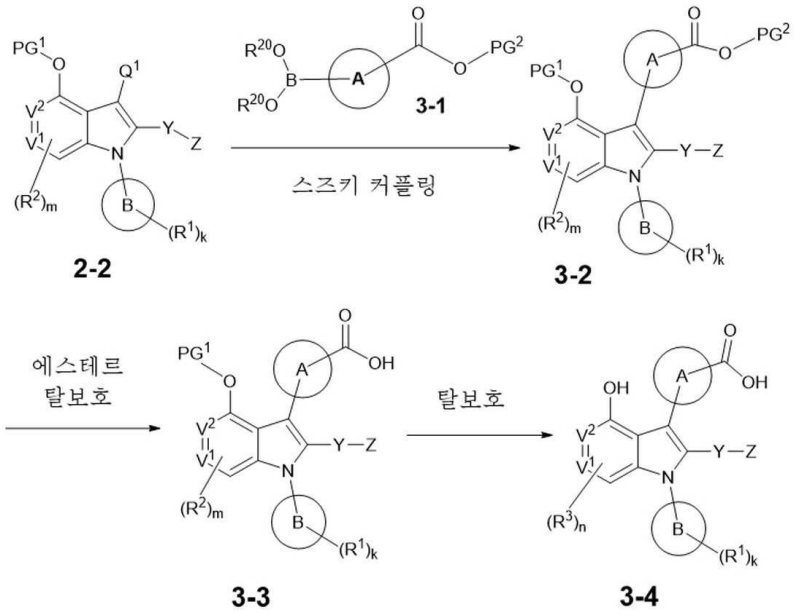


[1069]

[1070] 반응식 2는 식 2-5의 화합물의 제조 방법을 도시한 것이다. Q^1은 Br, I, 또는 Cl과 같은 할로겐이다. 식 2-3의 화합물은 R^{20}이 임의의 적합한 알킬기(예컨대, Me, Et) 또는 수소인 보론산 또는 에스테르이다. 다른 모든 변수는 위에서 정의된 것과 같다. 식 2-1의 화합물은 방향족 고리를 할로겐화하기 위한 임의의 적절한 방법을 사용하여 식 2-2의 화합물로 변환될 수 있다. 예를 들어, 디클로로메탄과 같은 용매 중의 N-요오드숙신이미드(NIS) 또는 N-브로모숙신이미드(NBS)가 사용될 수 있다. 식 2-4의 화합물은 표준 스즈키 결합 조건을 사용하여 2-2 및 2-3으로부터 제조될 수 있다. 일부 예에서, 스즈키 커플링 조건은 $Pd(dppf)Cl_2$와 같은 촉매 및 Na_2CO_3과 같은 염기를 포함할 수 있다. 일부 예에서, XPhos와 같은 리간드의 존재 하에 $Pd_2(dba)_3$과 같은 촉매가 사용될 수 있다. DMF 또는 DME와 같은 용매가 사용될 수 있다. 반응은 추가의 가열(예를 들어 90℃)이 존재하는 상태에서 수행된

다. 식 2-5의 화합물은 알코올 보호기를 제거하기 위한 임의의 적절한 방법을 사용하여 2-4로부터 제조될 수 있다.

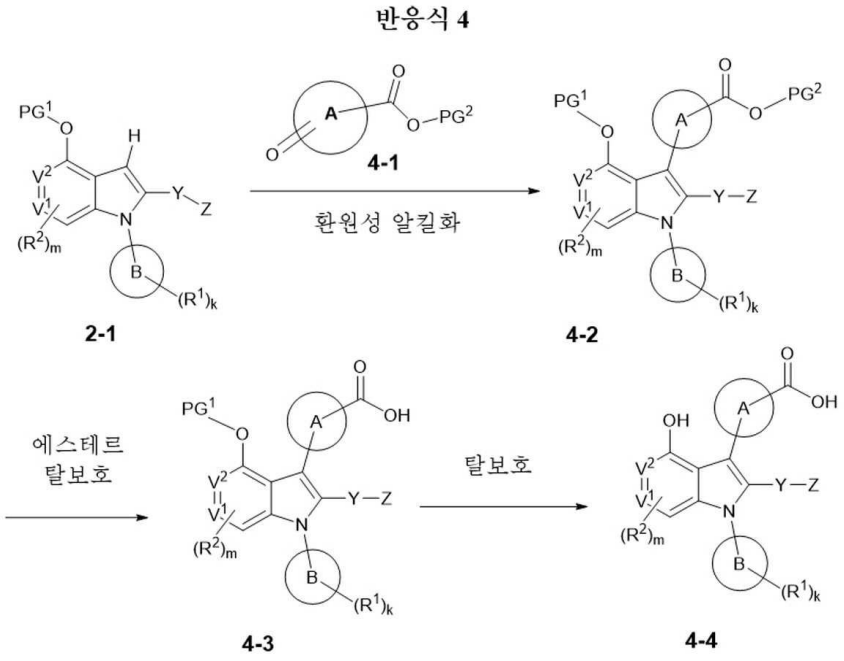
반응식 3



[1071]

[1072] 식 3-4의 화합물의 제조를 위한 방법이 반응식 3에 도시되어 있다. PG^2는 임의의 적절한 카르복시산 보호기이다. 예를 들어, PG^2는 Me, Et, 벤질, 또는 터트-부틸일 수 있다. 다른 모든 변수는 위에서 정의된 것과 같다. 식 3-2의 화합물은 스즈키 커플링을 위한 임의의 적절한 방법을 사용하여 식 3-1의 화합물로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, Na_2CO_3이 존재하는 가운데 $Pd(dppf)Cl_2$가 사용될 수 있다. 식 3-3의 화합물은 카르복시산 보호기를 제거하는 데 적절한 방법을 사용해 식 3-2의 화합물로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, PG^2가 메틸 에스테르인 경우, THF 및 물과 같은 용매 중에서 LiOH 또는 NaOH와 같은 염기를 이용한 가수분해가 사용될 수 있다. PG^2가 터트-부틸과 같은 기인 경우, TFA 또는 HCl과 같은 산으로 처리하여 식 3-3의 화합물을 수득한다. PG^1 및 PG^2 둘 다가 벤질기인 일부 예에서, 식 3-4의 화합물은 수소화 분해에 의해 식 3-2의 화합물로부터 직접 제조될 수 있다.

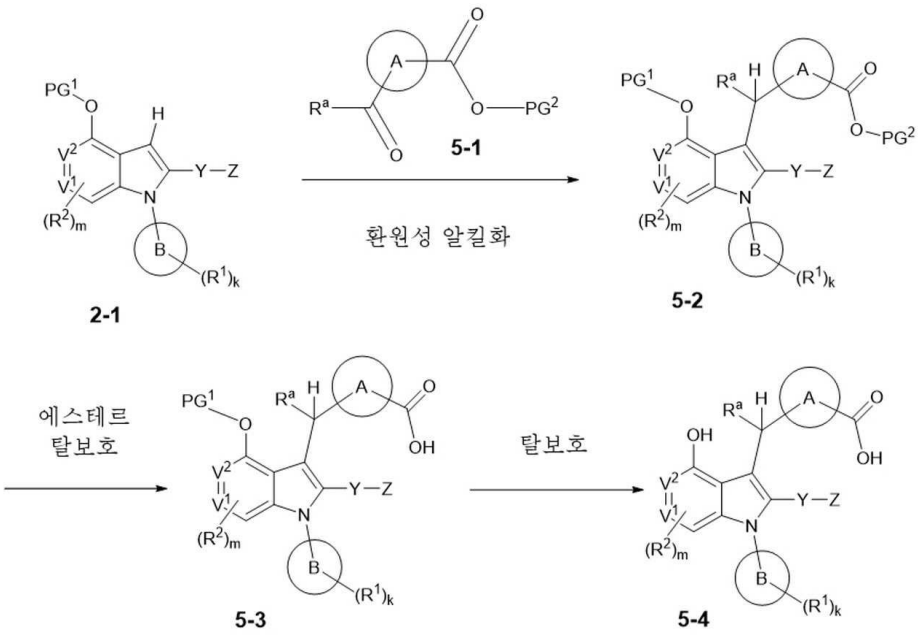
반응식 4



[1073]

[1074] 반응식 4는 식 4-4의 화합물을 제조하기 위한 방법을 도시한다. 모든 변수는 위에서 정의된 것과 같다. 식 4-2의 화합물은 식 2-1의 인돌과 식 4-1의 케톤 간의 환원성 알킬화에 의해 제조될 수 있다. 일부 예에서, 환원성 알킬화는 트리에틸 실란 및 산(예컨대 트리플루오로아세트산 또는 메탄설폰산)과 같은 시약이 존재하는 가운데 수행될 수 있다. 반응은 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 수행될 수 있다.

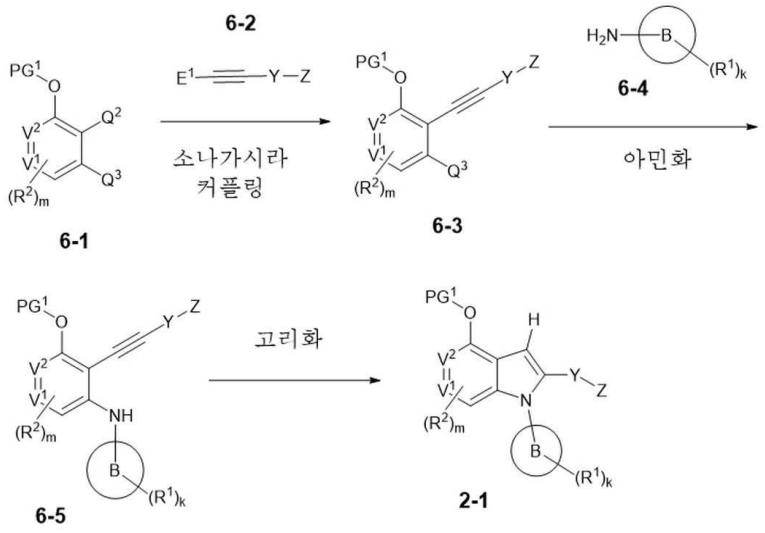
반응식 5



[1075]

[1076] 반응식 5는 식 5-4의 화합물을 제조하기 위한 방법을 도시한다. 모든 변수는 위에서 정의된 것과 같다. 식 5-2의 화합물은 환원성 알킬화 반응을 수행하기에 적절한 임의의 조건을 사용하여 식 5-1의 케톤 또는 알데히드 및 식 2-1의 인돌로부터 제조될 수 있다. 일부 예에서, 반응은 트리에틸 실란 및 트리플루오로아세트산이 존재하는 가운데 수행될 수 있다. 디클로로메탄과 같은 용매가 사용될 수 있다. 반응은 가열된 상태로(예를 들어 40 ℃) 수행될 수 있다.

반응식 6

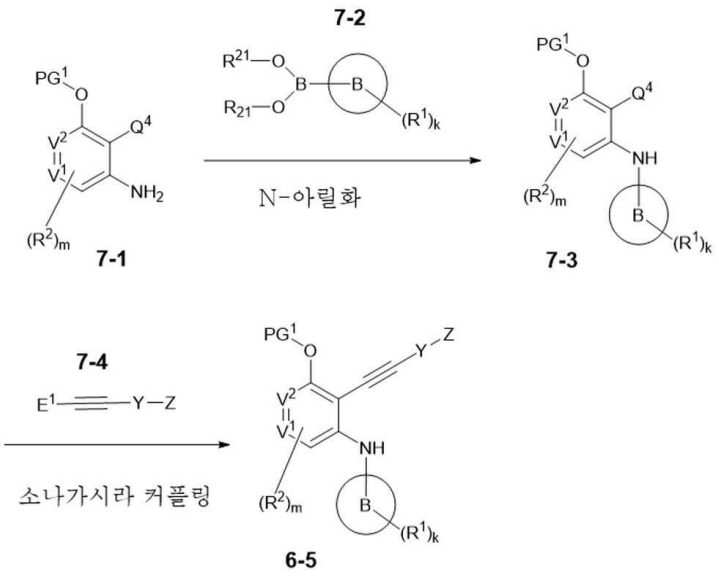


[1077]

[1078] 반응식 6은 식 2-1의 인돌을 제조하기 위한 방법을 도시한다. Q^2 및 Q^3은 Br, Cl, 또는 I와 같은 할로겐이다. E^1은 수소 또는 $SiMe_3$이다. 예를 들어, 일부 방법에서 Q^2는 요오드이고 Q^3은 브롬이다. 일부 예에서, 식 6-3의 화합물은 소나가시라 커플링을 수행하기에 적절한 임의의 조건을 사용하여 식 6-1의 화합물 및 식 6-2의 알킨으로부터 제조될 수 있다. 일부 예에서, CuI가 존재하는 가운데 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$와 같은 촉매가 사용될 수 있다. 트리에

틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 염기가 사용될 수 있다. 반응은 가열된 상태에서 DMF와 같은 용매에서 수행될 수 있다. E^1이 $SiMe_3$인 일부 예에서, 반응은 TBAF가 존재하는 가운데 수행될 수 있다. 식 **6-5**의 화합물은 식 **6-4**의 아민과 전이 금속의 촉매된 아민화의 의해 식 **6-3**의 화합물로부터 제조될 수있다. 아민화는 tBuXPhos Pd G3, tBu XPhos Pd G와 같은 팔라듐 촉매, 또는 부흐발트 아민화(Buchwald aminations)화를 수행하기에 적절한 임의의 다른 촉매가 존재하는 가운데 수행될 수 있다. NaOtBu와 같은 염기가 사용될 수 있다. 반응은 크실렌과 같은 용매 중에서 수행될 수 있다. 반응은 실온에서 또는 가열된 상태로 수행될 수 있다. 일부 예에서, 식 **2-1**의 화합물로의 고리화는 아민화 반응 중에 자발적으로 발생한다. 일부 예에서, **6-5**에서 유래된 식 **2-1**의 화합물은 MeCN과 같은 용매 중에서 $PdCl_2$로 처리함으로써 제조된다. 반응은 가열된 상태로 (예를 들어 50 ℃에서) 수행될 수 있다.

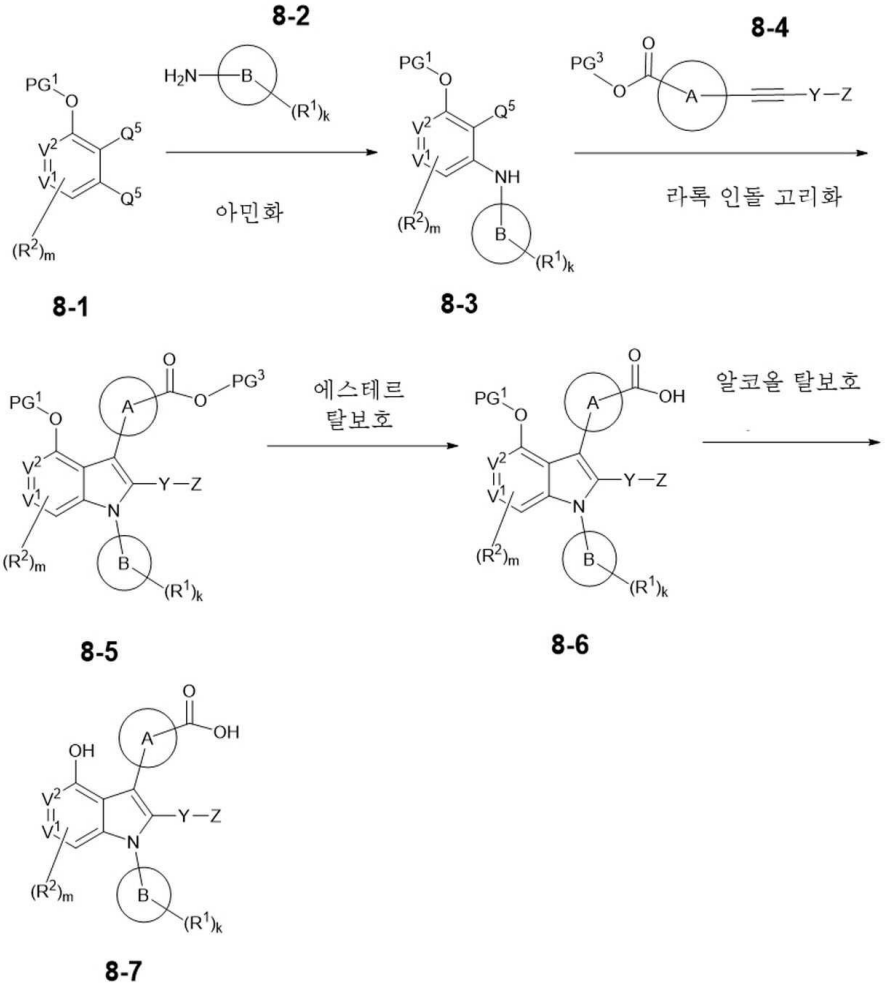
반응식 7



[1079]

[1080] 반응식 7은 식 **6-5**의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법을 보여준다. Q^4는 Br 또는 I와 같은 할로겐이다. R^{21}은 수소 또는 적절한 알킬기, 예컨대 에틸 또는 메틸이다. 식 **7-1**의 아닐린을 N-이릴화에 적절한 임의의 조건을 사용하여 보론산 또는 에스테르 **7-2**로 아릴화하여 식 **7-3**의 화합물을 수득할 수있다. 일부 예에서, $Cu(OAc)_2$ 촉매가 사용될 수 있다. 반응은 K_2CO_3과 같은 염기가 존재하는 가운데 수행될 수 있다. DMSO와 같은 용매가 사용될 수 있다. 식 **6-5**의 화합물은 식 **7-4**의 알킨과 식 **7-3**의 화합물의 소나시가라 커플링에 의해 식 **6-5**의 화합물을 수득함으로써 제조될 수있다.

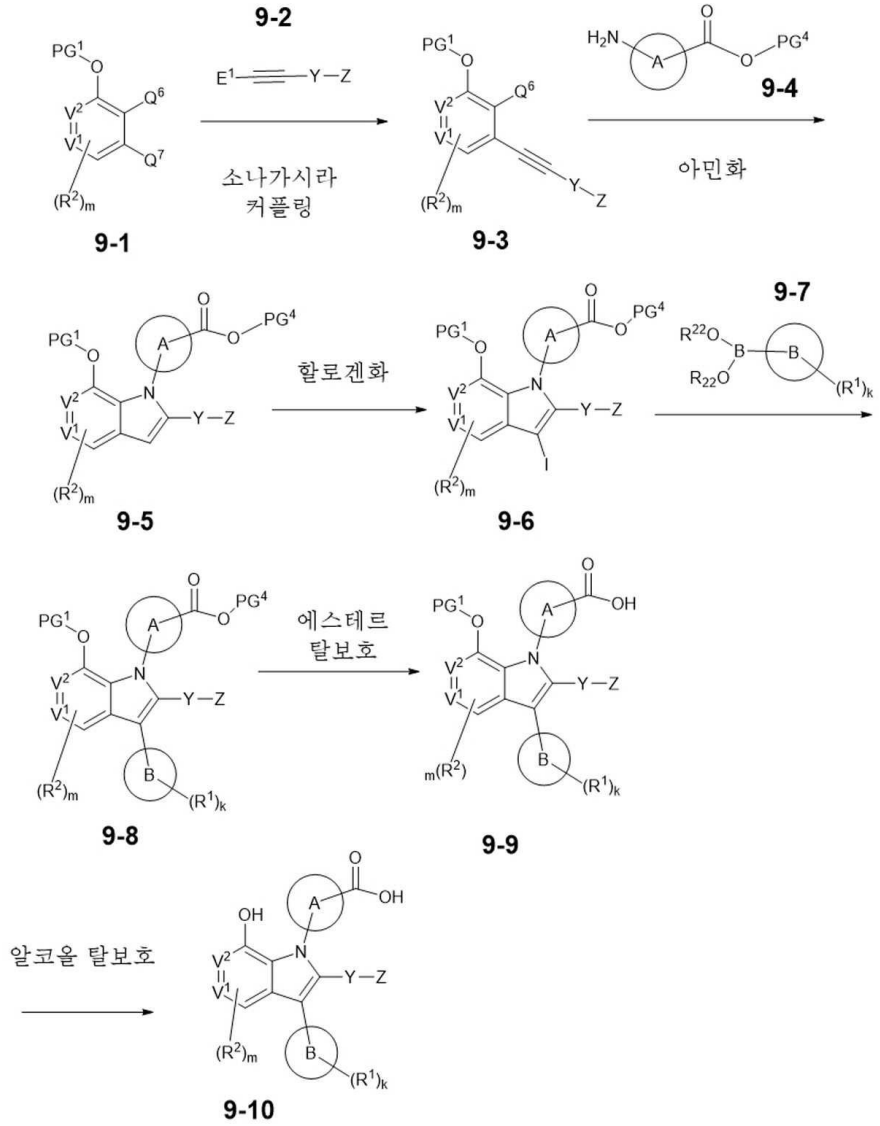
반응식 8



[1081]

[1082] 반응식 8은 일반식 8-1의 디할로아릴로부터 식 8-7의 화합물을 제조하기 위한 방법을 도시한다. Q^5는 Cl, Br, 또는 I와 같은 할로겐이다. 일부 구현예에서, A 기는 방향족 또는 헤테로방향족 고리이다. 식 8-1의 화합물을 식 8-2의 아민으로 아민화하여 식 8-3의 화합물을 수득한다. 아민으로 아릴 할로겐화물을 아민화하기에 적절한 임의의 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 반응은 $pd(OAc)_2$와 같은 촉매의 존재 하에 dppf와 같은 리간드의 존재 하에 수행될 수 있다. 일부 예에서, 반응은 tBuXPhos Pd G1의 존재 하에 수행될 수 있다. 반응은 NaOtBu와 같은 염기의 존재 하에 수행될 수 있다. 식 8-5의 인돌은 적절한 팔라듐 촉매의 존재 하에 식 8-3의 화합물과 식 8-4의 이치환된 알킨의 반응에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, $Pd(tBu_3P)_2$ 또는 JackiePhos Pd G3과 같은 촉매가 사용될 수 있다. 일부 대안적인 구현예에서, $Pd(OAc)_2$가 사용될 수 있다. 반응은 적절한 리간드의 존재 하에 수행된다. 예를 들어, 디시클로헥실 메틸아민$(cHx)_2NMe$가 사용될 수 있다. 반응은 가열된 상태(예를 들어 60℃)에서 1,4-디옥산과 같은 용매 중에서 수행될 수 있다.

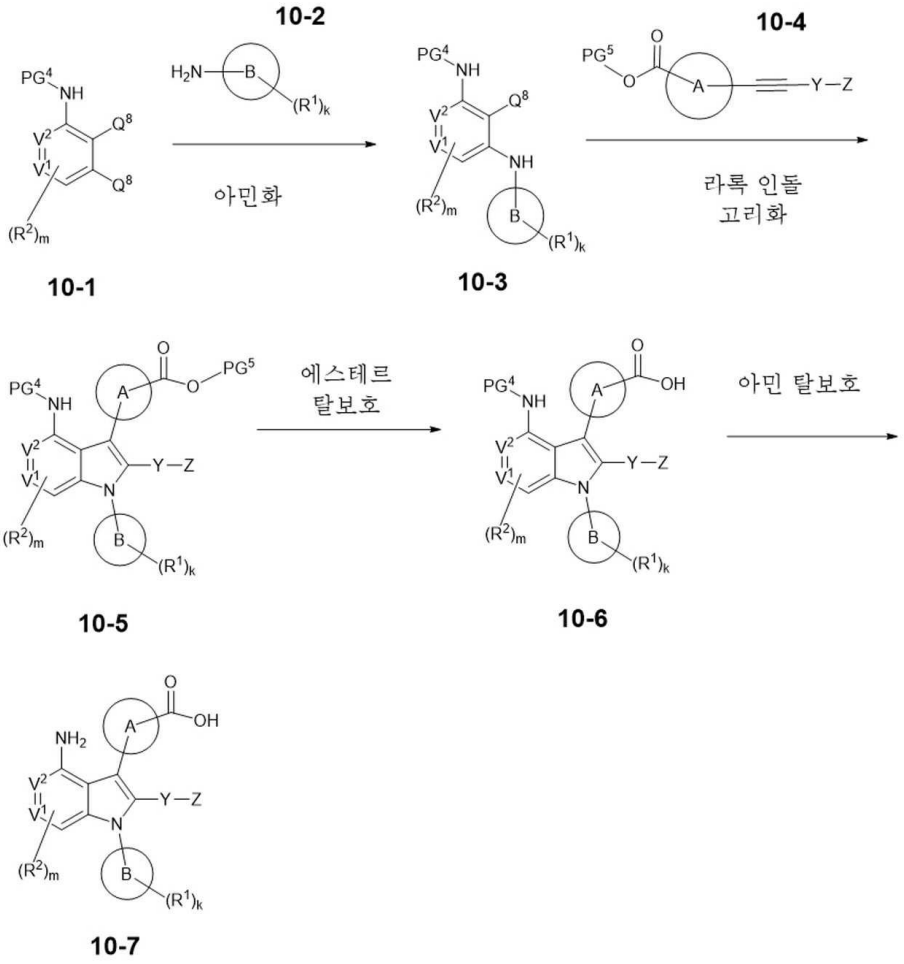
반응식 9



[1083]

[1084] 반응식 9에 도시된 것과 같이, 식 9-1의 화합물을 식 9-2의 알킨과 소나가시라 커플링하기에 적절한 임의의 조건이 식 9-3의 화합물의 제조에 사용될 수 있다. PG^4는 임의의 적절한 에스테르 보호기(예를 들어 벤질, 메틸, 터트-부틸)이고, 다른 모든 변수는 전술한 것과 같이 정의된다. 식 9-5의 화합물은 아릴 할로겐화물의 아미노화에 적절한 임의의 방법을 사용하여, 식 9-3의 화합물 및 식 9-4의 아민으로부터 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 반응은 tBuXPhos Pd G3 촉매 및 NaOtBu의 존재 하에 수행된다. m-크실렌과 같은 용매가 사용될 수 있다. 임의의 적절한 할로겐화 시약이 식 9-5의 인돌로부터 식 9-6의 화합물을 제조하는 데 사용될 수있다. 예를 들어, N-요오드숙신이미드 또는 N-브로모숙신이미드가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 9-8의 화합물은 적절한 팔라듐 촉매 및 염기를 사용하여 식 9-7의 화합물과 식 9-6의 화합물의 스즈키 커플링에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, $Pd(dppf)Cl_2$ 및 K_2CO_3이 사용될 수 있다. 식 9-10의 화합물은, 해당 구현예에 사용된 보호기에 대해 적절한 경우, 에스테르 및 알코올 보호기를 제거하기 위한 표준 방법을 사용하여 식 9-8의 화합물로부터 제조될 수 있다.

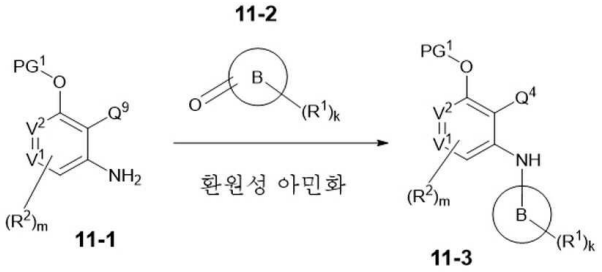
반응식 10



[1085]

[1086] 반응식 10은 식 10-7의 화합물을 제조하기 위한 방법을 지칭한다. Q^8은 Br, I, 또는 Cl과 같은 할로겐이다. PG^4는 표준 아민 보호기(예: Bn, Boc, CBz)이다. PG^5는 Me, Et, 또는 터트-부틸과 같은 에스테르 보호기이다. 식 10-3의 화합물은 부흐발트 아민화에 의해 식 10-1의 화합물 및 식 10-2의 아민으로부터 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, $Pd(OAc)_2$와 같은 촉매가 dppf와 같은 리간드와 함께 사용될 수 있다. 반응은 터트-부톡시드 나트륨과 같은 염기가 존재하는 가운데 수행될 수 있다. 식 10-5의 화합물은 라록 인돌 고리화에 적절한 임의의 조건을 사용하여 10-3 및 식 10-4의 알킨으로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, $Pd(tBu_3P)_2$ 또는 JackiePhos Pd G3과 같은 촉매가 사용될 수 있다. 일부 대안적인 구현예에서, $Pd(OAc)_2$가 사용될 수 있다. 반응은 적절한 리간드의 존재 하에 수행된다. 예를 들어, 디시클로헥실 메틸아민$(cHx)_2NMe$가 사용될 수 있다. 반응은 1,4-디옥산과 같은 용매에서, 및 가열 상태에서(예를 들어 60℃) 수행될 수 있다. 식 10-6의 화합물은 에스테르 보호기의 제거에 적절한 임의의 방법을 사용하여 10-5로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, PG^5가 메틸인 경우, LiOH 또는 NaOH와 같은 염기가 사용될 수 있다. 질소 보호기를 제거하는 데 적절한 임의의 방법이 10-6으로부터 화합물 10-7을 제조하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, PG^4가 벤질 기인 경우, 수소 분위기 하에 탄소 촉매 상의 팔라듐을 사용하는 수소화 분해가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 반응은 THF와 같은 용매 중에서 수행될 수 있다.

반응식 11



[1087]

[1088] 반응식 11은 식 11-3의 화합물의 대안적인 제조 방법을 지칭한다. 고리 B는 알킬 또는 알콕시 기이다. 식 11-1의 아민과 식 11-2의 케톤 또는 알데히드 간의 환원성 아민화 반응을 통해 식 11-3의 화합물을 수득한다. 일부 예에서, 환원성 아민화는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드와 같은 시약을 사용하여 수행될 수 있다. AcOH와 같은 용매가 사용될 수 있다. 반응은 실온에서 수행될 수 있다.

[1089] 실시예

[1090] 본원에 기술된 개시 내용이 보다 완전하게 이해될 수 있도록, 다음의 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며 임의의 방식으로 본 개시를 제한하는 것으로 간주되지 않는다는 것을 이해해야 한다.

[1091] *실시예 1. 화합물의 합성*

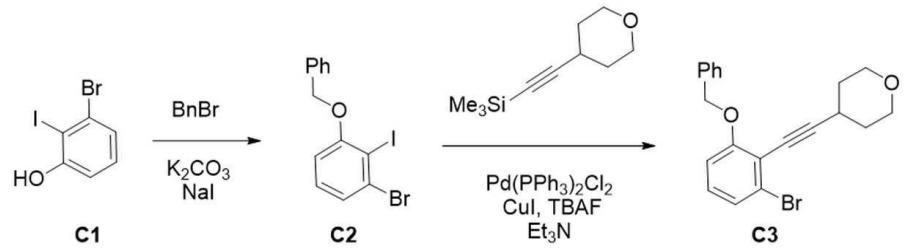
[1092] 모든 특정 및 일반 화합물, 이들 화합물을 제조하는 방법, 및 이들 화합물을 제조하기 위해 개시된 중간체는 본원에 개시된 본 개시의 일부인 것으로 간주된다.

[1093] A.출발 물질의 합성

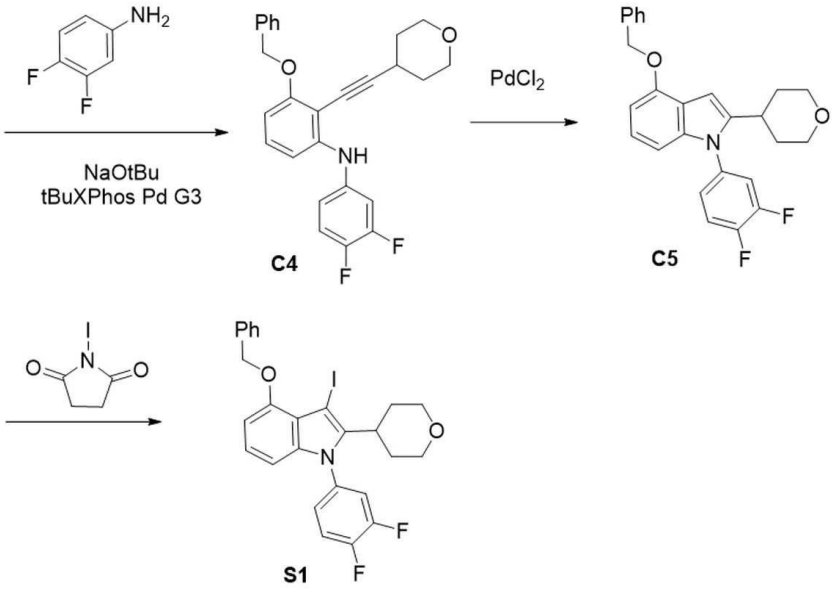
[1094] S1~S22의 제조는 화합물 1~457의 합성에 사용된 중간체까지의 합성 경로를 기술한다.

[1095] *S1의 제조*

[1096] *4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (S1)*



[1097]



[1098]

[1099] *단계 1. 1-벤질옥시-3-브로모-2-요오드-벤젠(C2)의 합성*

[1100] 아세톤(1.5 L) 중 3-브로모-2-요오드-페놀 C1(129 g, 431.6 mmol)의 용액을 5분 동안 교반하였다. K_2CO_3(75 g, 542.7 mmol), NaI(21 g, 140.1 mmol), 및 브로모메틸벤젠(55 mL, 462.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 7시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 아세톤(2 x 100 mL)으로 세척하였다. 합쳐진 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(1.5 L)에 용해시키고, 물(2 x 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~50% 아세트산 에틸)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다(162 g, 96%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.40 (ddd, J = 7.9, 7.0, 1.1 Hz, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H).

[1101] *단계 2. 4-[2-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)에티닐]테트라하이드로피란(C3)의 합성*

[1102] 1-벤질옥시-3-브로모-2-요오드-벤젠 C2(200 g, 514.1 mmol), 트리메틸(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)실란(140 g, 767.8 mmol), 1,4-디옥산(1200 mL), NEt_3(430 mL, 3.09 mol), TBAF (THF 중 720 mL의 1 M, 720.0 mmol 용액), 및 물(20 mL, 1.1 mol). 혼합물을 N_2로 10분 동안 퍼징하고, CuI(11 g, 57.8 mmol)를 첨가하였다. N_2로 10분 동안 추가로 퍼징한 후, $PdCl_2(PPh_3)_2$(22 g, 31.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 가열하고, 6.5시간 후, 열을 제거하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(1 L) 및 포화 NH_4Cl(500 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 2개의 동일한 부분으로 나누었다. 각각의 부분을 EtOAc(1.5 L)로 추출하고, 유기 추출물을 1 M 수성 HCl(1 L), 염수(1 L)로 연속 세척한 다음, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축시켰다. 2개의 부분을 합치고, 디클로로메탄(300 mL)에 용해시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(1.6 kg 실리카 겔, 구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 생성물을 호박색 오일로서 수득하였다(151 g, 79%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.10 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.79 (ddd, J = 11.6, 6.9, 3.4 Hz, 2H), 3.40 (ddd, J = 11.2, 7.2, 3.3 Hz, 2H), 2.84 (tt, J = 7.7, 4.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.61 (dtd, J = 13.2, 7.3, 3.2 Hz, 2H).

[1103] *단계 3. 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐리(C4)의 합성*

[1104] m-크실렌(3.9 L) 중 4-[2-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)에티닐]테트라하이드로피란 C3(262 g, 705.7 mmol) 용액을 질소로 15분 동안 퍼징하였다. NaOtBu(200 g, 2.08 mol)를 첨가한 다음, N_2 버블링을 15분 동안 계속하였다. 3,4-디플루오로아닐린(84 mL)을 첨가하고, N_2 퍼징을 15분 동안 계속하였다. tBuXPhos Pd G3(15 g, 18.9 mmol)

을 첨가한 다음, N_2 퍼징을 10분 동안 계속하였다. 혼합물을 교반하였고, 90분 후 내부 온도는 21℃에서 29℃로 상승하였다. 추가로 2.5시간 후, 내부 온도는 24℃로 떨어졌다. 그런 다음, 혼합물을 50℃로 45분 동안 가열하였다. 추가의 tBuXPhos Pd G3(2.0 g, 2.52 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(6 L) 상에 붓고, 이어서 2-MeTHF(3 L)를 첨가하였다. 교반 후, 층을 분리하였다. 유기층을 물(4 L), 1 M 수성 HCl(3 L), 포화 수성 $NaHCO_3$(3 L), 및 염수(3 L)로 연속적으로 세척하였다. 그런 다음, 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(3 kg 실리카 겔, 구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 생성물 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-2-(2-테트라히드로피란-4-일에티닐)아닐린 **C4**와 고리화된 생성물 **C5**의 2:1 혼합물을 갈색 오일로서 수득하였다(277 g, 94%). 혼합물을 추가 정제없이 다음 단계로 옮겼다.

[1105] *단계 4. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**C5**)의 합성*

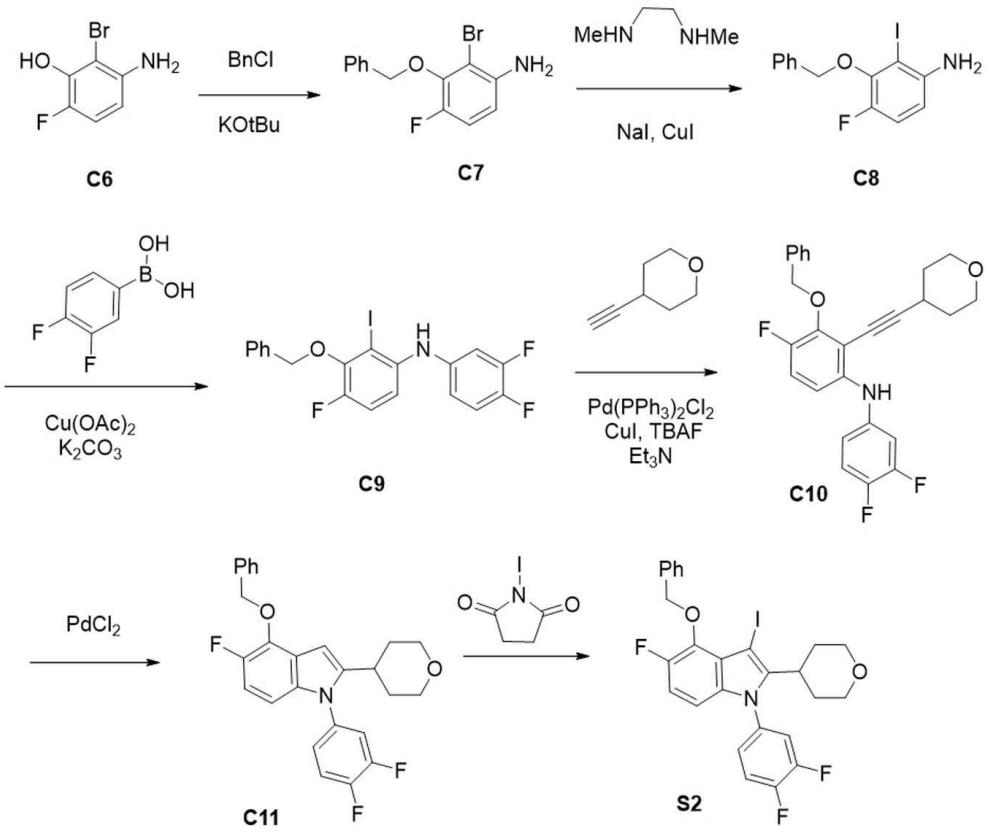
[1106] MeCN(1.9 L) 중 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(277 g, 660.4 mmol)(아닐린 **C4**:인돌 **C5**의 약 2:1 혼합물)의 용액을 질소로 15분 동안 퍼징하였다. $PdCl_2$(3.5 g, 19.7 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N_2의 양압 하에 둔 다음, 1시간 동안 50℃로 가열하였다. 열을 제거하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 16시간 후, 생성된 현탁액을 여과하고, 고형분을 수집하고, 헵탄(400 mL)으로 세척하고, 흡입 하에 건조시켜 약 150 g의 황백색 고형분을 수득하였다. 여액을 농축시켜, 약 100 g의 생성물을 짙은 오일로서 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(1.6 kg 실리카 겔 컬럼, 구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여(참고: 화합물이 컬럼 상에 침전되어 생성물 망실이 발생함) 추가 생성물(약 90 g)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피로 후의 이 부분 생성물을 반응 혼합물로부터 단리한 생성물과 합쳤다. 혼합물을 EtOAc(300 mL)로 처리하고, 슬러리를 가열하여 환류시킨 다음, 헵탄(1 L)을 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 방치한 다음, 여과하고, 수집된 고형분을 헵탄(300 mL)으로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 생성물(224.6 g)을 약간 황백색 결정으로서 수득하였다. 여액을 통해 추가로 8.0 g의 황백색 결정을 수득하고, 이를 제1 생성물과 합쳐 생성물 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌을 수득하였다(232.6 g, 84%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.24 (ddd, J = 10.4, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (dddd, J = 8.7, 4.1, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.66 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.00 (ddd, J = 11.7, 4.2, 1.8 Hz, 2H), 3.37 (td, J = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 2.80 (tt, J = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 1.95 - 1.66 (m, 4H). 19F NMR (282 MHz, 클로로포름-*d*) δ -134.09 (d, J = 21.5 Hz), -136.75 (d, J = 21.7 Hz). LCMS *m/z* 419.9 $[M+1]^+$.

[1107] *단계 5. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-2-*테트라하이드로피란*-4-일-인돌(**S1**)의 합성*

[1108] 0℃얼음/수조)로 냉각시킨 CH_2Cl_2(2.5 L) 중 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **C5**(159 g, 379.1 mmol)의 용액에 1-요오드피롤리딘-2,5-디온(96 g, 413.9 mmol)을 3번에 나누어 10분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(600 mL) 및 1 M 수성 $Na_2S_2O_3$(600 mL)으로 처리하였다. 유기층을 분리하고, 포화 수성 $NaHCO_3$(약 600 mL) 및 염수(각각 약 600 mL)로 연속 세척하였다. 유기층을 건조(MgSO4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(약 200 mL)로 처리하고, 가열하여 15분 동안 환류시켜 현탁액을 수득하였다. 현탁액을 헵탄(약 1 L)으로 처리하고, 생성된 현탁액을 14시간에 걸쳐(밤새) 서서히 실온으로 가온시킨 다음, 여과하였다. 수집된 고형분을 헵탄(100 mL)으로 세척한 다음, 진공 오븐 하에 45℃℃서 2시간 동안 건조시켜 생성물을 황갈색 고형분으로서 수득하였다(180 g, 86%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 - 7.54 (m, 4H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 6.99 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.86 (dd, J = 11.5, 4.1 Hz, 2H), 3.21 (ddd, J = 12.0, 9.8, 5.1 Hz, 2H), 3.06 - 2.84 (m, 1H), 2.19 (dt, J = 12.7, 4.7 Hz, 2H), 1.56 (s, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -135.42, -135.50, -136.83, -136.91. LCMS *m/z* 545.21 $[M+1]^+$.

[1109] ***S2*의 제조**

[1110] *4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(S2)*



[1111]

[1112] *단계 1. 3-벤질옥시-2-브로모-4-플루오로-아닐린 C7의 합성*

[1113] DMF(120 mL) 중 3-아미노-2-브로모-6-플루오로-페놀 C6(15.6 g, 75.8 mmol), 클로로메틸벤젠(9.6 g, 75.8 mmol)의 용액에 KotBu(8.68 g, 77.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔(구배: 헥산 중 10~40% EtOAc)을 이용해 정제하여 생성물을 수득하였다. 3-벤질옥시-2-브로모-4-플루오로-아닐린(17.8 g, 75%) LCMS *m/z* 295.94 $[M+H]^+$.

[1114] *단계 2. 3-벤질옥시-4-플루오로-2-요오드-아닐린(C8)의 합성*

[1115] 3-벤질옥시-2-브로모-4-플루오로-아닐린(7.36 g, 24.9 mmol), NaI(15 g, 100.1 mmol), N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민(780 mg, 8.9 mmol), 및 CuI(980 mg, 5.146 mmol)를 1,4-디옥산(60 mL) 내로 혼합하고, 반응물을 밀봉된 용기에서 교반하고, 140℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(100 ml)로 희석하고, Celite® 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 물과 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 제거하고, 미정제물을 실리카 겔(220 g 컬럼, 헥산 중 10~90% EtOAc)을 이용해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다. 3-벤질옥시-4-플루오로-2-요오드-아닐린(7.5 g, 84%) LCMS *m/z* 344.17 $[M+H]^+$.

[1116] *단계 3. 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-4-플루오로-2-요오드-아닐린(C9)의 합성*

[1117] 3-벤질옥시-4-플루오로-2-요오드-아닐린(2.68 g, 7.810 mmol), (3,4-디플루오로페닐)보론산(1.82 g, 11.53 mmol), K_2CO_3(3.2 g, 23.15 mmol), 및 디아세톡시 구리(1.68 g, 9.25 mmol)를 DMSO(20 mL) 내로 혼합하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, Celite® 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔(120 g 컬럼, 헥산 중 10~40% EtOAc)을 이용해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다. 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-4-플루오로-2-요오드-아닐린(1.8 g, 41%). LCMS *m/z* 계산된 값 455.87 $[M+H]^+$.

[1118] *단계 4. 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-4-플루오로-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(C10)의 합성*

[1119] 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-4-플루오로-2-요오드-아닐린(1.8 g, 3.56 mmol), 4-에티닐테트라하이드로피란(600 mg, 5.45 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$(400 g, 569.9 mmol), 및 CuI(110 mg, 0.58 mmol)를 1,4-디옥산(10 mL), Et_3N(10 mL) 내로 혼합하고, 반응물을 질소로 30초 동안 탈기하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔(4 g 컬럼, 10~40% 헥산:EtOAc)을 이용해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다. 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-4-플루오로-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(1.2 g, 75%) LCMS *m/z* 438.1 [M+1]+.

[1120] *단계 5. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**C11**)의 합성*

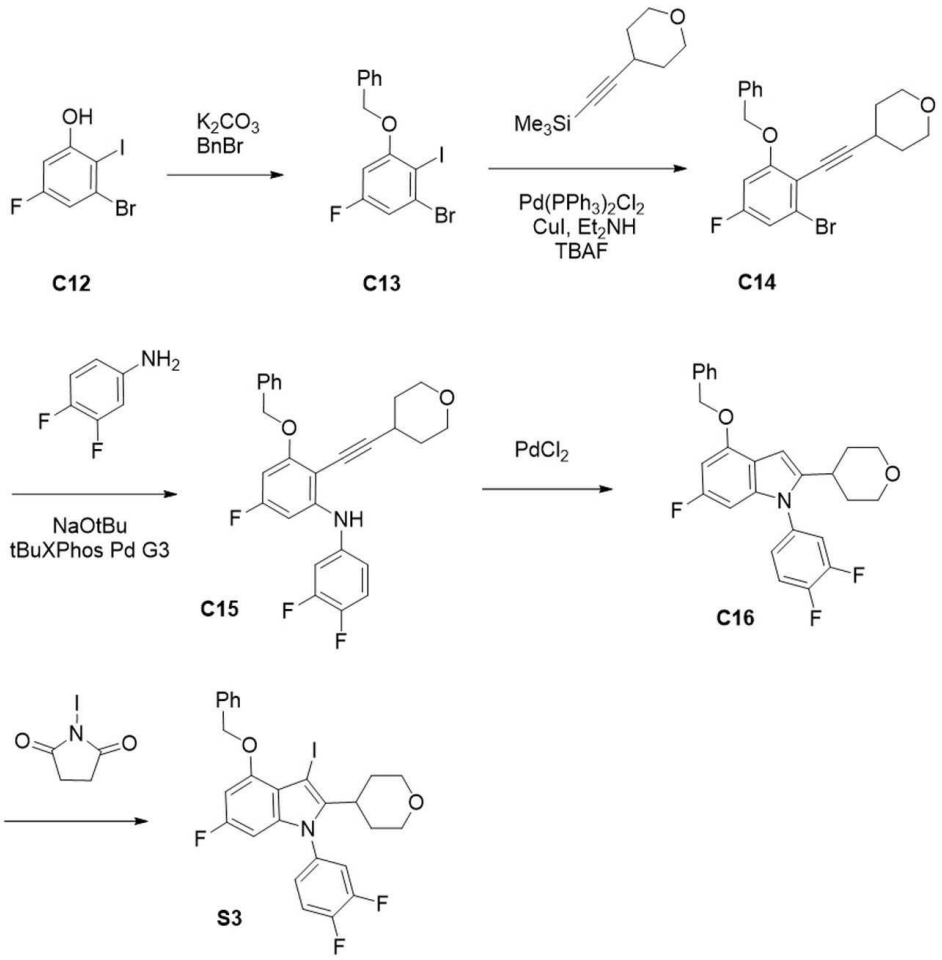
[1121] 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-4-플루오로-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(1.6 g, 3.658 mmol)을 MeCN(20 mL)에 용해시키고 $PdCl_2$(120 mg, 0.68 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 45℃℃서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 Celite®의 플러그를 통해 여과하였다. 미정제물을 EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(40 g 컬럼, 헥산 중 10~90% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(1.4 g, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (ddd, J = 11.2, 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 11.8, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 8.8, 3.5, 0.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H). LCMS *m/z* 438.06 $[M+1]^+$

[1122] *단계 6. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**S2**)의 합성*

[1123] 디클로로메탄(10 mL) 및 1-요오드피롤리딘-2,5-디온(345 mg, 1.533 mmol) 중 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(730 mg, 1.33 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔(4 g 컬럼, 10~40% 헥산)을 이용해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(720 mg, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (ddd, J = 11.1, 7.3, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 4H), 7.06 (dd, J = 11.5, 8.9 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.87 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.22 (tdd, J = 12.0, 7.2, 2.0 Hz, 2H), 2.93 (tt, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 2.21 (tq, J = 16.6, 5.7, 4.4 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 10.1 Hz, 2H). LCMS *m/z* 563.08 $[M+H]^+$.

[1124] ***S3의 제조***

[1125] *4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**S3**)*



[1126]

[1127] *단계 1. 1-벤질옥시-3-브로모-5-플루오로-2-요오드-벤젠(**C13**)의 합성*

[1128] 아세톤(500 mL) 중 3-브로모-5-플루오로-2-요오드-페놀 **C12**(50 g, 157.8 mmol), 브로모메틸벤젠(27.8 g, 162.5 mmol), NaI(4 g, 26.7 mmol), 및 K_2CO_3(45 g, 325.6 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 Celite® 상에서 여과하고, 여액을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% CH_2Cl_2)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 1-벤질옥시-3-브로모-5-플루오로-2-요오드-벤젠(55 g, 81%). LCMS *m/z* 406.56 $[M+1]^+$.

[1129] *단계 2. 4-[2-(2-벤질옥시-6-브로모-4-플루오로-페닐)에티닐]테트라하이드로피란(**C14**)의 합성*

[1130] 무수 DMF(150 mL) 중 1-벤질옥시-3-브로모-5-플루오로-2-요오드-벤젠 **C13**(19 g, 46.7 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$(1.98 g, 2.8 mmol), 및 CuI(890 mg, 4.673 mmol)의 용액을 10분 동안 탈기하였다. 그런 다음, 트리메틸(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)실란(9.78 g, 53.64 mmol) 및 디에틸아민(7.22 mL, 69.8 mmol)을 첨가하고, 이어서 TBAF(THF 중 1 M의 54 mL, 54.00 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시키고 건조시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 생성물을 연황색 고형분으로서 수득하였다. 4-[2-(2-벤질옥시-6-브로모-4-플루오로-페닐)에티닐]테트라하이드로피란(11.3 g, 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.94 (ddd, J = 11.5, 6.9, 3.3 Hz, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 2.99 (tt, J = 7.7, 4.2 Hz, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H).

[1131] *단계 3. 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(**C15**)의 합성*

[1132] 크실렌(30 mL) 중 4-[2-(2-벤질옥시-6-브로모-4-플루오로-페닐)에티닐]테트라하이드로피란 **C14**(2 g, 5.14 mmol) 및 3,4-디플루오로아닐린(930 mg, 7.2 mmol)의 용액(연갈색 용액)을 질소로 10분 동안 퍼징한 다음, NaOtBu(1.5 g, 15.61 mmol) 및 tBuXPhos Pd G3(200 mg, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 얼음물(20 mL) 및 EtOAc(50 mL)를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 생성물을 연황색 고형분으로서 수득하였다. 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(2.2 g, 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 7.9, 7.0, 1.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.16 (dt, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 11.6, 6.9, 2.7 Hz, 1H), 6.92 (dddd, J = 8.5, 4.0, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.94 (ddd, J = 11.6, 6.2, 3.5 Hz, 2H), 3.56 (ddd, J = 11.4, 8.0, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (tt, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.78 (dtd, J = 13.3, 8.1, 3.5 Hz, 2H). LC-MS *m/z* 438.3 $[M+1]^{+}$.

[1133] *단계 4. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**C16**)의 합성*

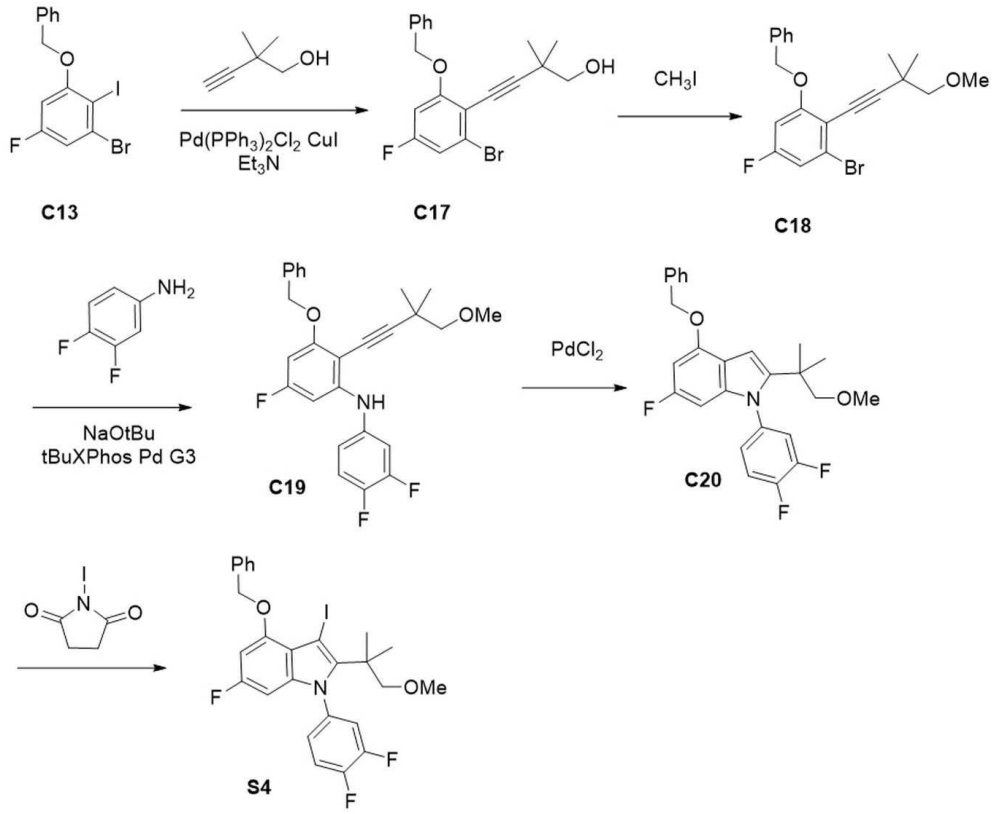
[1134] MeCN(150 mL) 중 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린 **C15**(14.5 g, 33.0 mmol)의 용액(연갈색 용액)에 $PdCl_2$(600 mg, 3.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 가열하였다. 용액을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~25% EtOAc)로 정제하여 백색 고형분을 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(13.6 g, 94%) LCMS *m/z* 438.3 $[M+1]^{+}$.

[1135] *단계 5. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**S3**)의 합성*

[1136] 3.5℃얼음-수조)에서 디클로로메탄(875 mL) 중 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라히드로피란-4-일-인돌 **C16**(46.7 g, 106.8 mmol)의 용액에 N-요오드숙신이미드(26.4 g, 117.3 mmol)를 첨가하였다. 얼음-수조를 서서히 실온까지 가온시키고, 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M 수성 티오황산나트륨, 포화 수성 $NaHCO_3$, 및 염수(각각 800 mL)로 연속 세척한 다음, 건조($MgSO_4$)시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(100 mL)로 처리하고, 생성된 현탁액을 회전 증발기를 이용해 75℃℃서 1시간 동안 회전시켰다. 현탁액을 헵탄(100 mL)으로 처리한 다음, 실온에서 2시간 동안 방치하였다. 생성된 결정을 여과를 통해 단리하고, 헵탄(100 mL)으로 세척한 다음, 흡입 하에 건조시켜 생성물을 황백색 고형분으로서 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(54.6 g, 91%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 - 7.56 (m, 4H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 11.4, 4.1 Hz, 2H), 3.20 (tdd, J = 11.7, 5.4, 2.0 Hz, 2H), 2.91 (ddd, J = 12.5, 8.8, 3.7 Hz, 1H), 2.16 (dq, J = 17.6, 7.2, 6.2 Hz, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116.95, -135.20 (d, J = 22.9 Hz), -136.62 (d, J = 22.9 Hz). LCMS *m/z* 563.12 [M+1]+.

[1137] ***S4*의 제조**

[1138] *4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-3-요오드-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌(**S4**)*



[1139]

[1140] *단계 1. 4-(2-벤질옥시-6-브로모-4-플루오로-페닐)-2,2-디메틸-부트-3-인-1-올(**C17**)의 합성*

[1141] 1,4-디옥산(40 mL) 및 Et_3N(40 mL) 중 1-벤질옥시-3-브로모-5-플루오로-2-요오드-벤젠 **C13**(5 g, 12.3 mmol), 2,2-디메틸부트-3-인-1-올(1.8 g, 18.3 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 퍼징한 다음, CuI(157 mg, 0.82 mmol) 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$(500 mg, 0.71 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50℃로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(50 mL)에 붓고, 포화 수성 NH_4Cl 용액(약 50 mL)과 아세트산 에틸(약 150 mL)로 나누었다. 10분 동안 교반하여 유기층을 분리하고, 1 *N* HCl 용액(2 x 50 mL), 물(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~70% 아세트산 에틸)로 정제하여 생성물을 투명한 황색 점성 오일로서 수득하였다. 4-(2-벤질옥시-6-브로모-4-플루오로-페닐)-2,2-디메틸-부트-3-인-1-올(4.23 g, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.49 (dtd, J = 6.9, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.49 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 6H). LCMS *m/z* 377.01 $[M+1]^+$.

[1142] *단계 2. 1-벤질옥시-3-브로모-5-플루오로-2-(4-메톡시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤젠(**C18**)의 합성*

[1143] 질소 하에 THF(50 mL) 중 4-(2-벤질옥시-6-브로모-4-플루오로-페닐)-2,2-디메틸-부트-3-인-1-올 **C17**(3.65 g, 9.5 mmol) 및 요오드메탄(1.5 mL, 24.1 mmol)의 혼합물을 0℃℃ 냉각시켰다. NaH(600 mg, 15.0 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 교반하고 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, 포화 수성 NH_4Cl 용액(약 50 mL)과 아세트산 에틸(약 150 mL)로 나눈 다음, 10분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 1 *N* HCl 용액(2 x 50 mL), 물(30 mL), 및 염수(30 mL)로 연속 세척하였다. 그런 다음, 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 생성물을 짙은 오일로서 수득하였는데, 이는 진공 하에서 갈색 고형분이 되었다. 1-벤질옥시-3-브로모-5-플루오로-2-(4-메톡시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤젠(3.8 g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.51 (dtd, J = 6.9, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 1.27 (s, 6H). LCMS *m/z*

390.96 $[M+1]^+$.

[1144] *단계 3. 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-2-(4-메톡시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)아닐린(**C19**)의 합성*

[1145] 탈기된 크실렌(12 mL) 중 1-벤질옥시-3-브로모-5-플루오로-2-(4-메톡시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤젠 **C18**(667 mg, 1.71 mmol) 및 3,4-디플루오로아닐린(330 mg, 2.56 mmol)의 용액에 NaOtBu(500 mg, 5.20 mmol)를 첨가한 다음 tBuXPhos Pd G3(70 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 얼음물(10 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 용리(구배: 헵탄 중 0~25% EtOAc)를 통해 정제하여 생성물을 갈색 오일로서 수득하였다. 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-2-(4-메톡시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)아닐린(667 mg, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.1, 6.8 Hz, 3H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.16 (dt, J = 10.4, 8.9 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 11.8, 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.46 (dt, J = 11.1, 1.7 Hz, 1H), 6.18 (dt, J = 10.7, 1.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.41 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.37 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 6H). LCMS *m/z* 440.42 $[M+1]^+$.

[1146] *단계 5. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌(**C20**)의 합성*

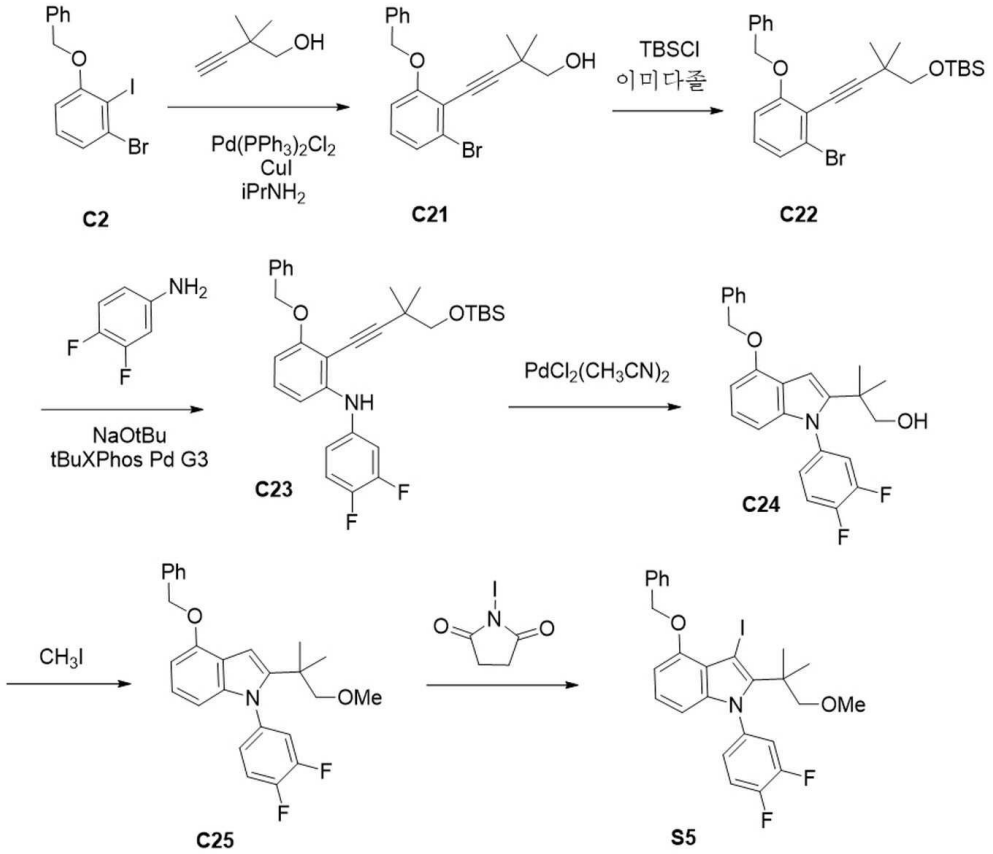
[1147] MeCN(5 mL) 중 3-벤질옥시-N-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-2-(4-메톡시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)아닐린 **C19**(515 mg, 1.17 mmol)의 용액에 $PdCl_2$(21 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 얼음물(100 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~25% EtOAc)로 정제하여 백색 고형분 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌을 수득하였다(483 mg, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (dddd, J = 8.5, 4.0, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 5.89 (ddd, J = 9.4, 1.9, 0.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). LCMS *m/z* 440.37 $[M+1]^+$.

[1148] *단계 6. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-3-요오드-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌(**S4**)의 합성*

[1149] 디클로로메탄(5 mL) 중 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌 **C20**(357 mg, 0.81 mmol)에 실온의 *N*-요오드숙신이미드(190 mg, 0.84 mmol)를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~25% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-3-요오드-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌(432 mg, 93%). LCMS *m/z* 565.3 $[M+1]^+$.

[1150] ***S5*의 제조**

[1151] *4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌 (**S5**)*



[1152]

[1153] *단계 1. 4-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-2,2-디메틸-부트-3-인-1-올(**C21**)의 합성*

[1154] 오버헤드 교반기, 온도 프로브, 환류 응축기, 및 질소 유입구가 구비된 3 L 3구 RB 플라스크에 1,4-디옥산(1.1 L) 중 1-벤질옥시-3-브로모-2-요오드-벤젠 **C2**(160 g, 411.3 mmol) 및 2,2-디메틸부트-3-인-1-올(51 g, 519.6 mmol)을 채우고 5분 동안 교반하였다. 그런 다음 N-이소프로필프로판-2-아민(370 mL, 2.64 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 약 15분 동안 퍼징한 다음, 요오드화구리(3.7 g, 19.4 mmol) 및 $PdCl_2$(12.5 g, 17.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50℃로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(300 mL)에 부었다. 포화 수성 NH_4Cl 용액(약 400 mL)에 이어서 아세트산 에틸(약 2 L)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 1 *N* HCl 용액(2 x 200 mL), 염수(200 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

[1155] 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~50% 아세트산 에틸)로 정제하여 생성물을 황색 고형분으로서 수득하였다. 4-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-2,2-디메틸-부트-3-인-1-올(130 g, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.48 (ddt, J = 7.4, 1.5, 0.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.33 (s, 6H). LCMS *m/z* 359.02 $[M+1]^+$.

[1156] *단계 2. [4-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-2,2-디메틸-부트-3-인옥시]-터트-부틸-디메틸-실란(**C22**)의 합성*

[1157] 오버헤드 교반기, 온도 프로브, 환류 응축기, 및 질소 유입구가 구비된 3 L 3구 RB 플라스크에 DMF(850 mL) 중 4-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-2,2-디메틸-부트-3-인-1-올 **C21**(130 g, 361.9 mmol)을 채웠다. 혼합물을 주변 온도에서 5분 동안 교반한 다음, 이미다졸(64 g, 940.1 mmol) 및 TBSCl(64 g, 424.6 mmol)을 첨가하였다(관찰된 Tmax = 31℃반응 혼합물을 얼음물(약 1 L)에 첨가하고, MTBE(2 x 1 L)로 추출하였다. 유기상을 1 *N* HCl(2 x 200 mL) 및 염수(200 mL)로 세척한 다음, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(컬럼; 1.5 kg Isco. 구배: 헵탄 중 0~50% 아세트산 에틸)로 정제하여 생성물을 투명한 연황색 오일로서 수득하였다. [4-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-2,2-디메틸-부트-3-인옥시]-터트-부틸-디메틸-실란

(164 g, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[1158] *단계 3. 3-벤질옥시-2-[4-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-3,3-디메틸-부트-1-이닐]-N-(3,4-디플루오로페닐)아닐린 (**C23**)의 합성*

[1159] 질소 하에, 크실렌(60 mL) 중 [4-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-2,2-디메틸-부트-3-인옥시]-터트-부틸-디메틸-실란 **C22**(11 g, 23.2 mmol) 및 3,4-디플루오로아닐린(3.27 g, 25.33 mmol)의 용액에 NaOtBu(6 g, 62.4 mmol)에 이어서 tBuXPhos Pd G3(315 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물과 포화 수성 NH_4Cl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다(x 2). 합쳐진 유기물을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(컬럼: 220 g 실리카, 구배: 헵탄 중 0~50% EtOAc)로 정제하여 생성물을 황색 오일로서 수득하였다. 3-벤질옥시-2-[4-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-3,3-디메틸-부트-1-이닐]-N-(3,4-디플루오로페닐)아닐린 (11.6 mg, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.49 (ddt, J = 7.4, 1.3, 0.7 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.10 - 6.96 (m, 3H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.43 - 6.39 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.28 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). LCMS *m/z* 522.52 $[M+1]^+$.

[1160] *단계 4. 2-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로판-1-올(**C24**)의 합성*

[1161] MeOH(100 mL) 및 EtOAc(50.7 mL) 중 3-벤질옥시-2-[4-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-3,3-디메틸-부트-1-이닐]-N-(3,4-디플루오로페닐)아닐린 **C23**(11.6 g, 22.2 mmol)의 용액을 질소로 1시간 동안 퍼징하였다. $PdCl_2(CH_3CN)_2$(336 mg, 1.30 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 감압 하에 농축시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~75% EtOAc)로 정제하여 백색 고형분을 수득하였다. 2-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로판-1-올(8.2 g, 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.55 (dt, J = 6.3, 1.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.53 (dd, J = 6.0, 1.6 Hz, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H). LCMS *m/z* 408.37 $[M+1]^+$.

[1162] *단계 5. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌(**C25**)의 합성*

[1163] 0℃℃서, THF(5 mL) 중 2-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로판-1-올 **C24**(500 mg, 1.23 mmol) 및 MeI(120 μL, 1.928 mmol)에 NaH(60 mg의 60% w/w, 1.5 mmol)를 한 번에 첨가하고 실온으로 가온시켰다. 1시간 후, 반응을 완료하였다. 물(5 mL) 및 포화 NH4Cl(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가한 다음, EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 분획을 염수(1 x 2 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌을 수득하였다(509 mg, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 3H), 7.13 (dddd, J = 8.6, 4.0, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 6.25 (dt, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 1.26 - 1.20 (m, 6H). LCMS *m/z* 계산된 값 421.18533, 확인된 값 422.37 $[M+H]^+$.

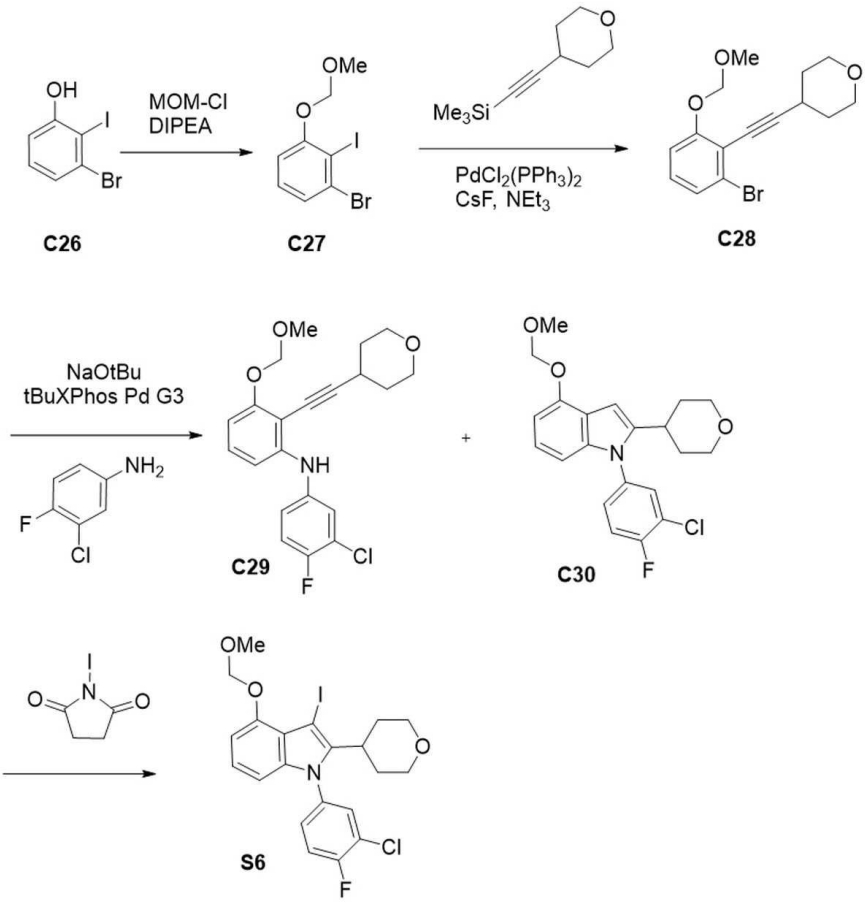
[1164] *단계 6. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌 (**S5**)*

[1165] 디클로로메탄(5 mL) 중 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌 **C25**(518.4 mg, 1.23 mmol)를 NIS(290 mg, 1.29 mmol)에 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 디클로로메탄에 용해시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~20% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌 (675 mg, 98%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.65 (ddt, J = 7.4, 1.3, 0.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (dddd, J = 8.5, 4.0, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.3, 7.9 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

LCMS *m/z* 547.28 $[M+H]^+$.

[1166] ***S6의 제조***

[1167] *1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-요오드-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (**S6**)*



[1168]

[1169] *단계 1. 1-브로모-2-요오드-3-(메톡시메톡시)벤젠(**C27**)의 합성*

[1170] 0℃에서 디클로로메탄(50 mL) 중 3-브로모-2-요오드-페놀 **C26**(5.2 g, 17.40 mmol) 및 DIPEA(4.5 mL, 25.8 mmol)의 용액에 디클로로메탄(10 mL) 중 클로로(메톡시)메탄(1.6 mL, 21.1 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 수성 NH_4Cl(20 mL) 및 물(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 생성물을 갈색 액체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. 1-브로모-2-요오드-3-(메톡시메톡시)벤젠(6.1 g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.34 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.53 (s, 3H). LCMS *m/z* 342.22 $[M+H]^+$.

[1171] *단계 2. 4-[2-[2-브로모-6-(메톡시메톡시)페닐]에티닐]테트라하이드로피란(**C28**)의 합성*

[1172] DMF(11 mL) 및 트리에틸아민(11 mL) 중 1-브로모-2-요오드-3-(메톡시메톡시)벤젠 **27**(2 g, 5.8 mmol) 및 트리메틸(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)실란(1.28 g, 7.02 mmol)의 용액에 물(250 μL, 13.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 15분 동안 퍼징하였다. CsF(2 g, 13.17 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$(245 mg, 0.35 mmol), 및 CuI(115 mg, 0.60 mmol)를 첨가하고, 반응물을 90℃℃ 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 진공 하에 트리에틸아민을 제거하였다. 얼음물(100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에테르(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 물(200 mL)에 이어서 염수(200 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 생성물을 연황색 고형분으로서 수득하였다. 4-[2-[2-브로모-6-(메톡시메톡시)페닐]-에티닐]테트라하이드로피란(1.43 g, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.24 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.02 (ddd, J = 11.5, 7.0, 3.4 Hz, 2H), 3.62 (ddd, J = 11.1, 7.2, 3.3 Hz, 2H), 3.51

(s, 3H), 3.01 (tt, J = 7.7, 4.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H). LCMS *m/z* 325.09 $[M+H]^+$.

[1173] *단계 3. N-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(메톡시메톡시)-2-(2테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린 (**C29**) 및 1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (**C30**)*

[1174] 크실렌(30 mL) 중 4-[2-[2-브로모-6-(메톡시메톡시)페닐]에티닐]테트라하이드로-피란 **C28**(1.5 g, 4.61 mmol), 3-클로로-4-플루오로아닐린(940 mg, 6.46 mmol)의 용액을 5분 동안 탈기하였다. 나트륨 t-부톡시드(1.33 g, 13.8 mmol)를 첨가하고, 용액을 추가로 5분 동안 탈기하였다. *t*BuXPhos Pd G3(529.6 mg, 0.66 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 얼음물(50 mL)과 EtOAc(50 mL)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 수성층을 단리하고 EtOAc(20 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 생성물 **C29**와 **C30**을 수득하였다. N-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(메톡시메톡시)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린 **C29**(1.39 g, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.25 (dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (ddd, J = 8.9, 4.2, 2.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.00 (ddd, J = 11.6, 6.0, 3.6 Hz, 2H), 3.62 (ddd, J = 11.5, 8.3, 3.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.02 (tt, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.82 (dtd, J = 13.4, 8.3, 3.6 Hz, 2H). LCMS *m/z* 390.27 $[M+H]^+$.

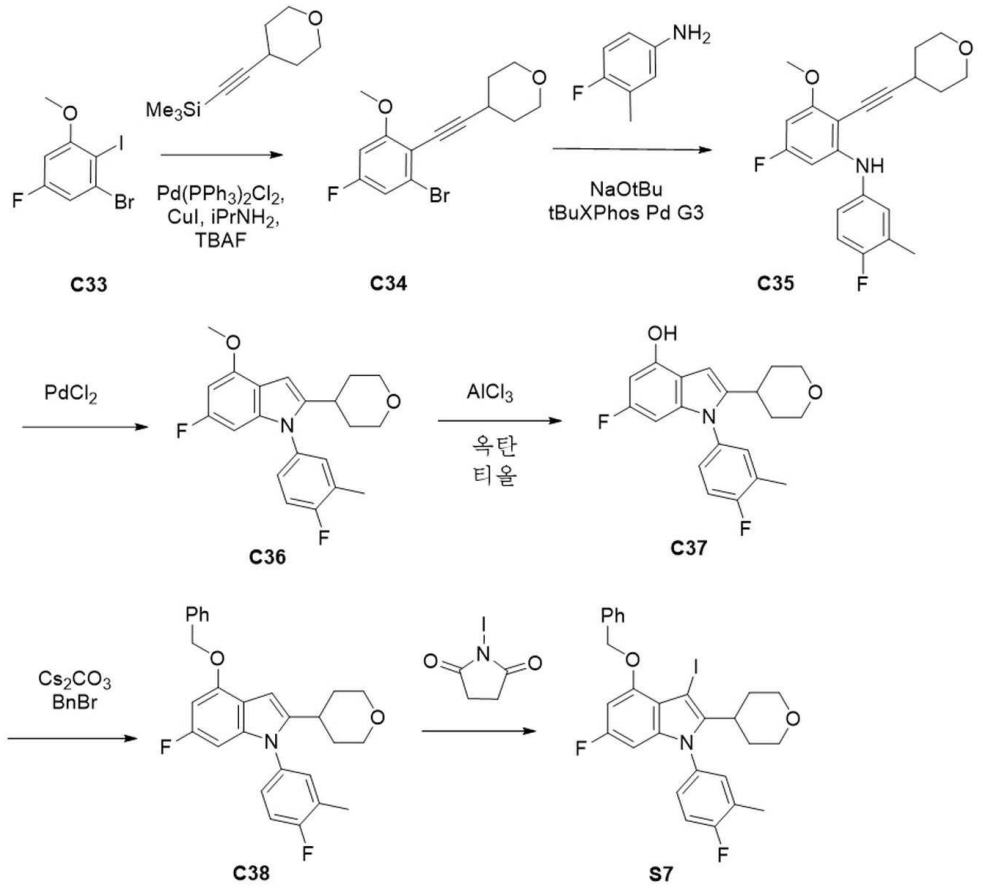
[1175] 1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **C30**(0.37 g, 19%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.21 (dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 4H), 6.97 (ddt, J = 8.9, 4.0, 2.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 8.7, 4.1, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.00 (ddd, J = 11.6, 6.0, 3.6 Hz, 2H), 3.61 (ddd, J = 11.5, 8.2, 3.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.02 (tt, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 2H).

[1176] *단계 4. 1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-요오드-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**S6**)의 합성*

[1177] 디클로로메탄(20 mL) 중 1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **C30**의 용액에 N-요오드숙신이미드(755 mg, 3.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 물로 희석하고, 유기층을 농축시켜 건조시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~25% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하고, 이는 다음 단계에 사용하였다. 1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-요오드-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(1.38 g, 83%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 8.7, 4.2, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 7.9, 4.4, 0.8 Hz, 1H), 6.53 (ddd, J = 14.5, 8.3, 0.7 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 11.5, 4.6 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 3.39 (tdd, J = 11.9, 5.6, 2.0 Hz, 2H), 3.11 (tt, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.17 (m, 2H), 1.60 (s, 2H). LCMS *m/z* 515.32 $[M+H]^+$.

[1178] ***S7*의 제조**

[1179] *4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (**S7**)*



[1180]

[1181] *단계 1. 4-[2-(2-브로모-4-플루오로-6-메톡시-페닐)에티닐]테트라하이드로피란(**C34**)의 합성*

[1182] 오버헤드 교반기, 온도 프로브, 및 질소 유입구가 구비된 5 L 3구 RB 플라스크에 1,4-디옥산(1.5 L) 중 1-브로모-5-플루오로-2-요오드-3-메톡시-벤젠 **C33**(264 g, 797.8 mmol) 및 트리메틸(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)실란(250 g, 1.3 mol)을 채웠다. 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, $iPrNH_2$(650 mL, 4.64 mol)를 첨가하고, 이어서 CuI(6 g, 31.5 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$(22 g, 31.3 mmol), 및 TBAF 수화물(300 g, 950.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 60℃로 가온하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(약 1 L), 포화 수성 NH_4Cl 용액(약 2 L), 및 아세트산 에틸(약 3 L)의 혼합물에 부은 다음, 10분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 1 *N* HCl 용액(2 x 500 mL) 및 염수(500 mL)로 연속 세척하였다. $MgSO_4$로 유기상을 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~30% 아세트산 에틸)로 정제하여 생성물을 황색 고형분으로서 수득하였다(151 g, 60% 수율).

[1183] 혼합된 분획을 실리카 겔 크로마토그래피 컬럼(구배: 헵탄 중 0~50% 아세트산 에틸)로 추가로 정제하여 생성물을 추가로 수득하였다(50 g, 20% 수율). 정제된 생성물 회분을 합치고(151 g + 50 g), 진공 하에 건조시켜 4-[2-(2-브로모-4-플루오로-6-메톡시-페닐)에티닐]테트라하이드로피란을 황색 고형분으로서 수득하였다(200 g, 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6클로로포름-*d*) δ 6.95 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.01 (ddd, J = 11.6, 6.9, 3.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (ddd, J = 11.2, 7.3, 3.3 Hz, 2H), 3.00 (dq, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.81 (dtd, J = 13.1, 7.4, 3.1 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ -108.45. LCMS *m/z* 314.97 $[M+1]^+$.

[1184] *단계 2. 5-플루오로-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-메톡시-2-(2-테트라하이드로-피란-4-일에티닐)아닐린(**C35**)의 합성*

[1185] m-크실렌(1.3 L) 중 4-[2-(2-브로모-4-플루오로-6-메톡시-페닐)에티닐]테트라-히드로피란 **C34**(92 g, 293.8

mmol), 4-플루오로-3-메틸-아닐린(55.2 g, 441.1 mmol), tBuXPhos(3.75 g, 8.83 mmol), 및 NaOtBu(70.6 g, 734.6 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 퍼징하였다. tBuXPhos Pd G3(7.01g, 8.83 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시킨 다음, 포화 NH_4Cl(1 L) 및 HCl(64 mL의 6 M, 384.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(x 2)로 추출하고, 유기층을 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~90% EtOAc)로 정제하여 생성물을 검은색 오일로서 수득하였다. 5-플루오로-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-메톡시-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린 (98 g, 93%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 6.87 - 6.76 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 6.13 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 11.6, 5.6, 3.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.40 (ddd, J = 11.5, 8.4, 3.0 Hz, 2H), 2.82 (tt, J = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 2H). LCMS *m/z* 358.22 $[M+1]^+$.

[1186] *단계 3. 6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-메톡시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**C36**)의 합성*

[1187] MeCN(1 L) 중 5-플루오로-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-메톡시-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린 **C35**(98 g)의 용액에 $PdCl_2$(2.08 g, 11.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃로 밤새 가열하였다. 그런 다음, 혼합물을 농축시켜 건조시키고, MBTE(300 mL)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하여 고형분 생성물을 수득하였다(40 g). 검은색 여액을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~60% EtOAc)로 정제하여 33 g의 생성물을 추가로 수득하였다. 2개의 생성물 회분을 합쳐 단일 회분의 생성물을 수득하였다. 6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-메톡시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (73 g, 70%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.15 (td, J = 8.2, 7.6, 4.2 Hz, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.42 - 6.24 (m, 2H), 3.97 (s, 5H), 3.35 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 2H), 2.76 (ddd, J = 15.4, 11.2, 4.4 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.90 - 1.64 (m, 4H). LCMS *m/z* 358.12 $[M+1]^+$.

[1188] *단계 4. 6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-4-올(**C37**)의 합성*

[1189] 1 L 3구 RB 플라스크에 디클로로메탄(250 mL) 중 6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-메톡시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **C36**(15.1 g, 42.3 mmol)을 채우고, 5분 동안 교반한 다음, 얼음/수조를 사용해 0℃로 냉각시켰다. $AlCl_3$(20.4 g, 153.0 mmol)을 첨가하고, 10분 동안 교반한 다음, 옥탄-1-티올(31 mL, 178.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 얼음/물(약 120 mL)에 부었다. 2 *N* HCl(약 120 mL) 및 아세트산 에틸(400 mL)을 첨가하고, 혼합물을 약 20분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 염수(약 300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헵탄(약 400 mL) 중 약 10% MTBE로 분쇄하고, 진공 하에 건조시켜 생성물을 황갈색 고형분으로서 수득하였다. 6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-4-올(13.2 g, 91%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (ddd, J = 8.2, 4.6, 2.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.26 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.22 (td, J = 11.2, 3.2 Hz, 3H), 2.76 (dt, J = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 1.74 - 1.49 (m, 2H). LCMS *m/z* 344.14 $[M+1]^+$.

[1190] *단계 5. 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**C38**)의 합성*

[1191] THF(163 mL) 및 DMF(32 mL) 중 6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라히드로피란-4-일-4-올 **C37**(15 g, 43.69 mmol)의 용액을 투명하고 밝은 갈색 용액이 형성될 때까지 5분 동안 교반하였다. Cs_2CO_3(29.1 g, 89.3 mmol) 및 벤질 브롬화물(6.3 mL, 53.0 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물(백색 현탁액)을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸(130 mL)로 희석하고, 10분 동안 교반한 다음, 생성된 백색 현탁액을 중간 크기의 프릿화된 깔때기를 통해 여과하고, 아세트산 에틸(50 mL)로 세척하였다. 합쳐진 여액을 물(약 200 mL)과 염수(약 200 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헵탄(약 300 mL) 중 10% MTBE로 분쇄하고, 진공 하에 건조시켜 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(16.1 g, 85%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 7.24 - 7.08 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.35 (td, J =

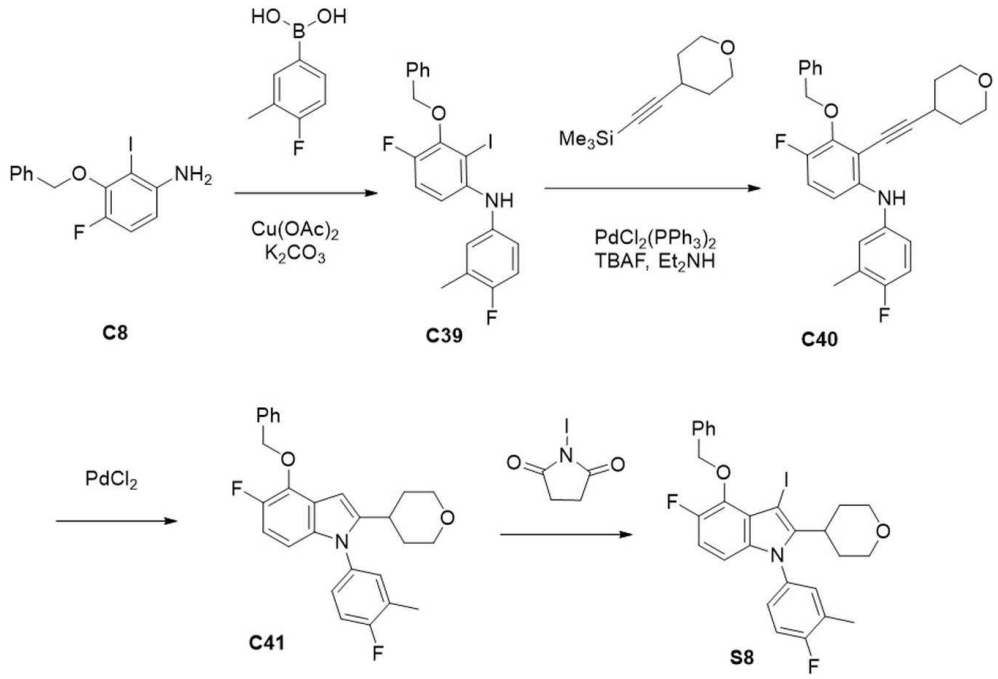
11.6, 2.7 Hz, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.38 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.90 - 1.64 (m, 4H). LCMS *m/z* 434.15 $[M+1]^+$.

[1192] *단계 6. 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**S7**)의 합성*

[1193] 디클로로메탄(1 L) 중 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **C38**(64.5 g, 148.8 mmol)의 용액을 5분 동안 교반하여 투명한 무색 용액을 수득하였다. 반응 혼합물을 얼음/수조를 이용해 0℃로 까지 냉각시킨 다음, 1-요오드피롤리딘-2,5-디온(36.3 g, 156.5 mmol)을 15분에 걸쳐 3번 나누어 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 0℃에서 실온으로 가온하면서 교반하였다. 그런 다음, 반응물을 1*N* $Na_2S_2O_3$ 용액(약 300 mL), 포화 $NaHCO_3$(150 mL)의 수성 혼합물로 세척한 다음, 염수(약 300 mL)로 세척하였다. $MgSO_4$로 혼합물을 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 농축시켜 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(83 g, 100%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 8.5, 3.7 Hz, 2H), 6.43 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.99 (dd, J = 11.5, 4.1 Hz, 2H), 3.36 (td, J = 11.9, 1.9 Hz, 2H), 3.09 (tt, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.26 (ddt, J = 16.9, 12.7, 6.4 Hz, 2H), 1.53 (m, 2H). LCMS *m/z* 559.99 $[M+1]^+$.

[1194] ***S8*의 제조**

[1195] *4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (**S8**)*



[1196]

[1197] *단계 1. 3-벤질옥시-4-플루오로-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-요오드-아닐린(**C39**)의 합성*

[1198] 3-벤질옥시-4-플루오로-2-요오드-아닐린 **C8**(7.1 g, 20.7 mmol), (4-플루오로-3-메틸-페닐)보론산(6.4 g, 41.6 mmol), 아세트산 구리(II)(5.6 g, 30.8 mmol), 및 K_2CO_3(6.0 g, 43.4 mmol)을 DMSO(100 mL)에 현탁시키고, 반응물을 실온에서 1주일 동안 교반하였다. 반응물을 3-벤질옥시-4-플루오로-2-요오드-아닐린(1.6 g, 4.66 mmol)을 이용해 수행한 본 반응물의 또 다른 회분과 합쳐서 교반하고 정제하였다. 합쳐진 반응물을 EtOAc로 희석하고, Celite® 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 물과 염수로 세척한 다음, 유기층을 농축시켜 건조시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(용리액: 헵탄 중 EtOAc)로 정제하여 생성물을 짙은 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. 3-벤질옥시-4-플루오로-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-요오드-아닐린(5.76 g, 62%). LCMS *m/z* 452.0 $[M+1]^+$.

[1199] *단계 2 및 3. 4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (**C40**) 및 4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (**C41**)*

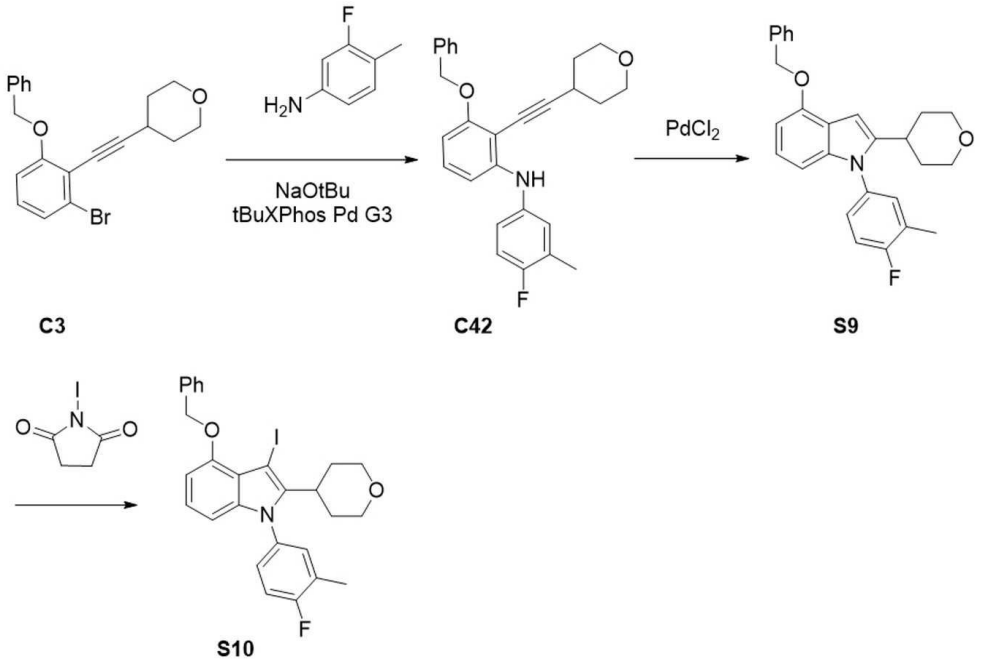
[1200] DMF(40 mL) 중 3-벤질옥시-4-플루오로-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-요오드-아닐린 **C39**(5.76 g, 12.76 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$(538 mg, 0.77 mmol), 및 CuI(243 mg, 1.28 mmol)의 혼합물을 10분 동안 탈기하였다. 트리메틸(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)실란(2.68 g, 14.7 mmol) 및 Et_2NH(1.52 mL, 14.7 mmol)를 첨가하고, 이어서 TBAF(19.1 mL의 1 M, 19.1 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 생성물 **C40**을 수득하였다. 생성물을 MeCN(40 mL)에 용해시킨 다음 $PdCl_2$(200 mg, 1.13 mmol)를 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 65℃℃서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 생성된 물질을 MeCN 중에서 분쇄하고, 여과하고, 헵탄으로 세척하였다. 생성물을 건조시켜 4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌을 황갈색 고형분으로서 수득하였다(2.68 g, 48%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.44 (ddt, J = 8.0, 6.4, 1.0 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 6.88 (dd, J = 11.8, 8.8 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 8.8, 3.4, 0.8 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.99 (ddd, J = 11.7, 4.5, 1.9 Hz, 2H), 3.36 (td, J = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 2.76 (tt, J = 11.5, 3.9 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.85 - 1.71 (m, 4H). LCMS *m/z* 434.0 $[M+1]^+$.

[1201] *단계 3. 4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**S8**)의 합성*

[1202] 디클로로메탄(30 mL) 중 4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **C40**(2.68 g, 6.18 mmol)의 용액에 N-요오드숙신이미드(1.46 g, 6.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 물로 세척하고, 농축시켜 건조시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~45% EtOAc)로 정제하여 생성물을 연황색 고형분으로서 수득하였다. 4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (2.84 g, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.20 (td, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 11.6, 4.6 Hz, 2H), 3.38 (td, J = 11.9, 2.0 Hz, 2H), 3.11 (tt, J = 12.6, 3.6 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.59 (s, 4H). LCMS *m/z* 559.0 $[M+1]^+$.

[1203] ***S9* 및 *S10*의 제조**

[1204] *4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (**S9**) 및 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (**S10**)*



[1205]

[1206] *단계 1. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**C42**)의 합성*

[1207] m-크실렌(40 mL) 중 4-[2-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)에티닐]테트라하이드로피란 **C3**(2.85 g, 7.68 mmol) 및 4-플루오로-3-메틸-아닐린(1.8 g, 14.38 mmol)의 용액을 15분 동안 탈기하였다. NaOtBu(2.2 g, 22.89 mmol)를 첨가하고, 이어서 tBuXPhos Pd G3(300 mg, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(100 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~25% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 3-벤질옥시-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린 (3.21 g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.16 - 6.98 (m, 4H), 6.74 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.00 (ddd, J = 11.6, 6.2, 3.5 Hz, 2H), 3.60 (ddd, J = 11.3, 7.9, 3.1 Hz, 2H), 3.05 (tt, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.01 (ddt, J = 13.0, 6.7, 3.7 Hz, 2H), 1.84 (dtd, J = 13.3, 8.0, 3.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 416.34 $[M+H]^+$.

[1208] *단계 2. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**S9**)의 합성*

[1209] 아세토니트릴(40 mL) 중 3-벤질옥시-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린 **C42**(3.2 g, 7.6 mmol)의 용액에 $PdCl_2$(70 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 같은 온도에서 밤새 교반하였다. 용액을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~20% EtOAc)로 정제하여 연황색 고형분을 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (2.7 g, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 - 6.60 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.03 (ddd, J = 11.6, 4.5, 1.8 Hz, 2H), 3.41 (td, J = 11.8, 2.3 Hz, 2H), 2.86 (tt, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 2H). LCMS *m/z* 416.38 $[M+H]^+$.

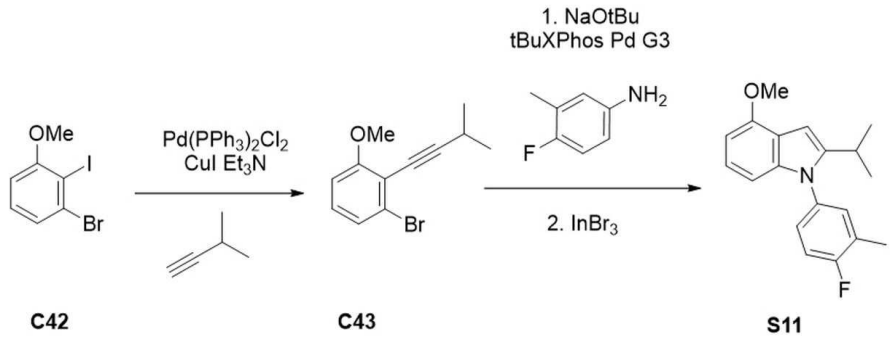
[1210] *단계 3. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**S10**)의 합성*

[1211] 디클로로메탄(30 mL) 중 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **S9**(2.7 g, 6.5 mmol)의 용액에 N-요오드숙신이미드(1.5 g, 6.67 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석한 다음, 유기층을 분리하고 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~25% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (3.5 g, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로

포름-*d*) δ 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.19 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 7.01 (td, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 6.69 - 6.61 (m, 1H), 6.50 - 6.43 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 2H), 3.38 (td, J = 11.9, 2.1 Hz, 2H), 3.14 (tt, J = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.30 (td, J = 12.3, 4.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H). LCMS *m/z* 541.33 $[M+H]^+$.

[1212] ***S11의 제조***

[1213] *1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌 (**S11**)*



[1214]

[1215] *단계 1. 1-브로모-3-메톡시-2-(3-메틸부트-1-이닐)벤젠(**C43**)의 합성*

[1216] Et_3N(30 mL) 및 DMF(15 mL) 중 3-메틸부트-1-인(6.6 mL, 63.95 mmol), 1-브로모-2-요오드-3-메톡시-벤젠 **C42**(5 g, 15.98 mmol)의 혼합물을 질소로 5분 동안 퍼징하고, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.1 g, 1.57 mmol), CuI(310 mg, 1.63 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 60시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하고, 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~100% EtOAc)로 정제한 다음, 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 0~100% MeCN)로 정제하여 생성물 1-브로모-3-메톡시-2-(3-메틸부트-1-이닐)벤젠을 백색 오일로서 수득하였다 (2.6 g, 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.19 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LCMS *m/z* 253.39 $[M+H]^+$.

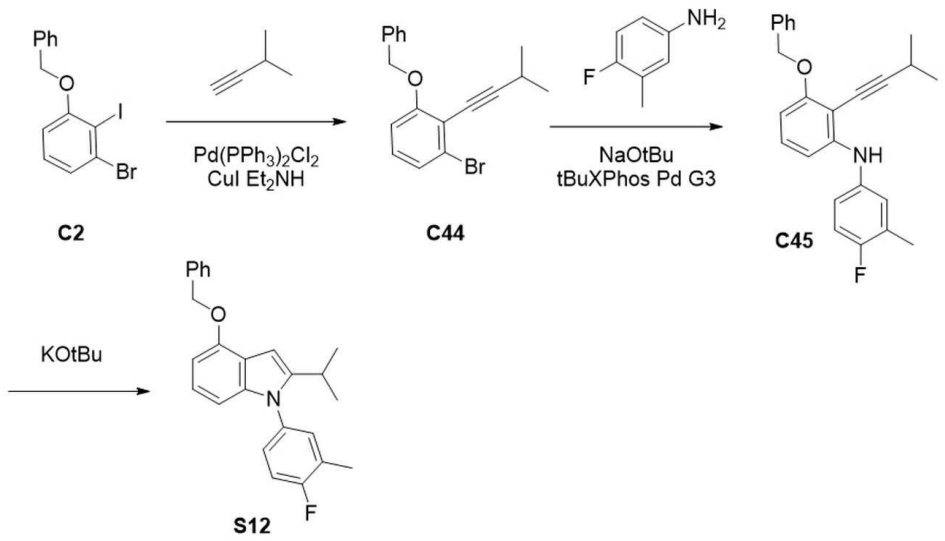
[1217] *단계 2. 1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌(**S11**)의 합성*

[1218] t-BuOH(8 mL) 및 1,4-디옥산(12 mL) 중 4-플루오로-3-메틸-아닐린(1.93 g, 15.4 mmol), 1-브로모-3-메톡시-2-(3-메틸부트-1-이닐)벤젠 **C43**(2.6 g, 10.3 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 퍼징하였다. 나트륨 t-부톡시드(1.9 g, 19.8 mmol)를 첨가한 다음, 5분 후에 tBuXPhos Pd G3(352 mg, 0.51 mmol)을 이어서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)과 EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(2x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켜 생성물 N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-메톡시-2-(3-메틸부트-1-이닐)아닐린을 수득하였다 (2.3 g, 75%).

[1219] 톨루엔(25 mL) 중 N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-메톡시-2-(3-메틸부트-1-이닐)아닐린(2.3 g)의 용액에 $InBr_3$(730 mg, 2.059 mmol)을 첨가하고, 용액을 110℃에서 3시간 동안 가열하였다. 감압 하에 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc(25 mL)에 용해시킨 다음 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌을 황색 고형분으로서 수득하였다 (2 g, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.20 - 7.06 (m, 2H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (dt, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.58 - 6.47 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.37 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 3H), 1.23-1.16 (m, 6H). LCMS *m/z* 298.52 $[M+1]^+$.

[1220] ***S12의 제조***

[1221] *4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌 (**S12**)*



[1222]

[1223] *단계 1. 1-벤질옥시-3-브로모-2-(3-메틸부트-1-이닐)벤젠(**C44**)의 합성*

[1224] 무수 DMF(60 mL) 중 1-벤질옥시-3-브로모-2-요오드-벤젠 **C2**(7 g, 17.99 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$(757 mg, 1.08 mmol), 및 CuI(343 mg, 1.80 mmol)의 용액을 10분 동안 탈기하였다. 3-메틸부트-1-이닐(2.76 mL, 26.99 mmol) 및 디에틸아민(2.79 mL, 26.97 mmol) 혼합물을 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉된 밀봉된 튜브에 넣고 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(60 mL)로 희석하고, EtOAc(3 x)로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, MTBE에 용해시키고, 물로 세척하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~35% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제없이 후속 반응에 사용하였다. 1-벤질옥시-3-브로모-2-(3-메틸부트-1-이닐)벤젠(5.6 g, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.53 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.92 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[1225] *단계 2. 3-벤질옥시-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-(3-메틸부트-1-이닐)아닐린(**C45**)의 합성*

[1226] 1-벤질옥시-3-브로모-2-(3-메틸부트-1-이닐)벤젠 **C44**(933 mg, 2.83 mmol), 4-플루오로-3-메틸-아닐린(413 mg, 3.3 mmol), NaOtBu(817 mg, 8.50 mmol), 및 tBuXPhos Pd G3(113 mg, 0.14 mmol)의 혼합물을 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 1회의 진공/질소 사이클로 퍼징하였다. 1,4-디옥산(7.1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 증발 건조시키고, 잔류물을 EtOAc로 분쇄하였다. 반응물을 Celite® 패드로 여과하고 추가의 EtOAc를 사용하여 헹구었다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 3-벤질옥시-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-(3-메틸부트-1-이닐)아닐린 및 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌(1058 mg, 100%)의 분리 불가능한 혼합물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. LCMS *m/z* 374.25 $[M+1]^+$.

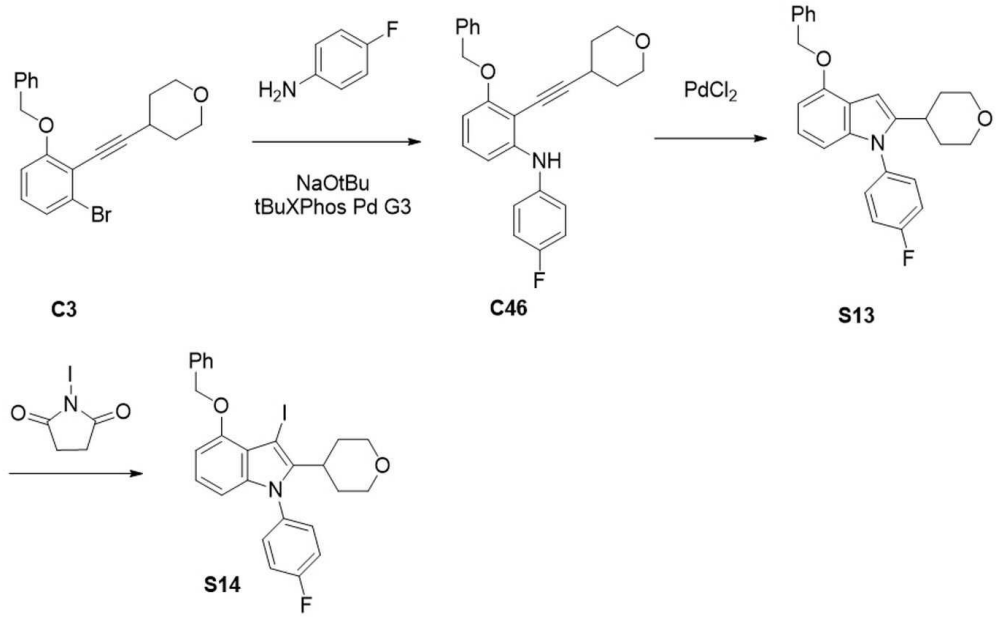
[1227] *단계 3. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌(**S12**)의 합성*

[1228] 플라스크에서, THF(11.3 mL) 중 3-벤질옥시-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-(3-메틸부트-1-이닐)아닐린 **C45**(1058 mg, 2.83 mmol)의 용액에 NaOtBu(973 mg, 8.5 mmol)를 첨가하였다.

[1229] 반응물을 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, Celite® 패드를 통해 여과하고, 추가의 EtOAc로 헹구었다. 합쳐진 유기상을 증발시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~100% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌 (550 mg, 49%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 - 6.55 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.22 - 1.17 (m, 6H). LCMS *m/z* 374.25 $[M+H]^+$.

[1230] ***S13* 및 *S14*의 제조**

[1231] *4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌* ***(S13)*** *및 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌* ***(S14)***



[1232]

[1233] *단계 1. 3-벤질옥시-N-(4-플루오로페닐)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(**C46**)의 합성*

[1234] m-크실렌(900 mL) 중 4-[2-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)에티닐]테트라하이드로피란 **C3**(74.5 g, 200.7 mmol) 및 4-플루오로아닐린(23.0 mL)의 용액에 NaOtBu(58 g, 603.5 mmol)를 첨가하고, 이어서 tBuXPhos Pd G3(8 g, 10.07 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 다음, 물(1 L)로 희석하고, EtOAc(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~35% EtOAc)로 정제하여 생성물을 갈색 오일로서 수득하였다. 3-벤질옥시-N-(4-플루오로페닐)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린 (73 g, 89%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.18 (ddt, J = 8.2, 5.7, 2.8 Hz, 2H), 7.13 - 6.98 (m, 3H), 6.74 - 6.60 (m, 1H), 6.51 - 6.31 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.96 (ddd, J = 11.6, 6.2, 3.5 Hz, 2H), 3.56 (ddd, J = 11.4, 7.9, 3.2 Hz, 2H), 3.02 (tt, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 1.80 (dtd, J = 13.4, 8.0, 3.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 402.15 $[M+H]^+$.

[1235] *단계 2. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**S13**)의 합성*

[1236] 아세토니트릴(50 mL) 중 3-벤질옥시-N-(4-플루오로페닐)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린 **C46**(6.08 g, 15.14 mmol)의 용액에 $PdCl_2$(269 mg, 1.52 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반한 다음(10분 후 유의한 ppt가 관찰됨), 여과하고, 헵탄으로 세척하고, 건조시켜 4.8 g의 연회색 고형분을 수득하였다. 여액을 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 0~30% EtOAc를 용리액으로 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 280 mg의 원하는 생성물을 추가로 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(5.1 g, 84%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 - 6.60 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 3.99 (ddd, J = 11.6, 4.7, 1.8 Hz, 2H), 3.35 (td, J = 11.9, 2.2 Hz, 2H), 2.80 (tt, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 1.85 (dtd, J = 13.5, 11.9, 4.3 Hz, 2H), 1.74 (dq, J = 13.1, 2.0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 402.0 $[M+H]^+$.

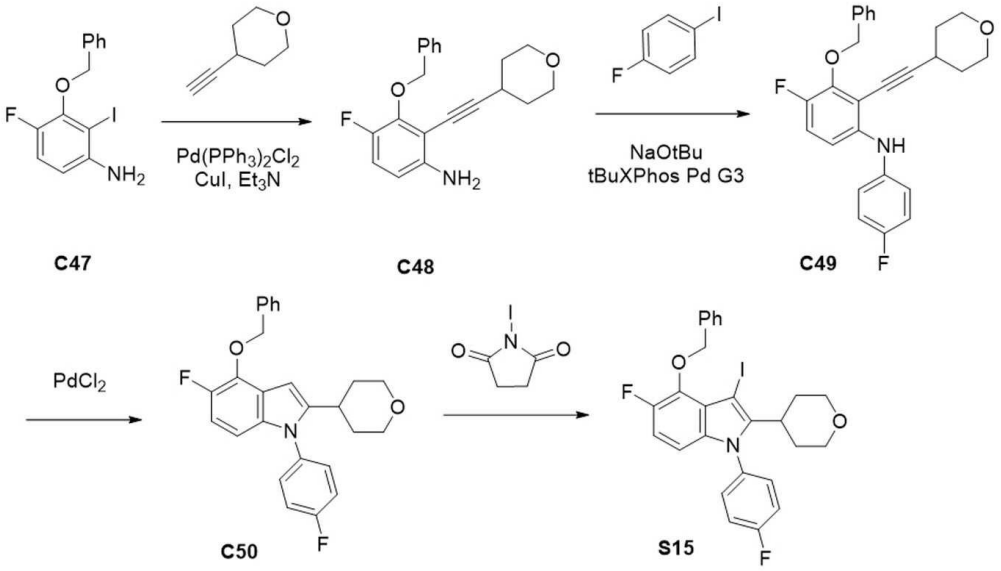
[1237] *단계 3. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**S14**)의 합성*

[1238] 0℃에서, 디클로로메탄(25 mL) 중 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **S13**(2 g, 4.98 mmol)의 용액에 N-요오드숙신이미드(1.18 g, 5.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 세척하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 생성물을 황색 고형분으로서 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라

하이드로피란-4-일-인돌 (2.4 g, 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.67 (ddt, J = 7.5, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 4H), 7.02 (td, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 7.9, 3.2, 0.7 Hz, 1H), 6.48 (ddd, J = 15.4, 8.3, 0.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.37 (td, J = 11.9, 2.0 Hz, 2H), 3.14 (tt, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 2.35 (dqd, J = 60.9, 12.7, 4.6 Hz, 2H), 1.58 - 1.54 (m, 2H). LCMS *m/z* 527.0 [M+1]+.

[1239] ***S15의 제조***

[1240] *4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌* ***(S15)***



[1241]

[1242] *단계 1. 3-벤질옥시-4-플루오로-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(**C48**)의 합성*

[1243] 3-벤질옥시-4-플루오로-2-요오드-아닐린(670 mg, 1.95 mmol), 4-에티닐테트라하이드로피란 **C47**(280 mg, 2.5 mmol), $PdCl_2PPh_3$(210 mg, 0.3 mmol), 및 CuI(56 mg, 0.3 mmol)를 1,4-디옥산(10 mL) 및 Et_3N(8 mL) 내로 혼합하고, 반응물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 Celite® 플러그를 통해 여과하였다. 미정제 생성물을 EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔(40 g 컬럼, 10~90% 헥산:EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다. 3-벤질옥시-4-플루오로-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(480 mg, 72%) LCMS m/z 326.56 $[M+1]^+$.

[1244] *단계 2. 3-벤질옥시-4-플루오로-N-(4-플루오로페닐)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(**C48**)의 합성*

[1245] 1,4-디옥산(3 mL) 및 t-BuOH(3 mL) 중 3-벤질옥시-4-플루오로-2-(2-테트라히드로피란-4-일에티닐)아닐린 **C47**(450 mg, 1.38 mmol), 1-플루오로-4-요오드-벤젠(380 mg, 1.71 mmol), tBuXphos Pd G3(110 g, 138.5 mmol), 및 NaOtBu(280 mg, 2.914 mmol)의 혼합물을 60℃℃서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 10~40% EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다. 3-벤질옥시-4-플루오로-N-(4-플루오로페닐)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(388 mg, 52%). LCMS *m/z* 420.11 $[M+H]^+$.

[1246] *단계 3. 4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**C49**)의 합성*

[1247] 3-벤질옥시-4-플루오로-N-(4-플루오로페닐)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린 **C48**(1.01 g, 2.408 mmol) 및 $PdCl_2$(40 mg, 0.23 mmol)를 CH_3CN(30 mL)에 용해시키고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔(4 g 컬럼, 10~40% 헥산:EtOAc)을 이용해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다. 4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(830 mg, 78%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 - 7.48 (m, 4H), 7.48 - 7.39 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 11.8, 8.8 Hz, 1H), 6.64 - 6.53 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.84 (dt, J = 11.3, 3.3 Hz, 2H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 2.76 (tt, J = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 1.76 -

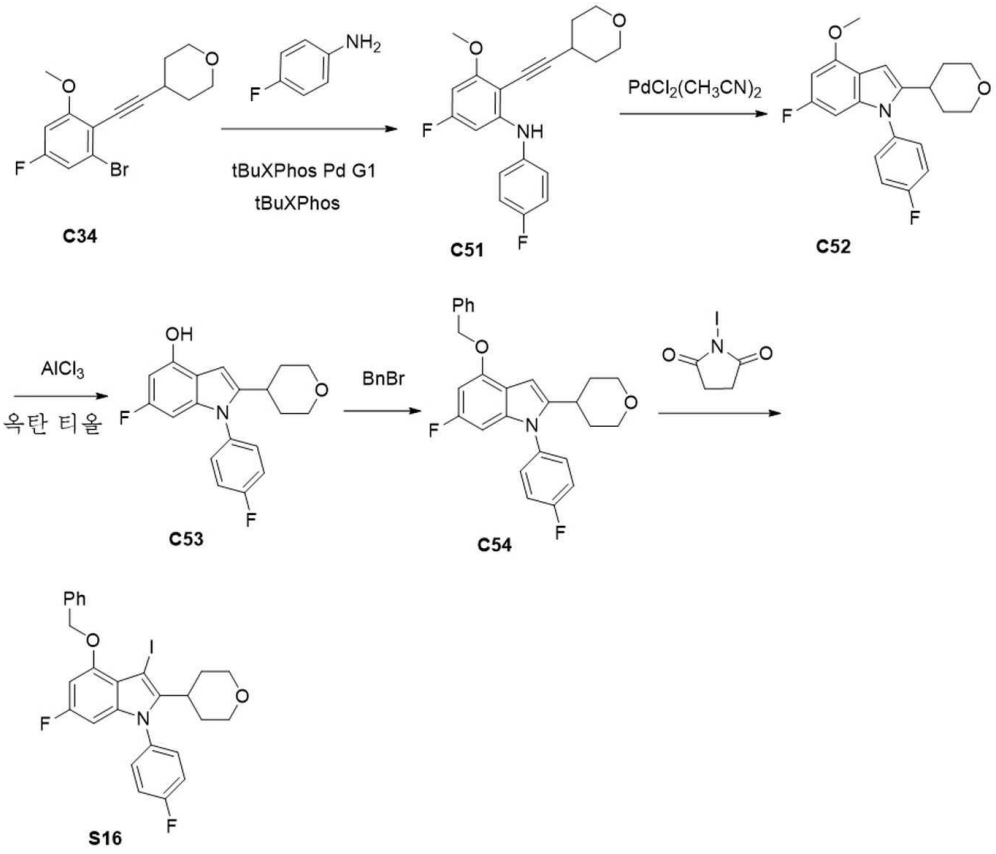
1.59 (m, 4H). LCMS *m/z* 420.2 $[M+H]^+$

[1248] *단계 4. 4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**C50**)의 합성*

[1249] 디클로로메탄(10 mL)에 용해시킨 4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **C48**(740 mg, 1.76 mmol)의 용액에 1-요오드피롤리딘-2,5-디온(420 mg, 1.867 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔(구배: 헥산 중 10~40% EtOAc)을 이용해 정제하여 생성물을 수득하였다. 4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(820 mg, 78%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.53 (ddt, J = 8.3, 5.5, 2.7 Hz, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 11.6, 8.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.86 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 2H), 3.02 - 2.81 (m, 1H), 2.18 (qd, J = 12.6, 4.4 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 12.3 Hz, 2H). LCMS *m/z* 545.04 $[M+H]^+$.

[1250] ***S16의 제조***

[1251] *4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (**S16**)*



[1252]

[1253] *단계 1. 5-플루오로-N-(4-플루오로페닐)-3-메톡시-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(**C51**)의 합성*

[1254] 오버헤드 교반기, 온도 프로브, 및 질소 유입구가 구비된 2 L 3구 둥근 바닥 플라스크에 THF(750 mL) 중 4-[2-(2-브로모-4-플루오로-6-메톡시-페닐)에티닐]테트라하이드로피란 **C34**(53 g, 159.1 mmol), 4-플루오로아닐린(26 g, 234 mmol), 및 NaOtBu(38 g, 395.4 mmol)를 채우고, 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 질소로 약 10분 동안 퍼징하였다. tBuXPhos Pd G1(3 g, 4.61 mmol)에 이어서 tBu XPhos(2 g, 4.71 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 10분 동안 추가로 퍼징하였다. 생성된 반응 혼합물을 50℃로 가온하고(T_{max} 약 62℃이 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음/물(약 150 mL)에 부었다. 그런 다음, 포화 수성 NH_4Cl 용액(약 200 mL) 및 아세트산 에틸(약 500 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 염수(약 100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카

겔(약 600 g) 플러그 컬럼(헵탄 중 0~30% 아세트산 에틸로 용리함)을 통과시켜 정제하여, 고리화된 생성물 **C52**의 일부가 혼합된 생성물 **C51** 5-플루오로-N-(4-플루오로페닐)-3-메톡시-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린을 연갈색 고형분으로서 수득하였다 (40 g, 73%). 이 물질을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS *m/z* 344.44 $[M+H]^+$.

[1255] *단계 2. 6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**C52**)의 합성*

[1256] 자기 교반기, 온도 프로브, 및 질소 유입구가 구비된 1 L 3구 RB 플라스크에 메탄올(300 mL)을 채우고, 질소로 30분 동안 퍼징한 다음, 10분 동안 60℃로 가온시켰다. 오버헤드 교반기, 온도 프로브, 및 질소 유입구가 구비된 별도의 2 L 3구 둥근 바닥 플라스크에 $PdCl_2(CH_3CN)_2$(1 g, 3.86 mmol)를 채우고, 탈기된 메탄올을 이 플라스크에 옮겼다. 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 아세트산 에틸(400 mL) 중 5-플루오로-N-(4-플루오로페닐)-3-메톡시-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린 **C51**(40 g)의 탈기된 용액을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃로 가온하고, 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켜 황색이 도는 연갈색 고형분을 수득하였다. 생성물 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(용리액: 디클로로메탄)로 정제하였다. 그런 다음, 생성물 잔류물을 EtOAc(약 200 mL)로 처리하고, 가열하여 환류시킨 다음, 헵탄(약 500 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 방치하였다. 생성된 고형분을 여과하고, 헵탄(약 100 mL)으로 세척한 다음, 흡입 하에 건조시켜 6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌을 백색 결정으로서 수득하였다(27 g, 49%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 - 7.35 (m, 4H), 6.53 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.26 (ddd, J = 9.7, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (dt, J = 11.3, 3.2 Hz, 2H), 3.20 (ddd, J = 11.5, 7.8, 5.1 Hz, 2H), 2.73 (q, J = 8.3, 7.7 Hz, 1H), 1.62 (tt, J = 6.8, 3.9 Hz, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112.99, -118.62. LCMS *m/z* 344.24 $[M+H]^+$.

[1257] *단계 3. 6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-4-올(**C53**)의 합성*

[1258] 오버헤드 교반기, 온도 프로브, 및 질소 유입구가 구비된 5 L 3구 RB 플라스크에 디클로로메탄(1 L) 중 6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **C52**(60 g, 166 mmol)를 채우고, 5분 동안 교반한 다음, 얼음/수조를 이용해 0℃로 냉각시켰다. $AlCl_3$(80 g, 600 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 옥탄-1-티올(120 mL, 691.5 mmol)을 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음/물(약 500 mL)에 부은 다음, 2 *N* HCl(약 500 mL)에 이어서 아세트산 에틸(약 1.5 L)을 첨가하고, 혼합물을 약 20분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 염수(약 300 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헵탄(약 1.2 L) 중 약 10% MTBE로 분쇄하고, 진공 하에 건조시켜 생성물을 황갈색 고형분으로서 수득하였다. 6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-4-올(46 g, 84%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 7.45 (qdd, J = 9.0, 5.8, 2.5 Hz, 4H), 6.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 6.09 (ddd, J = 9.8, 2.2, 0.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 3.21 (td, J = 11.2, 3.9 Hz, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 1.69 - 1.50 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113.15, -119.80. LCMS *m/z* 330.09 $[M+H]^+$.

[1259] *단계 4. 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**C54**)의 합성*

[1260] 오버헤드 교반기, 온도 프로브, 환류 응축기, 및 질소 유입구가 구비된 3 L 3구 둥근 바닥 플라스크에 THF(500 mL)와 DMF(100 mL)의 혼합물 중 6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-4-올 **C53**(46 g, 139.7 mmol)을 채우고, 5분 동안 교반하고, Cs_2CO_3(93 g, 285.4 mmol)을 첨가하고, 이어서 벤질 브롬화물(20 mL, 168.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물(백색 현탁액)을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸(400 mL)로 희석하고, 10분 동안 교반한 다음, 생성된 백색 현탁액을 중간 크기의 프릿화된 깔때기를 통해 여과하고, 아세트산 에틸(50 mL)로 세척하였다. 합쳐진 여액을 물(약 200 mL)과 염수(약 200 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MTBE(약 500 mL)로 분쇄하고, 진공 하에 건조시켜 생성물을 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌을 백색 고형분으로서 수득하였다(51 g, 87%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.30 (m, 9H), 6.63 (dd, J =

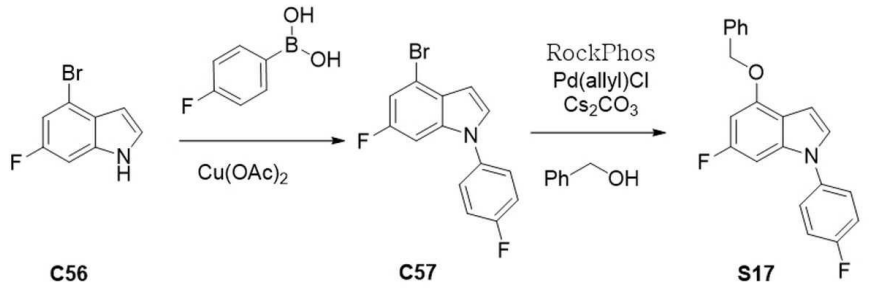
11.9, 2.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.81 (dt, J = 11.2, 3.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 2.75 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 1.63 (tt, J = 9.1, 3.8 Hz, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112.95, -118.69. LCMS *m/z* 545.07 $[M+H]^+$.

[1261] *단계 5. 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**S16**)의 합성*

[1262] 0℃에서, 디클로로메탄(125 mL) 중 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **C54**(10.2 g, 24.3 mmol)의 용액에 N-요오드숙신이미드(5.75 g, 25.6 mmol)를 2분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, EtOAc로 분쇄하고, 여과하고, 헵탄으로 세척하였다. 생성된 고형분을 건조시켜 생성물을 황백색 고형분으로서 수득하였다. 여액의 분쇄 공정을 반복하여 1.3 g의 생성물을 추가로 회수하였다. 고형분의 회분을 합쳐 12.0 g의 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌을 수득하였다(12 g, 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.64 (ddt, J = 7.5, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 4H), 6.45 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.36 (td, J = 11.9, 2.0 Hz, 2H), 3.09 (tt, J = 12.6, 3.5 Hz, 1H), 2.25 (qd, J = 12.6, 4.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 2H). LCMS *m/z* 545.0 $[M+H]^+$.

[1263] ***S17*의 제조**

[1264] *4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)인돌 (**S17**)*

[1265] 

[1266] *단계 1. 4-브로모-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)인돌(**C57**)의 합성*

[1267] 디클로로메탄(100 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-1H-인돌 **C56**(5 g, 23.4 mmol), (4-플루오로페닐)보론산(6.54 g, 46.74 mmol), 및 아세트산 구리(II)(8.5 g, 46.8 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(6.5 mL, 46.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 공기 중에서 격렬하게 교반하였다. 추가로 디클로로메탄(100 mL), 4-플루오로페닐 보론산(5.7 g), $Cu(OAc)_2$, 및 NEt_3(6 mL)을 첨가하고, 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc를 첨가하면서 Celite®를 통해 여과한 다음 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~50% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-브로모-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)인돌(2.84 g, 39%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 9.9, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1H). LCMS *m/z* 308.02 $[M+1]^+$.

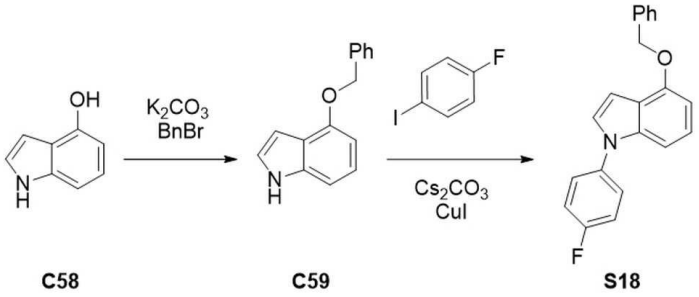
[1268] *단계 2. 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)인돌(**S17**)의 합성*

[1269] 바이알에 4-브로모-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)인돌 **C57**(2.14 g, 6.95 mmol), 팔라듐 알릴 클로라이드(38 mg, 0.21 mmol), 디터트-부틸-[6-메톡시-3-메틸-2-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판(293 mg, 0.63 mmol), Cs_2CO_3(4.2 g, 12.9 mmol)을 채운다음, 톨루엔(14 mL)과 벤질 알코올(1.4 mL, 13.53 mL)을 채웠다. 혼합물을 질소 하에 90~100℃에서 교반하였다. 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 여액을 농축시켰다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 초음파 처리하고, 여과하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 900 mg. 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)인돌(1.8 g, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 3H), 7.46 - 7.32 (m, 5H), 6.85 (ddd, J = 10.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 2H), 5.29

(s, 2H).

[1270] *S18의 제조*

[1271] *4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌 (S18)*



[1272]

[1273] *단계 1. 4-벤질옥시-1H-인돌 (C59)의 합성*

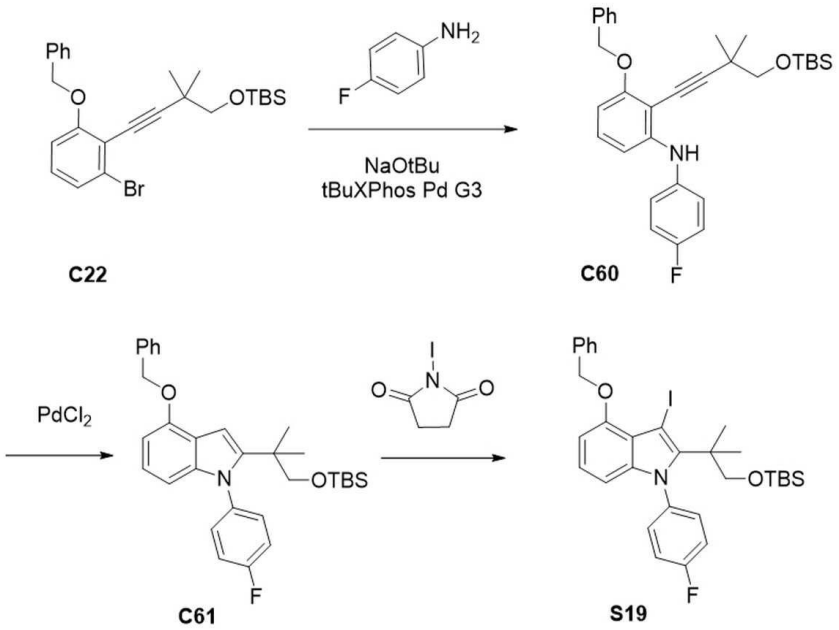
[1274] 아세톤(10 mL) 중 1H-인돌-4-올 C58(1 g, 7.51 mmol) 및 K_2CO_3(2 g, 14.5 mmol)의 혼합물에 벤질 브로마이드(1 mL, 8.41 mmol)를 첨가하고 밤새 환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, Celite® 층을 통해 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~25% EtOAc)로 정제하여 생성물 4-벤질옥시-1H-인돌을 수득하였다(1.4 g, 67%). LCMS *m/z* 224.0 $[M+H]^+$.

[1275] *단계 2. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌의 합성*

[1276] DMF(50 mL) 중 4-벤질옥시-1H-인돌 C59(10 g, 44.8 mmol), 1-플루오로-4-요오드-벤젠(6.5 mL, 56.4 mmol), CuI(500 mg, 2.63 mmol), 및 탄산 세슘(25 g, 76.7 mmol)의 혼합물을 질소로 버블링하고 120℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(500 mL)과 EtOAc(200 mL)로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 고형분을 에테르(100 mL)로 분쇄하고, 여과하였다. 고형분을 에테르(25 mL)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 생성물 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌을 회색 고형분으로서 수득하였다(10.5 g, 71%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 4H), 7.45 - 7.37 (m, 5H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.73 (q, J = 2.7, 2.2 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H). LCMS *m/z* 318.12 $[M+H]^+$.

[1277] *S19의 제조*

[1278] *[2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌-2-일]-2-메틸-프로폭시]-터트-부틸-디메틸-실란* ***(S19)***



[1279]

[1280] *단계 1. 3-벤질옥시-2-[4-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-3,3-디메틸-부트-1-이닐]-N-(4-플루오로페닐)아닐린 (**C60**)의 합성*

[1281] m-크실렌(400 mL) 중 [4-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-2,2-디메틸-부트-3-인옥시]-터트-부틸-디메틸-실란 **C22**(40.3 g, 85.1 mmol) 및 4-플루오로아닐린(12.1 mL, 127.7 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 퍼징하였다. 그런 다음, NaOtBu(24.5 g, 254.9 mmol) 및 tBuXPhos Pd G3(2.03 g, 2.56 mmol)을 한 번에 첨가하고, 반응 혼합물을 35℃에서 4시간 동안 교반한 다음, Celite®를 이용해 여과하였다. 여과된 고형분을 크실렌으로 헹구고 여액을 농축시켰다. 여과된 고형분을 1:1의 EtOAc 및 물로 세척하고, 여액의 유기층을 합치고, 크실렌 여액으로 농축시켜 짙은 갈색 오일을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~20% EtOAc)로 정제하여 생성물을 연황색 오일로서 수득하였다. 3-벤질옥시-2-[4-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-3,3-디메틸-부트-1-이닐]-N-(4-플루오로페닐)아닐린(40.3 g, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.53 (ddt, J = 7.4, 1.3, 0.7 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 3H), 6.63 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.32 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H). LCMS *m/z* 504.0 $[M+H]^+$.

[1282] *단계 2. [2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로폭시]-터트-부틸-디메틸-실란 (**C61**)의 합성*

[1283] MeCN(400 mL) 중 3-벤질옥시-2-[4-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-3,3-디메틸-부트-1-이닐]-N-(4-플루오로페닐)아닐린 **C60**(40.3 g, 80.0 mmol)의 용액에 $PdCl_2$(567 mg, 3.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃℃서 밤새 교반한 다음, 여과하였다. 여액을 농축시켜 건조시키고, MeCN으로 분쇄하고, 다시 여과하였다. 이 공정을 3~4회 반복하고, 모든 고형분을 합치고, 진공 하에 건조시켜 생성물을 황갈색 고형분으로서 수득하였다. [2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로폭시]-터트-부틸-디메틸-실란(38.1 g, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 6.32 (dt, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.24 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). LCMS *m/z* 504.0 $[M+H]^+$.

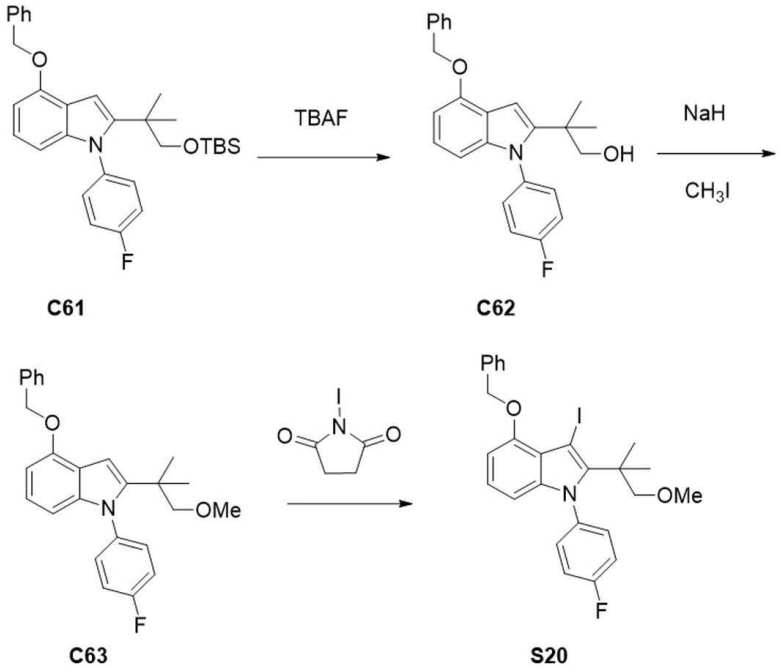
[1284] *단계 3. [2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌-2-일]-2-메틸-프로폭시]-터트-부틸-디메틸-실란 (**S19**)의 합성*

[1285] 디클로로메탄(6 mL) 중 [2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로폭시]-터트-부틸-디메틸-실란 **C61**(500 mg, 0.99 mmol)의 용액에 N-요오드숙신이미드(240 mg, 1.07 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 물로 세척하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~20% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. [2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오도-인돌-2-

일]-2-메틸-프로폭시]-터트-부틸-디메틸-실란(390 mg, 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.60 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.24 (ddd, J = 8.3, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 1.27 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 6H), 0.84 (d, J = 3.0 Hz, 9H), -0.00 (s, 6H). LCMS *m/z* 450.58 $[M+H]^+$.

[1286] ***S20의 제조***

[1287] *4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌* ***(S20)***



C61 **C62** **C63** **S20**

[1288]

[1289] *단계 1. 2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로판-1-올(**C62**)의 합성*

[1290] THF(40 mL) 중 [2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로폭시]-터트-부틸-디메틸-실란 **C62**(4.8 g, 9.53 mmol)의 용액에 TBAF(40 mg의 1 M, 40.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 4시간 동안 교반한 다음 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~50% EtOAc)로 정제하여 생성물 2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로판-1-올을 황백색 고형분으로서 수득하였다(3.15 g, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.51 - 7.17 (m, 7H), 7.08 (q, J = 8.3, 7.9 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 1.12 (s, 6H). LCMS *m/z* 390.0 $[M+H]^+$.

[1291] *단계 2. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌 (**C63**)* 0℃℃서 THF(30 mL) 중 2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로판-1-올 **C62**(2.07 g, 5.32 mmol) 및 MeI(520 μL, 8.35 mmol)의 혼합물에 NaH(260 mg의 60% w/w, 6.50 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 몇 방울의 얼음물과 HCl을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌(2.25 g, 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 5H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.30 (dt, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 1.30 (s, 6H). LCMS *m/z* 403.33 $[M+H]^+$.

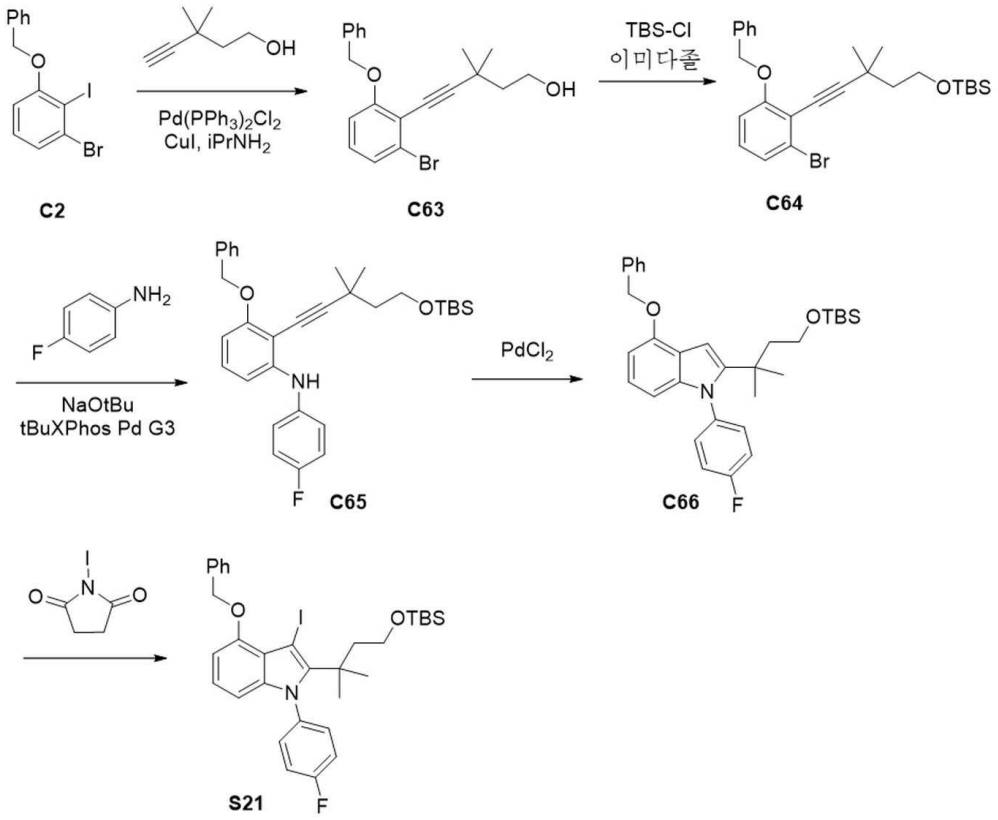
[1292] *단계 3. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌(**S20**)의 합성*

[1293] 디클로로메탄(30 mL) 중 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌 **C63**(2.25 g, 5.55 mmol)의 용액에 N-요오드숙신이미드(1.5 g, 6.68 mmol)를 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~25% EtOAc)로 정제하여 생성물을 연황색 고형분으

로서 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌(2.9 g, 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.43 (ddd, J = 7.7, 6.5, 1.5 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.18 (ddt, J = 8.6, 6.4, 1.8 Hz, 2H), 6.95 (td, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.27 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.38 (s, 6H). LCMS *m/z* 529.47 $[M+H]^+$.

[1294] ***S21의 제조***

[1295] *[3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌-2-일]-3-메틸-부톡시]-터트-부틸-디메틸-실란* ***(S21)***



[1296]

[1297] *단계 1. 5-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-3,3-디메틸-펜트-4-인-1-올(**C63**)의 합성*

[1298] 1,4-디옥산(400 mL) 중 1-벤질옥시-3-브로모-2-요오드-벤젠 **C2**(60 g, 154.2 mmol), 3,3-디메틸펜트-4-인-1-올(23 g, 205.0 mmol), 및 N-이소프로필프로판-2-아민(140 mL, 998.9 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 퍼징한 다음, CuI(1.38 g, 7.25 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(4.65 g, 6.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 여과하여 연한 황갈색 고형분을 제거하였다. 여액을 농축시켜 건조시킨 다음, 물과 EtOAc로 분리시켰다. 혼합물을 Celite® 상에서 여과하여 층의 분리를 도왔다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~50% EtOAc)를 통해 정제하여 생성물을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 5-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-3,3-디메틸-펜트-4-인-1-올(47 g, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.89 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 1.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H). LCMS *m/z* 373.0 $[M+H]^+$.

[1299] *단계 2. [5-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-3,3-디메틸-펜트-4-인옥시]-터트-부틸-디메틸-실란(**C64**)의 합성*

[1300] 디클로로메탄(500 mL) 중 5-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-3,3-디메틸-펜트-4-인-1-올 **C63**(47 g, 125.9 mmol)의 용액에 TBS-Cl(19.9 g, 132.0 mmol) 및 이미다졸(9.0 g, 132.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 주말동안 교반하였다. 여과에 의해 황갈색 침전물을 제거하고 여액을 물(2x)로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 연황색 오일로서 수득하였다. [5-(2-벤질옥시-6-브로모-

페닐)-3,3-디메틸-펜트-4-인옥시]-터트-부틸-디메틸-실란(59.3 g, 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.50 (ddq, J = 6.8, 1.5, 0.7 Hz, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.36 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). LCMS *m/z* 487.0 $[M+H]^+$.

[1301] *단계 3. 3-벤질옥시-2-[5-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-3,3-디메틸-펜트-1-이닐]-N-(4-플루오로페닐)아닐린(**C65**)의 합성*

[1302] m-크실렌(500 mL) 중 [5-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-3,3-디메틸-펜트-4-인옥시]-터트-부틸-디메틸-실란 **C64**(59.3 g, 121.7 mmol) 및 4-플루오로아닐린(17.3 mL, 182.6 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 탈기한 다음, NaOtBu(35.1 g, 365.2 mmol) 및 tBuXPhos Pd G3(2.9 g, 3.65 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 1시간 동안 교반한 다음, Celite® 상에서 여과하였다. 필터 패드를 1:1의 EtOAc/물로 세척한 다음, 여액의 유기층을 크실렌과 합치고 농축시켜 건조시켰다. 생성된 갈색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~25% EtOAc)를 통해 정제하여 원하는 생성물을 호박색 오일로서 수득하였다. 3-벤질옥시-2-[5-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-3,3-디메틸-펜트-1-이닐]-N-(4-플루오로페닐)아닐린(56.12 g, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.52 (ddq, J = 7.0, 1.5, 0.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 3H), 6.68 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). LCMS *m/z* 518.0 $[M+H]^+$.

[1303] *단계 4. [3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-3-메틸-부톡시]-터트-부틸-디메틸-실란(**C66**)의 합성*

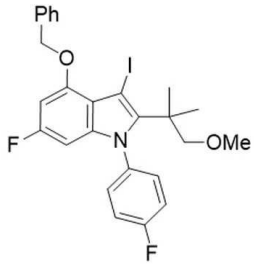
[1304] MeCN(500 mL) 중 3-벤질옥시-2-[5-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-3,3-디메틸-펜트-1-이닐]-N-(4-플루오로페닐)아닐린 **C65**(56.1 g, 108.4 mmol)의 용액에 $PdCl_2$(965 mg, 5.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여액을 농축시켜 건조시키고, MeCN으로 분쇄하고, 다시 여과하였다. 고형분을 합치고 차가운 MeCN으로 헹구고, 진공 하에 건조시켜 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. [3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-3-메틸-부톡시]-터트-부틸-디메틸-실란(48.65 g, 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.54 (ddt, J = 7.5, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (tdd, J = 5.8, 3.9, 2.6 Hz, 3H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 - 6.56 (m, 2H), 6.27 (dt, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.27 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), -0.04 (s, 6H). LCMS *m/z* 518.0 $[M+H]^+$.

[1305] *단계 5. [3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌-2-일]-3-메틸-부톡시]-터트-부틸-디메틸-실란(**S21**)의 합성*

[1306] 0℃에서 디클로로메탄(50 mL) 중 [3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-3-메틸-부톡시]-터트-부틸-디메틸-실란 **C66**(5 g, 9.65 mmol)의 용액에 N-요오드숙신이미드(2.3 g, 10.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 물로 세척하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 건조물을 성긴(loose) Celite® 상에 로딩하고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~20% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. [3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌-2-일]-3-메틸-부톡시]-터트-부틸-디메틸-실란(5.85 mg, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.40 (tt, J = 6.7, 0.9 Hz, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.61 (ddd, J = 7.9, 4.1, 0.8 Hz, 1H), 6.21 (ddd, J = 8.3, 3.3, 0.7 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 12.6 Hz, 6H), 0.84 (d, J = 2.2 Hz, 9H), -0.01 (d, J = 4.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 643.0 $[M+H]^+$.

[1307] ***S22*의 제조**

[1308] *4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌* ***(S22)***



[1309]

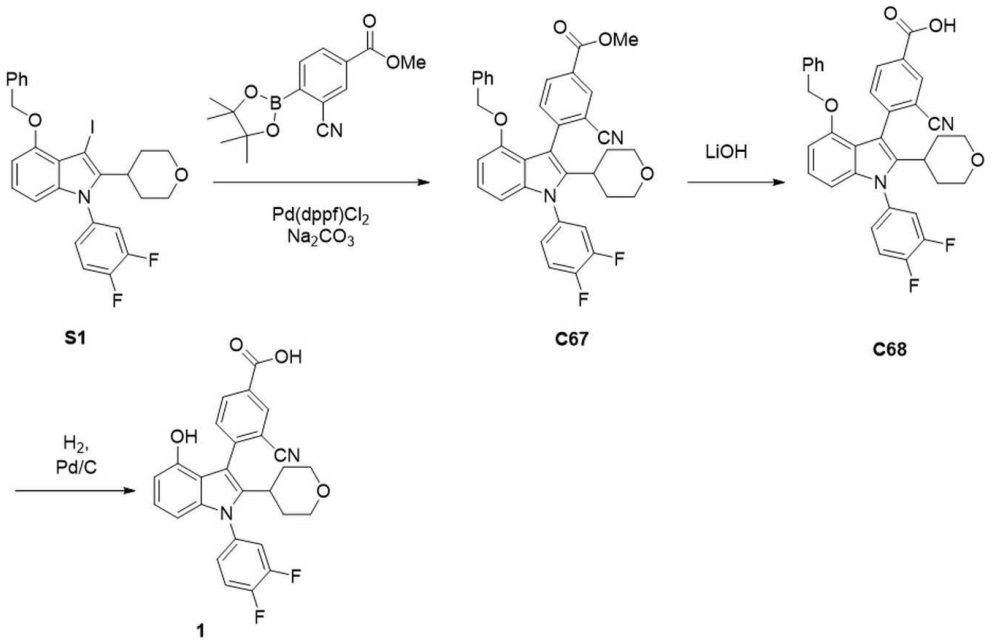
[1310] 화합물 S22는 화합물 S4의 제조에 사용된 방법을 사용하여 3단계에 걸쳐 C18 및 4-플루오로아닐린으로부터 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~10% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌(402.8 mg, 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.64 (ddt, J = 7.5, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 6.41 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.36 (s, 6H). LCMS *m/z* 547.37 $[M+H]^+$.

[1311] **B.화합물 1~457의 합성**

[1312] 모든 특정 화합물과 일반 화합물, 및 이들 화합물을 제조하기 위한 개시된 중간체는 본원에 개시된 본 개시의 일부인 것으로 간주한다.

[1313] ***화합물 1***

[1314] *3-시아노-4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산* ***(1)***



[1315]

[1316] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-시아노-벤조에이트(****C67****)의 합성*

[1317] 디메틸 포름아미드(2 mL) 중 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라히드로피란-4-일-인돌 S1(157 mg, 0.263 mmol), 메틸 3-시아노-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(90 mg, 0.31 mmol), 탄산나트륨(400 μL의 2 M, 0.8 mmol), 및 $Pd(dppf)_2$(24 mg, 0.03 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 물(2x)과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플

루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-시아노-벤조에이트(15 mg, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.07 (dd, J = 9.8, 1.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 11.1, 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 4.89 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.66 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 25.1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 579.55 $[M+H]^+$.

[1318] *단계 2. 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-시아노-벤조산(**C68**)의 합성*

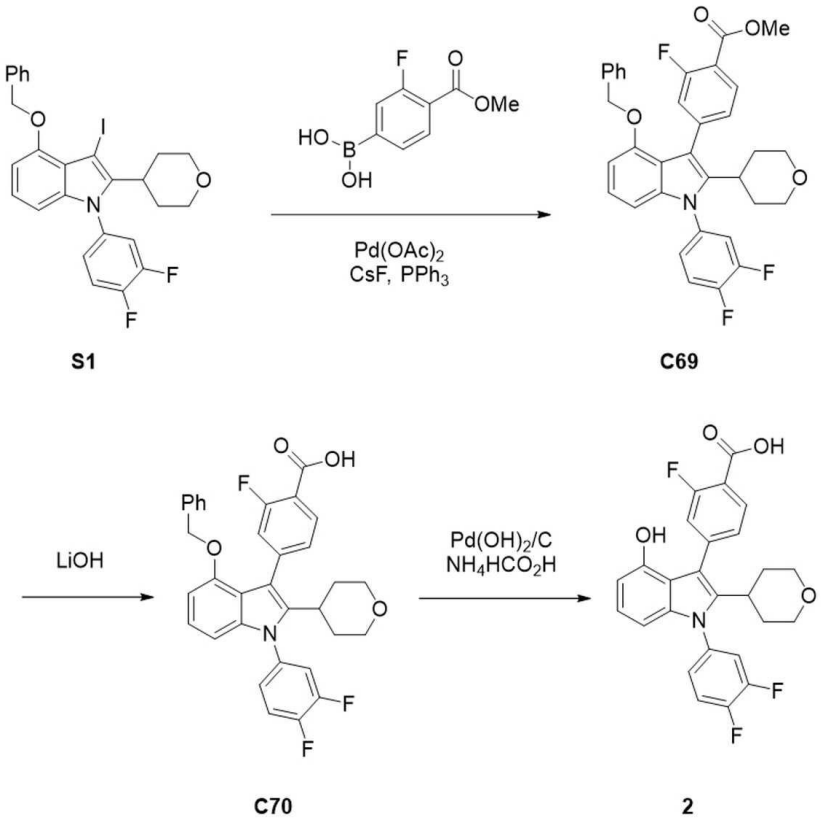
[1319] 테트라하이드로푸란(1.5 mL)/메탄올(1.5 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-시아노-벤조에이트 **C67**(15 mg, 0.03 mmol)의 용액에 LiOH(500 μL의 1 M, 0.5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 90분 동안 50℃로 가온시켰다. 10% 구연산을 첨가하여 혼합물을 중화시키고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 생성물을 수득하였다. 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-시아노-벤조산(14 mg, 91%). LCMS *m/z* 565.06 $[M+H]^+$.

[1320] *단계 3. 3-시아노-4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**1**)의 합성*

[1321] 에탄올(2 mL) 중 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라히드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-시아노-벤조산 **C68**(14 mg, 0.024 mmol)의 용액에 에탄올(300 μL) 중 탄소 촉매 상의 팔라듐(2 mg, 0.02 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기(풍선 압력) 하에 두고 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~100% MeCN)로 정제하였다. 생성물을 농축시키고 CH_3CN과 공비혼합하여 원하는 생성물을 황백색 고형분으로서 수득하였다. 3-시아노-4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(2.0 mg, 17%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.49 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.66 (s, 2H). LCMS *m/z* 475.32 $[M+H]^+$.

[1322] ***화합물 2***

[1323] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-2-플루오로-벤조산 (2)*



[1324]

[1325] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-2-플루오로-벤조에이트(C69)의 합성*

[1326] 12 L 둥근 바닥 플라스크에서, 디메톡시에탄(3.64 L) 중 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라히드로피란-4-일-인돌 S1(130 g, 238.4 mmol), (3-플루오로-4-메톡시카르보닐-페닐)보론산(93.9 g, 474.3 mmol), PPh_3(12.6 g, 48.0 mmol), 및 CsF(163 g, 1.1 mol)의 현탁액을 (가스 분배 튜브를 통해) 질소 가스로 15분 동안 퍼징하였다. $Pd(OAc)_2$(5.2 g, 23.1 mmol)를 첨가하고, 추가로 15분 동안 질소 가스로 버블링하였다. 질소의 양압 하에 혼합물을 80℃까지 점진적으로 가열하였다. 45분 후 내부 온도가 80℃에 도달하면, 이 온도를 2시간 동안 유지하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc(4 L)과 물(4 L)로 분리하였다. 유기층을 분리하고, 포화 수성 $NaHCO_3$(3 L)으로 세척하고, 이어서 염수(3 L)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(250 mL)에 용해시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(Combiflash (3 kg 실리카 겔), 구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc, 유속: 900 mL/분)로 정제하였다. 생성물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(1.0 L, 72℃에 용해시켰다. 생성된 용액을 헵탄(4 L)으로 처리한 다음, 회전 증발기(진공 없음, 얼음-수조)를 이용해 90분 동안 회전시켰다. 생성된 결정을 여과를 통해 수집하고, 헵탄(2 L)으로 세척하고, 흡입 하에 1시간 동안 건조시켰다. 생성된 생성물(118 g의 담황색 성긴 결정)을 뜨거운 EtOAc(1.0 L, 70℃에 용해시킨 다음, Biotage MP-TMT 수지(52 g)로 처리하였다. 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 수지를 EtOAc(80 mL)로 세척하였다. 여액을 헵탄(4 L)으로 처리한 다음, 실온에서 16시간 동안 방치하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 단리하고, 헵탄(1 L)으로 세척한 다음, 흡입 하에 1시간 동안 건조시켜 생성물 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-2-플루오로-벤조에이트를 백색 고형분으로서 수득하였다(114 g, 84%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 9.8, 8.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 5H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 12.0, 4.2 Hz, 2H), 3.19 (tdd, J = 11.8, 3.7, 2.1 Hz, 2H), 2.84 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 1.71 (qd, J = 12.4, 4.2 Hz, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 2H). ^{1}H NMR은 잔류 EtOAc이 존재함을 나타낸다. ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ -110.98, -133.71 (d, J = 21.5 Hz), -135.49 (d, J = 21.7 Hz). LCMS *m/z* 572.04

$[M+H]^+$.

[1327] *단계 2. 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-2-플루오로-벤조산 (C70)*

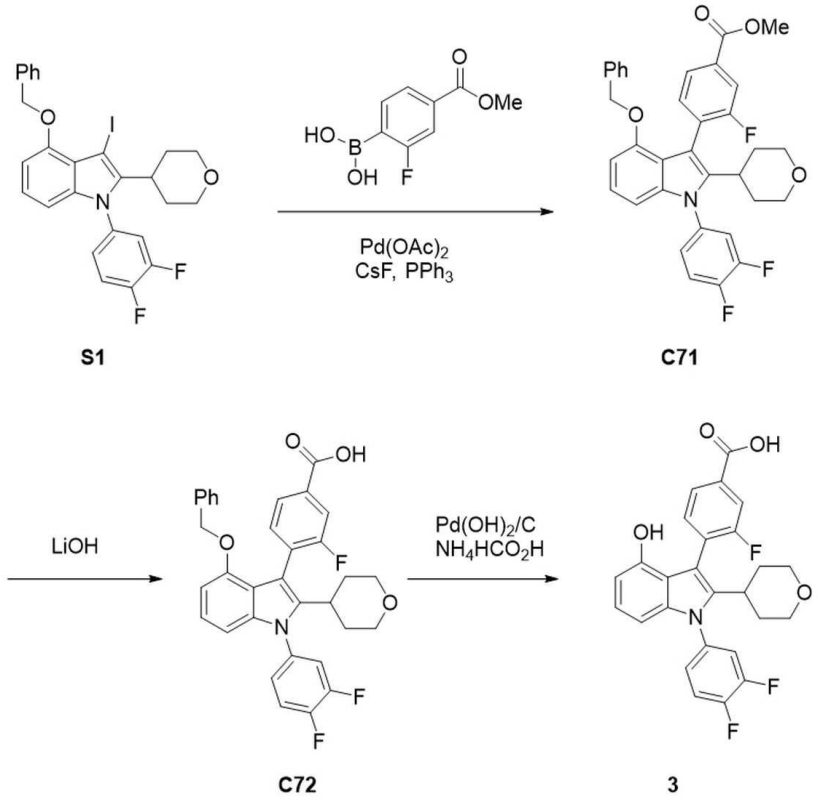
[1328] 실온에서, THF(170 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-2-플루오로-벤조에이트 C69(4.25 g, 7.45 mmol)의 용액에 LiOH(3.5 g, 146.1 mmol), MeOH(35 mL), 물(35 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열한 다음, 1 M 수성 HCl(170 mL)로 퀀칭시키고, 2-MeTHF(200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수(200 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시킨 다음, 여과하고 농축시켜 생성물 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-2-플루오로-벤조산을 백색 고형분으로서 수득하였다(4.1 g, 99%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.93 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 9.9, 8.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.16 (m, 7H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.89 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.85 (ddd, J = 12.2, 8.7, 3.5 Hz, 1H), 1.76 (qd, J = 12.6, 4.2 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 12.9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 557.95 $[M+H]^+$.

[1329] *단계 3. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-2-플루오로-벤조산 (2)의 합성*

[1330] 기계식 교반기, 가열 재킷, 온도 프로브, 및 응축기가 구비된 5 L 3구 RBF에 THF(1.6 L) 및 MeOH(1.3 L) 중 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-2-플루오로-벤조산 C70(89 g, 159.6 mmol)의 용액을 채웠다. 포름산암모늄(121 g, 1.92 mol)을 첨가하고, 반응 용기를 질소로 5분 동안 퍼징하였다. 탄소 상의 20% $Pd(OH)_2$(3.33 g의 20% w/w, 4.7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 58℃로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과한 다음, 1:1의 THF:MeOH(1 L)로 세척하여 담황색 여액을 수득하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 MeOH(2 x 500 mL)로부터 농축시켜 잔여 포름산암모늄을 제거하였다. 잔류물을 1:1 MeOH:물(1 L) 중에서 16시간 동안 슬러리화하였다. 혼합물을 여과하고, 1:1 MeOH:물(100 mL)로 세척한 다음, 흡입 하에 20분 동안 건조시켰다. 고형분을 1:1 MeOH:THF(2 L)에 용해시킨 다음, Biotage MP-TMT 수지(20 g) 및 활성탄(10 g)으로 처리하고, 55℃에서 45분 동안 가열한 다음 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 MeOH(500 mL)로 처리하고, 65℃진공 없음)에서 45분 동안 회전 증발기를 이용해 회전시킨 다음 농축시켰다. MeOH(500 mL) 처리를 반복하고, 생성된 황색 고형분을 55℃의 진공 오븐에서 20시간 동안 건조시켜 생성물 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-2-플루오로-벤조산을 담황색 고형분으로서 수득하였다(50 g, 66%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 7.86 - 7.59 (m, 3H), 7.38 (ddt, J = 8.6, 3.9, 1.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.03 (m, 2H), 6.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.18 - 2.94 (m, 2H), 2.81 (dq, J = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 1.71 - 1.40 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -114.56, -135.67 (d, J = 23.1 Hz), -137.46 (d, J = 22.8 Hz). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 167.16, 161.03, 158.53, 151.92, 151.33, 151.24, 151.11, 148.87, 148.76, 148.63, 140.74, 139.90, 138.61, 135.06, 130.21, 127.38, 127.22, 123.44, 119.81, 119.63, 119.51, 119.28, 118.86, 118.68, 116.28, 113.72, 105.55, 101.64, 67.88, 34.96, 32.79, 32.72. LCMS *m/z* 468.23 $[M+H]^+$. XRPD는 물질이 결정질임을 나타낸다. DSC는 용융점 = 303℃임을 를 나타낸다.

[1331] ***화합물 3***

[1332] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-플루오로-벤조산 (**3**)*



[1333]

[1334] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-플루오로-벤조에이트(**C71**)의 합성*

[1335] DME(3.84 L) 중 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라히드로피란-4-일-인돌 **S1**(137 g, 251.2 mmol), (2-플루오로-4-메톡시카르보닐-페닐)보론산(100 g, 505.2 mmol), 트리페닐 포스핀(13.2 g, 50.3 mmol), 및 CsF(172 g, 1.13 mol)의 현탁액을 (가스 분배 튜브를 통해) 질소로 15분 동안 버블링하였다. $Pd(OAc)_2$(5.5 g, 24.4 mmol)를 첨가하고, N_2 버블링을 15분 동안 계속한 다음, N_2의 양압을 유지하면서 가열을 개시하고(목표 온도 = 80℃), 45분 후 내부 온도가 80℃에 도달하면, 이 온도를 1시간 동안 유지하였다. EtOAc(4 L) 및 물(4 L)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 포화 수성 $NaHCO_3$(3 L)으로 세척하고, 이어서 염수(3 L)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(400 mL)에 용해시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(3 kg 실리카 겔, 구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc, 유속: 900 mL/분)로 정제하였다. 생성물 용액(크로마토그래프 용매 중)을 1주일 동안 실온에서 방치하였다. 생성된 결정을 여과하여 제거하였다. 여액을 농축시키고 결정과 합쳤다. 전체 혼합물을 EtOAc(1 L, 60℃에 현탁시키고, 헵탄(4 L)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃얼음-수조)로 냉각시키고, 0℃에서 30분 동안 유지시킨 다음 여과하였다. 수집된 고형분을 헵탄(2 L)으로 세척하고, 흡입 하에 건조시켰다. 수집된 결정(약 114 g)을 75℃회전 증발조)에서 EtOAc(1 L) 및 THF(500 mL)에 용해시켰다. 생성된 용액을 Biotage MP-TMT 수지(53 g)로 처리하고, 45분 동안 75℃로 가열한 다음, 아직 고온일 때 THF(200 mL)로 세척하면서 여과하였다. 합쳐진 여액을 농축시키고, 잔류물을 고온의 EtOAc(500 mL)에 용해/현탁시키고, 75℃에서 30분 동안 가열한 다음, 헵탄(1.5 L)으로 처리하였다. 밤새 실온에서 방치한 후, 혼합물을 여과하고, 헵탄(200 mL)으로 세척하였다. 생성물을 흡입 하에 30분 동안 건조시킨 다음, 회전 증발기(1 mbar, 65℃를 이용해 45분 동안 회전시켜 생성물 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-플루오로-벤조에이트를 백색 분말로서 수득하였다(103.4 g, 72%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.77 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.6, 1.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.12 (m, 7H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 11.0, 5.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 2.80 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.87 - 1.48 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, 클로로포름-*d*) δ -111.00, -111.10, -133.79 (d, J = 21.5 Hz), -133.87 (d, J =

21.5 Hz), -135.70 (d, J = 21.5 Hz), -135.71 (d, J = 21.5 Hz). LCMS *m/z* 571.44 $[M+H]^+$. 융점 = 182℃.

[1336] *단계 2. 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-플루오로-벤조산(**C72**)의 합성*

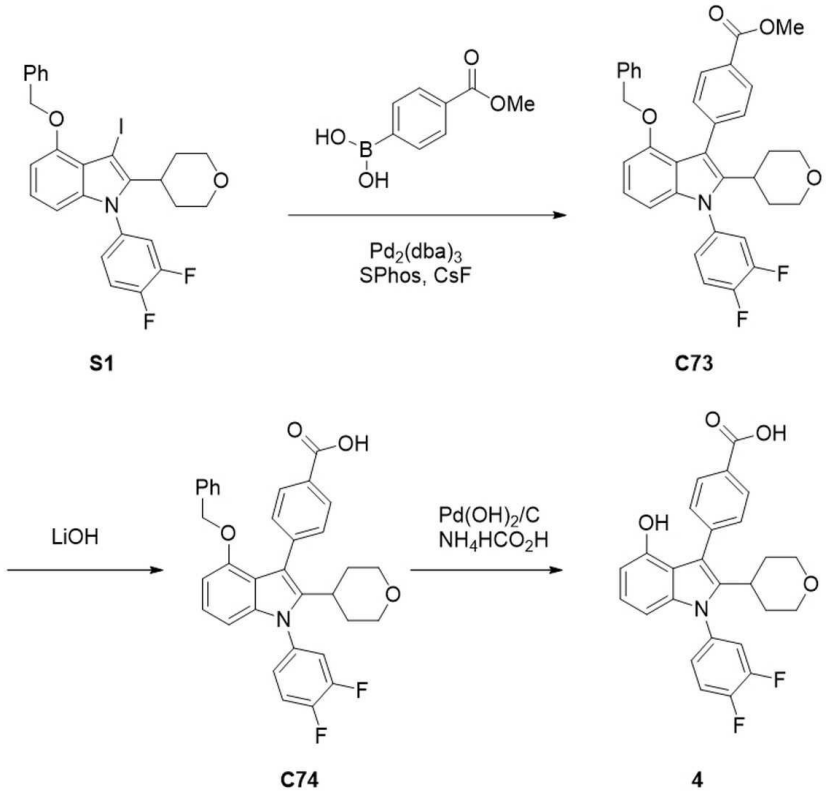
[1337] 가열 자켓, 기계식 교반기, 및 온도 프로브가 구비된 5 L 3구 플라스크에서, 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-플루오로-벤조에이트 **C71**(103 g, 180.2 mmol)에 THF(1.9 L) 및 MeOH(400 mL)를 첨가하였다. LiOH(43 g, 1.8 mol) 및 H_2O(400 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 2시간 동안 가열하였다. 그런 다음, 혼합물을 22℃얼음-수조)로 냉각시킨 다음, 2 M 수성 HCl(1 L)로 중화시켰다. 온도가 35℃로 상승하였다. 혼합물을 2-MeTHF와 염수(각각 500 mL)로 분리시켰다. 유기층을 염수(1 L)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축시켰다. 수성층을 2-MeTHF(1 L)로 재추출하고, 유기 추출물을 염수(1 L)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 농축시켜 생성물 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-플루오로-벤조산을 백색 고형분으로서 수득하였다(101 g, 101%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (s, 1H), 7.94 - 7.64 (m, 3H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.42 (dddd, J = 18.0, 9.0, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.09 (m, 3H), 7.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.84 (m, 2H), 3.68 (dt, J = 11.1, 5.0 Hz, 2H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.75 (td, J = 10.2, 8.4, 6.0 Hz, 1H), 1.74 - 1.29 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -110.76, -110.89, -135.40 (d, J = 22.9 Hz), -135.44 (d, J = 22.9 Hz), -137.26 (d, J = 22.9 Hz), -137.31 (d, J = 22.9 Hz). LCMS *m/z* 557.16 $[M+H]^+$.

[1338] *단계 3. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-플루오로-벤조산(**3**)의 합성*

[1339] 500 mL 플라스크에서, 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-플루오로-벤조산 **C72**(40.3 g, 84.7 mmol)를 AcOH(80 mL) 및 물(160 mL)에 현탁시켰다. 플라스크를 호일로 감싸 주변 광을 차단하고, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고형분을 수집하여 물(100 mL)로 세척하고, 흡입 하에 45분 동안 건조시킨 다음, 회전 증발기(75℃, 2 mbar 압력)를 이용해 2시간 동안 회전시켜 생성물 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-플루오로-벤조산을 약간 황백색의 고형분으로서 수득하였다(39.5 g, 100%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.23 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.92 - 7.62 (m, 4H), 7.55 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 1H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.47 - 6.25 (m, 2H), 3.68 (p, J = 4.6 Hz, 2H), 3.05 (tt, J = 11.7, 8.4, 3.6 Hz, 2H), 2.75 (tt, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 1.74 - 1.29 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -110.64, -110.79, -135.53 (d, J = 23.0 Hz), -135.57 (d, J = 23.0 Hz), -137.45 (d, J = 23.0 Hz), -137.50 (d, J = 23.0 Hz). LCMS *m/z* 468.17 $[M+H]^+$. 융점 = 296℃ (DSC).

[1340] ***화합물 4***

[1341] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (**4**)*



[1342]

[1343] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(**C73**)의 합성*

[1344] 기계식 교반기, 가열 맨틀, J-Kem 온도 프로브, 수냉식 환류 응축기, 및 질소 유입구/배출구가 구비된 2 L 5구 플라스크에 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **S1**(80 g, 144.6 mmol), (4-메톡시카르보닐페닐)보론산(35 g, 194.5 mmol), CsF(105 g, 691.2 mmol)를 채우고, DME(1.6 L)로 탈기하였다. 용액을 질소로 5분 동안 버블링한 다음, $Pd_2(dba)_3$(6.4 g, 6.99 mmol) 및 디시클로헥실-[2-(2,6-디메톡시페닐)페닐]포스판(5.6 g, 13.64 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소로 20분 동안 버블링하고, 80℃로 가온하고, 이 온도에서 8시간 동안 교반하였다.

[1345] 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로메탄(400 mL), EtOAc(800 mL), 및 물(400 mL)로 분리하였다. 유기상을 분리하고, 물(400 mL), 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(400 mL), 및 염수(2 x 200 mL)로 연속 세척하였다. 그런 다음, 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MTBE(약 500 mL)에 용해/현탁시키고, 30초 동안 환류시키고, 생성된 현탁액을 실온에서 2시간 동안 방치하였다. 혼합물을 여과하고, 수집된 고형분을 MTBE(약 100 mL)로 세척하고, 흡입 하에 건조시켜 약 60 g의 백색 결정을 수득하였는데, 이 결정에는 약 5%의 탈요오드화 출발 물질 및 약 7%의 보록신도 함유되어 있었다. 기계식 교반기, 가열 맨틀, J-Kem 온도 프로브, 수냉식 환류 응축기가 구비된 5 L 3구 플라스크에 약 60 g의 백색 결정을 채우고, EtOAc(800 mL)에 현탁시킨 다음, 가열하여 환류시켰다. 투명한 용액이 될 때까지 추가의 EtOAc를 나누어 첨가하였다(필요한 EtOAc의 총량 = 약 1.6 L). 혼합물을 30분 동안 환류시킨 다음, 가열 스위치를 내리고, 플라스크를 가열 맨틀 내에 방치하여 서서히 냉각시켰다. 대략 14시간 후, 결정을 여과하고, 흡입 하에 건조시켜 생성물 62 g을 수득하였는데, 생성물에는 약 6 wt%의 보록신이 함유되어 있었다. 이러한 물질은 상기 조건을 사용하여 추가의 시간 동안 재결정화하여 생성물 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트를 백색 결정질 고형분으로서 수득하였다(40 g, 50%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.88 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (ddd, J = 9.6, 4.2, 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 6.97 (m, 3H), 6.81 - 6.71 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.03 (td, J = 11.7, 3.5 Hz,

2H), 2.85 - 2.67 (m, 1H), 1.53 (q, J = 13.0, 12.3 Hz, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -135.48, -135.56, -137.29, -137.37. LCMS *m/z* 554.07 $[M+H]^+$. 융점 = 201℃.

[1346] *단계 2. 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**C74**)의 합성*

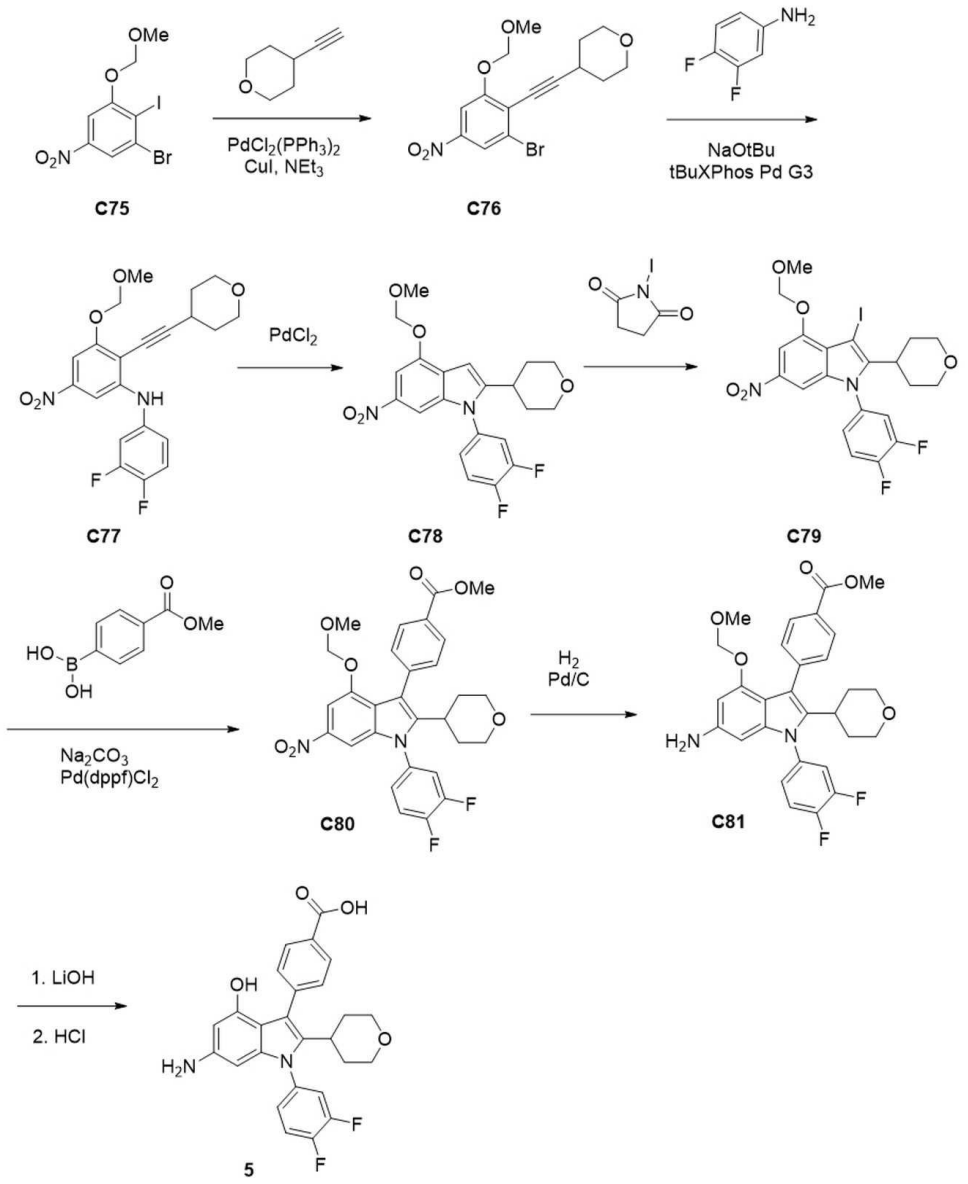
[1347] 오버헤드 교반기, 가열 맨틀, J-Kem 온도 프로브, 및 수냉식 환류 응축기가 구비된 5 L 3구 플라스크에 THF(1.5 L) 및 메탄올(220 mL)의 혼합물 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 **C73**(52 g, 93.9 mmol)을 채웠다. 물(450 mL) 중 LiOH(15 g, 626.3 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 50℃로 가온시켰다. 반응물을 이 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 얼음/수조를 이용해 0℃로 냉각시키고, 2 *N* HCl로 pH = 1까지 산성화시켜, 백색 현탁액을 수득하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF 및 메탄올(약 1.7 L)을 제거하였다. 형성된 백색 침전물을 중간 정도의 프릿화된 깔때기를 통해 여과하고, 물(2 x 500 mL)로 세척하고, 80℃의 대류 오븐에서 14시간 동안 건조시켜 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산을 백색 고형분으로서 수득하였는데(49 g, 95%), 이 고형분에는 미량의 아세트산 에틸 및 THF가 함유되어 있었다. 이 물질을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.87 - 7.75 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.20 - 6.98 (m, 4H), 6.76 - 6.64 (m, 3H), 6.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.65 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.03 (dd, J = 13.4, 10.1 Hz, 2H), 2.85 - 2.68 (m, 1H), 1.53 (q, J = 12.8, 12.2 Hz, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -135.49, -135.57, -137.31, -137.39. 융점은 272℃이다. LCMS *m/z* 540.12 $[M+H]^+$.

[1348] *단계 3. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**4**)의 합성*

[1349] 250 mL 플라스크에서, 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 **C74**(2.4 g, 4.45 mmol)를 THF(60 mL) 및 EtOH(40 mL)에 용해시켰다. 탄소 상의 Pd, 습식, Degussa(565 mg의 5% w/w, 0.27 mmol)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 진공 하에 5분 동안 둔 다음, H_2(풍선 압력) 하에 1시간 동안 두었다. 반응 혼합물을 N_2로 5분 동안 버블링한 다음, 500 mL 플라스크에 옮겼다. 포름산암모늄(3.4 g, 53.9 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2.5시간 동안 환류시켰다. $Pd(OH)_2$(628 mg의 20% w/w, 0.9 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 추가로 환류시켰다. 반응 혼합물이 아직 고온일 때 이를 Celite®를 통해 여과하고, EtOH(30 mL)로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 EtOH(80 mL)로부터 2회 농축시켜 과량의 포름산암모늄을 제거하였다. 잔류물을 1:1 EtOH:2-MeTHF(100 mL)에 용해시키고, Biotage MP-TMT 수지(2.4 g, 고온의 EtOH로 세척)로 처리하고, 45분 동안 75℃에서 가열하였다. 혼합물이 아직 고온일 때 여과하고, 수지를 EtOH(30 mL)로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 EtOH(50 mL)로부터 재농축하고, 생성된 잔류물을 EtOH(50 mL)로 처리하고, 75℃로 20분 동안 가열하였다. 물(20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 2분 동안 초음파 처리한 다음, 75℃에서 5분 동안 가열하였다. 생성된 현탁액을 90분 동안 실온에서 방치하였다. 혼합물을 여과하고, 수집된 고형분을 물(10 mL)로 세척한 다음, 흡입 하에 30분 동안 건조시킨 다음, 100 mL 플라스크에 옮기고, 회전 증발기(2 mbar, 70℃℃ 이용해 1시간 동안 건조시켜 생성물 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산을 황백색 결정질 고형분으로서 수득하였다(1.46 g, 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (ddd, J = 11.1, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.39 (dq, J = 8.9, 2.6, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.68 (dt, J = 11.3, 2.9 Hz, 2H), 3.04 (tdd, J = 11.2, 5.4, 2.6 Hz, 2H), 2.81 (tt, J = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 1.64 - 1.43 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 167.54, 151.40, 151.17 - 150.46 (m), 148.69 - 147.89 (m), 141.57, 139.51, 138.18, 134.56 (d, J = 4.6 Hz), 131.59, 128.52, 128.06, 126.95, 123.00, 119.28 (d, J = 17.7 Hz), 118.32 (d, J = 18.0 Hz), 115.90, 113.88, 105.02, 101.31, 67.43, 34.52, 32.38, 32.31. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -135.65 (d, J = 23.0 Hz), -137.44 (d, J = 22.8 Hz). LCMS *m/z* 450.22 $[M+H]^+$.

[1350] ***화합물 5***

[1351] *4-[6-아미노-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (5)*



[1352]

[1353] *단계 1. 4-[2-[2-브로모-6-(메톡시메톡시)-4-니트로-페닐]에티닐]-테트라하이드로피란(C76)의 합성*

[1354] 질소 하에 5 mL 마이크로파 튜브에서, 1-브로모-2-요오드-3-(메톡시-메톡시)-5-니트로-벤젠 C75(1.54 g, 3.81 mmol) 및 4-에티닐테트라하이드로피란(440 mg, 3.99 mmol)을 1,4-디옥산(2.1 mL)에서 합친 다음, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(275 mg, 0.4 mmol), CuI(85 mg, 0.45 mmol), 및 NEt_3(2.1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징하고, 반응물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물(x 2)과 염수로 연속 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~35% EtOAc)로 정제하여 생성물 4-[2-[2-브로모-6-(메톡시메톡시)-4-니트로-페닐]-에티닐]테트라하이드로피란을 수득하였다(860 mg, 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 2H). LCMS *m/z* 370.03 $[M+H]^+$.

[1355] *단계 2. N-(3,4-디플루오로페닐)-3-(메톡시메톡시)-5-니트로-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(C76) 및 1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-6-니트로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(C77)의 합성*

[1356] m-크실렌(11 mL) 중 4-[2-[2-브로모-6-(메톡시메톡시)-4-니트로-페닐]에티닐]테트라하이드로피란(857 mg, 2.24 mmol) 및 3,4-디플루오로아닐린(240 μL, 2.42 mmol)의 용액에 NaOtBu(645 mg, 6.71 mmol)에 이어서 tBuXPhos

Pd G3(70 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물 N-(3,4-디플루오로페닐)-3-(메톡시메톡시)-5-니트로-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(약 10%의 고리화된 인돌 생성물 1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-6-니트로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌이 섞임)을 수득하였다. N-(3,4-디플루오로페닐)-3-(메톡시메톡시)-5-니트로-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린 생성물 혼합물을 아세토니트릴(10 mL)에 용해시키고 $PdCl_2$(40 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃로 가온시키고 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 생성물을 수득하였다. 1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-6-니트로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(576 mg, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 6.72 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.33 - 3.19 (m, 2H), 2.93 - 2.79 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 4H). LCMS *m/z* 419.16 $[M+H]^+$.

[1357] *단계 3. 1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-4-(메톡시메톡시)-6-니트로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**C79**)의 합성*

[1358] 디클로로메탄(10 mL) 중 1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-6-니트로-2-테트라히드로피란-4-일-인돌 **C78**(575 mg, 1.34 mmol)의 얼음처럼 차가운 용액에 1-요오드피롤리딘-2,5-디온(325 mg, 1.45 mmol)을 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응물에 1N 티오황산나트륨을 첨가하고, 상 분리기를 통과시키고, 농축시켜 생성물을 황색 고형분으로서 수득하였다. 1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-4-(메톡시메톡시)-6-니트로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(700 mg, 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 1H), 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.88 (dd, J = 11.3, 4.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 2.99 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 1.60 (t, J = 12.7 Hz, 2H). LCMS *m/z* 544.95 $[M+H]^+$.

[1359] *단계 4. 메틸 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-6-니트로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(**C80**)의 합성*

[1360] N,N-디메틸포름아미드(2.2 mL) 중 1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-4-(메톡시메톡시)-6-니트로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **C79**(200 mg, 0.36 mmol), (4-메톡시카르보닐페닐)보론산(80 mg, 0.44 mmol), 탄산나트륨(380 μL의 2 M, 0.76 mmol), 및 Pd(dppf)Cl_2(17 mg, 0.02 mmol)의 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 가열한 다음, 마이크로웨이브에서 110℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 아세트산 에틸로 희석하고, 물(3 x), 염수로 연속 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 0~35% EtOAc / 헵탄)로 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-6-니트로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(87 mg, 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 7.91 (m, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 14.9, 7.8 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.84 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.65 - 1.45 (m, 4H). LCMS *m/z* 553.14 $[M+H]^+$.

[1361] *단계 5. 메틸 4-[6-아미노-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(**C81**)의 합성*

[1362] 메틸 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-6-니트로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 **C80**(180 mg, 0.33 mmol)에 탄소 상의 팔라듐(45 mg의 10% w/w, 0.04 mmol)에 이어서 메탄올(8 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 풍선을 통해 수소 분위기 하에 두고 3시간 동안 교반하였다. 촉매를 아세트산 에틸로 세척하면서 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~50% EtOAc)로 정제하여 생성물 메틸 4-[6-아미노-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트를 수득하였다(110 mg, 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.79 - 7.64 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 6.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 - 2.95 (m,

2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 1.57 - 1.38 (m, 4H). LCMS *m/z* 523.22 $[M+H]^+$.

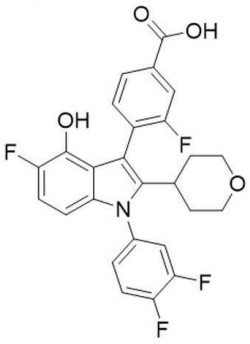
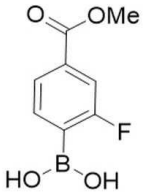
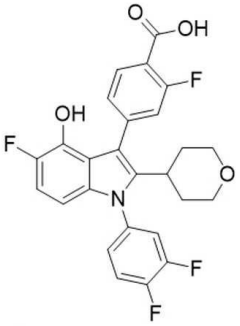
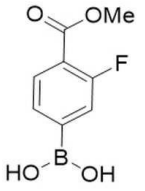
[1363] *단계 6 및 7. 4-[6-아미노-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (5)의 합성*

[1364] THF(8 mL)/메탄올(4 mL) 중 메틸 4-[6-아미노-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 **C81**(110 mg, 0.20 mmol)의 용액에 LiOH(2.0 mL의 1 M, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물이 약 5의 pH에 도달할 때까지 1N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(2x)로 추출하고, 합쳐진 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔기에 1,4-디옥산 중 염화수소(2.0 mL의 4 M, 8.0 mmol)를 첨가하고, 밤새 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 0~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 합쳐진 생성물 분획을 감압 하에 농축시킨 다음, 아세토니트릴(5 mL) 및 염화수소(500 μL의 6 M, 3.0 mmol)에 용해시켰다. 혼합물을 20분 동안 교반한 다음 감압 하에 농축시켰다. 후자의 이 HCl 단계를 반복하여 생성물 4-[6-아미노-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(염산염)을 황갈색 고형분으로서 수득하였다(60 mg, 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.76 (d, J = 66.7 Hz, 3H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.68 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.64 - 1.43 (m, 4H). LCMS *m/z* 465.18 $[M+H]^+$.

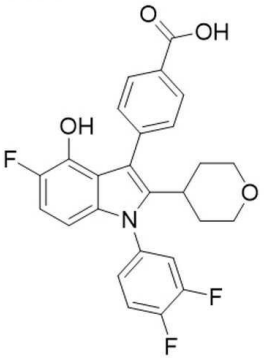
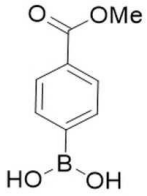
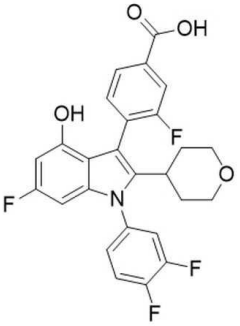
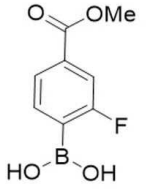
[1365] ***화합물 6~10***

[1366] 화합물 **6~10**(표 1)은 화합물 **1** 및 **2**의 제조에 대해 기술한 방법에 따라 중간체 **S1~S3** 및 적절한 보론산 또는 보론 에스테르로부터 제조하였다. 이 절차에 대한 임의의 변경 사항은 표 각주에 명시되어 있다.

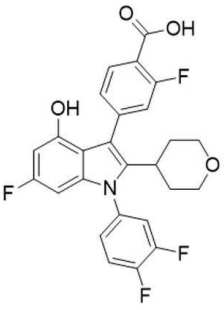
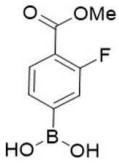
[1367] *[표 1] 화합물 6~10의 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
6	**S2** 로부터 [1,2,3] 화합물 **2** 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.92 - 7.76 (m, 2H), 7.70 (tdd, J = 9.5, 8.5, 1.9 Hz, 2H), 7.56 (dt, J = 10.8, 7.6 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 21.8, 7.8, 3.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.30 (dt, J = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 3.05 (tt, J = 7.2, 4.7 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.66 - 1.48 (m, 3H), 1.43 - 1.33 (m, 1H). LCMS *m/z* 485.97 $[M+H]^+$.
7	**S2** 로부터 각주 [4,2,3]  참조		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 7.40 (ddt, J = 8.4, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.06 (tdd, J = 11.6, 5.6, 2.2 Hz, 2H), 2.81 (tt, J = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 1.69 - 1.41 (m, 4H). LCMS *m/z* 486.15 $[M+H]^+$.

[1368]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
8	**S2** 로부터 [1,2,3] 화합물 **2** 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.11 (dq, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.40 (dt, J = 9.6, 8.6 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 10.0, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 8.4, 3.4, 1.9 Hz, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 1H), 6.32 - 6.24 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.18 (ddd, J = 11.8, 9.5, 2.9 Hz, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 1.71 (qd, J = 12.4, 4.2 Hz, 2H). LCMS *m/z* 468.02 $[M+H]^+$.
9	**S3** 으로부터 [5,2,3] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 (s, 1H), 9.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.63 (m, 4H), 7.54 (dt, J = 10.6, 7.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 1H), 6.22 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.12 (ddd, J = 9.6, 3.8, 2.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.57 (m, 2H), 3.13 - 2.94 (m, 2H), 2.71 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.52 (dd, J = 12.8, 4.2 Hz, 2H), 1.37 (qd, J = 12.5, 4.2 Hz, 1H). LCMS *m/z* 486.12 $[M+H]^+$.

[1369]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
10	**S3** 으로부터 [6,2,3,7] 화합물 **1** 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 11.0, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 6.30 - 6.24 (m, 1H), 6.08 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.05 (ddd, J = 11.7, 9.7, 5.6 Hz, 2H), 2.78 (ddt, J = 12.1, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 1.67 - 1.36 (m, 4H). LCMS *m/z* 486.01 $[M+H]^+$.

[1370]

[1371] [1.] 스즈키 조건: 100℃의 DME 중 $Pd(OAc)_2$, PPh_3, CsF.

[1372] [2.] 가수분해 조건: LiOH

[1373] [3.] 수소화분해: EtOH 중 H_2, Pd/C

[1374] [4] 스즈키 조건: 100℃의 DME 중 $Pd(PPh_3)_4$, CsF.

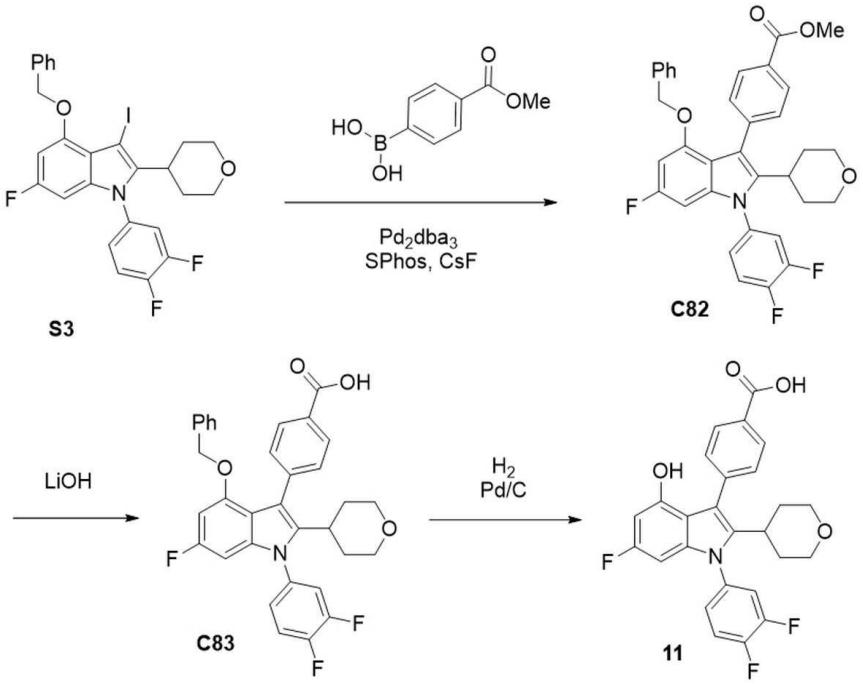
[1375] [5] 스즈키 조건: 80℃의 THF 중 $Pd_2(dba)_3$, SPhos, K_3PO_4.

[1376] [6] 스즈키 조건: 100℃의 DMF 중 $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3.

[1377] [7] 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 0~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1378] ***화합물 11***

[1379] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (**11**)*



[1380]

[1381] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(**C82**)의 합성*

[1382] 기계식 교반기, 가열 재킷, 및 온도 프로브가 구비된 3 L 4구 RBF에서, DME(1.0 L) 중 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **S3**(42.0 g, 74.6 mmol), (4-메톡시카르보닐페닐)보론산(26.8 g, 148.9 mmol), $Pd_2(dba)_3$(1.36 g, 1.49 mmol), 디시클로헥실-[2-(2,6-디메톡시페닐)페닐]포스판(2.47 g, 6.02 mmol), 및 CsF(51 g, 335.7 mmol)의 용액/현액액을 가스 분배 튜브를 통해 질소로 10분 동안 버블링하였다. 반응물을 질소의 양압 하에 둔 다음, 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 가열 재킷을 제거하지 않고, 반응물을 서서히 실온으로 냉각시켰다. 16시간 후, 디클로로메탄(1.3 L)을 첨가하고(22℃→? 34℃?로 약간의 발열), 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 여과하였다. 고형분을 수집하고, 디클로로메탄(200 mL)으로 세척하였다. 합쳐진 여액을 농축시키고, 잔류물을 물과 디클로로메탄(각각 1.5 L)으로 분리하였다. 유기층을 분리하고, 염수(1 L)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 MTBE(400 mL)에 용해/현탁시키고, 60℃에서 회전 증발기(진공 없음) 상에서 3분 동안 회전시킨 다음, 실온에서 40분 동안 방치하였다. 여과를 통해 고형분을 단리하고, MTBE(100 mL)로 세척하고, 흡입 하에 건조시켰다. 물질을 환류 EtOAc(1.4 L)에 용해시키고, 30분 동안 환류시킨 다음, 가열 스위치를 끄고, 용액을 서서히 실온으로 냉각시켰다. 18시간 후, 현탁액을 여과하고, 수집된 고형분을 EtOAc(50 mL)로 세척하고, 흡입 하에 건조시켜 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(29.14 g, 68%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.82 (ddd, J = 11.0, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m,

1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (dd, J = 11.5, 3.6 Hz, 2H), 3.01 (ddt, J = 13.7, 7.3, 3.7 Hz, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 1.63 - 1.37 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -117.67, -135.24 (d, J = 23.0 Hz), -137.03 (d, J = 22.8 Hz). LCMS *m/z* 572.19 $[M+H]^+$.

[1383] *단계 2. 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**C83**)의 합성*

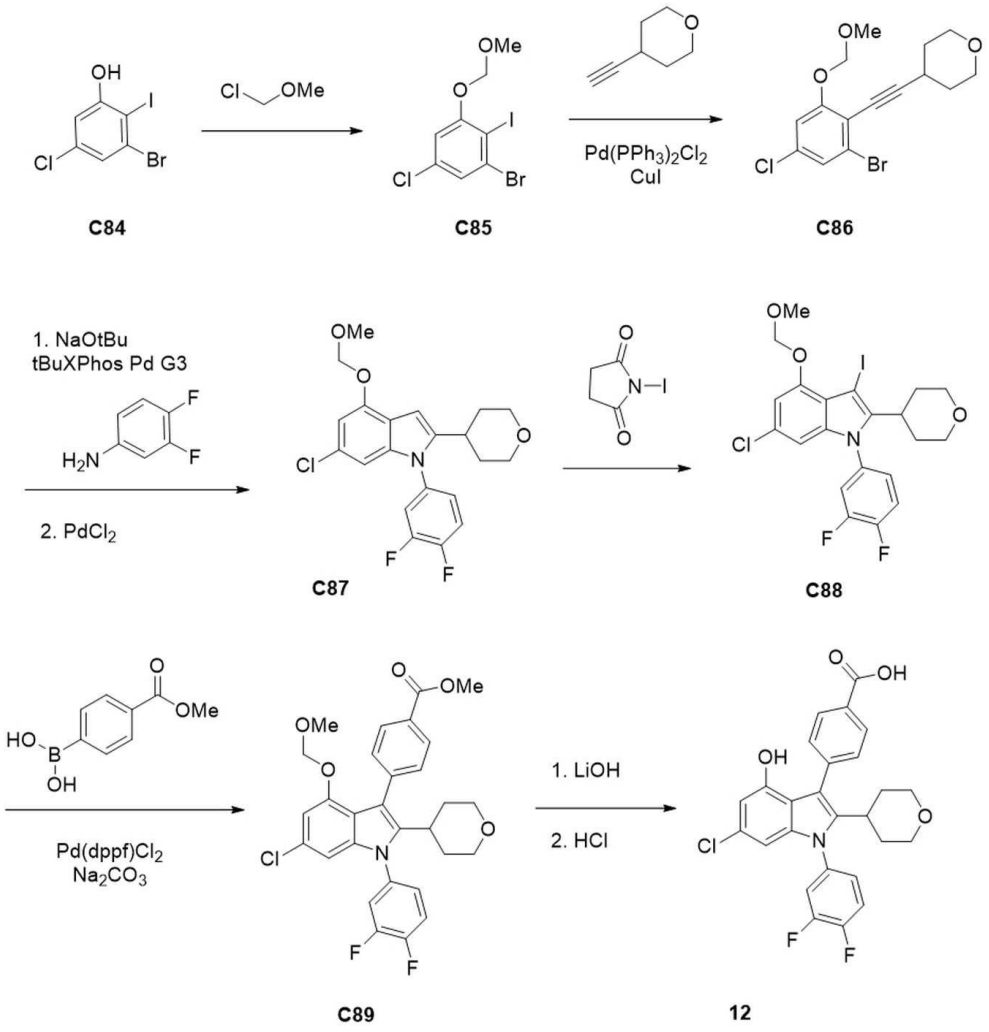
[1384] 2 L RBF에서, 실온의 THF(470 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 **C82**(25.9 g, 45.3 mmol)의 용액/현탁액에 MeOH(100 mL), LiOH(10.9 g, 455.2 mmol), 및 물(100 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 60℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축 건조시켰다. 생성된 백색 고형분을 1 M 수성 HCl(1 L)로 처리하고, 회전 증발기를 이용해 70℃에서 30분 동안 회전시킨 다음, 현탁액을 여과하였다. 수집된 고형분을 물(500 mL)로 세척한 다음, 흡입 하에 1시간 동안 건조시켰다. 그런 다음, 고형분을 회전 증발기(2 mbar, 75℃) 상에서 30분 동안 건조시켜 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산을 백색 고형분으로서 수득하였다(24.7 g, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.82 (ddd, J = 11.1, 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (ddt, J = 10.0, 3.9, 1.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.11 (tt, J = 6.9, 1.8 Hz, 2H), 6.75 - 6.68 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.02 (ddd, J = 12.1, 10.0, 5.5 Hz, 2H), 2.73 (tt, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 1.62 - 1.39 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -117.78, -135.26 (d, J = 22.8 Hz), -137.07 (d, J = 23.0 Hz). LCMS *m/z* 558.1 $[M+H]^+$.

[1385] *단계 3. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**11**)의 합성*

[1386] 질소 하에 THF(667 mL) 및 EtOH(333 mL) 중 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 **C83**(24.7 g, 44.30 mmol)의 용액에 탄소 상의 팔라듐, 습식, Degussa(2.25 g의 10% w/w, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 진공 처리하고, 바늘을 꽂아 3분 동안 펌핑한 다음, H_2(풍선) 하에 3시간 동안 두었다. 미정제 반응 혼합물을 이 반응물의 1 g 규모의 또 다른 회분과 합쳤다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고 THF: EtOH(2:1, 200 mL)로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 THF(500 mL)에 용해시키고, Biotage MP-TMT 수지(15 g)로 처리한 다음 3시간 동안 환류시켰다. 여과를 통해 수지를 제거하고 여액을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(100 mL)로 처리하고, 2시간 동안 환류시킨 다음, 냉각시켰다. 밤새 16시간 동안 방치한 후, 여과를 통해 고형분을 수집하고, EtOAc(20 mL)로 세척하였다. 고형분을 흡입 하에 30분 동안 건조시킨 다음, 회전 증발기(75℃, 3 mbar)를 이용해 3시간 동안 건조시켰다. 고형분을 진공 오븐(100℃℃서 5일 동안 건조시켜 생성물 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산을 황백색 고형분으로서 수득하였다(18.9 g, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.80 (ddd, J = 11.0, 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (ddq, J = 8.4, 3.9, 1.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 11.7, 3.3 Hz, 2H), 3.02 (dddd, J = 11.6, 8.0, 5.9, 3.4 Hz, 2H), 2.77 (tt, J = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 1.62 - 1.41 (m, 4H). LCMS *m/z* 468.08 $[M+H]^+$.

[1387] ***화합물 12***

[1388] *4-[6-클로로-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (**12**)*



[1389]

[1390] *단계 1. 1-브로모-5-클로로-2-요오드-3-(메톡시메톡시)벤젠(**C84**)의 합성*

[1391] 디클로로메탄(14 mL) 중 3-브로모-5-클로로-2-요오드-페놀(1.43 g, 4.24 mmol)의 얼음처럼 차가운 현탁액에 N,N-디이소프로필에틸아민(970 μL, 5.57 mmol)에 이어서 클로로(메톡시)메탄(400 μL, 5.27 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 10% 구연산으로 세척하였다. 유기상을 상 분리기를 통과시키고 농축시켰다. 1-브로모-5-클로로-2-요오드-3-(메톡시메톡시)벤젠(1.6 g, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.41 (s, 3H). LCMS *m/z* 374.49 $[M+1]^+$;

[1392] *단계 2. 4-[2-[2-브로모-4-클로로-6-(메톡시메톡시)페닐]에티닐]테트라하이드로피란(**C85**)의 합성*

[1393] 5 mL 마이크로파 튜브에서, 질소 하에 1,4-디옥산(2.2 mL)과 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(304 mg, 0.43 mmol), CuI(94 mg, 0.49 mmol)와 트리에틸 아민(2.2 mL) 중에서 1-브로모-5-클로로-2-요오드-3-(메톡시메톡시)-벤젠 **C84**(1.6 g, 4.24 mmol)와 4-에티닐테트라하이드로피란(490 mg, 4.45 mmol)을 합쳤다. 혼합물을 질소로 퍼징하고, 반응물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물(2x)과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~35% EtOAc)로 정제하여 생성물 4-[2-[2-브로모-4-클로로-6-(메톡시메톡시)페닐]에티닐]테트라하이드로피란을 수득하였다(1.27 g, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H). LCMS *m/z* 358.02 $[M+H]^+$.

[1394] 단계 3. *6-클로로-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**C86**)의 합성*

[1395] m-크실렌(8.1 mL) 중 4-[2-[2-브로모-4-클로로-6-(메톡시메톡시)페닐]에티닐]테트라하이드로피란 **C85**(615 mg, 1.67 mmol) 및 3,4-디플루오로아닐린(182 μL)의 용액에 NaOtBu(487 mg, 5.07 mmol)에 이어서 tBuXPhos Pd G3(55 mg, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. (참고: **C85**에 아닐린을 이중 첨가하여 생성된 생성물인 N1,N3-비스(3,4-디플루오로페닐)-5-(메톡시메톡시)-4-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)벤젠-1,3-디아민 및 원하던 5-클로로-N-(3,4-디플루오로페닐)-3-(메톡시메톡시)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린의 혼합물도 관찰되었다.) 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 건조시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 생성물 5-클로로-N-(3,4-디플루오로페닐)-3-(메톡시메톡시)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린을 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. 5-클로로-N-(3,4-디플루오로페닐)-3-(메톡시메톡시)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린을 아세토니트릴(7.5 mL) 및 $PdCl_2$(30 mg, 0.17 mmol)에 용해시켰다. 혼합물을 50℃로 가온시키고 밤새 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 생성물 6-클로로-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌을 수득하였다(59 mg, 9%). LCMS *m/z* 408.14 $[M+H]^+$.

[1396] *단계 4. 6-클로로-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**C87**)의 합성*

[1397] 디클로로메탄(2 mL) 중 6-클로로-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라히드로피란-4-일-인돌 **C86**(59 mg, 0.14 mmol)의 얼음처럼 차가운 용액에 1-요오드피롤리딘-2,5-디온(35 mg, 0.16 mmol)을 첨가하고 90분 동안 교반하였다. 혼합물을 $Na_2S_2O_3$으로 퀀칭시키고, 상 분리기를 통과시키고, 농축시켜 생성물을 황백색 고형분으로서 수득하였다. 6-클로로-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(77 mg, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 - 7.62 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 6.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.86 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.21 (q, J = 10.5 Hz, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.56 (t, J = 11.3 Hz, 2H). LCMS *m/z* 532.98 $[M+H]^+$.

[1398] *단계 5. 메틸 4-[6-클로로-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(**C88**)의 합성*

[1399] 디메틸포름아미드(2 mL) 중 6-클로로-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **C87**(75 mg, 0.13 mmol), (4-메톡시카르보닐페닐)보론산(24 mg, 0.13 mmol), 탄산나트륨(200 μL의 2 M, 0.4 mmol), 및 Pd(dppf)Cl_2(11 mg, 0.013 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 90℃에서 40분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물(3 x)과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~35% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[6-클로로-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(30 mg, 41%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.83 (q, J = 11.8, 10.5 Hz, 1H), 7.72 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.89 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.66 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.12 - 2.94 (m, 5H), 2.77 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.64 - 1.40 (m, 4H). LCMS *m/z* 542.12 $[M+H]^+$.

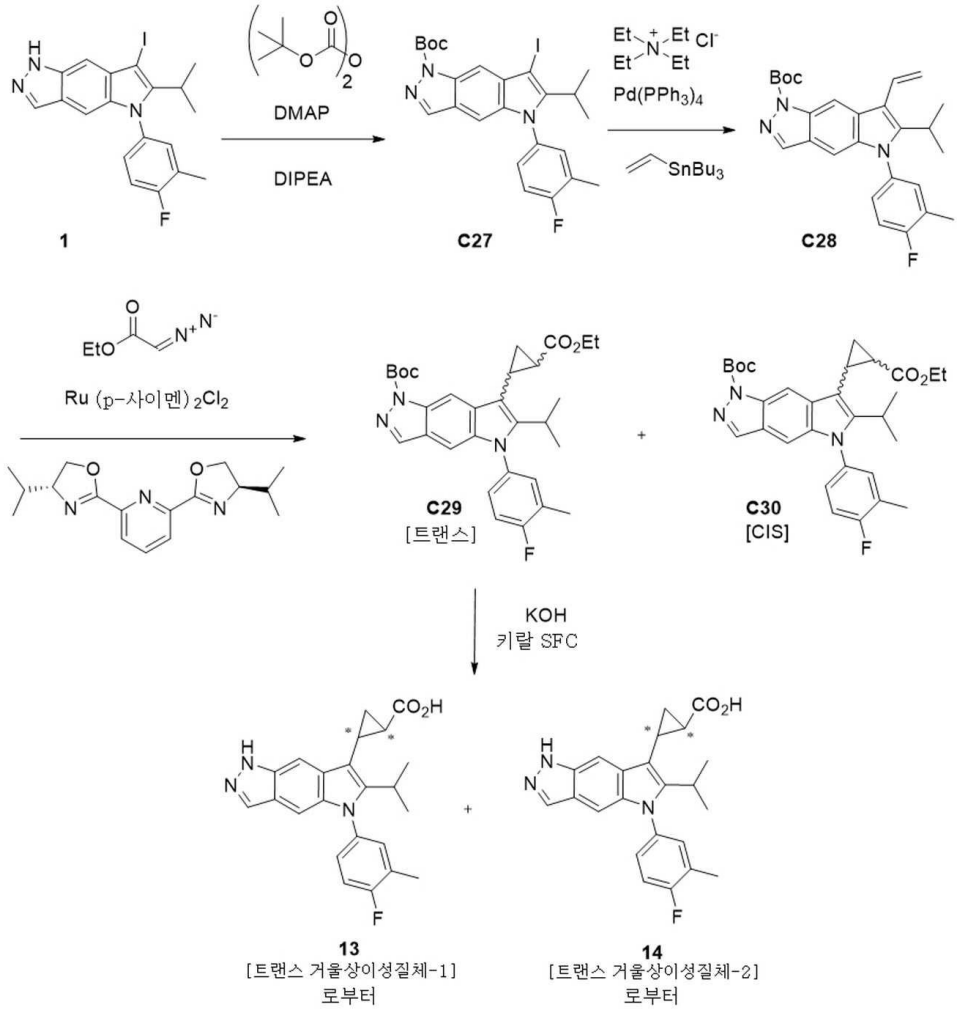
[1400] *단계 6. 4-[6-클로로-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**12**)의 합성*

[1401] 테트라하이드리푸란(2.7 mL)/메탄올(1.3 mL) 중 메틸 4-[6-클로로-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 **C89**(30 mg, 0.06 mmol)의 용액에 LiOH(600 μL의 1 M, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온시키고, 90분 동안 교반한 다음, 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 백색 고형분을 1,4-디옥산(2 mL)에 용해시키고, 염산(300 μL의 4 M, 1.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 추가의 염화수소(300 μL의 4 M, 1.2 mmol)를 첨가하고 3시간 동안 교반하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.2 % 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 30~100 % MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 4-[6-클로

로-1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(11.2 mg, 42%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 6.8, 3.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.76 (q, J = 12.4 Hz, 1H), 1.64 - 1.41 (m, 4H). LCMS *m/z* 484.12 $[M+H]^+$.

[1402] ***화합물 13***

[1403] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]-2-플루오로-벤조산 (**13**)*

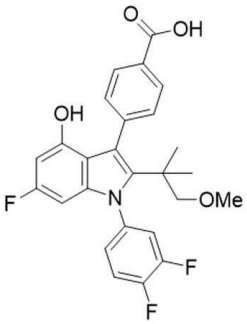


[1404]

[1405] 화합물 **13**은 화합물 1의 합성에 대해 기술된 방법에 따라 3단계에 걸쳐 **S4**로부터 제조하였다. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]-2-플루오로-벤조산(145.3 mg, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.40 (d, J = 25.5 Hz, 5H), 6.21 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 1.10 (s, 6H). LCMS *m/z* 488.08 $[M+H]^+$

[1406] ***화합물 14***

[1407] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**14**)*

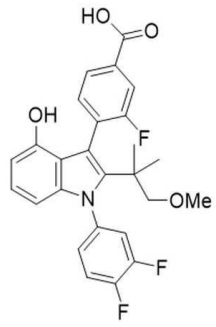


[1408]

[1409] 화합물 1의 합성에 대해 기술된 방법에 따라 3단계에 걸쳐 **S4**로부터 화합물 **14**를 제조하였다. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(124 mg, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.33 - 8.18 (m, 2H), 7.74 (ddd, J = 8.8, 4.6, 2.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (dt, J = 8.9, 3.3 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 1.10 (d, J = 2.3 Hz, 6H). LCMS *m/z* 470.4 $[M+H]^+$.

[1410] ***화합물 15***

[1411] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]-3-플루오로-벤조산 (**15**)*

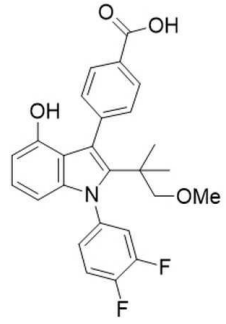


[1412]

[1413] 화합물 1의 합성에 대해 기술된 방법에 따라 3단계에 걸쳐 **S4** 및 (2-플루오로-4-메톡시-카르보닐페닐)보론산으로부터 화합물 **15**를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.12 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dddd, J = 21.0, 11.3, 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 3H), 3.05 (s, 2H), 1.12 (s, 6H). LCMS *m/z* 470.19 $[M+H]^+$.

[1414] ***화합물 16***

[1415] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**16**)*



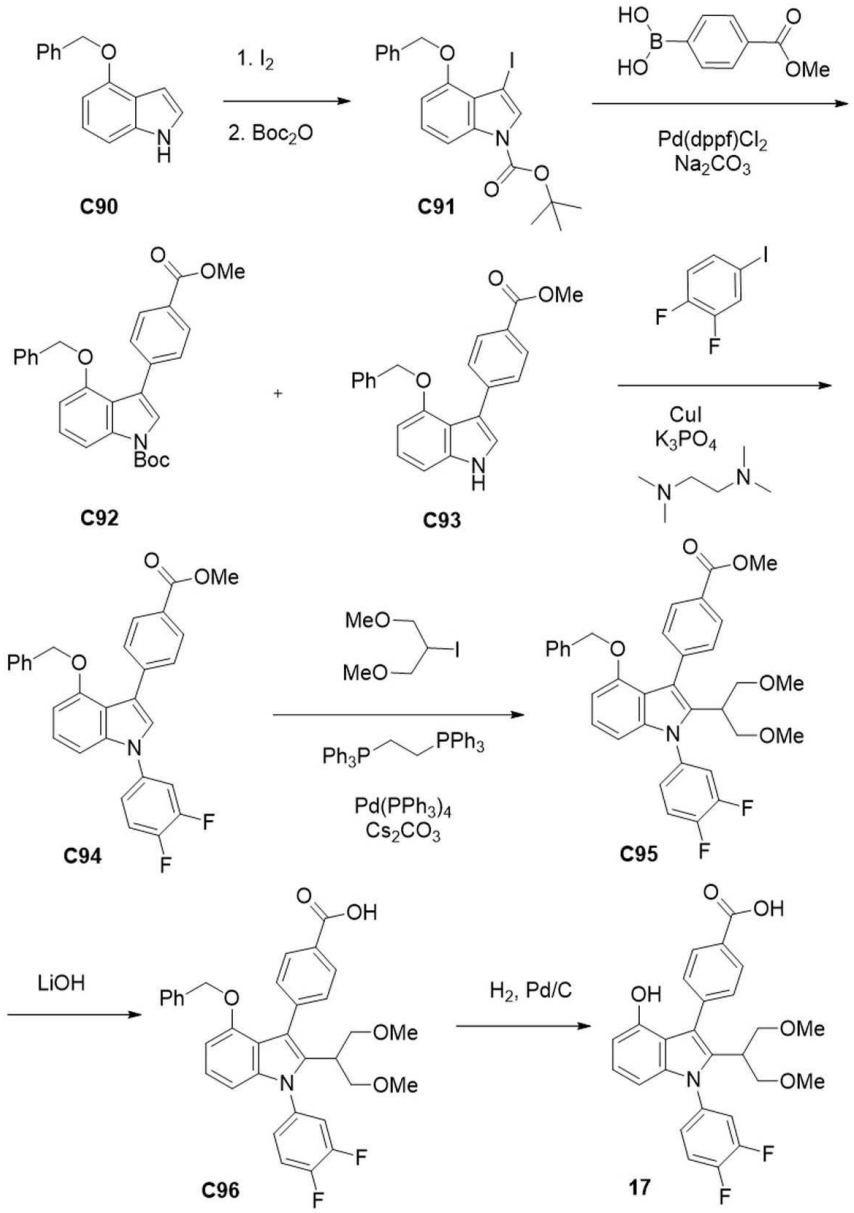
[1416]

[1417] 화합물 **16**은 화합물 1의 합성에 대해 기술된 방법에 따라 3단계에 걸쳐 **S4** 및 (4-메톡시카르보닐-페닐)보론산으로부터 제조하였다. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산

(91.5 mg, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 0.99 (d, J = 2.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 452.3 $[M+H]^+$.

[1418] ***화합물 17***

[1419] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)에틸]인돌-3-일]벤조산 (**17**)*



[1420]

[1421] *단계 1. 터트-부틸 4-벤질옥시-3-요오드-인돌-1-카르복실레이트(**C91**)의 합성*

[1422] 실온에서 DMF(25 mL) 중 4-벤질옥시-1H-인돌 **C90**(2.5 g, 11.2 mmol)에 KOH(1.6 g, 28.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 75℃로 15분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, DMF(5 mL) 중 I_2(3.1 g, 12.2 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 1% v/v NH_4OH 및 0.2% w/v 메타중아황산나트륨이 포함된 얼음물에 붓고 20분 동안 교반하였다. 여과에 의해 분홍색 고형분을 수집하고 건조시켜 4-벤질옥시-3-요오드-1H-인돌을 수득하고(3 g, 77%), 이를 추가 정제없이 사용하였다. 디클로로메탄(25 mL) 중 4-벤질옥시-3-요오드-1H-인돌(3 g, 77%) 및 boc 무수물(2.5 g, 11.5 mmol)의 용액에 DMAP(150 mg, 1.23 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 10~50% EtOAc)로 정제하여 터트-부틸 4-벤질옥시-3-요오드-인돌-1-카르복실레이트를 연갈색 고형분으로

서 수득하였다(3.3 g, 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.21 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 1.61 (s, 9H). LCMS *m/z* 450.16 $[M+H]^+$.

[1423] *단계 2. 터트-부틸 4-벤질옥시-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-1-카르복실레이트(**C92**) 및 메틸 4-(4-벤질옥시-1H-인돌-3-일)벤조에이트(**C93**)의 합성*

[1424] DMF(10 mL) 및 물(3.2 mL) 중 터트-부틸 4-벤질옥시-3-요오드-인돌-1-카르복실레이트 **C91**(1.4 g, 3.11 mmol), (4-메톡시카르보닐페닐)보론산(800 mg, 4.45 mmol), (4-메톡시카르보닐페닐)보론산(800 mg, 4.45 mmol), 및 Na_2CO_3(3.2 mL의 3 M, 9.6 mmol)의 혼합물을 5분 동안 탈기하였다. Pd(dppf)Cl_2(160 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 추가로 탈기한 다음, 마이크로웨이브에서 20분 동안 100℃로 가열하였다. 혼합물을 얼음물로 희석하고 침전물을 수집하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 N-Boc 및 NH 인돌 생성물인 터트-부틸 4-벤질옥시-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-1-카르복실레이트(**C92**) 및 메틸 4-(4-벤질옥시-1H-인돌-3-일)벤조에이트(**C93**)를 수득하였다.

[1425] N-Boc 생성물 (**C92**): 터트-부틸 4-벤질옥시-3-(4-메톡시카르보닐페닐)-인돌-1-카르복실레이트 (433 mg, 30%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.98 - 7.91 (m, 3H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.73 (s, 9H). LCMS *m/z* 458.4 $[M+H]^+$.

[1426] NH 생성물 (**C93**): 메틸 4-(4-벤질옥시-1H-인돌-3-일)벤조에이트(480 mg, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.36 (s, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 4H), 7.07 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). LCMS *m/z* 358.27 $[M+H]^+$.

[1427] *단계 3. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C94**)의 합성*

[1428] 고무 격막이 끼워진 바이알에 CuI(45 mg, 0.24 mmol), 메틸 4-(4-벤질옥시-1H-인돌-3-일)벤조에이트 **C93**(420 mg, 1.2 mmol), K_3PO_4(525 mg, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 용기를 탈기하고 아르곤으로 다시 채우고, 이 순서를 한 번 더 반복하였다. 톨루엔(6 mL)을 첨가한 다음, 아르곤 스트림 하에 1,2-디플루오로-4-요오드-벤젠(280 μL, 2.32 mmol) 및 N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민(50 μL, 0.47 mmol)을 주사기로 연속 첨가하였다. 반응 튜브를 밀봉하고, 110℃의 오일조로부터 24시간 동안 가열하면서 내용물을 교반하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 아세트산 에틸(2~3 mL)로 희석하고, 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(10~20 mL)로 추가로 용리시켰다. 여액을 농축시키고, 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~80% 아세트산 에틸)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(0.45 g, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 5H), 7.25 - 7.13 (m, 4H), 6.77 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). LCMS *m/z* 470.35 $[M+H]^+$.

[1429] *단계 4. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)에틸]인돌-3-일]벤조에이트(**C95**)*

[1430] 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C94**(105 mg, 0.22 mmol), Pd(PPh_3)$_4$(25 mg, 0.02 mmol), 3-디페닐포스파닐프로필(디페닐)포스판(13 mg, 0.032 mmol), 및 Cs_2CO_3(140 mg, 0.43 mmol)으로 채워진 바이알을 탈기하고, 질소(x 2)를 다시 채운 다음, 건식 1',1',1'-트리플루오로톨루엔(1.5 mL) 중 2-요오드-1,3-디메톡시-프로판(52 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2분 동안 교반한 후, 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 회전 증발기를 이용해 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~20% EtOAc)로 정제하여 생성물 **C95** 및 미반응 출발 물질을 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)에틸]인돌-3-일]벤조에이트(7.5 mg, 6%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 4H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.75 - 6.66 (m, 2H), 6.52 (ddd, J = 10.2, 8.1, 0.7 Hz,

2H), 4.84 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 4H), 3.06 (d, J = 5.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 572.17 $[M+H]^+$.

[1431] *단계 5. 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)에틸]인돌-3-일]벤조산(**C96**)의 합성*

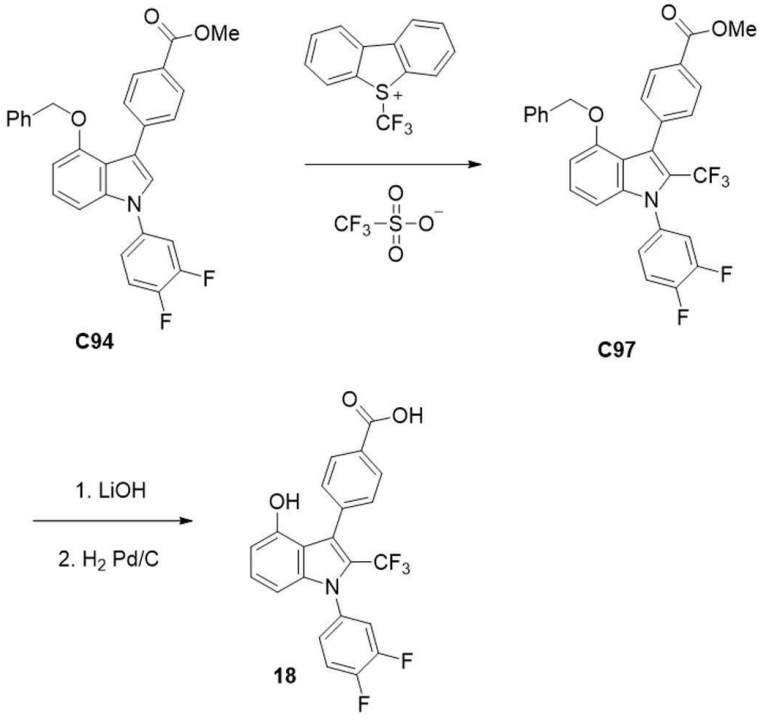
[1432] THF(250 μL) 및 MeOH(100 μL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)에틸]인돌-3-일]벤조에이트 **C95**(18 mg, 0.03 mmol)의 용액에 물(100 μL) 중 LiOH(100 μL의 1 M, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 용액을 50℃℃서 1시간 동안 교반하였다. HCl(0.2 mL)을 첨가해 반응물을 중화시키고, 농축 EtOAc(2 mL)를 첨가하고, 물(0.5 mL)과 염수(0.5 mL)로 세척하고, 건조시켜 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)에틸]인돌-3-일]벤조산(15.6 mg, 86%). LCMS *m/z* 558.44 $[M+H]^+$.

[1433] *단계 6. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)에틸]인돌-3-일]벤조산(**17**)의 합성*

[1434] THF(1 mL) 및 EtOH(1 mL) 중 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)에틸]인돌-3-일]벤조산 **C96**(15 mg, 0.03 mmol)의 용액에 탄소 상의 Pd(4 mg의 10% w/w, 0.004 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 수소화분해하였다(풍선 압력의 H_2). 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하여 촉매를 제거하였다. 여액을 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~10% MeOH)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)에틸]인돌-3-일]벤조산(11 mg, 81%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 3.35 (dt, J = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 4H), 3.09 (d, J = 2.4 Hz, 6H). LCMS *m/z* 468.37 $[M+H]^+$.

[1435] ***화합물 18***

[1436] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조산 (**18**)*



[1437]

[1438] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조에이트(**C97**)의 합성*

[1439] 바이알에 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C94**(145 mg, 0.31 mmol) 및 트리플루오로메탄설포네이트;5-(트리플루오로메틸)디벤조티오펜-5-윰(250 mg, 0.62 mmol)을 채우고, 이어서 DMF(1.5

mL) 및 NMM(80 μL, 0.73 mmol), 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(145 mg, 0.31 mmol)를 채우고, 50℃에서 밤새 교반하였다. 1 N HCl(3 mL)을 첨가하고, 수성 물질을 디클로로메탄(3 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고 정제 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~10% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조에이트(68 mg, 40%) LCMS *m/z* 538.41 $[M+H]^+$.

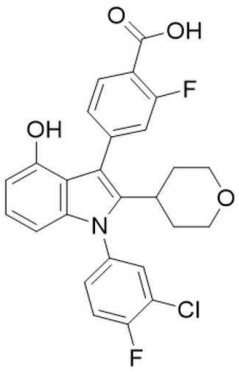
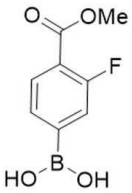
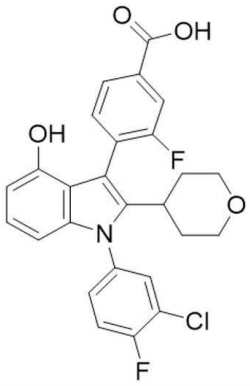
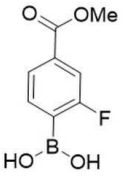
[1440] *단계 2 및 3. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조산(**18**)의 합성*

[1441] THF(300 μL) 및 MeOH(150 μL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조에이트 **C97**(20 mg, 0.03721 mmol)에 물(120 μL) 중 LiOH(120 μL의 1 M, 0.1200 mmol)를 첨가하였다. 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1M HCl(0.2 mL)을 첨가하여 반응물을 중화시킨 다음 농축시켰다. EtOAc(2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 물(0.5 mL)과 염수(0.5 mL)로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 생성물 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조산을 수득하고(16 mg, 78%), 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. THF(500 μL) 및 EtOH(500 μL) 중 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조산(18 mg, 0.03 mmol)에 탄소 상의 Pd(5 mg의 10% w/w, 0.005 mmol)를 첨가한 다음, H_2(5 mg, 2.5 mmol) 풍선을 사용해 3시간 동안 수소화분해하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하여 촉매를 제거하고 여액을 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~8% MeOH)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조산(14 mg, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.24 - 8.17 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H). LCMS *m/z* 434.52 $[M+H]^+$.

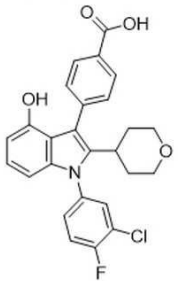
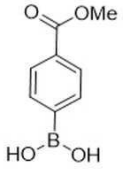
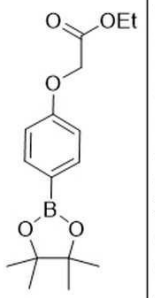
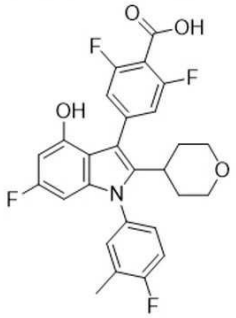
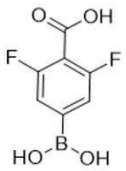
[1442] ***화합물 19~34***

[1443] 화합물 **19~34**(표 2)는, 화합물 **1~6** 또는 화합물 **12**의 제조에서 기술된 바와 같이, 스즈키 커플링을 사용하고, 수소화분해를 통해 벤질기를 제거하거나, 경우에 따라 MOM 기를 제거하고, 경우에 따라 에스테르 가수분해하여 **S6**, **S7**, 또는 **S8**로부터 제조하였다. 이들 방법에 대한 임의의 변경 사항은 표의 각주에 명시되어 있다.

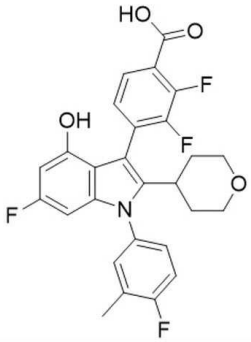
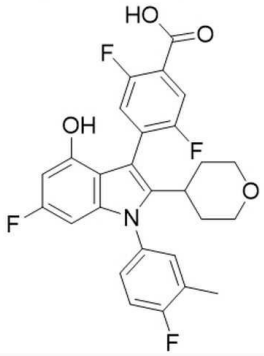
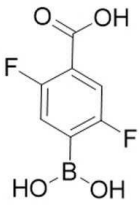
[1444] *[표 2] 화합물 19~34에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
19	**S6** 으로부터 화합물 **12**[1] 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 6.5, 2.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.2, 6.5 Hz, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.03 - 6.90 (m, 1H), 6.50 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.84 (dt, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 3.22 (ddd, J = 11.7, 4.0, 2.2 Hz, 2H), 2.87 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 1.70 (qd, J = 12.4, 4.3 Hz, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 2H). LCMS *m/z* 484.35 $[M+H]^+$.
20	**S6** 화합물 **12** 로부터 [1] 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 21.0, 7.1 Hz, 2H), 7.29 (dt, J = 8.1, 4.4 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 14.8, 8.0 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 12.2, 5.9 Hz, 2H), 3.11 (td, J = 11.4, 4.3 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.68 - 1.47 (m, 4H). LCMS *m/z* 434.52 $[M+H]^+$

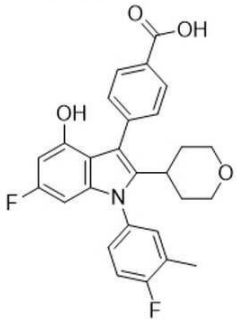
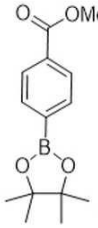
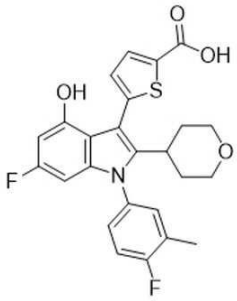
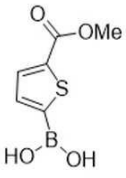
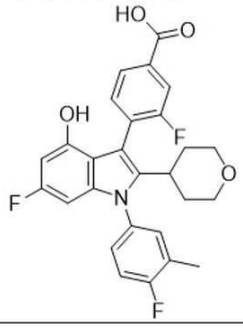
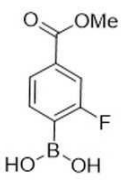
[1445]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; **LCMS m/z** [M+H]$^+$
21	**S6** 으로부터 화합물 **12** 의 경우 [1] 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 19.0, 10.8 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.84 - 1.63 (m, 1H), 1.59 (d, J = 13.1 Hz, 2H). LCMS *m/z* 466.3 [M+H]$^+$.
22	**S7** 로부터 방법에 대해서는 각주 참조 [2,3] 		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 (s, 1H), 9.56 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.36 (dddd, J = 28.3, 17.4, 8.3, 5.1 Hz, 3H), 6.90 - 6.73 (m, 2H), 6.17 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.99 (dt, J = 9.5, 1.7 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.67 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.70 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.65 - 1.21 (m, 4H). LCMS *m/z* 512 [M+H]$^+$.
23	**S7** 로부터 방법에 대해서는 각주 참조 [2,3] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.94 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.32 (ddd, J = 8.2, 4.6, 2.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.26 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.06 (td, J = 11.7, 2.2 Hz, 2H), 2.80 (ddt, J = 11.8, 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.64 - 1.45 (m, 4H). LCMS *m/z* 500.0 [M+H]$^+$.

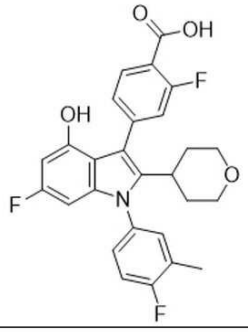
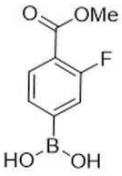
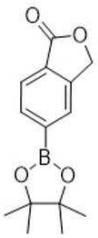
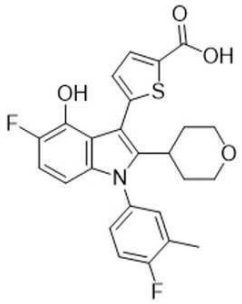
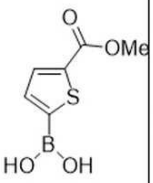
[1446]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
24	**S7** 로부터 방법에 대해서는 각주 참조 [2] 		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 7.54 - 7.25 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.23 (dd, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 5.99 (dt, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.02 (q, J = 10.3, 8.6 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.65 - 1.40 (m, 4H). LCMS *m/z* 500.0 $[M+H]^+$.
25	**S7** 로부터 방법에 대해서는 각주 참조 [2] 		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 6.23 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.99 (dt, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.03 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.53 (dd, J = 34.6, 9.6 Hz, 4H). LCMS *m/z* 500.0 $[M+H]^+$.

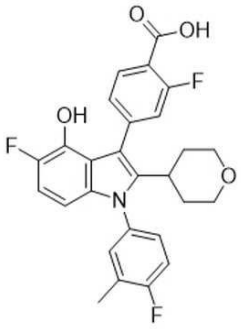
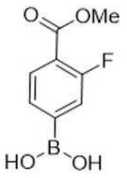
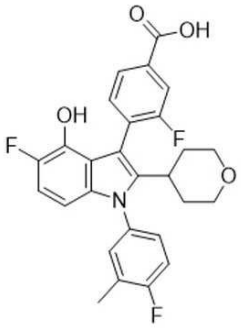
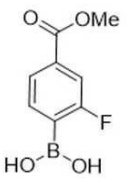
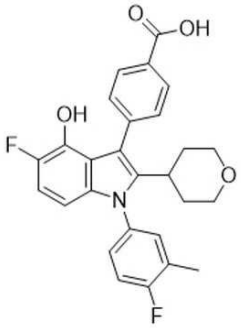
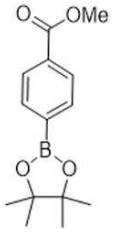
[1447]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
26	**S7** 로부터 방법에 대해서는 각주 참조 [2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 6.8, 3.5 Hz, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 6.25 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 4H). LCMS *m/z* 464.0 $[M+H]^+$.
27	**S7** 로부터 방법에 대해서는 각주 참조 [2,3] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.26 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.90 - 2.68 (m, 1H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.61 (q, J = 10.7, 10.1 Hz, 4H). LCMS *m/z* 470.0 $[M+H]^+$.
28	**S7** 로부터 방법에 대해서는 각주 참조 [4,5] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 4H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.00 (dt, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.01 (dt, J = 11.5, 9.2 Hz, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.66 - 1.36 (m, 4H). LCMS *m/z* 482.1 $[M+H]^+$

[1448]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
29	**S7** 로부터 방법에 대해서는 각주 참조 [2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 6.26 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.03 (td, J = 11.4, 3.0 Hz, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.61 - 1.46 (m, 4H). LCMS *m/z* 482.0 $[M+H]^+$
30	방법에 대해서는 각주 참조 [6,7,8] 		^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.86 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.40 - 7.12 (m, 3H), 6.17 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.74 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.14 (td, J = 11.4, 3.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.38 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.77 - 1.49 (m, 4H). LCMS *m/z* 476.22 $[M+H]^+$
31	S8 로부터 [2,9] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 7.61 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.08 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.05 (td, J = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.72 - 1.55 (m, 4H). LCMS *m/z* 470.0 $[M+H]^+$

[1449]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
32			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 - 9.25 (m, 1H), 7.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.23 (m, 5H), 6.90 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.04 (td, J = 11.4, 3.1 Hz, 2H), 2.82 (tt, J = 9.9, 4.4 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.58 (s, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 2H). LCMS *m/z* 482.0 [M+H]$^+$
33			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 4H), 6.88 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.21 (ddd, J = 8.8, 3.5, 1.9 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 3.02 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 0H), 2.35 - 2.28 (m, 3H), 1.64 - 1.42 (m, 4H). LCMS *m/z* 482.0 [M+H]$^+$
34			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.02 (td, J = 11.7, 11.2, 4.0 Hz, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.54 (dt, J = 12.3, 6.7 Hz, 4H). LCMS *m/z* 464.0 [M+H]$^+$

[1450]

[1451] [1] 실리카 겔 크로마토그래피(용리액: 디클로로메탄 중 0~100% MeOH)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1452] [2] 스즈키 조건: 90℃에서 DMF 중 Pd(dppf)Cl_2, Na_2CO_3.

[1453] [3] 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~95% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1454] [4] 스즈키 조건: 80℃에서 DME 중 $Pd_2(dba)_3$, SPhos, CsF.

[1455] [5] 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 10~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1456] [6] 화합물 **30**은 S7 6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌의 MOM 보호된 변이체로부터 제조하였다. 6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-

(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌은 MOM 보호에 이어서 요오드화에 의해 C37로부터 제조하였다.

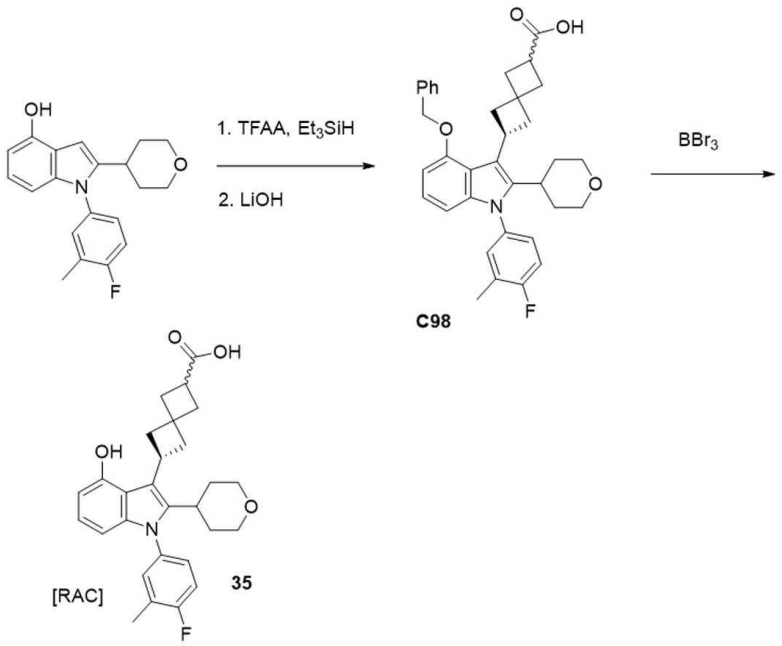
[1457] [7] 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~100% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1458] [8] 스즈키 조건: 90℃에서 DMF 중 $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3. 60℃에서 1,4-디옥산 중 HCl로 MOM 기의 제거.

[1459] [9] 생성물을 9:1 헵탄:EtOAc로 분쇄한 다음 여과하고 건조시켰다.

[1460] ***화합물 35***

[1461] *6-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 [RAC](35)*



[1462]

[1463] *단계 1. 6-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산(C98)의 합성*

[1464] 톨루엔(3 mL) 중 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(500 mg, 1.203 mmol) 및 메틸 2-옥소스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트(1.21 g, 7.2 mmol)의 용액에 Et_3SiH(1.15 mL, 7.2 mmol)에 이어서 TFA(556 μL, 7.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 85℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 3일 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, THF(2 mL), MeOH(1 mL), 및 물(1 mL)에 용해시키고, LiOH(265 mg, 11.07 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 1 M 수성 HCl로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~10% MeOH)를 통해 정제하였다. 6-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산(463 mg, 70%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dddd, J = 15.7, 7.5, 5.3, 2.6 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 3.32 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 3.05 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 2.89 (ddt, J = 20.8, 15.8, 7.3 Hz, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 3H), 2.55 - 2.45 (m, 4H), 2.35 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 1.96 (ddd, J = 11.6, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 12.9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 554.0 $[M+1]^+$.

[1465] *단계 2. 6-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 [RAC](35)*

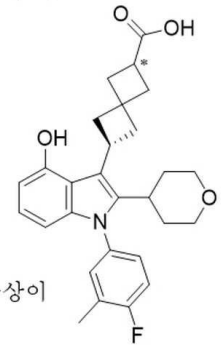
[1466] 디클로로메탄(1 mL) 중 6-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산(60 mg, 0.11 mmol)의 용액에 디클로로메탄 중 BBr_3(120 μL의 1 M, 0.12 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물로 희석한 다음, 유기층을 제거하고, 농축시켜 건조시키고, 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 0.1% TFA가 포함된 물 중 5~80% MeCN)로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~8% MeOH)를 통해 정제하여 생성물을 수득하였다. 6-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산(5 mg, 9%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.21 - 7.00 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.47 - 6.41 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.16 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 2.99 - 2.77 (m, 3H), 2.60 - 2.27 (m, 5H), 2.27 - 2.05 (m, 2H), 1.62 (d, J = 14.1 Hz, 4H), 1.28 (s, 2H). LCMS *m/z* 464.0 $[M+1]^+$.

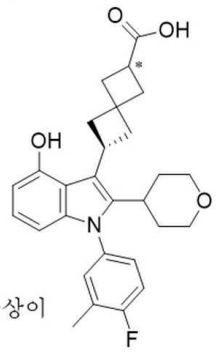
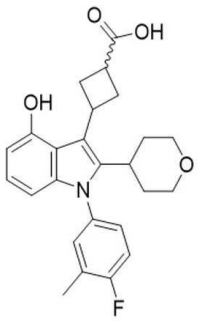
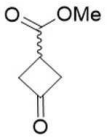
[1467] ***화합물 36~41***

[1468] 화합물 **36~41**은, 화합물 **65**의 제조에서 기술된 바와 같이, 트리플루오로아세트산 중 트리에틸실란을 이용한 환원성 알킬화에 의해 **S9**로부터 제조하였다. 에스테르 가수분해 및 수소화분해에 의해 벤질기를 제거하여 생성물을 수득하였다. 벤질기 제거는 수소 가스로 수행하거나, 수소 공급원으로서 포름산암모늄을 사용하여 수행하였다.

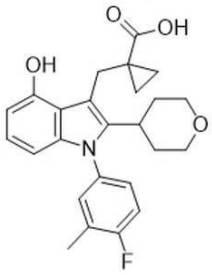
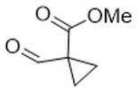
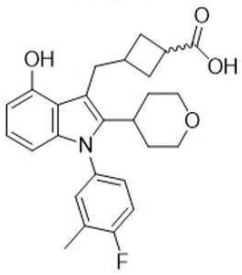
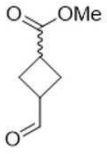
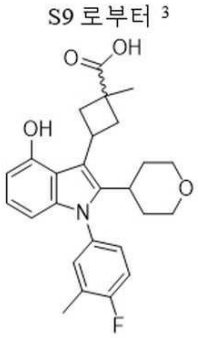
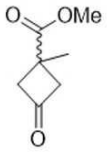
[1469] *[표 3] 화합물 **36~41**에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

[1470]

화합물	방법/생성물	알데히드 또는 케톤	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
36	**S9** 로부터 [1]  [거울상이]		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.08 (ddd, J = 8.1, 4.5, 2.6 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 3H), 3.38 - 3.20 (m, 3H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.52 - 2.33 (m, 7H), 2.24 (td, J = 10.1, 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H). LCMS *m/z* 464.0 $[M+H]^+$

화합물	방법/생성물	알데히드 또는 케톤	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
37	S9 로부터 [1]  [거울상이		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.04 (ddd, J = 8.1, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 3H), 3.36 - 3.23 (m, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.83 (tt, J = 12.5, 3.7 Hz, 1H), 2.50 - 2.31 (m, 7H), 2.21 (ddt, J = 11.1, 8.9, 4.0 Hz, 1H), 2.08 (dddt, J = 16.7, 12.7, 8.6, 3.9 Hz, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 2H). LCMS *m/z* 464.0 $[M+H]^+$
38	S9 로부터 [2] 		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.12 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.71 (ddd, J = 13.6, 8.2, 7.6 Hz, 1H), 6.33 (ddd, J = 20.5, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.13 (ddd, J = 15.8, 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.17 - 2.98 (m, 3H), 2.89 - 2.67 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.24 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.54 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.14 (s, 4H). LCMS *m/z* 424.0 $[M+H]^+$

[1471]

화합물	방법/생성물	알데히드 또는 케톤	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
39	S9 로부터 [2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.19 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.73 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 0.91 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 0.66 (s, 2H). LCMS *m/z* 424.0 $[M+H]^+$
40	S9 로부터 [3] 		LCMS *m/z* 438.0 $[M+H]^+$ NMR 없음-흐름 필요함
41	S9 로부터 [3] 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.21 - 7.04 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.35 (q, J = 11.2, 9.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 2.56 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.64 (d, J = 13.4 Hz, 2H). LCMS *m/z* 438.0 $[M+H]^+$

[1472]

[1473] [1.] 화합물 **36** 및 **37**은 화합물 **35**에 대해 기술된 바와 같이 **S9**로부터 제조하였다. 화합물 **35**를 키랄 SFC에 의해 이의 구성 이성질체로 분리하여 화합물 **36** 및 **37**을 수득하였다.

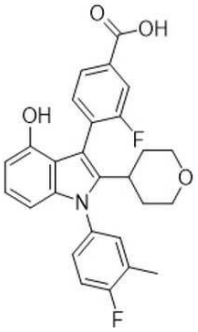
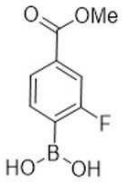
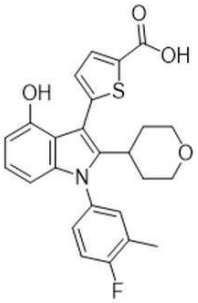
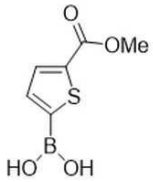
[1474] [2.] EtOH 중 Pd/C 및 포름산암모늄으로 벤질기 제거

[1475] [3.] 화합물 35의 제조에 대해 기술된 바와 같이, BBr_3으로 벤질기를 제거하였다.

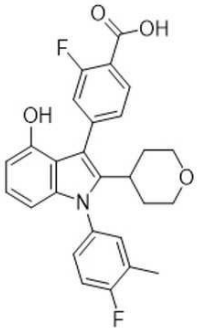
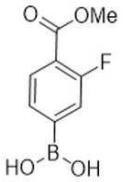
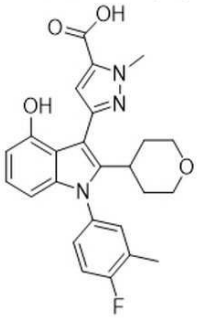
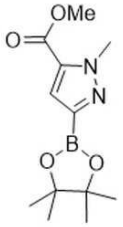
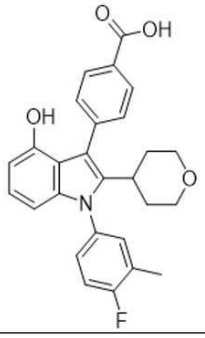
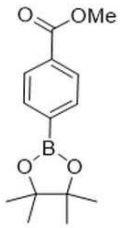
[1476] ***화합물 42~46***

[1477] 화합물 **42~46**는 화합물 1의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 **S10**으로부터 제조하였다.

[1478] *[표 4] 화합물 42~46에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
42	화합물 **1**의 경우 **S10**으로부터 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (q, J = 6.9, 6.4 Hz, 1H), 7.14 (tt, J = 12.8, 5.9 Hz, 3H), 6.84 (q, J = 7.3, 6.7 Hz, 1H), 6.34 (dt, J = 14.1, 6.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.10 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.58 (qd, J = 13.0, 7.1 Hz, 4H). LCMS *m/z* 464.37 $[M+H]^+$.
43	**S10**으로부터 화합물 **1**의 경우 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 7.49 - 7.29 (m, 4H), 6.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.05 (td, J = 11.7, 2.2 Hz, 2H), 2.85 (td, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.69 (qd, J = 12.3, 4.3 Hz, 2H), 1.57 (t, J = 10.3 Hz, 2H). LCMS *m/z* 452.0 $[M+H]^+$.

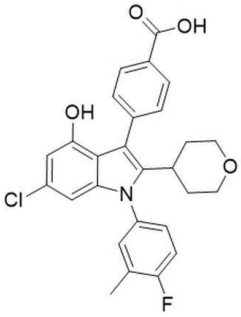
[1479]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
44	화합물 **1**의 경우 **S10**으로부터 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.92 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 6.89 (dt, J = 15.1, 7.9 Hz, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 6.38 - 6.28 (m, 1H), 3.75 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.13 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.31 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 1.65 (qt, J = 12.3, 6.5 Hz, 2H), 1.50 (s, 2H). LCMS *m/z* 464.37 [M+H]$^+$.
45	화합물 **1**의 경우 **S10**으로부터 		LCMS *m/z* 450.0 [M+H]$^+$.
46	화합물 **1**의 경우 **S10**으로부터 		LCMS *m/z* 446.1 [M+H]$^+$.

[1480]

[1481] ***화합물 47***

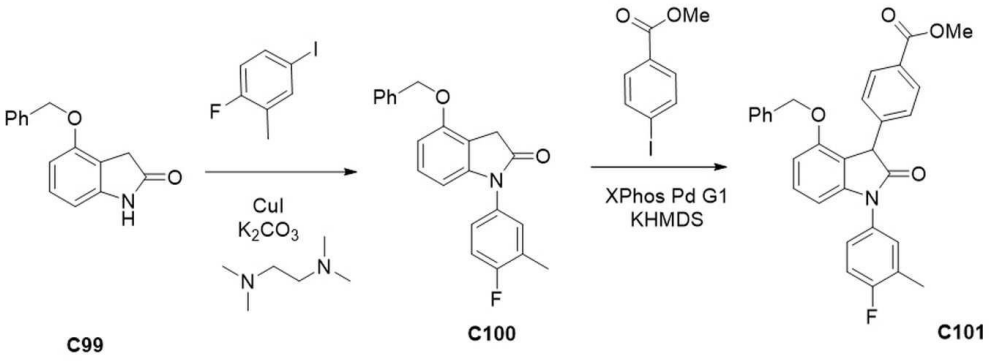
[1482] *4-(6-클로로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-4-하이드록시-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-3-일)벤조산 (**47**)*

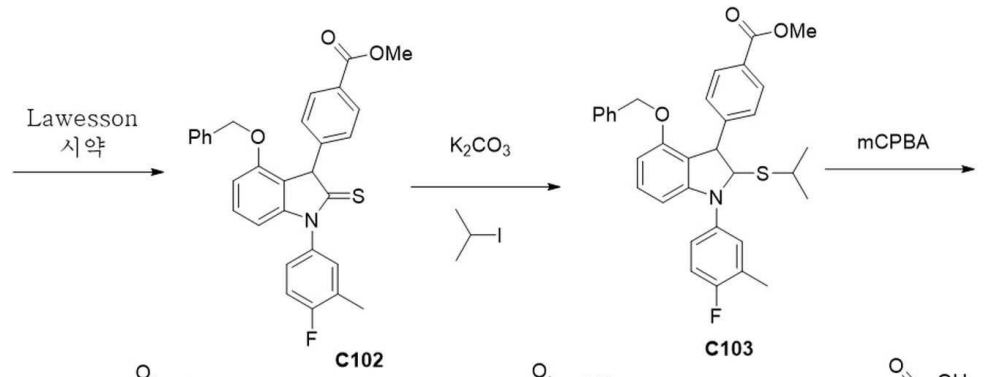
[1483] 

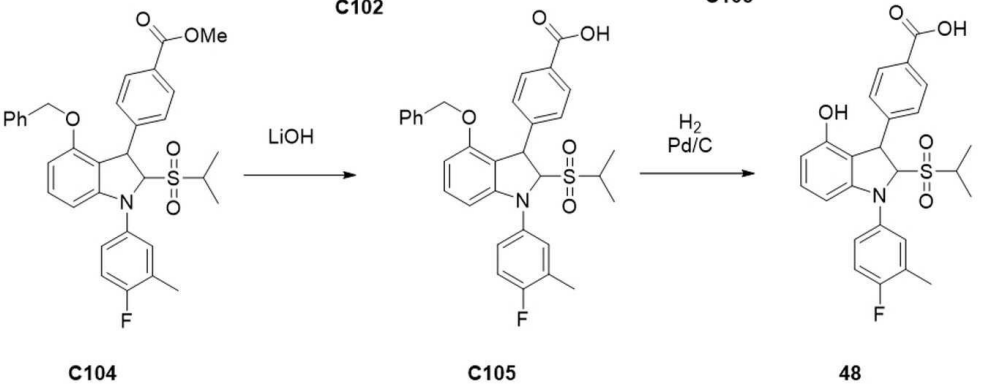
[1484] 화합물 47은 6-클로로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-메톡시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌로부터 제조하였다. 6-클로로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-메톡시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌은 S7의 제조에서 C36의 합성에 대해 기술된 바와 같이, 3단계에 걸쳐 1-브로모-5-클로로-2-요오드-3-메톡시-벤젠으로부터 제조하였다. C37의 제조에서 기술된 방법을 사용하여 기술된 바와 같이, N-요오드숙신이미드로 요오드화하고, 스즈키 커플링하고, 마지막으로 AlCl3 및 옥탄-티올을 사용하여 메틸 에스테르 및 메톡시기를 제거하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 40~100% MeCN)로 정제하여 화합물 47을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 6.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.01 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.61 - 1.40 (m, 4H). LCMS *m/z* 479.99 $[M+H]^+$.

[1485] ***화합물 48***

[1486] *4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필설포닐-인돌-3-일]벤조산 (48)*







[1487]

[1488] *단계 1. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)인돌린-2-온(C100)의 합성*

[1489] 바이알에 4-벤질옥시인돌린-2-온 C99(1 g, 4.18 mmol), CuI(80 mg, 0.42 mmol), 1-플루오로-4-요오드-2-메틸-벤젠(1.18 g, 5.0 mmol), N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민(90 μL, 0.85 mmol), K_2CO_3(1.27 g, 9.19 mmol), 및 MeCN(20 mL)을 채웠다. 반응물을 질소 분위기 하에 80℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하

고, (디클로로메탄으로 세척하면서) Celite® 통해 여과한 다음, 농축시켰다. 여액을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~20% MeOH)로 정제하였다. 헵탄을 생성물에 첨가하고, 여과에 의해 수집된 옅은 주황색 고형분을 수집하여 생성물을 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)인돌린-2-온(900 mg, 62%). 그런 다음, 생성물을 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.2% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 0~100% MeCN)로 추가로 정제하여 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)인돌린-2-온을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.56 - 7.34 (m, 5H), 7.27 - 7.11 (m, 4H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.44 - 6.36 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.35 (d, J = 2.1 Hz, 3H).

[1490] *단계 2. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-옥소-인돌린-3-일]벤조에이트(**C101**)의 합성*

[1491] 바이알에 4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)인돌린-2-온 **C100**(80 mg, 0.23 mmol), 메틸 4-브로모벤조에이트(55 mg, 0.26 mmol), XPhos Pd G1(10 mg, 0.014 mmol), 및 THF(2 mL)를 채웠다. KHMDS(500 μL의 0.5 M, 0.25 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 80℃로 가열하였다. 포화 수성 NH_4Cl과 물을 첨가하고 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc(x 2)로 추출하고, 합쳐진 유기물을 농축시켜 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-옥소-인돌린-3-일]벤조에이트(110.9 mg, 100%). LCMS *m/z* 482.07 $[M+H]^+$.

[1492] *단계 3. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-티옥소-인돌린-3-일]벤조에이트(**C102**)의 합성*

[1493] THF(2 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-옥소-인돌린-3-일]벤조에이트 **C101**(63 mg, 0.13 mmol)의 용액에 Lawesson 시약(58 mg, 0.14 mmol)을 첨가하고 50℃에서 가열한 다음, 70℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~75% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-옥소-인돌린-3-일]벤조에이트(52 mg, 80%). LCMS *m/z* 498.09 $[M+H]^+$.

[1494] 단계 4. *메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필설파닐-인돌-3-일]벤조에이트(**C103**)의 합성*

[1495] 아세톤(4 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-티옥소-인돌린-3-일]벤조에이트 **C102**(52 mg, 0.10 mmol)의 용액에 탄산칼륨(17 mg, 0.12 mmol)에 이어서 2-요오드프로판(11 μL, 0.11 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 농축시킨 다음, EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 재추출하였다. 합쳐진 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축시키고, 추가 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필설파닐-인돌-3-일]벤조에이트(56 mg, 99%). LCMS *m/z* 540.12 $[M+H]^+$.

[1496] *단계 5. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필설포닐-인돌-3-일]벤조에이트(**C104**)의 합성*

[1497] 디클로로메탄(2 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필설파닐-인돌-3-일]벤조에이트 **C103**(56 mg, 0.10 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산(56 mg, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 포화 수성 중탄산 나트륨 용액을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하고, 합쳐진 유기층을 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~75% EtOAc)로 정제하여 생성물을 황색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필설포닐-인돌-3-일]벤조에이트(10 mg, 17%). LCMS *m/z* 572.07 $[M+H]^+$.

[1498] *단계 6. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필설포닐-인돌-3-일]벤조산(**C105**)의 합성*

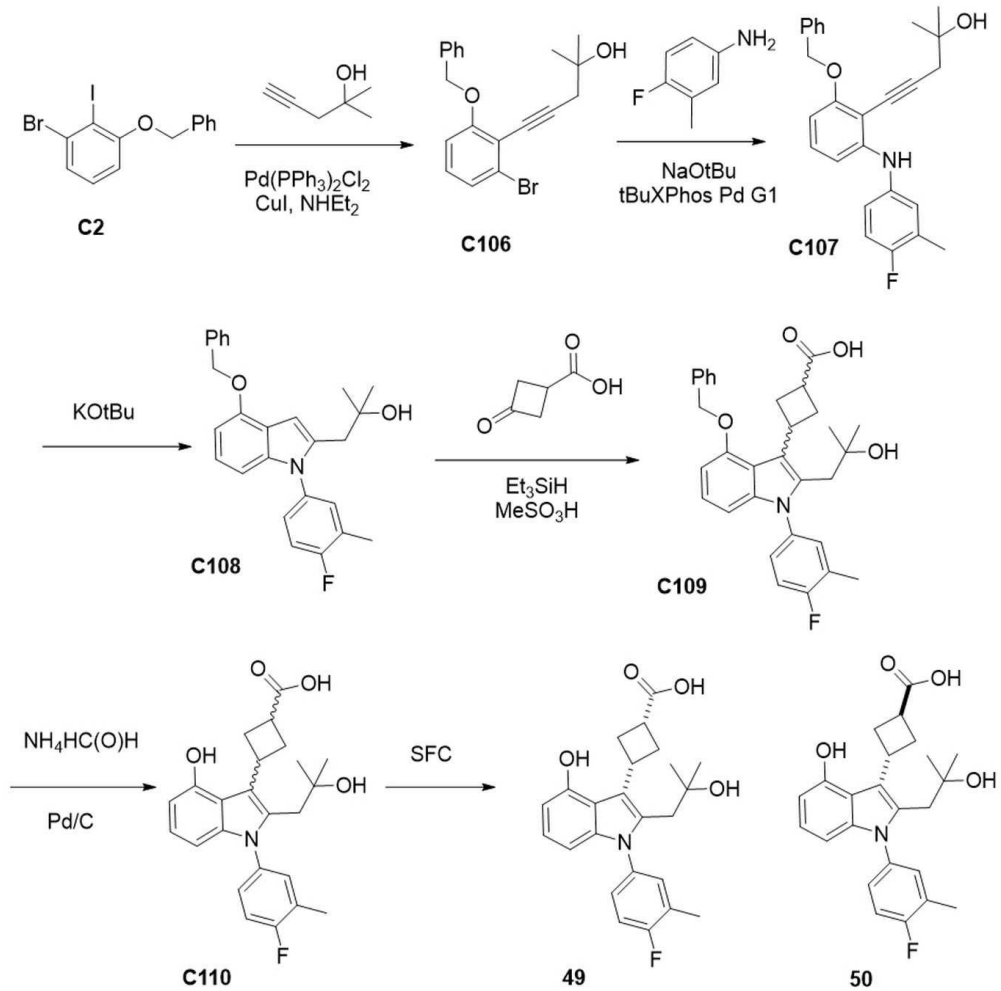
[1499] THF(1.5 mL) 및 MeOH(0.25 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필설포닐-인돌-3-일]벤조에이트 **C104**(10 mg, 0.017 mmol)의 용액에 LiOH(500 μL의 1 M, 0.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80℃℃서 가열하였다. HCl(400 μL의 2 M, 0.8 mmol)을 첨가한 다음, EtOAc(x 3)로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 이를 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필설포닐-인돌-3-일]벤조산(9.7 mg, 99%) LCMS *m/z* 558.07 $[M+H]^+$.

[1500] *단계 7. 4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필설포닐-인돌-3-일]벤조산 (**48**)*

[1501] MeOH(3 mL) 중 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필설포닐-인돌-3-일]벤조산 **C105**(9.7 mg, 0.02 mmol)의 용액을 수소 가스의 분위기 하에 10% Pd/C(10 mg, Degussa, 습식)의 존재 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 세척하면서 Celite®를 통해 여과하였다. 여액을 농축시킨 다음, 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.2% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 0~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필설포닐-인돌-3-일]벤조산 (1.5 mg, 18%). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 7.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 2.73 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 468.12 $[M+H]^+$.

[1502] ***화합물 49 및 화합물 50***

[1503] *3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)인돌-3-일]시클로부탄카르복시산 [시스] (**49**) 및 3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)인돌-3-일]시클로부탄카르복시산 [트랜스] (**50**)*



[1504]

[1505] *단계 1. 5-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-2-메틸-펜트-4-인-2-올(**C106**)의 합성*

[1506] 화합물 ***C106***은 **S4**의 합성 중 **C17**의 합성에서 기술된 바와 같이 소나가시라 커플링 조건을 사용하여 1-벤질옥시-3-브로모-2-요오드-벤젠 **C2**(3.51 g, 9.02 mmol) 및 2-메틸펜트-4-인-올로부터 제조하였다. 디에틸아민을 염기로서 사용하였다. 생성물을 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~95% MeCN)로 정제하였다. 물 중 생성물을 아세트산 에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 합치고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 생성물을 황색이 도는 갈색 고형분으로서 수득하였다. 5-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-2-메틸-펜트-4-인-2-올(2.01 g, 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.40 - 7.20

(m, 5H), 7.11 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.27 (s, 6H).

[1507] *단계 2. 5-[2-벤질옥시-6-(4-플루오로-3-메틸-아닐리노)페닐]-2-메틸-펜트-4-인-2-올 (**C107**)의 합성*

[1508] 화합물 **C107**은 **S7**의 합성에 대해 기술된 방법을 사용하여 5-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)-2-메틸-펜트-4-인-2-올(2.01 g, 5.60 mmol) **C106**을 4-플루오로-2-메틸-아닐린과 결합시켜 제조하였다. tBuXPhos Pd G1 촉매를 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~25% EtOAc)로 정제하여 생성물을 **C107**을 고리화된 인돌 생성물 **C108**과의 혼합물로서 수득하였다. 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다.

[1509] *단계 3. 1-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로판-2-올(**C108**)의 합성*

[1510] 2-MeTHF(20 mL) 중 이전 반응으로부터의 **C107** 및 **C108**의 혼합물(2.26 g, 5.60 mmol)에 KotBu(5.6 mL의 1 M, 5.6 mmol)를 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 아세트산 에틸과 물을 첨가한 다음, 염수(20 mL)와 포화 염화암모늄을 첨가하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~100% 아세트산 에틸)로 정제하여 생성물을 수득하였다(NMR에 의한 약 80% 순도). 생성물을 추가 정제없이 후속 반응에 사용하였다. 1-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로판-2-올(980 mg, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 3H), 7.13 (td, J = 5.6, 3.0 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.71 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.12 (d, J = 1.6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 404.27 $[M+H]^+$.

[1511] *단계 4. 3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)인돌-3-일]시클로부탄카르복시산(**C109**)의 합성*

[1512] 디클로로에탄(500 μL) 중 1-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로판-2-올(**C108**)(95 mg, 0.24 mmol) 및 3-옥소시클로부탄카르복시산(67 mg, 0.59 mmol)의 혼합물에 메탄설폰산(26 μL, 0.40 mmol)을 첨가한 다음 트리에틸실란(94 μL, 0.59 mmol)을 첨가하고, 생성된 어두운색 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(12 g 컬럼. 구배: 헵탄 중 10~100% EtOAc)로 정제하여 생성물 **C109** 3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)인돌-3-일]시클로부탄카르복시산을 담황색 오일로서 수득하고(58 mg, 49%), 이를 추가 정제없이 다음 단계로 진행시켰다. LCMS *m/z* 502.56 $[M+H]^+$. 스피로시클릭 부산물 9-벤질옥시-5-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3,3-디메틸-스피로[4H-피라노[4,3-b]인돌-1,3'-시클로부탄]-1'-카르복시산(58 mg, 49%)도 관찰되었다. LCMS *m/z* 500.58 $[M+H]^+$.

[1513] *단계 5. 3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)인돌-3-일]시클로부탄카르복시산(**49**) 및 3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)인돌-3-일]시클로부탄카르복시산(**50**)의 합성*

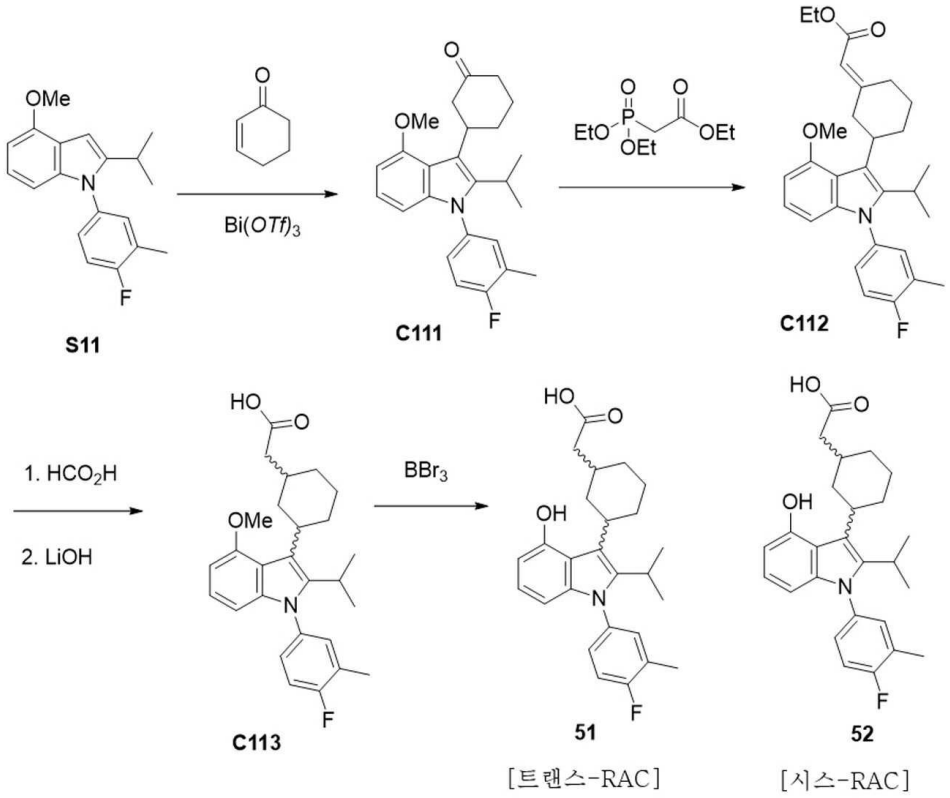
[1514] 플라스크에 3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)인돌-3-일]시클로부탄카르복시산 **C109**(58 mg, 0.12 mmol), 포름산 암모늄(100 mg, 1.58 mmol), 10% Pd/C(습식, Degussa형, 약 50 mg), 및 EtOH(4 mL)를 채우고, 과압을 피하기 위해 풍선을 부착한 상태로 실온에서 30분 동안 교반하였다.

[1515] 반응 혼합물을 MeOH로 보조하며 Celite®를 통해 여과한 다음 농축시켰다. 물과 디클로로메탄을 첨가하고 층을 분리하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제(4g 컬럼. 구배: 디클로로메탄 중 0~10% MeOH)로 정제하여 라세미 혼합물 **C110**을 수득하였다. 혼합물을 SFC 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼: Phenomenex Lux® 셀룰로오스-2, 20 x 250 mm. 이동상: 40% MeOH(5 mM 암모니아 함유), 60% CO_2. 유속: 75 mL/분. SFC 크로마토그래피로 시스 생성물 **49** 및 트랜스 생성물 **50**을 수득하였다. 3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)인돌-3-일]시클로부탄카르복시산 **49**(3.2 mg, 6%). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.22 - 7.06 (m, 3H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 6.42 (td, J = 7.9, 0.8 Hz, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 2H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). LCMS *m/z* 412.15 $[M+H]^+$. 3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)인돌-3-일]시클로부탄카르복시산 **50**(2.3 mg, 4%). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.21 - 7.07 (m, 3H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.45 (ddd, J = 17.5, 7.9, 0.9 Hz, 2H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.49

(tt, J = 9.5, 2.4 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H). LCMS *m/z* 412.19 $[M+H]^+$.

[1516] ***화합물 51 및 화합물 52***

[1517] *2-[3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]시클로헥실]아세트산 [트랜스-RAC] (**51**) 및 2-[3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]시클로헥실]아세트산 [시스-RAC] (**52**)*



[1518]

[1519] *단계 1. 3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]시클로헥사논(**C111**)의 합성*

[1520] CH_3CN(10 mL) 중 1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌 **S11**(630 mg, 2.10 mmol) 및 시클로헥스-2-엔-1-온(310 mg, 3.23 mmol)의 교반 현탁액에 비스무트 2-메틸프로판-2-설포네이트(315 mg, 0.51 mmol)를 실온에서 1.5시간 동안 첨가하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제 생성물을 EtOAc(10 mL)에 용해시키고 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(구배: 0~40% EtOAc/헵탄)로 정제하여 3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]시클로헥사논을 백색 거품으로서 수득하였다(560 mg, 67%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.20 - 7.02 (m, 3H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.54 - 3.32 (m, 2H), 3.05 - 2.87 (m, 1H), 2.63-2.62 (m, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 3H), 2.40 - 2.27 (s, 3H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 2H), 1.28 (dt, J = 7.3, 1.8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 394.51 $[M+H]^+$.

[1521] *단계 2. 에틸 (2E)-2-[3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]시클로헥실리덴]아세테이트(**C112**)의 합성*

[1522] THF(10 mL) 중 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(570 μL, 2.87 mmol)의 용액에 KotBu(300 mg, 2.67 mmol)를 실온에서 30분 동안 첨가하였다. THF(5 mL) 중 3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]시클로헥사논 **C111**(480 mg, 1.21 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고 잔류물을 물(10 mL)에 용해시켰다. 수성층을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 생성물 에틸 (2E)-2-[3-[1-(4-플루오

로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]시클로헥실리덴]아세테이트를 백색 거품으로서 수득하였다(504 mg, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.18 - 7.08 (m, 3H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.59 - 6.55 (m, 1H), 6.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.28 (dt, J = 39.3, 12.7 Hz, 2H), 3.04 - 2.82 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.36 (m, , 2H), 2.29 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.16 - 1.91 (m, 2H), 1.78 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.37 - 1.22 (m, 9H). LCMS *m/z* 463.68 $[M+H]^+$.

[1523] *단계 3.* 2-[3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]시클로헥실]아세트산(***C113***)*의 합성*

[1524] **파트 A.** 질소로 퍼징한 EtOH(10 mL) 중 에틸 (2E)-2-[3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]시클로헥실리덴]아세테이트 **C112**(460 mg, 0.99 mmol)의 교반 용액에 포름산 암모늄(625 mg, 9.91 mmol)을 첨가하였다. 용액을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축시키고, 미정제 생성물을 EtOAc(10 mL)에 용해시키고 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 에틸 2-[3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]시클로헥실]아세테이트를 수득하였다(440 mg, 95%)(LCMS에 의하면 약 1:1 (시스/트랜스) 비율).

[1525] **파트 B.** MeOH(7 mL), THF(2 mL), 및 H_2O(1 mL) 중 에틸 2-[3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]시클로헥실]아세테이트(440 mg)의 교반 용액에 LiOH(240 mg, 10.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 물(5 mL)에 용해시키고 6 M HCl로 산성화시켰다. 수성층을 EtOAc(2 x 5 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고 농축시켜 2-[3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]시클로헥실]아세트산을 백색 고형분으로서(시스 및 트랜스(1:1) 혼합물로서) 수득하였다(400 mg, 81%).

[1526] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.08 - 6.94 (m, 3H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.13 - 3.96 (m, 2H), 3.88 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 3.00 -2.97(m, J = 7.4 Hz, 1H), 2.86-2.84(m, 1H), 2.58 - 2.41 (m, 2H), 2.25 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.21 - 2.04 (m, 2H), 1.98 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.32 (m, 4H), 1.25-1.16 (m, 9H). LCMS *m/z* 438.61 $[M+H]^+$.

[1527] *단계 4. 2-[(1S,3R)-3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]시클로헥실]아세트산 및 2-[(1R,3R)-3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]시클로헥실]아세트산의 합성*

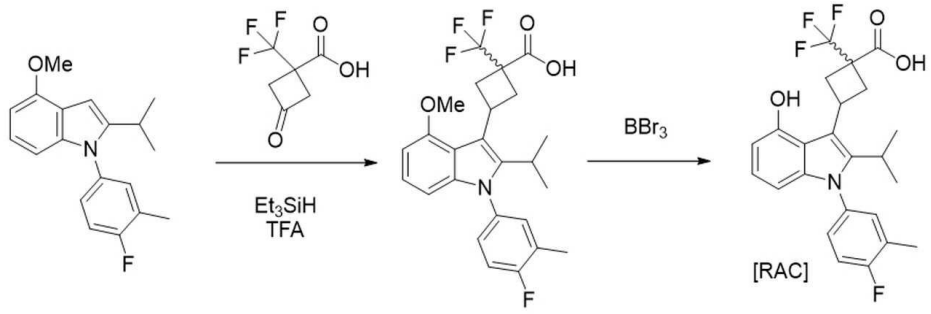
[1528] 0℃℃서, 디클로로메탄(6 mL) 중 2-[3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]시클로헥실]아세트산 **C113**(454 mg, 0.91 mmol)(시스/트랜스)의 혼합물의 교반 용액에 BBr_3(3 mL의 1 M, 3.0 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 역상 HPLC [방법: C18 Waters Sunfire 컬럼(30 x 150 mm, 5미크론). 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 H_2O 중 MeCN]로 정제하여 라세미 트랜스 이성질체 **51** 및 라세미 시스 이성질체 **52**를 수득하였다.

[1529] 트랜스 이성질체 화합물 **51**은 더 극성인 생성물이었다. 2-[3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]시클로헥실]아세트산 [트랜스-RAC] (62 mg, 16%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.38 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.13 (brs, 1H), 2.85 (brs, 1H), 2.53-2.51(m,2H), 2.49 - 2.32 (m, 2H), 2.31(d, J = 4 Hz, 3H), 2.1 (s, 2H), 1.59-1.41 (m, 4H), 1.27-1.23 (m, 6H). LCMS *m/z* 424.66 $[M+H]^+$.

[1530] 덜 극성인 생성물로서의 시스 이성질체 화합물 **52** 2-[3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]시클로헥실]아세트산 [시스-RAC](68 mg, 17%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 6.93 (m, 1H), 6.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.99 (brs, 1H), 2.87 (brs, 1H), 2.32-2.31 (m, 4H), 2.18 - 2.05 (m, 4H), 1.85-1.77 (m, 3H), 1.50-1.42 (m,, 3H), 1.22-1.25 (m, 6H), 1.10 - 0.93 (m, 1H). LCMS *m/z* 424.66 $[M+H]^+$.

[1531] ***화합물 53***

[1532] *3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]-1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카르복시산 (**53**)*



[1533] **S11** **C114** **53**

[1534] *단계 1. 3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]-1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카르복시산(**C114**)의 합성*

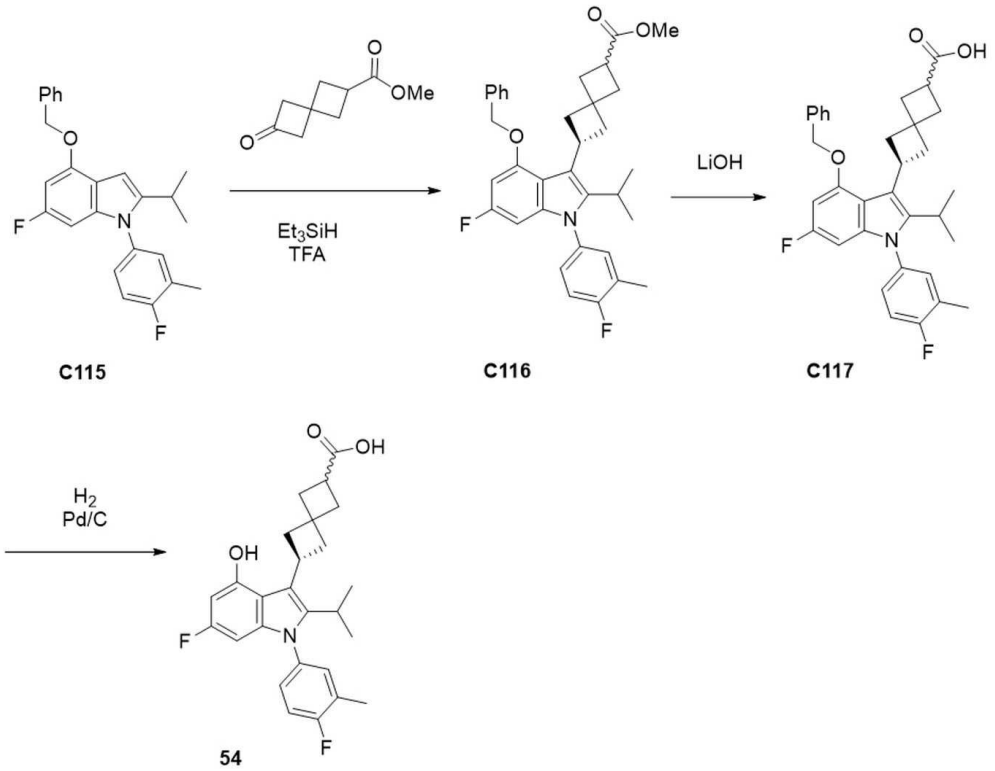
[1535] 디클로로메탄(5 mL) 중 1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌 **S11**(260 mg, 0.87 mmol), 3-옥소-1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카르복시산(250 mg, 1.37 mmol), 및 트리플루오로아세트산(200 μL, 2.60 mmol)의 교반 용액에 트리에틸실란(500 μL, 3.13 mmol)을 첨가하였다. 용액을 50℃에서 72시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 0~50% EtOAc/헵탄)로 정제하여 3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]-1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카르복시산을 황색 고형분으로서 수득하였다(278 mg, 69%).

[1536] *단계 2. 3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]-1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카르복시산(**53**)의 합성*

[1537] 0℃에서, 디클로로메탄(5 mL) 중 3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-인돌-3-일]-1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카르복시산 **C114**의 교반 용액에 BBr_3(3 mL의 1 M, 3.0 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.1 % 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 0~100% MeCN)로 정제하여 생성물 3-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]-1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카르복시산을 수득하였다(160 mg, 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.78 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.54 - 6.38 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 450.58 $[M+H]^+$.

[1538] ***화합물 54***

[1539] *6-[6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 (**54**)*



[1540]

[1541] *단계 1. 메틸 6-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(**C116**)의 합성*

[1542] 4-(벤질옥시)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-2-이소프로필-1H-인돌 **C115**(160 mg, 0.40 mmol), 메틸 2-옥소스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트(135 mg, 0.80 mmol), 트리에틸실란(142 mg, 1.2 mmol), 및 TFA(1.15 g, 10.07 mmol)를 디클로로메탄(5 mL) 내로 혼합하고, 반응물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(4 g 컬럼, 헥산 중 10~40% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 메틸 6-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(120 mg, 16%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 7.6, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.14 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 6.32 (dd, J = 11.8, 2.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.29 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.94 - 3.75 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.11 - 2.91 (m, 2H), 2.86 - 2.70 (m, 2H), 2.41 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 2.0 Hz, 4H), 1.35 - 1.19 (m, 8H). LCMS *m/z* 544.35 $[M+H]^+$.

[1543] *단계 2. 6-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-6-이소프로필-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산(**C117**)의 합성*

[1544] 메틸 6-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 **C116**(116 mg, 0.21 mmol) 및 LiOH 수화물(28 mg, 0.67 mmol)을 THF(3 mL), MeOH(1 mL), 및 물(1 mL) 내로 혼합하였다. 반응물을 60℃℃서 2시간 동안 가열하였다. 1 N 수성 HCl을 첨가하여 pH를 2로 조정하였다. 반응물을 다이클로로메탄(10 mL)으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켜 생성물 6-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산을 수득하고(76 mg, 56%), 이를 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS *m/z* 440.28 $[M+H]^+$.

[1545] *단계 3. 6-[6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산(**54**)의 합성*

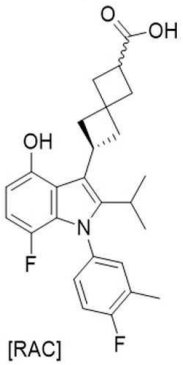
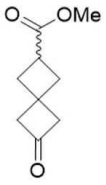
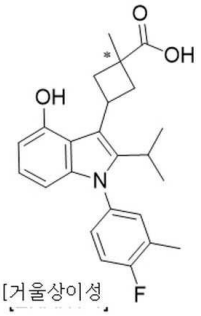
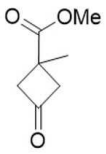
[1546] 질소 하에 20 mL 바이알 내로 탄소 상의 Pd(3 mg, 0.03 mmol)를 넣고 EtOH(5 mL)를 첨가하였다. 6-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 **C117**(42 mg, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 반응물(100 mg, 49.6 mmol)을 풍선이 부착된 상태로 H_2 하에 2시간 동안 교반하였다.

반응물을 여과하고 농축시켰다. 미정제 혼합물을 실리카 겔(4 g 컬럼, 구배: 헥산 중 10~90% EtOAc)을 이용해 정제하여 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 8.9, 8.1, 3.5 Hz, 2H), 6.15 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.05 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.87 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 2.75 (dt, J = 24.9, 10.4 Hz, 2H), 2.43 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 6H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 1.18 (d, J = 2.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 440.28 $[M+H]^+$.

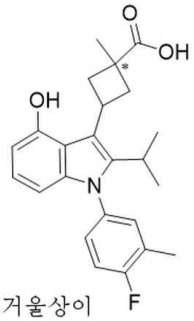
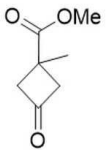
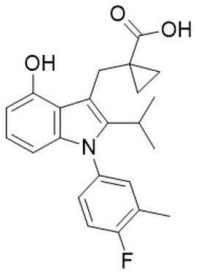
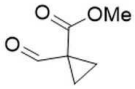
[1547] ***화합물 55~58***

[1548] 화합물 55~58은, 화합물 54의 제조에 대해 기술된 바와 같이 환원성 알킬화, 에스테르 가수분해, 및 수소화분해에 의한 벤질 제거에 의해 S12 또는 적절한 인돌 코어로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. 임의의 변경 사항은 첨부된 각주에 명시되어 있다.

[1549] *[표 5] 화합물 55~58에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	방법/생성물	알데히드 또는 케톤	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
55	각주 [1] 참조  [RAC]		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.14 (s, 0H), 7.05 - 6.87 (m, 4H), 6.41 (dd, J = 11.6, 8.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 3.73 (p, J = 9.3 Hz, 1H), 2.99 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 3H), 2.36 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.27 - 2.04 (m, 7H), 2.08 - 1.99 (m, 0H), 1.12 (dt, J = 7.3, 2.8 Hz, 7H). LCMS *m/z* 440.24 $[M+H]^+$
56	S12 로부터 화합물 **54** 의 경우  [거울상이성		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 6.77 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.50 (DMSO overlap, m, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 - 1.19 (m, 6H). LCMS *m/z* 396.2 $[M+H]^+$.

[1550]

화합물	방법/생성물	알데히드 또는 케톤	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
57	S12 로부터 화합물 **54** 의 경우  [거울상이]		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 4H). LCMS *m/z* 396.2 $[M+H]^+$.
58	S12 로부터 화합물 **54** 의 경우 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.54 - 3.52 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.17 - 1.06 (m, 6H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.70 - 0.64 (m, 2H). LCMS *m/z* 382.2 $[M+H]^+$.

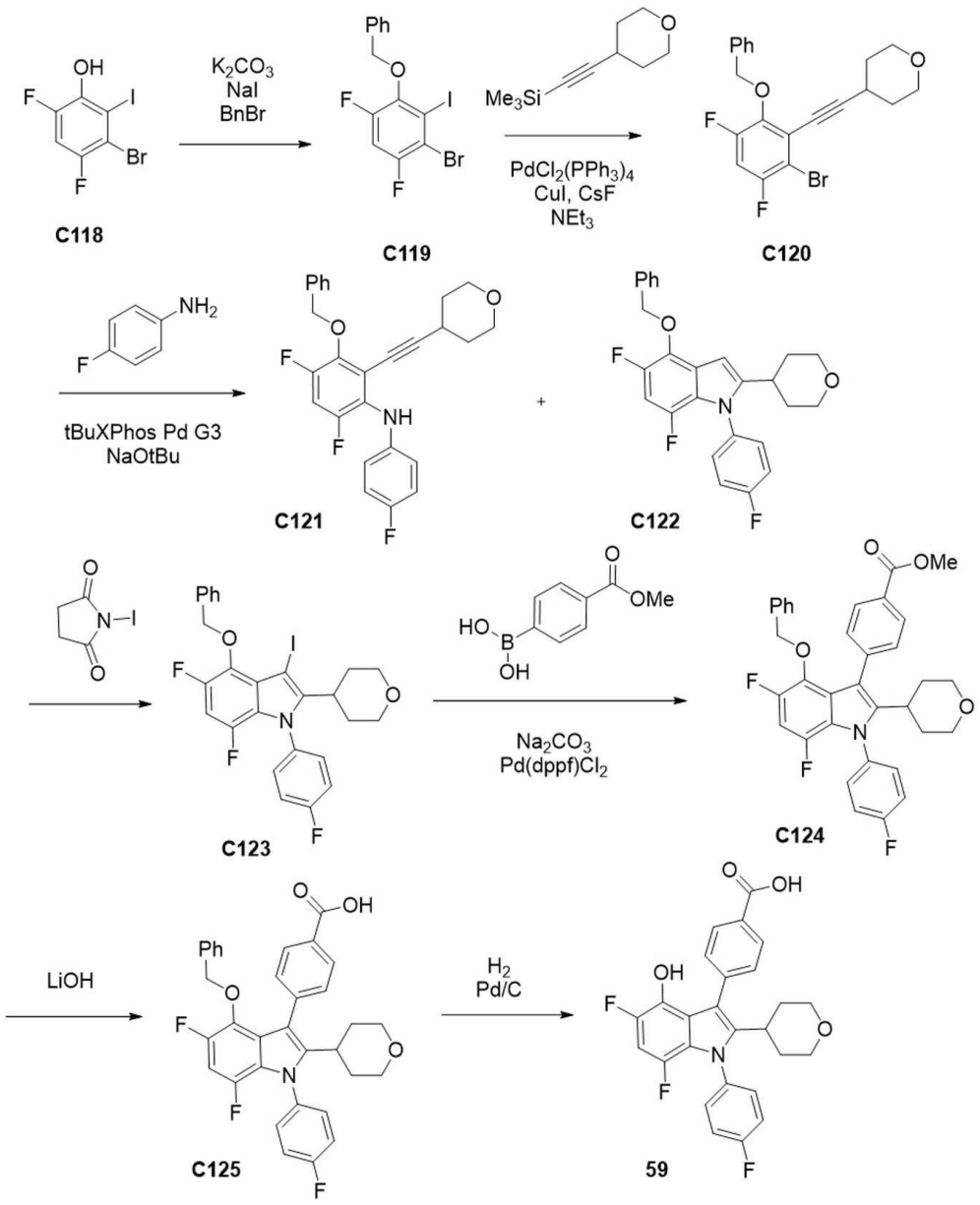
[1551]

[1552] [1.] 화합물 **54**의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 7-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-2-이소프로필-4-메톡시-1H-인돌로부터 제조함. BBr_3으로 처리하여 메톡시기를 탈보호함.

[1553] [2.] 역상 HPLC에 의한 역상 크로마토그래피 정제에 의한 정제. 방법: C18 Waters Sunfire 컬럼(30 x 150 mm, 5미크론). 구배: 0.2% 포름산이 포함된 H_2O 중 MeCN.

[1554] ***화합물 59***

[1555] *4-[5,7-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (**59**)*



[1556]

[1557] *단계 1. 2-벤질옥시-4-브로모-1,5-디플루오로-3-요오드-벤젠(**C119**)의 합성*

[1558] 화합물 **C119**는 **S1**의 제조에서 **C2**에 대해 기술된 방법을 사용하여 제조하였다. 2-벤질옥시-4-브로모-1,5-디플루오로-3-요오드-벤젠(157 mg, 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 10.3, 8.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 5.9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 425.65 $[M+H]^+$.

[1559] *단계 2. 4-[2-(2-벤질옥시-6-브로모-3,5-디플루오로-페닐)에티닐]테트라하이드로피란(**C120**)의 합성*

[1560] 화합물 **C120**은 **S1**의 제조에서 **C3**의 합성에 대해 기술된 바와 같이 소나가시라 커플링을 사용하여 **CS119**로부터 제조하였다. 4-[2-(2-벤질옥시-6-브로모-3,5-디플루오로-페닐)에티닐]테트라하이드로피란(105 mg, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 6.93 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.98 (ddd, J = 11.6, 6.4, 3.5 Hz, 2H), 3.60 (ddd, J = 11.4, 7.8, 3.2 Hz, 2H), 3.00 (tt, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.80 (dtd, J = 13.4, 7.9, 3.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 409.04 $[M+H]^+$.

[1561] *단계 3. 3-벤질옥시-4,6-디플루오로-N-(4-플루오로페닐)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린(**C121**) 및 4-벤질옥시-5,7-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**C122**)의 합성*

[1562] 화합물 C121과 C122의 혼합물을, S1의 제조에서 C4의 합성에 대해 기술된 방법을 사용하여 4-플루로아닐린의 커플링에 의해 C120으로부터 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~25% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 3-벤질옥시-4,6-디플루오로-N-(4-플루오로페닐)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린 C121(0.54 g, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 6.94 (dt, J = 15.3, 9.5 Hz, 3H), 6.76 (ddd, J = 8.7, 4.4, 1.5 Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.81 (ddd, J = 11.5, 5.7, 3.7 Hz, 2H), 3.48 (ddd, J = 11.6, 8.5, 2.9 Hz, 2H), 2.82 (tt, J = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 1.78 (ddt, J = 13.3, 6.1, 3.8 Hz, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 2H). LCMS *m/z* 438.35 [M+H]$^+$. 4-벤질옥시-5,7-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 C122 (98 mg, 9%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.44 (ddt, J = 7.9, 6.3, 1.1 Hz, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 6.66 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.33 (td, J = 11.8, 2.2 Hz, 2H), 2.67 (tt, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 1.81 (dtd, J = 13.4, 11.8, 4.4 Hz, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H). LCMS *m/z* 438.35 [M+H]$^+$.

[1563] *단계 4. 4-벤질옥시-5,7-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(C123)의 합성*

[1564] 화합물 C123은 S1의 제조에 대해 기술한 바와 같이 요오드화 방법을 사용하여 화합물 C122로부터 제조하였다. 4-벤질옥시-5,7-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(125.2 mg, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.33 (td, J = 4.7, 2.4 Hz, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 6.68 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.33 (td, J = 11.9, 2.0 Hz, 2H), 3.01 (tt, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 2.35 (qd, J = 12.6, 4.4 Hz, 2H), 1.54 (ddd, J = 12.9, 3.8, 1.8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 564.29 [M+H]$^+$.

[1565] *단계 5. 메틸 4-[4-벤질옥시-5,7-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 (C124)*

[1566] 화합물 C124는 화합물 1을 합성하는 데 사용된 방법에 기술된 바와 같이 스즈키 커플링에 의해 C123 및 (4-메톡시카르보닐페닐)-보론산으로부터 제조하였다.

[1567] 메틸 4-[4-벤질옥시-5,7-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 (126 mg, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.05 - 7.93 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.27 - 7.12 (m, 5H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.70 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.12 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 2.77 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.52 (ddd, J = 12.6, 3.6, 1.6 Hz, 2H). LCMS *m/z* 570.14 [M+H]$^+$.

[1568] *단계 6. 4-[4-벤질옥시-5,7,-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (C125)의 합성*

[1569] 화합물 C125는 화합물 1의 합성에 있어서 C68의 제조에 대해 기술된 바와 같이 LiOH를 사용하여 C124의 가수분해에 의해 제조하였다. 4-[4-벤질옥시-5,7-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(118 mg, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.09 - 7.91 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 5H), 6.84 - 6.74 (m, 2H), 6.68 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.11 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 2.75 (tt, J = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H). LCMS *m/z* 558.48 [M+H]$^+$.

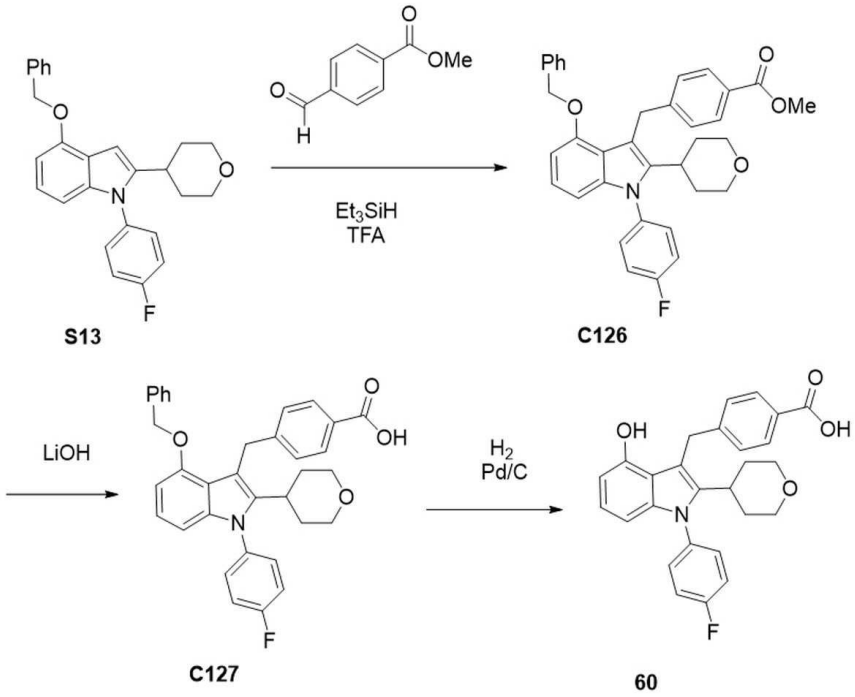
[1570] *단계 7. 4-[5,7-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(59)의 합성*

[1571] 화합물 59는 화합물 1의 제조에 대해 기술된 바와 같이, C125의 촉매화 수소화분해된 탄소 상의 팔라듐이었다. 촉매를 여과하고 농축시켜 생성물을 순백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[5,7-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(86.2 mg, 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD3OD) δ 8.13 - 7.98 (m, 2H), 7.57 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 6.60

(t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.4, 4.1 Hz, 2H), 3.04 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 2.68 (ddt, J = 12.3, 8.8, 3.6 Hz, 1H), 1.60 (qd, J = 12.4, 4.3 Hz, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 2H). LCMS *m/z* 468.37 $[M+H]^+$.

[1572] ***화합물 60***

[1573] *4-[[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]메틸]벤조산 (60)*



[1574]

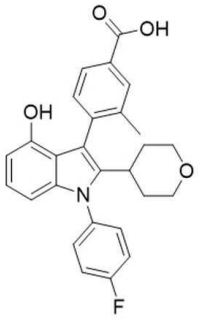
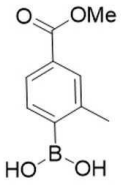
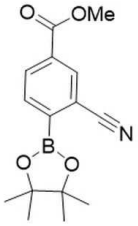
[1575] *4-[[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]메틸]벤조산(60)의 합성*

[1576] 화합물 60은 화합물 54의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 S13로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~10% MeOH)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]메틸]벤조산(25 mg, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d/$CDCl_3$) δ 7.97 - 7.83 (m, 2H), 7.43 - 7.19 (m, 6H), 6.92 - 6.76 (m, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 1H), 6.35 - 6.22 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 11.5, 4.1 Hz, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 1.86 (qd, J = 12.7, 4.3 Hz, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 2H). LCMS *m/z* 446.21 $[M+H]^+$.

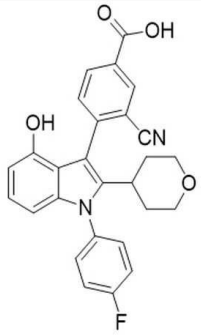
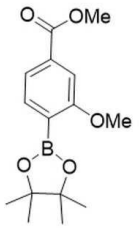
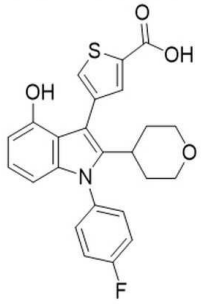
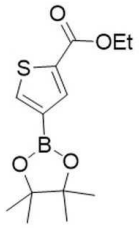
[1577] ***화합물 61~102***

[1578] 화합물 61~102(표 6)는 화합물 1에 대해 기술된 방법에 따라 S14 또는 S15로부터 제조하였다. 임의의 변경 사항은 표 각주에 명시되어 있다. 일부 예에서, 벤질 보호기는 (화합물 2의 제조에서 기술된 바와 같이) 수소 가스 대신에 포름산 암모늄으로 수소화 분해함으로써 제거하였다.

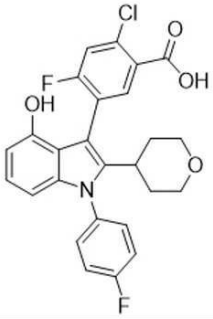
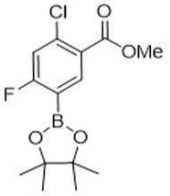
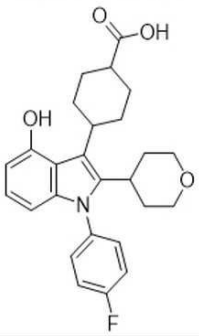
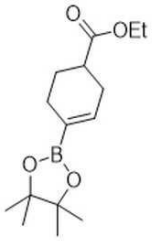
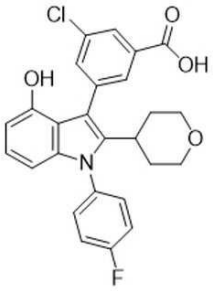
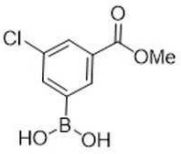
[1579] *[표 6] 화합물 61~102에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
61	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.04 - 2.87 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.45 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.29 - 1.21 (m, 1H). LCMS *m/z* 446.2 [M+H]$^+$.
62	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,3]		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 1.76 - 1.52 (m, 4H). LCMS *m/z* 457.18 [M+H]$^+$.

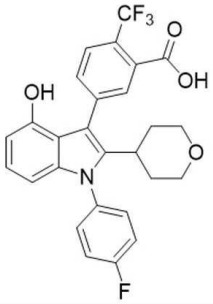
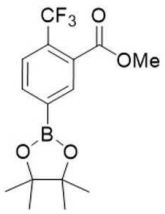
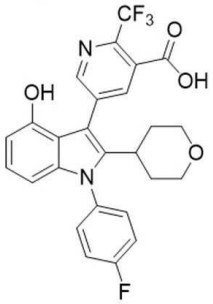
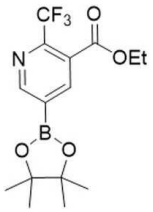
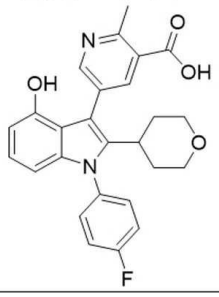
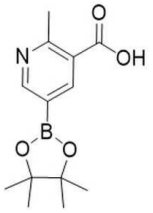
[1580]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
			
63	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,4] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 6H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 1.62 - 1.38 (m, 4H). LCMS *m/z* 462.0 $[M+H]^+$.
64	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,4] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.71 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.57 - 7.42 (m, 4H), 6.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.82 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 7.3 Hz, 4H). LCMS *m/z* 438.0 $[M+H]^+$.

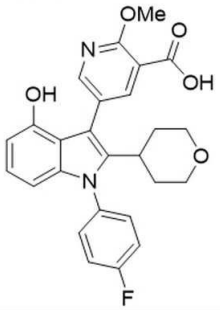
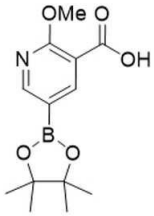
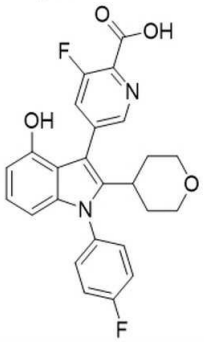
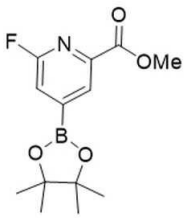
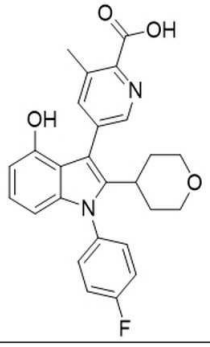
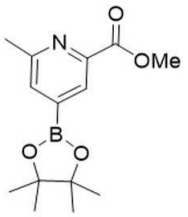
[1581]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
65	**S14** 로부터 화합물 **1**의 경우 [1,5] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.43 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 6.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.30 - 6.23 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.03 (q, J = 10.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.72 - 1.34 (m, 5H). LCMS *m/z* 484.31 $[M+H]^+$.
66	**S14** 로부터 화합물 **1**의 경우 [1,5] 		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.45 (dt, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 6.78 (q, J = 7.4, 7.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.83 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.90 - 2.59 (m, 3H), 1.97 (q, J = 34.6, 30.8 Hz, 6H), 1.55 (t, J = 14.6 Hz, 4H). LCMS *m/z* 436.37 $[M+H]^+$.
67	**S14** 로부터 화합물 **1**의 경우 [1,5] 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.88 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.7, 4.8 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 - 6.69 (m, 1H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 2.99 (td, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 2.67 (tt, J = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 1.49 (qd, J = 12.3, 4.1 Hz, 2H), 1.44 - 1.35 (m, 2H). LCMS *m/z* 466.35 $[M+H]^+$.

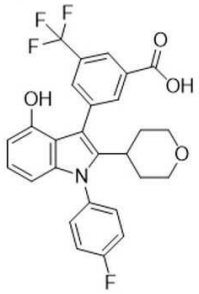
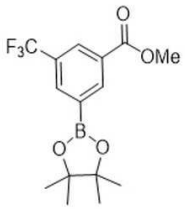
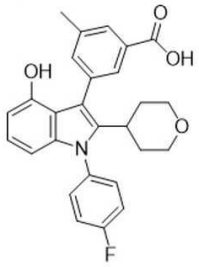
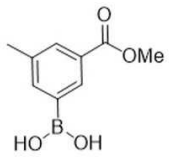
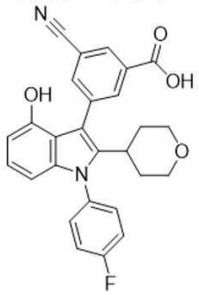
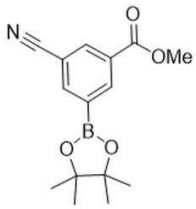
[1582]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
68	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,5] 		LCMS *m/z* 500.58 $[M+H]^+$.
69	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,5] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.05 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 6.94 - 6.82 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.58 - 1.41 (m, 2H). LCMS *m/z* 501.32 $[M+H]^+$.
70	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,5] 		LCMS *m/z* 447.35 $[M+H]^+$.

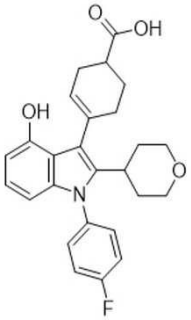
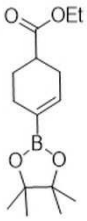
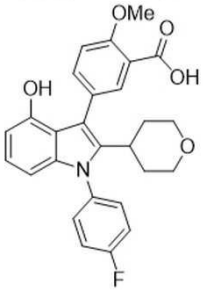
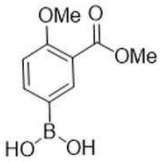
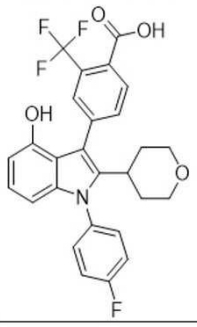
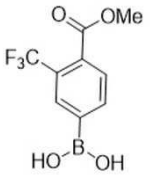
[1583]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
71	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,5] 		LCMS *m/z* 463.38 [M+H]$^+$.
72	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,6] 		LCMS *m/z* 451.0 [M+H]$^+$.
73	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,6] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9.30 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 4H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 17.3, 8.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.05 (dd, J = 12.6, 10.4 Hz, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.64 - 1.39 (m, 4H). LCMS *m/z* 447.0 [M+H]$^+$.

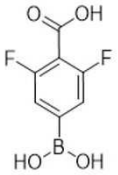
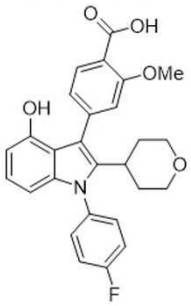
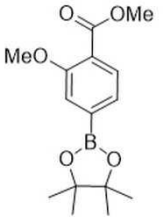
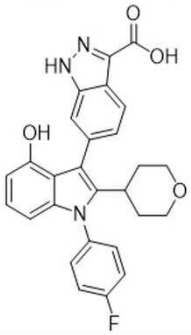
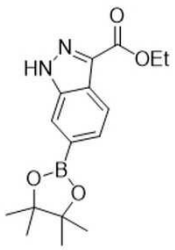
[1584]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
74	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1] 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.80 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.1, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.12 - 6.97 (m, 5H), 6.84 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 2H), 6.46 - 6.37 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 2.94 (td, J = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 2.62 (tt, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 1.56 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 2H). LCMS *m/z* 500.38 $[M+H]^+$
75	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 2.96 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.72 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 3H), 1.56 - 1.35 (m, 4H). LCMS *m/z* 446.36 $[M+H]^+$.
76	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,5] 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.20 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (td, J = 8.5, 1.7 Hz, 2H), 6.75 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 2.99 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.68 (td, J = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 1.44 (q, J = 13.6, 13.1 Hz, 4H). LCMS *m/z* 457.21 $[M+H]^+$.

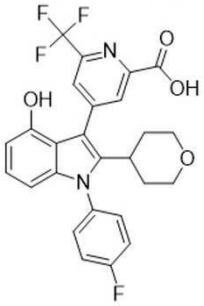
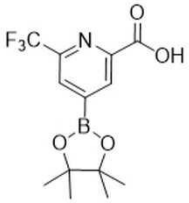
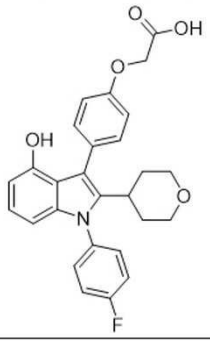
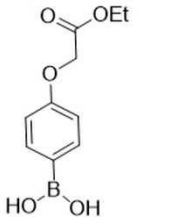
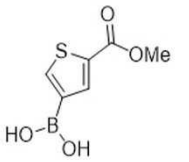
[1585]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	**^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$**
77	화합물 **66** 의 경우 		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.45 (dt, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 6.78 (q, J = 7.4, 7.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.83 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.90 - 2.59 (m, 3H), 1.97 (q, J = 34.6, 30.8 Hz, 6H), 1.55 (t, J = 14.6 Hz, 4H). LCMS *m/z* 436.37 $[M+H]^+$.
78	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,3] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.37 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 1.63 - 1.44 (m, 4H). LCMS *m/z* 462.16 $[M+H]^+$
79	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,3] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.04 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.65 - 1.42 (m, 4H). LCMS *m/z* 500.11 $[M+H]^+$

[1586]

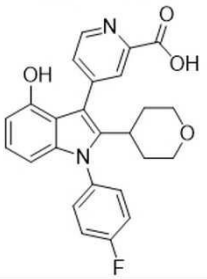
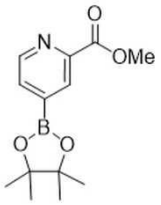
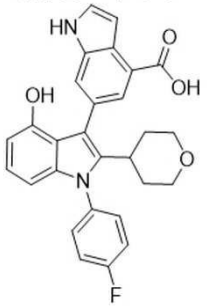
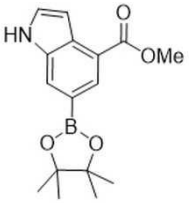
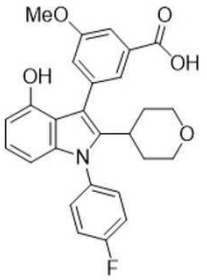
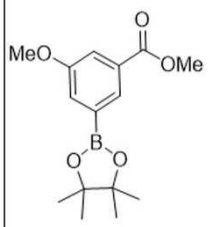
화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
80	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,8] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.88 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.58 - 7.41 (m, 4H), 7.20 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 1.65 - 1.44 (m, 4H). LCMS *m/z* 468.12 $[M+H]^+$.
81	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,8] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 4H), 7.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 1.57 (s, 4H). LCMS *m/z* 462.19 $[M+H]^+$
82	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,7] 		LCMS *m/z* 472.0 $[M+H]^+$.

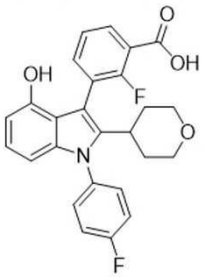
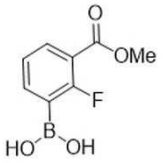
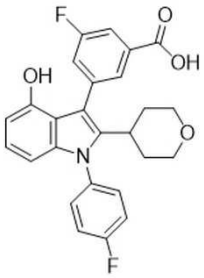
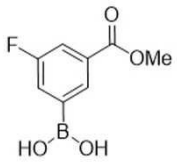
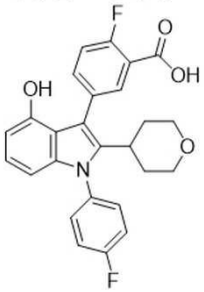
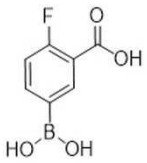
[1587]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	**^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$**
83	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,7] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H). LCMS *m/z* 501.0 $[M+H]^+$.
84	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,7] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.67 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.00 (q, J = 8.2, 7.7 Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 1.52 (d, J = 7.9 Hz, 4H). LCMS *m/z* 462.0 $[M+H]^+$.
85	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,7] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.94 - 2.70 (m, 1H), 1.62 (dt, J = 15.8, 11.4 Hz, 4H). LCMS *m/z* 438.0 $[M+H]^+$.

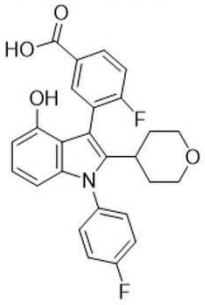
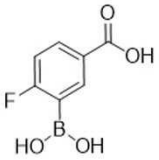
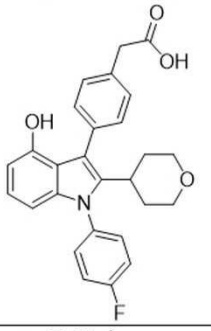
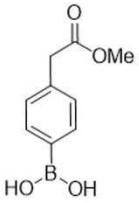
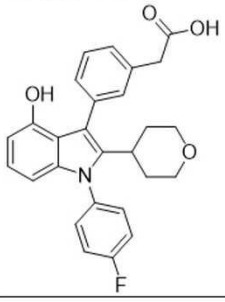
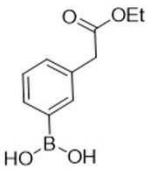
[1588]

[1589]

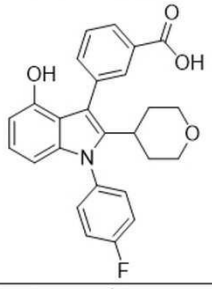
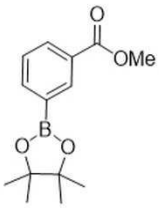
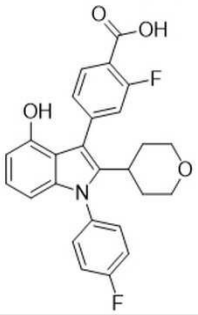
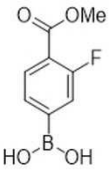
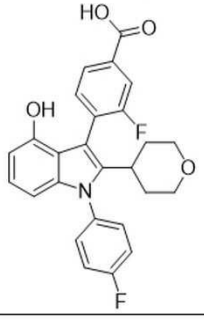
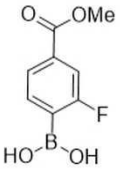
화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
86	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,7] 		LCMS *m/z* 433.0 [M+H]$^+$.
87	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,7] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 5.1 Hz, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 6.99 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.79 (q, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 5H). LCMS *m/z* 471.0 [M+H]$^+$
88	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우. [1,7] 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.81 (dq, J = 4.2, 2.5, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 7.35 (ddt, J = 9.3, 4.5, 2.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.95 (td, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.47 - 6.38 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 3H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.13 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 3H). LCMS *m/z* 462.6 [M+H]$^+$.

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	**^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$**
89	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,7] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 - 7.40 (m, 4H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 3.01 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 1.62 - 1.40 (m, 4H). LCMS *m/z* 450.0 $[M+H]^+$.
90	S14 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,9] 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.97 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 9.0, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 9.1, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (ddt, J = 8.2, 5.5, 2.7 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 3.13 (td, J = 11.8, 2.1 Hz, 2H), 2.83 (dt, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 1.64 (qd, J = 12.4, 4.3 Hz, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H). LCMS *m/z* 450.32 $[M+H]^+$.
91	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,8] 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.17 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 6.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 1.58 (qd, J = 12.4, 4.7 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 13.4 Hz, 2H). LCMS *m/z* 450.23 $[M+H]^+$.

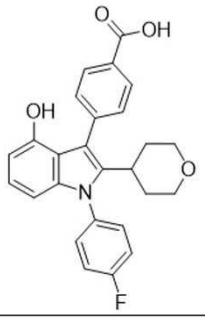
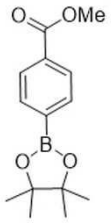
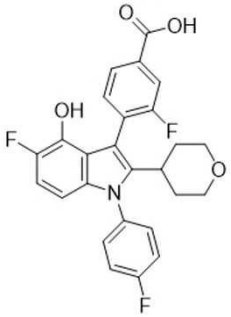
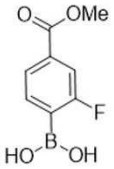
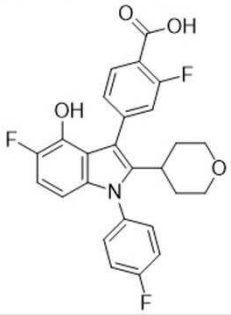
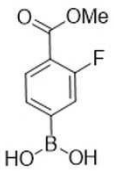
[1590]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	**^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$**
92	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,8] 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.11 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 8.01 (ddd, J = 8.5, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.19 (ddd, J = 9.0, 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.35 (ddd, J = 12.7, 8.0, 0.9 Hz, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.09 (tt, J = 11.2, 2.2 Hz, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 1.74 - 1.42 (m, 4H). LCMS *m/z* 450.28 $[M+H]^+$.
93	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,7] 		LCMS *m/z* 446.0 $[M+H]^+$.
94	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,7] 		LCMS *m/z* 446.0 $[M+H]^+$.

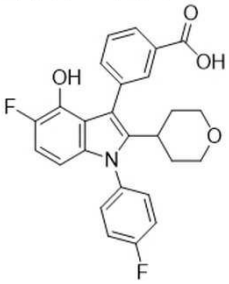
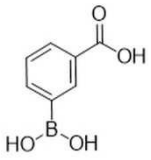
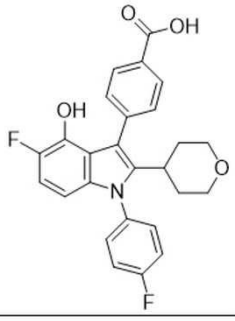
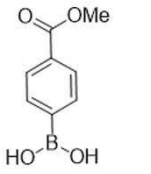
[1591]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
95	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,7] 		LCMS *m/z* 432.0 $[M+H]^+$.
96	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.3, 5.3, 2.7 Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 6.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.25 - 6.18 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.04 (td, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 2.83 (ddt, J = 11.5, 8.6, 4.3 Hz, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 4H). LCMS *m/z* 450.0 $[M+H]^+$
97	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 6.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.67 (td, J = 9.4, 8.6, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (dt, J = 11.1, 9.0 Hz, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 1.64 - 1.34 (m, 4H). LCMS *m/z* 450.0 $[M+H]^+$.

[1592]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
98	**S14** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.59 - 7.39 (m, 6H), 6.90 - 6.77 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 3.67 (dt, J = 11.4, 3.0 Hz, 2H), 3.01 (td, J = 11.3, 4.5 Hz, 2H), 2.81 (tt, J = 10.7, 5.7 Hz, 1H), 1.64 - 1.43 (m, 4H). LCMS *m/z* 431.89 $[M+H]^+$.
99	**S15** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1] 		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 3H), 7.47 (ddd, J = 9.1, 7.5, 1.9 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.56 (m, 2H), 3.15 - 2.90 (m, 2H), 2.82 - 2.61 (m, 1H), 1.71 - 1.47 (m, 3H), 1.41 (tt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H). LCMS *m/z* 468.06 $[M+H]^+$.
100	**S15** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,10] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (ddt, J = 8.3, 5.6, 2.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.22 (m, 2H), 6.96 - 6.83 (m, 1H), 6.18 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.04 (td, J = 11.5, 2.5 Hz, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 1.69 - 1.43 (m, 4H).

[1593]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
101	**S15** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,10] 		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.10 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 4.7, 2.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 11.0, 8.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.09 (td, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 2.78 (tt, J = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 1.61 (qd, J = 12.3, 4.3 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 12.9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 450.37 $[M+H]^+$.
102	**S15** 로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,10] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.73 - 3.57 (m, 2H), 3.01 (td, J = 11.2, 3.0 Hz, 2H), 2.86 - 2.67 (m, 1H), 1.62 - 1.44 (m, 4H). LCMS *m/z* 450.28 $[M+H]^+$

[1594]

[1595] [1.] 스즈키 조건: 130℃℃ DMF 중 $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, 또는 $NaHCO_3$

[1596] [2.] 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~7% MeOH)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1597] [3.] 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1598] [4.] 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~95% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1599] [5.] 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~10% MeOH)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1600] [6.] 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~20% MeOH)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1601] [7.] EtOH 중 Pd/C 및 포름산암모늄으로 벤질기 제거

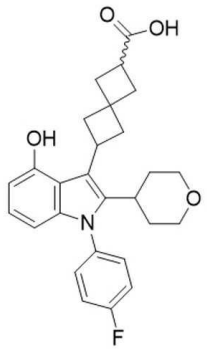
[1602] [8.] 수소화 분해는 탄소 상의 $Pd(OH)_2$ 및 수소 가스를 이용해 수행하였다. 역상 HPLC에 의한 정제. 방법: C18 Waters Sunfire 컬럼(30 x 150 mm, 5미크론). 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 H_2O 중 MeCN.

[1603] [9.] $AlBr_3$으로 처리하여 벤질기를 탈보호함.

[1604] [10.] 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 10~90% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1605] ***화합물 103***

[1606] *6-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산(**103**)의 합성*



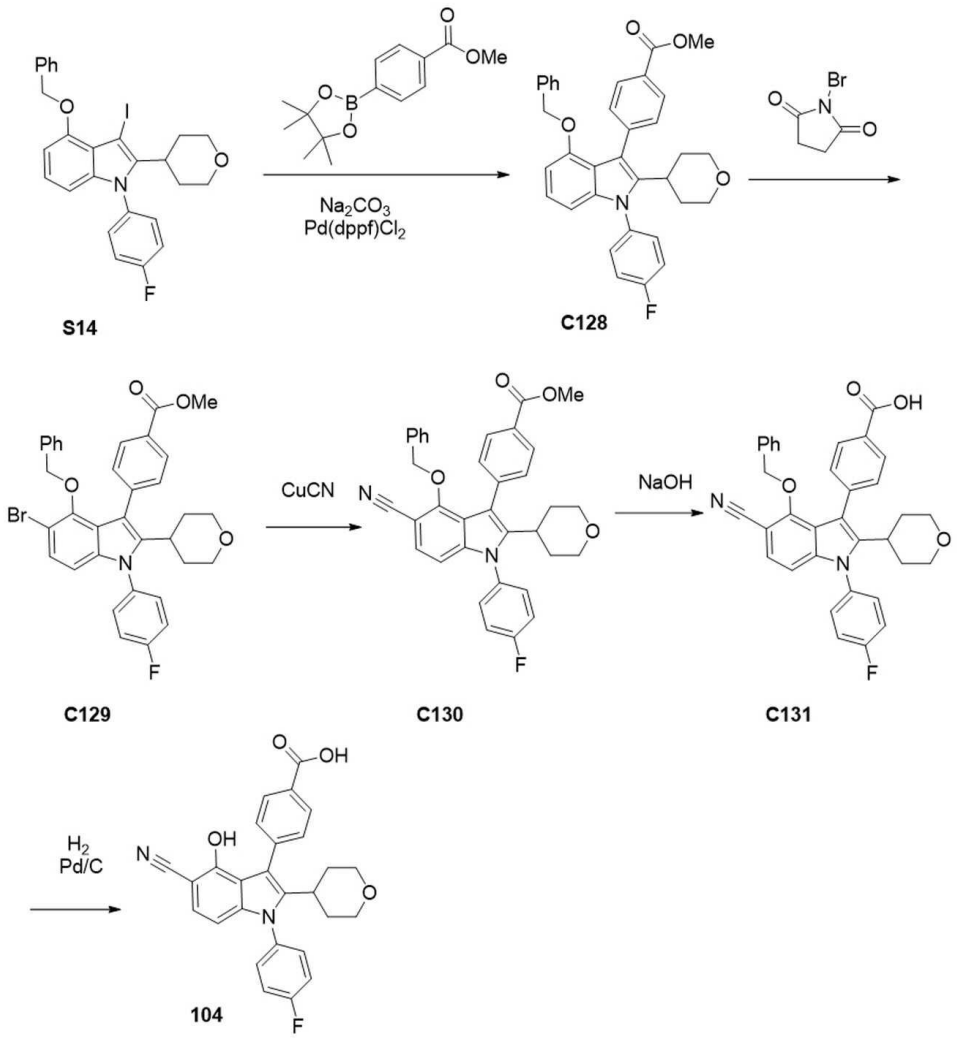
[1607]

[1608] 화합물 103은 화합물 **54**의 제조에서 **C116**에 대해 기술된 바와 같이 환원성 알킬화에 의해 4-알릴옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 및 메틸 2-옥소스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트(55 mg, 0.33 mmol)로부터 제조하였다. LiOH를 사용한 에스테르 가수분해 후, 표준 알릴기 탈보호 조건(1,4-디옥산 및 물 중 $Pd(PPh_3)_4$ 및 1,3-디메틸바르비투르산)을 사용한 알릴기 제거로 생성물을 수득하였다. 정제는 역상 HPLC에 이어서 SFC를 사용하여 수행하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.14 (dt, J = 7.9, 4.1 Hz, 4H), 6.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.84 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 3.08 - 2.89 (m, 2H), 2.85 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.71 (tt, J = 12.5, 3.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 3H), 2.27 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 2H), 2.18 (ddd, J = 11.8, 8.9, 3.7 Hz, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.53 (d, J = 13.4 Hz, 2H). LCMS *m/z* 450.37 $[M+H]^+$

[1609] ***화합물 104***

[1610] *4-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산*

[1611] *(104)*



[1612]

[1613] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-디플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(C128)의 합성*

[1614] 화합물 128은 화합물 1의 합성에서 기술된 방법을 사용하여 S4 인돌(20 g, 37.9 mmol) 및 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트로부터 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 0~2% MeOH-디클로로메탄)로 정제하여 생성물을 수득하고(10.7 g, 약 90% 순도), 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 (10.7 g, 47%). LCMS *m/z* 536.11 [M+1]+;

[1615] *단계 2. 메틸 4-[4-벤질옥시-5-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(C129)의 합성*

[1616] 0℃에서 디클로로메탄(1 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(50 mg, 0.093 mmol)의 용액에 디클로로메탄(400 μL) 중 N-브로모숙신이미드(17 mg, 0.10 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 물로 세척하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~35% EtOAc)를 통해 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-5-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(44 mg, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.25 - 7.11 (m, 6H), 6.81 - 6.74 (m, 2H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.80 - 3.73 (m, 2H), 3.07 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 2.67 (tt, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 2H). LCMS *m/z* 614.0 $[M+H]^+$.

[1617] *단계 3. 메틸 4-[4-벤질옥시-5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(**C130**)의 합성*

[1618] 메틸 4-[4-벤질옥시-5-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(442 mg, 0.72 mmol) 및 시아노코퍼(0.13 g, 1.43 mmol)를 질소 하에 바이알에 넣었다. 진공 후 질소를 다시 채우는 사이클로 바이알을 1회 퍼징하였다. 그런 다음, NMP(8 mL) 혼합물을 180℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 희석하고 EtOAc(x 2)로 추출하였다. 유기상을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 혼합물을 여과하고, 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 60~100% MeCN)로 정제하였다. 원하는 분획을 진공에서 농축시키고,디클로로메탄으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 중화시켰다. 혼합물을 상 분리기를 통과시키고, 생성된 유기상을 진공에서 농축시켜 생성물을 황갈색 고형분으로서 수득하였다(43% 수율). 메틸 4-[4-벤질옥시-5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(52 mg, 33%). LCMS *m/z* 1056.97 $[M+H]^+$.

[1619] *단계 4. 4-[4-벤질옥시-5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**C131**)의 합성*

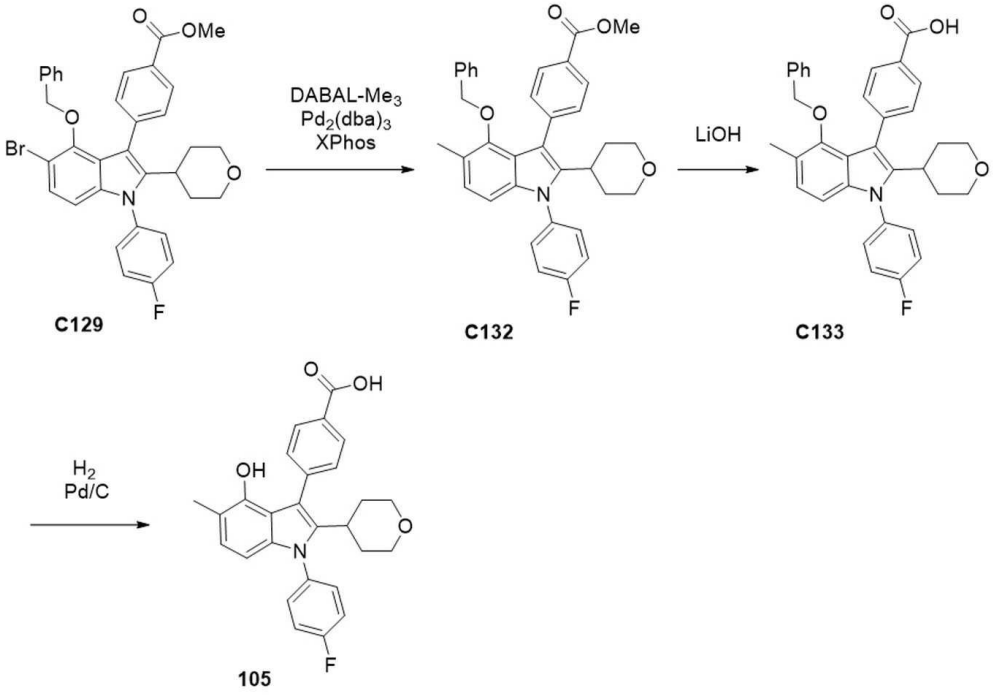
[1620] 화합물 **C131**은 화합물 **1**의 합성에서 기술된 방법을 사용하여 가수분해에 의해 **C130** 메틸 4-[4-벤질옥시-5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(135 mg, 0.16 mmol)로부터 제조하였다. LiOH 대신에 NaOH를 사용하였다. 4-[4-벤질옥시-5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(41 mg, 46%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.9, 7.7 Hz, 4H), 7.20 - 7.06 (m, 3H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.64 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 1.61 - 1.36 (m, 4H). LCMS *m/z* 547.46 $[M+H]^+$.

[1621] *단계 5. 4-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산의 합성*

[1622] 화합물 **104**는 4-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(15 mg, 42%)의 제조에 대해 기술된 조건을 사용해 4-[4-벤질옥시-5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**C131**)으로부터 수소화분해에 의해 벤질기를 제거함으로써 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.43 (td, J = 8.4, 1.7 Hz, 4H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 2.96 (td, J = 11.1, 3.6 Hz, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 1.51 (q, J = 4.5, 4.1 Hz, 4H). LCMS *m/z* 457.0 $[M+H]^+$.

[1623] ***화합물 105***

[1624] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-5-메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (**105**)*



[1625]

[1626] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-5-메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 (**C132**)의 합성*

[1627] 메틸 4-[4-벤질옥시-5-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-테트라히드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 **C129**(160 mg, 0.26 mmol), DABAL-Me_3(100 mg, 0.39 mmol), $Pd_2(dba)_3$(10 mg, 0.011 mmol), 및 XPhos(10 mg, 0.021 mmol)의 혼합물을 THF(2 mL)에 용해시키고 밀봉된 튜브에서 85℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5 mL 2 M 수성 HCl로 조심스럽게 처리하고, MTBE로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~35% EtOAc)를 통해 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-5-메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(125 mg, 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.25 - 7.10 (m, 5H), 6.84 - 6.75 (m, 3H), 6.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.76 (dd, J = 11.4, 4.1 Hz, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 1.79 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.64 (dd, J = 12.7, 4.2 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 13.1 Hz, 2H). LCMS *m/z* 550.0 $[M+H]^+$.

[1628] *단계 2. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-5-메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**C133**)의 합성*

[1629] 화합물 **C133**은 화합물 **1**의 제조에서 기술된 방법을 사용해 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-5-메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 **C132**(125 mg, 0.23 mmol)로부터 가수분해에 의해 제조하였다. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-5-메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(98 mg, 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.69 - 6.66 (m, 2H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 1.70 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 12.4 Hz, 4H). LCMS *m/z* 536.0 $[M+H]^+$.

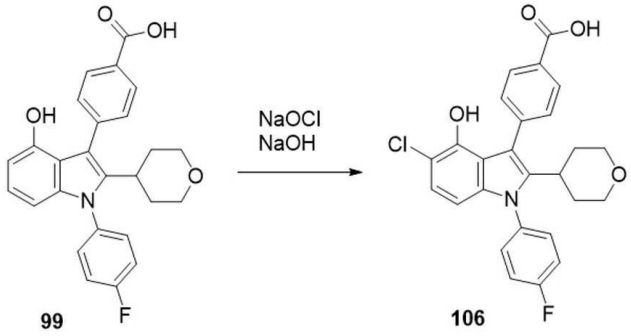
[1630] *단계 3. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-5-메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**105**)의 합성*

[1631] 화합물 **105**는 화합물 **1**의 제조에서 기술된 방법을 사용해 **C133** 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-5-메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(98 mg, 0.18 mmol)으로부터 수소화분해에 의해 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-5-메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(10 mg, 12%). 생성물은 약 5%의 데스-메틸 화합물을 함유한다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.62

- 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 3H), 1.48 (d, J = 8.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 446.0 $[M+H]^+$.

[1632] ***화합물 106***

[1633] *4-[5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (**106**)*

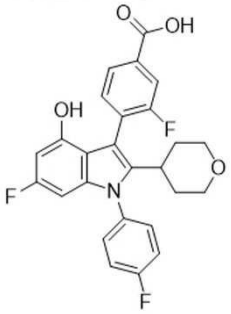
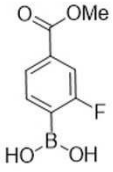
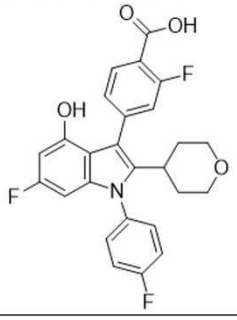
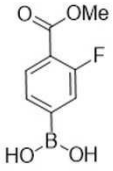
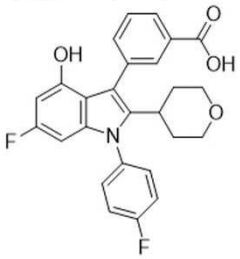
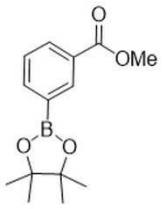
[1634] 

[1635] 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 **99**(100 mg, 0.24 mmol)를 NaOH(3 mL의 1 M, 3.0 mmol)에 현탁시키고, 하이포아염소산나트륨(518 mg의 5% w/w, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(4 g 컬럼, 구배: 헥산 중 10~40% EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다. 4-[5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (40 mg, 35%). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.11 - 7.96 (m, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 - 3.69 (m, 2H), 3.15 (td, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 2.90 (tt, J = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.71 (qd, J = 12.4, 11.9, 4.2 Hz, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 2H). LCMS *m/z* 466.26 $[M+H]^+$.

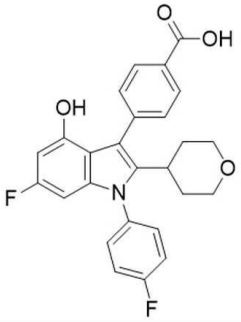
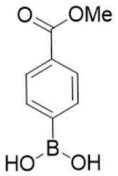
[1636] ***화합물 107~110***

[1637] 화합물 **107~110**은 화합물 **1**의 제조에 대해 기술된 바와 같이 **S16**으로부터 제조하였다. 이 방법에 대한 모든 예외는 표 각주에 명시되어 있다.

[1638] *[표 7] 화합물 107~110에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
107	**S16** 으로부터 화합물 **1** 의 경우.[1,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 3H), 7.47 (tt, J = 8.6, 1.3 Hz, 2H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 19.4, 3.6 Hz, 2H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 1H), 1.69 - 1.43 (m, 3H), 1.38 (qd, J = 12.1, 4.3 Hz, 1H). LCMS *m/z* 468.06 $[M+H]^+$.
108	**S16** 으로부터 화합물 **1** 의 경우.[32] 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 5.8, 2.9 Hz, 3H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 6.17 (dd, J = 11.1, 2.2 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.39 (m, 2H). LCMS *m/z* 468.33 $[M+H]^+$.
109	**S16** 으로부터 화합물 **1** 의 경우[1,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.08 (td, J = 1.8, 0.5 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 7.6, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 6.17 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 3.12 (td, J = 11.6, 2.4 Hz, 2H), 2.84 (tt, J = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H). LCMS *m/z* 450.54 $[M+H]^+$.

[1639]

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
110	**S16** 으로부터 화합물 **1** 의 경우 [1,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.04 - 7.88 (m, 2H), 7.61 - 7.36 (m, 6H), 6.24 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.00 (td, J = 11.3, 2.8 Hz, 2H), 2.77 (ddt, J = 11.5, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 1.62 - 1.42 (m, 4H). LCMS *m/z* 450.31 $[M+H]^+$.

[1640]

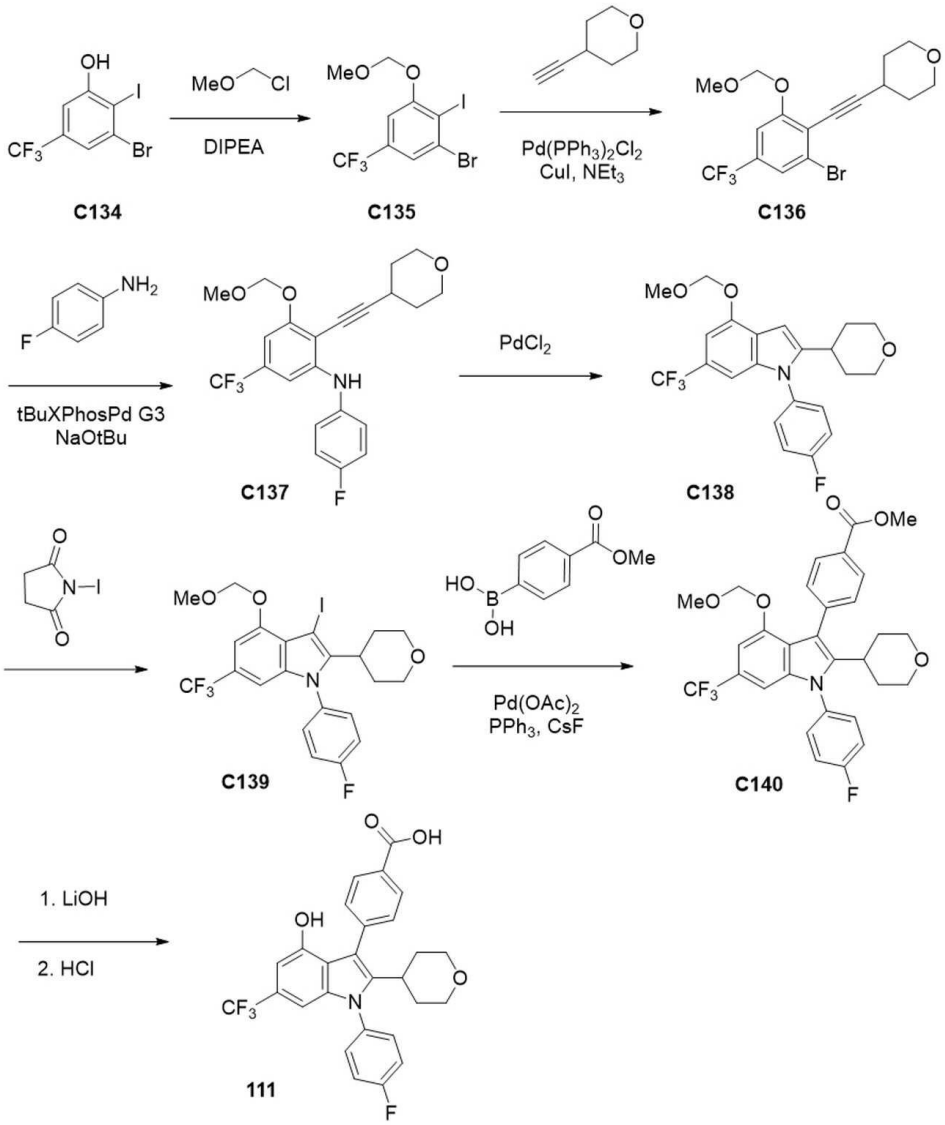
[1641] [1.] 스즈키 조건: 80℃의 THF 중 $Pd_2(dba)_3$, SPhos, K_3PO_4.

[1642] [2.] 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 10~90% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1643] [3.] 스즈키 조건: 100℃의 DME 중 $Pd(PPh_3)_4$, CsF.

[1644] ***화합물 111***

[1645] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-6-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조산 (**111**)*

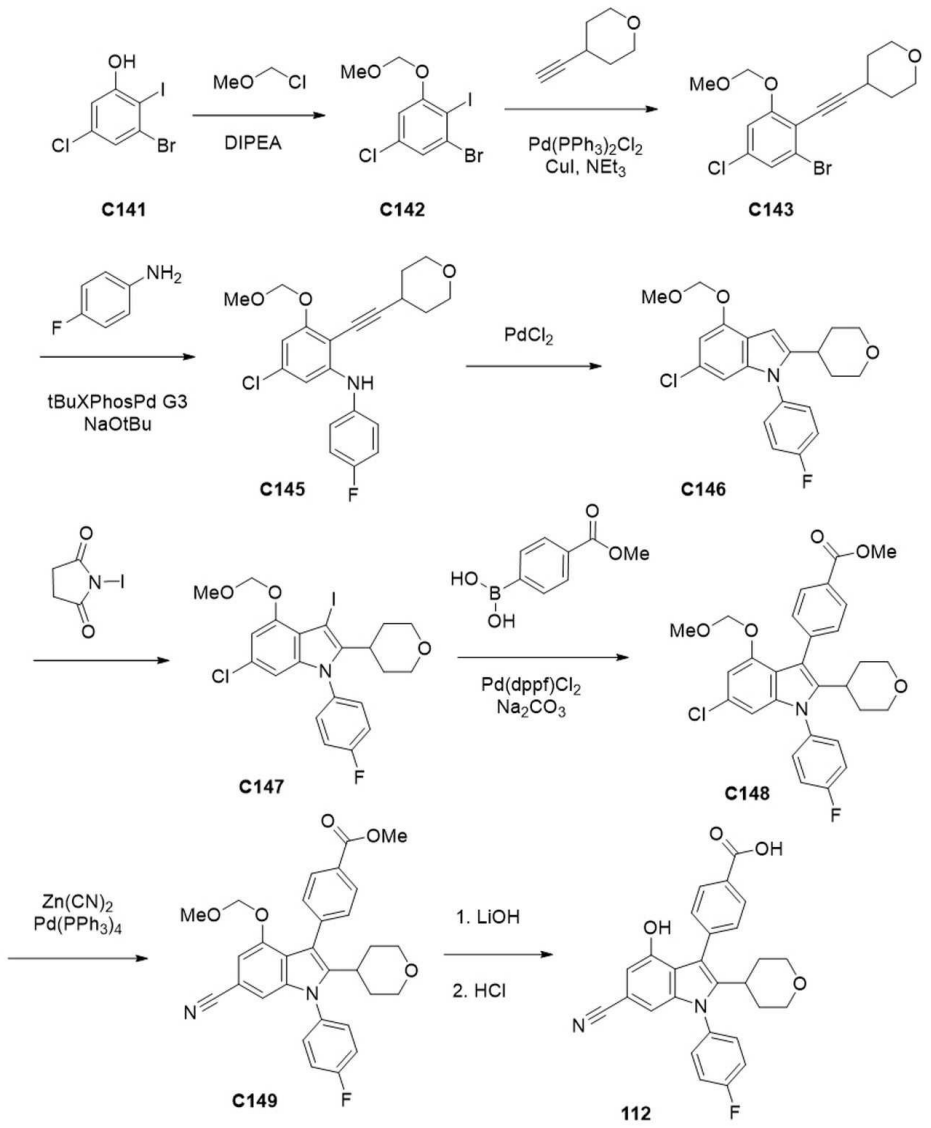


[1646]

[1647] 화합물 **111**은 화합물 **12**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 **C134**로부터 제조하였다. **C139**를 **C140**으로 변환하기 위한 스즈키 교차 커플링 단계는 화합물 **3**의 제조에서 **C73**의 합성에 대해 기술된 바와 같이 $Pd(OAc)_2$, PPh_3, 및 CsF를 사용하여 수행하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-6-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조산(41.5 mg, 66%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 4H), 6.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.67 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 1.62 - 1.42 (m, 4H). LCMS *m/z* 500.05 $[M+H]^+$.

[1648] ***화합물 112***

[1649] *4-[6-시아노-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (**112**)*



[1650]

[1651] *메틸 4-[6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 (**C148**)의 합성*

[1652] 화합물 **C148**은 화합물 **12**의 제조에서 **C89**의 합성에 대해 기술된 방법을 사용하여 **C141**로부터 6단계에 걸쳐 제조하였다. 메틸 4-[6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(190 mg, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 4H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 6.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 11.3, 3.8 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.00 (dd, J = 12.2, 9.9 Hz, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 1.62 - 1.40 (m, 4H). LCMS *m/z* 524.17 $[M+H]^+$.

[1653] *단계 6. 메틸 4-[6-시아노-1-(4-플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(**C149**)의 합성*

[1654] DMF(3 mL) 중 메틸 4-[6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라히드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 **C148**(260 mg, 0.49 mmol), 디시아노아연(120 mg, 1.0 mmol), 및 $Pd(PPh_3)_4$(115 mg, 0.10 mmol)의 혼합물을 95℃로 가열하고 36시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물(3 x)과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~35% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[6-시아노-1-(4-플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-

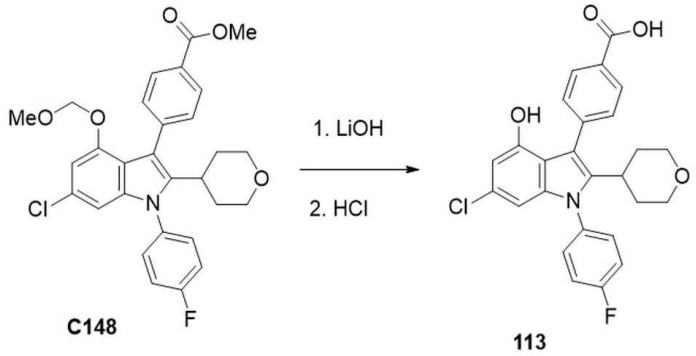
3-일]벤조에이트(37 mg, 14%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 3H), 7.49 (dd, J = 5.4, 3.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.00 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 4H). LCMS *m/z* 510.22 $[M+H]^+$.

[1655] *단계 7. 4-[6-시아노-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**112**)의 합성*

[1656] 화합물 **112**는 화합물 **12**의 제조에서 기술된 바와 같이 **C149**로부터 LiOH를 사용해 에스테르 가수분해한 다음 HCl을 사용해 MOM 탈보호하여 제조하였다. 4-[6-시아노-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(13 mg, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 4H), 6.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 1.62 - 1.44 (m, 4H). LCMS *m/z* 457.13 $[M+H]^+$.

[1657] ***화합물 113***

[1658] *4-[6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (**113**)*

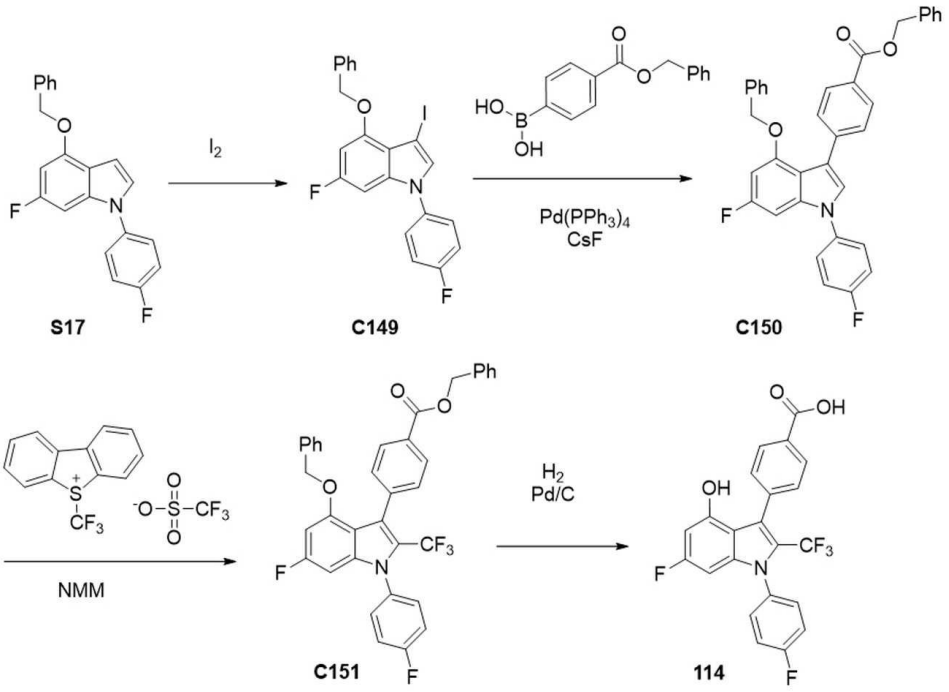


[1659]

[1660] 화합물 **113**은 화합물 **12**의 제조에서 기술된 바와 같이 **C148** 메틸 4-[6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(70 mg, 0.13 mmol)로부터 제조하였다. 4-[6-클로로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (23.7 mg, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 4H), 6.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 1.60 - 1.42 (m, 4H). LCMS *m/z* 465.86 $[M+H]^+$.

[1661] ***화합물 114***

[1662] *4-[6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조산 (**114**)*



[1663]

[1664] *단계 1. 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌(**C149**)의 합성*

[1665] DMF(0.1 mL) 중 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)인돌 **S17**(5 mg, 0.02 mmol)의 용액에 I_2(10 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. NaS_2O_3 용액을 첨가하였다. 고형 침전물을 수집하고, 이를 추가 정제없이 후속 반응에서 직접 사용하였다. 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌(7 mg, 102%). LCMS *m/z* 461.17 $[M+H]^+$.

[1666] *단계 2. 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C150**)의 합성*

[1667] DME(2.5 mL) 중 4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-요오도-인돌 **C149**(140 mg, 0.3 mmol), (4-벤질옥시카르보닐페닐)보론산(105 mg, 0.41 mmol), 및 CsF(130 mg, 0.86 mmol)의 혼합물을 질소로 5분 동안 퍼징한 다음, $Pd(PPh_3)_4$(33 mg, 0.03 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 질소로 퍼징한 다음, 100℃에서 36시간에 걸쳐 가열하였다. 혼합물을 EtOAc(5 mL)로 희석하고 침전물을 여과하였다. 여액을 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(12 g 컬럼, 구배: 헥산 중 0~10% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(61 mg, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.27 - 7.22 (m, 6H), 7.18 (dd, J = 7.7, 2.0 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.11 (s, 2H). LCMS *m/z* 546.47 $[M+H]^+$.

[1668] *단계 3. 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조에이트(**C151**)의 합성*

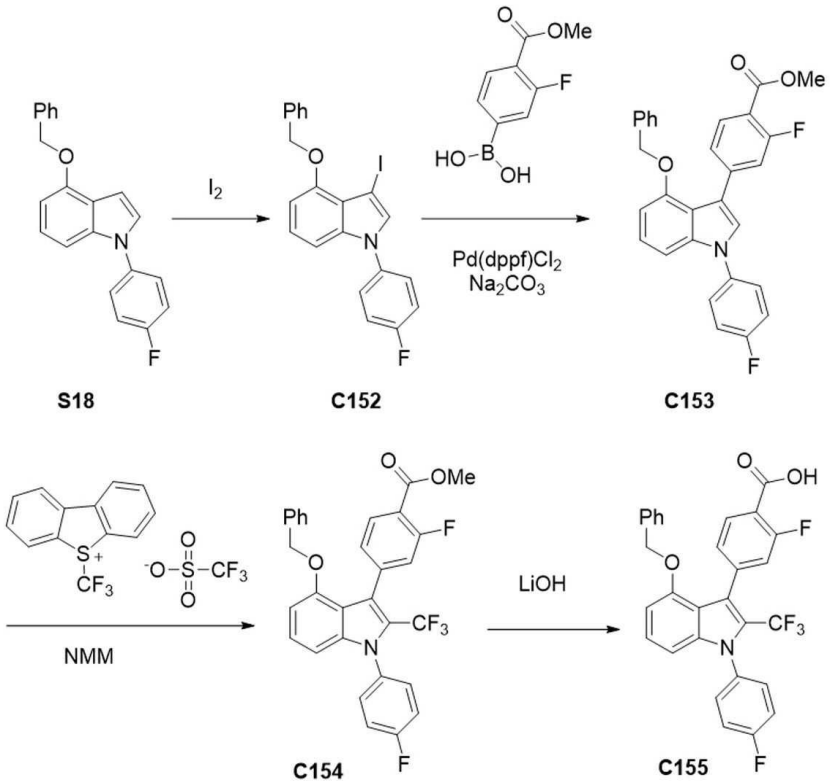
[1669] 바이알에 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C150**(62 mg, 0.11 mmol) 및 5-(트리플루오로메틸)디벤조티오펜-5-윰 트리플루오로메탄설포네이트(95 mg, 0.24 mmol)에 이어서 DMF(700 μL), NMM(30 μL, 0.27 mmol)를 채우고 50℃에서 밤새 교반하였다. HCl(1N 3 mL)을 첨가한 후, 수성층을 디클로로메탄(3 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~10% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조에이트(20.5 mg, 30%). LCMS *m/z* 614.23 $[M+H]^+$.

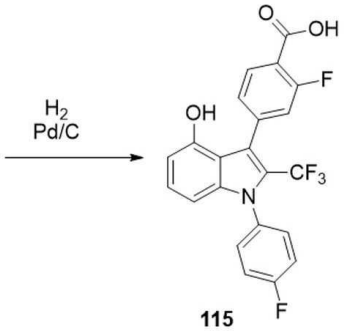
[1670] *단계 4. 4-[6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조산(**114**)의 합성*

[1671] (N_2로 플러싱한) THF(0.5 mL) 및 EtOH(0.5 mL) 중 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조에이트 **C151**(20.5 mg, 0.033 mmol)의 용액에 탄소 상의 Pd(4 mg의 10% w/w, 0.004 mmol)를 첨가한 다음, H_2(6 mg, 2.98 mmol)의 풍선 하에 3시간 동안 수소화분해하였다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 원하는 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조산(11.9 mg, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/MeOD) δ 8.35 - 8.14 (m, 2H), 7.83 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 2H), 6.46 (ddd, J = 11.0, 4.4, 2.5 Hz, 1H), 6.31 (ddd, J = 9.3, 4.7, 2.8 Hz, 1H). LCMS *m/z* 433.92 $[M+H]^+$

[1672] ***화합물 115***

[1673] *2-플루오로-4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조산 (**115**)*

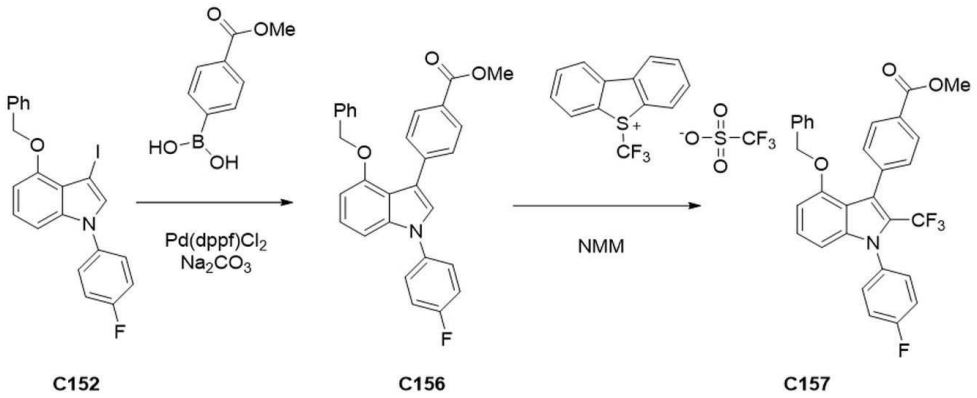
[1674] 

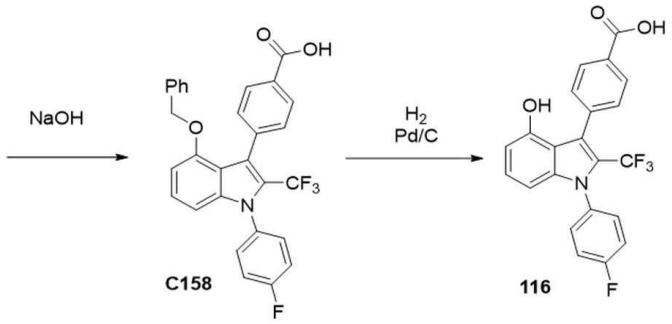
[1675] 

[1676] 화합물 **115**는 화합물 **114**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 **S18**로부터 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~70% EtOAc)로 생성물을 수득하였다. 2-플루오로-4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조산(12 mg, 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.91 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m,, 2H), 7.37 - 7.22 (m, 4H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H). LCMS *m/z* 434.05 $[M+H]^+$.

[1677] ***화합물 116***

[1678] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조산 (**116**)*

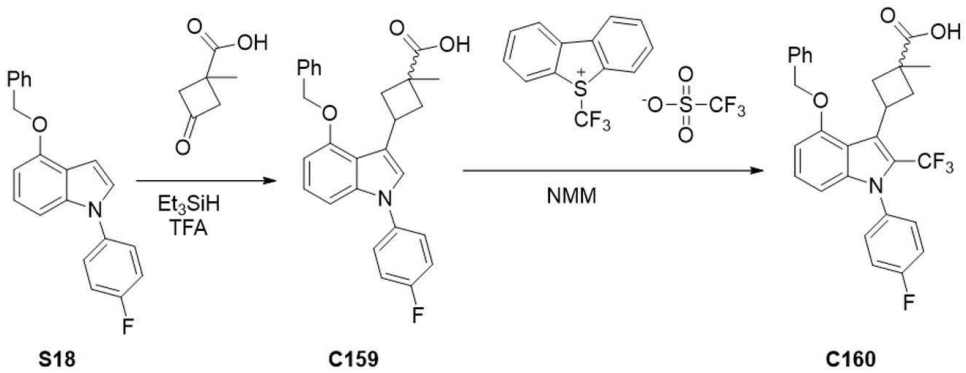
[1679] 

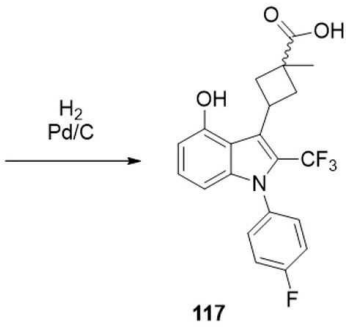
[1680] 

[1681] 화합물 116은 화합물 114에 대해 기술된 방법을 사용하여 화합물 C152로부터 4단계에 걸쳐 제조하였다. 미정제 생성물을 EtOAc/헵탄(0~70%)으로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]벤조산(35 mg, 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, 아세톤-d6) δ 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.69 - 7.58 (m, 4H), 7.44 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H). LCMS *m/z* 416.19 $[M+H]^+$.

[1682] ***화합물 117***

[1683] *3-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]-1-메틸-시클로부탄카르복시산 (**117**)*

[1684] 



117

[1685]

[1686] *단계 1. 3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]-1-메틸-시클로부탄카르복시산 (C159)*

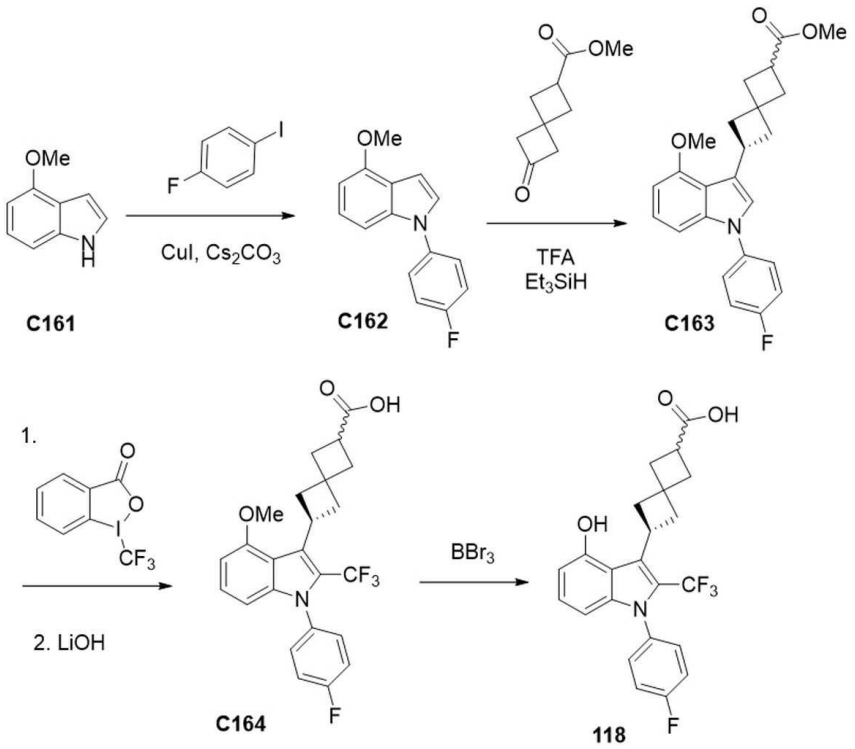
[1687] 디클로로메탄(10 mL) 중 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌 S18(500 mg, 1.52 mmol), 1-메틸-3-옥소-시클로부탄카르복시산(360 mg, 2.81 mmol), 및 트리플루오로아세트산(350 μL, 4.54 mmol)의 교반 용액에 트리에틸실란(900 μL, 5.635 mmol)을 첨가하였다. 용액을 50℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~70% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]-1-메틸-시클로부탄카르복시산을 황백색 고형분으로서 수득하였다(447 mg, 67%). LCMS *m/z* 430.18 $[M+H]^+$. ^1H NMR는 시스/트랜스 혼합물을 나타냈다.

[1688] *단계 2~3: 3-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]-1-메틸-시클로부탄카르복시산 (117)의 합성*

[1689] 화합물 117은 화합물 114의 합성에서 기술된 바와 같이 트리플루오로메틸화 후 수소화분해를 사용하여 C159로부터 2단계에 걸쳐 제조하였다. 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(구배: 0~70% EtOAc 헵탄)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 3-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]-1-메틸-시클로부탄카르복시산(26 mg, 44%). ^1H NMR (400 MHz, 아세톤-d6) δ 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.19 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 4H), 2.79-2.73 (m, 2H), 1.49 (s, 3H). LCMS *m/z* 408.32 $[M+H]^+$.

[1690] ***화합물 118***

[1691] *6-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 (**118**)*



[1692]

[1693] *단계 1. 1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-인돌(**C162**)의 합성*

[1694] DMF(50 mL) 중 4-메톡시-1H-인돌(10 g, 67.95 mmol), 1-플루오로-4-요오드-벤젠 **C161**(9.5 mL, 82.4 mmol), CuI(760 mg, 3.99 mmol), 및 탄산세슘(40 g, 122.8 mmol)의 혼합물을 질소로 버블링하고, 120℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(200 ml) 및 H_2O(200 ml)로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 H_2O로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔(구배: 헵탄 중 0~15% EtOAc)을 이용한 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 생성물로서 수득하였다. 1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-인돌(5.8 g, 34%), 1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-인돌(5.8 g, 34%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.54 - 7.35 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 7.18 (t, J = 0.5 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m,, 1H), 6.81 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H). LCMS *m/z* 242.5 $[M+H]^+$.

[1695] *단계 2. 메틸 6-[1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(**C163**)의 합성*

[1696] 디클로로메탄(8 mL) 중 메틸 2-옥소스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트 **C162**(543 mg, 3.23 mmol), 1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-인돌(500 mg, 2.0 mmol) 트리플루오로아세트산(500 µL, 6.5 mmol), 및 트리에틸실란(1.2 mL, 7.5 mmol)의 용액을 50℃에서 72시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 감압 하에 용매를 제거하고, 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~50% EtOAc)로 정제하여 생성물을 황색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 6-[1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(655 mg, 83%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.16 - 2.98 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 3H), 2.35 - 2.13 (m, 4H).

[1697] *단계 3~5: 6-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 (**118**)의 합성*

[1698] 단계 3. CH_3CN(20 mL) 중 메틸 6-[1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 **C163**(655 mg, 1.67 mmol)의 교반하고 질소로 퍼징한 용액에 1-(트리플루오로메틸)-1?^{3}-벤조[d][1,2]요오다옥솔-

3(1H)-온(1.4 g, 2.66 mmol)(Togni 시약)을 첨가하였다. 용액을 80℃에서 3시간 동안 가열하여 암흑색 용액을 형성하고, 감압 하에 용매를 제거하였다. 생성물을 EtOAc(10 mL)에 용해시키고 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~50% EtOAc)로 정제하여 생성물을 오일로서 수득하였다. 메틸 6-[1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(220 mg, 26%) LCMS *m/z* 462.3 $[M+H]^+$.

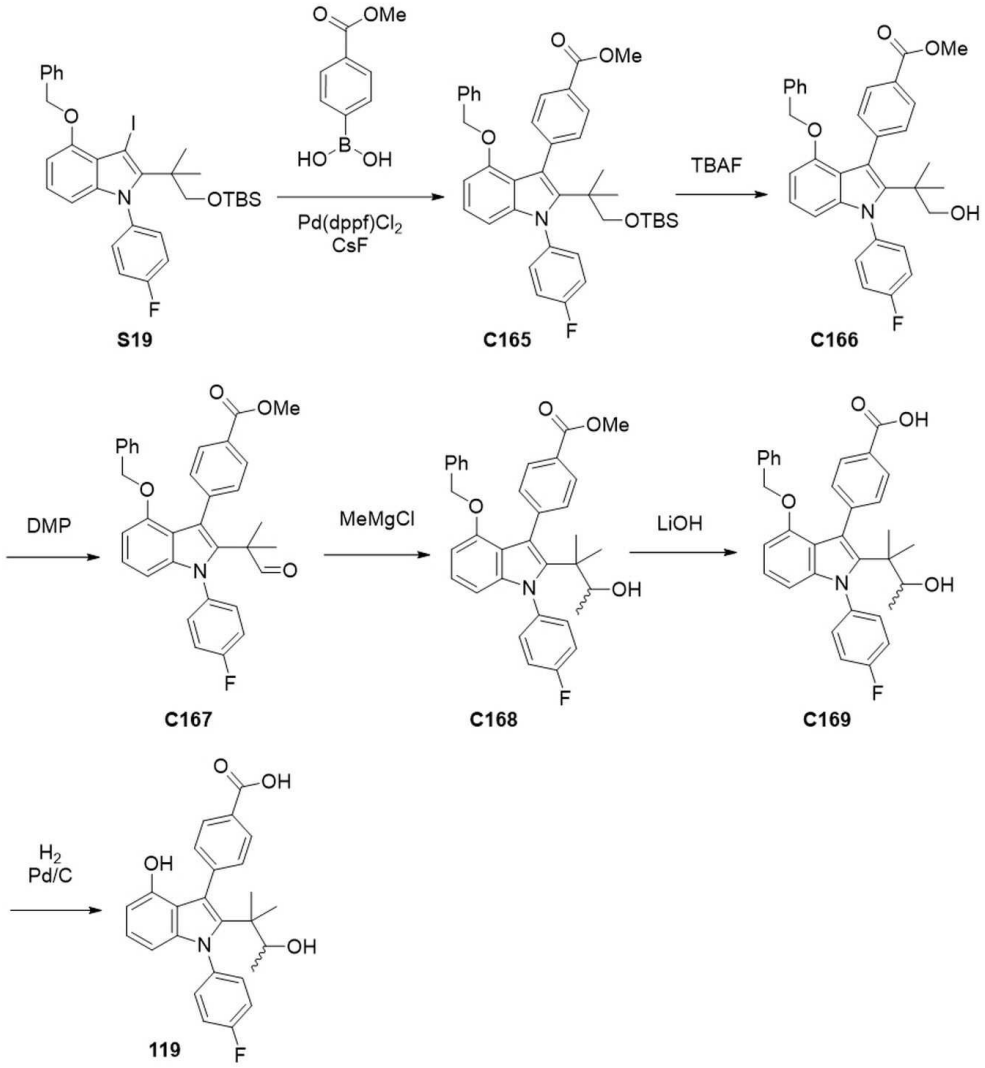
[1699] 단계 4. MeOH(7 mL), THF(2 mL), 및 H_2O(1 mL) 중 메틸 6-[1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(75 mg)의 교반 용액에 LiOH(200 mg, 8.4 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제 생성물을 물(5 mL)에 용해시키고 6N HCl로 세척하였다. 수성층을 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 6-[1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산을 백색 고형분으로서 수득하였다(160 mg, 21%). LCMS *m/z* 447.75 $[M+H]^+$.

[1700] 단계 5. 실온에서 디클로로메탄(5 mL) 중 6-[1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 **C164**(160 mg)의 질소 퍼징한 용액에 BBr_3(1 mL의 1 M, 1.0 mmol)을 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 부었다. 디클로로메탄 층을 분리하고, 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.1 % 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 0~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 6-[1-(4-(플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카복시산 (45 mg, 6%).

[1701] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.26 - 7.04 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 - 6.30 (m, 1H), 6.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.72 (m, 1H), 3.00 - 2.65 (m, 3H), 2.41 - 2.27 (m, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 3H). LCMS *m/z* 434.52 $[M+H]^+$.

[1702] ***화합물 119***

[1703] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조산 (**119**)*



[1704]

[1705] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-[2-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-1,1-디메틸-에틸]-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C165**)의 합성*

[1706] DME(60 mL) 중 [2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌-2-일]-2-메틸-프로폭시]-터트-부틸-디메틸-실란 **S19**(7.7 g, 12.2 mmol), (4-메톡시카르보닐페닐)보론산(4.4 g, 24.5 mmol), $PdCl_2$(dppf)(1 g, 1.23 mmol), 및 CsF(7.4 g, 48.7 mmol)의 혼합물을 밀봉된 플라스크에서 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)를 통해 정제하여 생성물을 옅은 주황색 고형분으로서 수득하였고, 이를 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-[2-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-1,1-디메틸-에틸]-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(6.6 g, 85%). LCMS *m/z* 638.0 $[M+H]^+$.

[1707] *단계 2. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(**C166**)의 합성*

[1708] DME(60 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-2-[2-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-1,1-디메틸-에틸]-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C165**(6.6 g, 10.4 mmol)의 용액에 TBAF(35 mL의 1 M, 35.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)를 통해 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(2.7 g, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.28 -

7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 7.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.32 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.06 (s, 6H). LCMS *m/z* 524.0 $[M+H]^+$.

[1709] *단계 3. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C167**)의 합성*

[1710] 디클로로메탄(7 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트 **C166**(700 mg, 1.34 mmol)의 용액에 데스 마틴 페리오디난(596 mg, 1.41 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 교반한 다음, 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~35% EtOAc)를 통해 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(630 mg, 90%). LCMS *m/z* 522.0 $[M+H]^+$.

[1711] *단계 4. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조에이트(**C168**)의 합성*

[1712] 0℃에서 THF(1.5 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C167**(100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 MeMgCl(101 μL의 2 M, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하면서 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 물로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조에이트(74 mg, 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H). LCMS *m/z* 538.0 $[M+H]^+$.

[1713] *단계 5. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조산(**C169**)의 합성*

[1714] THF(3 mL), MeOH(1 mL), 및 물(1 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조에이트 **C168**(74 mg, 0.14 mmol)의 용액에 LiOH(35 mg, 1.46 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 30분 동안 75℃℃ 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 수득하였다. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조산(67 mg, 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.26 - 7.18 (m, 5H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.83 (ddd, J = 7.7, 3.2, 2.0 Hz, 2H), 6.56 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.02 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.06 - 1.02 (m, 6H), 0.97 (s, 3H). LCMS *m/z* 524.0 $[M+H]^+$.

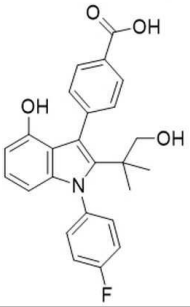
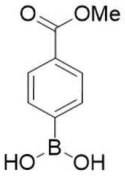
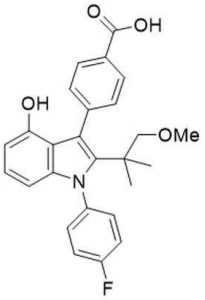
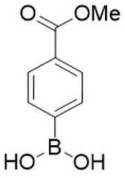
[1715] *단계 6. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조산(**119**)의 합성*

[1716] EtOH(5 mL) 중 탄소 상의 Pd(50 mg, 0.05 mmol)의 슬러리에 EtOAc(5 mL) 중 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조산 **C169**(67 mg, 0.13 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 1 atm의 수소 하에 실온에서 10분 동안 교반한 다음, Celite®로 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~10% MeOH)를 통해 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조산(30 mg, 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.23 (ddd, J = 7.9, 3.7, 1.7 Hz, 2H), 7.74 (ddd, J = 12.0, 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.99 (s, 3H). LCMS *m/z* 434.0 $[M+H]^+$.

[1717] ***화합물 120 및 화합물 121***

[1718] 화합물 120~121은 S20 및 적절한 보론산으로부터 제조하였다. 화합물 120을 스즈키 커플링, 수소화분해에 의해 제조한 다음, 보론 트리브로마이드로 처리하여 메틸기를 제거하였다.

[1719] *[표 8] 화합물 120~121에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
120	**S20** 으로부터 [1,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.01 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 6.30 - 6.25 (m, 1H), 6.06 - 6.01 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 0.86 (s, 6H). LCMS *m/z* 420.25 $[M+H]^+$
121	**S20** 으로부터 [3] 		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD3OD) δ 8.19 - 8.07 (m, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.23 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.37 (m, 1H), 6.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 1.06 (s, 6H). LCMS *m/z* 434.34 $[M+H]^+$.

[1720]

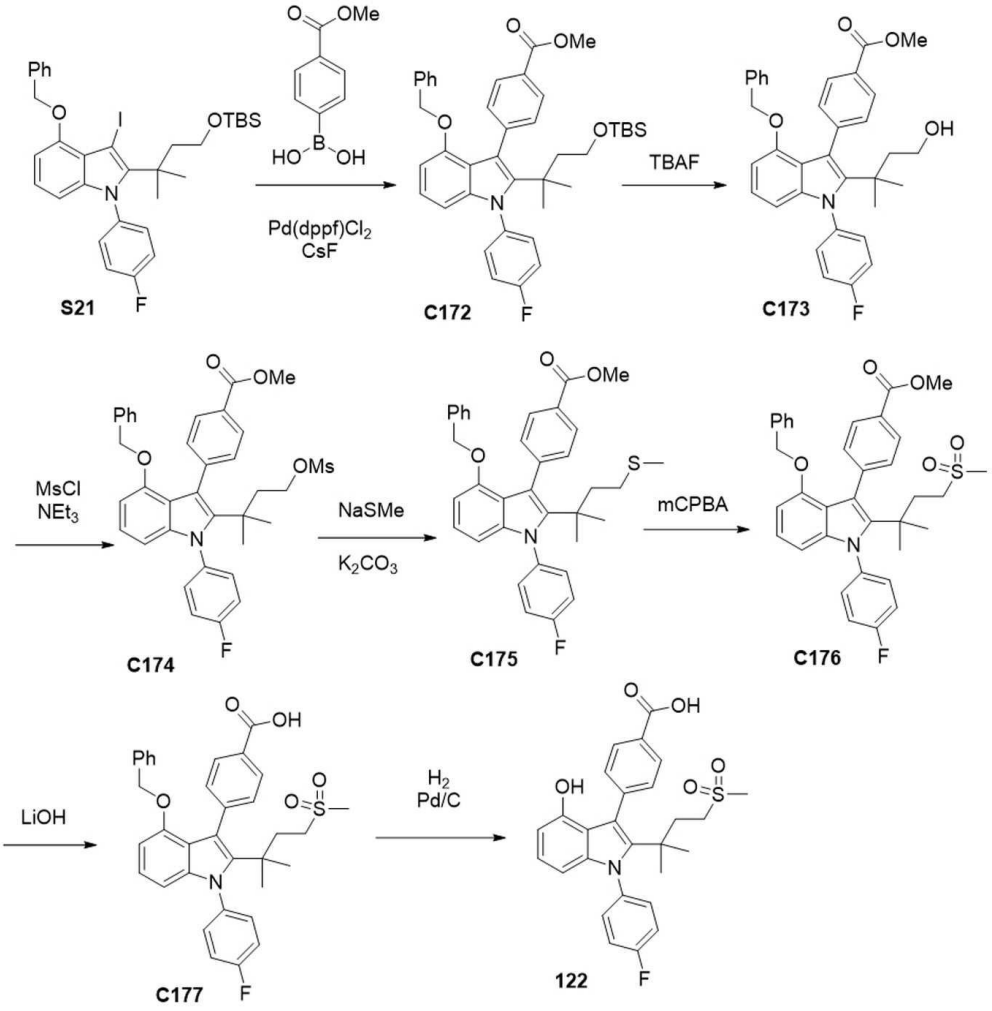
[1721] [1.] 스즈키 조건: 80℃의 THF 중 $Pd_2(dba)_3$, SPhos, K_3PO_4.

[1722] [2.] 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~10% MeOH)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1723] [3.] 화합물 121은 화합물 120의 경우와 같이 제조하되, 최종 메톡시 탈보호 단계는 생략하였다.

[1724] ***화합물 122***

[1725] *4-[2-(1,1-디메틸-3-메틸설포닐-프로필)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**122**)*



[1726]

[1727] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-[3-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-1,1-디메틸-프로필]-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C172**)의 합성*

[1728] DME(80 mL) 중 [3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌-2-일]-3-메틸-부톡시]-터트-부틸-디메틸-실란 **S21**(10 g, 15.5 mmol), (4-메톡시카르보닐페닐)보론산(8.3 g, 46.1 mmol), CsF(9.4 g, 61.9 mmol), 및 $PdCl_2$(dppf)(1.27 g, 1.56 mmol)의 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 물과 EtOAc로 나누고, Celite®로 여과하고 분리하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 생성물을 황백색 고형분(약 70% 순도)으로서 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계로 진행시켰다. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-[3-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-1,1-디메틸-프로필]-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(8.3 g, 82%). LCMS *m/z* 652.0 $[M+H]^+$.

[1729] *단계 2. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조에이트(**C173**)의 합성*

[1730] THF(15 mL) 중 4-[4-벤질옥시-2-[3-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-1,1-디메틸-프로필]-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C172**(1.94 g, 2.98 mmol)의 용액에 TBAF(15 mL의 1 M, 15.00 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반한 다음, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~60% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조에이트(1.34 g, 84%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 4H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.99 (s, 3H),

3.65 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.70 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.06 (s, 6H). LCMS *m/z* 538.0 $[M+H]^+$.

[1731] *단계 3. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-메틸설포닐옥시-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 (**C174**)의 합성*

[1732] 디클로로메탄(10 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조에이트 **C173**(400 mg, 0.75 mmol)의 용액에 Et_3N(130 μL, 0.93 mmol)에 이어서 MsCl(70 μL, 0.90 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 건조시켜 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-메틸설포닐옥시-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(460 mg, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.26 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 2H), 6.52 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.16 (dd, J = 8.0, 7.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.07 (s, 6H). LCMS *m/z* 616.0 $[M+H]^+$.

[1733] *단계 4. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-메틸설파닐옥시-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 (**C175**)*

[1734] DMF(3 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-메틸설포닐옥시-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C174**(340 mg, 0.55 mmol)의 용액에 CH_3NaS(79 mg, 1.13 mmol) 및 K_2CO_3(152 mg, 1.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃의 밀봉된 바이알에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-메틸설파닐-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(216 mg, 69%) LCMS *m/z* 568.0 $[M+H]^+$.

[1735] *단계 5. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-메틸설포닐-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 (**C176**)의 합성*

[1736] 디클로로메탄(3 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-메틸설파닐-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C175**(180 mg, 0.32 mmol)의 용액에 m-CPBA(58 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다.

[1737] A: 분취물을 물로 제거하여 세척하였다. 유기층을 농축시켜 건조시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~8% MeOH)로 정제하여 설폭시드를 백색 거품으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-메틸설피닐-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(43 mg, 46%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.53 - 7.40 (m, 4H), 7.26 (ddd, J = 9.2, 6.7, 2.4 Hz, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.95 - 1.72 (m, 2H), 1.10 (d, J = 4.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 584.0 $[M+H]^+$.

[1738] B: 나머지 절반의 반응물에 30 mg의 mCPBA를 추가로 첨가하고, 반응 혼합물을 완료에 대해 TLC에 의해 모니터링하였다. 실온에서 20분 후, 혼합물을 물로 세척하고, 유기층을 농축시켜 건조시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~35% EtOAc)로 정제하여 설폰을 백색 고형분으로서 수득하였다(38 mg, 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 6.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.08 (s, 6H). LCMS *m/z* 600.0 $[M+H]^+$.

[1739] *단계 6. 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-메틸설포닐-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조산(**C177**)의 합성*

[1740] THF(3 mL), MeOH(1 mL), 및 물(1 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-메틸설포닐-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C176**(38 mg, 0.063 mmol)의 용액에 LiOH(20 mg, 0.84 mmol)를 첨가하였다. 반응

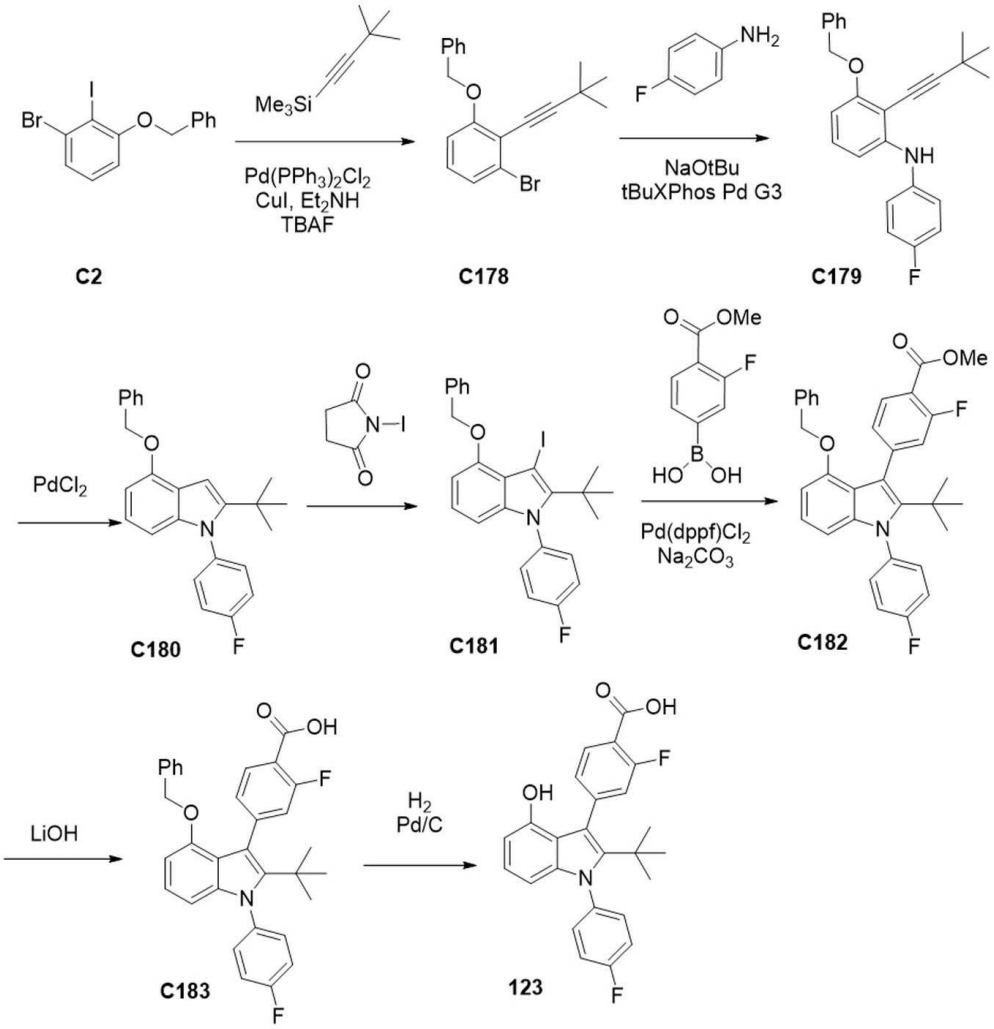
혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 수성 1 M HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-메틸설포닐-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조산(35 mg, 94%). LCMS *m/z* 586.0 $[M+H]^+$.

[1741] *단계 7. 4-[2-(1,1-디메틸-3-메틸설포닐-프로필)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(**122**)의 합성*

[1742] EtOH 중 탄소 상 Pd(약 12.7 mg, 0.012 mmol)의 슬러리에 EtOAc 중 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-메틸설포닐-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조산 **C177**(35 mg, 0.06 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 수소 하에(1 기압) 60분 동안 교반한 그런 다음, Celite®를 이용해 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 4-[2-(1,1-디메틸-3-메틸설포닐-프로필)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(18 mg, 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 6.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.03 - 2.97 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.01 (s, 6H). LCMS *m/z* 496.0 $[M+H]^+$.

[1743] ***화합물 123***

[1744] *4-[2-터트-부틸-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]-2-플루오로-벤조산 (**123**)*



[1745]

[1746] *단계 1~4: 4-벤질옥시-2-터트-부틸-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌(**C181**)의 합성*

[1747] 화합물 **C181**은 **S1**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용해 **C2**로부터 제조하였다. 단계 1에서는 소나시가라 커플링에 3,3-디메틸부트-1-이닐(트리메틸)실란을 사용하였다. 단계에 2에서는 커플링에 4-플루오로아닐린을 사용하였

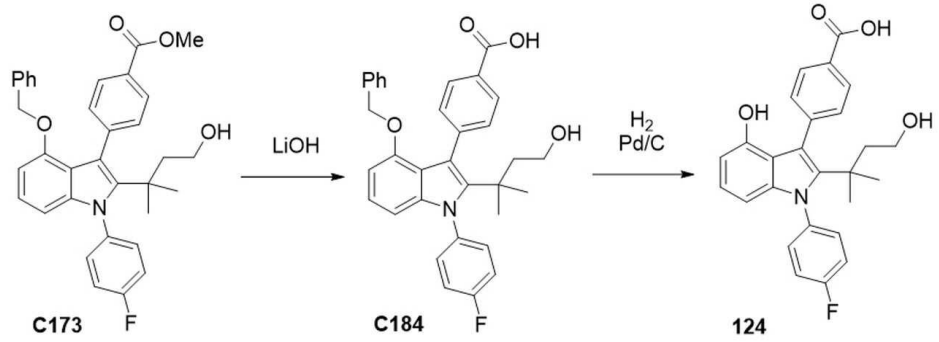
다. 4-벤질옥시-2-터트-부틸-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌(2.3 g, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.41 (ddd, J = 7.7, 6.3, 1.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (ddt, J = 8.9, 6.5, 1.9 Hz, 2H), 6.94 (td, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 9H). LCMS *m/z* 499.0 $[M+H]^+$.

[1748] *단계 5~8. 4-[2-터트-부틸-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]-2-플루오로-벤조산(**123**)의 합성*

[1749] 화합물 **123**은 화합물 **1**의 합성에 대해 기술된 방법을 사용해 **C181**로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. 4-[2-터트-부틸-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]-2-플루오로-벤조산 (12 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 3H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.3, 7.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H). LCMS *m/z* 422.0 $[M+H]^+$.

[1750] ***화합물 124***

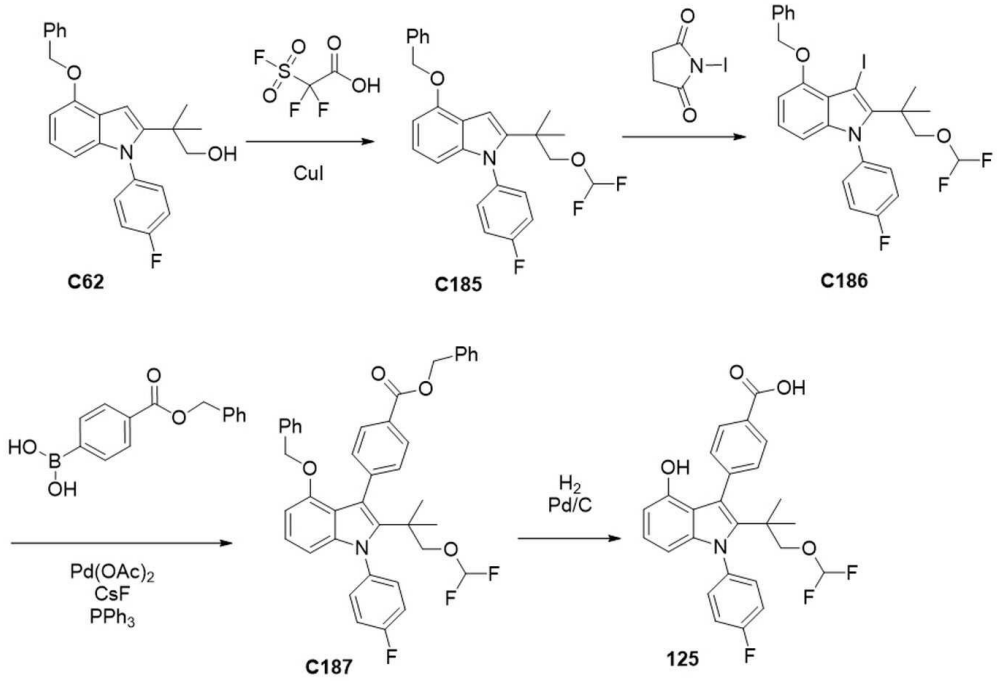
[1751] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조산 (**124**)*

[1752] 

[1753] 화합물 **124**는 화합물 **1**의 합성에 대해 기술된 방법에 따라 **C173**으로부터 제조하였다. 생성된 물질을 헵탄 중 EtOAc(3:1)로 분쇄하고, 여과하고, 건조시켜 생성물인 화합물 **124**를 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조산(40 mg, 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.55 - 7.39 (m, 6H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 1.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 0.96 (s, 6H). LCMS *m/z* 434.0 $[M+H]^+$.

[1754] ***화합물 125***

[1755] *4-[2-[2-(디플루오로메톡시)-1,1-디메틸-에틸]-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**125**)*



[1756]

[1757] *단계 1. 4-벤질옥시-2-[2-(디플루오로메톡시)-1,1-디메틸-에틸]-1-(4-플루오로페닐)인돌(**C185**)의 합성*

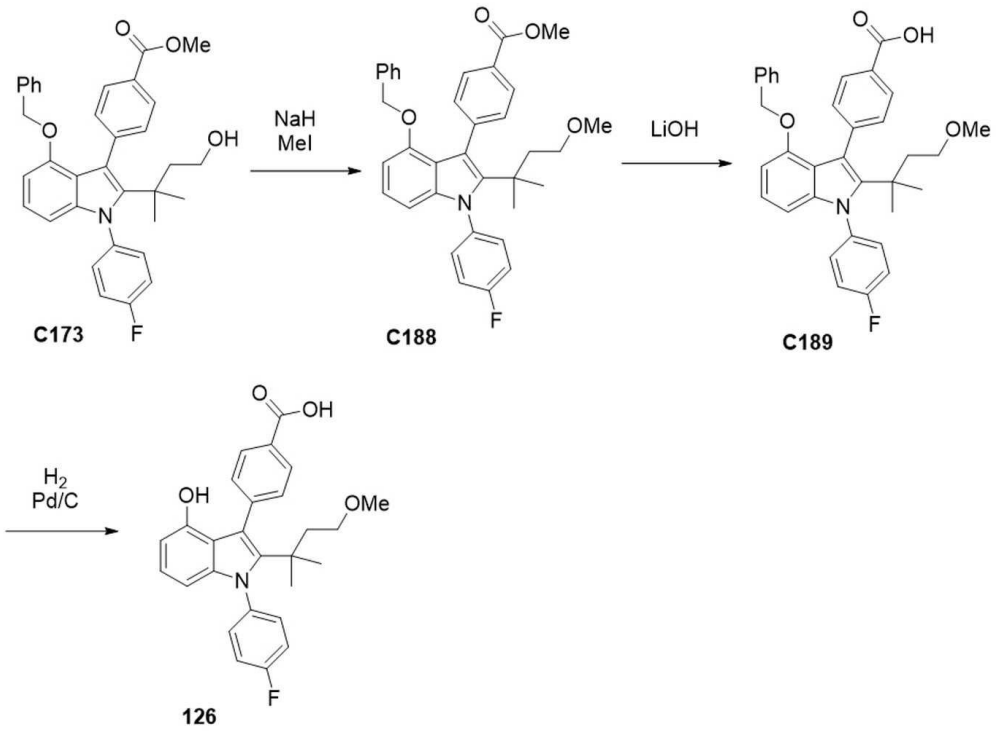
[1758] MeCN(10 mL) 중 2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로판-1-올 **C62**(510 mg, 1.309 mmol) 및 CuI(50 mg, 0.26 mmol)의 용액을 50℃에서 가열하고, MeCN(3 mL) 중 2,2-디플루오로-2-플루오로설포닐-아세트산(200 μL, 1.94 mmol)을 30분에 걸쳐 적가한 다음, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축시켜 옅은 황색 고형분을 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 4-벤질옥시-2-[2-(디플루오로메톡시)-1,1-디메틸-에틸]-1-(4-플루오로페닐)인돌(574 mg, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.36 (m, 3H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.33 (s, 6H). LCMS *m/z* 440.22 $[M+H]^+$.

[1759] *단계 2~4. 4-[2-[2-(디플루오로메톡시)-1,1-디메틸-에틸]-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**125**)의 합성*

[1760] 화합물 **125** 4-[2-[2-(디플루오로메톡시)-1,1-디메틸-에틸]-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산은 화합물 **1**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용해 화합물 **C185**로부터 3단계에 걸쳐 제조하되, 에스테르 가수분해 단계는 생략하였다. $Pd(OAc)_2$, PPh_3, 및 CsF를 스즈키 커플링 단계에 사용하였다. **C187**을 수소화분해에 의해 화합물 **125**로 변환시켰다. 4-[2-[2-(디플루오로메톡시)-1,1-디메틸-에틸]-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(16.7 mg, 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.25 - 5.80 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.01 (s, 6H). LCMS *m/z* 470.15 $[M+H]^+$.

[1761] ***화합물 126***

[1762] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(3-메톡시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조산* ***(126)***



[1763]

[1764] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(3-메톡시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조에이트(**C188**)의 합성*

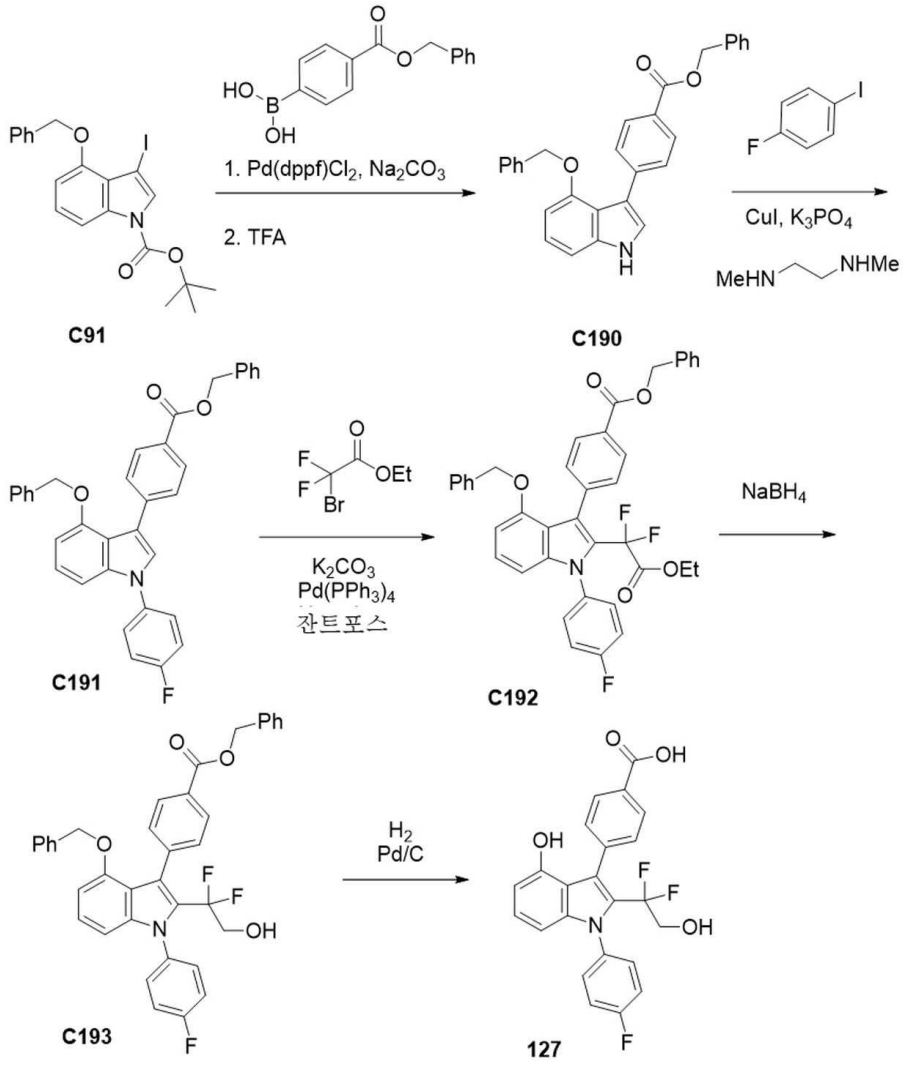
[1765] THF(1 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조에이트 **C173**(100 mg, 0.19 mmol) 및 MeI(60 μL, 0.96 mmol)의 용액에 NaH(12 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)를 통해 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(3-메톡시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조에이트(18 mg, 18%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 3H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 1.05 (s, 6H). LCMS *m/z* 552.0 $[M+H]^+$.

[1766] *단계 2~3. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(3-메톡시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조산(**126**)의 합성*

[1767] 화합물 126은 화합물 **1**의 제조에 기술된 바와 같이 **C188**로부터 에스테르 가수분해 및 수소화분해에 의해 2단계에 걸쳐 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(3-메톡시-1,1-디메틸-프로필)인돌-3-일]벤조산(5 mg, 32%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 - 7.39 (m, 6H), 6.76 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 0.99 (s, 6H). LCMS *m/z* 448.0 $[M+H]^+$.

[1768] ***화합물 127***

[1769] *4-[2-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**127**)*



[1770]

[1771] *단계 1 및 2: 벤질 4-(4-벤질옥시-1H-인돌-3-일)벤조에이트(**C190**)의 합성*

[1772] DMF(22 mL) 중 터트-부틸 4-벤질옥시-3-요오드-인돌-1-카르복실레이트 **C91**(3.3 g, 7.1 mmol) 및 (4-벤질옥시카르보닐페닐)보론산(2.5 g, 9.76 mmol)의 용액을 질소로 20분 동안 버블링한 다음, 물(11 mL) 중 $Pd(dppf)Cl_2$(580 mg, 0.71 mmol) 및 미리 탈기한 Na_2CO_3(11 mL의 2 M, 22 mmol)을 첨가하였다. 뜨거운 조에서 현탁액을 100℃로 가열하고 5시간 동안 반응시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 얼음(100 g)을 첨가하였다. 고형분을 여과하여 물(20 mL x 2)로 세척하였다. EtOAc(100 mL)를 여액에 첨가하고, 깔때기로 여과하고, EtOAc(50 mL)로 추가로 세척하였다. 유기 용액을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척한 다음, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 생성물을 짙은 갈색 액체로서 수득하였는데, 이는 진공 하에 건조 후 어두운 색 고형분으로 변하였고, 이를 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다. 터트-부틸 4-벤질옥시-3-(4-벤질옥시카르보닐페닐)인돌-1-카르복실레이트(4.2 g, 107%). LCMS *m/z* 534.54 $[M+H]^+$.

[1773] 디클로로메탄(20 mL) 중 터트-부틸 4-벤질옥시-3-(4-벤질옥시카르보닐페닐)인돌-1-카르복실레이트(4.3 g, 7.71 mmol)의 용액에 TFA(12 mL, 155.8 mmol)를 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(40 g 컬럼, 구배: 헥산 중 0~50% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 벤질 4-(4-벤질옥시-1H-인돌-3-일)벤조에이트(2.8 g, 80%). ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.00 - 7.93 (m, 3H), 7.67 - 7.58 (m, 3H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 5H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.07 (s, 2H). LCMS *m/z* 434.3 $[M+H]^+$.

[1774] *단계 3. 벤질 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C191**)의 합성*

[1775] 바이알에 CuI(56 mg, 0.29 mmol), 벤질 4-(4-벤질옥시-1H-인돌-3-일)벤조에이트 **C190**(660 mg, 1.46 mmol), K_3PO_4(650 mg, 3.06 mmol)를 첨가하였다. 용기를 탈기하고 아르곤으로 다시 채우고, 이 순서를 한 번 더 반복하였다. 톨루엔(7 mL)을 첨가한 다음, 아르곤 스트림 하에 1-플루오로-4-요오드-벤젠(350 μL, 3.04 mmol) 및 N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민(62 μL, 0.58 mmol)을 연속 첨가하였다. 반응 튜브를 밀봉하고, 내용물을 110℃에서 24시간 동안 가열하면서 교반하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 아세트산 에틸(2~3 mL)로 희석하고, 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(10~20 mL)로 추가로 용리시켰다. 여액을 농축시키고, 생성된 잔류물을 컬럼 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~80% EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 벤질 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(170 mg, 22%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 7.59 - 7.36 (m, 7H), 7.36 - 7.17 (m, 9H), 7.14 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.15 (s, 2H). LCMS *m/z* 528.37 $[M+H]^+$.

[1776] *단계 4. 벤질 4-[4-벤질옥시-2-(2-에톡시-1,1-디플루오로-2-옥소-에틸)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C192**)의 합성*

[1777] 5 mL 마이크로웨이브 바이알에 벤질 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C191**(167 mg, 0.32 mmol), 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로-아세테이트(130 mg, 0.64 mmol), K_2CO_3(90 mg, 0.65 mmol), 잔트포스(18.5 mg, 0.03 mmol)(10 mol%), 및 1,4-디옥산(3 mL)을 채웠다. 용액을 질소로 5분 동안 버블링한 다음, $Pd(PPh_3)_4$(18.3 mg, 0.02 mmol)를 첨가하고, 반응물을 110℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 아세트산에틸(10 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHSO_3$ 용액(5 mL) 및 염수(5 mL, x 2)로 세척한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(12 g 컬럼, 구배: 헥산 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 벤질 4-[4-벤질옥시-2-(2-에톡시-1,1-디플루오로-2-옥소-에틸)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(37.5 mg, 18%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 4H), 7.39 - 7.30 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 7.14 - 7.10 (m, 3H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 6.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 650.23 $[M+H]^+$.

[1778] *단계 5. 벤질 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C193**)의 합성*

[1779] MeOH(2 mL) 및 THF(1 mL)(THF는 MeOH 중 **C192**의 용해도가 낮기 때문에 첨가함) 중 벤질 4-[4-벤질옥시-2-(2-에톡시-1,1-디플루오로-2-옥소-에틸)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C192**(37.5 mg, 0.06 mmol)에 $NaBH_4$(8 mg, 0.21 mmol)를 실온에서 1시간 동안 첨가하였다. 추가로, $NaBH_4$(8 mg, 0.21 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. $NaBH_4$(8 mg, 0.22 mmol)를 한 번 더 첨가하고 반응을 완료하였다. 물(2 mL)을 반응 혼합물에 첨가한 다음, EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 분획을 염수(20 mL)와 물(2 x 20 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 건조시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 벤질 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(19.2 mg, 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 3H), 6.71 - 6.63 (m, 2H), 6.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.50 (td, J = 13.6, 7.2 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 7.3 Hz, 1H). LCMS *m/z* 608.2 $[M+H]^+$.

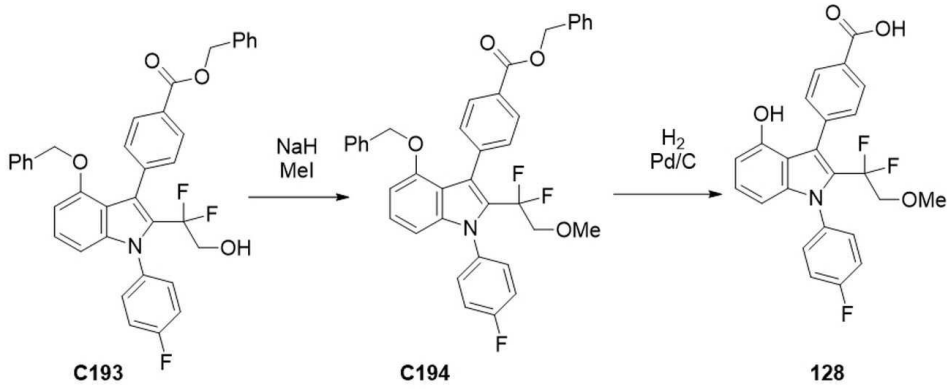
[1780] *단계 6. 4-[2-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(**127**)의 합성*

[1781] 벤질 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C193**(6 mg, 0.01 mmol) 및 탄소 상의 Pd(1.0 mg의 10% w/w)의 혼합물에 THF(250 μL) 및 EtOH(250 μL)를 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 H_2(풍선)로 1분 동안 버블링한 다음, 2시간 동안 밀봉하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 혼합물을 농축시켜 원하는 생성물을 연황색 고형분으로서 수득하였다. 4-[2-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(2.4 mg, 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ

8.08 - 7.95 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 2H), 7.25 (q, J = 6.0, 3.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 4H). LCMS *m/z* 427.98 $[M+H]^+$.

[1782] ***화합물 128***

[1783] *4-[2-(1,1-디플루오로-2-메톡시-에틸)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**128**)*

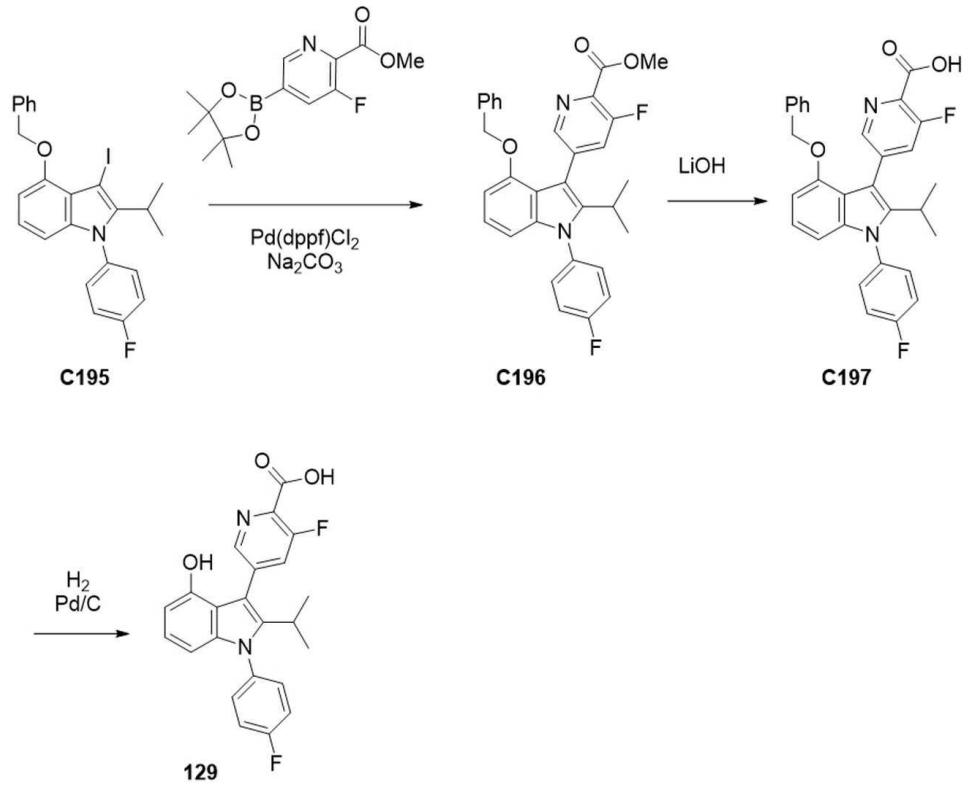


[1784]

[1785] 화합물 128은 화합물 126의 제조에 대해 기술한 방법을 사용해 화합물 C193으로부터 메틸화에 이어서 수소화분해에 의해 2단계에 걸쳐 제조하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.2% 포름산이 포함된 물 중 10~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[2-(1,1-디플루오로-2-메톡시-에틸)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(5.8 mg, 68%). ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 8.03 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 2H), 7.34 (td, J = 8.6, 1.6 Hz, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.77 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.46 - 6.38 (m, 1H), 3.46 (td, J = 14.0, 1.5 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 1.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 442.02 $[M+H]^+$.

[1786] ***화합물 129***

[1787] *3-플루오로-5-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]피리딘-2-카르복시산 (**129**)*

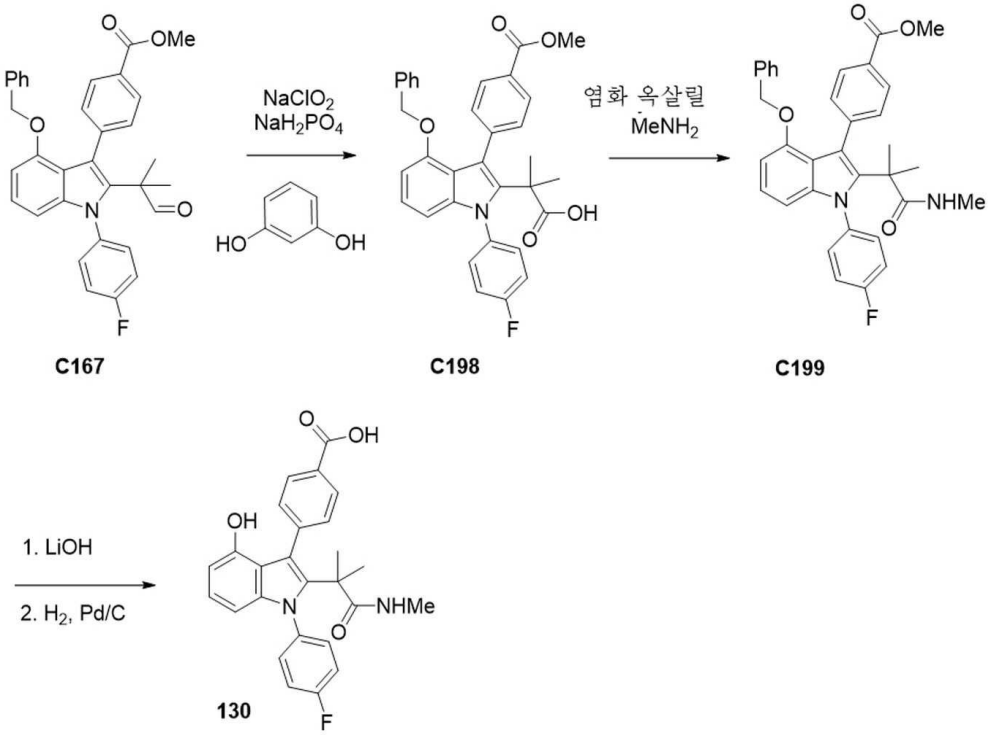


[1788]

[1789] 화합물 **129**는 화합물 **1**의 합성에 대해 기술된 방법에 따라 C195로부터 2단계에 걸쳐 제조하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~95% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 3-플루오로-5-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]피리딘-2-카르복시산(54 mg, 70%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.87 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.54 (ddt, J = 8.3, 5.5, 2.7 Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 6.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.49 - 6.41 (m, 1H), 6.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.01 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 7.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 409.0 $[M+H]^+$.

[1790] ***화합물 130***

[1791] *4-[2-[1,1-디메틸-2-(메틸아미노)-2-옥소-에틸]-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**130**)*



[1792]

[1793] *단계 1. 2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로파노산(**C198**)의 합성*

[1794] t-BuOH(4 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C167**(132 mg, 0.25 mmol) 및 벤젠-1,3-디올(60 mg, 0.55 mmol)의 현탁액에 물(1 mL) 중 인산이수소나트륨(66 mg, 0.55 mmol) 및 아염소산나트륨(47 mg, 0.52 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(10 mL) 중 아염소산나트륨 및 인산이수소나트륨(각각 10당량)을 추가로 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 10~90% MeCN)로 정제하였다. 분획을 합치고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로판산(43 mg, 32%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 4H), 6.93 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 - 6.63 (m, 2H), 6.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.22 (s, 6H). LCMS *m/z* 538.0 $[M+H]^+$.

[1795] *단계 2. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-[1,1-디메틸-2-(메틸아미노)-2-옥소-에틸]-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C199**)의 합성*

[1796] 디클로로메탄(400 μL) 중 2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐-페닐)인돌-2-일]-2-메틸-프로판산 **C198**(43 mg, 0.08 mmol)의 용액에 염화 옥살릴(52 μL의 2 M, 0.10 mmol)에 이어서 DMF(2 μL, 0.026

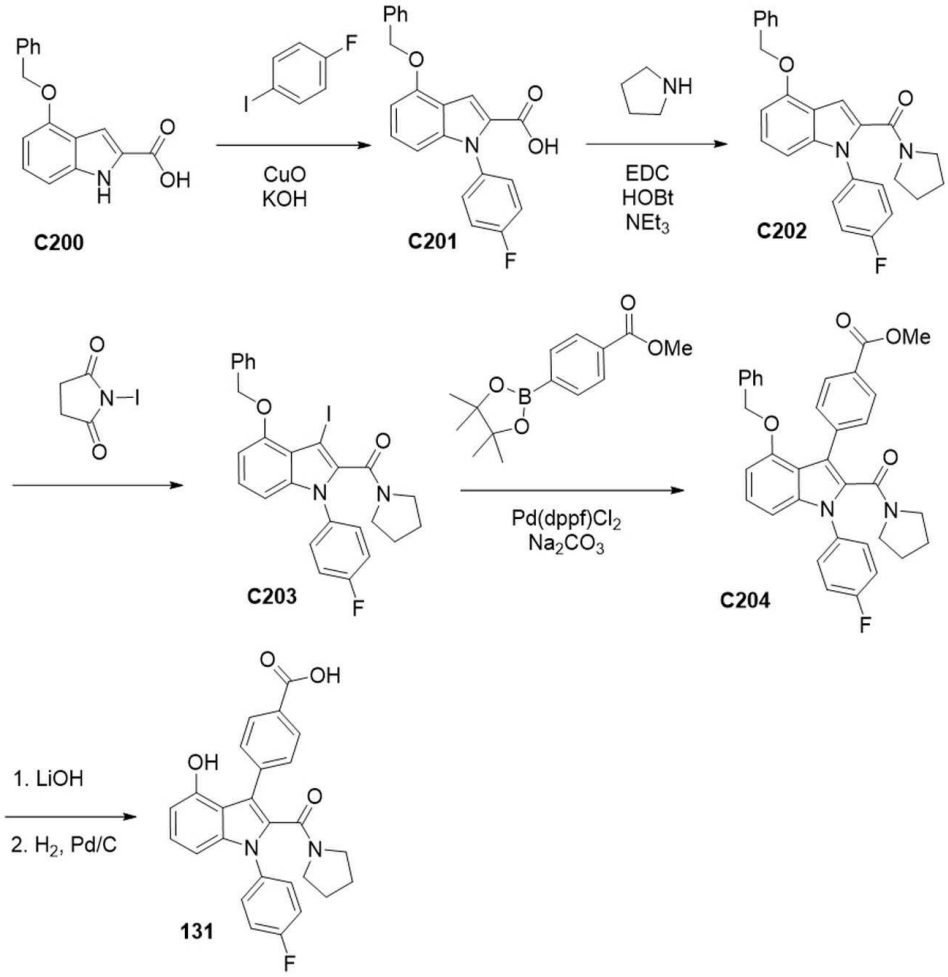
mmol)를 첨가하였다(발열 반응). 반응물을 15분 동안 교반한 다음, 농축시켜 건조시키고, THF(400 μL)에 용해시키고, 메틸아민(120 μL의 2 M, 0.24 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 45분 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-[1,1-디메틸-2-(메틸아미노)-2-옥소-에틸]-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(43 mg, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.85 - 7.80 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.23 (ddt, J = 8.2, 5.5, 2.8 Hz, 2H), 7.15 - 7.02 (m, 5H), 6.97 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.56 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.13 (s, 6H). LCMS *m/z* 551.0 $[M+H]^+$.

[1797] *단계 3 및 4: 4-[2-[1,1-디메틸-2-(메틸아미노)-2-옥소-에틸]-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(**130**)의 합성*

[1798] 화합물 **130**은 화합물 **1**의 합성에서 기술된 바와 같이 **C199**로부터 에스테르 가수분해 후 수소화분해에 의해 2개에 걸쳐 제조하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 20~95% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 4-[2-[1,1-디메틸-2-(메틸아미노)-2-옥소-에틸]-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(8 mg, 29%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.28 - 8.21 (m, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.33 (s, 6H). LCMS *m/z* 447.0 $[M+H]^+$.

[1799] ***화합물 131***

[1800] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(피롤리딘-1-카르보닐)인돌-3-일]벤조산 (**131**)*



[1801]

[1802] *단계 1. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-카르복시산(**C201**)의 합성*

[1803] DMF(50 mL) 중 4-벤질옥시-1H-인돌-2-카르복시산 **C200**(1 g, 3.74 mmol), CuO(300 mg, 3.77 mmol), 및 KOH(525 mg, 9.36 mmol)의 현탁액에 1-플루오로-4-요오드-벤젠(863 μL, 7.48 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 155 ℃℃서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 1 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 농축시켜 건조시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~90% MeCN)로 정제하였다. 합쳐진 생성물 분획을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 갈색 고형분으로서 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-카르복시산(790 mg, 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H). LCMS *m/z* 362.0 $[M+H]^+$.

[1804] *단계 2. [4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-피롤리딘-1-일-메탄온(**C202**)의 합성*

[1805] DMF(8.4 mL) 중 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-카르복시산 ***C201***(700 mg, 1.94 mmol), EDC(560 mg, 2.92 mmol), 및 HOBt(450 mg, 2.94 mmol)의 용액에 피롤리딘(340 μL, 4.07 mmol) 및 Et_3N(820 μL, 5.88 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 642 mg의 황색 고형분을 수득하였다. [4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-피롤리딘-1-일-메탄온(642 mg, 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 5H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 7.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.57 (dt, J = 15.0, 6.1 Hz, 4H), 1.95 - 1.80 (m, 4H). LCMS *m/z* 415.0 $[M+H]^+$.

[1806] *단계 3. [4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌-2-일]-피롤리딘-1-일-메탄온(**C203**)의 합성*

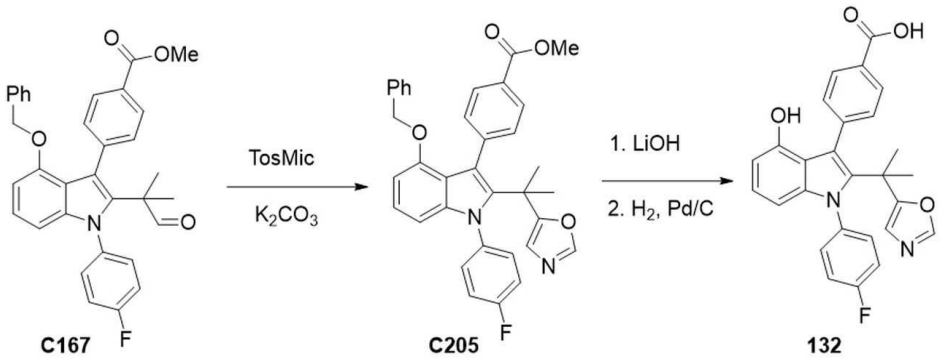
[1807] 화합물 **C203**은 **S1**의 제조에서 기술된 바와 같이 **C202**(642 mg, 1.55 mmol)로부터 N-요오드숙신이미드를 이용한 요오드화에 의해 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다. [4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌-2-일]-피롤리딘-1-일-메탄온(626 mg, 75%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.65 (ddt, J = 8.1, 1.2, 0.6 Hz, 2H), 7.43 (td, J = 6.3, 5.9, 1.9 Hz, 4H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.86 (dt, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.48 (m, 2H), 3.37 (dt, J = 12.9, 6.8 Hz, 1H), 3.04 (dt, J = 10.7, 6.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.69 (m, 4H). LCMS *m/z* 541.0 $[M+H]^+$

[1808] *단계 4~6. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(피롤리딘-1-카르보닐)인돌-3-일]벤조산(**131**)의 합성*

[1809] 화합물 **131**을 화합물 **1**의 합성에서 기술된 바와 같이 **C203**으로부터 스즈키 커플링, 에스테르 가수분해, 및 수소화분해에 의해 3단계에 걸쳐 제조하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(피롤리딘-1-카르보닐)인돌-3-일]벤조산(80 mg, 52%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 6.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.77 - 2.53 (m, 2H), 1.54 (d, J = 39.6 Hz, 4H). LCMS *m/z* 계산된 값 444.14853, 확인된 값 445.0 $[M+H]^+$.

[1810] ***화합물 132***

[1811] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메틸-1-옥사졸-5-일-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**132**)*



[1812]

[1813] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-메틸-1-옥사졸-5-일-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(**C205**)의 합성*

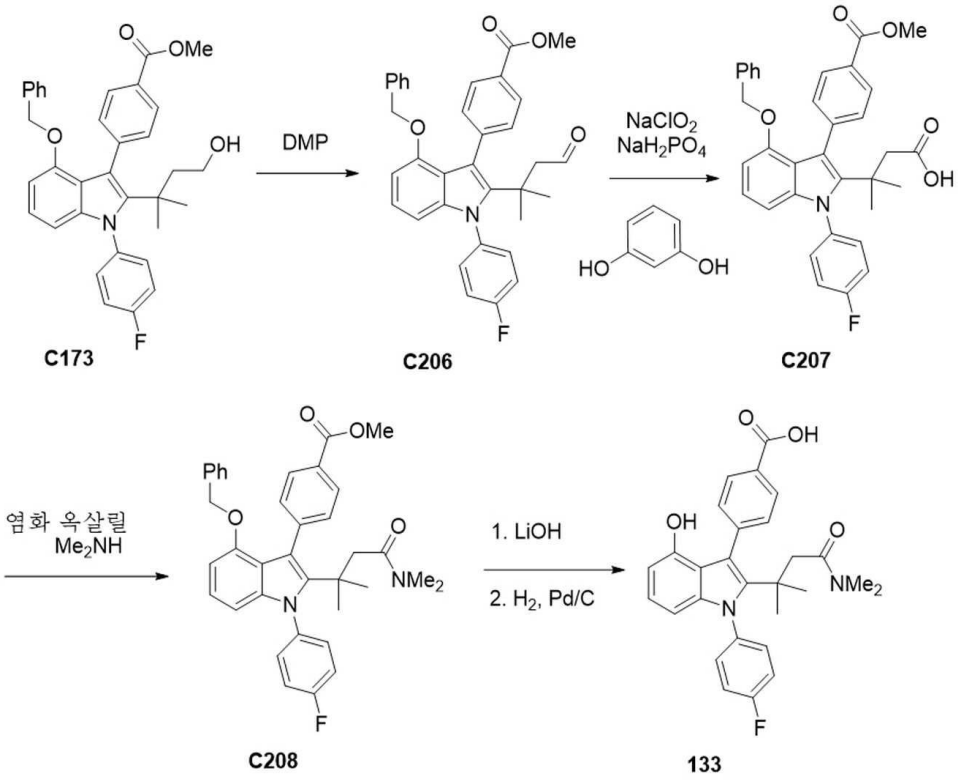
[1814] MeOH(8 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C167**(400 mg, 0.77 mmol), TosMIC(192 mg, 0.98 mmol), 및 K_2CO_3(208 mg, 1.51 mmol)의 현탁액을 밀봉된 튜브 내에서 100℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 1 M HCl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-메틸-1-옥사졸-5-일-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(9 mg, 2%). LCMS *m/z* 561.0 $[M+H]^+$.

[1815] *단계 2 및 3. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메틸-1-옥사졸-5-일-에틸)인돌-3-일]벤조산(**132**)의 합성*

[1816] 화합물 **132**는 화합물 **1**의 제조에서 기술된 방법을 사용하여 **C205**로부터 에스테르 가수분해에 의해 2단계에 걸쳐 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메틸-1-옥사졸-5-일-에틸)인돌-3-일]벤조산(4.8 mg, 57%). LCMS *m/z* 457.0 $[M+H]^+$

[1817] ***화합물 133***

[1818] *4-[2-[3-(디메틸아미노)-1,1-디메틸-3-옥소-프로필]-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**133**)*



[1819]

[1820] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-옥소-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 (**C206**)*

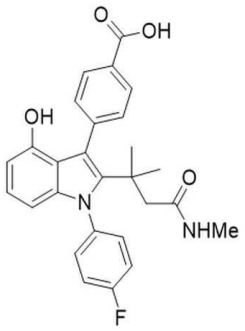
[1821] 화합물 **C206**은 화합물 **119**의 합성 중 중간체 **C167**의 제조에서 기술된 바와 같이, 화합물 **C173**(1 g, 1.86 mmol)으로부터 데스-마틴 페리오디난(829 mg, 1.96 mmol)을 이용한 산화에 의해 제조하였다.으로부터 제조하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-옥소-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 (810 mg, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.60 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 4H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.79 (dt, J = 7.3, 1.0 Hz, 2H), 6.55 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.40 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H). LCMS *m/z* 536.0 $[M+H]^+$.

[1822] *단계 2~5. 4-[2-[3-(디메틸아미노)-1,1-디메틸-3-옥소-프로필]-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(**133**)의 합성*

[1823] 화합물 **133**은 화합물 **130**의 제조에 대해 기술한 방법을 사용해 **C173**으로부터 4단계에 걸쳐 제조하였다. 3단계에서는 디메틸 아민을 사용하였다. 4-[2-[3-(디메틸아미노)-1,1-디메틸-3-옥소-프로필]-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (21 mg, 68%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 6H), 6.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.22 (s, 2H), 1.10 (s, 6H). LCMS *m/z* 475.0 $[M+H]^+$.

[1824] ***화합물 134***

[1825] *4-[2-[1,1-디메틸-3-(메틸아미노)-3-옥소-프로필]-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**134**)*



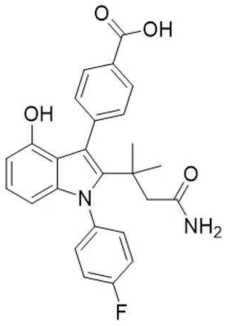
[1826]

[1827] *4-[2-[1,1-디메틸-3-(메틸아미노)-3-옥소-프로필]-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(**134**)의 제조*

[1828] 화합물 **134**는 화합물 **133**의 합성에 대해 기술된 바와 같이 **C207** 및 메틸 아민으로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. 4-[2-[1,1-디메틸-3-(메틸아미노)-3-옥소-프로필]-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(22 mg, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.55 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 4H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.00 (s, 6H). LCMS *m/z* 461.0 $[M+H]^+$.

[1829] ***화합물 135***

[1830] *4-[2-(3-아미노-1,1-디메틸-3-옥소-프로필)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**135**)*

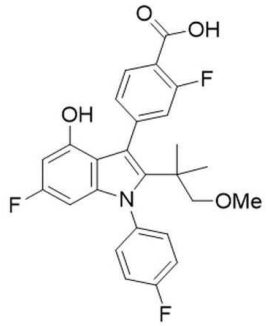


[1831]

[1832] 화합물 **136**은 화합물 1의 제조에서 기술된 바와 같이, $Pd(PPh_3)_4$ 및 CsF를 사용하여 **S22**를 (3-플루오로-4-메톡시카르보닐-페닐)보론산과 스즈키 커플링하고, 이어서 가수분해 및 수소화분해함으로써 3단계에 걸쳐 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~10% MeOH)로 정제하여 생성물을 연황색 고형분으로서 수득하였다. 2-플루오로-4-[6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(112.7 mg, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.99 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.15 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 5.87 - 5.77 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.92 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.04 - 0.91 (m, 6H). LCMS *m/z* 470.19 $[M+H]^+$.

[1833] ***화합물 137***

[1834] *4-[6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**137**)*

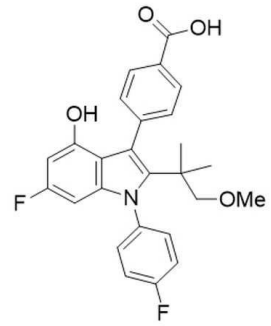


[1835]

[1836] 화합물 **137**은 화합물 **1**의 제조에서 기술된 바와 같이, $Pd(PPh_3)_4$ 및 CsF를 사용하여 **S22**를 (4-벤질카르보닐페닐)보란산과 스즈키 커플링하고, 이어서 가수분해 및 수소화분해함으로써 2단계에 걸쳐 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~8% MeOH)를 통해 원하는 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(157 mg, 104%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.31 - 8.18 (m, 2H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.28 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 1.09 (s, 6H). LCMS *m/z* 452.39 $[M+H]^+$.

[1837] ***화합물 138***

[1838] *3-플루오로-4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**138**)*

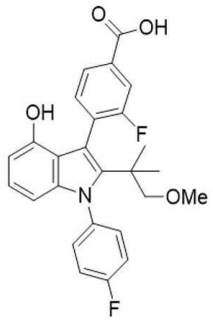


[1839]

[1840] 화합물 **138**은 화합물 **1**의 제조에서 기술된 바와 같이, $Pd(dppf)Cl_2$ 및 Na_2CO_3을 사용하여 **S20**을 (2-플루오로-4-메톡시카르보닐-페닐)보론산과 스즈키 커플링하고, 이어서 에스테르 가수분해 및 수소화분해함으로써 3단계에 걸쳐 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC에 이어서 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~10% MeOH)로 정제하여 생성물을 연황색 고형분으로서 수득하였다. 3-플루오로-4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(2.1 mg, 27%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.72 (dd, J = 9.3, 6.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 6.68 (td, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H). LCMS *m/z* 452.35 $[M+H]^+$

[1841] ***화합물 139***

[1842] 2-플루오로-4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**139**)

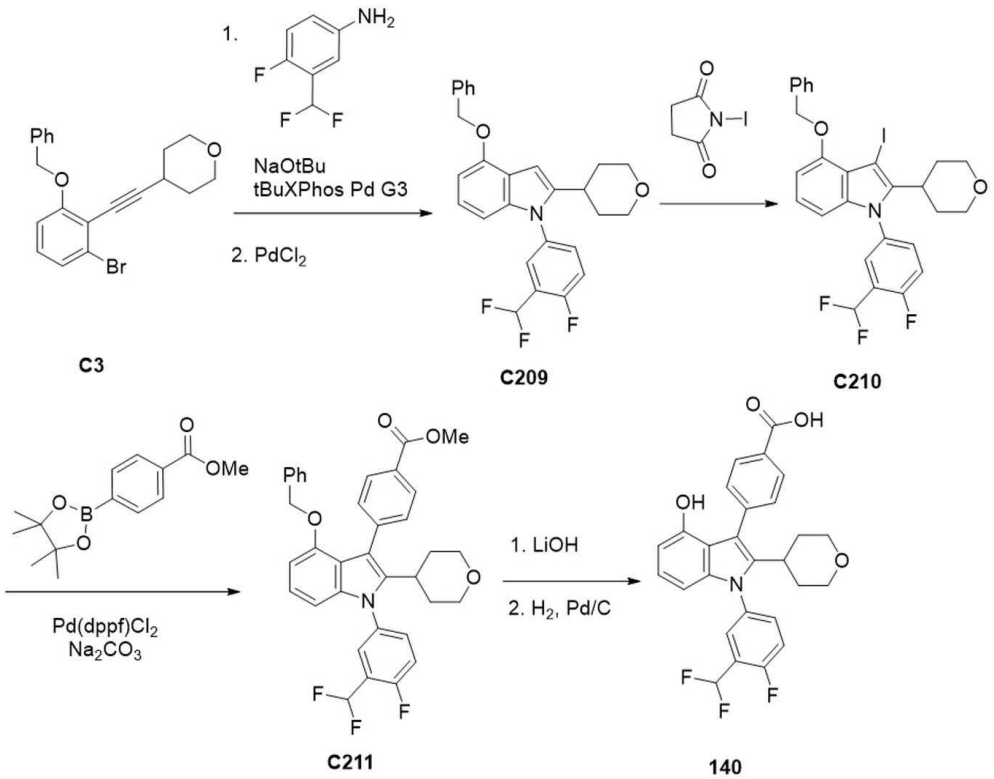


[1843]

[1844] 화합물 **139**는 화합물 **1**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여, **S20**과 (3-플루오로-4-메톡시카르보닐-페닐)보론산을 스즈키 커플링하고, 에스테르 가수분해에 이어서 수소화분해함으로써 3단계에 걸쳐 제조하였다. 2-플루오로-4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(35 mg, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD3OD) δ 7.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 7.14 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 1.05 - 0.95 (m, 6H). LCMS *m/z* 451.9 $[M+H]^+$.

[1845] ***화합물 140***

[1846] *4-[1-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-페닐]-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (**140**)*



[1847]

[1848] *단계 1~3: 4-벤질옥시-1-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-페닐]-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 (**C210**)의 합성*

[1849] **C210**은 화합물 **S1**의 제조에 대해 기술된 바와 같이 **C3** 및 3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-아닐린으로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~45% EtOAc)로 정제한 다음, 헵탄과 합치고, 농축시키고, 헵탄으로 분쇄한 다음, 여과하고 건조시켜 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-벤질옥시-1-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-페닐]-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(2 g, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.66 (ddt, J = 7.5, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m,

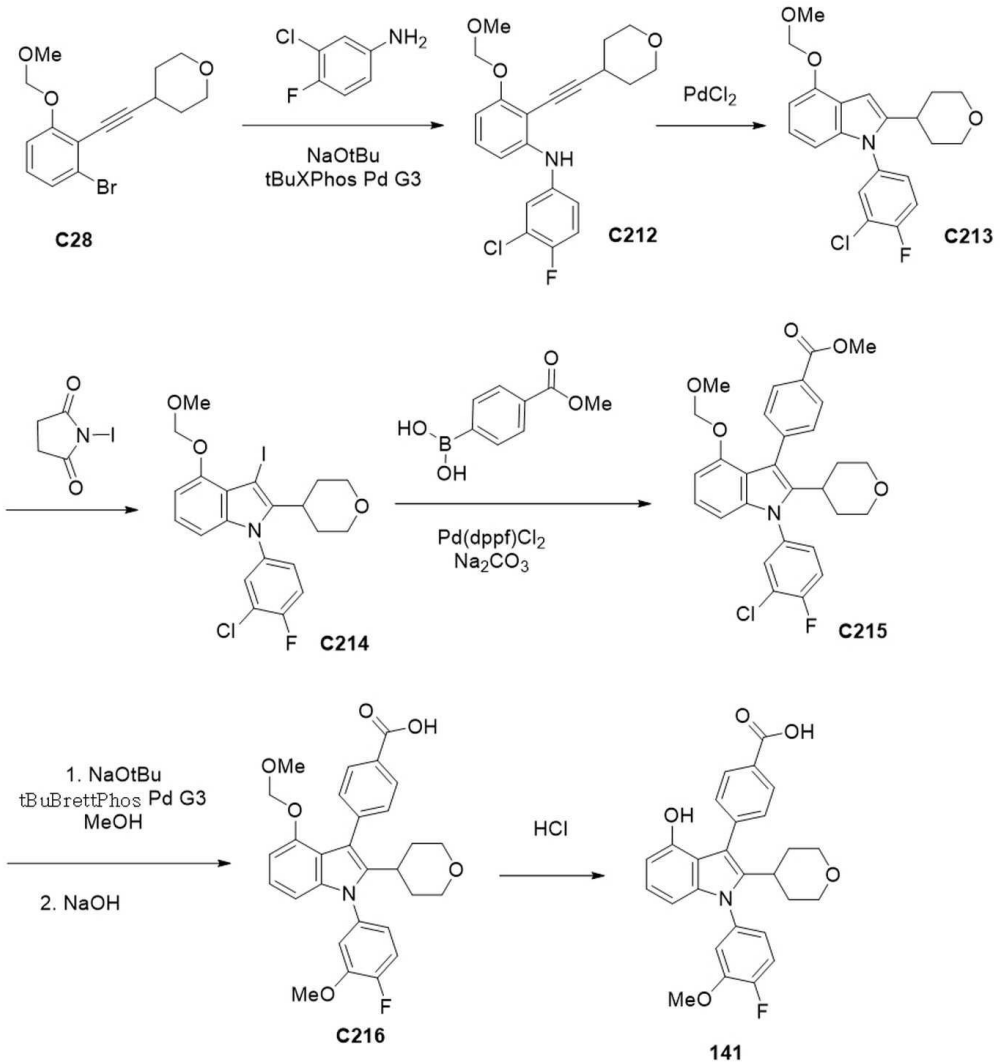
3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 2H), 3.38 (tdd, J = 11.8, 3.6, 2.1 Hz, 2H), 3.12 (tt, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 1.59 (s, 2H). LCMS *m/z* 577.0 $[M+H]^+$.

[1850] *단계 4~6. 4-[1-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-페닐]-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**140**)의 합성*

[1851] 화합물 **140**은 화합물 **1**의 제조에서 기술한 방법을 사용하여 화합물 **C210**으로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트를 스즈키 커플링 단계에 사용하였다. 생성물 혼합물을 Celite®로 여과하였다. 여액을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~15% MeOH)를 통해 정제하였다. 정제된 분획을 합치고, 농축시키고, EtOAc/헵탄에서 분쇄하고, 여과하고, 건조시켜 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[1-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-페닐]-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(100 mg, 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.66 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.30 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.79 (ddt, J = 12.0, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 1.65 - 1.32 (m, 4H). LCMS *m/z* 482.0 $[M+H]^+$.

[1852] ***화합물 141***

[1853] *4-[1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (**141**)*



[1854]

[1855] *단계 1~4. 메틸 4-[1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조*

*에이트(**C215**)의 합성*

[1856] 화합물 **C215**는 화합물 **5**의 제조 중 **C80**의 제조에서 기술된 방법을 사용하여 **C28** 및 (4-메톡시카르보닐페닐)보론산으로부터 4단계에 걸쳐 제조하였다.

[1857] 메틸 4-[1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(264 mg, 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 6.5, 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.83 (dt, J = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.17 (ddd, J = 11.8, 4.0, 2.2 Hz, 2H), 2.87 (tt, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H). LCMS *m/z* 524.41 $[M+H]^+$.

[1858] *단계 5. 4-[1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**C216**)의 합성*

[1859] 반응 바이알에 든 메틸 4-[1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라히드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 **C215**(50 mg, 0.095 mmol), NaOtBu(13 mg, 0.14 mmol), 및 tBuBrettPhos Pd G3(4.0 mg, 0.005 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 질소(x 3)로 플러싱한 다음, MeOH(20 μL 0.5 mmol) 및 1,4-디옥산(0.5 mL)을 첨가하고, 반응 바이알을 밀봉하고 50℃로 20시간 동안 가열하였다. 물 중 NaOH(200 μL의 1 M, 0.2 mmol) 및 더 많은 MeOH(0.2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 50℃℃서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 1 M HCl(300 μL)로 중화시키고, EtOAc(2 x 2 mL)로 추출하고 농축시켰다.

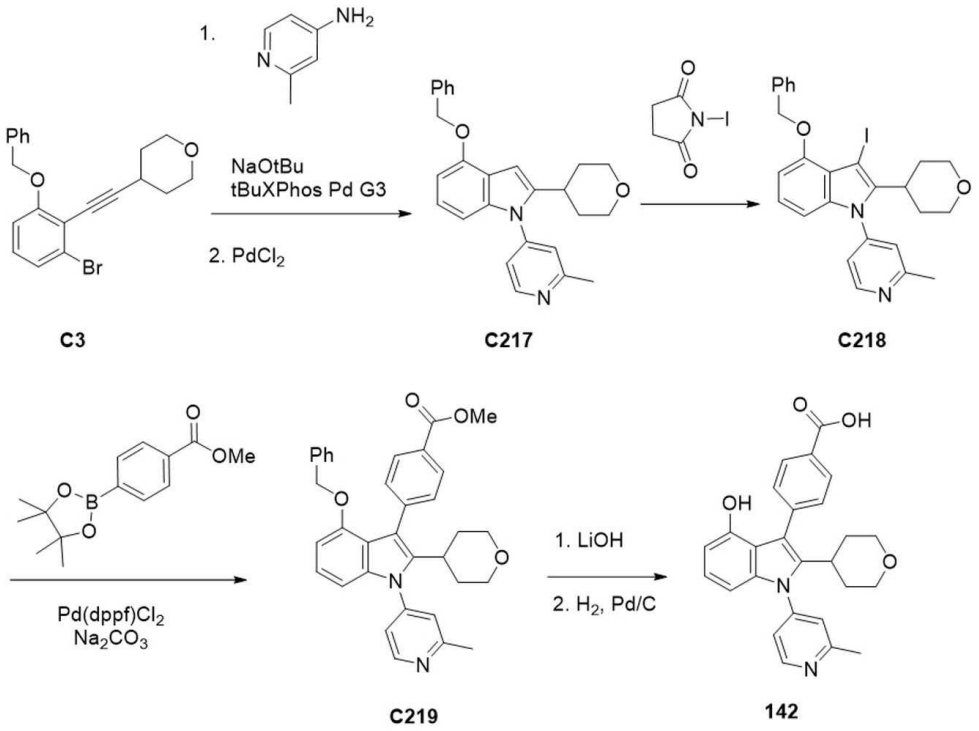
[1860] 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0~10% MeOH)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[[1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]메틸]벤조산 (43.8 mg, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 7.11 - 6.92 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 20.4, 8.3 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.91 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 3.80 (dt, J = 10.1, 4.6 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 1.83 - 1.62 (m, 2H), 1.56 (t, J = 12.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 506.41 $[M+H]^+$.

[1861] *단계 6. 4-[1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**141**)의 합성*

[1862] 1,4-디옥산(1 mL) 중 4-[1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-테트라히드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 **C216**(43 mg, 0.09 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 HCl(500 μL의 4 M, 2.0 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 0~100% MeCN)에 이어서 SFC 크로마토그래피(컬럼: Daicel Chiralpak® AD-H, 10 x 250 mm; 이동상: 20% 메탄올(5 mM 암모니아 함유), 70% 이산화탄소)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (6.3 mg, 16%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 3H), 6.41 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.62 (ddt, J = 17.2, 11.9, 6.1 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 13.6 Hz, 2H). LCMS *m/z* 462.39 $[M+H]^+$.

[1863] ***화합물 142***

[1864] *4-[4-하이드록시-1-(2-메틸-4-피리딜)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (**142**)*

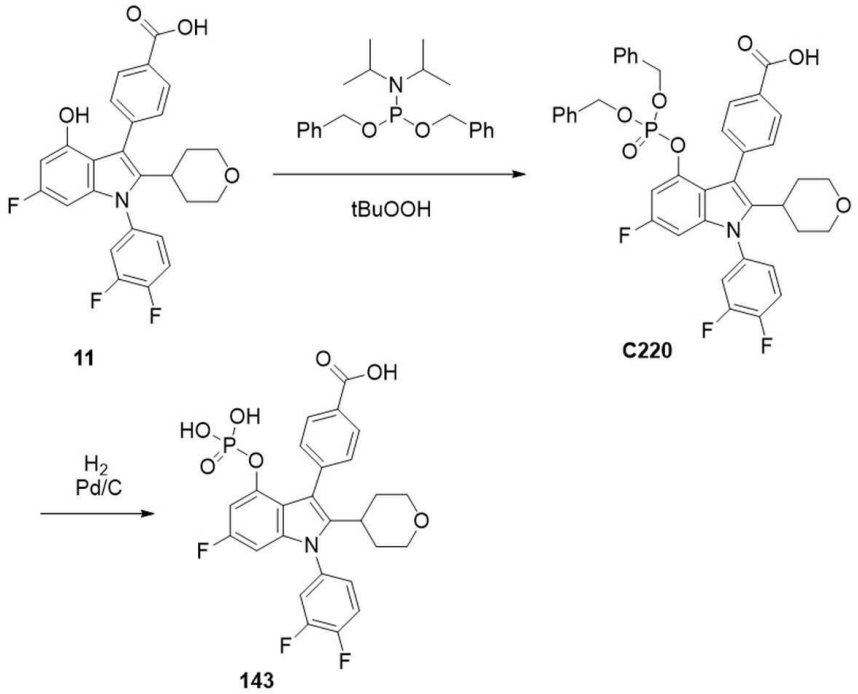


[1865]

[1866] 화합물 **142**는 S1 및 화합물 1의 제조에서 기술된 방법을 사용하여 **C3**으로부터 6단계에 걸쳐 제조하였다. 2-메틸피리딘-4-아민을 아릴 아미노화 단계(단계 1)에 사용하였다. 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트를 스즈키 커플링 단계(단계 4)에 사용하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% TFA가 포함된 물 중 0~90% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 순수 분획을 합치고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 황색 고형분으로서 수득하였다. 4-[4-하이드록시-1-(2-메틸-4-피리딜)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(20 mg, 23%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 3H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.05 (td, J = 11.7, 2.2 Hz, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 4H). LCMS *m/z* 429.0 $[M+H]^+$

[1867] ***화합물 143***

[1868] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-포스포노옥시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (**143**)*



[1869]

[1870] *단계 1. 4-[4-디벤질옥시포스포릴옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (**C220**)*

[1871] THF(4 mL) 중 화합물 **11**(132 mg, 0.28 mmol) 및 N-디벤질옥시포스파닐-N-이소프로필-프로판-2-아민(227 μL, 0.68 mmol)의 혼합물에 테트라졸(약 1.63 mL의 0.45 M, 0.73 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. t-부틸 하이드로퍼옥사이드(1.5 mL의 5.5 M, 8.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 아세트산 에틸과 물로 나누었다. 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다.

[1872] 생성물 혼합물을 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 0~100% MeCN)로 정제하였다. 원하는 분획을 진공에서 농축시키고, 디클로로메탄과 물로 희석하였다. 혼합물을 상 분리기를 통과시키고, 생성된 유기상을 진공에서 농축시켜 불순물(약 10%)이 함유된 생성물을 수득하였다. 생성물을 추가 정제없이 합성의 다음 단계로 진행시켰다. 4-[4-디벤질옥시포스포릴옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(56 mg, 26%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 (s, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.86 (ddd, J = 10.6, 7.3, 2.6 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 6H), 7.24 - 7.08 (m, 4H), 6.92 (ddd, J = 10.7, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 4.75 - 4.53 (m, 4H), 3.65 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.01 (td, J = 11.3, 5.9 Hz, 2H), 2.84 - 2.65 (m, 1H), 1.61 - 1.33 (m, 4H). LCMS *m/z* 660.58 $[M+H]^+$.

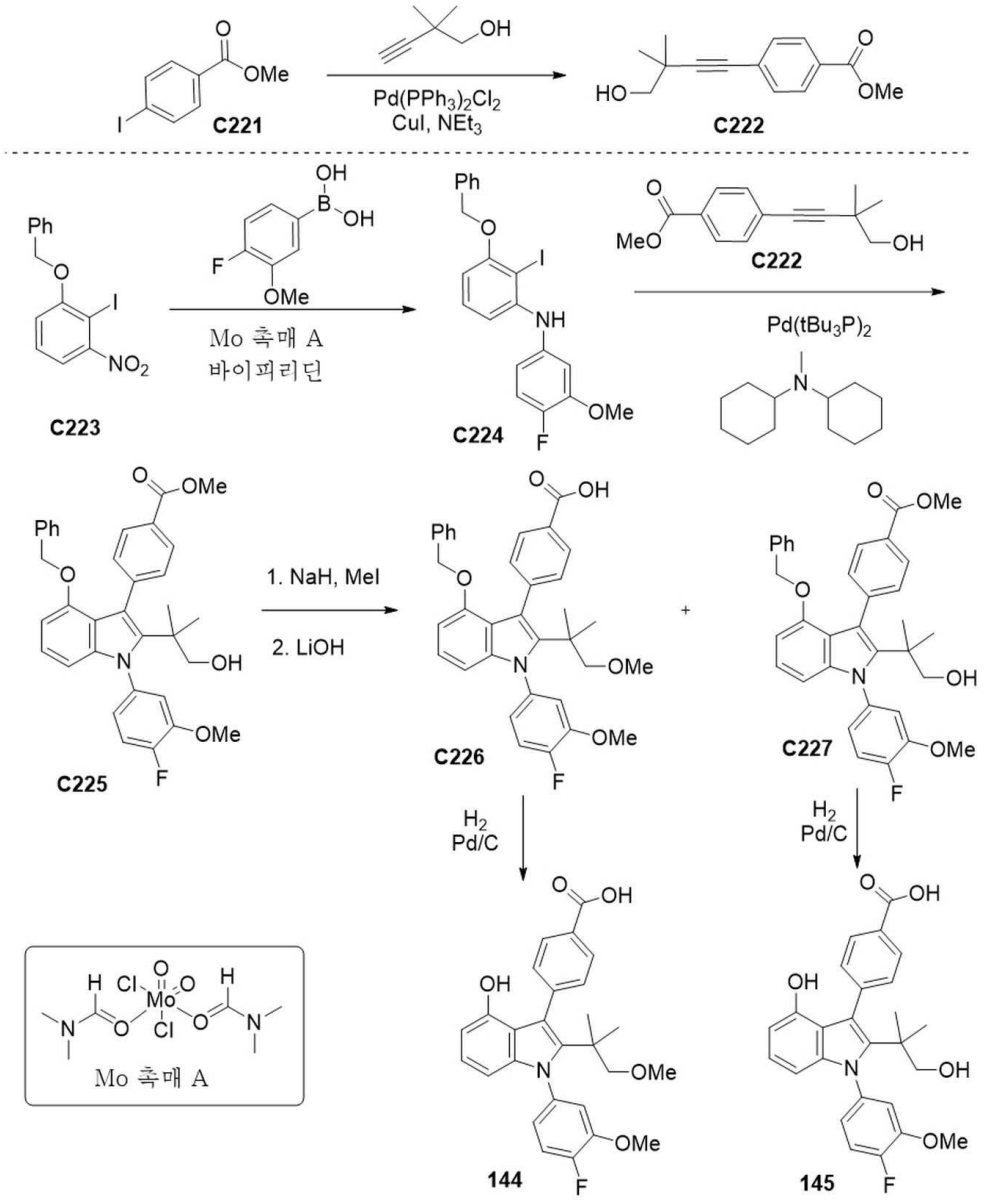
[1873] *단계 2. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-포스포노옥시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 (**143**)의 합성*

[1874] 질소 하에 탄소 상 팔라듐(2 mg, 0.02 mmol)이 담긴 플라스크에, THF(1 mL) 및 아세트산 에틸(1 mL) 중 4-[4-디벤질옥시포스포릴옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 **C220**(52 mg, 0.07 mmol)의 용액 및 EtOH(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 수소로 퍼징한 다음, 수소(풍선)의 분위기 하에 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 35% MeOH/EtOAc 용액으로 헹구면서 Florosil® 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켰다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 10~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-포스포노옥시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(10 mg, 26%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 3H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.84 (ddd, J = 11.0, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.37 (m,

3H), 7.04 - 6.84 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.03 (ddd, J = 11.7, 9.5, 5.3 Hz, 2H), 2.80 (ddt, J = 11.9, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 1.66 - 1.35 (m, 4H). LCMS *m/z* 547.97 $[M+H]^+$.

[1875] ***화합물 144 및 화합물 145:***

[1876] *4-[1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**144**) 및 4-[1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**145**)*



[1877]

[1878] *단계 1. 메틸 4-(4-하이드록시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트(**C222**)의 합성*

[1879] 질소 하에 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 2,2-디메틸부트-3-인-1-올 **C221**(2.8 g, 28.5 mmol), 메틸 4-요오드벤조에이트(5 g, 19.1 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 질소로 퍼징하고(x 3), 트리에틸아민(40 mL) 및 1,4-디옥산(40 mL)을 첨가하였다. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(670 mg, 0.95 mmol) 및 CuI(360 mg, 1.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켰다. EtOAc(50 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하였다. 수성층을 단리하고 EtOAc(20 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 포화 NH_4OH와 염수로 세척하고, ($MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~80% 아세트산 에틸)로 정제하여 생성물을 연황색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-(4-하이드록시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트(4.4 g, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.03 - 7.90 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.54 (s, 2H),

1.83 (s, 1H), 1.34 (s, 6H). LCMS *m/z* 233.09 $[M+H]^+$.

[1880] *단계 2. 3-벤질옥시-N-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-2-요오드-아닐린(C224)의 합성*

[1881] 무수 톨루엔(8 mL) 중 1-벤질옥시-2-요오드-3-니트로-벤젠 C222(400 mg, 1.05 mmol), 2,2'-바이피리딘(18 mg, 0.12 mmol), 및 디클로로비스(N,N-디메틸포름아미드-κO)디옥소몰리브데넘(36 mg, 0.10 mmol)의 용액에 (4-플루오로-3-메톡시-페닐)보론산(300 mg, 1.77 mmol) 및 PPh_3(660 mg, 2.52 mmol)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 150° C의 마이크로웨이브 캐비티에서 60분 동안 조사하고, 미정제 생성물을 실리카 겔 상에 직접 로딩하여 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~50% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 3-벤질옥시-N-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-2-요오드-아닐린(276 mg, 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.43 (ddt, J = 7.4, 1.3, 0.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 11.0, 8.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.63 - 6.53 (m, 2H), 6.30 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.75 (s, 3H). LCMS *m/z* 449.94 $[M+H]^+$.

[1882] *단계 3. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(C225)의 합성*

[1883] 반응 바이알 중 메틸 4-(4-하이드록시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트 C224(220 mg, 0.95 mmol), 3-벤질옥시-N-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-2-요오드-아닐린(286 mg, 0.63 mmol), 및 N-시클로헥실-N-메틸-시클로헥산아민(350 μL, 1.63 mmol)의 혼합물을 진공 하에 두고 질소로 플러싱하였다. 1,4-디옥산(3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 탈기하고 질소로 플러싱하였다. $Pd(tBu_3P)_2$(17 mg, 0.03 mmol)를 첨가하고 용기를 밀봉하였다. 혼합물을 60℃로 12시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 60% EtOAc)로 정제하여 생성물을 연황색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(192 mg, 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.17 (tddd, J = 8.8, 6.2, 2.9, 1.6 Hz, 3H), 7.11 - 7.00 (m, 3H), 6.79 (dt, J = 7.2, 1.0 Hz, 2H), 6.55 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 1.08 (d, J = 0.9 Hz, 6H). LCMS *m/z* 554.2 $[M+H]^+$.

[1884] *단계 4. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(C226) 및 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(C227)의 합성*

[1885] 파트 A. THF(1.5 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(105 mg, 0.19 mmol) 및 MeI(35 μL, 0.56 mmol)에 NaH(15 mg의 60% w/w, 0.38 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 몇 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 미정제 생성물을 파트 B로 진행시켰다.

[1886] 파트 B. THF(1.5 mL) 및 MeOH(600 mL)를 파트 A의 생성물에 첨가한 다음, LiOH(약 569 μL의 1 M, 0.57 mmol) 용액을 첨가하였다. 용액을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 HCl(2 N, 1 mL)로 퀀칭시켰다. 혼합물을 EtOAc 및 4-Me THF 용액(2 x 2 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고 역상 크로마토그래피(C18 컬럼, 구배: 0.2% 포름산 개질제가 포함된 물 중 0~100% MeCN)로 정제하여 2개의 생성물을 수득하였다. C226은 메틸화된 생성물이고, C227은 하이드록실 생성물이다.

[1887] C226: 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (20 mg, 19%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 4H), 7.10 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.4, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 2H), 6.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 1.08 (d, J = 3.3 Hz, 6H). LCMS *m/z* 554.11 $[M+H]^+$.

[1888] C227: 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(10 mg, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 4H), 7.03 - 6.88 (m, 3H), 6.81 - 6.68 (m, 2H), 6.47 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.3, 0.6

Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.33 - 3.18 (m, 2H), 1.01 (d, J = 1.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 540.12 $[M+H]^+$.

[1889] *단계 4. 4-[1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(**144**)의 합성*

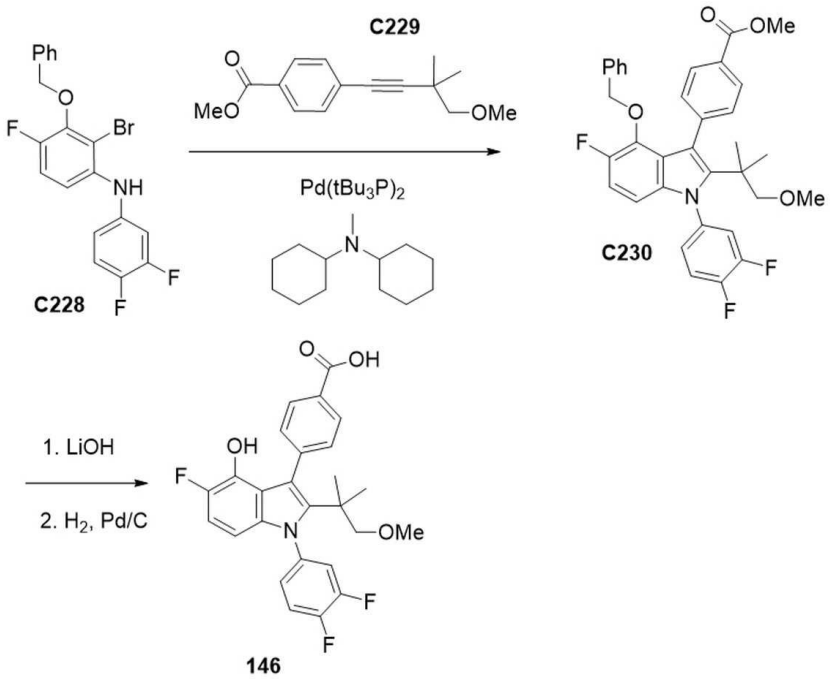
[1890] THF(500 μL) 및 에탄올(500 μL) 중 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 **C226**(20 mg, 0.04 mmol)의 혼합물에 탄소 상의 Pd(4 mg, 0.004 mmol)를 첨가하였다. 이를 H_2의 풍선압 하에 2시간 동안 수소화분해하였다. 반응물을 여과하고 건조시켜 생성물을 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(15.3 mg, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.26 - 8.18 (m, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.4, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 1.09 (d, J = 3.6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 464.12 $[M+H]^+$.

[1891] *단계 4. 4-[1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**145**)*

[1892] 화합물 **145**는 화합물 **144**의 합성에 대해 기술된 바와 같이 **C227**(10 mg, 0.019 mmol)로부터 수소화분해에 의해 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(7.5 mg, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.26 - 8.17 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.47 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 1.08 (d, J = 2.3 Hz, 6H). LCMS *m/z* 450.03 $[M+H]^+$.

[1893] ***화합물 146***

[1894] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**146**)*



[1895]

[1896] *메틸 4-(4-메톡시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트(**C229**)의 합성*

[1897] 화합물 **C229**는 **C222**의 합성에 대해 기술된 바와 같이 메틸 4-브로모벤조에이트(1.23 g, 5.7 mmol) 및 4-메톡시-3,3-디메틸-부트-1-인(970 mg, 8.65 mmol)으로부터 소나시가리 커플링에 의해 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~10% EtOAc)로 정제하여 생성물을 투명하고 약간 황색의 액체로서 수득하였다. 메틸 4-(4-메톡시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트 (1.3285 g, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.97 (d,

J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 1.34 (s, 6H). LCMS *m/z* 247.13 $[M+H]^+$.

[1898] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(**C230**)의 합성*

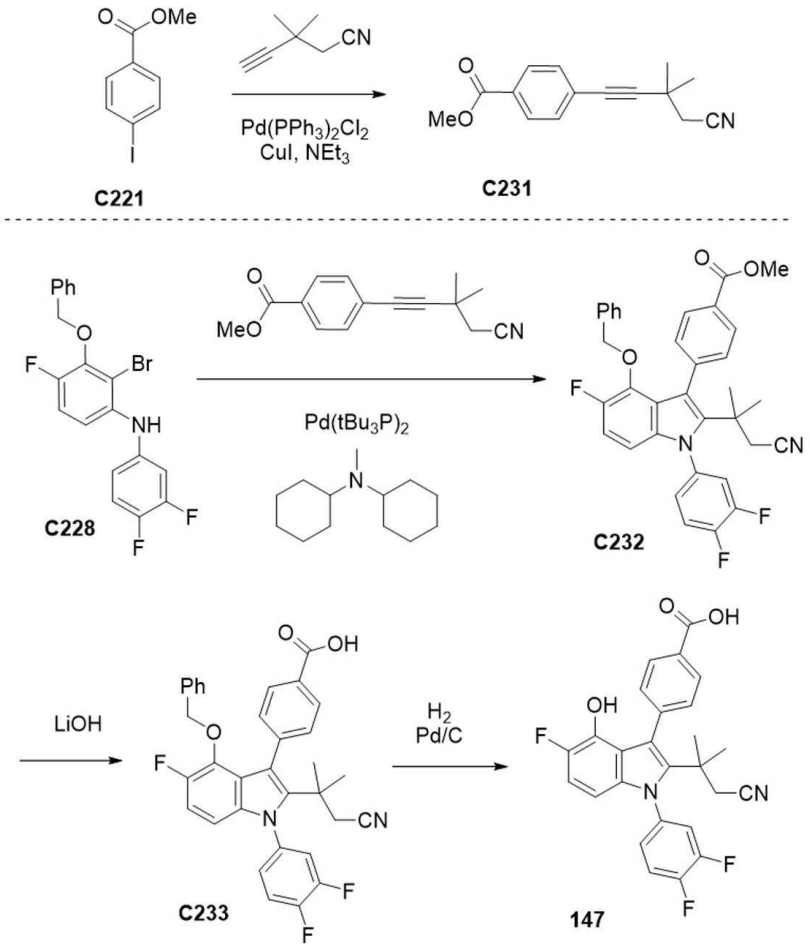
[1899] 화합물 **C230**은 화합물 **C225**의 제조에 대해 기술된 바와 같이, 원-포트 알킨 아민 커플링에 이어서 고리화를 사용하여 **C228**로부터 1단계로 제조하였다. N-시클로헥실-N-메틸-시클로헥산아민 및 $Pd(tBu_3P)_2$를 이러한 변환의 촉매 시스템으로서 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 10~90% EtOAc)로 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트 (145 mg, 44%) LCMS *m/z* 574.15 $[M+H]^+$.

[1900] *단계 2 및 3. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**146**)*

[1901] 화합물 **146**은 화합물 **1**의 합성에서 기술된 바와 같이 C230으로부터 2단계(에스테르 가수분해 및 수소화분해)에 걸쳐 제조하였다. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(38 mg, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.18 - 8.06 (m, 2H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.32 (ddd, J = 10.3, 7.8, 2.3 Hz, 2H), 7.24 (tdd, J = 6.3, 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 10.9, 8.9 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 1.07 (d, J = 2.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 470.13 $[M+H]^+$.

[1902] ***화합물 147***

[1903] *4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**147**)*



[1904]

[1905] *단계 1. 메틸 4-(4-시아노-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트(C231)의 합성*

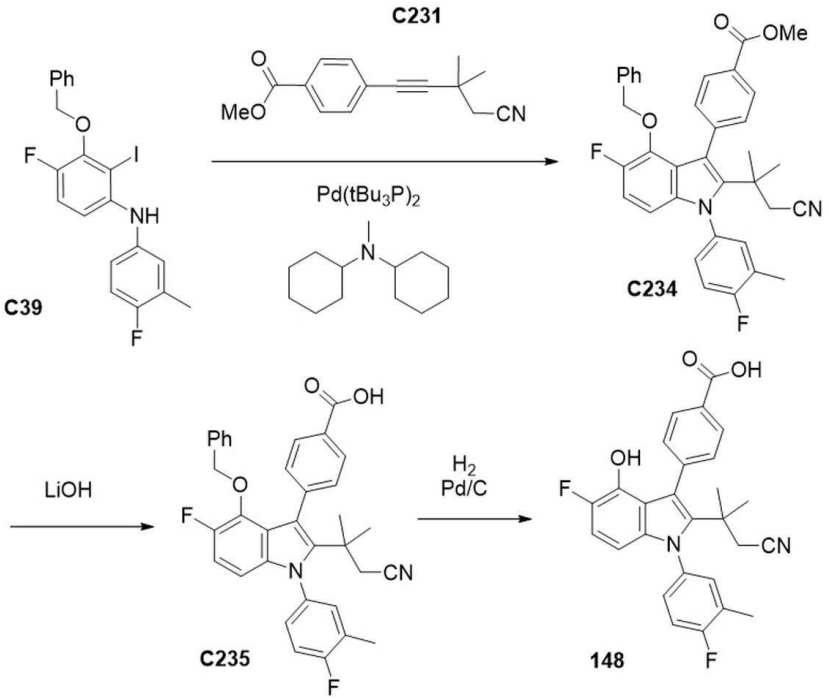
[1906] 화합물 **C231**은 **C222**의 합성에 대해 기술된 바와 같이 소나시가라 커플링에 의해 메틸 4-요오드벤조에이트(1.8 g, 6.87 mmol), 3,3-디메틸펜트-4-인니트릴(810 mg, 7.56 mmol)로부터 제조하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(4 g 컬럼, 헥산 중 10~40% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 메틸 4-(4-시아노-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트 (1.5 g, 88%). LCMS *m/z* 242.13 $[M+H]^+$.

[1907] *단계 4. 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(147)*

[1908] 화합물 **147**은 화합물 **146**의 제조에 대해 기술한 방법을 사용하여 **C228** 및 **C231**로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(4 g 컬럼, 헥산 중 10~90% EtOAc)로 생성물을 수득하였다. 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(45 mg, 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 9.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.82 (ddd, J = 11.0, 7.3, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 7.57 (tt, J = 8.2, 1.9 Hz, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 11.1, 8.9 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 2H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 465.09 $[M+H]^+$.

[1909] ***화합물 148***

[1910] *4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(148)*



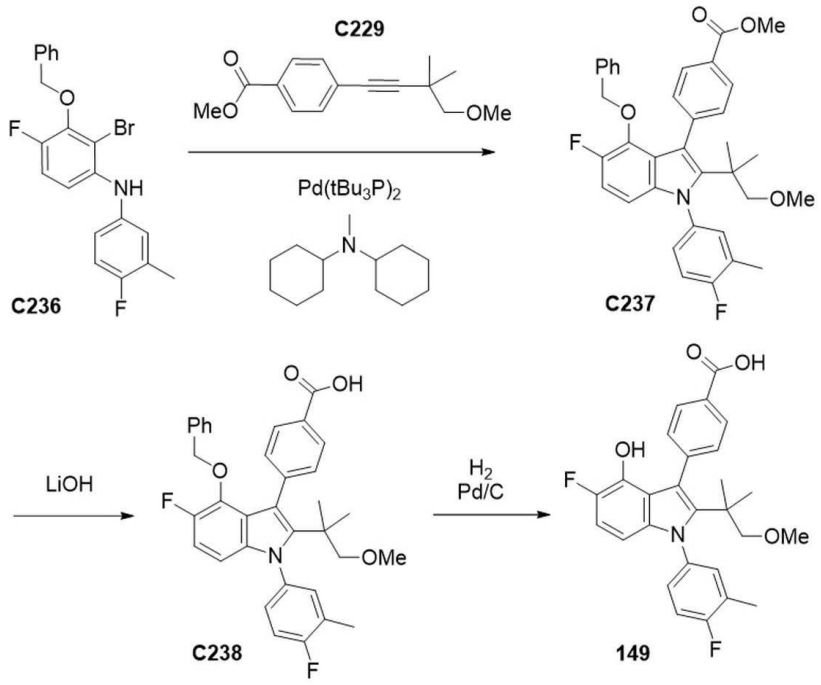
[1911]

[1912] *4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(148)의 합성*

[1913] 화합물 **148**은 화합물 **147**의 제조에 대해 기술한 방법을 사용하여 **C39** 및 **C231**로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(4 g 컬럼, 헥산 중 10~90% EtOAc)로 생성물을 수득하였다. 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(42 mg, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.57 (dq, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 11.1, 8.9 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 3.3 Hz, 6H). LCMS *m/z* 461.14 $[M+H]^+$.

[1914] ***화합물 149***

[1915] *4-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**149**)*



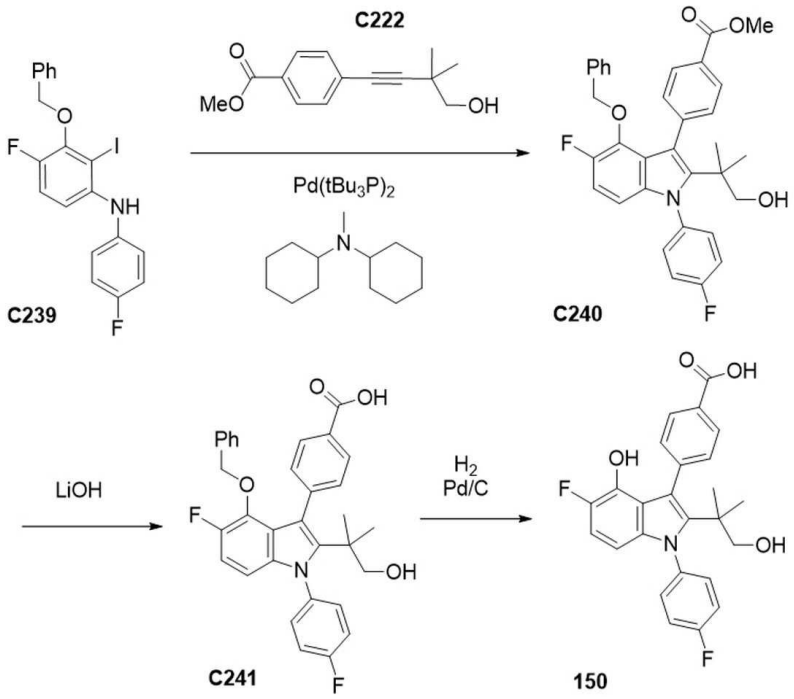
[1916]

[1917] *4-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(**149**)의 합성*

[1918] 화합물 **149**는 화합물 **146**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 **C236** 및 **C229**로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(4 g 컬럼, 헥산 중 10~90% EtOAc)로 생성물을 수득하였다. 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(58 mg, 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.20 - 7.98 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.08 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 10.8, 8.9 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.29 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 2.4 Hz, 6H). LCMS *m/z* 466.17 $[M+H]^+$.

[1919] ***화합물 150***

[1920] *4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**150**)*



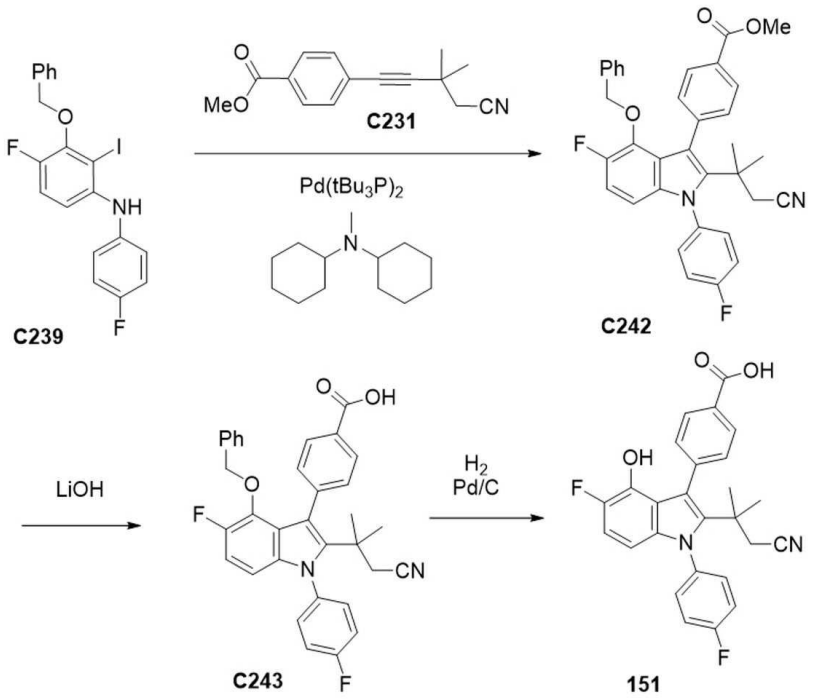
[1921]

[1922] *4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(**150**)의 합성*

[1923] 화합물 **150**은 화합물 **146**의 제조에 대해 기술한 방법을 사용하여 **C222** 및 **C239**로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(4 g 컬럼, 헥산 중 10~90% EtOAc)로 생성물을 수득하였다. 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(30 mg, 79%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.42 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 5.98 - 5.82 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.21 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 0.90 (s, 6H). LCMS *m/z* 438.15 $[M+H]^+$.

[1924] ***화합물 151***

[1925] *4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**151**)*



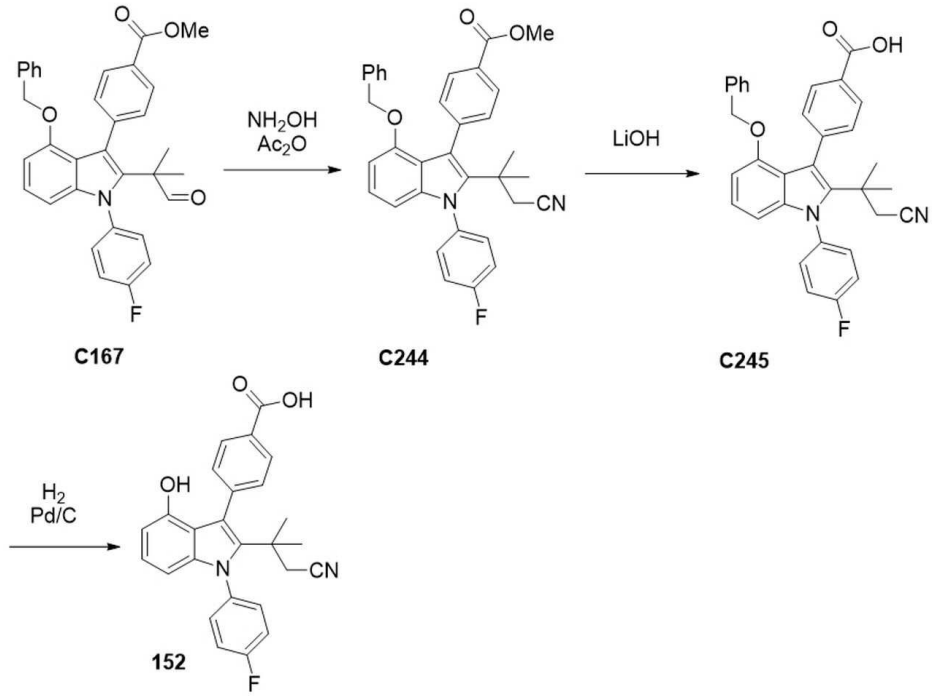
[1926]

[1927] *4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산의 합성*

[1928] 화합물 **151**은 화합물 **147**의 제조에 대해 기술한 방법을 사용하여 **C239** 및 **C231**로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(4 g 컬럼, 헥산 중 10~90% EtOAc)로 생성물을 수득하였다. 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(85 mg, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 9.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 1.14 (s, 6H). LCMS *m/z* 447.14 $[M+H]^+$.

[1929] ***화합물 152***

[1930] *4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**152**)*



[1931]

[1932] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C244**)의 합성*

[1933] 피리딘(5 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-옥소-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 **C167**(500 mg, 0.93 mmol) 및 하이드록실아민 염산염(130 mg, 1.87 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. Ac_2O(710 μL, 7.53 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 7시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~50% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다.

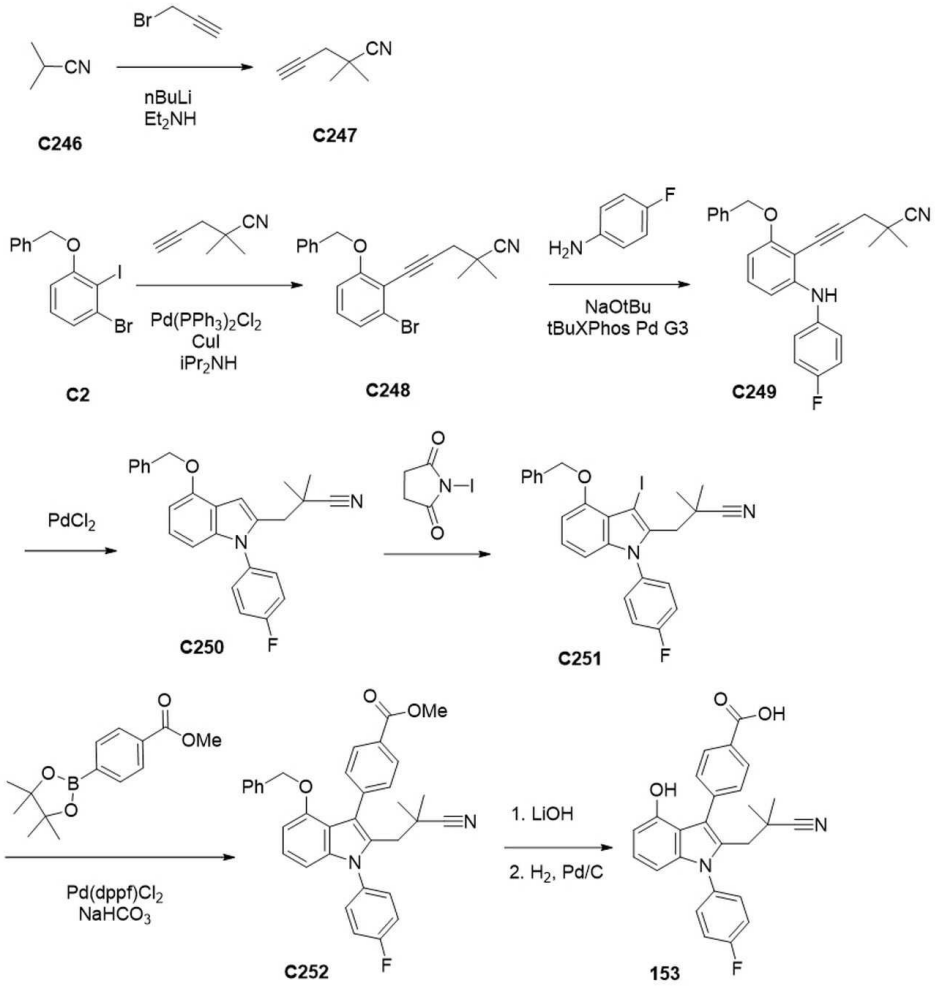
[1934] 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(280 mg, 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (ddd, J = 9.7, 4.9, 2.5 Hz, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 1.25 (s, 6H). LCMS *m/z* 533.0 $[M+H]^+$.

[1935] *단계 2 및 3: 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**152**)*

[1936] 화합물 **152**는 화합물 **1**의 합성에서 기술된 방법을 사용하여 **C244**로부터 2단계(에스테르 가수분해 및 수소화분해)에 걸쳐 제조하였다. 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(67 mg, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 4H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 6.30 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 1.14 (s, 6H). LCMS *m/z* 429.0 $[M+H]^+$.

[1937] ***화합물 153***

[1938] *4-[2-(2-시아노-2-메틸-프로필)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**153**)*



[1939]

[1940] *2,2-디메틸펜트-4-인니트릴(**C247**)의 합성*

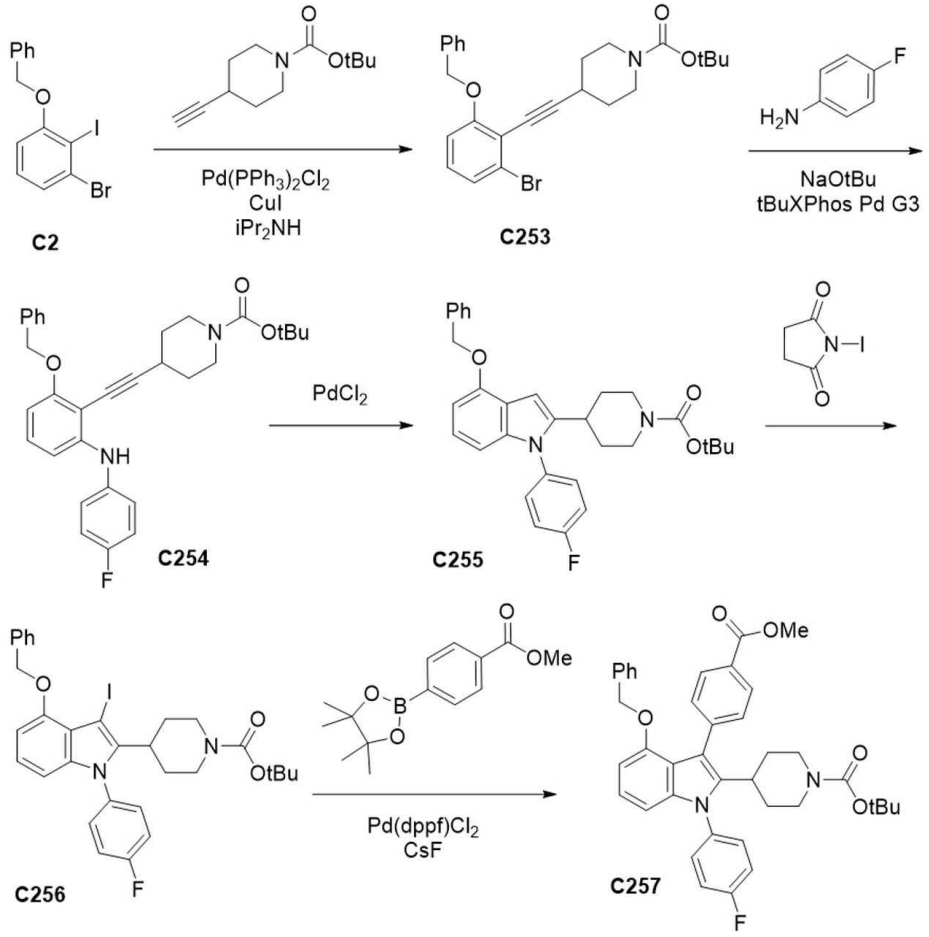
[1941] 0℃에서 THF(40 mL) 중 N-에틸에탄아민 **C246**(1.4 mL, 13.5 mmol)의 용액에 nBuLi(6.3 mL의 2.5 M, 15.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 2-메틸프로판니트릴(1 g, 14.5 mmol)을 첨가하고 0℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 용액을 -78℃까지 냉각시키고, THF(8 mL) 중 3-브로모프로프-1-인(1.4 mL, 15.7 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 완료 후, 반응물을 0℃로 냉각시키고 얼음물로 퀀칭시켰다. 혼합물을 에테르로 추출하고, 에테르 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켜 2,2-디메틸펜트-4-인니트릴을 수득하였다(1.03 g, 66%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 2.51 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.47 (s, 6H).

[1942] *4-[2-(2-시아노-2-메틸-프로필)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(**153**)의 합성*

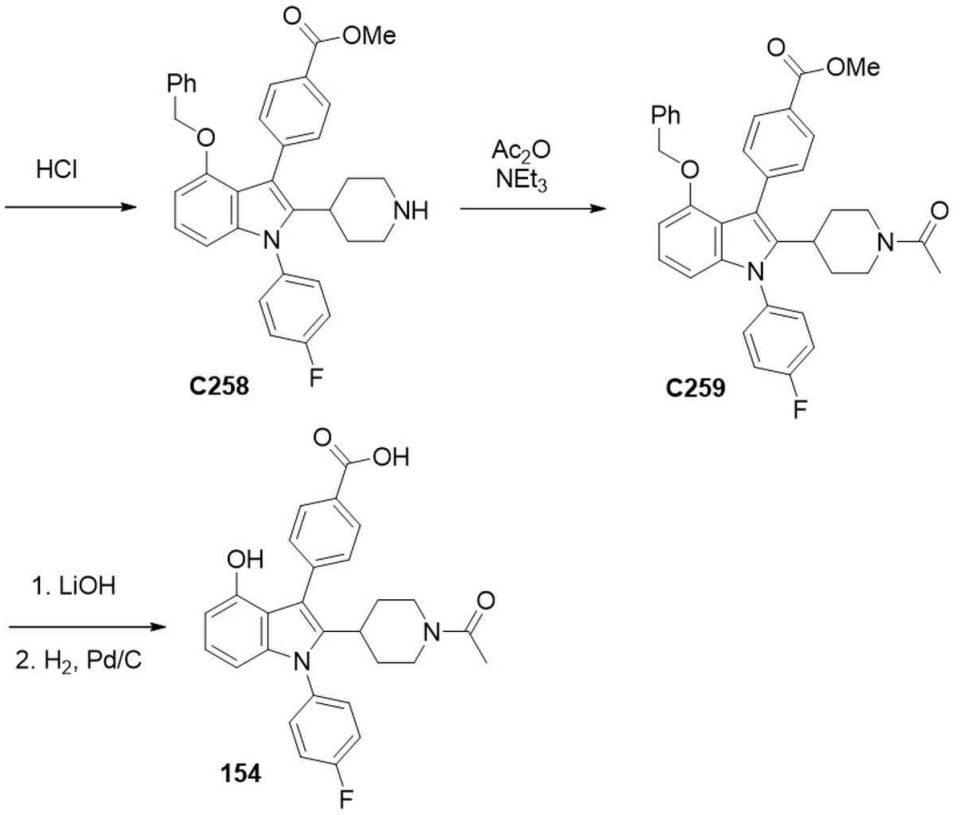
[1943] 화합물 **153**은 화합물 **C2** 및 알킨 **C247**으로부터 7단계에 걸쳐 제조하였다. 중간체 **C251**은 **S1**의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 **C2** 및 **C247**로부터 제조하였다. 화합물 1의 합성에 기술된 바와 같이, **C251**을 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트와 스즈키 커플링시킨 다음, 에스테르 가수분해하고, 수소화 분해에 의해 탈벤질화하여 화합물 **153**으로 변환하였다. 생성된 생성물을 9:1 헵탄/EtOAc로 분쇄하고, 여과하고, 건조시켜 백색 고형분을 수득하였다. 4-[2-(2-시아노-2-메틸-프로필)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(27 mg, 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.50 (ddd, J = 13.1, 8.0, 0.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 0.81 (s, 6H). LCMS *m/z* 429.0 $[M+H]^+$.

[1944] ***화합물 154***

[1945] *4-[2-(1-아세틸-4-피페리딜)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**154**)*



[1946]



[1947]

[1948] *단계 1~4: 터트-부틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (**C256**)*

[1949] 화합물 **C256**은 화합물 **C255**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 **C2** 및 터트-부틸 4-에티닐피페리딘-1-카르복실레이트로부터 4단계에 걸쳐 제조하였다. 터트-부틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 6H), 7.32 (dd, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 10.1, 8.0 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 18.9, 8.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 4H), 2.97 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 27.4, 13.1 Hz, 2H), 1.62 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H). LCMS *m/z* 626.0 $[M+H]^+$.

[1950] *단계 5. 터트-부틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (**C257**)*

[1951] DME(8 mL) 중 터트-부틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트 **C256**(1 g, 1.6 mmol), 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(1.26 g, 4.8 mmol), CsF(970 mg, 6.4 mmol), 및 $PdCl_2$(dppf)(130 mg, 0.16 mmol)의 혼합물을 85℃℃서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~45% EtOAc)를 통해 정제하였다. 터트-부틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(480 mg, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.95 (d, J = 35.8 Hz, 6H), 2.73 (tt, J = 12.4, 3.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 2H), 1.67 - 1.42 (m, 2H), 1.38 (s, 10H). LCMS *m/z* 635.0 $[M+H]^+$.

[1952] *단계 6. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(4-피페리딜)인돌-3-일]벤조에이트(**C258**)의 합성*

[1953] MeOH(5 mL) 중 터트-부틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트 **C257**(480 mg, 0.76 mmol)의 현탁액에 1,4-디옥산(15 mL의 4 M, 60 mmol) 중 HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 건조시켰다. 잔류물을 Et_2O와 MeOH의 9:1 혼합물에서 분쇄한 다음, 여과하고 건조시켜 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(4-피페리딜)인돌-3-일]벤조에이트(염산염)(320 mg, 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 - 6.75 (m, 2H), 6.69 - 6.64 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.08 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.61 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.62 (qd, J = 13.1, 3.8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 535.0 $[M+H]^+$.

[1954] *단계 7. 메틸 4-[2-(1-아세틸-4-피페리딜)-4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C259**)의 합성*

[1955] 디클로로메탄(600 μL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(4-피페리딜)인돌-3-일]벤조에이트(염산염) **C258**(75 mg, 0.13 mmol)의 현탁액에 Et_3N(37 μL, 0.27 mmol)에 이어서 Ac_2O(15 μL, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 무색 필름으로서 수득하였다. 메틸 4-[2-(1-아세틸-4-피페리딜)-4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(68 mg, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.52 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.14 (qd, J = 7.3, 4.8 Hz, 0H), 2.85 - 2.69 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.70 (s, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H). LCMS *m/z* 577.0 $[M+H]^+$

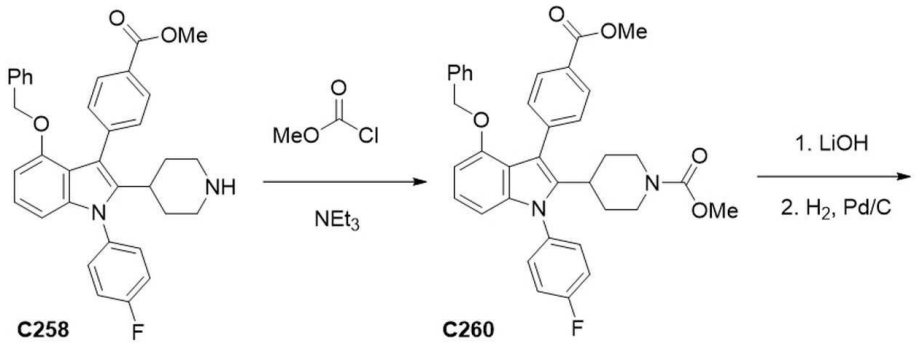
[1956] *단계 8 및 9: 4-[2-(1-아세틸-4-피페리딜)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(**154**)의 합성*

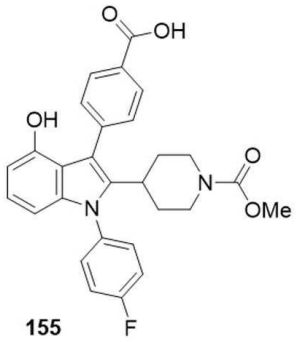
[1957] 화합물 **154**는 화합물 **1**의 합성에서 기술된 방법을 사용하여 **C259**로부터 에스테르 가수분해 및 수소화분해에 의해 2개에 걸쳐 제조하였다. 최종 생성물을 헵탄으로 분쇄하고, 여과하고, 건조시켜 생성물을 백색 고형분으로서

수득하였다. 4-[2-(1-아세틸-4-피페리딜)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(40 mg, 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.57 - 7.42 (m, 6H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 6.38 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.85 - 2.65 (m, 2H), 2.18 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.67 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 1H), 1.26 (dd, J = 12.9, 7.1 Hz, 1H). LCMS *m/z* 473.0 $[M+H]^+$.

[1958] ***화합물 155***

[1959] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메톡시카르보닐-4-피페리딜)인돌-3-일]벤조산 (**155**)*





[1960]

[1961] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (**C260**)*

[1962] 디클로로메탄(1 mL) 중 4-[2-(1-아세틸-4-피페리딜)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(염산염) **C258**(75 mg, 0.13 mmol)의 현탁액에 Et_3N(40 μL, 0.28 mmol)에 이어서 메틸 카르보노클로리데이트(15 μL, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 1 M HCl로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(57 mg, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.40 (ddt, J = 8.2, 5.4, 2.7 Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.14 (qd, J = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 2.73 (tt, J = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.48 (d, J = 15.8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 593.0 $[M+H]^+$.

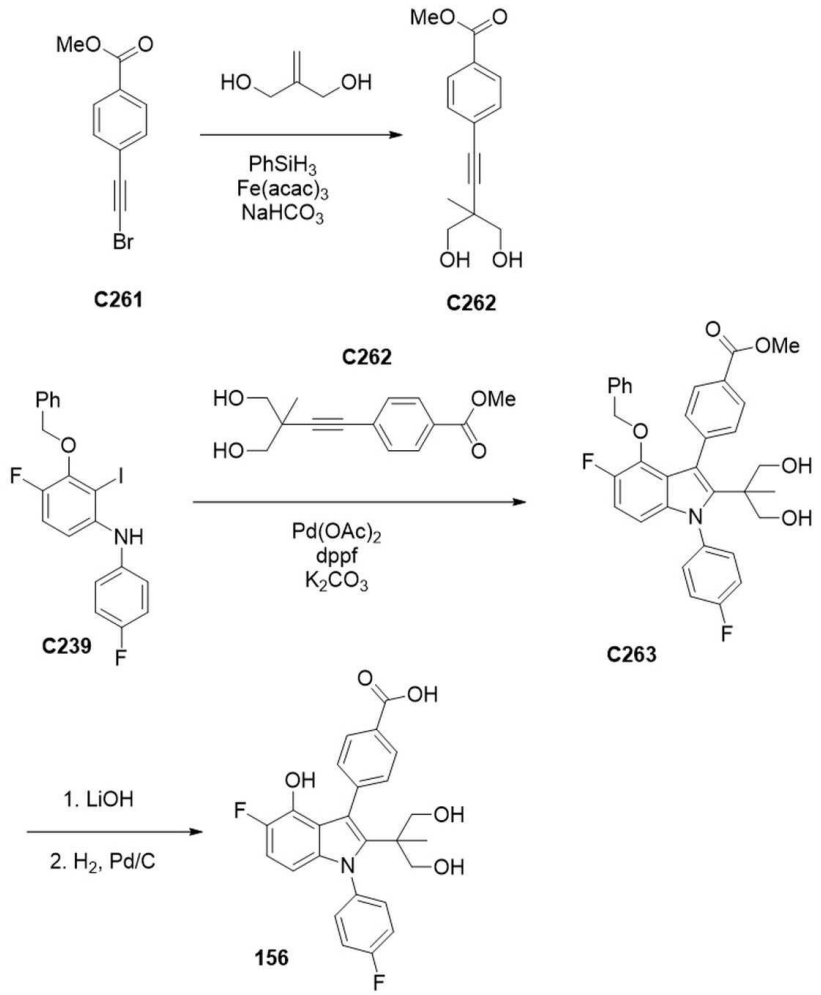
[1963] *단계 2 및 3: 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메톡시카르보닐-4-피페리딜)인돌-3-일]벤조산(**155**)의 합성*

[1964] 화합물 **155**는 화합물 **1**의 제조에서 기술된 바와 같이 **C259**로부터 2단계에 걸쳐 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메톡시카르보닐-4-피페리딜)인돌-3-일]벤조산(39 mg, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.57 - 7.41 (m, 6H), 6.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.80 -

2.71 (m, 1H), 1.65 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.40 - 1.21 (m, 4H). LCMS *m/z* 489.0 $[M+H]^+$.

[1965] ***화합물 156***

[1966] *4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[2-하이드록시-1-(하이드록시메틸)-1-메틸-에틸]인돌-3-일] 벤조산 (**156**)*



[1967]

[1968] *단계 1. 메틸 4-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-3-메틸-부트-1-이닐]벤조에이트(**C262**)의 합성*

[1969] 플라스크에 메틸 4-(2-브로모에티닐)벤조에이트 **C261**(2 g, 8.09 mmol), 트리스[(Z)-1-메틸-3-옥소-부트-1-엔옥시]철(1.5 g, 4.25 mmol), 및 $NaHCO_3$(1.4 g, 16.7 mmol)을 첨가하고, 탈기하고, 아르곤으로 퍼징하였다(x 3). EtOH(30 mL) 중 2-메틸렌프로판-1,3-디올(2.2 g, 24.97 mmol)의 용액을 주사기로 첨가하였다. 용액을 60℃로 가온시킨 다음, EtOH(5 mL) 중 페닐실란(2 mL, 16.2 mmol)을 1시간에 걸쳐 첨가하고, 12시간 동안 유지하였다. $PhSiH_3$(2 mL)을 추가로 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 추가로 교반하였다. 용액을 여과하여 적색 고형분을 제거하고, 여액을 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 0~50% 아세트산 에틸/헵탄)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-3-메틸-부트-1-이닐]벤조에이트(0.7 g, 35%). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 4H), 1.25 (s, 3H). LCMS *m/z* 249.06 $[M+H]^+$.

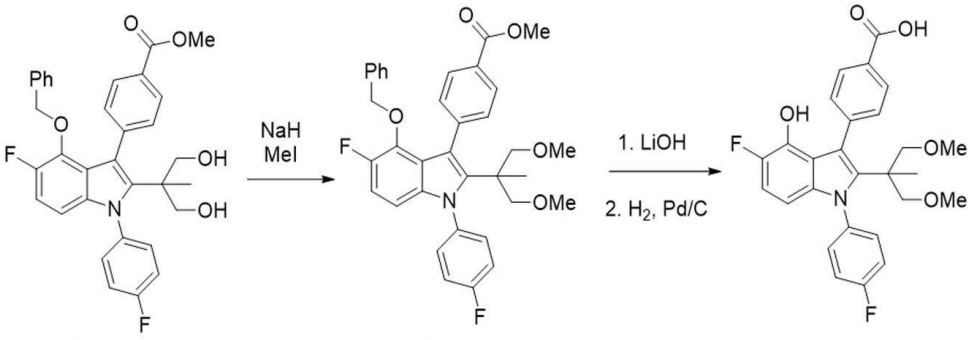
[1970] *단계 2~4. 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[2-하이드록시-1-(하이드록시메틸)-1-메틸-에틸] 인돌-3-일]벤조산 (**156**)*

[1971] 화합물 **156**은 화합물 **146**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 **C239** 및 **C262**로부터 제조하였다. 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[2-하이드록시-1-(하이드록시메틸)-1-메틸-에틸]인돌-3-일]벤조산(10

mg, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.90 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.65 (td, J = 9.6, 8.9, 1.3 Hz, 1H), 5.93 - 5.83 (m, 1H), 3.29 (q, J = 11.2 Hz, 4H), 0.91 (s, 3H). LCMS *m/z* 453.43 $[M+H]^+$.

[1972] ***화합물 157***

[1973] *4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)-1-메틸-에틸]인돌-3-일]벤조산 (**157**)*



C263 C264 157

[1974]

[1975] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)-1-메틸-에틸]인돌-3-일]벤조에이트(**C264**)의 합성*

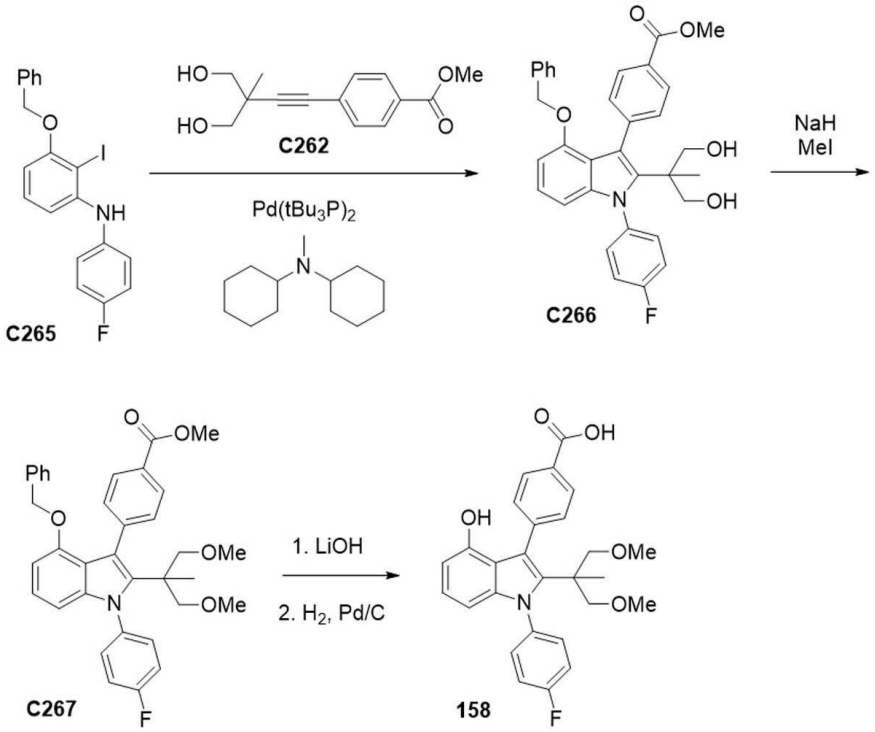
[1976] THF(1 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-[2-하이드록시-1-(하이드록시메틸)-1-메틸-에틸]인돌-3-일]벤조에이트 **C263**(28 mg, 0.05 mmol) 및 요오드메탄(500 μL의 1 M, 0.5 mmol)의 용액에 NaH(6 mg의 60% w/w, 0.15 mmol)를 첨가하고 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 요오드메탄(500 μL의 1 M, 0.5 mmol) 및 NaH(6 mg의 60% w/w, 0.15 mmol)를 추가로 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 60℃로 12시간 동안 가열하였다. HCl을 첨가하여 반응물을 퀀칭시킨 다음 농축시켰다. 미정제 생성물을 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)-1-메틸-에틸]인돌-3-일]벤조에이트(16 mg, 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.25 - 7.11 (m, 5H), 6.89 - 6.79 (m, 3H), 6.25 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.20 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 9.9 Hz, 8H), 1.05 (s, 3H). LCMS *m/z* 586.11 $[M+H]^+$.

[1977] *단계 2 및 3: 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)-1-메틸-에틸]인돌-3-일]벤조산(**157**)의 합성*

[1978] 화합물 **157**은 화합물 **1**의 합성에서 기술된 바와 같이 **C264**로부터 2단계(에스테르 가수분해, 수소화 분해에 의한 벤질기 제거)에 걸쳐 제조하였다. 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)-1-메틸-에틸]인돌-3-일]벤조산(10 mg, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.18 - 8.06 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 10.8, 8.9 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.01 (s, 8H), 1.00 (s, 3H). LCMS *m/z* 482.07 $[M+H]^+$.

[1979] ***화합물 158***

[1980] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)-1-메틸-에틸]인돌-3-일]벤조산 (**158**)*



[1981]

[1982] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-[2-하이드록시-1-(하이드록시메틸)-1-메틸-에틸]인돌-3-일]벤조에이트(**C266**)의 합성*

[1983] 메틸 4-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-3-메틸-부트-1-이닐]-벤조에이트(200 mg, 0.81 mmol), 3-벤질옥시-N-(4-플루오로페닐)-2-요오드-아닐린 **C265**(240 mg, 0.55 mmol), 및 N-시클로헥실-N-메틸-시클로헥산아민(300 μL, 1.40 mmol)의 혼합물을 불활성 분위기 하에 진공 하에 둔 다음, 질소로 플러싱하였다. 1,4-디옥산(3 mL) 및 N-시클로헥실-N-메틸-시클로헥산아민(300 μL, 1.40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 진공 상태로 만들고 질소로 플러싱한 다음, $Pd(tBu_3)_2$(15 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고 60℃에서 12시간 동안 가열하였다. 그런 다음, 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 감압 하에 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~70% EtOAc)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-[2-하이드록시-1-(하이드록시메틸)-1-메틸-에틸]인돌-3-일]벤조에이트(44 mg, 15%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (ddd, J = 12.0, 7.6, 1.7 Hz, 2H), 3.38 (dd, J = 11.5, 5.4 Hz, 2H), 2.21 (dd, J = 7.2, 5.5 Hz, 2H), 1.08 (s, 3H). LCMS *m/z* 540.07 $[M+H]^+$.

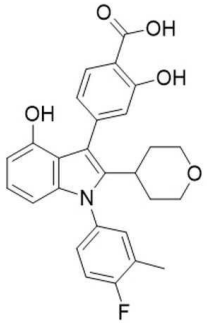
[1984] *단계 2~4: 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)-1-메틸-에틸]인돌-3-일]벤조산의 합성*

[1985] 화합물 **158**은 화합물 **157**의 합성에 대해 기술된 바와 같이 **C266**으로부터 2단계에 걸쳐 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)-1-메틸-에틸]인돌-3-일]벤조산(18.3 mg, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 11.5 Hz, 8H), 1.08 (s, 3H). LCMS *m/z* 464.21 $[M+H]^+$.

[1986] ***화합물 159***

[1987] *4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-2-하이드록시-벤조산*

(159)

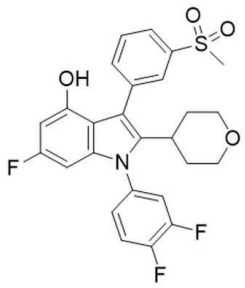


[1988]

[1989] 화합물 159는 화합물 9~11의 제조에서 기술된 바와 같이 S3 및 메틸 2-하이드록시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. $Pd(OAc)_2$, PPh_3, CsF를 스즈키 커플링 단계에 사용하였다. 역상 크로마토그래피(C18 컬럼, 구배: 포름산 개질제가 포함된 물 중 20~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-2-하이드록시-벤조산(20 mg, 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.19 (m, 3H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 6.81 - 6.69 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 2.96 (td, J = 11.4, 4.9 Hz, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 1H), 2.26 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.51 (dt, J = 17.1, 4.8 Hz, 4H). LCMS *m/z* 462.12 $[M+H]^+$.

[1990] ***화합물 160***

[1991] *1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-3-(3-메틸설포닐페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-4-올 (160)*

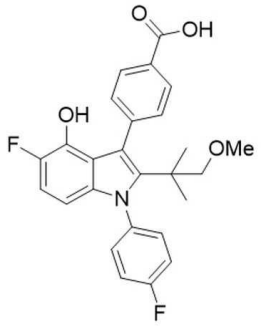


[1992]

[1993] 화합물 160은 S10을 (3-메틸설포닐페닐)보론산과 스즈키 커플링시킨 다음 수소화 분해에 의해 벤질기를 탈보호하여 2단계에 걸쳐 제조하였다. 스즈키 커플링은 $Pd(OAc)_2$, PPh_3, 및 CsF로 수행하였다. 1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-3-(3-메틸설포닐페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-4-올(60 mg, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD_3OD) δ 7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.54 (td, J = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.18 (ddd, J = 10.0, 7.1, 3.1 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.19 (dq, J = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 5.99 (dq, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.64 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 3.04 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.79 (tt, J = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 1.65 - 1.49 (m, 4H). LCMS *m/z* 502.05 $[M+H]^+$.

[1994] ***화합물 161***

[1995] *4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**161**)*

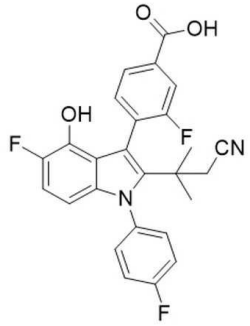


[1996]

[1997] 화합물 **161**은 화합물 **146**에 대해 기술된 방법에 따라 **C229** 및 **C239** 3-벤질옥시-4-플루오로-N-(4-플루오로페닐)-2-요오드-아닐린으로부터 제조하였다. 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(88 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 2H), 7.62 - 7.46 (m, 4H), 7.46 - 7.30 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 11.1, 8.8 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 0.98 (s, 6H). LCMS *m/z* 452.14 $[M+1]^+$.

[1998] ***화합물 162***

[1999] *4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]-3-플루오로-벤조산 (**162**)*

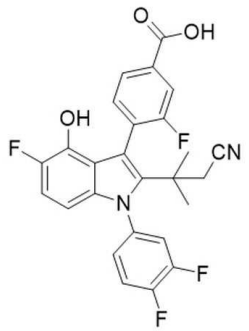


[2000]

[2001] 화합물 **162**는 화합물 **151**의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 **C229** 및 **C231**로부터 제조하였다. 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]-3-플루오로-벤조산(51 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 3H), 7.51 (dddd, J = 15.1, 9.0, 7.4, 4.0 Hz, 3H), 6.91 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 1.20 - 1.14 (m, 6H). LCMS *m/z* 465.05 [M+1]+;

[2002] ***화합물 163***

[2003] *4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-4-하이드록시-인돌-3-일]-3-플루오로-벤조산 (**163**)*

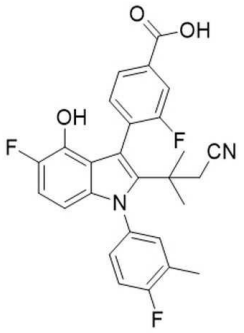


[2004]

[2005] 화합물 **163**은 화합물 **147**에 대해 기술된 방법에 따라 **C228** 및 메틸 4-(4-시아노-3,3-디메틸부트-1-인-1-일)-3-플루오로벤조에이트로부터 제조하였다. 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-4-하이드록시-인돌-3-일]-3-플루오로-벤조산(48 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.89 (dq, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 9.6, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (dddd, J = 20.4, 10.0, 7.1, 2.7 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 10.8, 8.9 Hz, 1H), 6.09 - 6.01 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 6H). LCMS *m/z* 483.04 $[M+H]^+$.

[2006] ***화합물 164***

[2007] *4-(2-(1-시아노-2-메틸프로판-2-일)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-4-하이드록시-1H-인돌-3-일)-3-플루오로벤조산 (**164**)*

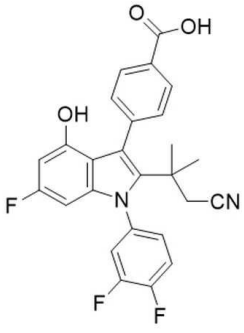


[2008]

[2009] 화합물 **164**는 화합물 **148**의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 **C39** 및 메틸 4-(4-시아노-3,3-디메틸부트-1-인-1일)-3-플루오로벤조에이트로부터 제조하였다. 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]-3-플루오로-벤조산 (98 mg, 87%) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.26 (s, 1H), 9.23 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.6, 1.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.50 - 7.27 (m, 3H), 6.90 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.05 - 5.97 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 6.1, 2.0 Hz, 2H), 1.17 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 6H). LCMS m/z 479.09 [M+H]+.

[2010] ***화합물 165***

[2011] *4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**165**)*

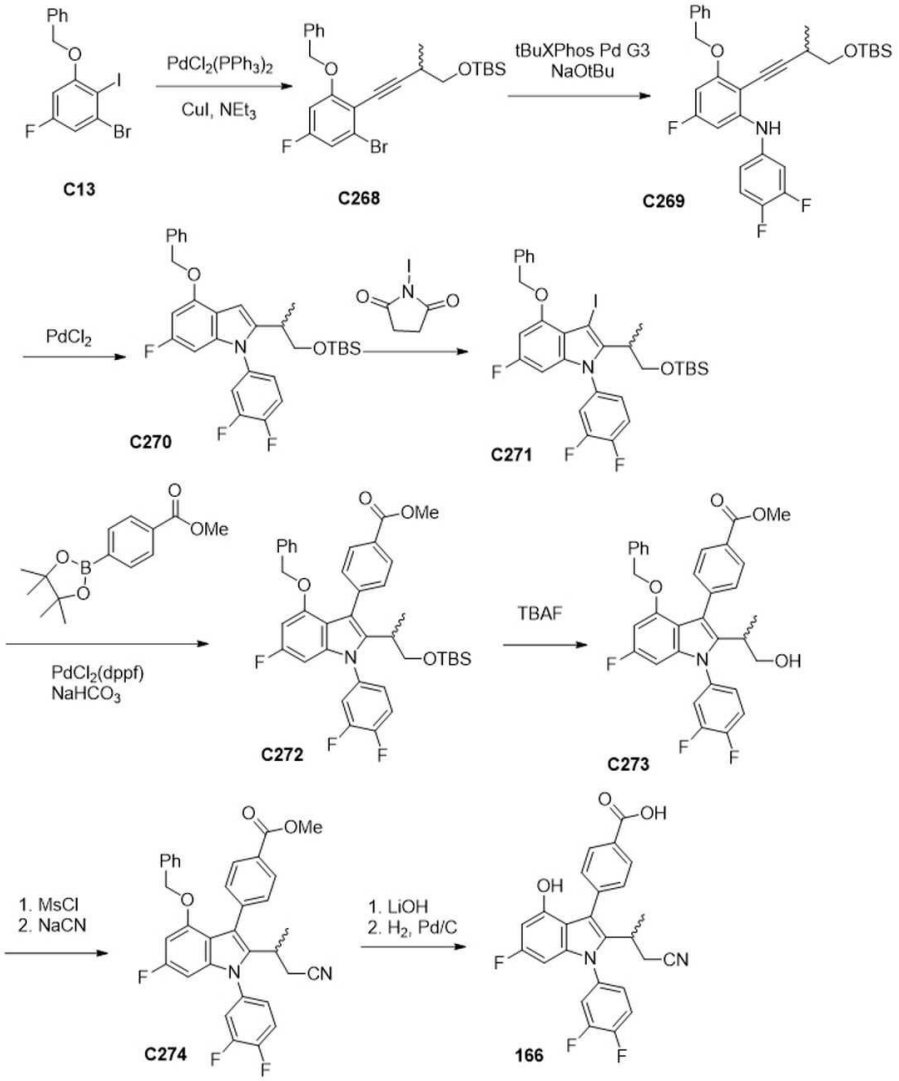


[2012]

[2013] 화합물 **165**는 화합물 **1**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 3-[4-벤질옥시-3-브로모-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-인돌-2-일]-3-메틸-부탄니트릴을 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트와 스즈키 커플링키셔 제조하였다. 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(37 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.80 (tdd, J = 8.8, 4.4, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (ddd, J = 10.0, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 2H), 1.13 (d, J = 7.7 Hz, 6H). LCMS *m/z* 465.0 [M+1]+;

[2014] ***화합물 166***

[2015] 4-[2-(2-시아노-1-메틸-에틸)-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (*166*)



[2016]

[2017] *단계 1~6. 메틸 4-(4-(벤질옥시)-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(1-하이드록시프로판-2-일)-1H-인돌-3-일)벤조에이트(**C273**)의 합성*

[2018] 화합물 **C273**은 화합물 **119**의 합성 중 **C166**의 합성에 대해 기술된 방법을 사용하여 **C13**으로부터 6단계에 걸쳐 제조하였다.

[2019] *단계 7 및 8. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(1-메틸-2-메틸설포닐옥시-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(**C274**)의 합성*

[2020] 디클로로메탄(2 mL) 중 메틸 4-(4-(벤질옥시)-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(1-하이드록시프로판-2-일)-1H-인돌-3-일)벤조에이트 **C273**(250 mg, 0.46 mmol)의 용액에 Et_3N(68 μL, 0.5 mmol)에 이어서 MsCl(38 μL, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 물로 세척하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~55% EtOAc)를 통해 정제하여 생성물 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(1-메틸-2-메틸설포닐옥시-에틸)인돌-3-일]벤조에이트를 수득하였다(190 mg, 66%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.16 (m, 4H), 6.85 - 6.80 (m, 2H), 6.49 - 6.43 (m, 1H), 6.32 (ddd, J = 9.2, 3.5, 2.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 2H), 4.13 (ddd, J = 9.7, 8.2, 1.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (ddd, J = 9.7, 7.4, 1.9 Hz, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 1H), 2.91 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.17 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 3H). LCMS *m/z* 624.0 $[M+1]^+$.

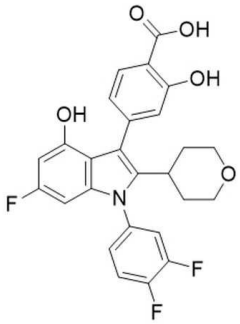
[2021] NMP(2 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(1-메틸-2-메틸설포닐옥시-에틸)인돌-

3-일]벤조에이트 C273(175 mg, 0.28 mmol)의 용액에 NaCN(69 mg, 1.408 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 바이알에서 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 0~40% EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 36 mg의 백색 고형분을 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(2-시아노-1-메틸-에틸)-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-인돌-3-일]벤조에이트(36 mg, 23%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.60 - 7.32 (m, 4H), 7.27 - 7.10 (m, 4H), 6.81 - 6.77 (m, 2H), 6.42 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 6.28 (ddd, J = 9.1, 3.2, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.28 - 3.12 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 1.27 - 1.21 (m, 3H). LCMS *m/z* 555.0 $[M+1]^+$.

[2022] 화합물 166은 화합물 166의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 에스테르 가수분해 및 벤질기 제거에 의해 C274로부터 제조하였다. 4-[2-(2-시아노-1-메틸-에틸)-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(10 mg, 36%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.81 - 7.67 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.28 (dt, J = 11.4, 1.9 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.15 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 1.12 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 451.0 $[M+H]^+$.

[2023] ***화합물 167***

[2024] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-2-하이드록시-벤조산 (167)*

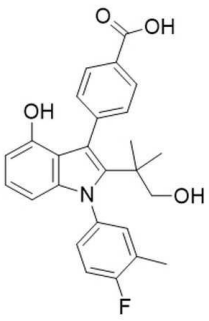


[2025]

[2026] 화합물 167은 화합물 159의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 S3으로부터 제조하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 20~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-2-하이드록시-벤조산(12 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 7.84 - 7.58 (m, 3H), 7.47 - 7.33 (m, 1H), 6.96 - 6.81 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.24 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 3.03 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 4H). LCMS *m/z* 484.12 $[M+H]^+$

[2027] ***화합물 168***

[2028] *4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (168)*

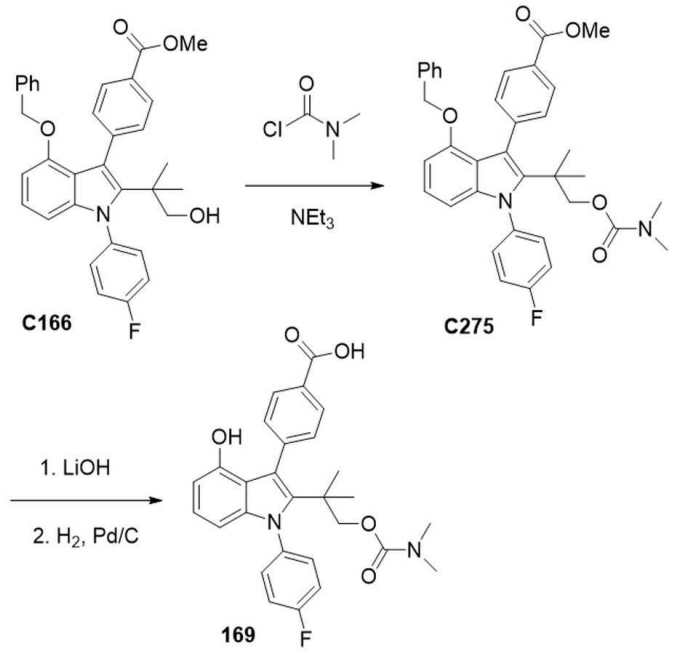


[2029]

[2030] 화합물 168은 화합물 **150**에 대해 기술된 바와 같이 3-벤질옥시-2-브로모-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)아닐린 및 **C222**로부터 제조하였다. 3-벤질옥시-2-브로모-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)아닐린은 **C2**로부터 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(20.3 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.28 - 8.08 (m, 2H), 7.81 - 7.66 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.36 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.06 (s, 6H). LCMS *m/z* 434.1 $[M+H]^+$.

[2031] ***화합물 169***

[2032] *4-[2-[2-(디메틸카르바모일옥시)-1,1-디메틸-에틸]-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**169**)*



[2033]

[2034] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-[2-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-1,1-디메틸-에틸]-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C275**)의 합성*

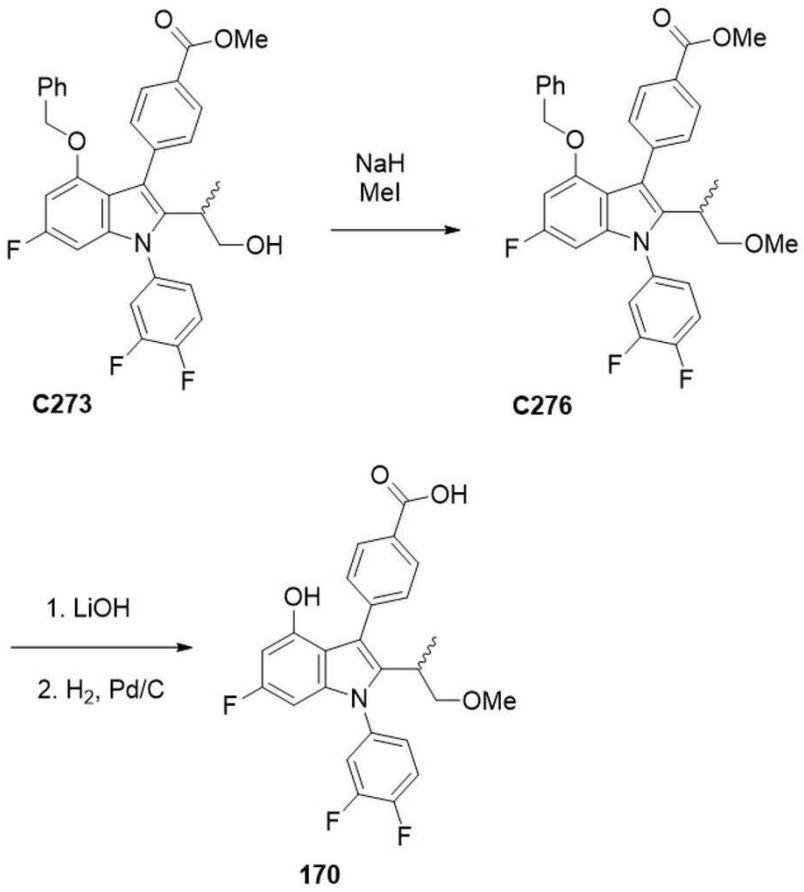
[2035] DME(60 mL) 중 [2-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-인돌-2-일]-2-메틸-프로폭시]-터트-부틸-디메틸-실란 **C166**(7.7 g, 12.2 mmol), (4-메톡시카르보닐페닐)보론산(4.4 g, 24.5 mmol), $PdCl_2$(dppf)(1 g, 1.23 mmol), 및 CsF(7.4 g, 48.7 mmol)의 혼합물을 밀봉된 플라스크에서 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)를 통해 정제하여 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제없이 후속 단계에 사용하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-[2-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시-1,1-디메틸-에틸]-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(6.6 g, 85%). LCMS *m/z* 638.0 $[M+H]^+$.

[2036] *단계 2 및 3. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-[2-(디메틸카르바모일옥시)-1,1-디메틸-에틸]-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C169**)의 합성*

[2037] 화합물 **169**는 화합물 **1**의 제조에서 기술된 바와 같이 LiOH를 이용한 **C275**의 에스테르 가수분해 후 수소화분해에 의해 2단계에 걸쳐 제조하였다. 4-[4-벤질옥시-2-[2-(디메틸카르바모일옥시)-1,1-디메틸-에틸]-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조산(43 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.7, 4.8 Hz, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 5H), 6.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 2H), 6.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.78 (s, 6H), 1.00 (s, 6H). LCMS *m/z* 581.0 [M+1]+

[2038] ***화합물 170***

[2039] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1-메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**170**)*



[2040]

[2041] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(2-메톡시-1-메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(**C276**)의 합성*

[2042] NMP(3 mL) 중 **C273**(250 mg, 0.46 mmol)의 용액에 NaH를 첨가하였다. 5분 후, MeI(86 μL)를 첨가하고, 혼합물을 90℃로 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~50% EtOAc)를 통해 정제하여 생성물을 수득하였다.

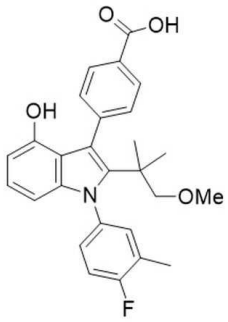
[2043] 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(2-메톡시-1-메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(105 mg, 41%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.39 - 7.21 (m, 3H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 6.79 - 6.73 (m, 2H), 6.38 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 6.25 (dt, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.22 - 3.02 (m, 6H), 1.04 - 0.98 (m, 3H). LCMS *m/z* 560.0 $[M+H]^+$.

[2044] *단계 2 및 3. 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1-메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**170**)의 합성*

[2045] 화합물 **170**은 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, 화합물 **276**을 에스테르 가수분해한 다음 수소화 분해에 의해 벤질기를 제거함으로써 2단계에 걸쳐 제조하였다. 생성물을 9:1 헵탄/EtOAc에서 분쇄한 다음 여과하고 건조시켜 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1-메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(42 mg)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.08 (ddd, J = 9.6, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 3.18 - 2.98 (m, 6H), 0.97 (dd, J = 6.6, 3.6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 456.0 $[M+H]^+$.

[2046] ***화합물 171***

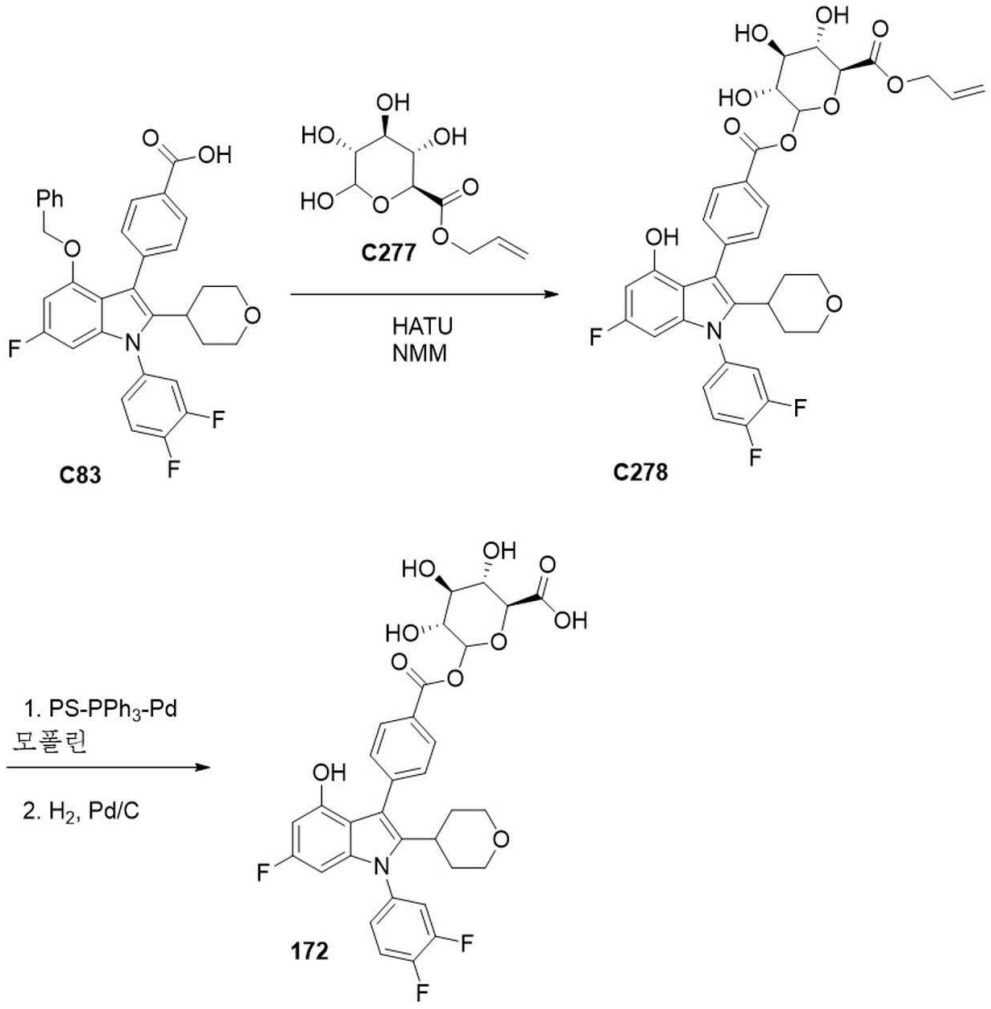
[2047] *4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**171**)*

[2048] 

[2049] 화합물 **171**은 화합물 **144**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 **C222** 및 3-벤질옥시-2-브로모-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)아닐린으로부터 제조하였다. 3-벤질옥시-2-브로모-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)아닐린은 C224의 제조에서 사용된 Mo 촉매 방법을 사용해 (4-플루오로-3-메틸-페닐)보론산을 1-벤질옥시-2-브로모-3-니트로-벤젠과 커플링시켜 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(47 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.19 - 8.07 (m, 2H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.09 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.38 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.29 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 2.6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 448.14 $[M+H]^{+}$.

[2050] ***화합물 172***

[2051] *(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조일]옥시-3,4,5-트리하이드록시-테트라하이드로피란-2-카르복시산 (**172**)*



[2052]

[2053] *단계 1. 알릴 (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조일]옥시-3,4,5-트리하이드록시-테트라하이드로피란-2-카르복실레이트(C278)의 합성*

[2054] 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(500 mg, 0.90 mmol), 알릴 (2S,3S,4S,5R)-3,4,5,6-테트라하이드록시테트라하이드로피란-2-카르복실레이트레이트(526 mg, 2.246 mmol), 및 HATU(1.02 g, 2.68 mmol)의 혼합물에 DMF(10 mL)를 첨가하고 이어서 NMM(493 μL, 4.48 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. DMF(8 mL)를 첨가하고, 혼합물을 80℃로 30분 동안 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 염수로 희석하고, EtOAc(x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(x 2)로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: CH_2Cl_2 중 0~30% MeOH)로 정제하였다. 생성물을 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다. 알릴 (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조일]옥시-3,4,5-트리하이드록시-테트라하이드로피란-2-카르복실레이트(56 mg, 7%). LCMS *m/z* 793.27 $[M+H]^+$.

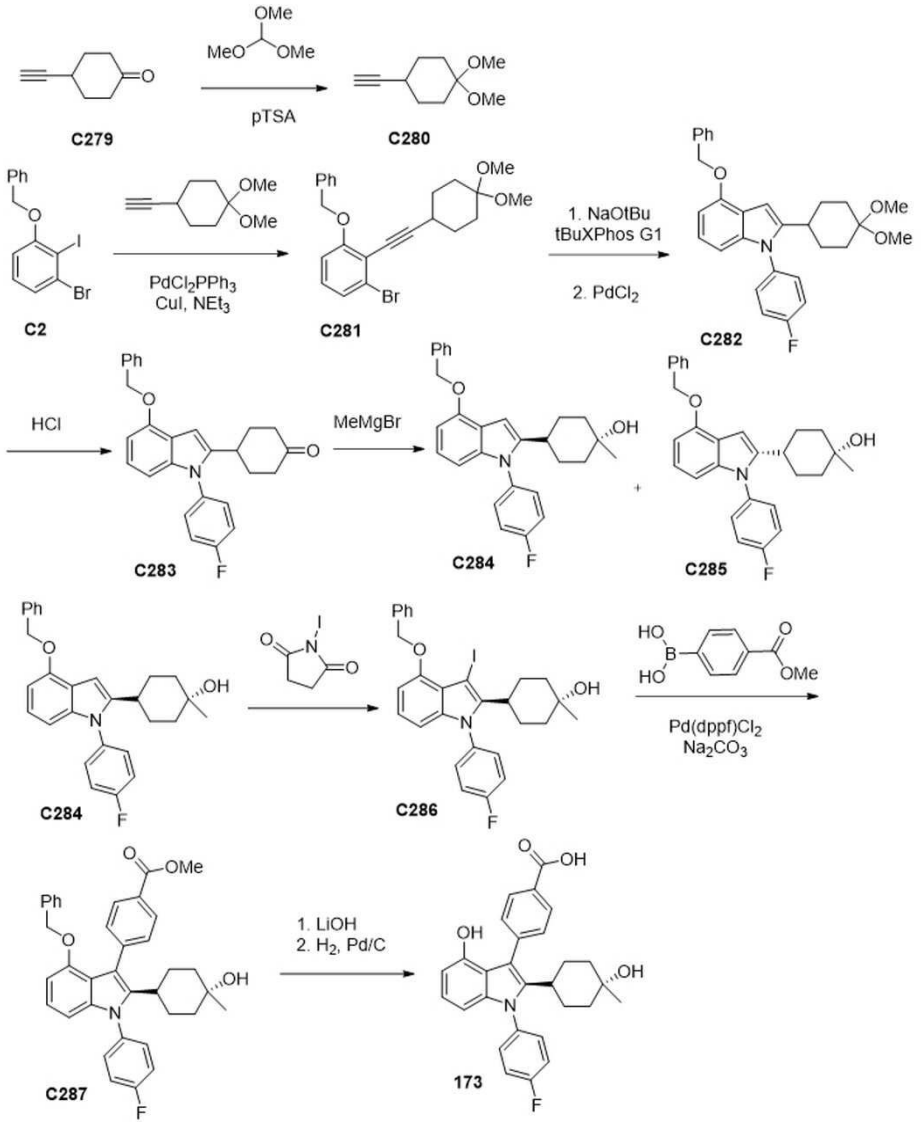
[2055] *단계 2. (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조일]옥시-3,4,5-트리하이드록시-테트라하이드로피란-2-카르복시산(172)의 합성*

[2056] 실온에서 디클로로메탄(3 mL) 중 알릴 (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤질]옥시-3,4,5-트리하이드록시-테트라하이드로피란-2-카르복실레이트 C278(52 mg, 0.06 mmol)의 용액에 모폴린(11 μL, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 용액을 질소로 5분 동안 퍼징한 다음, PS-PPh_3-Pd(중합체 부착된 팔라듐(터타키스)트리페닐포스핀)(31 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 용해에 도움을 주기 위해 소량의 메탄올을 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 건조시켰다. 역상 크로마토그래피(컬럼:

C18, 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 0~80% MeCN)로 정제하여 알릴 (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조일]옥시-3,4,5-트리하이드록시-테트라하이드로피란-2-카르복실레이트를 수득하였다. 질소 하에 탄소 상 팔라듐(5 mg, 0.005 mmol)이 담긴 플라스크에 에탄올(1.0 mL)을 첨가하였다. THF(1.0 mL) 및 아세트산에틸(1 mL) 중 알릴 (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조일]옥시-3,4,5-트리하이드록시-테트라하이드로피란-2-카르복실레이트(52 mg, 0.06 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 수소로 퍼징한 다음, 수소(풍선)의 분위기 하에 2시간 동안 교반하고, 이어서 3일 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 florosil® 패드를 통해 여과하고, EtOAc 중 10% MeOH로 세척한 다음, THF-MeOH의 혼합물로 세척하였다. 생성된 여액을 진공에서 농축시켰다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 20~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조일]옥시-3,4,5-트리하이드록시-테트라하이드로피란-2-카르복시산(7 mg, 50%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.80 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.25 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.67 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.77 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 1.60 - 1.40 (m, 4H). LCMS *m/z* 643.93 $[M+H]^+$.

[2057] ***화합물 173***

[2058] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(4-하이드록시-4-메틸-시클로헥실)인돌-3-일]벤조산 [트랜스](**173**)*



[2059]

[2060] *단계 1. 4-에티닐-1,1-디메톡시-시클로헥산(**C280**)의 합성*

[2061] 5 mL 마이크로웨이브 튜브에서, 메탄올(500 μL) 중 4-에티닐시클로헥사논(305 mg, 2.5 mmol), 트리메톡시메탄(1.4 mL, 12.8 mmol), 및 p-톨루엔설폰산(수화물)(24 mg, 0.13 mmol)의 혼합물을 80℃가열 차단 온도)로 가열하고 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 그런 다음, 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 연속 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 농축시켜 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다. 4-에티닐-1,1-디메톡시-시클로헥산(387 mg, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.05 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 2.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 1.76 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 4H).

[2062] *단계 2~3. 4-벤질옥시-2-(4,4-디메톡시시클로헥실)-1-(4-플루오로페닐)인돌(**C282**)의 합성*

[2063] 화합물 **C282**는 **S1**의 제조 중 **C5**의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 **C2** 및 **C280**으로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(컬럼: 80g Combiflash Isco. 구배: 헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 4-벤질옥시-2-(4,4-디메톡시시클로헥실)-1-(4-플루오로페닐)인돌 (1.18 g) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 6H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.05 (d, J = 1.8 Hz, 6H), 2.58 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.53 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 2H).

[2064] *단계 4. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]시클로헥사논(**C283**)의 합성*

[2065] 테트라하이드로푸란(12 mL) 중 4-벤질옥시-2-(4,4-디메톡시시클로헥실)-1-(4-플루오로페닐)인돌 **C282**(1.18 g, 2.6 mmol)의 용액에 수성 염화수소(12 mL의 3 M, 36.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가온시키고 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 원하는 생성물을 수득하였다. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]시클로헥사논(600 mg, 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 - 7.38 (m, 8H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 6.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.55 - 6.50 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 2.23 - 2.04 (m, 4H), 1.94 - 1.78 (m, 2H). LCMS *m/z* 414.17 $[M+H]^+$.

[2066] *단계 5. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-1-메틸-시클로헥사놀 [트랜스](**C284**) 및 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-1-메틸-시클로헥사놀[시스](**C285**)의 합성*

[2067] 질소 하에 2-MeTHF(1.6 mL) 중 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]시클로헥사논 **C283**(150 mg, 0.36 mmol)의 용액을 얼음조를 이용해 0℃로 냉각시켰다. 브로모(메틸)마그네슘(160 μL의 3.4 M, 0.54 mmol)을 첨가하고, 5분 후 얼음조를 제거하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 포화 NH_4Cl(수성)로 퀀칭시키고 2-MeTHF(2x)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(컬럼: 12g Combiflash Isco. 구배: 헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 2개의 생성물, 즉 시스 이성질체와 트랜스 이성질체를 수득하였다.

[2068] 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-1-메틸-시클로헥사놀 [트랜스] **C284**(35 mg, 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 6H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 6.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 1.77 (dd, J = 12.9, 10.0 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 13.3 Hz, 4H), 1.27 - 1.07 (m, 3H), 1.05 (s, 3H). LCMS *m/z* 430.14 $[M+H]^+$.

[2069] 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]-1-메틸-시클로헥사놀 [시스] **C285**(40 mg, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 6H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 - 6.46 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.50 (q, J = 12.1 Hz, 4H), 1.31 - 1.21 (m, 3H), 1.13 (s, 3H). LCMS *m/z* 430.23 $[M+H]^+$.

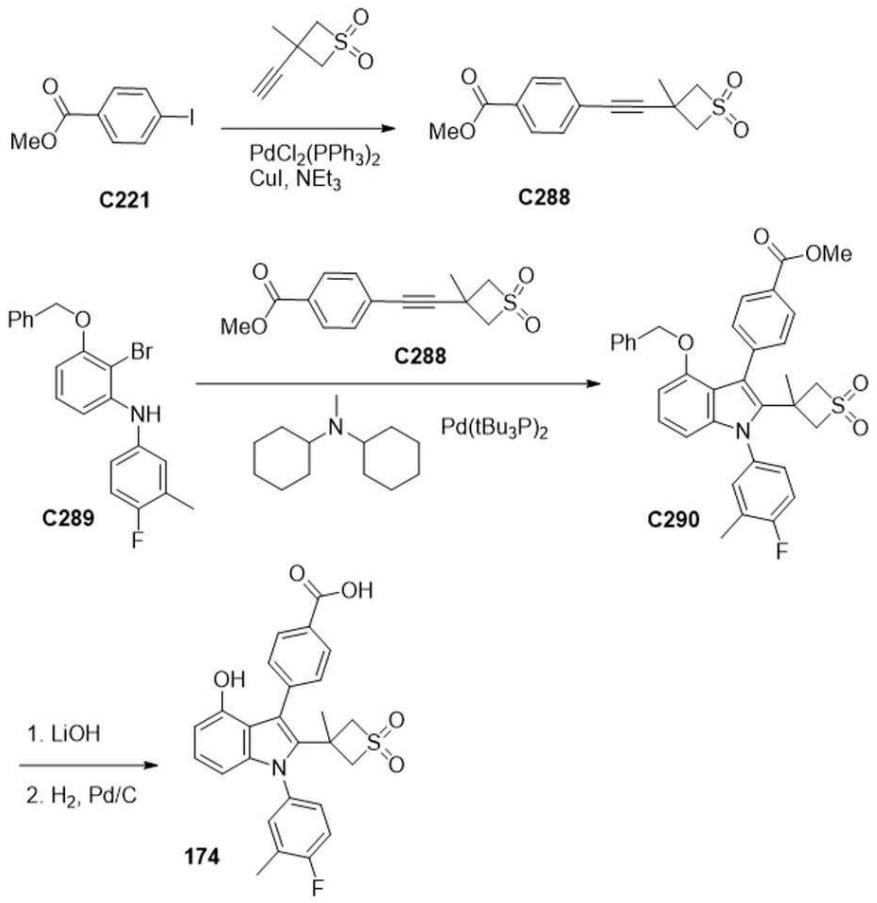
[2070] *단계 6~8. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(4-하이드록시-4-메틸-시클로헥실)인돌-3-일]벤조산 [트랜*

스](173)의 합성

[2071] 화합물 173은 화합물 1의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 C284로부터 4단계에 걸쳐 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(4-하이드록시-4-메틸-시클로헥실)인돌-3-일]벤조산(14.8 mg, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.58 - 7.39 (m, 6H), 6.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 1.58 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.40 (dd, J = 17.4, 12.4 Hz, 4H), 1.09 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 0.67 (s, 3H). LCMS *m/z* 460.2 $[M+H]^+$.

[2072] ***화합물 174***

[2073] *4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(3-메틸-1,1-디옥소-티에탄-3-일)인돌-3-일]벤조산 (174)*



[2074]

[2075] *단계 1. 메틸 4-[2-(3-메틸-1,1-디옥소-티에탄-3-일)에티닐]벤조에이트(C288)의 합성*

[2076] 화합물 C228은 C222의 제조에서 기술된 방법에 따라 메틸 4-요오드벤조에이트 C221(790 mg, 3.02 mmol) 및 3-에티닐-3-메틸-티에탄 1,1-디옥사이드(500 mg, 3.47 mmol)의 소나가시라 커플링에 의해 제조하였다. 메틸 4-[2-(3-메틸-1,1-디옥소-티에탄-3-일)에티닐]벤조에이트(788 mg, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.07 - 7.96 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 4.61 - 4.52 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

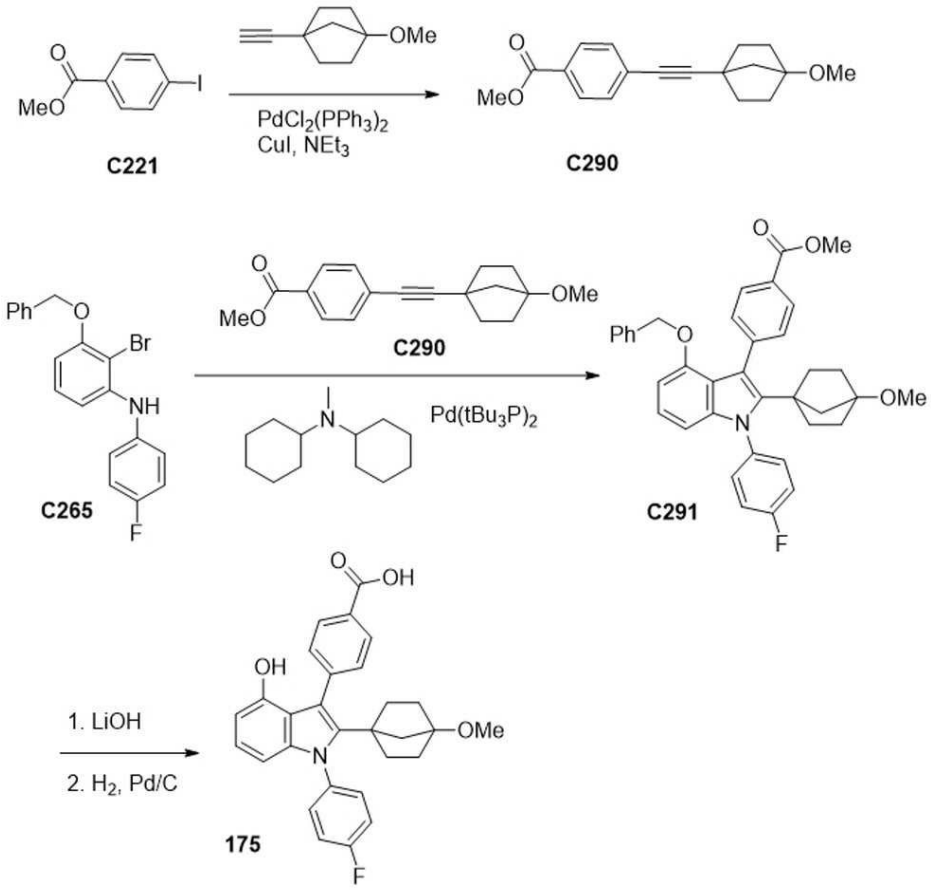
[2077] *단계 2~5. 4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(3-메틸-1,1-디옥소-티에탄-3-일)인돌-3-일]벤조산 (174)의 합성*

[2078] 화합물 174는 화합물 146의 제조에 사용된 방법에 따라 C289로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 헵탄과 EtOAc의 9:1 혼합물로 분쇄하였다. 생성된 침전물을 여과하고 건조시켜 생성물을 황백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(3-메틸-1,1-디옥소-티에탄-3-일)인돌-3-일]벤조산(87 mg, 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.99 -

7.92 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.36 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 13.9, 5.5 Hz, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.93 (s, 3H). LCMS *m/z* 480.0 $[M+H]^+$.

[2079] ***화합물 175***

[2080] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(4-메톡시노르보난-1-일)인돌-3-일]벤조산 (**175**)*



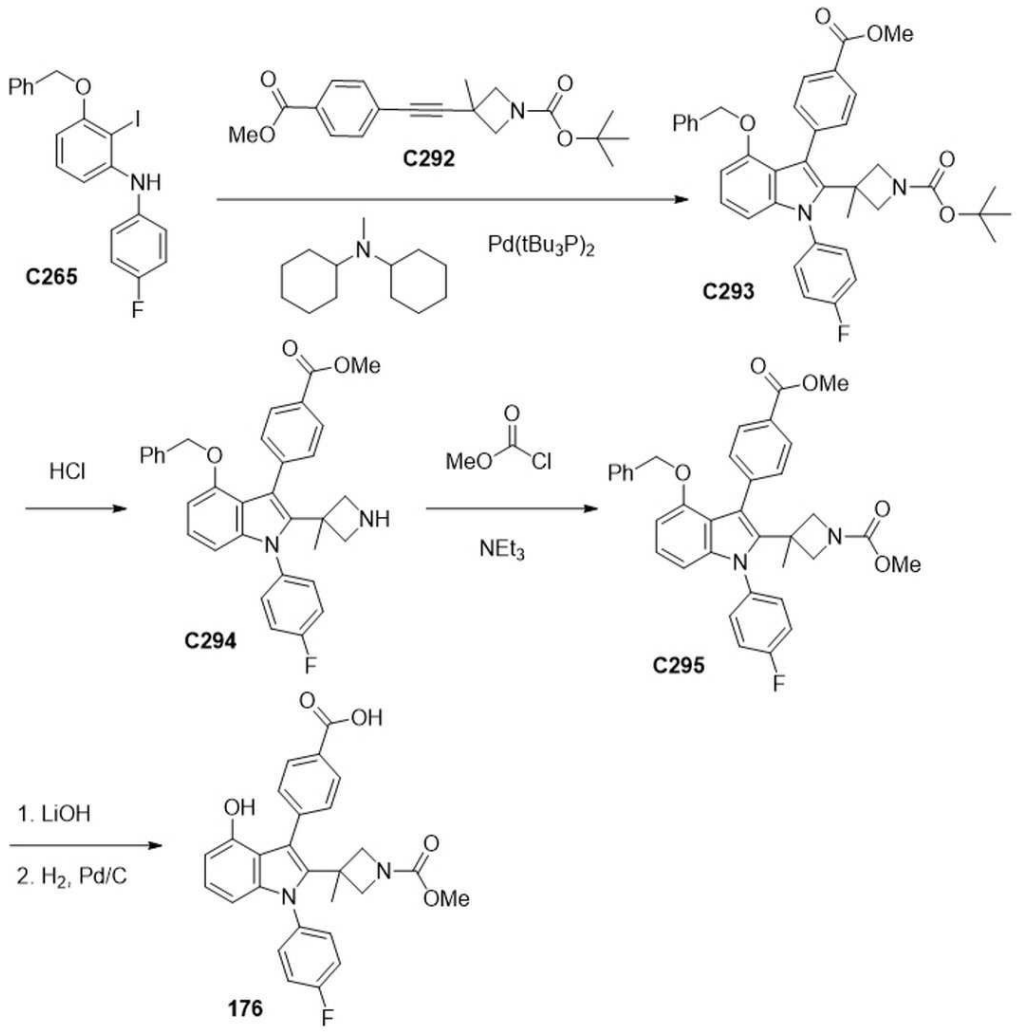
[2081]

[2082] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(4-메톡시노르보난-1-일)인돌-3-일]벤조산(**175**)의 합성*

[2083] 화합물 **175**는 화합물 **146**의 제조에서 기술된 방법에 따라 **C265** 및 **C290**으로부터 제조하였다. 화합물 **C290**은 **C222**의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 **C221**로부터 소나가시라 커플링에 의해 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(4-메톡시노르보난-1-일)인돌-3-일]벤조산(171 mg, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 4H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 6.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.47 - 1.30 (m, 6H), 1.12 (s, 2H). LCMS *m/z* 472.0 $[M+H]^+$.

[2084] ***화합물 176***

[2085] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메톡시카르보닐-3-메틸-아제티딘-3-일)인돌-3-일]벤조산 (**176**)*



[2086]

[2087] *단계 1. 터트-부틸 3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트(**C293**)의 합성*

[2088] 화합물 **C293**은 화합물 **146**의 제조에 대해 기술한 방법을 사용하여 **C265** 및 **C292**로부터 제조하였다. 터트-부틸 3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트(245 mg, 67%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 5H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). LCMS *m/z* 620.0 $[M+H]^+$.

[2089] *단계 2. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(3-메틸아제티딘-3-일)인돌-3-일]벤조에이트(**C294**)의 합성*

[2090] 디옥산(10 mL의 4 M, 40.0 mmol) 중 HCl 중 터트-부틸 3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트(245 mg, 0.39 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 최소한의 MeOH에 용해시키고, 차가운 Et_2O의 용액에 적가하고, 여과하고 건조시켜 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(3-메틸아제티딘-3-일)인돌-3-일]벤조에이트(염산염) (196 mg, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 3H), 6.85 - 6.80 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.53 - 3.40 (m, 2H), 1.88 (s, 3H). LCMS *m/z* 521.0 $[M+H]^+$.

[2091] *단계 3. 메틸 3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트(**C295**)의 합성*

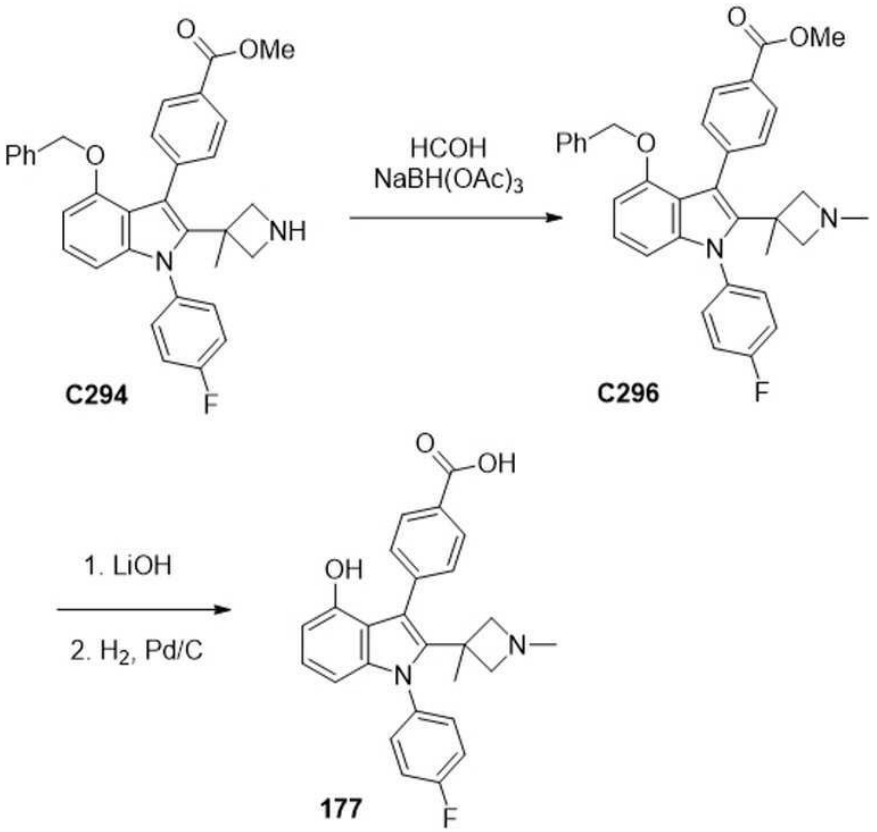
[2092] 디클로로메탄(1 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(3-메틸아제티딘-3-일)인돌-3-일]벤조에이트(염산염)(98 mg, 0.18 mmol) 및 Et_3N(30 μL, 0.22 mmol)의 용액에 메틸클로로포르메이트(15 μL, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 물로 세척하고, 농축시키고 건조시켰다. 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)를 통해 정제하여 메틸 3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트를 수득하였다(90 mg, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 1.86 (s, 3H). LCMS *m/z* 579.0 $[M+H]^+$.

[2093] *단계 4~5. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메톡시카르보닐-3-메틸-아제티딘-3-일)인돌-3-일]벤조산(**176**)의 합성*

[2094] 화합물 **176**은 화합물 **1**의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 **C295**를 에스테르 가수분해한 다음 수소화 분해하여 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메톡시카르보닐-3-메틸-아제티딘-3-일)인돌-3-일]벤조산(37 mg, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.92 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H). LCMS *m/z* 475.0 $[M+H]^+$.

[2095] ***화합물 177***

[2096] *4-[2-(1,3-디메틸아제티딘-3-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**177**)*



[2097]

[2098] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,3-디메틸아제티딘-3-일)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C296**)의 합성*

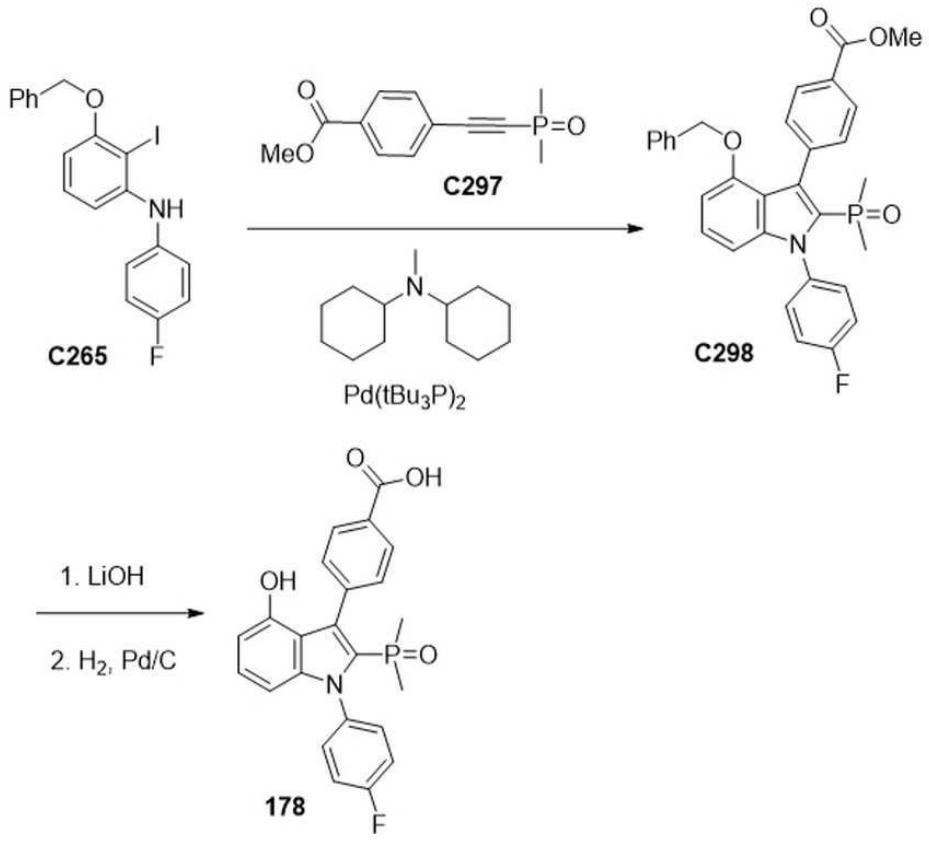
[2099] 디클로로메탄(3 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(3-메틸아제티딘-3-일)인돌-3-일]벤조에이트(염산염)(98 mg, 0.18 mmol)의 용액에 물 중 포름알데히드(100 μL의 37% w/v, 1.23 mmol)를 첨가하고, 이어서 AcOH(5 μL, 0.09 mmol)과 황산마그네슘 주걱을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, $Na(OAc)_3BH$(440 mg, 2.08 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 농축시켜 건조시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~80% EtOAc)로 정제한 다음, 디클로로메탄 중 MeOH로 플러싱하여 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,3-디메틸아제티딘-3-일)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(78 mg, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.27 - 7.12 (m, 5H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.98 - 2.88 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.89 (s, 3H). LCMS *m/z* 535.0 $[M+H]^+$.

[2100] *단계 2. 4-[2-(1,3-디메틸아제티딘-3-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(**177**)의 합성*

[2101] 화합물 **177**은 화합물 **1**의 제조에서 기술된 방법에 따라 **C296**을 에스테르 가수분해하고 수소화 분해에 의해 벤질기를 제거하여 제조하였다. 4-[2-(1,3-디메틸아제티딘-3-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(24 mg, 66%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.48 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). LCMS *m/z* 431.0 $[M+H]^+$.

[2102] ***화합물 178***

[2103] *4-[2-디메틸포스포릴-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**178**)*



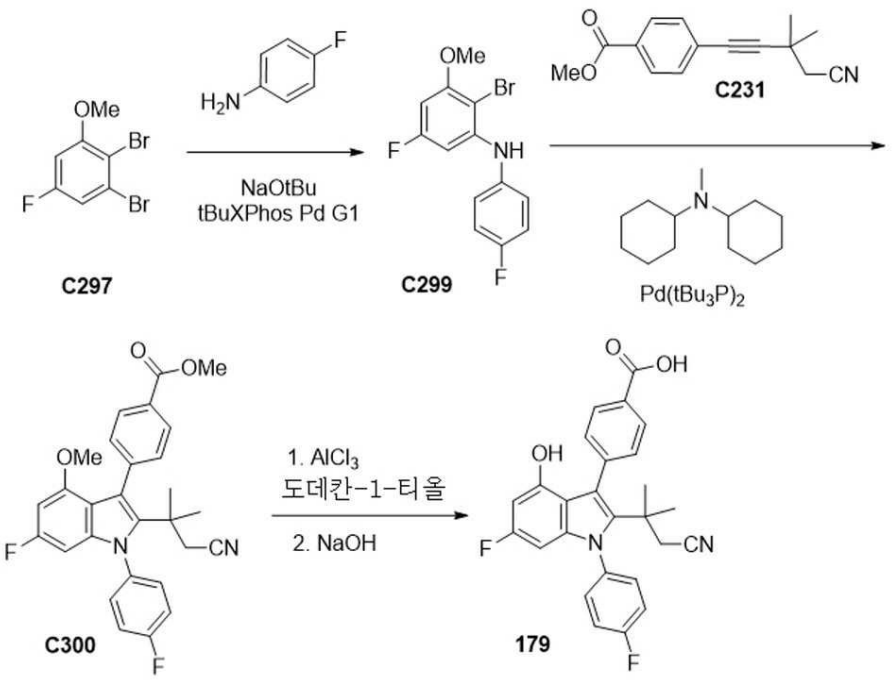
[2104]

[2105] 화합물 **178**은 화합물 **146**의 제조에서 기술된 방법을 사용하여 **C265** 및 **C297**로부터 제조하였다. 4-[2-디메틸포스포릴-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(1.5 mg, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (s, 2H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 - 7.55 (m, 4H), 7.35 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.50

(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 13.7 Hz, 6H). LCMS *m/z* 424.0 $[M+H]^+$.

[2106] ***화합물 179***

[2107] *4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**179**)*



[2108]

[2109] *메틸 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-인돌-3-일]벤조산(**C300**)의 합성*

[2110] 화합물 **C300**은 화합물 **147**의 합성 중 **C232**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 **C299** 및 **C231**으로부터 제조하였다. 메틸 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-인돌-3-일]벤조산(470 mg, 61%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 1.24 (s, 6H). LCMS *m/z* 475.25 $[M+H]^+$

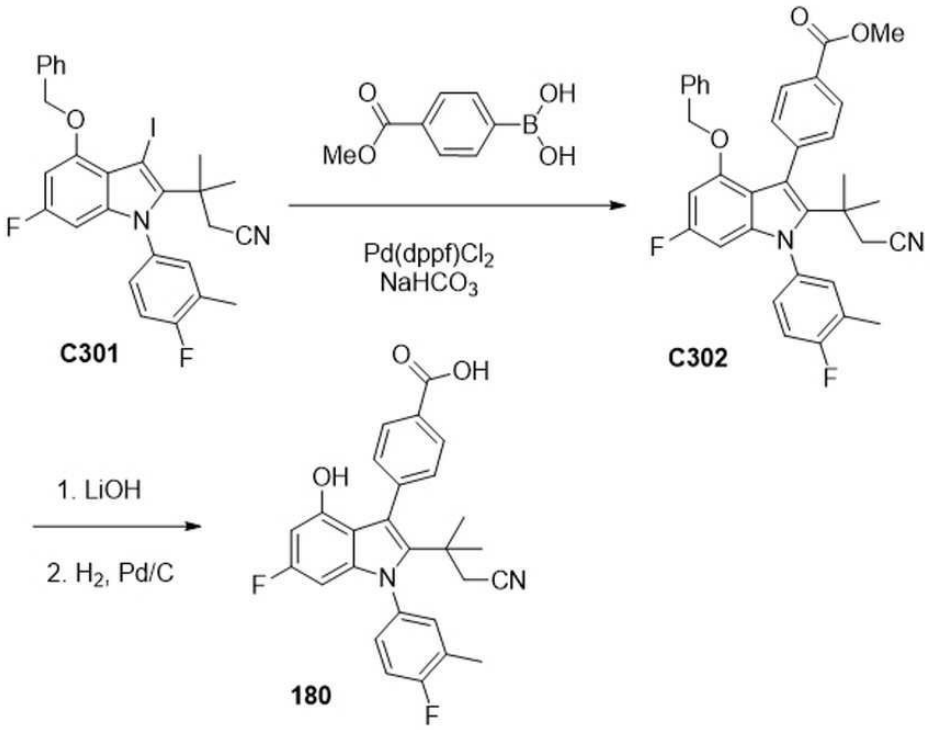
[2111] *4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(**179**)의 합성*

[2112] 디클로로메탄(5 mL) 중 메틸 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-인돌-3-일]벤조에이트 **C300**(200 mg, 0.42 mmol)의 용액에 $AlCl_3$(196 mg, 1.47 mmol)을 첨가하고, 이어서 도데칸-1-티올(250 μL, 1.04 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~60% EtOAc)로 정제하여 메틸 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조에이트를 수득하였다(140 mg, 72%). THF(2 mL) 및 MeOH(1 mL)를 메틸 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조에이트(140 mg)에 첨가하였다. NaOH(1.3 mL의 1 M, 1.30 mmol)를 용액에 첨가하고, 반응물을 40℃로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하였다. HCl을 첨가하여 pH를 pH 1로 조정하였다. 침전된 황색 고형분을 여과하고, 필터 케이크를 물(x 3)로 세척한 다음, 헵탄(x 2) 및 최소한 TBME로 세척하였다. 고형분을 진공 하에 건조시켜 생성물을 수득하였다. 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(85 mg, 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.63 - 7.52 (m, 4H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 6.15 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 2H), 1.12 (s, 6H). LCMS *m/z* 446.91 $[M+H]^+$.

[2113] ***화합물 180***

[2114] *4-(2-(1-시아노-2-메틸프로판-2-일)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-4-하이드록시-1H-인돌-3-일)벤조산*

(180)



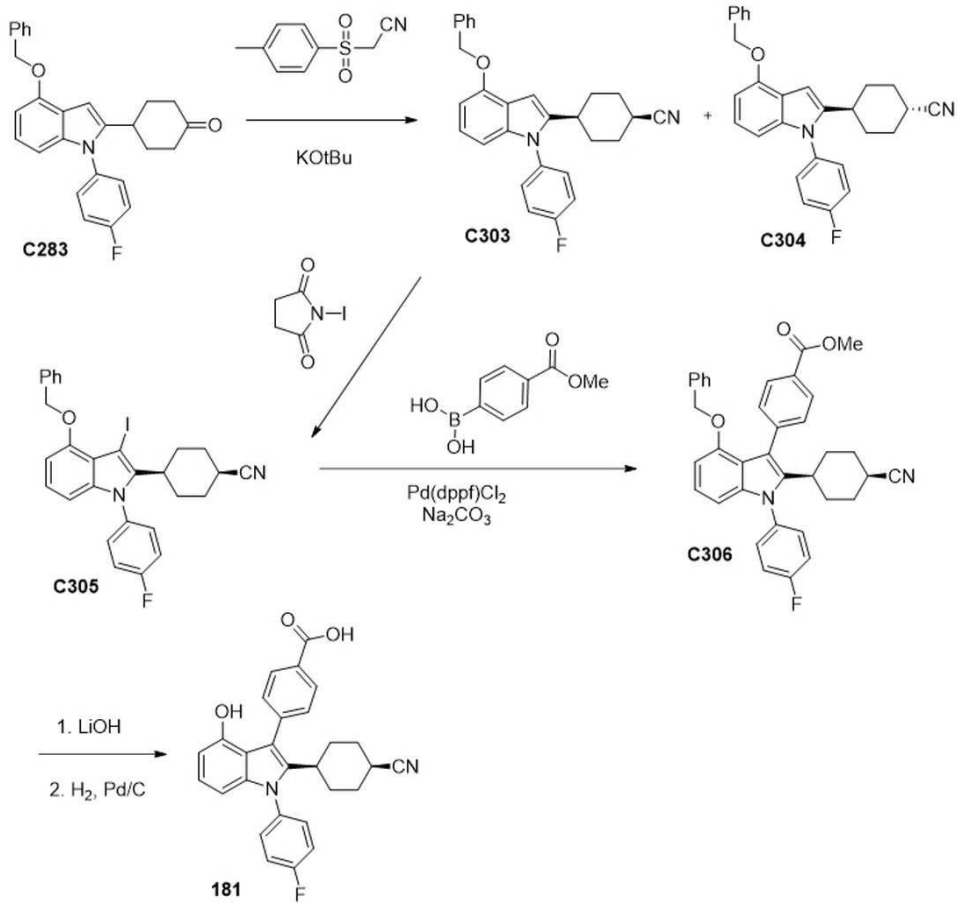
[2115]

[2116] *4-(2-(1-시아노-2-메틸프로판-2-일)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-4-하이드록시-1H-인돌-3-일)벤조산 (180)*

[2117] 화합물 180은 화합물 153에 대해 기술된 바와 같이 C301로부터 제조하였다. 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (13.2 mg, 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.28 (s, 2H), 1.14 (s, 6H). LCMS *m/z* 461.15 $[M+H]^{+}$.

[2118] ***화합물 181***

[2119] *4-[2-(4-시아노시클로헥실)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 [시스](181)*



[2120]

[2121] *4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]시클로헥산카르보니트릴 [시스](C303) 및 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]시클로헥산카르보니트릴 [트랜스](C304)의 합성*

[2122] 1,2-디메톡시에탄(510 μL) 중 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]시클로헥사논 C283(65 mg, 0.16 mmol), 1-(이소시아노메틸설포닐)-4-메틸-벤젠(39 mg, 0.20 mmol), 및 에탄올(11 μL, 0.19 mmol)의 얼음처럼 차가운 혼합물에 칼륨 터트-부톡시드(45 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 얼음조를 제거하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 그런 다음, 반응물을 물로 희석하고 아세트산에틸(x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨을 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(컬럼: 12g Combiflash Isco. 구배: 헵탄 중 0~25% EtOAc)로 정제하여 시스 생성물 C303과 트랜스 생성물 C304를 수득하였다.

[2123] 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]시클로헥산카르보니트릴 [시스]C303(24 mg, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.38 (m, 6H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.55 - 1.35 (m, 4H). LCMS *m/z* 425.28 $[M+H]^+$.

[2124] 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]시클로헥산카르보니트릴 [트랜스]C304(32 mg, 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.52 - 7.38 (m, 6H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 6.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 1.85 (t, J = 12.6 Hz, 4H), 1.69 - 1.43 (m, 5H). LCMS *m/z* 425.19 $[M+H]^+$.

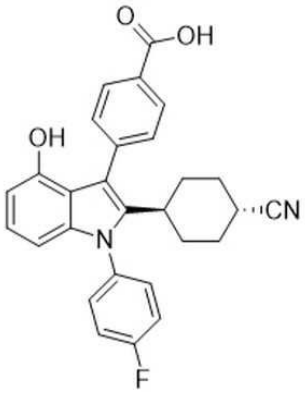
[2125] *4-[2-(4-시아노시클로헥실)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 [시스](181)의 합성*

[2126] 화합물 181은 화합물 173에 대해 기술된 바와 같이, C303을 이온화하고, 스즈키 커플링시키고, 에스테르 가수분해한 다음, 수소화 분해에 의해 벤질기를 제거함으로써 4단계에 걸쳐 제조하였다.

[2127] 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 30~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[2-(4-시아노시클로헥실)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 *[시스]*(21 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.59 - 7.35 (m, 6H), 6.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.41 - 6.33 (m, 1H), 6.23 - 6.16 (m, 1H), 2.59 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.25 (q, J = 9.9, 9.4 Hz, 4H). LCMS *m/z* 455.21 $[M+H]^+$.

[2128] ***화합물 182***

[2129] *4-[2-(4-시아노시클로헥실)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 [트랜스](**182**)*

[2130] 

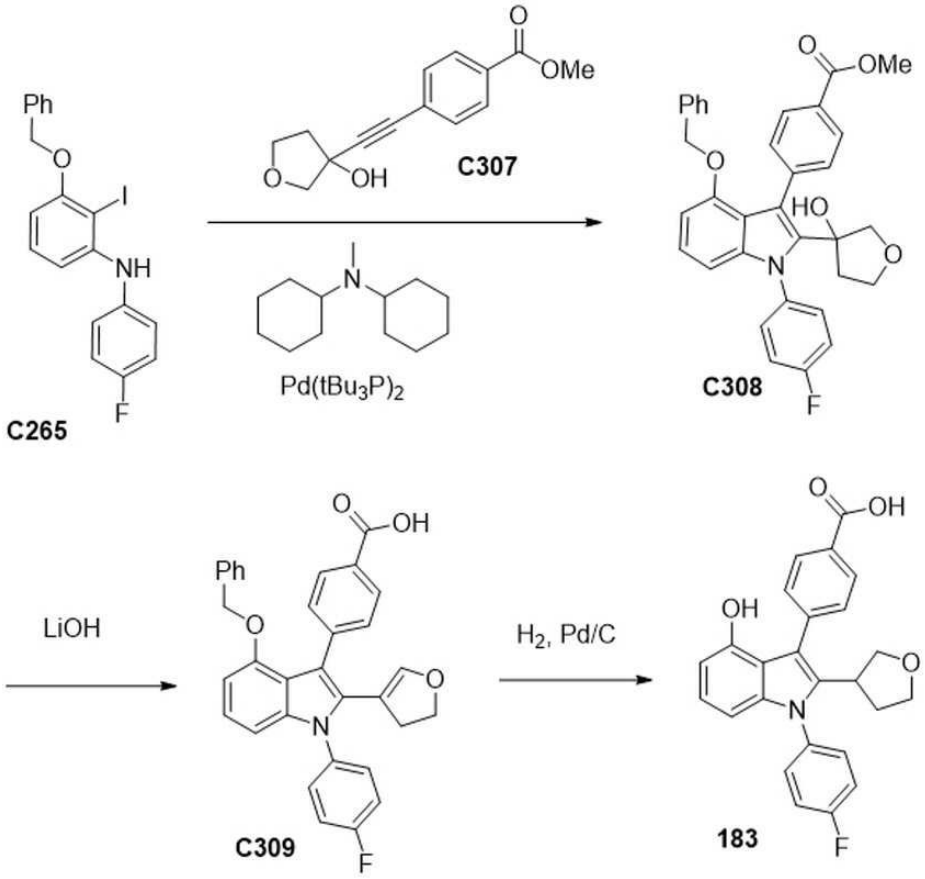
[2131] *4-[2-(4-시아노시클로헥실)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 [트랜스](**182**)의 합성*

[2132] 화합물 **182**는 화합물 **181**의 제조에 대해 기술된 바와 같이 **C304**로부터 제조하였다.

[2133] 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 30~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[2-(4-시아노시클로헥실)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 *[트랜스]*(15 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 4H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 6.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.63 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.77 - 1.52 (m, 6H), 1.29 (t, J = 13.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 455.12 $[M+H]^+$.

[2134] ***화합물 183***

[2135] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로푸란-3-일-인돌-3-일]벤조산 (**183**)*

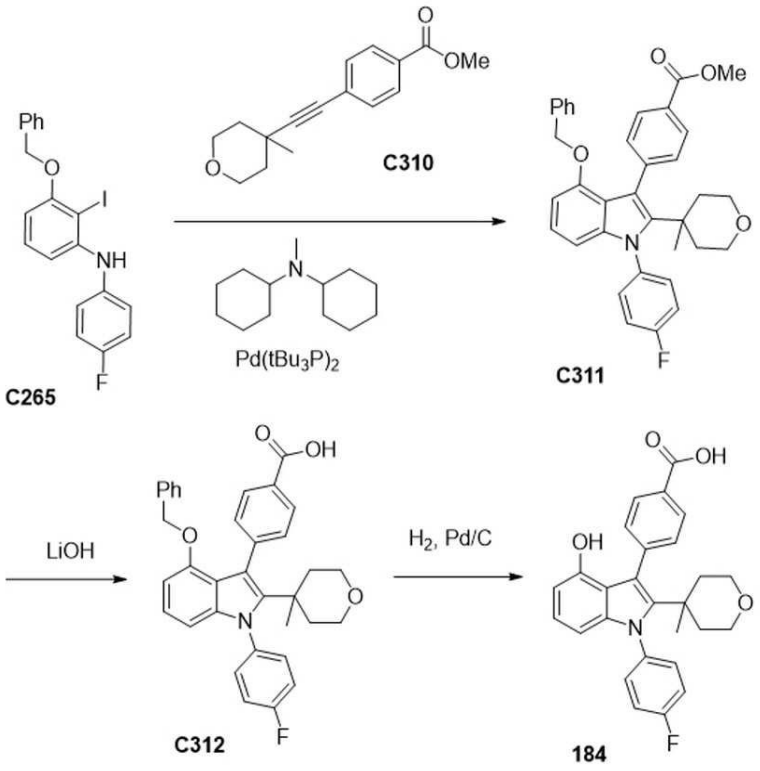


[2136]

[2137] 화합물 **183**은 화합물 **146**의 제조에 대해 기술한 방법을 사용하여 **C265** 및 **C307**로부터 제조하였다. 화합물 **307**은 화합물 **C222**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용해 **C221** 및 3-에티닐테트라하이드로푸란-3-올로부터 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-테트라하이드로푸란-3-일-인돌-3-일]벤조산(40 mg, 61%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 4H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 6.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.28 - 6.23 (m, 1H), 3.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 13.5, 7.9 Hz, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.26 (td, J = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 2H). LCMS *m/z* 418.0 $[M+H]^+$

[2138] ***화합물 184***

[2139] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(4-메틸테트라하이드로피란-4-일)인돌-3-일]벤조산 (**184**)*

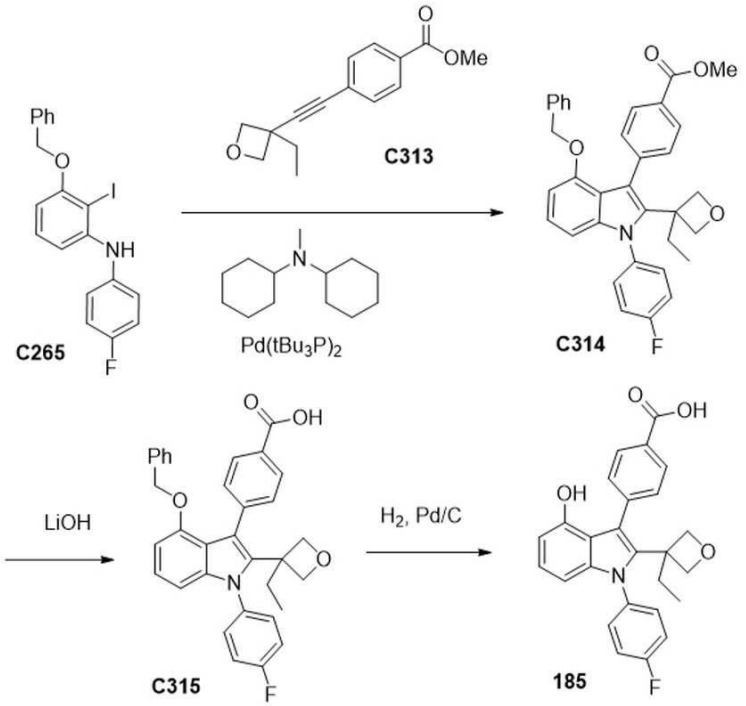


[2140]

[2141] 화합물 **184**는 화합물 **146**의 제조에 대해 기술한 방법을 사용하여 **C265** 및 **C310**으로부터 제조하였다. 화합물 **310**은 화합물 **C222**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 **C221** 및 4-에티닐-4-메틸-테트라하이드로피란으로부터 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(4-메틸테트라하이드로피란-4-일)인돌-3-일]벤조산(6 mg, 8%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 4H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.28 (s, 4H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.06 (s, 2H). LCMS *m/z* 446.0 $[M+H]^+$.

[2142] ***화합물 185***

[2143] *4-[2-(3-에틸옥세탄-3-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**185**)*

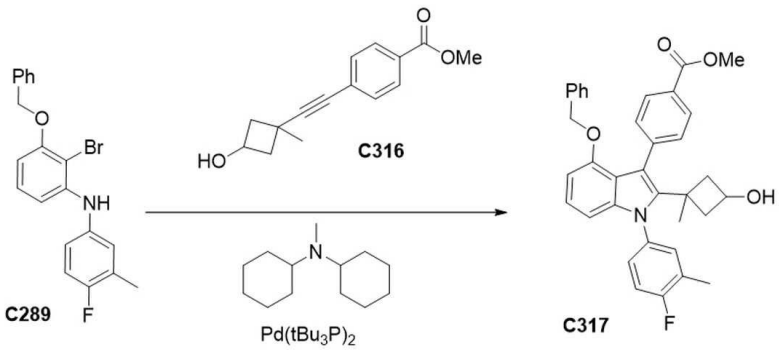


[2144]

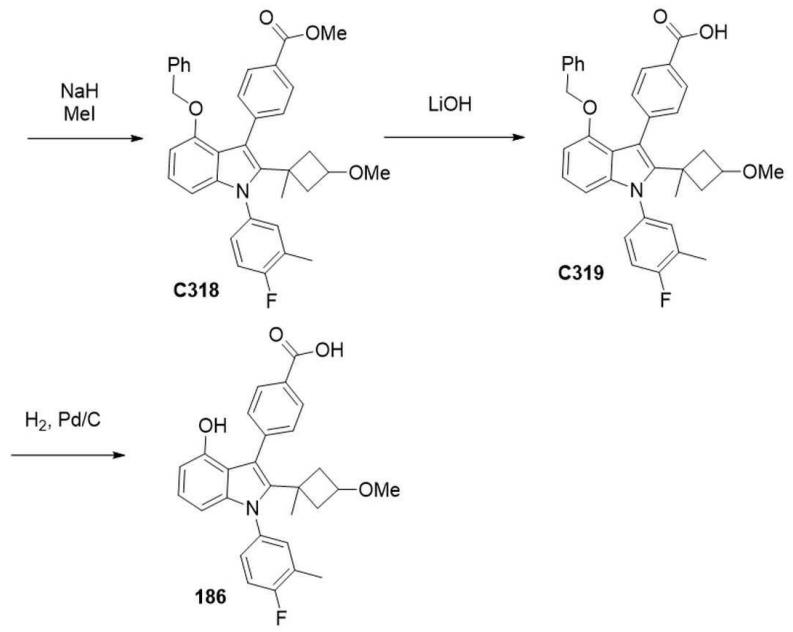
[2145] 화합물 **185**는 화합물 **146**의 제조에 대해 기술한 방법을 사용하여 **C265** 및 **C314**로부터 제조하였다. 화합물 **314**는 **C222**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 **C221** 및 3-에틸-3-에티닐-옥세탄으로부터 제조하였다. 4-[2-(3-에틸옥세탄-3-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(70 mg, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 432.0 $[M+H]^+$.

[2146] ***화합물 186***

[2147] *4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(3-메톡시-1-메틸-시클로부틸)인돌-3-일]벤조산 (**186**)*



[2148]



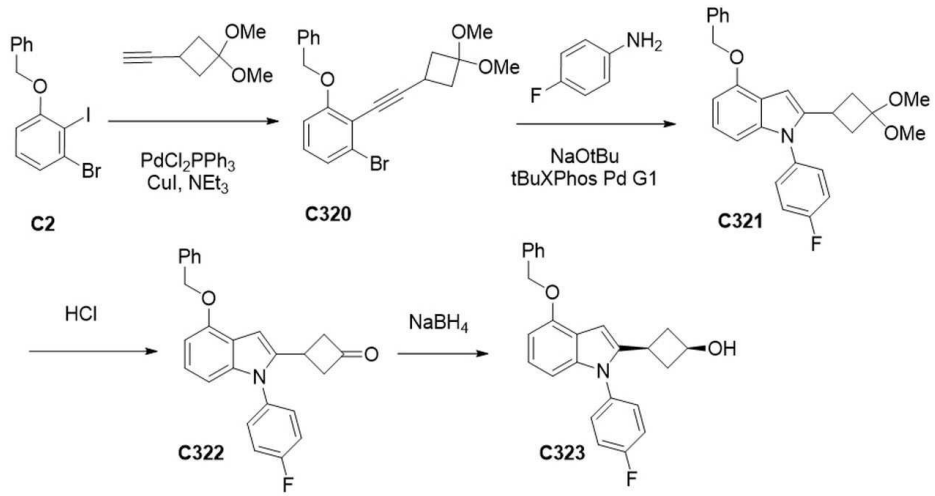
[2149]

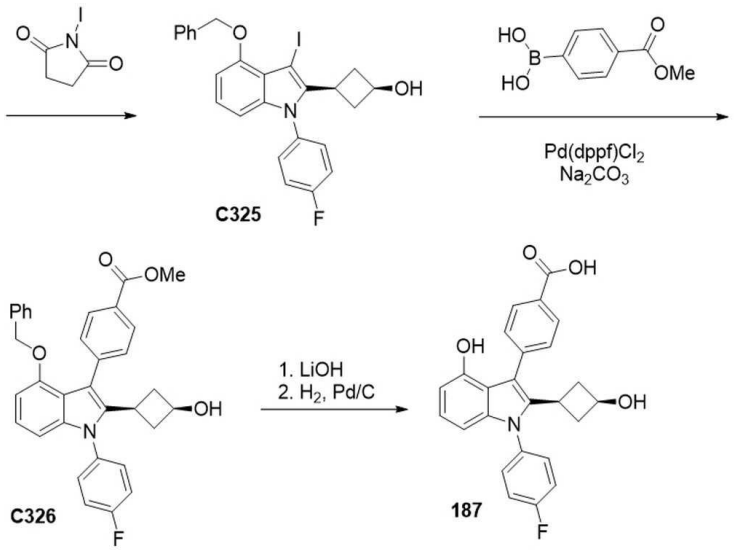
[2150] 화합물 186은 화합물 146의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 C289 및 C316으로부터 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(3-메톡시-1-메틸-시클로부틸)인돌-3-일]벤조산(10 mg, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.99 - 2.82 (m, 3H), 2.26 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.76 (q, J = 8.6, 7.1 Hz, 2H), 1.60 (dd, J = 11.3, 6.2 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 2.8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 460.16 $[M+H]^+$

[2151] ***화합물 187***

[2152] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시시클로부틸)인돌-3-일]벤조산 [시스](**187**)*

[2153]



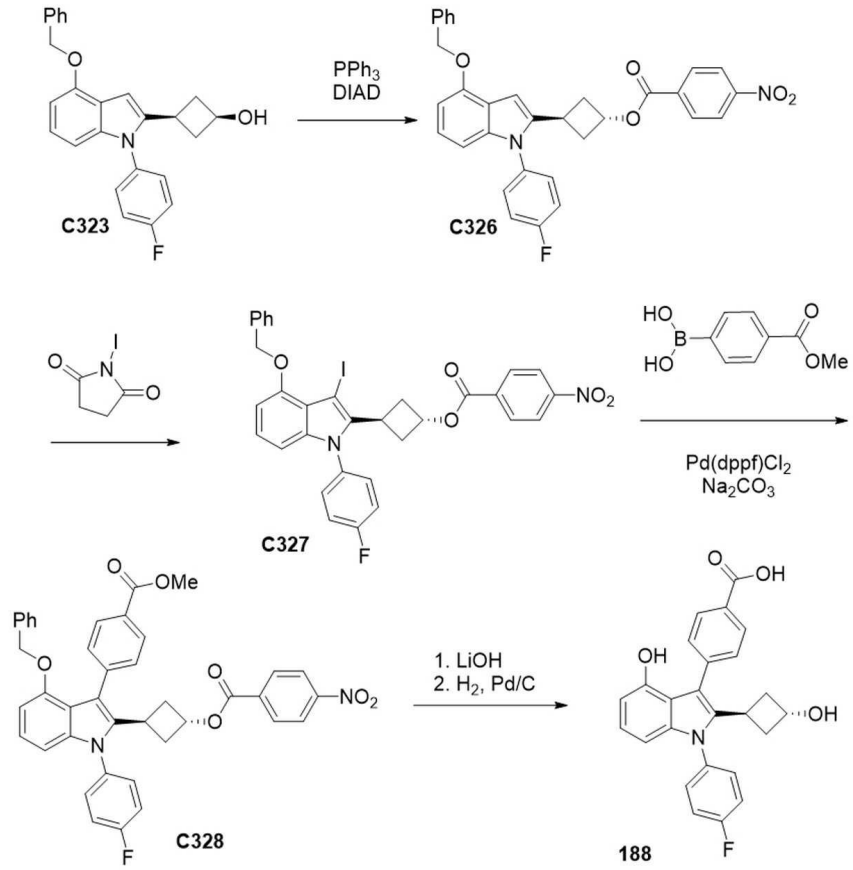


[2154]

[2155] 화합물 **187**은 화합물 **173**의 제조에 대해 기술한 방법을 사용하여 **C2** 및 3-에티닐-1,1-디메톡시-시클로부탄으로부터 제조하였다. **C323**은 단계 4에서 수소화붕소나트륨으로 **C322**를 환원시켜 제조하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 20~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시시클로부틸)인돌-3-일]벤조산(4.7 mg, 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00-12.77 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.59 - 7.45 (m, 4H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 6.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 7.9, 3.4 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 2H). LCMS *m/z* 418.17 $[M+1]^{+}$.

[2156] ***화합물 188***

[2157] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시시클로부틸)인돌-3-일]벤조산 (**188**)*



[2158]

[2159] *단계 1. [3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]시클로부틸] 4-니트로벤조에이트 **C326**의 합성*

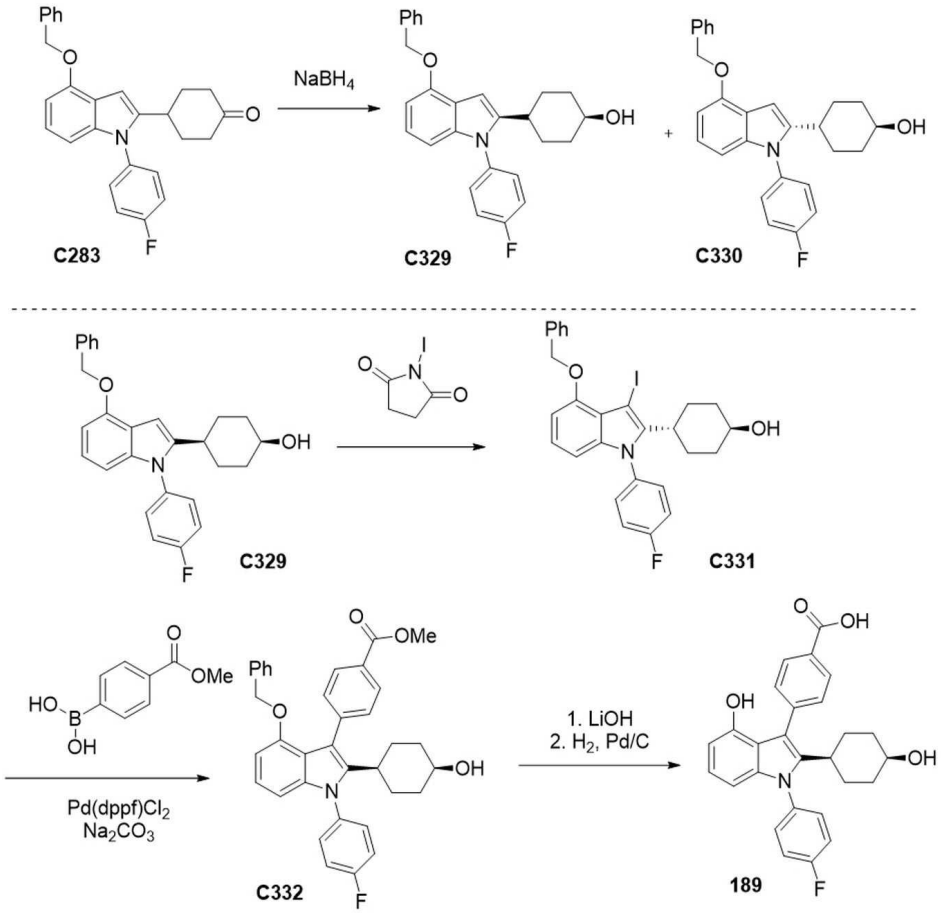
[2160] 테트라하이드로푸란(2 mL) 중 3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]시클로부탄올 **C323**(120 mg, 0.31 mmol), 4-니트로벤조산(62 mg, 0.37 mmol), 트리페닐 포스핀(100 mg, 0.38 mmol)의 용액에 DIAD(72 μL, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다. [3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-2-일]시클로부틸] 4-니트로벤조에이트(120 mg, 71%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 - 8.31 (m, 2H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 6H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H). LCMS *m/z* 537.15 [M+1]+.

[2161] *단계 2~4. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시시클로부틸)인돌-3-일]벤조산 [트랜스](**188**)의 합성*

[2162] 화합물 **188**은 **C326**의 요오드화, 스즈키 커플링, 에스테르 가수분해, 및 수소화 분해에 의해 제조하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 20~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시시클로부틸)인돌-3-일]벤조산(16.3 mg, 36%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ / 메탄올-d_4) δ 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 2H). LCMS *m/z* 418.17 [M+1]+.

[2163] ***화합물 189***

[2164] *4-[1-(4-플루오로페닐)-2-(4-하이드록시시클로헥실)-4-메톡시-인돌-3-일]벤조산 [시스](**189**)*

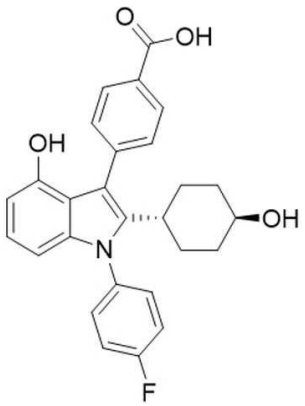


[2165]

[2166] 화합물 **189**는 **C325**로부터 화합물 **187**을 제조하는 것에 대해 기술된 방법을 사용하여 **C283**으로부터 제조하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 20~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 메틴을 나타내기 위해 $CDCl_3$뿐만 아니라 DMSO-d_6에서 취한 NMR은 DMSO 피크 아래에 있다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(4-하이드록시시클로헥실)인돌-3-일]벤조산(8.8 mg, 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 4H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 6.37 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.57 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.72 (q, J = 13.8 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 13.3 Hz, 2H). LCMS *m/z* 446.2 $[M+1]^+$.

[2167] ***화합물 190***

[2168] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(4-하이드록시시클로헥실)인돌-3-일]벤조산 [트랜스](**190**)*

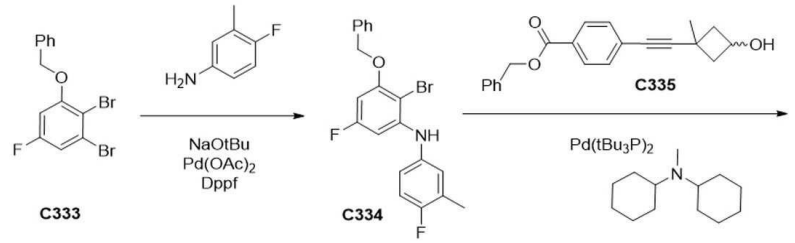


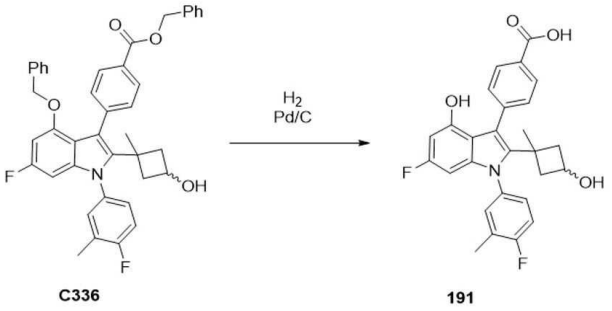
[2169]

[2170] 화합물 **190**은 화합물 **189**의 제조에 대해 기술된 바와 같이 **C329**로부터 제조하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 20~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 메틴을 나타내기 위해 $CDCl_3$뿐만 아니라 DMSO-d_6에서 취한 NMR은 DMSO 피크 아래에 있다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(4-하이드록시시클로헥실)인돌-3-일]벤조산(14 mg, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.57 - 7.41 (m, 6H), 6.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 1.66 (d, J = 11.6 Hz, 4H), 1.28 (q, J = 12.5 Hz, 2H), 0.86 (q, J = 11.6 Hz, 2H). LCMS *m/z* 446.11 $[M+1]^+$.

[2171] ***화합물 191***

[2172] *4-[6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시-1-메틸-시클로부틸)인돌-3-일]벤조산 (**191**)*

[2173] 

[2174] 

[2175] *단계 1. 3-벤질옥시-2-브로모-5-플루오로-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)아닐린 (**C334**)*

[2176] 1,4-디옥산(200 mL) 중 1-벤질옥시-2,3-디브로모-5-플루오로-벤젠(17 g, 47.22 mmol), 4-플루오로-3-메틸-아닐린(8.86 g, 70.80 mmol), 철 시클로펜타-1,4-디엔-1-일(디페닐)포스판(1.31 g, 2.363 mmol), 및 NaOtBu(7.3 g, 75.96 mmol)의 혼합물을 질소로 10분 동안 퍼징하였다. $Pd(OAc)_2$(530 mg, 2.361 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소로 10분 동안 퍼징하고, 80℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 포화 NH_4Cl(100 mL), EtOAc(150 mL), 및 HCl(6 M, 60.00 mmol의 10 mL), pH = 2를 첨가하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(100 mL)로 역세척(back wash)하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 실리카겔을 크로마토그래피(헵탄 중 0~50% 디클로로메탄)으로 정제하여 생성물을 황색 고형분으로서 수득하였다. 헵탄(80 mL)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 헵탄으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 3-벤질옥시-2-브로모-5-플루오로-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)아닐린(15.5 g, 81%). LCMS *m/z* 403.87 $[M+H]^+$

[2177] *단계 2. 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-(3-하이드록시-1-메틸-시클로부틸)인돌-3-일]벤조에이트 (**C336**)*

[2178] 벤질 4-[2-(3-하이드록시-1-메틸-시클로부틸)에티닐]벤조에이트 ***C336***(110 mg, 0.3433 mmol), 3-벤질옥시-2-브로모-5-플루오로-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)아닐린(145 mg, 0.3464 mmol), 및 N-시클로헥실-N-메틸-시클로헥산아민(400 µL, 1.867 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하였다. 1,4-디옥산(2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 두고, 질소로 플러싱하였다. 팔라듐 트리-t부틸포스판(12 mg, 0.024 mmol)(백색 결정 고형분)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 혼합물을 90℃로 12시간에 걸쳐 가열하였다. 온도를 110℃로 올리고, 주말 동안 반응시켰다. 혼합물을 농축 건조시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~60% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수

득하였다. 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-(3-하이드록시-1-메틸-시클로부틸)인돌-3-일]벤조에이트 (126 mg, 55%). LCMS *m/z* 644.47 $[M+H]^+$

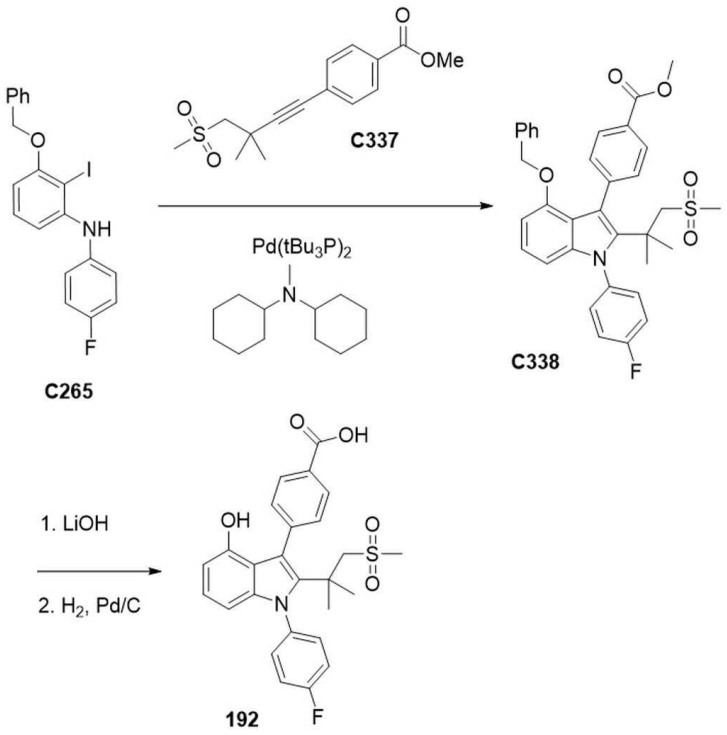
[2179] *단계 3. 4-[6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시-1-메틸-시클로부틸)인돌-3-일]벤조산 (**191**)*

[2180] THF(500 μL) 및 에탄올(500 μL) 중 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-(3-하이드록시-1-메틸-시클로부틸)인돌-3-일]벤조에이트(25.5 mg, 0.03961 mmol)의 혼합물에 탄소 상 Pd(5 mg, 0.005 mmol)를 첨가하였다. 풍선 압력의 H_2 가스(10 mg, 4.96 mmol)로 혼합물을 2시간 동안 수소화 분해하였다. 반응물을 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC(C18 컬럼, 구배: 개질제로서 0.1% FA를 포함하는 물 중 0~70% MeCN)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다.

[2181] 4-[6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시-1-메틸-시클로부틸)인돌-3-일]벤조산 (15.6 mg, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.99 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 2H), 7.17 (ddd, *J* = 15.1, 5.8, 2.3 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.25 - 6.17 (m, 1H), 5.98 (dd, *J* = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 2.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.52 (s, 2H). LCMS *m/z* 464.25 $[M+H]^+$

[2182] ***화합물 192***

[2183] *4-[2-(1,1-디메틸-2-메틸설포닐-에틸)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**192**)*

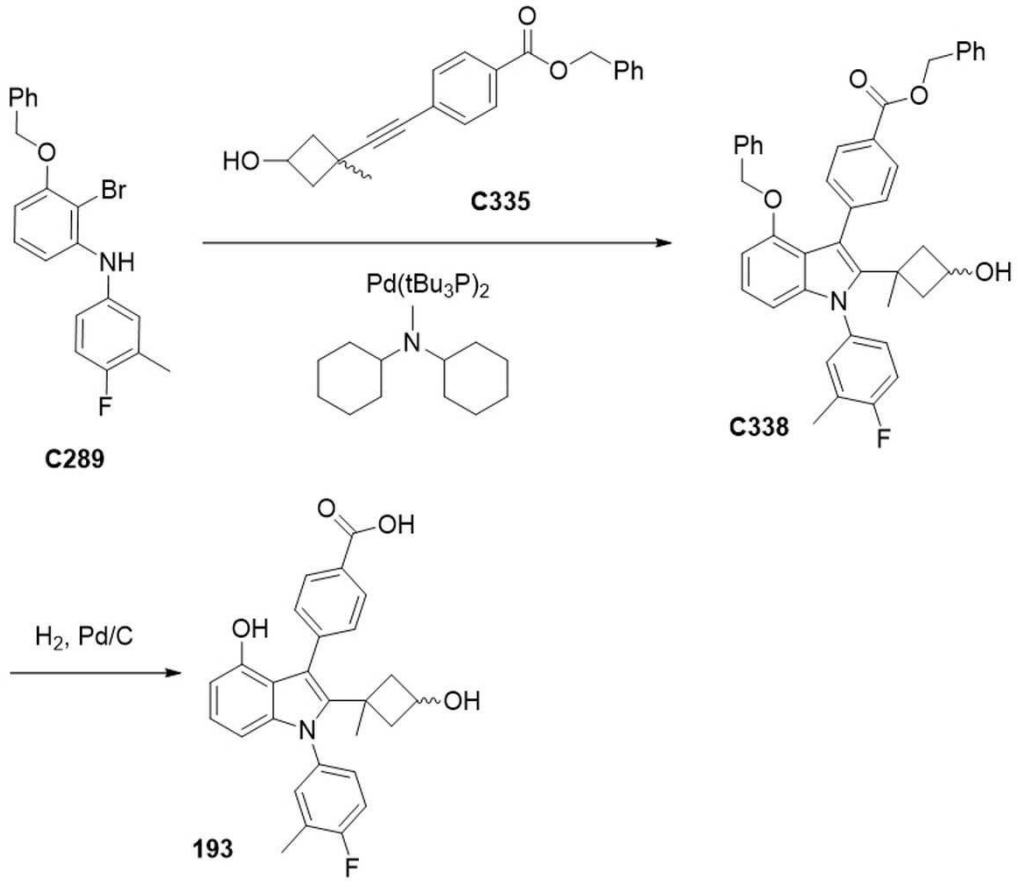


[2184]

[2185] 화합물 **192**는 화합물 **147**의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 **C265** 및 **C337**로부터 제조하였다. 4-[2-(1,1-디메틸-2-메틸설포닐-에틸)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(43 mg, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.66 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 6.82 - 6.74 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.21 - 1.18 (m, 6H). LCMS *m/z* 482.0 $[M+H]^+$

[2186] ***화합물 193***

[2187] *4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시-1-메틸-시클로부틸)인돌-3-일]벤조산 (**193**)*

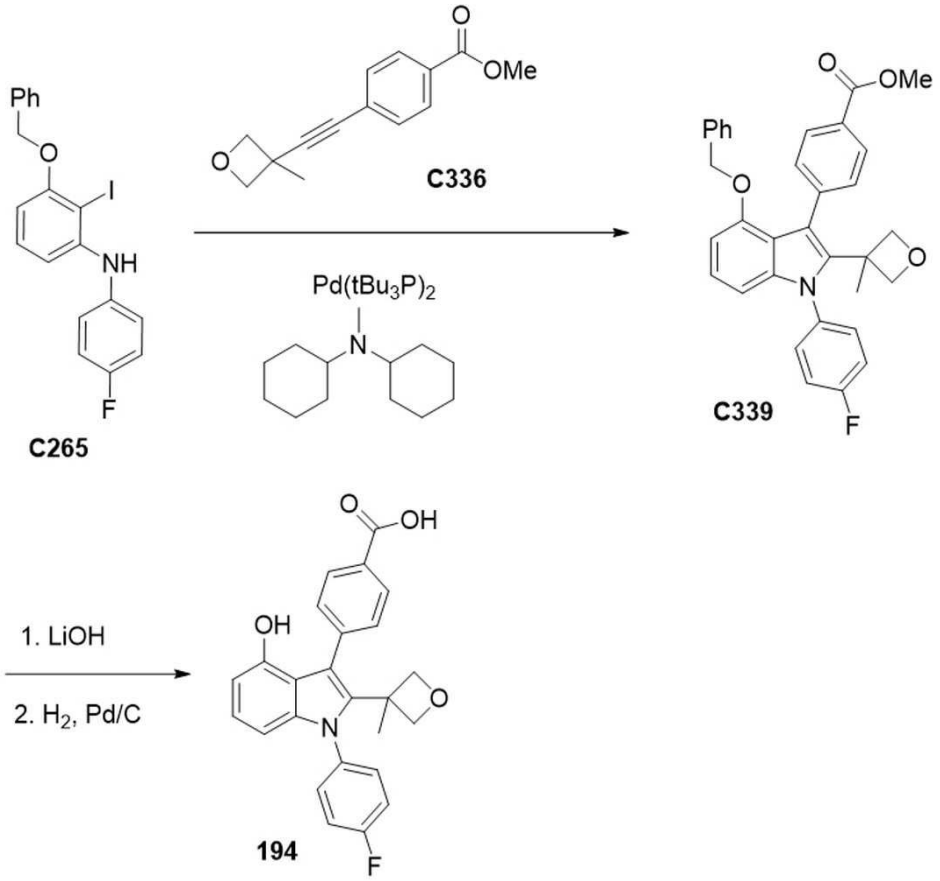


[2188]

[2189] 화합물 **193**은 화합물 **191**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 **C289** 및 **C335**으로부터 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시-1-메틸-시클로부틸)인돌-3-일]벤조산(13.2 mg, 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 2.37 (s, 5H), 1.91 (s, 3H), 1.42 (d, J = 12.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 446.21 $[M+H]^{+}$.

[2190] ***화합물 194***

[2191] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(3-메틸옥세탄-3-일)인돌-3-일]벤조산 (**194**)*

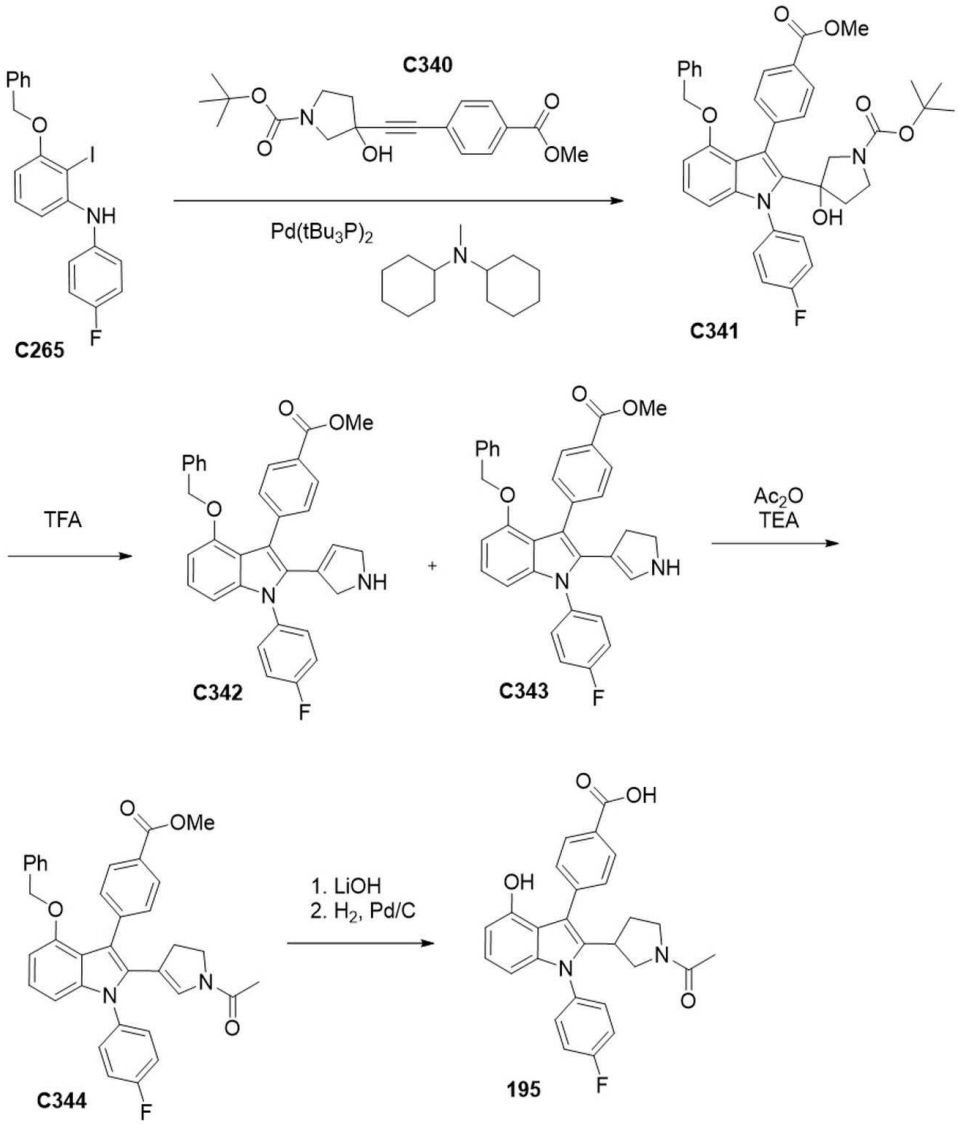


[2192]

[2193] 화합물 **194**는 화합물 **147**의 제조에 대해 기술한 방법을 사용하여 **C265** 및 **C336**으로부터 제조하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(3-메틸옥세탄-3-일)인돌-3-일]벤조에이트(25 mg, 17%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 5H), 7.09 (dd, J = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 6.86 (ddt, J = 6.8, 1.8, 0.8 Hz, 2H), 6.64 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.63 - 4.55 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 1.96 (s, 3H). LCMS *m/z* 522.0 $[M+H]^+$

[2194] ***화합물 195***

[2195] *4-[2-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**195**)*



[2196]

[2197] *단계 1. 터트-부틸 3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]-3-하이드록시-피롤리딘-1-카르복실레이트 (**C341**)*

[2198] 3-벤질옥시-N-(4-플루오로페닐)-2-요오드-아닐린(525 mg, 1.252 mmol), 터트-부틸 3-하이드록시-3-[2-(4-메톡시카르보닐페닐)에티닐]피롤리딘-1-카르복실레이트(498 mg, 1.442 mmol), 및 팔라듐;터트-부틸포스판(32 mg, 0.06262 mmol)이 담긴 밀봉된 바이알을 탈기시키고 질소로 다시 채웠다. 무수 1,4-디옥산(7.5 mL) 중 N-시클로헥실-N-메틸-시클로헥산아민(672 μL, 3.137 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(컬럼: 24g Combiflash Isco. 구배: 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 생성물을 황백색 고형분으로서 수득하였다. 터트-부틸 3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]-3-하이드록시-피롤리딘-1-카르복실레이트(638 mg, 80%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.71 - 7.55 (m, 4H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (tt, J = 8.1, 4.3 Hz, 3H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.66 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 18.5, 8.3 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.90 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 3.09 - 2.92 (m, 3H), 2.77 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.67 (q, J = 12.4, 10.9 Hz, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 1H), 1.23 (d, J = 38.0 Hz, 9H). LCMS *m/z* 636.19 $[M+H]^+$

[2199] *단계 2. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(2,3-디하이드로-1H-피롤-4-일)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 (**C343**) 및 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 (**C342**)*

[2200] 디클로로메탄(20 mL) 중 터트-부틸 3-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-메톡시카르보닐페닐)인돌-2-일]-3-하이드록시-피롤리딘-1-카르복실레이트(1.28 g, 1.917 mmol)의 혼합물에 트리플루오로아세트산(800 μL, 10.38 mmol)을 첨가하였다. 반응물의 색상이 어두워지고 균질해진 다음, 이를 밤새 교반하였다. 반응물 pH가 약 8이 될 때까지 포화 수성 중탄산 나트륨을 서서히 첨가하였다. 용액을 DCM(2x)으로 추출하고, 합쳐진 유기물을 염수로 세척하고, 상 분리기를 통과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(컬럼: 4g Combiflash Isco. 구배: DCM 중 0~8% MeOH)로 정제하여 생성물을 황백색 고형분으로서 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(2,3-디히드로-1H-피롤-4-일)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트.

[2201] *단계 3. 메틸 4-[2-(1-아세틸-2,3-디히드로피롤-4-일)-4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트 및 메틸 4-[2-(1-아세틸-2,5-디히드로피롤-3-일)-4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트*

[2202] 질소 하에 테트라하이드로푸란(1 mL) 중 위치이성질체인 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(2,3-디히드로-1H-피롤-4-일)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(40 mg, 0.07564 mmol) / 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(2,5-디히드로-1H-피롤-3-일)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(10 mg, 0.01928 mmol) 및 트리에틸아민(27 μL, 0.1937 mmol)의 혼합물 용액에 무수 아세트산(14 μL, 0.1484 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반하고, LCMS를 기준으로 반응을 완료하였다. 메탄올을 첨가하고 5분 동안 교반한 다음 감압 하에 농축시켰다. 그대로 사용될 것이며, 올레핀 혼합물은 최종 단계에서 수소화 분해될 것이다. 메틸 4-[2-(1-아세틸-2,3-디하이드로피롤-4-일)-4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(40 mg, 89%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.22 - 7.12 (m, 4H), 6.87 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 9.1, 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.98 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 1.94 (s, 2H), 1.74 (s, 1H). LCMS *m/z* 561.46 $[M+H]^+$

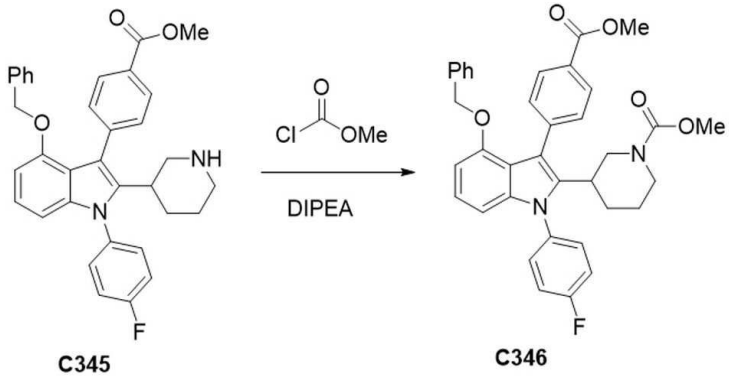
[2203] *단계 4. 4-[2-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산* (**195**)

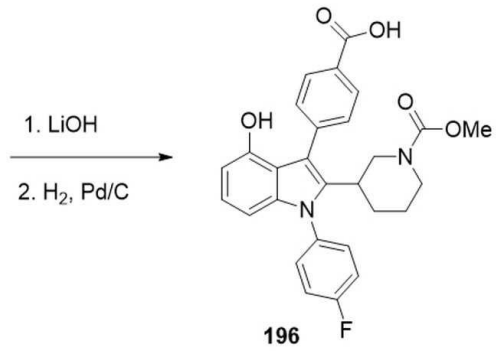
[2204] 테트라히드로푸란(5 mL) / 메탄올(1.5 mL) / 물(950 μL) 중 메틸 4-[2-(1-아세틸-2,3-디히드로피롤-4-일)-4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(39 mg, 0.06744 mmol)의 용액에 수산화 리튬(35 mg, 1.461 mmol)을 첨가하고 밤새 교반하고, lcms에 의해 반응을 완료하였다. 10% 구연산으로 반응물을 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다.

[2205] 생성된 고형분을 에탄올(2.4 mL) 중 팔라듐(15 mg, 0.1410 mmol)의 슬러리에 아세트산 에틸(3.8 mL) 용액으로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 atm 질소 하에 밤새 교반하였다. 촉매를 여과하고 4g 실리카 겔(용리액: 010% 메탄올/DCM)을 이용해 크로마토그래피로 정제하였다. 5.4mg을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[2-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (5.4 mg, 17%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 9.19 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 - 7.25 (m, 6H), 6.95 - 6.77 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.27 - 3.08 (m, 2H), 3.03 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.62 (m, 5H). LCMS *m/z* 459.38 $[M+H]^+$

[2206] ***화합물 196***

[2207] 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메톡시카르보닐-3-피페리딜)인돌-3-일]벤조산 (196)



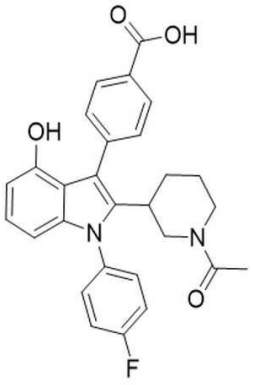


[2208]

[2209] 중간체 C345는 중간체 C258의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 C2 및 터트-부틸 3-에티닐피페리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다(화합물 154 참조). 화합물 196은 화합물 155의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 C345로부터 제조하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.2% 포름산이 포함된 물 중 15~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메톡시카르보닐-3-피페리딜)인돌-3-일]벤조산 (18.6 mg, 53%) ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올/CDCl3-d4) δ 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.51 - 6.40 (m, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.60 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.69 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 1H), 1.82 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.56 - 1.35 (m, 2H), 1.31 - 1.12 (m, 1H). LCMS *m/z* 489.39 $[M+H]^+$

[2210] ***화합물 197***

[2211] *4-[2-(1-아세틸-3-피페리딜)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**197**)*



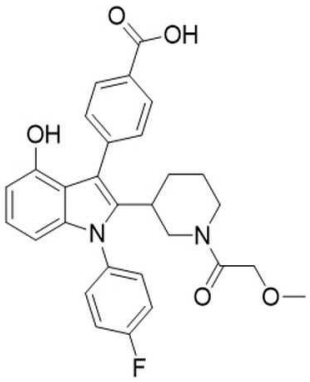
[2212]

[2213] 화합물 197은 154에 대해 기술한 바와 같이 C345 및 Ac_2O로부터 제조하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.2% 포름산이 포함된 물 중 15~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 회전이성질체는 ^{1}H 및 F NMR 둘 다에서 관찰되었다. 4-[2-(1-아세틸-3-피페리딜)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인

돌-3-일]벤조산(12.5 mg, 35%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.26 - 8.05 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 26.2, 7.9 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.75 - 4.38 (m, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.02 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.03 (m, 1H), 1.92 (d, J = 78.2 Hz, 4H), 1.64 - 1.37 (m, 2H), 1.24 - 1.15 (m, 1H). LCMS *m/z* 473.37 $[M+H]^+$

[2214] ***화합물 198***

[2215] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[1-(2-메톡시아세틸)-3-피페리딜]인돌-3-일]벤조산 (**198**)*

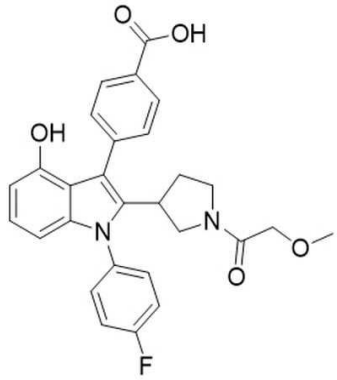


[2216]

[2217] 화합물 **198**은 화합물 **155**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 중간체 **C345** 및 2-메톡시아세틸 클로라이드로부터 제조하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.2% 포름산이 포함된 물 중 10~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 회전이성질체는 ^{1}H 및 F NMR 둘 다에서 관찰되었다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[1-(2-메톡시아세틸)-3-피페리딜]인돌-3-일]벤조산(5 mg, 12%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.24 - 7.98 (m, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 1H), 6.57 (dd, J = 21.8, 7.6 Hz, 1H), 6.52 - 6.44 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.80 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 39.9 Hz, 3H), 2.89 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 2H), 2.59 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.13 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.55 (t, J = 15.6 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 13.7 Hz, 1H). LCMS *m/z* 503.34 $[M+H]^+$

[2218] ***화합물 199***

[2219] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[1-(2-메톡시아세틸)피롤리딘-3-일]인돌-3-일]벤조산 (**199**)*



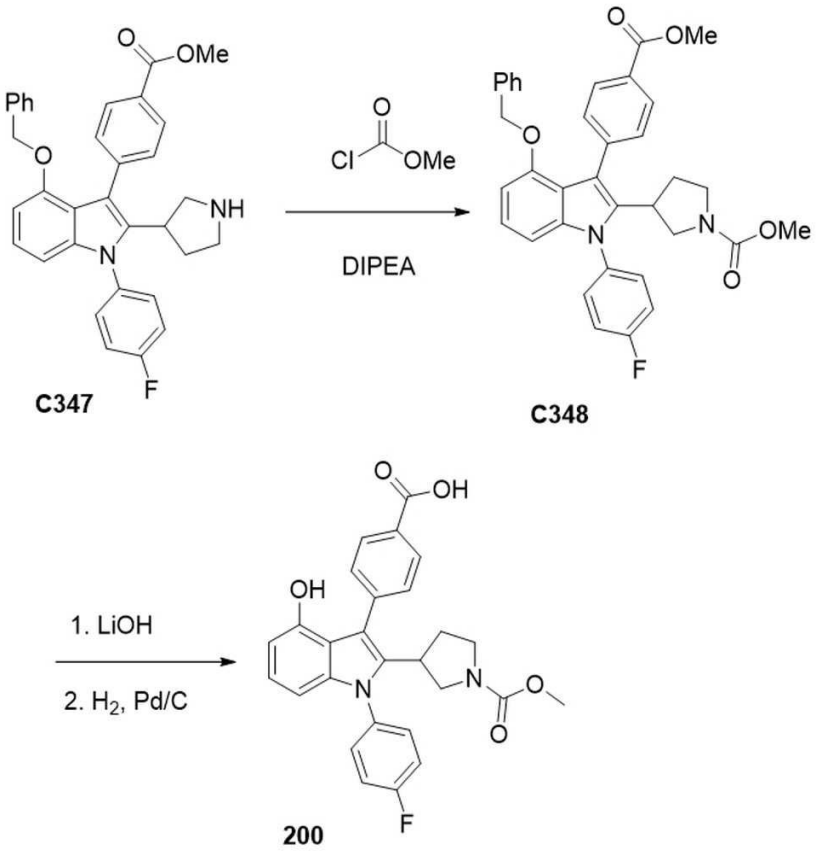
[2220]

[2221] 화합물 **199**는 화합물 **195**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(2,5-디히드로-1H-피롤-3-일)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C343**) 및 2-메톡시아세틸 클로라이드로부터 제조하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18(50g), 구배: 0.2% 포름산이 포함 된 물 중 5~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[1-(2-메톡시아세틸)피롤리딘-3-일]인돌-3-일]벤조산 (2.9 mg, 14%). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 4H), 7.40 - 7.30 (m, 2H),

6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.40 - 6.29 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.61 (m, 2H), 3.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 2H). LCMS *m/z* 489.39 $[M+H]^+$

[2222] ***화합물 200***

[2223] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메톡시카르보닐피롤리딘-3-일)인돌-3-일]벤조산 (**200**)*

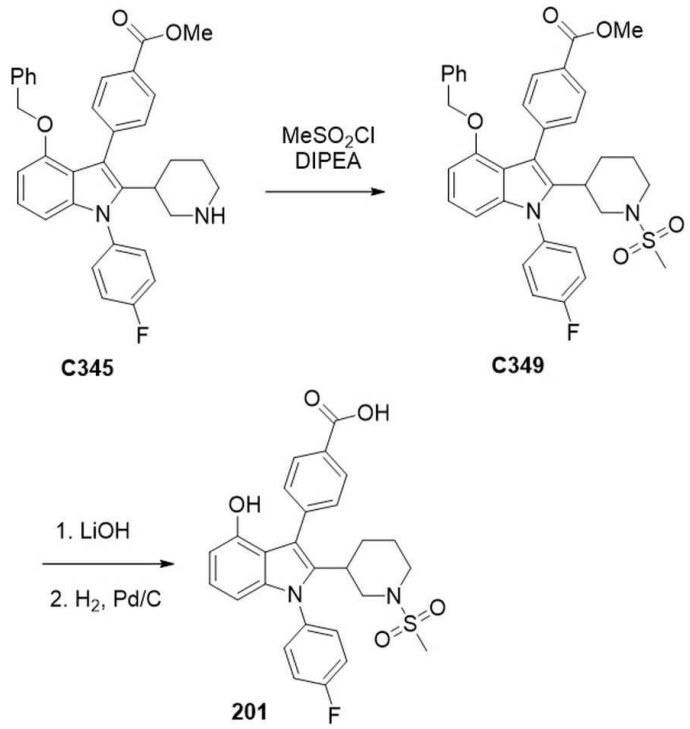


[2224]

[2225] 중간체 **C347**은 중간체 **C258**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 **C2** 및 터트-부틸 3-에티닐피롤리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다 (화합물 **154** 참조). 화합물 **200**은 화합물 155의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 중간체 **C347**로부터 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메톡시카르보닐피롤리딘-3-일)인돌-3-일]벤조산 (19.1 mg, 46%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.20 - 3.04 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.80 (s, 1H). LCMS *m/z* 475.31 $[M+H]^+$

[2226] ***화합물 201***

[2227] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메틸설포닐-3-피페리딜)인돌-3-일]벤조산 (**201**)*



[2228]

[2229] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-메틸설포닐-3-피페리딜)인돌-3-일]벤조에이트(**C349**)의 합성*

[2230] 디클로로메탄(1 mL) / N,N-디메틸포름아미드(0.1 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(3-피페리딜)인돌-3-일]벤조에이트(염산염)(70 mg, 0.12 mmol) 및 디이소프로필 에틸아민(120 μL, 0.69 mmol)의 혼합물에 염화 메탄설포닐(14 μL, 0.18 mmol)을 첨가하고 밤새 교반하였다. 디이소프로필 에틸아민(120 μL, 0.69 mmol)을 추가로 첨가하자 혼합물이 균질해졌다. 반응물을 4시간 동안 교반시킨 다음, EtOAc로 희석하고, 물(2x)과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(컬럼: 12g Combiflash Isco. 구배: 헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하였다(55 mg, 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.96 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 7.21 - 7.03 (m, 4H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 6.61 - 6.54 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.52 (s, 4H), 2.22 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 9.9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 613.38 $[M+H]^+$

[2231] *단계 2. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-메틸설포닐-3-피페리딜)인돌-3-일]벤조산의 합성*

[2232] 테트라하이드로푸란(6.8 mL)/메탄올(1.7 mL)/물(1.2 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-메틸설포닐-3-피페리딜)인돌-3-일]벤조에이트(55 mg, 0.09 mmol)의 용액에 수산화 리튬(45 mg, 1.88 mmol)을 첨가하고, 50℃로 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 10% 구연산으로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 생성물을 수득하였다. LCMS *m/z* 599.21 $[M+H]^+$

[2233] *단계 3. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메틸설포닐-3-피페리딜)인돌-3-일]벤조산(**201**)의 합성*

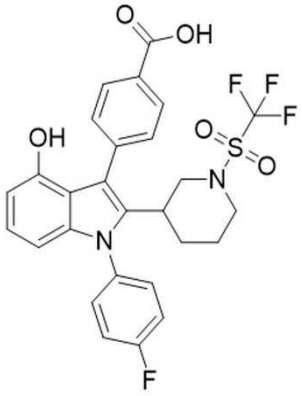
[2234] 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-메틸설포닐-3-피페리딜)인돌-3-일]벤조산(53 mg, 0.08 mmol) 및 디하이드록시팔라듐(4 mg, 0.028 mmol)의 혼합물에 메탄올(10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기(풍선 압력) 하에 두고 4시간 동안 교반하였다. 촉매를 세척하고, 여액을 농축시켰다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.2% 포름산이 포함된 물 중 20~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다.

[2235] 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메틸설포닐-3-피페리딜)인돌-3-일]벤조산 (17.1 mg, 38%). ^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.62 - 7.50 (m, 4H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 2.77 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.21 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.26 - 1.16 (m, 2H). LCMS *m/z* 509.23 $[M+H]^+$

[2236] ***화합물 202***

[2237] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[1-(트리플루오로메틸설포닐)-3-피페리딜]인돌-3-일]벤조산 (202)*

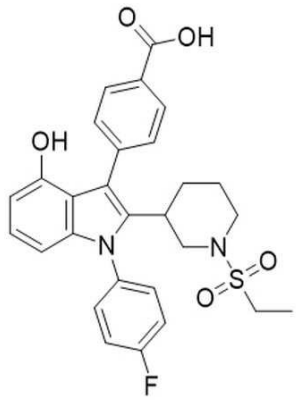


[2238]

[2239] 화합물 **202**는 화합물 **201**의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 **C345** 및 트리플루오로메탄설포닐 클로라이드로부터 제조하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.2% 포름산이 포함된 물 중 20~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[1-(트리플루오로메틸설포닐)-3-피페리딜]인돌-3-일]벤조산 (22.4 mg, 90%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 - 7.35 (m, 6H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.80 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 16.1 Hz, 1H). LCMS *m/z* 563.17 $[M+H]^+$

[2240] ***화합물 203***

[2241] 4-[2-(1-에틸설포닐-3-피페리딜)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**203**)



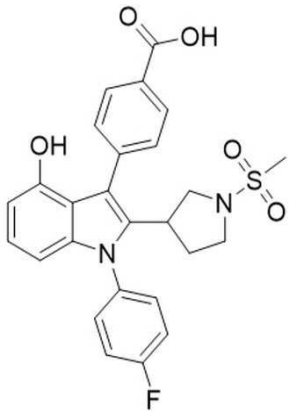
[2242]

[2243] 화합물 **203**은 화합물 **201**의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 **C345** 및 에탄설포닐 클로라이드로부터 제조하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.2% 포름산이 포함된 물 중 20~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[2-(1-에틸설포닐-3-피페리딜)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (28.2 mg, 71%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.61 - 7.49 (m, 4H), 7.46 (dd, J = 9.7, 7.8 Hz, 2H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.91 - 2.70 (m,

3H), 2.64 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.32 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 523.22 $[M+H]^+$

[2244] ***화합물 204***

[2245] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메틸설포닐피롤리딘-3-일)인돌-3-일]벤조산*

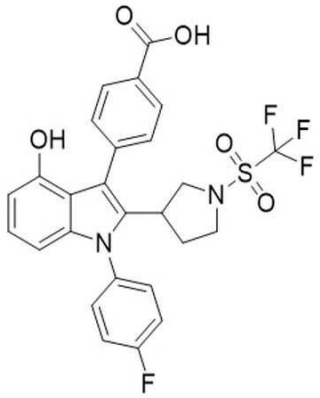


[2246]

[2247] 화합물 **204**는 화합물 **201**의 제조에 대해 기술된 바와 같이 화합물 **C347** 및 메탄 설포닐 클로라이드로부터 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-메틸설포닐피롤리딘-3-일)인돌-3-일]벤조산(19.8 mg, 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 4H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 6.89 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.14 - 2.95 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.81 (p, J = 10.1, 9.7 Hz, 1H). LCMS *m/z* 495.13 $[M+H]^+$

[2248] ***화합물 205***

[2249] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-[1-(트리플루오로메틸설포닐)피롤리딘-3-일]인돌-3-일]벤조산 (**205**)*

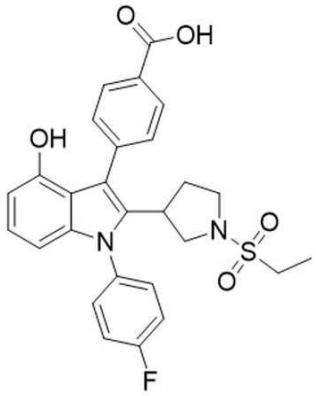


[2250]

[2251] 화합물 **205**는 화합물 **201**의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 **C347** 및 트리플루오로메틸 설포닐 클로라이드로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 6.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 0H), 2.53 - 2.49 (m, 4H), 2.07 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H). LCMS *m/z* 548.73 $[M+H]^+$

[2252] ***화합물 206***

[2253] *4-[2-(1-에틸설포닐피롤리딘-3-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**206**)*

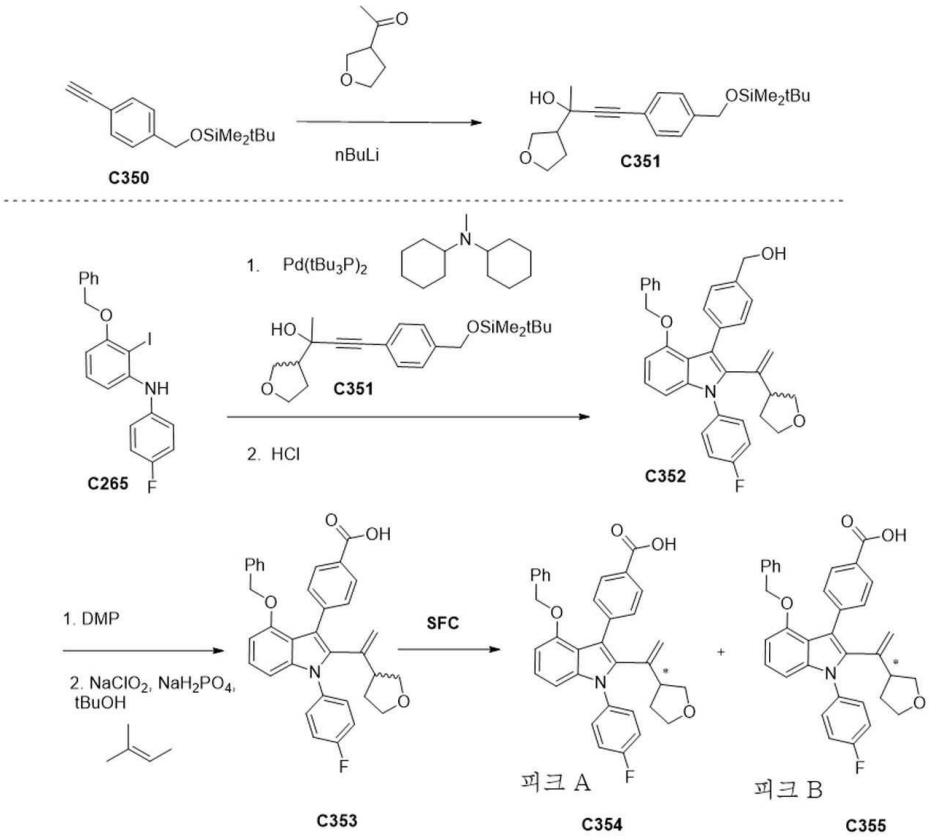


[2254]

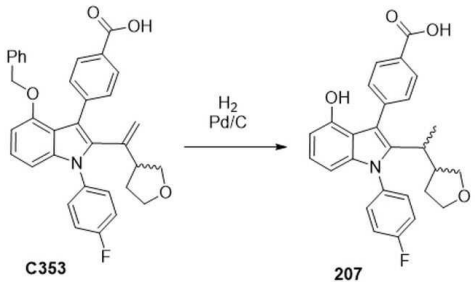
[2255] 화합물 **206**은 화합물 **201**의 제조에 대해 기술된 바와 같이 **C347** 및 트리플루오로메틸 설포닐 클로라이드로부터 제조하였다. 4-[2-(1-에틸설포닐피롤리딘-3-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (q, J = 5.2, 4.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.16 - 2.97 (m, 4H), 2.86 - 2.69 (m, 3H), 1.95 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.84 (q, J = 10.3, 9.7 Hz, 1H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 509.14 [M+H]$^{+}$

[2256] ***화합물 207***

[2257] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)인돌-3-일]벤조산 (**207**)*



[2258]



[2259]

[2260] *단계 1. 화합물 C352의 제조*

[2261] 화합물 C352는 화합물 147의 제조에 대해 기술한 방법을 사용하여 C265 및 C351로부터 제조하였다.

[2262] *단계 2~3. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일비닐)인돌-3-일]벤조산(C353)의 제조*

[2263] 디클로로메탄(5 mL) 중 C352(450 mg, 0.86 mmol)의 용액에 DMP(405 mg, 0.95 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고, 1 M 수성 티오황산나트륨 용액으로 퀀칭시켰다. 5분 동안 교반한 후, 유기층을 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 0~50% EtOAc를 용리액으로 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 265 mg의 백색 고형분을 수득하였다. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일비닐)인돌-3-일]벤즈알데히드(265 mg, 59%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.00 (s, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 7.20 - 7.13 (m, 3H), 6.93 (ddt, *J* = 7.4, 1.5, 0.7 Hz, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 5.36 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.73 (td, *J* = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 3.61 (dt, *J* = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 8.3, 7.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.44 (m, 1H), 1.75 (dtd, *J* = 12.4, 7.6, 4.9 Hz, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H). LCMS *m/z* 518.0 $[M+H]^+$

[2264] *4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일비닐)인돌-3-일]벤조산 (C353)*

[2265] t-BuOH(5.5 mL) 및 물(5.5 mL) 중 THF(7.92 mL의 2 M, 15.84 mmol) 중 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일비닐)인돌-3-일]벤즈알데히드(250 mg, 0.48 mmol) 및 2-메틸부트-2-엔의 현탁액에 $NaClO_2$(나트륨 염)(1.25 g, 13.82 mmol) 및 디히드로겐 포스페이트(나트륨 염)(1.67 g, 13.92 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, DCM 중 0~10% MeOH로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고, 농축시키고, 9:1 헵탄/EtOAc로 분쇄하고, 여과하고, 건조시켜 213 mg의 황백색 고형분을 수득하였다. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일비닐)인돌-3-일]벤조산 (213 mg, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.22 - 7.09 (m, 4H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.55 (td, *J* = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 3.44 (dt, *J* = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.09 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.66 (dtd, *J* = 12.4, 7.6, 4.8 Hz, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 1H). LCMS *m/z* 534.0 $[M+H]^+$

[2266] *4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일비닐)인돌-3-일]벤조산(C354) 및 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일비닐)인돌-3-일]벤조산(C355)의 제조*

[2267] 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일비닐)인돌-3-일]벤조산 (C353)(190 mg, 0.36 mmol)을 SFC에 의해 그의 구성 입체이성질체로 분리하였다.

[2268] **피크 A: 중간체 C354** 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일비닐)인돌-3-일]벤조산 (40 mg, 42%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 6H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.75 (td, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 3.63 (q, J = 7.7

Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.52 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.77 (dtd, J = 12.4, 7.6, 4.8 Hz, 1H), 1.62 (dq, J = 12.3, 8.0 Hz, 1H). LCMS *m/z* 534.0 $[M+H]^+$

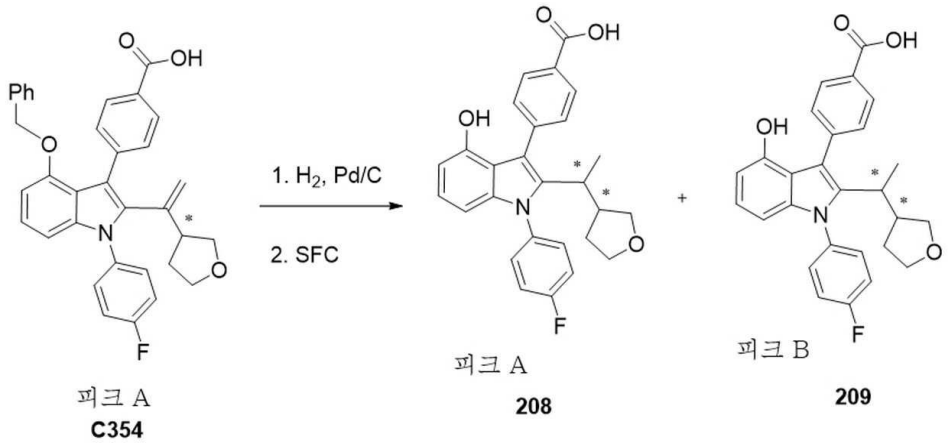
[2269] **피크 B: 중간체 C355** 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일비닐)인돌-3-일]벤조산 (40 mg, 42%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.17 - 7.04 (m, 6H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.65 (td, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.42 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.67 (dtd, J = 12.3, 7.5, 4.8 Hz, 1H), 1.52 (dq, J = 12.2, 8.0 Hz, 1H). LCMS *m/z* 534.0 $[M+H]^+$

[2270] *단계 3. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)인돌-3-일]벤조산 (**207**)*

[2271] EtOH(5 mL) 중 Pd/C(25 mg, 0.02349 mmol)의 슬러리에 EtOAc(5 mL) 중 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일비닐)인돌-3-일]벤조산(25 mg, 0.047 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 atm 수소 하에 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 40분 동안 추가로 교반하고, Celite®를 이용해 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 그런 다음, 잔류물을 헵탄으로 분쇄하고, 여과하고 건조시켰다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)인돌-3-일]벤조산(6 mg, 26%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 - 9.15 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 6H), 6.83 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.26 (m, 3H), 3.02 (dt, *J* = 32.0, 7.4 Hz, 1H), 2.62 (dt, *J* = 19.5, 7.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.22 (m, 1H), 1.93 - 1.58 (m, 2H), 1.17 (dd, *J* = 28.3, 7.0 Hz, 3H). LCMS *m/z* 446.0 $[M+H]^+$

[2272] ***화합물 208 및 화합물 209***

[2273] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)인돌-3-일]벤조산(**208**) 및 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)인돌-3-일]벤조산 (**209**)*



[2274]

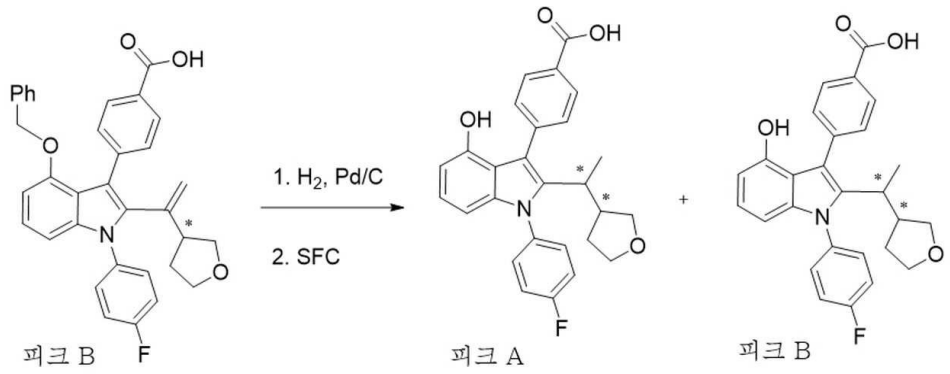
[2275] EtOH(10 mL) 중 Pd/C(25 mg, 0.02349 mmol)의 슬러리에 EtOAc(10 mL) 중 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일비닐)인돌-3-일]벤조산(40 mg, 0.07496 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 기압의 수소 하에 2시간 동안 교반한 다음, Celite®를 이용해 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 혼합물을 SFC에 의해 그의 구성 입체이성질체로 분리하였다.

[2276] **피크 A:** 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)인돌-3-일]벤조산 **208** (11 mg, 61%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.57 - 7.42 (m, 6H), 6.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.36 (m, 3H), 2.97 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 1.89 (dt, J = 11.1, 7.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.21 (dq, J = 8.0, 4.8 Hz, 4H). LCMS *m/z* 446.0 $[M+H]^+$

[2277] **피크 B:** 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)인돌-3-일]벤조산 **209** (10 mg, 59%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.51 (ddd, J = 12.4, 8.7, 4.5 Hz, 6H), 6.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.41 - 6.37 (m, 1H), 6.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.37 (m, 3H), 2.97 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 1.89 (dt, J = 11.2, 7.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.26 - 1.16 (m, 4H). LCMS *m/z* 446.0 $[M+H]^+$

[2278] ***화합물 210 및 화합물 211***

[2279] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)인돌-3-일]벤조산 (**210**) 및 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)인돌-3-일]벤조산 (**211**)*



C355 **210** **211**

[2280]

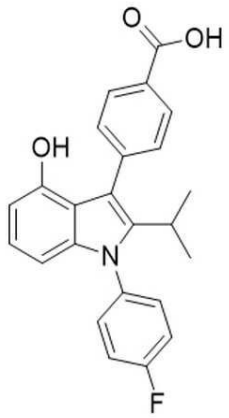
[2281] 화합물 **210** 및 **211**은 화합물 **208** 및 **209**의 제조에 대해 기술한 방법을 사용하여 **C355**로부터 제조하였다.

[2282] **피크 A:** 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)인돌-3-일]벤조산 **210** (10 mg, 59%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 12.4, 8.7, 4.5 Hz, 6H), 6.84 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.41 - 6.37 (m, 1H), 6.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.37 (m, 3H), 2.97 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 1.89 (dt, *J* = 11.2, 7.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.26 - 1.16 (m, 4H). LCMS *m/z* 446.0 $[M+H]^+$

[2283] **피크 B:** 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)인돌-3-일]벤조산 **211** (8 mg, 47%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 6H), 6.84 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.42 - 6.37 (m, 1H), 6.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.53 - 3.50 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.06 (dt, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 1.85 (dp, *J* = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 1.67 (ddd, *J* = 10.8, 7.5, 5.4 Hz, 1H), 1.16 (dd, *J* = 17.6, 7.1 Hz, 4H). LCMS *m/z* 446.0 $[M+H]^+$

[2284] ***화합물 212***

[2285] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]벤조산 (**212**)*

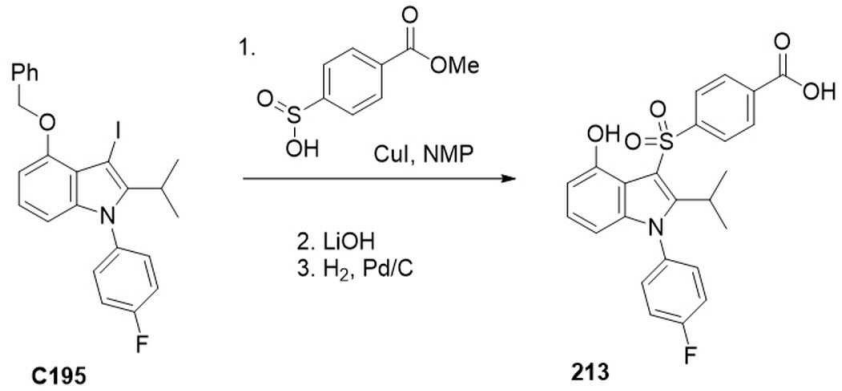


[2286]

[2287] 화합물 **212**는 화합물 **129**에 대해 기술된 바와 **C195**로부터 제조하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]벤조산(66 mg, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 4H), 7.48 - 7.32 (m, 2H), 6.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 2.98 (h, J = 7.3 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 7.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 390.23 $[M+H]^+$

[2288] ***화합물 213***

[2289] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]설포닐벤조산 (**213**)*



[2290]

[2291] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]설포닐벤조에이트의 합성*

[2292] NMP(3 mL) 중 4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-이소프로필-인돌(300 mg, 0.6181 mmol), 4-메톡시카르보닐벤젠설핀산(나트륨 염)(410 mg, 1.837 mmol), 및 CuI(480 mg, 2.520 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 130℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물과 염수로 세척한 다음, 농축시켜 건조시켰다. 혼합물을 0.1% TFA가 포함된 물 중 5~90% MeCN으로 용리하여 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 분획을 합치고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 0~35% EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 122 mg의 황백색 고형분을 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]설포닐벤조에이트(122 mg, 35%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 7H), 7.26 (dd, J = 7.1, 2.6 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.32 (d, J = 8.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 558.0 $[M+H]^+$

[2293] *단계 2. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]설포닐벤조산*

[2294] THF(6 mL), MeOH(2 mL), 및 물(2 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]설포닐벤조에이트(122 mg, 0.2188 mmol)의 용액에 LiOH(70 mg, 2.923 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서

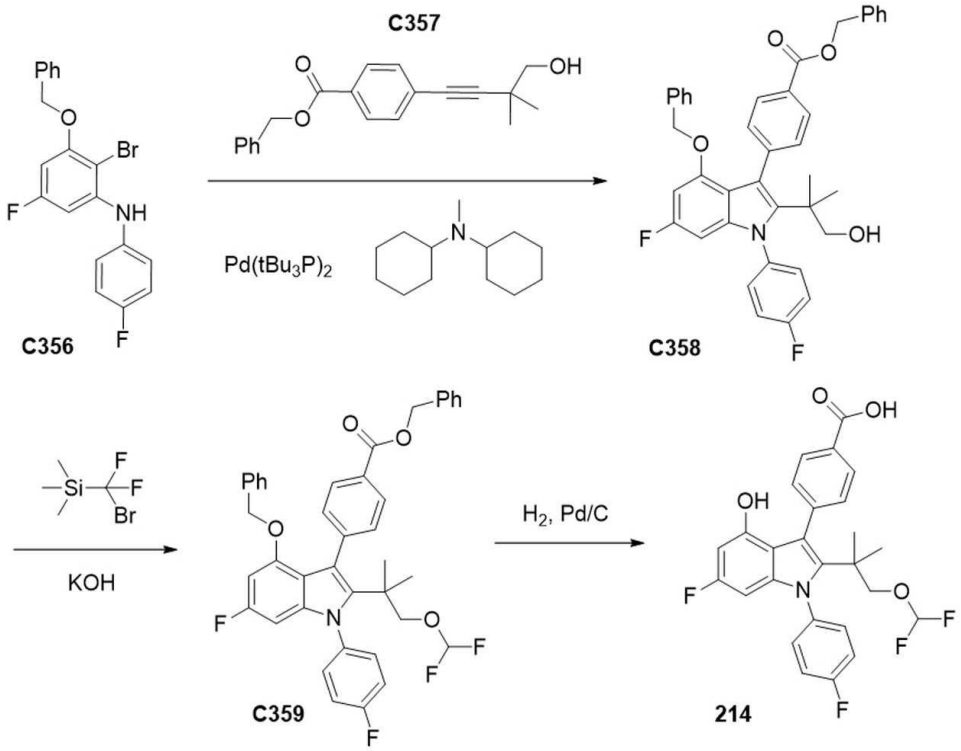
1시간 동안 교반한 다음, 1 M 수성 HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 81 mg의 황백색 고형분을 수득하였다. 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]설포닐벤조산(81 mg, 68%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 7H), 7.26 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 544.0 $[M+H]^+$

[2295] *단계 3. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]설포닐벤조산 (**213**)*

[2296] EtOH(5 mL) 중 Pd/C(50 mg, 0.04698 mmol)의 현탁액에 EtOH(10 mL) 중 4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]설포닐벤조산(76 mg, 0.1398 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 atm 수소 하에 1시간 동안 교반한 다음, Celite®를 이용해 여과하였다. 여액을 농축시켜 건조시키고, 디클로로메탄 중 0~15% MeOH로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 15 mg의 백색 고형분을 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]설포닐벤조산(15 mg, 22%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.49 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 2H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 - 6.58 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 7.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 454.0 $[M+H]^+$

[2297] ***화합물 214***

[2298] *4-[2-[2-(디플루오로메톡시)-1,1-디메틸-에틸]-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**214**)*



[2299]

[2300] *단계 1. 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(**C358**)의 합성*

[2301] 5 ml 바이알 중 3-벤질옥시-2-브로모-5-플루오로-N-(4-플루오로페닐)아닐린(265 mg, 0.68 mmol), 벤질 4-(4-하이드록시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트(255 mg, 0.82 mmol), 및 N-시클로헥실-N-메틸-시클로헥산아민(450 μL, 2.1 mmol)의 혼합물. 혼합물을 질소로 플러싱하였다. 디옥산(3 mL)을 첨가하고 질소로 5분 동안 버블링하였다. $Pd(tBu_3P)_2$(18 mg, 0.035 mmol). 혼합물을 12시간에 걸쳐 100℃로 가열한 다음, 6시간 동안 120℃로 가열하였다. 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~50% EtOAc)로 정제하여 생성물을 연황색 고형분으로

서 수득하였다. 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(288 mg, 69%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 4H), 7.38 - 7.25 (m, 6H), 7.13 (ddt, J = 8.8, 6.6, 2.1 Hz, 2H), 7.00 - 6.88 (m, 3H), 6.66 - 6.56 (m, 2H), 6.21 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 0.91 (s, 6H). LCMS *m/z* 618.37 $[M+H]^+$

[2302] *단계 2. 벤질 4-[4-벤질옥시-2-[2-(디플루오로메톡시)-1,1-디메틸-에틸]-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C359**)의 합성*

[2303] 디클로로메탄(354 μL) 중 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(70 mg, 0.1133 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. KOH(160 μL의 20% w/w, 0.6787 mmol)를 첨가하고, 반응물을 5분 동안 격렬하게 교반하였다. 디클로로메탄(88.4 μL) 중 [브로모(디플루오로)메틸]-트리메틸-실란(35.2 μL, 0.2263 mmol)을 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 물과 디클로로메탄을 첨가하고, 상 분리기를 통해 유기층을 수집하였다. 순상 크로마토그래피(0~60% 디클로로메탄/헵탄)로 정제하여 벤질 4-[4-벤질옥시-2-[2-(디플루오로메톡시)-1,1-디메틸-에틸]-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트를 수득하였다(31 mg, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.58 - 7.37 (m, 11H), 7.06 - 6.95 (m, 3H), 6.75 - 6.54 (m, 4H), 5.90 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 0.97 (s, 6H). LCMS *m/z* 668.37 $[M+H]^+$

[2304] *단계 3. 4-[2-[2-(디플루오로메톡시)-1,1-디메틸-에틸]-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(**214**)의 합성*

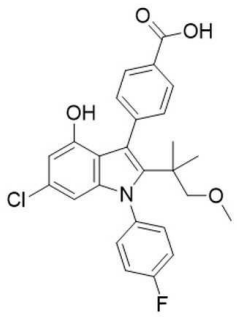
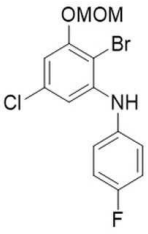
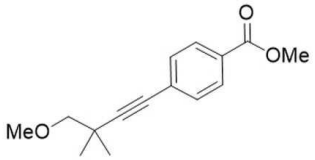
[2305] THF(878 μL) 및 EtOH(878 μL) 중 벤질 4-[4-벤질옥시-2-[2-(디플루오로메톡시)-1,1-디메틸-에틸]-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(31 mg, 0.04 mmol)의 용액에 탄소 상 Pd(12.5 mg의 10% w/w, 0.012 mmol)를 첨가하고, H_2(1.3 mg, 0.65 mmol)(풍선) 하에 완료될 때까지 교반하였다. 혼합물을 Celite®를 통해 여과하였다. 역상 크로마토그래피(0~100% MeCN + 0.2% 포름산)로 정제하여 4-[2-[2-(디플루오로메톡시)-1,1-디메틸-에틸]-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산을 수득하였다(12.4 mg, 58%) LCMS *m/z* 488.28 $[M+H]^+$

[2306] ***화합물 215~221***

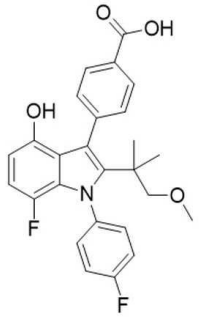
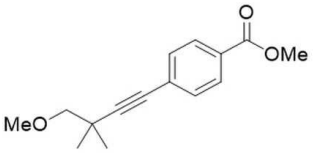
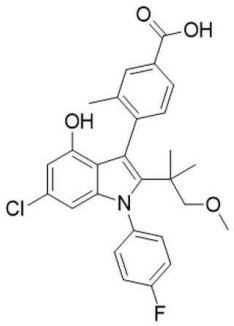
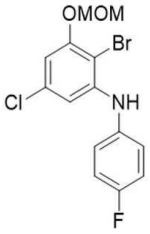
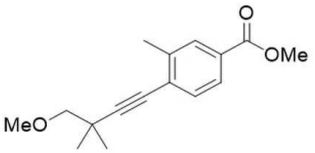
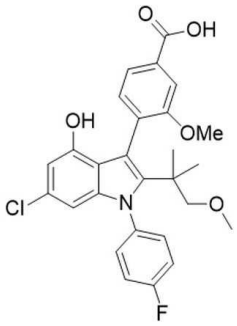
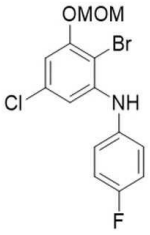
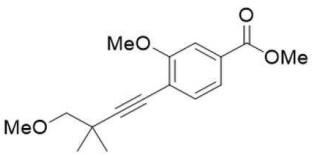
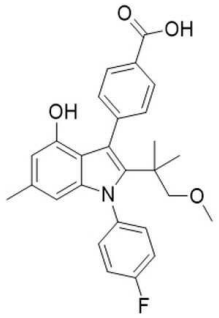
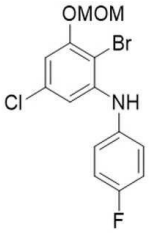
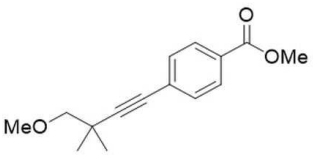
[2307] *단계 2. 벤질 4-[4-벤질옥시-2-[2-(디플루오로메톡시)-1,1-디메틸-에틸]-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C359**)의 합성*

[2308] 화합물 **215~221**(표 9)은 화합물 **147**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 아릴 아닐린(반응물 A)과 알킨(반응물 B) 간의 라록 인돌 고리화에 의해 제조하였다. 반응물 A 중의 페놀 모이어티를 벤질기 또는 MOM기로 보호하였다. 각각의 경우에 에테르 보호기를 제거하기 위한 적절한 시약을 사용하였다. 화합물 **141**의 제조에서 사용된 바와 같이, MOM기는 기술된 바와 같이 HCl로 제거하였다. 화합물 **147** 또는 **191**의 제조에 대해 기술된 바와 같이, 수소화 분해 절차에 따라 벤질기 제거를 수행하였다.

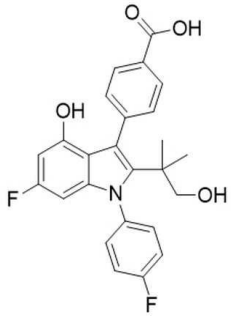
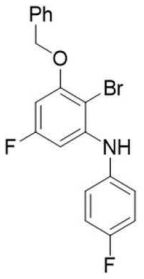
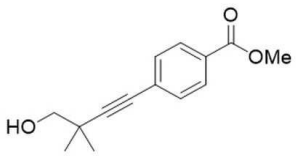
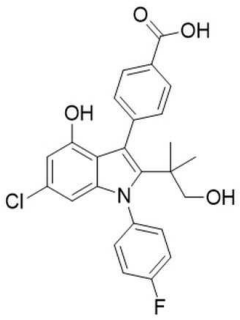
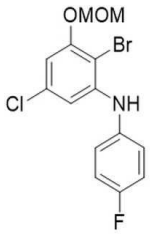
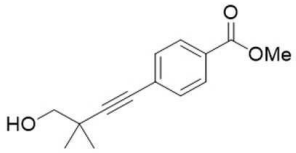
[2309] *[표 9] 화합물 215~221에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	반응물 A	반응물 B
215			

[2310]

화합물	구조	반응물 A	반응물 B
216			
217			
218			
219[1]			

[2311]

화합물	구조	반응물 A	반응물 B
220		 **C356**	
221			

1. 트리메틸 보록신과의 스즈키 반응을 사용해 최종 탈보호 단계 전에 메틸기를 설치하였다.

[2312]

[2313] *[표 10] 화합물 **215-221**에 대한 NMR 및 LCMS 데이터*

화합물	**^{1}H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$**
215	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 2H), 7.60 - 7.39 (m, 6H), 6.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 0.97 (s, 6H). LCMS *m/z* [M+H]$^+$ 468.29
216	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 12.5, 8.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 0.96 (s, 6H). LCMS *m/z* [M+H]$^+$ 452

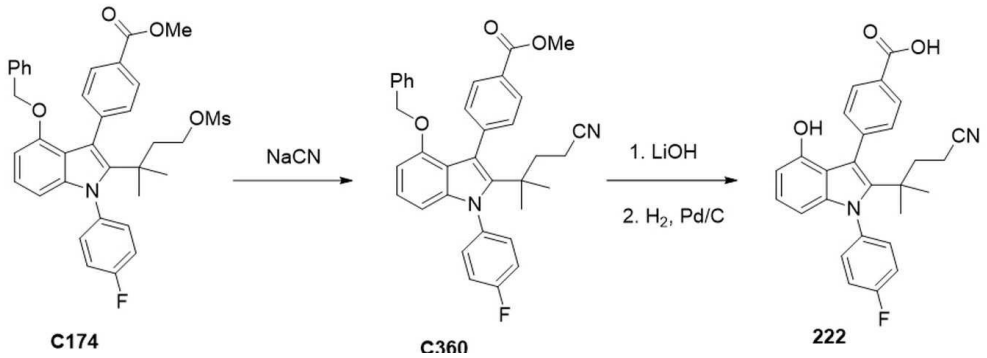
[2314]

217	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.08 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.03 (d, J = 1.7 Hz, 7H). LCMS *m/z* $[M+H]^+$ 482.33
218	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.86 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 6.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.06 - 2.95 (m, 2H), 1.08 (d, J = 3.7 Hz, 6H). LCMS *m/z* $[M+H]^+$ 498.4
219	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 8.5, 4.9 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 0.93 (s, 7H). LCMS *m/z* $[M+H]^+$ 448.36
220	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD_3OD) δ 7.99 (dq, J = 8.3, 1.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 3H), 6.16 - 6.07 (m, 1H), 5.76 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 0.93 (d, J = 2.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* $[M+H]^+$ 438.2
221	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4/$CDCl_3$) δ 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 1.01 (s, 6H). LCMS *m/z* $[M+H]^+$ 454.26

[2315]

[2316] ***화합물 222***

[2317] *4-[2-(3-시아노-1,1-디메틸-프로필)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**222**)*



C174 C360 222

[2318]

[2319] *단계 1. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(3-시아노-1,1-디메틸-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(**C360**)의 합성*

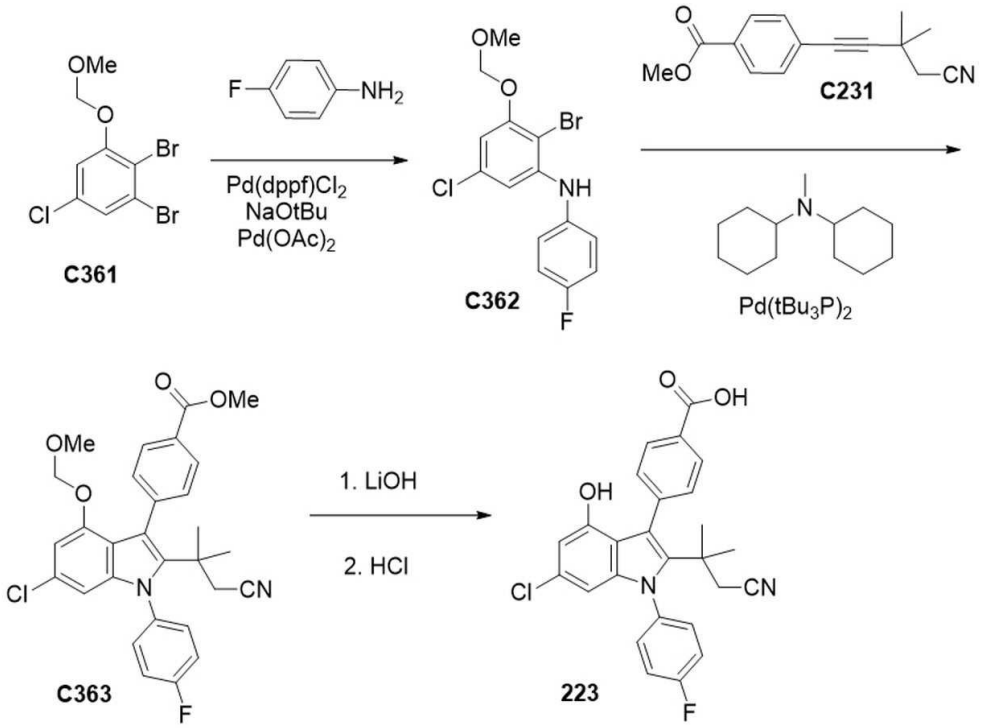
[2320] 90℃에서 NMP(3 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(1,1-디메틸-3-메틸설포닐옥시-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(220 mg, 0.36 mmol)의 용액에 NaCN(145 mg, 2.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 0~35% EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 112 mg의 백색 고형분을 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-2-(3-시아노-1,1-디메틸-프로필)-1-(4-플루오로페닐)인돌-3-일]벤조에이트(112 mg, 57%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 7.02 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 2H), 6.53 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 1.06 (s, 6H). LCMS *m/z* 547.0 $[M+H]^+$

[2321] 화합물 **222**는 화합물 **147**의 제조에 대해 기술된 에스테르 가수분해 및 수소화 분해에 의해 2단계에 걸쳐 **C360**으로부터 제조하였다. 4-[2-(3-시아노-1,1-디메틸-프로필)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(13 mg, 17%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m,

2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.27 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 1.56 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 2H), 1.01 (s, 6H). LCMS *m/z* 443.0 $[M+H]^+$

[2322] ***화합물 223***

[2323] *4-[6-클로로-2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (**223**)*



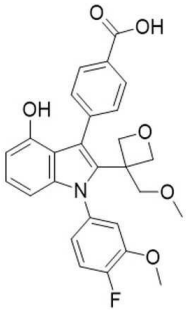
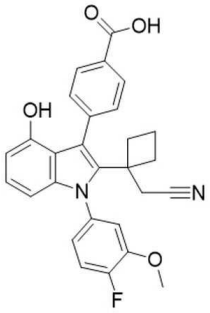
[2324]

[2325] 화합물 **223**은 화합물 **191**의 제조에 대해 기술한 방법을 사용하여 **C361** 및 **C362**로부터 제조하였다. 본 실시예에서, 화합물 **214**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여, HCl을 사용하여 MOM 보호기를 제거하였다. 4-[6-클로로-2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산(26.8 mg, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 4H), 6.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 1.14 (d, J = 14.4 Hz, 6H). LCMS *m/z* 463.25 $[M+H]^+$

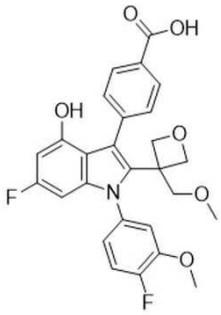
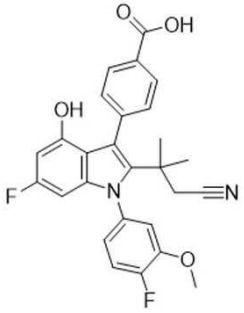
[2326] ***화합물 224~241***

[2327] 화합물 **224~241**(표 11)은 화합물 **214** 및 **223**의 제조에서 기술된 바와 같이, 및 화합물 **215~221**의 제조에 대해 표 9에 나타낸 바와 같이 적절한 이치환된 알킨 및 할로겐 아릴 할로겐화물로부터 제조하였다. 메틸 또는 벤질 에스테르로 알킨을 보호하였다.

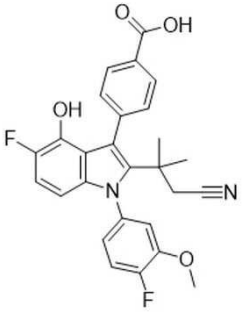
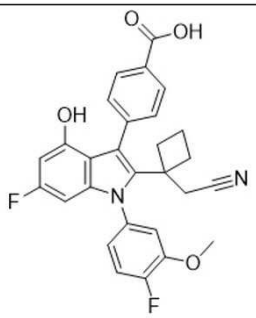
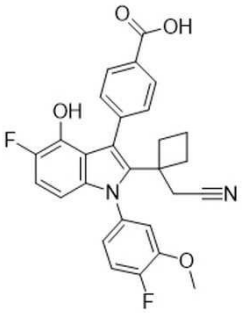
[2328] *[표 11] 화합물 **224~241**에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	**^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$**
224		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.10 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 5H), 3.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H). LCMS *m/z* 478.31 $[M+H]^+$
225		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.79 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.24 (q, J = 10.3, 9.8 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 9.8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 471.2 $[M+H]^+$

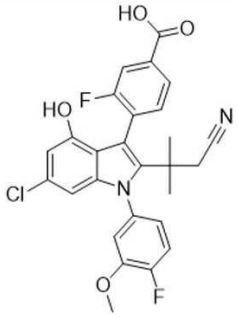
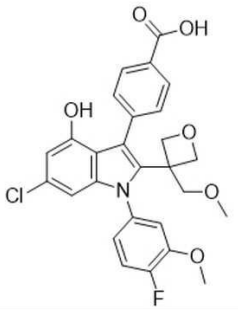
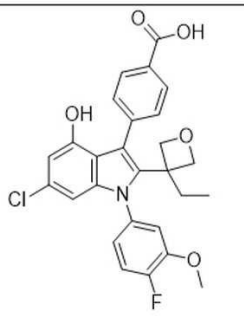
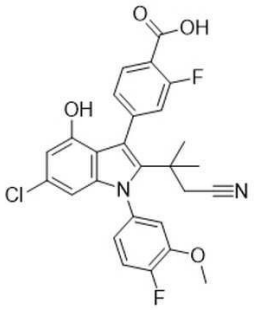
[2329]

화합물	구조	**^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$**
226		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.11 (ddd, J = 8.5, 4.0, 2.5 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 5H), 3.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H). LCMS *m/z* 496.24 $[M+H]^+$
227		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 9.0, 5.8 Hz, 2H), 2.00 (q, J = 8.2, 7.7 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 480.22 $[M+H]^+$
228		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.36 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 6.96 (m, 2H), 6.20 (dd, J = 11.0, 2.1 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.33 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 10.4 Hz, 6H). LCMS *m/z* 477.25 $[M+H]^+$

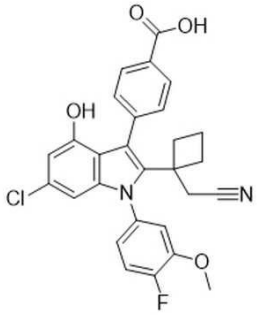
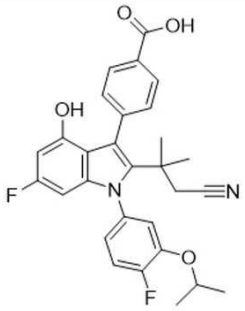
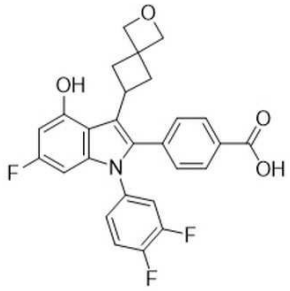
[2330]

화합물	구조	**^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$**
229		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD3OD) δ 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.31 - 7.12 (m, 2H), 7.00 (ddd, J = 18.4, 8.0, 3.2 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.30 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 8.3 Hz, 6H). LCMS *m/z* 478.02 $[M+H]^+$
230		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.34 - 8.22 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 10.7, 8.4 Hz, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.87 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.32 (q, J = 10.5 Hz, 2H), 1.90 (h, J = 10.1 Hz, 1H), 1.70 (dt, J = 11.4, 9.2 Hz, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 2H). LCMS *m/z* 489.29 $[M+H]^+$
231		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.21 - 8.04 (m, 2H), 7.77 - 7.64 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 8.4, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.80 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.24 (q, J = 9.7 Hz, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.35 (m, 2H). LCMS *m/z* 489.2 $[M+H]^+$
232		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.13 - 7.99 (m, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.18 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 2.8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 468.23 $[M+H]^+$

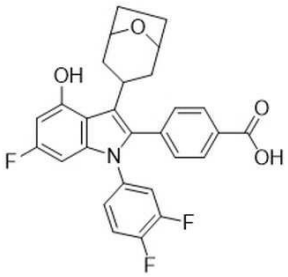
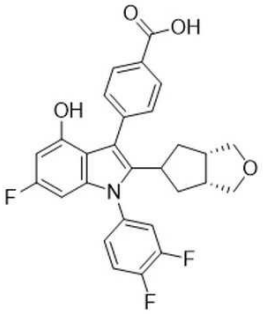
[2331]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
233		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.28 (s, 1H), 9.69 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.9, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 9.6, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 1H), 7.15 (dddd, J = 48.7, 8.5, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 2.56 (dd, J = 7.1, 5.6 Hz, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 6H). LCMS *m/z* 511 $[M+H]^+$
234		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 2H), 7.11 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 5H), 3.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H). LCMS *m/z* 512.24 $[M+H]^+$
235		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 496.23 $[M+H]^+$
236		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.83 (td, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 11.2, 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 3H), 7.12 (ddd, J = 8.6, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 1.23 - 1.09 (m, 6H). LCMS *m/z* 511.25 $[M+H]^+$

[2332]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
237		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 7.26 (tq, J = 6.7, 3.9 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 7.01 (dq, J = 8.5, 3.4 Hz, 1H), 6.55 - 6.44 (m, 1H), 6.40 - 6.25 (m, 1H), 3.92 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.88 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.41 - 2.19 (m, 2H), 1.87 (dh, J = 19.0, 10.4, 9.5 Hz, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 1H), 1.52 (t, J = 12.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 505.18 [M+H]$^+$
238		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.36 - 8.23 (m, 2H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 2H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.29 (d, J = 8.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 505.27 [M+H]$^+$
239		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 - 7.23 (m, 3H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 2.94 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 10.4 Hz, 2H). LCMS *m/z* 480.21 [M+H]$^+$

[2333]

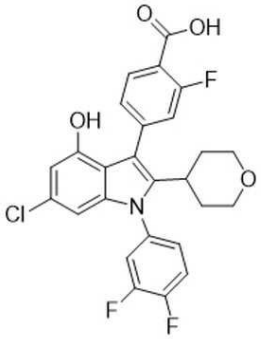
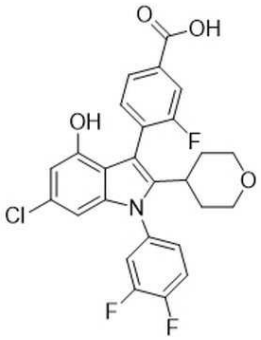
화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
240		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.32 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.60 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 13.0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 494.34 $[M+H]^+$
241		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.92 - 7.79 (m, 1H), 7.70 (td, J = 9.7, 9.1, 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.44 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 10.8, 6.9 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 10.5, 7.0, 3.3 Hz, 1H), 1.93 - 1.74 (m, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.47 - 1.25 (m, 2H). LCMS *m/z* 494.24 $[M+H]^+$

[2334]

[2335] ***화합물 242~243***

[2336] 화합물 **242~243**(표 12)는 화합물 **12**의 제조에 대해 기술된 바와 같이 제조하였다. MOM 보호기 대신에 메틸 에테르 보호기를 사용하였다. (화합물 **179**의 제조에서 기술된 바와 같이) $AlCl_3$ 및 옥탄-1-티올로 메틸 에스테르 및 메틸 에테르를 동시에 탈보호시켰다.

[2337] *[표 12] 화합물 **242~243**에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

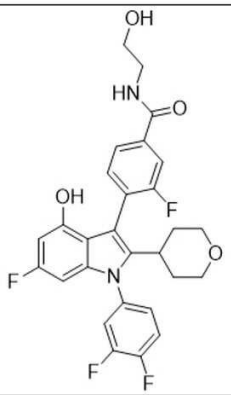
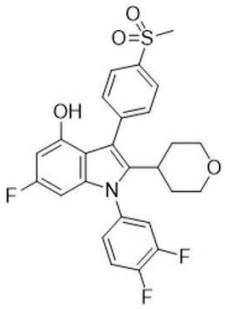
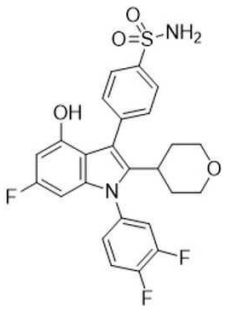
화합물	구조	방법	^{1}H NMR; ***LCMS m/z*** $[M+H]^+$
242		화합물 12의 경우	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 2H), 6.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.79 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.63 - 1.42 (m, 4H). LCMS *m/z* 501.9 $[M+H]^+$
243		화합물 12의 경우	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.29 (s, 1H), 9.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.52 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 22.4, 8.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.73 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.38 (t, J = 12.2 Hz, 2H). LCMS *m/z* 501.9 $[M+H]^+$

[2338]

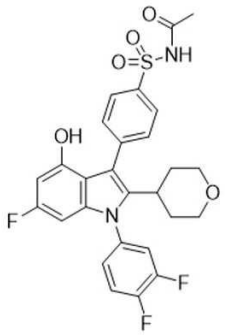
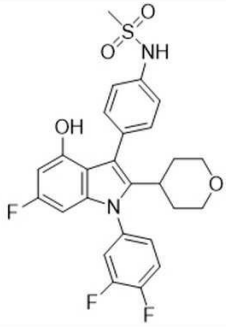
[2339] ***화합물 244~250***

[2340] 화합물 **244**(표 13)는 **S3**을 (2-플루오로-4-메톡시카르보닐-페닐)보론산과 스즈키 커플링시킨 다음, 에탄올아민과 HATU의 커플링시키고, 마지막으로 수소화 분해에 의해 벤질기를 제거하여 제조하였다. 화합물 **245~250**(표 14)은 화합물 **9**의 제조에 대해 기술된 바와 같이 **S3**을 적절한 보론산 또는 에스테르와 스즈키 커플링시켜 제조하였다. 임의의 변경 사항은 표 각주에 명시되어 있다.

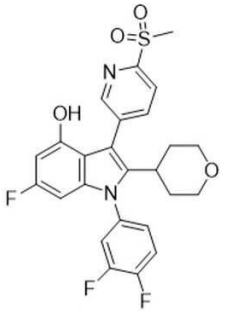
[2341] *[표 13] 화합물 **244~250**에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	방법	^{1}H NMR; ***LCMS m/z*** $[M+H]^+$
244[1]		**S3** 으로부터 방법은 각주 참조.	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD3OD) δ 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.14 (m, 2H), 6.25 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.70 (m, 4H), 3.58 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.80 - 1.49 (m, 4H). LCMS *m/z* 529.14 $[M+H]^+$
245[2]		**S3** 으로부터 화합물 **9**의 경우	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD3OD) δ 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.15 (ddd, J = 10.0, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.23 - 6.10 (m, 1H), 6.00 - 5.87 (m, 1H), 3.70 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 5H), 2.73 (tt, J = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 1.55 (qd, J = 12.4, 11.8, 4.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H). LCMS *m/z* 501.99 $[M+H]^+$
246[2]		**S3** 으로부터 화합물 **9**의 경우	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD3OD) δ 7.82 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 2H), 2.71 (td, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.45 (d, J = 13.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 503.13 $[M+H]^+$

[2342]

화합물	구조	방법	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$
247[2]		**S3** 으로부터 화합물 **9** 의 경우	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.12 - 7.99 (m, 2H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (td, J = 9.4, 8.3, 5.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.34 - 6.21 (m, 1H), 6.16 - 6.01 (m, 1H), 3.82 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 2.86 (td, J = 10.4, 9.0, 5.2 Hz, 1H), 2.16 - 1.97 (m, 3H), 1.63 (s, 3H). LCMS *m/z* 544.93 [M+H]$^+$
248[3]		**S3** 으로부터방법은 각주 참조.	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 5.96 (ddd, J = 9.4, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.06 (ddd, J = 14.8, 10.9, 2.8 Hz, 2H), 2.79 - 2.60 (m, 1H), 1.67 - 1.34 (m, 5H). LCMS *m/z* 485.13 [M+H]$^+$
249[2]		**S3** 으로부터 화합물 **9** 의 경우	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.65 - 9.56 (m, 1H), 7.80 - 7.58 (m, 3H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 6.27 - 5.97 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 5H), 2.74 (tt, J = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 1.51 (td, J = 11.7, 10.5, 4.4 Hz, 4H). LCMS *m/z* 517.21 [M+H]$^+$

[2343]

화합물	구조	방법	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$
250[2]		**S3** 으로부터 화합물 **9**	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.53 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 7.19 (dt, J = 9.7, 8.6 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 10.0, 6.9, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.4, 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.06 - 5.90 (m, 1H), 5.76 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 4H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.61 (tt, J = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 1.44 - 1.29 (m, 4H). LCMS *m/z* 503.04 [M+H]$^+$

[2344]

[2345] [1] **S3**을 (2-플루오로-4-메톡시카르보닐-페닐)보론산과 스즈키 커플링시켜 제조함. 생성된 중간체를 실온에서 디클로로메탄 중 HATU, DIPEA를 사용하여 에탄올아민과 커플링시켰다.

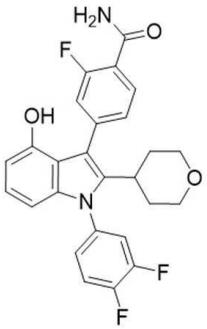
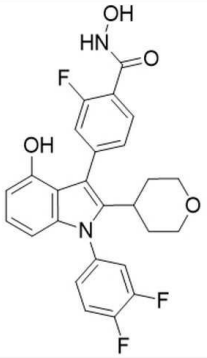
[2346] [2] 에스테르 가수분해 단계는 필요하지 않다.

[2347] [3] **S3**을 (4-시아노-2-플루오로-페닐)보론산과 스즈키 커플링시켜 제조함. 니트릴기를 H_2O_2 및 K_2CO_3으로 산화시켜 4-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]-3-플루오로-벤즈아미드를 수득하였다. 수소화 분해를 통해 생성물을 수득하였다.

[2348] ***화합물 251 및 화합물 252***

[2349] 화합물 **251** 및 **252**(표 14)는 화합물 **4**를 암모니아 및 하이드록실아민과 각각 HATU 커플링시켜 제조하였다.

[2350] *[표 14]화합물 **251~252**에 대한 구조 및 물리화학적 데이터*

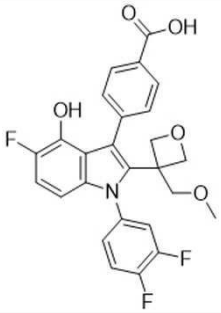
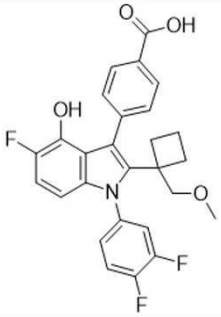
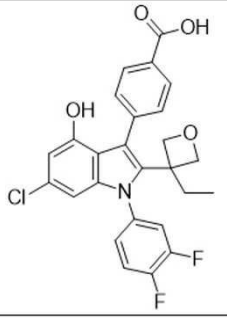
화합물	구조	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
251		^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.2, 7.7 Hz, 1H), 6.41 (ddd, J = 21.7, 8.0, 0.8 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 1H), 1.84 - 1.62 (m, 4H). LCMS *m/z* 467.31 $[M+H]^+$
252		^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.72 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 1H), 6.39 (ddd, J = 21.0, 8.0, 0.8 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 1.71 (dt, J = 23.2, 8.5 Hz, 4H). LCMS *m/z* 483.24 $[M+H]^+$

[2351]

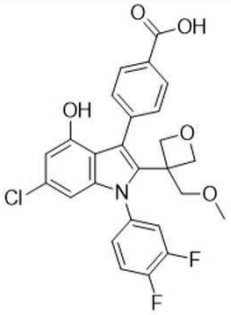
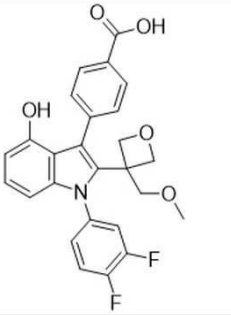
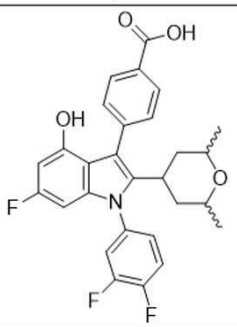
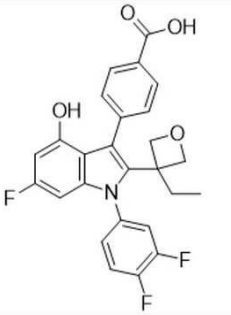
[2352] ***화합물 253~278***

[2353] 화합물 **253~278**(표 15)은 화합물 **146**의 제조에서 기술된 바와 같이 적절한 이치환된 알킨 및 아닐린 아릴 할로겐화물로부터 제조하였다. 이 제조에 대한 모든 예외는 표 각주에 명시되어 있다.

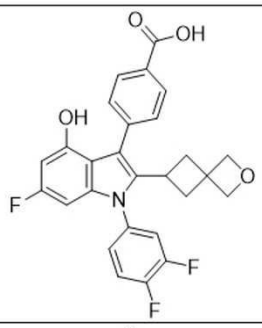
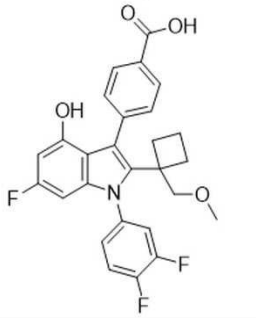
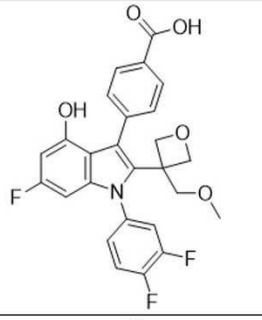
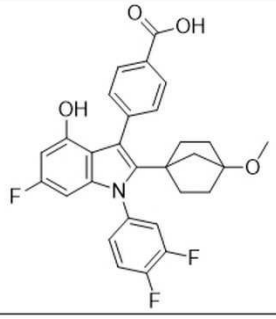
[2354] *[표 15] 화합물 253~278에 대한 구조 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
253		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.84 (ddd, J = 11.2, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.45 (dq, J = 7.4, 3.1, 2.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H). LCMS *m/z* 484.23 $[M+H]^+$
254		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 9.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.84 (ddd, J = 10.8, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 2.01 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 468.26 $[M+H]^+$
255		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 3H), 7.41 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.45 - 1.26 (m, 3H). LCMS *m/z* 482.02 $[M+H]^+$
256		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (ddd, J = 10.3, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 6.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.99 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 484.27 $[M+H]^+$

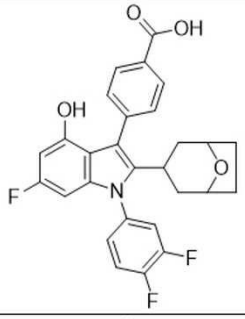
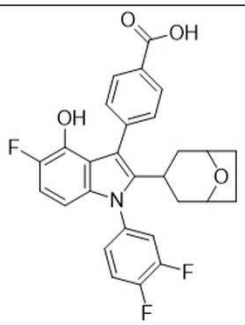
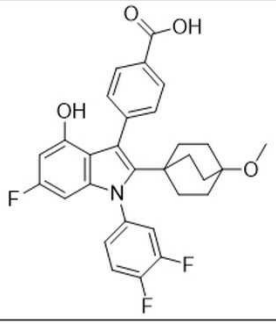
[2355]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
257		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.85 (ddd, J = 11.2, 7.3, 2.6 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.45 (dt, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H). LCMS *m/z* 500.25 [M+H]$^+$
258		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.82 (ddd, J = 11.0, 7.3, 2.6 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 6.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 12.6, 5.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H). LCMS *m/z* 466.23 [M+H]$^+$
259		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD3OD) δ 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.20 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.75 (m, 1H), 1.61 - 1.43 (m, 2H), 1.16 (q, J = 12.3, 11.9 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 7.3 Hz, 6H). LCMS *m/z* 496.24 [M+H]$^+$
260		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.83 (ddd, J = 11.1, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 10.4, 8.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 6.27 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 27.7, 5.7 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.99 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 468.26 [M+H]$^+$

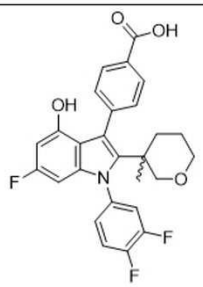
[2356]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
261[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 4H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 6.21 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.64 (p, J = 9.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.85 (t, J = 10.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 480.2 $[M+H]^+$
262		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 7.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.56 - 1.35 (m, 3H). LCMS *m/z* 482.29 $[M+H]^+$
263		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.82 (ddd, J = 11.2, 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H). LCMS *m/z* 484.18 $[M+H]^+$
264		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.77 (ddd, J = 11.1, 7.3, 2.6 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.48 - 1.21 (m, 8H). LCMS *m/z* 508 $[M+H]^+$

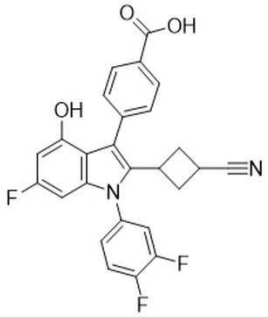
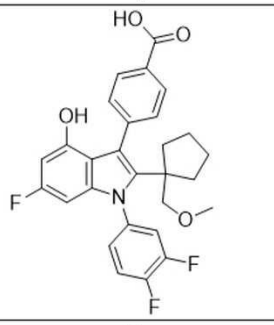
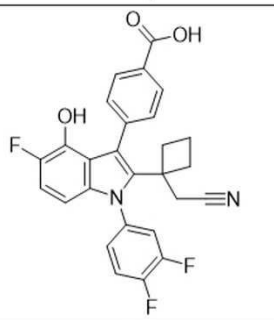
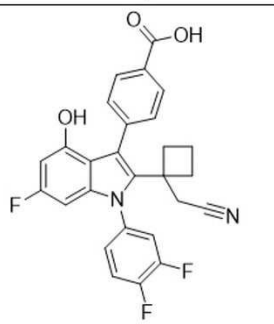
[2357]

화합물	구조	**^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$**
265		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.80 (ddd, J = 11.1, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 10.4, 8.9 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 6.18 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.21 (m, 5H), 1.55 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.09 - 1.03 (m, 2H). LCMS *m/z* 482 $[M+H]^+$
266		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.24 (m, 5H), 6.19 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.22 (tt, J = 12.7, 4.7 Hz, 1H), 1.90 - 1.71 (m, 4H), 1.50 - 1.32 (m, 4H). LCMS *m/z* 494.17 $[M+H]^+$
267		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 9.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.83 (ddd, J = 10.6, 7.4, 2.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.22 - 3.01 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 4H), 1.39 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.28 - 1.11 (m, 2H). LCMS *m/z* 494.25 $[M+H]^+$
268		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 - 7.40 (m, 4H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 5H), 1.51 - 1.47 (m, 1H), 1.46 - 1.40 (m, 5H). LCMS *m/z* 522.28 $[M+H]^+$

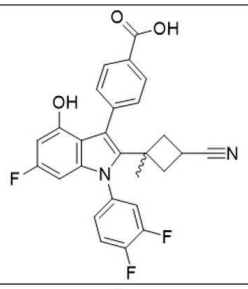
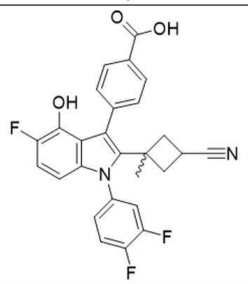
[2358]

화합물	구조	**^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$**
269		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.68 (dt, J = 10.4, 8.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 3H), 6.20 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.95 (ddd, J = 9.7, 5.3, 2.2 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 9.3, 4.9 Hz, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 11.0, 7.9 Hz, 1H), 1.82 (dq, J = 21.8, 10.3 Hz, 1H), 1.45 - 1.36 (m, 3H), 1.18 - 1.07 (m, 1H). LCMS *m/z* 468.23 [M+H]$^+$
270		LCMS *m/z* 482 [M+H]$^+$
271		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 9.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.84 (dtd, J = 13.8, 7.4, 7.0, 3.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 6.18 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.95 - 5.88 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 11.0, 7.8 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 19.3, 8.9 Hz, 1H), 1.50 - 1.30 (m, 3H), 1.03 (dd, J = 15.0, 11.0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 494.2 [M+H]$^+$
272		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.87 - 7.62 (m, 2H), 7.51 (ddt, J = 8.6, 6.8, 1.5 Hz, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 11.7, 6.2 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.46 - 1.30 (m, 1H), 1.25 (d, J = 3.3 Hz, 5H). LCMS *m/z* 482.23 [M+H]$^+$

[2359]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
273[2]		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 4H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.30 (p, J = 9.4 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.14 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H). LCMS *m/z* 463.37 $[M+H]^+$
274		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.73 (ddd, J = 11.4, 7.4, 2.6 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 7.54 (ddt, J = 10.2, 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 1.55 - 1.15 (m, 8H). LCMS *m/z* 496.22 $[M+H]^+$
275		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 2.32 (dq, J = 20.8, 10.3 Hz, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.60 (dt, J = 12.1, 9.4 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H). LCMS *m/z* 477.29 $[M+H]^+$
276		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 6.38 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 1.91 (dt, J = 19.2, 9.6 Hz, 1H), 1.71 (q, J = 9.9 Hz, 1H), 1.63 - 1.44 (m, 2H). LCMS *m/z* 477.29 $[M+H]^+$

[2360]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
277		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 6.19 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 2H). LCMS *m/z* 477.1 $[M+H]^+$
278		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.58 (q, J = 11.8 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.61 - 1.53 (m, 2H). LCMS *m/z* 477.24 $[M+H]^+$

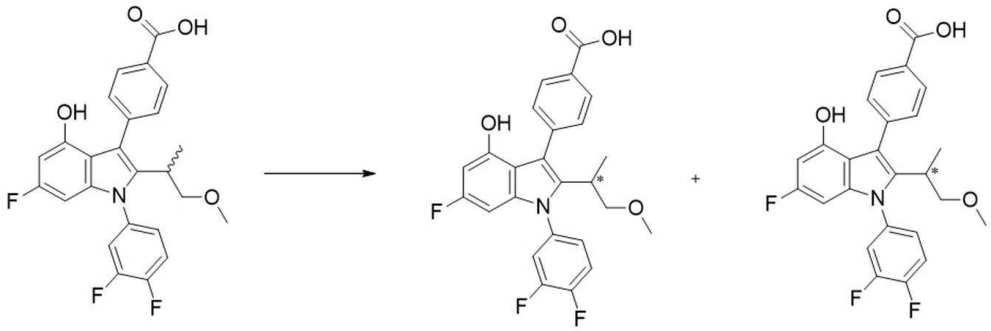
[2361]

[2362] [1] 화합물 **261**은 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-3-요오드-2-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)인돌로부터 스즈키 커플링에 의해 제조하였다.

[2363] [2] 화합물 **273**은 3-[4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-3-요오드-인돌-2-일]시클로부탄카르보니트릴로부터 스즈키 커플링에 의해 제조하였다.

[2364] ***화합물 279 및 화합물 280***

[2365] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1-메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 [거울상이성질체-1](**279**) 및 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1-메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 [거울상이성질체]-2(**280**)*



[2366]

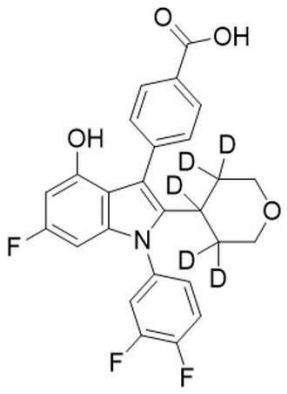
[2367] 화합물 **279** 및 **280**은 SFC에 의해 화합물 **170**을 그의 구성 이성질체로 분리하여 제조하였다. 컬럼: Daicel Chiralpak ® OJ-H. 이동상: 10% MeOH(5 mM 암모니아 함유), 90% 이산화탄소. 화합물 **279**는 제1 용리 피크였다. 화합물 **280**은 제2 용리 피크였다.

[2368] **화합물 279.** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.08 (ddd, J = 9.6, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 3.18 - 2.98 (m, 6H), 0.97 (dd, J = 6.6, 3.6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 456 $[M+H]^+$

[2369] **화합물 280.** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.08 (ddd, J = 9.6, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 3.18 - 2.98 (m, 6H), 0.97 (dd, J = 6.6, 3.6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 456 $[M+H]^+$

[2370] ***화합물 281***

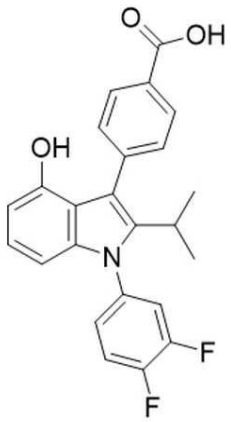
[2371] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-(3,3,4,5,5-펜타중수소테트라하이드로피란-4-일)인돌-3-일]벤조산 (**281**)*

[2372] 

[2373] 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-하이드록시-2-(3,3,4,5,5-펜타중수소테트라하이드로피란-4-일)인돌-3-일]벤조산(9 mg, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.80 (ddd, J = 11.1, 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 11.5, 5.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 473.0 $[M+H]^+$

[2374] ***화합물 282***

[2375] *4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]벤조산 (**282**)*

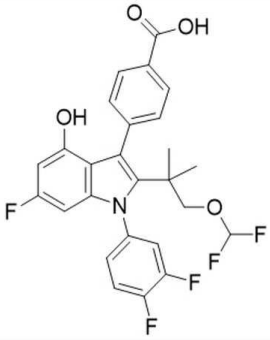
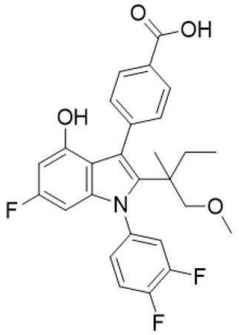
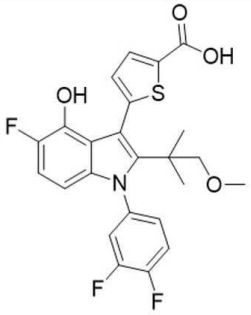
[2376] 

[2377] 화합물 **282**는 화합물 **1**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 4-벤질옥시-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-요오드-2-이소프로필-인돌 및 (4-벤질옥시카르보닐페닐)보론산으로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.69 (dt, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 1H), 6.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 - 6.35 (m, 1H), 6.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.98 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.10 - 0.89 (m, 6H). LCMS *m/z* 408.32 $[M+H]^+$

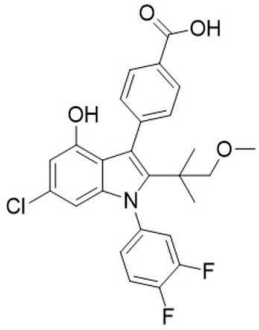
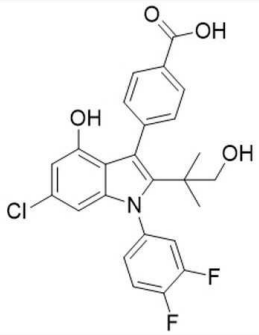
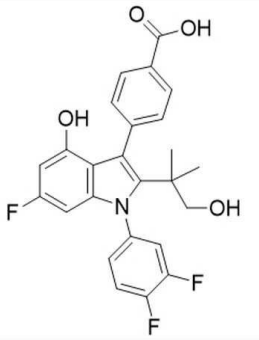
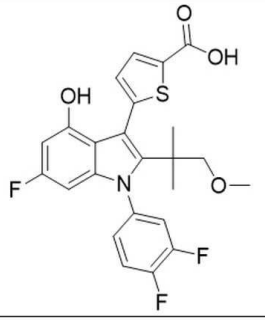
[2378] ***화합물 283~290***

[2379] 화합물 **283~290**(표 16)은 화합물 **146**의 제조에 대해 기술된 절차에 따라 적절한 알킨과 아릴 아닐린 간의 라록 인돌 고리화에 의해 제조하였다. 변형은 표 각주의 참조에 있다.

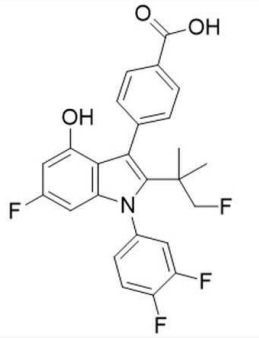
[2380] *[표 16]화합물 **283~290**에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
283[1]		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.77 - 7.63 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 0.99 (s, 6H). LCMS *m/z* 506.23 $[M+H]^+$
284		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.73 - 7.55 (m, 2H), 7.45 (ddt, J = 7.7, 6.5, 1.6 Hz, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 6.11 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 16.7, 9.1 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.89 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 1.41 (dt, J = 15.1, 7.8 Hz, 1H), 1.17 - 1.06 (m, 1H), 0.86 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 0.70 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 484.25 $[M+H]^+$
285		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.03 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H). LCMS *m/z* 476 $[M+H]^+$

[2381]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
286[2]		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 1.06 (d, J = 2.5 Hz, 6H). LCMS *m/z* 486.21 [M+H]$^+$
287[3]		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4/ CDCl3) δ 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 1.01 (s, 6H). LCMS *m/z* 472.29 [M+H]$^+$
288[3]		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.17 (dt, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 5.83 (ddd, J = 8.7, 6.3, 2.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 0.97 (d, J = 3.5 Hz, 6H). LCMS *m/z* 456.24 [M+H]$^+$
289[2]		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.99 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.81 - 7.64 (m, 2H), 7.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.04 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 1.07 (s, 6H). LCMS *m/z* 476 [M+H]$^+$

[2382]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
290		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.68 (q, J = 9.2, 8.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 6.15 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 47.5 Hz, 2H), 0.99 (s, 6H). LCMS *m/z* 458.26 [M+H]$^+$

[2383]

[2384] 1. C185의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 알코올에 따라 CF_2기를 첨가하였다.

[2385] 2. C229와의 라록 인돌 고리화

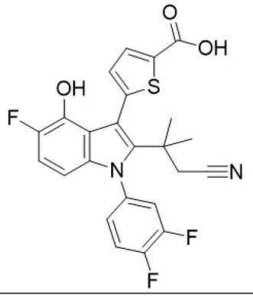
[2386] 3. C222 라록 인돌 고리화

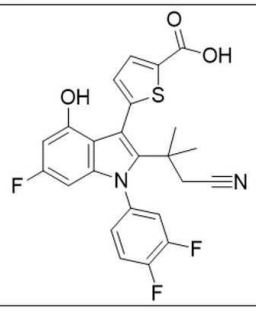
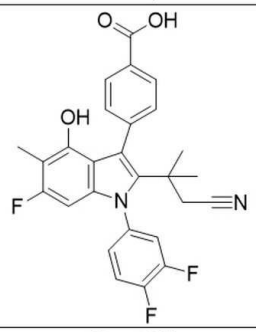
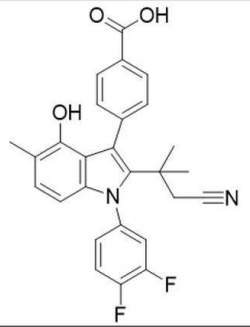
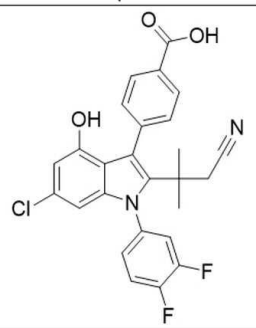
[2387] ***화합물 291~301***

[2388] 화합물 91~301은 화합물 17의 제조에 대해 기술된 방법에 따라 라록 인돌 고리화에 의해 제조하였다.

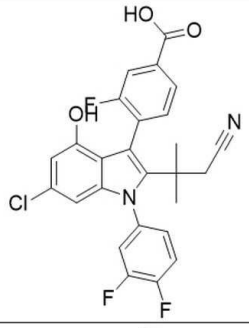
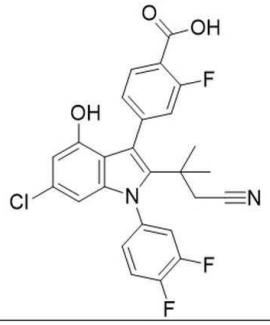
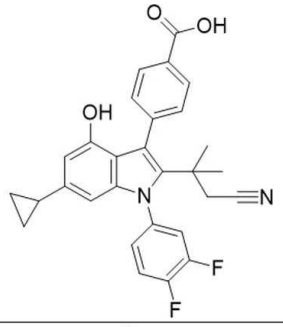
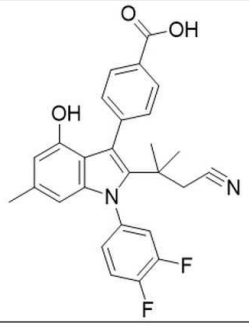
[2389] *[표 17]화합물 **291~301**에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

[2390]

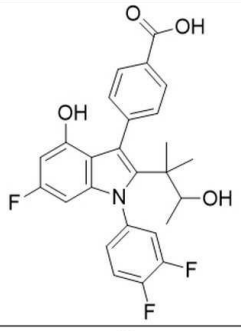
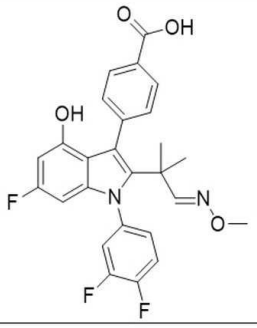
화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
291		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.18 (s, 1H), 9.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (dt, J = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 1.24 (s, 6H). LCMS *m/z* 471 $[M+H]^+$

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
292		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.19 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.66 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.13 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.62 (s, 2H), 1.22 (s, 6H). LCMS *m/z* 471 [M+H]$^+$
293		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.08 - 8.02 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 5.90 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 4H), 1.23 (d, J = 2.9 Hz, 7H). LCMS *m/z* 479.31 [M+H]$^+$
294		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.12 - 7.99 (m, 2H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.25 (d, J = 2.8 Hz, 7H). LCMS *m/z* 461.27 [M+H]$^+$
295		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4/ CDCl3) δ 8.13 - 8.03 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 2H), 1.25 (d, J = 3.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 481.16 [M+H]$^+$

[2391]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
296		^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 10.7 Hz, 4H), 7.39 (d, J = 31.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.64 - 2.44 (m, 2H), 1.27 (s, 9H). LCMS *m/z* 499 [M+H]$^+$
297		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25 (s, 1H), 9.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.72 (dtd, J = 10.5, 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 6.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 2.8, 1.7 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 1.15 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 6H). LCMS *m/z* 499.19 [M+H]$^+$
298		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.57 (ddd, J = 8.1, 3.9, 1.7 Hz, 3H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 6.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 1.76 (ddd, J = 13.5, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 2.9 Hz, 7H), 0.86 - 0.76 (m, 2H), 0.53 - 0.44 (m, 2H). LCMS *m/z* 487.21 [M+H]$^+$
299		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.62 - 7.44 (m, 4H), 7.34 (q, J = 4.1 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.92 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.23 (d, J = 3.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 461.32 [M+H]$^+$

[2392]

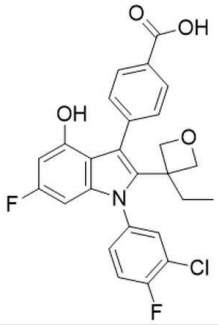
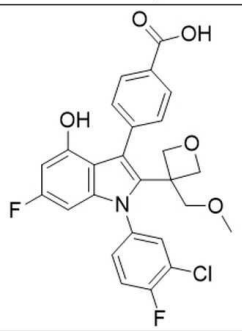
화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
300		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.10 (tdd, J = 5.5, 2.7, 1.6 Hz, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.34 - 7.05 (m, 3H), 6.18 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.85 - 5.76 (m, 1H), 3.90 (dp, J = 6.4, 3.5, 3.1 Hz, 1H), 0.96 (td, J = 6.4, 2.7 Hz, 6H), 0.88 (q, J = 3.8, 3.3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 470.24 [M+H]$^+$
301		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.14 (ddd, J = 10.0, 6.9, 2.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.17 (d, J = 1.9 Hz, 6H). LCMS *m/z* 483.19 [M+H]$^+$

[2393]

[2394] ***화합물 302~303***

[2395] 화합물 **302** 및 **303**(표 18)은 적절한 아릴 아닐린 및 이치환된 알킨을 사용하여 라록 인돌 고리화 방법에 의해 제조하였다.

[2396] *[표 18] 화합물 **302~303**에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

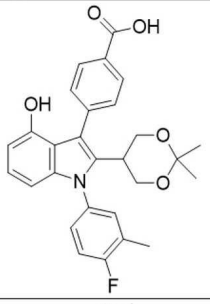
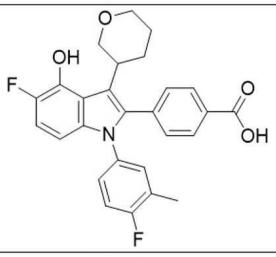
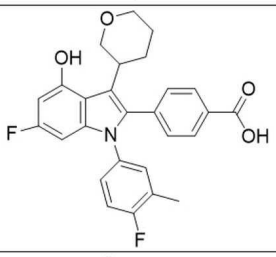
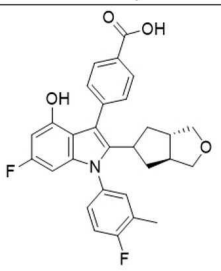
화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
302		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 3H), 7.64 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 484.23 [M+H]$^+$
303		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.99 - 7.83 (m, 3H), 7.71 - 7.51 (m, 4H), 6.30 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 14.5, 5.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H). LCMS *m/z* 500.11 [M+H]$^+$

[2397]

[2398] ***화합물 304~376***

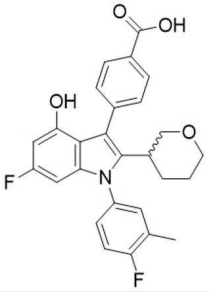
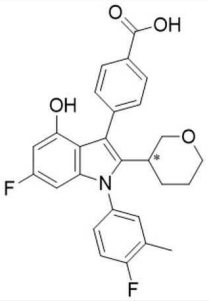
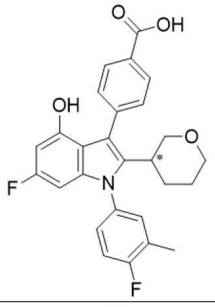
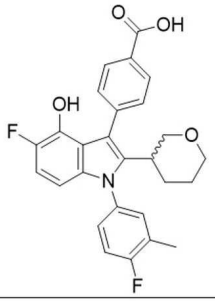
[2399] 화합물 **304~376**(표 19)은 적절한 이치환된 알킨 및 아닐린을 사용하여 라록 인돌 고리화 방법에 의해 제조하였다.

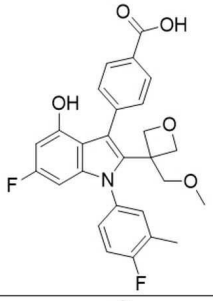
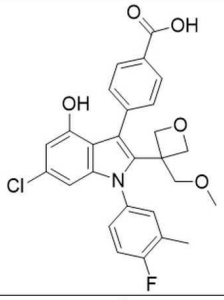
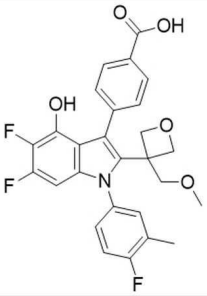
[2400] *[표 19] 화합물 304~376에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
304		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD3OD) δ 8.22 - 8.10 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.28 - 7.14 (m, 3H), 6.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 2H), 3.92 (td, J = 11.7, 7.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.38 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 6H). LCMS *m/z* 476.26 [M+H]$^+$
305		LCMS *m/z* 464.32 [M+H]$^+$
306		LCMS *m/z* 464.32 [M+H]$^+$
307		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 6.26 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.99 (dt, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.42 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.34 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.95 - 1.71 (m, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.27 (ddd, J = 19.1, 11.7, 7.1 Hz, 1H). LCMS *m/z* 490.24 [M+H]$^+$

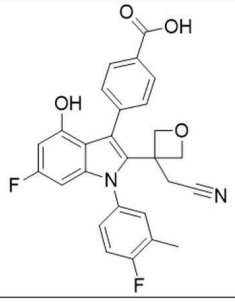
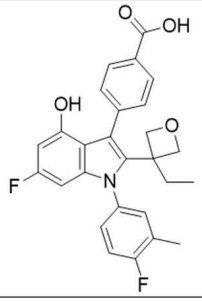
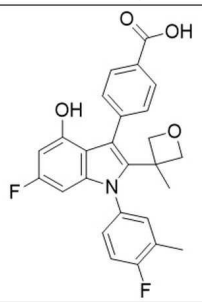
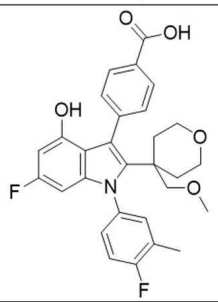
[2401]

[2402]

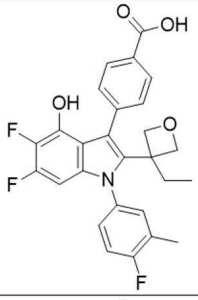
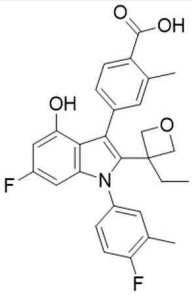
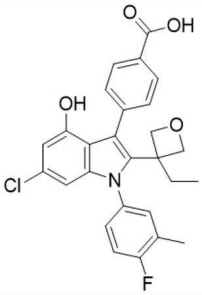
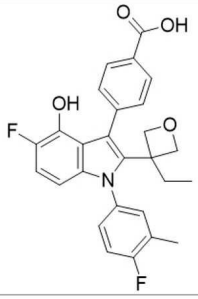
화합물	구조	**^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$**
308		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 - 7.25 (m, 2H), 6.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.1, 6.7 Hz, 0H), 3.82 - 3.51 (m, 2H), 3.13 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.88 - 2.67 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.47 - 1.17 (m, 3H). LCMS *m/z* $[M+H]^+$
309		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.28 (m, 2H), 6.22 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.13 (td, J = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 25.1, 13.2 Hz, 3H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.37 (d, J = 13.9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 464.28 $[M+H]^+$
310		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.26 (m, 2H), 6.22 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.79 - 3.56 (m, 3H), 3.13 (td, J = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 2.94 - 2.60 (m, 2H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.47 - 1.29 (m, 1H), 0.93 - 0.82 (m, 1H). LCMS *m/z* $[M+H]^+$
311		LCMS *m/z* 464.32 $[M+H]^+$

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
312		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 6.28 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.0, 5.9 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 480.22 $[M+H]^+$
313		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 9.8, 5.9 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 480.22 $[M+H]^+$
314		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 17.9, 7.9 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.36 (dd, J = 11.3, 5.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.65 (dd, J = 11.1, 5.9 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H). LCMS *m/z* 496.24 $[M+H]^+$
315		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 6.15 (dd, J = 10.5, 5.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 10.5, 5.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 498.27 $[M+H]^+$

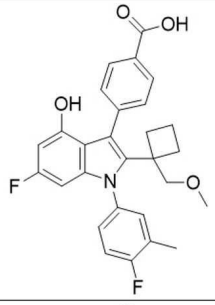
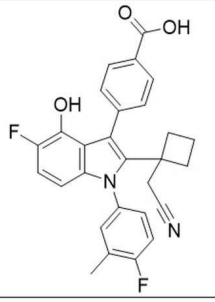
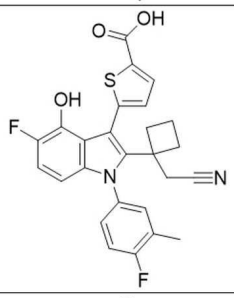
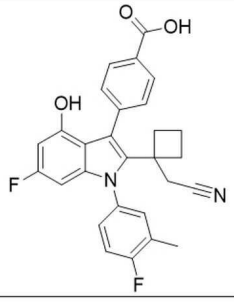
[2403]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
316		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.6, 4.5, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 475.31 $[M+H]^+$
317		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 6.25 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 18.8, 5.8 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 3H), 1.98 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 464.21 $[M+H]^+$
318		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 6.32 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 8.3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 450 $[M+H]^+$
319		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 3H), 6.10 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.71 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 3H). LCMS *m/z* 508.38 $[M+H]^+$

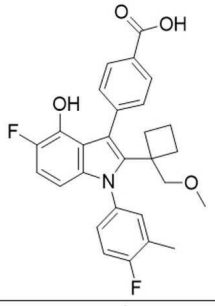
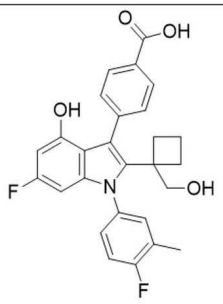
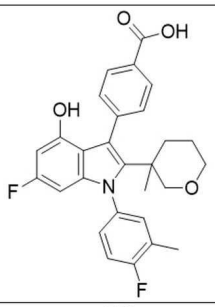
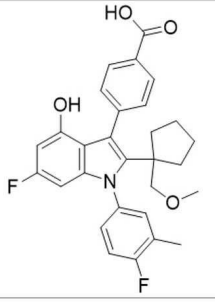
[2404]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
320		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 6.13 (dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 17.5, 5.8 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.98 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 482.16 $[M+H]^+$
321		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.24 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.97 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 478.31 $[M+H]^+$
322		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.99 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 480.22 $[M+H]^+$
323		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 9.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.0, 6.2 Hz, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 13.0, 5.8 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 464.25 $[M+H]^+$

[2405]

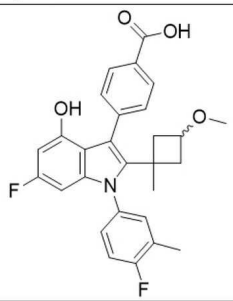
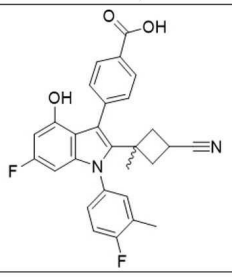
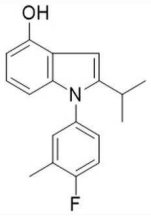
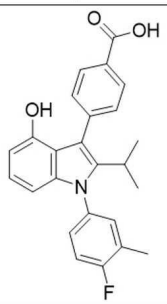
화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
324		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 - 7.17 (m, 3H), 6.15 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 3H). LCMS *m/z* 478.29 [M+H]$^+$
325		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.05 - 7.91 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.28 (dd, J = 12.7, 6.8 Hz, 2H), 1.64 - 1.35 (m, 4H). LCMS *m/z* 473.28 [M+H]$^+$
326		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.18 (m, 4H), 6.86 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.47 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.98 (dd, J = 18.4, 8.8 Hz, 1H), 1.73 - 1.47 (m, 3H). LCMS *m/z* 479.19 [M+H]$^+$
327		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.11 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 1.86 (h, J = 9.7 Hz, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 2H). LCMS *m/z* 473.25 [M+H]$^+$

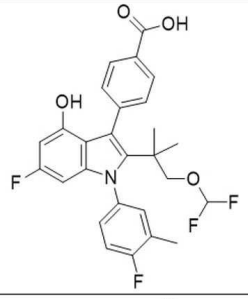
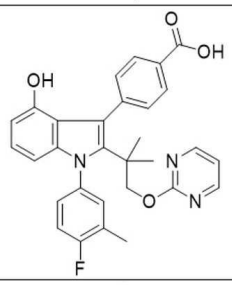
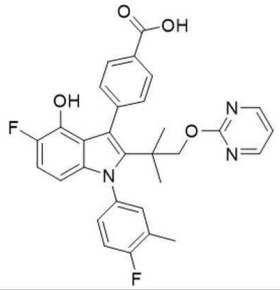
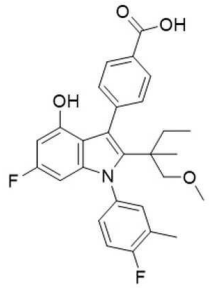
[2406]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
328		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 6.86 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.45 - 1.39 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 2H). LCMS *m/z* 478.24 [M+H]$^+$
329		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.87 (q, J = 10.5 Hz, 2H), 1.67 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 1.44 - 1.21 (m, 3H). LCMS *m/z* 464.23 [M+H]$^+$
330		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.90 (dq, J = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 6.13 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.27 (m, 3H), 2.86 (dd, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.30 - 1.14 (m, 5H). LCMS *m/z* 478.27 [M+H]$^+$
331		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.20 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.51 - 1.19 (m, 8H). LCMS *m/z* 492.26 [M+H]$^+$

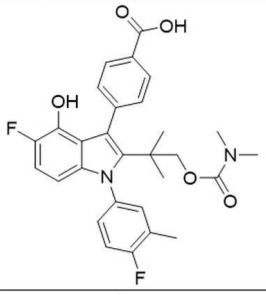
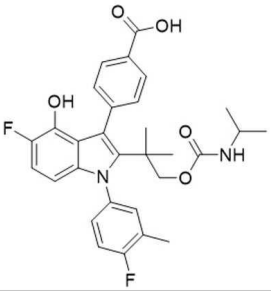
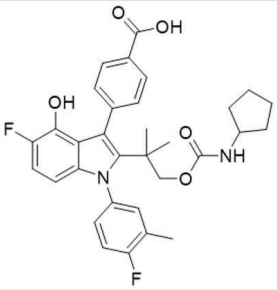
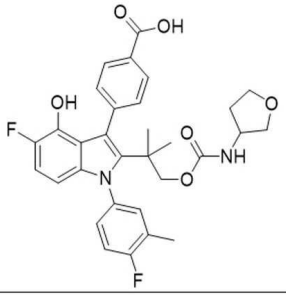
[2407]

[2408]

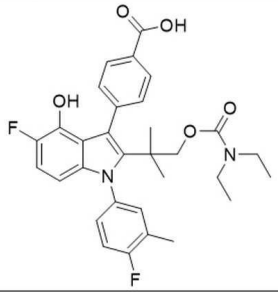
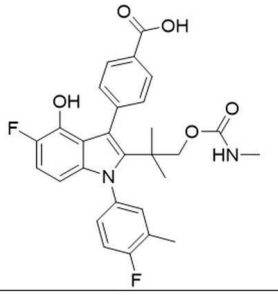
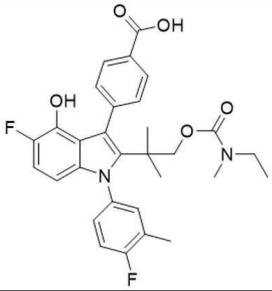
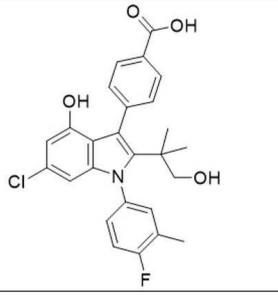
화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
332		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.12 - 7.97 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 9.1, 6.0 Hz, 2H), 7.25 - 7.01 (m, 3H), 6.22 (dt, J = 10.8, 4.1 Hz, 1H), 6.07 - 5.90 (m, 1H), 3.58 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.08 - 2.88 (m, 3H), 2.41 - 2.25 (m, 3H), 1.78 (dt, J = 19.4, 7.7 Hz, 2H), 1.64 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 3H). LCMS *m/z* 478.15 $[M+H]^+$
333		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 6.20 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.66 (t, J = 8.0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 473.32 $[M+H]^+$
334		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 7.46 - 7.14 (m, 3H), 6.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.40 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.06 - 2.67 (m, 1H), 2.32 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 284.3 $[M+H]^+$
335		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 6.82 (td, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.98 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 3H), 1.01 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 404.27 $[M+H]^+$

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
336		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 6.48 - 6.07 (m, 2H), 5.75 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 502.27 [M+H]$^+$
337		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.44 (tt, J = 5.3, 2.3 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 8.5, 3.6 Hz, 2H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.38 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 1H), 6.97 (q, J = 4.8, 3.8 Hz, 1H), 6.89 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 - 2.13 (m, 3H), 1.36 - 1.13 (m, 6H). LCMS *m/z* 512.26 [M+H]$^+$
338		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.52 - 8.36 (m, 2H), 8.03 - 7.91 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 8.0, 4.2 Hz, 2H), 7.09 (ddd, J = 11.6, 7.5, 2.8 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 4.9, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 13.7, 7.4, 2.8 Hz, 1H), 6.06 (dt, J = 8.9, 3.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 2.22 (p, J = 6.1, 5.0 Hz, 3H), 1.25 (td, J = 8.6, 7.8, 4.3 Hz, 6H). LCMS *m/z* 530.26 [M+H]$^+$
339		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 9.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 8.4, 4.0, 1.9 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.22 (m, 3H), 6.09 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 19.5, 9.0 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.86 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.10 (dt, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 0.72 - 0.65 (m, 3H). LCMS *m/z* 480.25 [M+H]$^+$

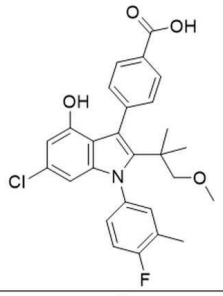
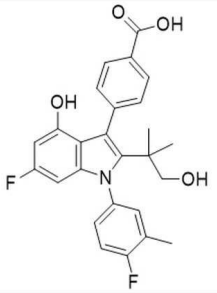
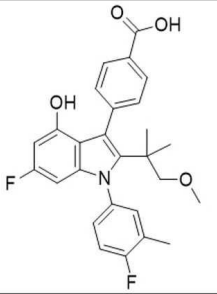
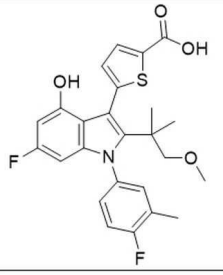
[2409]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
340		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 - 7.73 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.12 - 6.96 (m, 3H), 6.66 (dd, J = 11.0, 8.9 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.19 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 5.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 523.29 $[M+H]^+$
341		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.13 - 8.00 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.12 (m, 3H), 6.88 - 6.72 (m, 1H), 6.07 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.38 (p, J = 1.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 3.6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 537.26 $[M+H]^+$
342		LCMS *m/z* 563.26 $[M+H]^+$
343		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 - 6.93 (m, 3H), 6.62 (dd, J = 10.9, 8.9 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.68 (dq, J = 35.8, 7.8 Hz, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.45 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.02 (dt, J = 14.8, 7.4 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 3.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 565.29 $[M+H]^+$

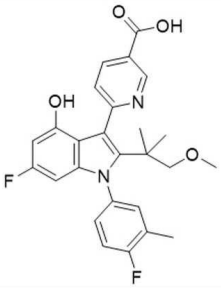
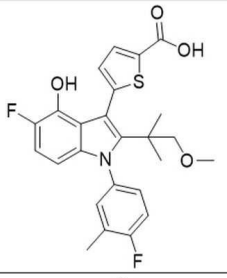
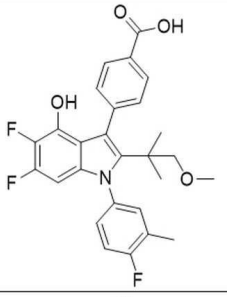
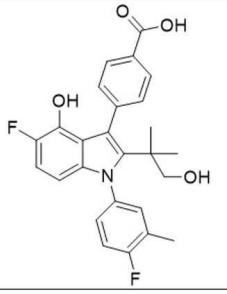
[2410]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
344		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.81 (m, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 2H), 7.41 - 7.20 (m, 3H), 6.83 (dd, J = 11.1, 8.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.73 - 3.52 (m, 2H), 2.29 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.17 - 0.73 (m, 12H). LCMS *m/z* 551.25 [M+H]$^+$
345		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.18 (dd, J = 8.1, 5.3 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 17.9, 8.2 Hz, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 10.7, 8.9 Hz, 2H), 6.15 - 6.11 (m, 1H), 3.45 (d, J = 55.7 Hz, 3H), 2.38 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.09 (s, 6H). LCMS *m/z* 509.18 [M+H]$^+$
346		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.09 - 6.90 (m, 3H), 6.63 (dd, J = 11.0, 8.9 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.19 (p, J = 1.6 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 16.0 Hz, 3H), 2.17 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 5.6 Hz, 9H). LCMS *m/z* 537.21 [M+H]$^+$
347		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.48 (ddt, J = 10.1, 7.0, 2.2 Hz, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 6.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.89 (s, 6H). LCMS *m/z* 468 [M+H]$^+$

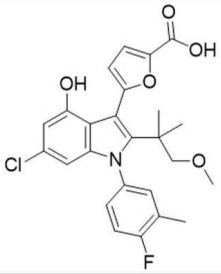
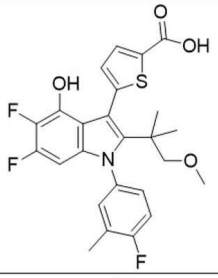
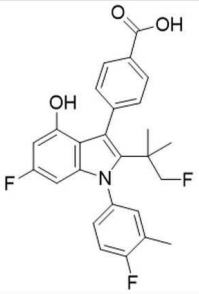
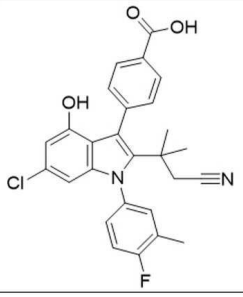
[2411]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
348		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.47 (dq, J = 8.3, 1.8 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 6.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 5.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 482 [M+H]$^+$
349		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD3OD) δ 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 14.5, 6.0 Hz, 2H), 7.20 - 7.01 (m, 1H), 6.19 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.37 - 3.15 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.00 (d, J = 10.5 Hz, 6H). LCMS *m/z* 452.28 [M+H]$^+$
350		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.12 (ddd, J = 12.6, 5.8, 2.2 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.23 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 2.7 Hz, 6H). LCMS *m/z* 466.28 [M+H]$^+$
351		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 17.6, 9.0 Hz, 3H), 7.05 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 1.3 Hz, 6H). LCMS *m/z* 472 [M+H]$^+$

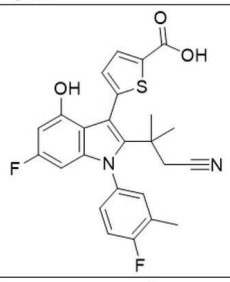
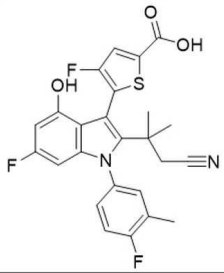
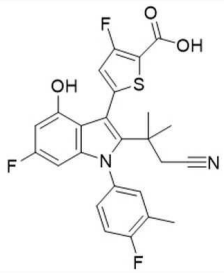
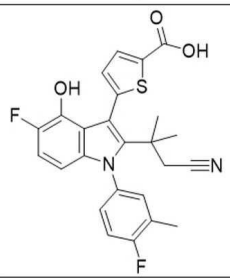
[2412]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
352		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.08 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 6.11 (dd, J = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.41 - 2.34 (m, 3H), 1.05 (d, J = 4.6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 467.3 $[M+H]^+$
353		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 9.15 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 19.4, 10.9 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.15 - 1.06 (m, 6H). LCMS *m/z* 472 $[M+H]^+$
354		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.26 (m, 3H), 5.91 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 5.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 484 $[M+H]^+$
355		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.70 (m, 2H), 7.67 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 2H), 6.80 (dd, J = 11.1, 8.9 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 19.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 452.24 $[M+H]^+$

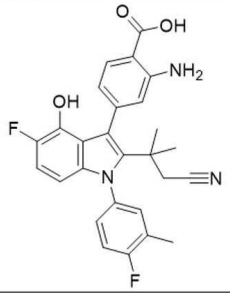
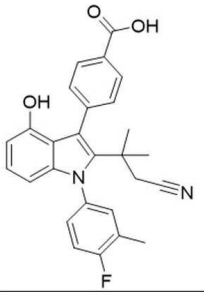
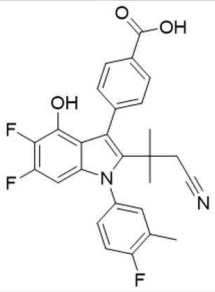
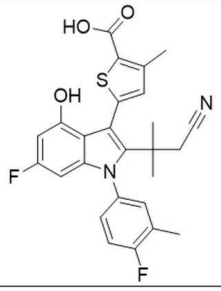
[2413]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
356		LCMS *m/z* 472 [M+H]$^+$
357		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9.86 (s, 1H), 7.58 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 18.9, 10.5 Hz, 3H), 7.04 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 10.6, 5.8 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 6H). LCMS *m/z* 490 [M+H]$^+$
358		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 12.91 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.13 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.8, 2.1 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 47.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 0.99 (s, 6H). LCMS *m/z* 454.17 [M+H]$^+$
359		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9.61 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 6.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.35 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 3.4 Hz, 6H). LCMS *m/z* 477 [M+H]$^+$

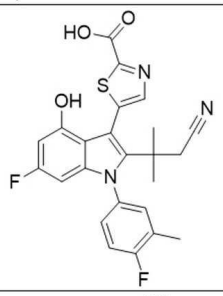
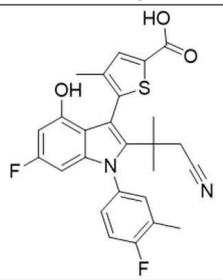
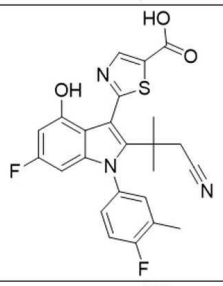
[2414]

화합물	구조	**^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$**
360		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 3H), 7.13 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.22 (s, 6H). LCMS *m/z* 467 $[M+H]^+$
361		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.47 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.81 - 5.73 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.33 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 2.7 Hz, 6H). LCMS *m/z* 485 $[M+H]^+$
362		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 7.56 - 7.27 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.29 - 6.19 (m, 1H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). LCMS *m/z* 485 $[M+H]^+$
363		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.11 (s, 1H), 9.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H). LCMS *m/z* 467 $[M+H]^+$

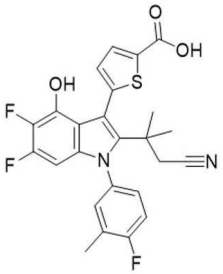
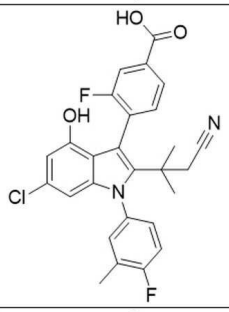
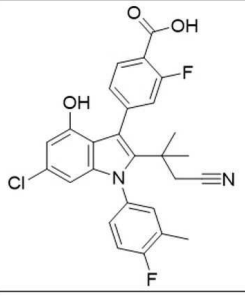
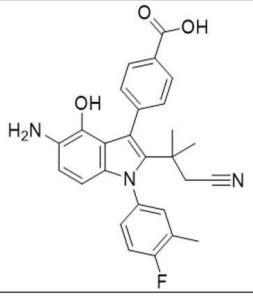
[2415]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
364		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 7.77 - 7.61 (m, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 3H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.75 - 5.69 (m, 1H), 2.53 - 2.52 (m, 2H), 2.33 (t, J = 1.6 Hz, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 6H). LCMS *m/z* 476.34 [M+H]$^+$
365		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.14 (ddt, J = 8.9, 2.8, 1.5 Hz, 2H), 7.78 - 7.62 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.02 - 6.86 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 6.27 - 6.18 (m, 1H), 3.39 (dp, J = 3.3, 1.5 Hz, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 2.38 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.29 - 1.23 (m, 6H). LCMS *m/z* 443.32 [M+H]$^+$
366		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 5.96 (dd, J = 10.6, 5.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 3.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 479 [M+H]$^+$
367		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.34 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 7.7 Hz, 9H). LCMS *m/z* 481 [M+H]$^+$

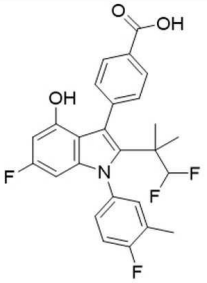
[2416]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
368		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.17 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H). LCMS *m/z* 468 $[M+H]^+$
369		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 9.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 6.20 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (ddd, J = 9.6, 3.8, 2.2 Hz, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.34 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.29 - 1.20 (m, 6H). LCMS *m/z* 481 $[M+H]^+$
370		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 6.28 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.34 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H). LCMS *m/z* 468 $[M+H]^+$
371		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 6.8, 5.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.34 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.22 (s, 6H). LCMS *m/z* 467 $[M+H]^+$

[2417]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
372		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.11 (s, 1H), 10.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.33 (m, 3H), 7.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 10.5, 5.8 Hz, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.34 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H). LCMS *m/z* 485 $[M+H]^+$
373		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (s, 1H), 9.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.7, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 3H), 6.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.35 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 3H), 1.17 (dd, J = 6.2, 4.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 495 $[M+H]^+$
374		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.85 (td, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 4H), 6.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.34 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.15 (dd, J = 7.3, 3.3 Hz, 6H). LCMS *m/z* 495.14 $[M+H]^+$
375		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 - 7.85 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (td, J = 17.3, 16.6, 6.9 Hz, 3H), 6.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.13 (d, J = 3.5 Hz, 6H). LCMS *m/z* 458.26 $[M+H]^+$

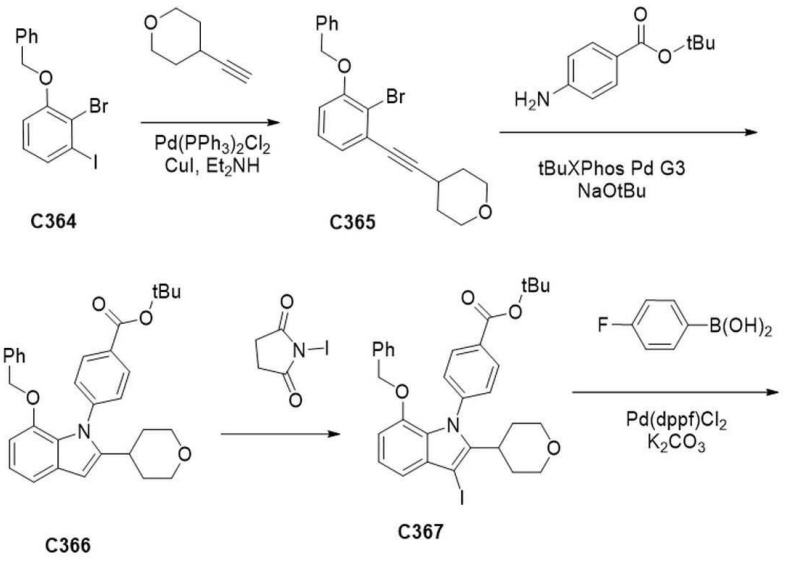
[2418]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
376		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 6.14 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.00 - 5.70 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 0.98 (s, 6H). LCMS *m/z* 472.22 $[M+H]^+$

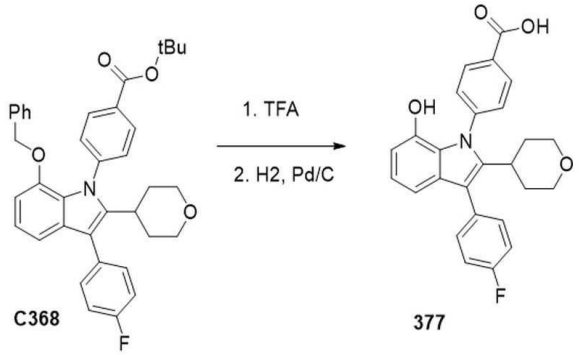
[2419]

[2420] ***화합물 377***

[2421] *4-[3-(4-플루오로페닐)-7-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]벤조산 (**377**)*



[2422]



[2423]

[2424] *단계 1. 4-[2-(3-벤질옥시-2-브로모-페닐)에티닐]테트라하이드로피란(**C365**)의 합성*

[2425] DMF(18 mL) 중 1-벤질옥시-2-브로모-3-요오드-벤젠(3.02 g, 7.375 mmol)의 용액을 N_2를 사용해 5분 동안 버블링시켰다. 그런 다음, 디에틸아민(1.1 mL, 10.63 mmol) 및 4-에티닐테트라하이드로피란(1.06 g, 9.623 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 2분 동안 추가로 버블링하였다. 요오드화 구리(I)(211 mg, 1.108 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(260 mg, 0.3704 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃로 가열하였다. 17시간 후, 혼합물을 EtOAc와 물로 나누었다. 유기층을 분리하고, 염수로 2회 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 0~50% EtOAc/헵탄을 사용하는 80 g isco 컬럼을 사용해 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 2.4 g의 적색 오일을 수득하였다. 4-[2-(3-벤질옥시-2-브로모-페닐)에티닐]테트라하이드로피란(2.4 g, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.83 (ddd, J = 11.5, 5.9, 3.6 Hz, 2H), 3.49 (ddd, J = 11.4, 8.3, 2.9 Hz, 2H), 2.97 (tt, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.62 (dtd, J = 13.3, 8.4, 3.6 Hz, 2H).

[2426] *단계 2. 터트-부틸 4-(7-벤질옥시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일)벤조에이트(**C366**)의 합성*

[2427] 실렌(25 mL) 중 4-[2-(3-벤질옥시-2-브로모-페닐)에티닐]테트라하이드로피란 (1.90 g, 5.118 mmol) 및 터트-부틸 4-아미노벤조에이트(1.2 g, 6.210 mmol)의 용액에 NaOtBu(1.5 g, 15.61 mmol)를 첨가하고, 이어서 tBuXPhos Pd G3(210 mg, 0.2644 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 포화 NH_4Cl 용액으로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 헵탄/아세트산 에틸 0~30%로 용리하는 ISCO(80 g, 골드 컬럼)로 24분에 걸쳐 정제하여 고리화된 생성물을 수득하였다. 터트-부틸 4-(7-벤질옥시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일)벤조

에이트(1.12 g, 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.41 - 7.18 (m, 5H), 7.16 - 6.89 (m, 3H), 6.85 - 6.63 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.75 (ddd, J = 11.6, 6.1, 3.5 Hz, 2H), 3.44 (ddd, J = 11.4, 8.1, 3.0 Hz, 2H), 2.72 (tt, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.47 (dtd, J = 13.4, 8.2, 3.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 484.08 $[M+H]^+$

[2428] *단계 3. 터트-부틸 4-(7-벤질옥시-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일)벤조에이트(C367)의 합성*

[2429] 디클로로메탄(25.0 mL) 중 터트-부틸 4-(7-벤질옥시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일)벤조에이트(1.10 g, 2.275 mmol)의 용액에 N-요오드숙신이미드(540.0 mg, 2.400 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$으로 퀀칭시키고, 디클로로메탄으로 역추출하고, 농축시키고, 건조시키고, 아세트산 에틸/헵탄(18분에 걸쳐 0~60%)으로 용리하는 ISCO(40g 골드 컬럼)를 사용해 정제하여 터트-부틸 4-(7-벤질옥시-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일)벤조에이트를 수득하였다(600 mg, 42%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.02 - 7.84 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.24 - 7.09 (m, 4H), 6.89 - 6.66 (m, 4H), 4.84 (s, 2H), 3.99 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.41 (m, 2H), 1.58 (d, J = 1.7 Hz, 9H), 1.51 (d, J = 13.2 Hz, 2H). LCMS *m/z* 609.96 $[M+H]^+$

[2430] *단계 4. 터트-부틸 4-[7-벤질옥시-3-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]벤조에이트 (C368)*

[2431] 질소로 5분 동안 퍼징한 밀봉된 Teflon 바이알에서, DMF(5 mL) 중 터트-부틸 4-(7-벤질옥시-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일)벤조에이트(350.0 mg, 0.5742 mmol), 탄산칼륨(400.0 mg, 2.894 mmol), (4-플루오로페닐)보론산(96.0 mg, 0.6861 mmol), $PdCl_2$(dppf)(50.0 mg, 0.06123 mmol)에 물(0.8 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 4시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 미정제 혼합물을 아세트산에틸/헵탄(0~45%, 16 CV)으로 용리하는 ISCO(40g 골드 컬럼)를 사용하여 정제하여 터트-부틸 4-[7-벤질옥시-3-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]벤조에이트를 백색 고형분으로서 수득하였다(215 mg, 59%). 터트-부틸 4-[7-벤질옥시-3-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]벤조에이트(215 mg, 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.09 - 7.86 (m, 2H), 7.44 (dt, J = 8.7, 2.8 Hz,2H), 7.25 - 7.16 (m, 6H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 6.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.93 - 3.74 (m, 2H), 3.14 (td, J = 11.9, 1.9 Hz, 2H), 2.78 (tt, J = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.71 (s, 9H), 1.54 (ddd, J = 12.9, 3.7, 1.7 Hz, 2H). LCMS *m/z* 577.97 $[M+H]^+$

[2432] *단계 5. 4-[3-(4-플루오로페닐)-7-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]벤조산(377)의 합성*

[2433] 25℃에서 디클로로메탄(4 mL) 중 터트-부틸 4-[7-벤질옥시-3-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]벤조에이트(215 mg, 0.3722 mmol)의 용액에 1,2,3,4,5-펜타메틸벤젠(280.0 mg, 1.889 mmol)(양이온 소거제) 및 트리플루오로아세트산(1000.0 μL, 12.98 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 생성물을 추가 정제없이 다음 단계로 진행시켰다. 4-[7-벤질옥시-3-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]벤조산(194.0 mg, 74%). LCMS *m/z* 522.01 $[M+H]^+$

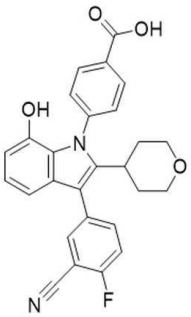
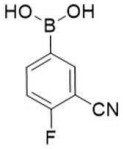
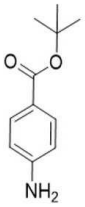
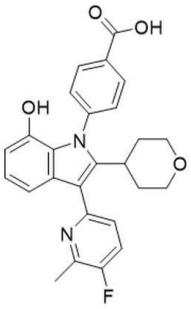
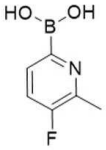
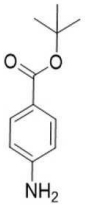
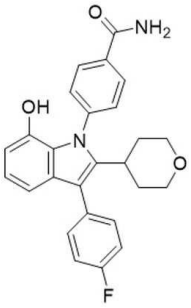
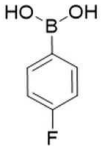
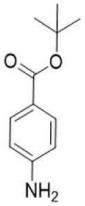
[2434] 질소 하에 탄소 상 팔라듐(0.498 mg, 0.005 mmol)이 담긴 플라스크에 EtOAc(1.75 mL) 중 4-[7-벤질옥시-3-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]벤조산(25 mg, 0.05 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징하고, 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. Pd/C 촉매를 첨가한 다음, 1 mL의 EtOH를 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 실온에서 29시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, Fluorosil® 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. Fluorosil® 패드를 10% EtOH/CH_2Cl_2로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 0~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 순수 분획을 진공에서 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 중화시켰다. 유기상을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켜 9.7 mg 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[3-(4-플루오로페닐)-7-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]벤조산(9.7 mg, 46%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.16 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.10 - 7.91 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.37 - 7.19 (m, 2H), 6.81 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J =

7.5 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.82 - 2.59 (m, 2H), 1.54 (d, J = 8.1 Hz, 4H). LCMS *m/z* 432.23 $[M+H]^+$

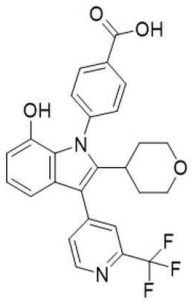
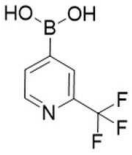
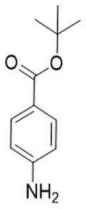
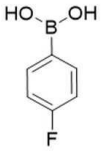
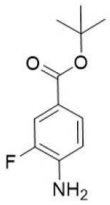
[2435] ***화합물 378~383***

[2436] 화합물 **378~383**(표 20)은 화합물 **377**의 제조에 대해 기술된 바와 같이, 적절한 아민 및 보론산 반응물을 치환하여 제조하였다.

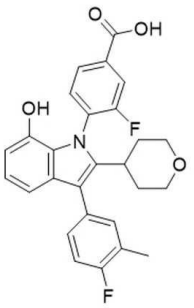
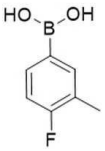
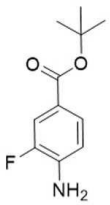
[2437] *[표 20] 화합물 **378~383**에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	보론산	아민	**^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$**
378				^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.23 - 8.07 (m, 2H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 6.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.76 (m, 2H), 3.16 (td, J = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 2.80 (tt, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 1.73 - 1.55 (m, 4H). LCMS *m/z* 457 $[M+H]^+$
379				^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.19 - 8.07 (m, 2H), 7.63 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 6.97 - 6.73 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.14 (td, J = 11.9, 1.9 Hz, 2H), 2.95 - 2.77 (m, 1H), 2.57 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.61 (d, J = 13.0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 447.14 $[M+H]^+$
380[1]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 6.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.45 (ddd, J = 7.6, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J =

[2438]

화합물	구조	보론산	아민	**^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$**
				10.8 Hz, 2H), , 3.10 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.65 (m, 1H), 1.57 (d, J = 17.7 Hz, 4H). LCMS *m/z* 431.04 [M+H]$^+$
381				^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.25 (m, 1H), 1.37 - 0.96 (m, 4H). LCMS *m/z* 483 [M+H]$^+$
382				^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.05 - 7.83 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.25 - 7.03 (m, 2H), 6.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 3.90 - 3.69 (m, 2H), 3.27 - 3.04 (m, 2H), 2.87 - 2.64 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.46 (m, 2H). LCMS *m/z* 450.11 [M+H]$^+$

[2439]

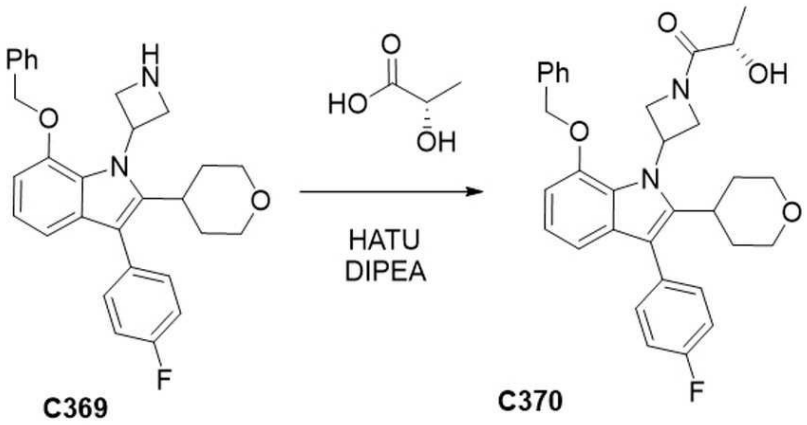
화합물	구조	보론산	아민	**^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$**
383				^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.79 (ddd, J = 23.0, 9.0, 1.8 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 9.6, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 3.75 - 3.58 (m, 2H), 3.05 (tdd, J = 11.8, 4.3, 2.1 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.80 - 1.60 (m, 2H), 1.47 (t, J = 11.7 Hz, 2H). LCMS *m/z* 464.19 [M+H]$^+$

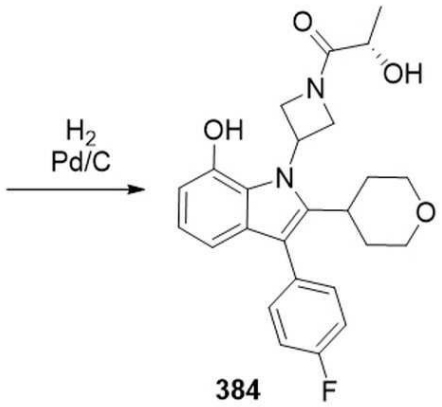
[2440]

[2441] [1]HATU를 암모니아에 결합시킴으로써 화합물 377로부터 화합물 380을 제조하였다.

[2442] ***화합물 384***

[2443] *(2S)-1-[3-[3-(4-플루오로페닐)-7-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]아제티딘-1-일]-2-하이드록시-프로판-1-온 (384)*





[2444]

[2445] 화합물 C369는 화합물 C377의 제조에 대해 기술된 바와 같이 터트-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. 화합물 384는 화합물 C369로부터 2단계에 걸쳐 제조하였다.

[2446] *단계 1. (2S)-1-[3-[7-벤질옥시-3-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]아제티딘-1-일]-2-하이드록시-프로판-1-온(C370)의 합성*

[2447] DCM(3.0 mL) 중 1-(아제티딘-3-일)-7-벤질옥시-3-(4-플루오로페닐)-2-테트라히드로피란-4-일-인돌(트리플루오로아세트산 염)(83 mg, 0.1357 mmol) 및 (2S)-2-하이드록시프로판산(23.0 mg, 0.2553 mmol)의 용액에 HATU(6불화인 이온)(68.0 mg, 0.1788 mmol) 및 DIEA(68.0 μL, 0.3904 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 농축시키고, ISCO(12 g 골드 컬럼)(구배: 0~60% 아세트산 에틸/헵탄, 16 CV)를 사용하여 정제하여 (2S)-1-[3-[7-벤질옥시-3-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]아제티딘-1-일]-2-하이드록시-프로판-1-온을 수득하였다(66.0 mg, 86%). LCMS *m/z* 529.02 $[M+H]^+$

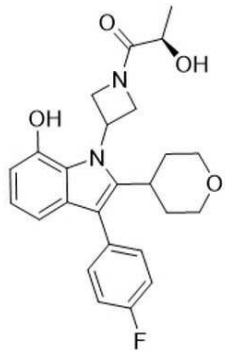
[2448] *단계 2. (2S)-1-[3-[3-(4-플루오로페닐)-7-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]아제티딘-1-일]-2-하이드록시-프로판-1-온(384)의 합성*

[2449] EtOH(1 mL) 및 THF(0.5 mL) 중 (2S)-1-[3-[7-벤질옥시-3-(4-플루오로페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]아제티딘-1-일]-2-하이드록시-프로판-1-온(64.0 mg, 0.1127 mmol)의 용액에 팔라듐(23.0 mg의 5% w/w, 0.01 mmol) 및 포름산(암모니아 (1))(60.0 mg, 0.95 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고 ISCO(15.5 g, 포름산 개질제)를 사용하여 정제하여 (2S)-1-[3-[3-(4-플루오로페닐)-7-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]아제티딘-1-일]-2-하이드록시-프로판-1-온을 수득하였다(25.3 mg, 51%). (2S)-1-[3-[3-(4-플루오로페닐)-7-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]아제티딘-1-일]-2-하

이드록시-프로판-1-온(25.3 mg, 51%) ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.39 - 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.96 - 6.80 (m, 1H), 6.76 - 6.61 (m, 2H), 5.84 - 5.73 (m, 1H), 5.09 - 4.89 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.48 (dt, J = 21.8, 9.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 3H), 4.12 - 3.82 (m, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 3.30 - 3.13 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 3H). LCMS *m/z* 439.14 $[M+H]^{+.}$

[2450] ***화합물 385***

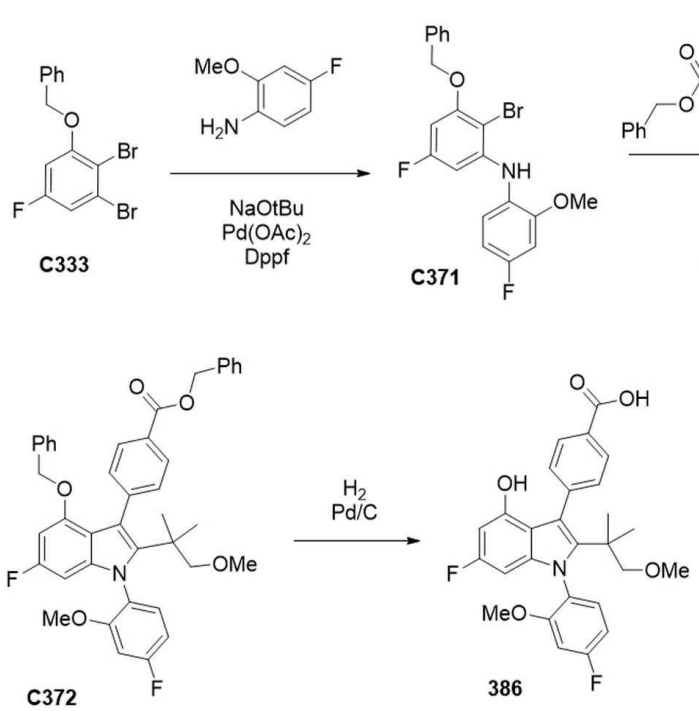
[2451] *(2R)-1-[3-[3-(4-플루오로페닐)-7-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-1-일]아제티딘-1-일]-2-하이드록시-프로판-1-온 (385)*

[2452] 

[2453] 화합물 385는 화합물 384의 제조에 대해 기술된 바와 같이 C369 및 (2R)-2-하이드록시프로판산으로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.39 - 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.96 - 6.80 (m, 1H), 6.76 - 6.61 (m, 2H), 5.84 - 5.73 (m, 1H), 5.09 - 4.89 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.48 (dt, J = 21.8, 9.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 3H), 4.12 - 3.82 (m, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 3.30 - 3.13 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 3H). LCMS *m/z* 439.09 $[M+H]^+$

[2454] ***화합물 386***

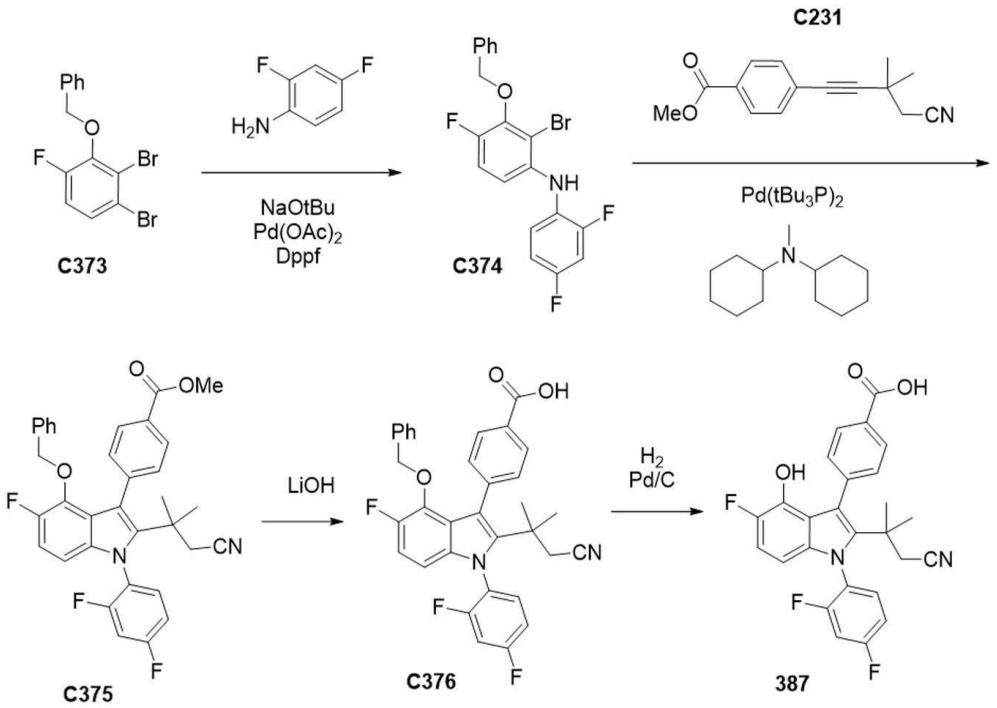
[2455] *4-[6-플루오로-1-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (386)*

[2456] 

[2457] 화합물 **386**은 화합물 **191**의 제조에 대해 기술한 방법을 사용해 **C333**으로부터 3단계에 걸쳐 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.25 - 8.17 (m, 2H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 9.2, 6.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.26 (dd, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.11 (s, 4H), 2.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 3.8 Hz, 7H). LCMS *m/z* 482.32 $[M+H]^+$

[2458] ***화합물 387***

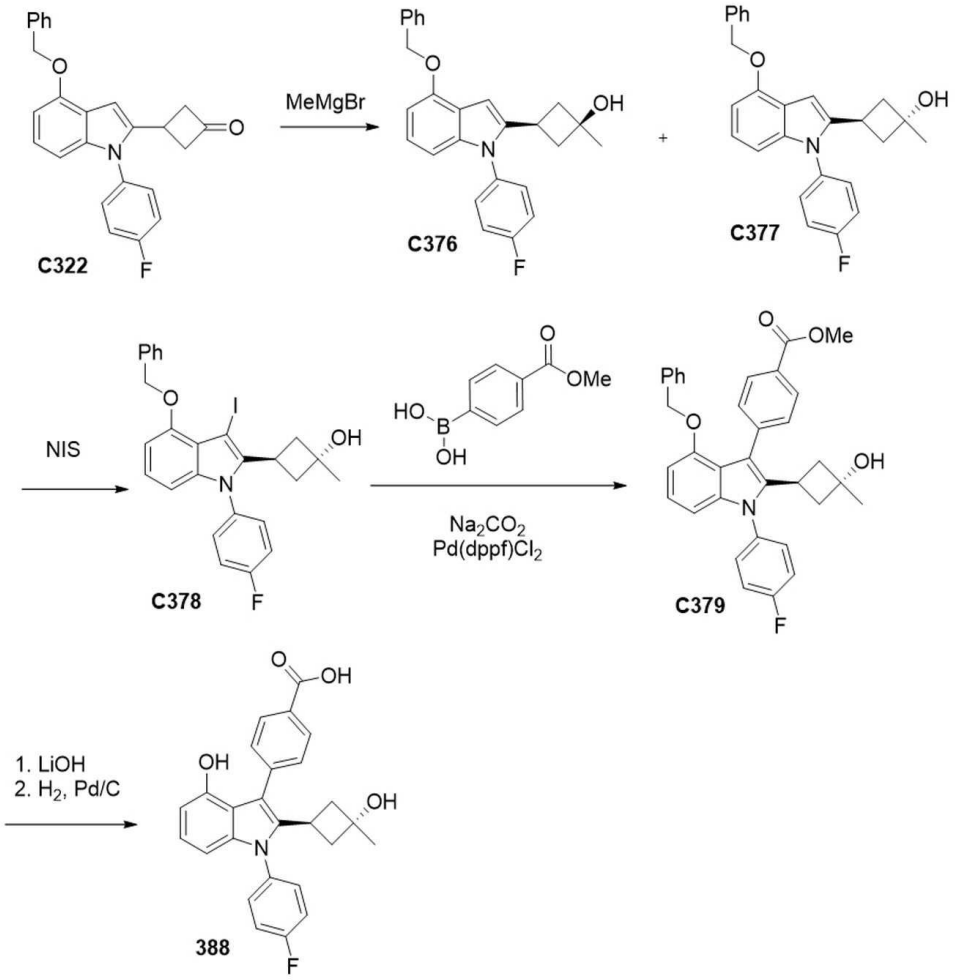
[2459] *4-[6-플루오로-1-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (387)*

[2460] 

[2461] 화합물 **387**은 화합물 147의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 2-(벤질옥시)-3,4-디브로모-1-플루오로벤젠으로부터 제조하였다. 4-디플루오로아닐린을 부흐발트 아민화 단계에 사용하였다. 4-[6-플루오로-1-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.79 (td, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 10.2, 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.58 (ddt, J = 10.5, 7.1, 1.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 1.15 (d, J = 9.3 Hz, 6H). LCMS *m/z* 465 $[M+H]^+$

[2462] ***화합물 388***

[2463] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시-3-메틸-시클로부틸)인돌-3-일]벤조산 (388)*

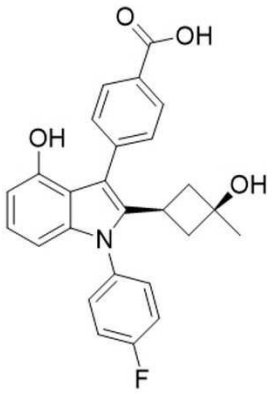


[2464]

[2465] 화합물 **C376** [시스] 및 **C377** [트랜스]는 화합물 **C284** 및 **C285**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용하여 **C322**로부터 제조하였다. 화합물 **C377**은, 화합물 **173**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용해 **388**을 제조하는 데 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 4H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.47 - 6.39 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 0.81 (s, 3H). LCMS *m/z* 432.25 $[M+H]^+$

[2466] ***화합물 389***

[2467] *4-[4-벤질옥시-1-(4-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시-3-메틸-시클로부틸)인돌-3-일]벤조산* ***(389)***



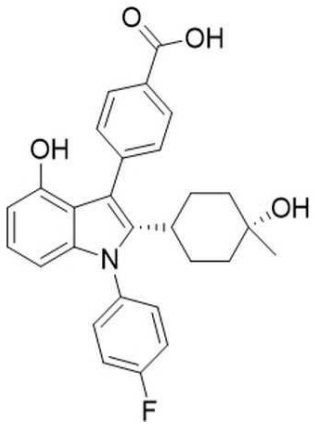
[2468]

[2469] 화합물 **C376**은, 화합물 **173**의 제조에 대해 기술된 방법을 사용해 **389**를 제조하는 데 사용하였다. ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 4H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 6.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.50 - 6.40 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.42 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.58 - 1.41 (m, 4H), 1.00 (s, 3H). LCMS *m/z* 432.25 $[M+H]^+$

[2470] ***화합물 390***

[2471] *4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-(4-하이드록시-4-메틸-시클로헥실)인돌-3-일]벤조산* ***(390)***

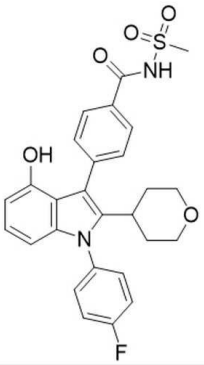
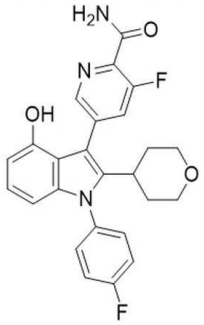
[2472] 

[2473] 화합물 **390**은 화합물 **173**에 대해 기술된 바와 같이 **C285**로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 - 7.34 (m, 6H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 6.40 - 6.34 (m, 1H), 6.18 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 1.72 (q, J = 11.8 Hz, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 4H), 1.03 - 0.89 (m, 5H). LCMS *m/z* 460.19 $[M+H]^+$.

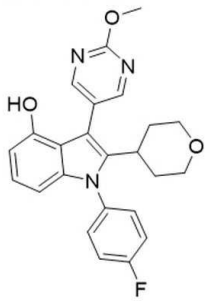
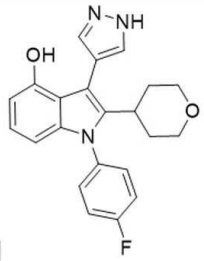
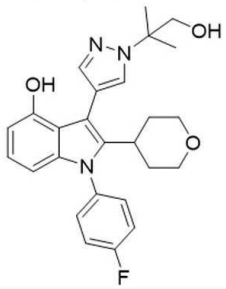
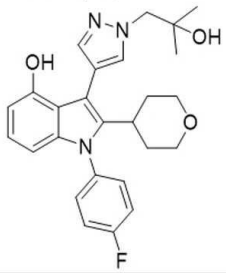
[2474] ***화합물 391~399***

[2475] 화합물 **391~392**는 HATU 시약을 사용하여 화합물 **98**을 적절한 아민과 커플링시켜 제조하였다. 화합물 **393~398**은 **S14**와 적절한 보론산 또는 보론 에스테르 간의 스즈키 커플링으로부터 제조하였다.

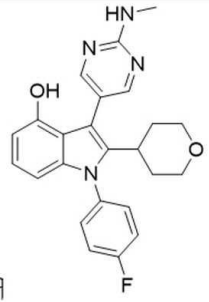
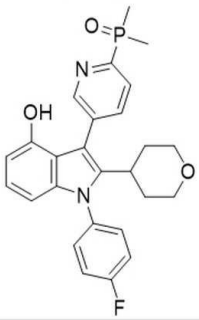
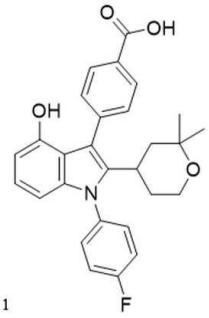
[2476] *[표 21] 화합물 **391~399**에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	방법/생성물	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
391	화합물 **98** 로부터 	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.23 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (td, J = 7.9, 2.8 Hz, 1H), 6.47 – 6.40 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 12.6, 10.6 Hz, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 1.63 (qd, J = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 13.0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 509.36 $[M+H]^+$
392	화합물 **98** 로부터 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.50 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 11.9, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 4H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.3, 4.0 Hz, 2H), 3.13 – 3.06 (m, 2H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 1.69 – 1.44 (m, 4H). LCMS *m/z* 450 $[M+H]^+$

[2477]

화합물	방법/생성물	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
393	S14 로부터 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.57 – 7.41 (m, 4H), 6.86 (dd, J = 8.2, 7.7 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.79 (tt, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.51 (qd, J = 12.3, 4.2 Hz, 2H). LCMS *m/z* 420 [M+H]$^+$
394	 S14 로부터	LCMS *m/z* 378 [M+H]$^+$
395	S14 로부터 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.75 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 5H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 10.7, 3.7 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.16 – 3.05 (m, 2H), 2.95 (td, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 1.52 (s, 10H). LCMS *m/z* 450 [M+H]$^+$
396	S14 로부터 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 7.68 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 5H), 6.82 – 6.75 (m, 1H), 6.37 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 12.6, 10.4 Hz, 2H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 1.69 – 1.48 (m, 4H), 1.11 (s, 6H). LCMS *m/z* 450 [M+H]$^+$

[2478]

화합물	방법/생성물	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
397	 S14 로부터	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 2H), 7.53 – 7.40 (m, 5H), 7.04 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.24 – 6.18 (m, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 2H), 3.11 – 3.01 (m, 2H), 2.86 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 1.58 (td, J = 10.9, 9.3, 3.5 Hz, 4H). LCMS *m/z* 419 [M+H]$^+$
398	S14 로부터 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.80 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.56 (ddt, J = 8.2, 5.3, 2.7 Hz, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 2H), 3.09 – 2.99 (m, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 1.73 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.61 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.50 (qd, J = 12.2, 4.2 Hz, 2H). LCMS *m/z* 465 [M+H]$^+$
399	 라록 방법 [1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.56 – 7.45 (m, 6H), 6.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 3.04 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.44 – 1.26 (m, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). LCMS *m/z* 460 [M+H]$^+$

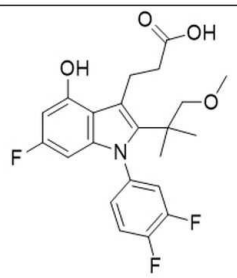
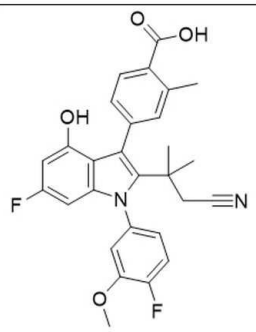
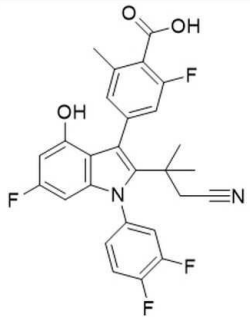
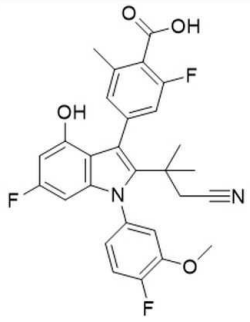
[2479]

[2480] [1] 메틸 4-[2-(4-하이드록시-2,2-디메틸-테트라하이드로피란-4-일)에티닐]벤조에이트 간의 라록 인돌 고리화.

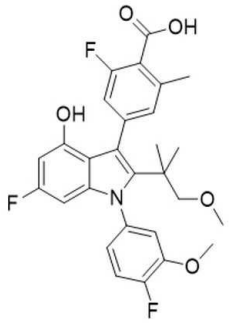
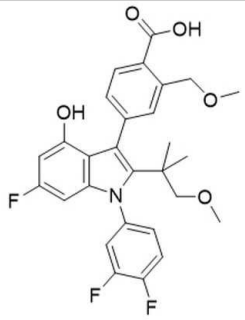
[2481] ***화합물 400~417***

[2482] 화합물 **400~417**은 라록 인돌 고리화에 의해 제조하였다.

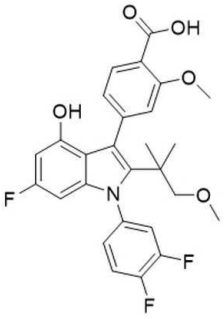
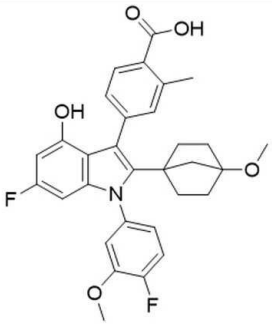
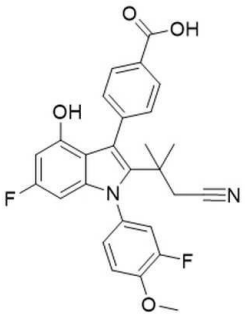
[2483] *[표 22] 화합물 400~417에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
400		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.66 - 7.48 (m, 2H), 7.21 (ddt, J = 8.2, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 1.20 (d, J = 3.5 Hz, 6H). LCMS *m/z* 422 [M+H]$^+$
401		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.8, 2.6 Hz, 3H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 1.15 (s, 6H). LCMS *m/z* 491 [M+H]$^+$
402		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 5.83 - 5.75 (m, 1H), 2.49 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.25 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 6H). LCMS *m/z* 497.26 [M+H]$^+$
403		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.35 (dd, J = 10.9, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.08 (ddd, J = 12.0, 6.8, 3.1 Hz, 2H), 6.13 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.49 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 7H). LCMS *m/z* 509.23 [M+H]$^+$

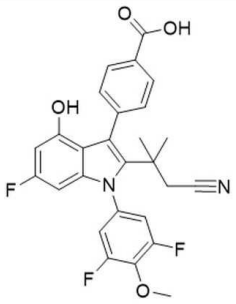
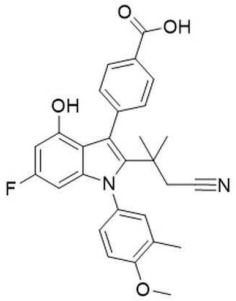
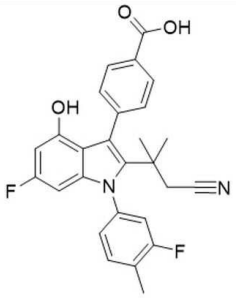
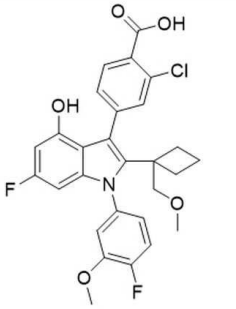
[2484]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
404		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.30 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.10 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.13 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 3.04 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 6H). LCMS *m/z* 514.17 [M+H]$^+$
405		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.60 (m, 2H), 7.54 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.79 (ddd, J = 9.8, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 4.90 - 4.76 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 0.97 (s, 6H). LCMS *m/z* 514 [M+H]$^+$
406		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD3OD) δ 7.92 (dq, J = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 7.04 (ddt, J = 7.7, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (ddt, J = 8.5, 4.0, 2.3 Hz, 1H), 6.14 (dt, J = 11.1, 2.2 Hz, 1H), 5.93 (dt, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.55 (q, J = 2.0 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.64 (td, J = 10.6, 8.3 Hz, 1H), 1.47 - 1.26 (m, 3H). LCMS *m/z* 494.15 [M+H]$^+$

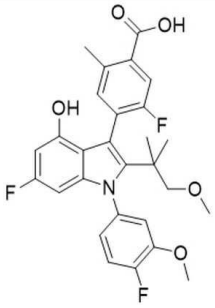
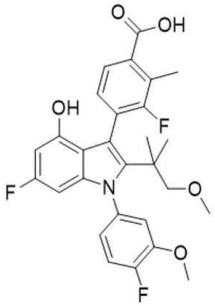
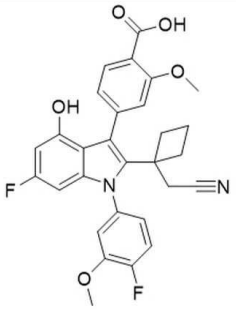
[2485]

화합물	구조	**^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$**
407		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.37 (m, 2H), 7.30 (dddd, J = 9.9, 5.8, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 5.77 (ddd, J = 9.6, 2.1, 0.7 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 1.08 (d, J = 2.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 500.13 $[M+H]^+$
408		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.04 (dddd, J = 8.5, 6.1, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.90 (dt, J = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.85 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.40 (dd, J = 27.3, 12.4 Hz, 6H), 1.19 - 1.10 (m, 2H). LCMS *m/z* 534 $[M+H]^+$
409		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.40 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.7, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 1.13 (d, J = 8.3 Hz, 6H). LCMS *m/z* 477.15 $[M+H]^+$

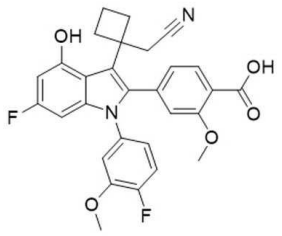
[2486]

화합물	구조	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
410		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.16 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.53 (s, 2H), 1.15 (s, 6H). LCMS *m/z* 495.12 [M+H]$^+$
411		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.12 (d, J = 4.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 473.17 [M+H]$^+$
412		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.38 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 461.16 [M+H]$^+$
413		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.92 (tdd, J = 8.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 6.02 (td, J = 9.9, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 1.8 Hz, 4H), 3.59 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 2H). LCMS *m/z* 528.17 [M+H]$^+$

[2487]

화합물	구조	**^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$**
414		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 11.2, 8.6, 7.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 6.93 (m, 1H), 6.11 (dt, J = 11.4, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (ddd, J = 9.8, 5.2, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 3.07 - 2.92 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 1.03 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 514.17 $[M+H]^+$
415		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 3.5 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 2H), 7.05 (dddd, J = 49.2, 8.6, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.80 (ddd, J = 9.8, 8.6, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 3.07 - 2.88 (m, 5H), 2.46 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 2.9 Hz, 6H). LCMS *m/z* 514.17 $[M+H]^+$
416		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 2H), 6.38 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.93 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.41 (q, J = 10.0, 8.6 Hz, 1H), 2.22 (q, J = 10.5 Hz, 1H), 1.90 (h, J = 10.1 Hz, 1H), 1.73 (tdd, J = 11.6, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 1.67 - 1.44 (m, 2H). LCMS *m/z* 519.17 $[M+H]^+$

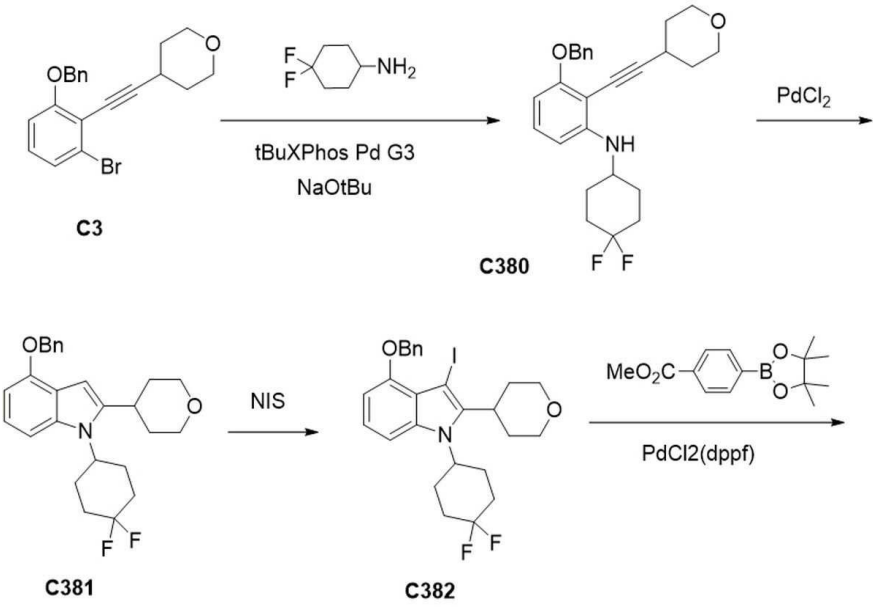
[2488]

화합물	구조	**^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$**
417		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (td, J = 7.4, 2.5 Hz, 1H), 6.94 (tdd, J = 8.3, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.97 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.96 - 2.77 (m, 2H), 2.38 (dt, J = 23.0, 10.3 Hz, 1H), 2.26 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 1H), 1.69 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.61 - 1.49 (m, 1H). LCMS *m/z* 519.17 $[M+H]^+$

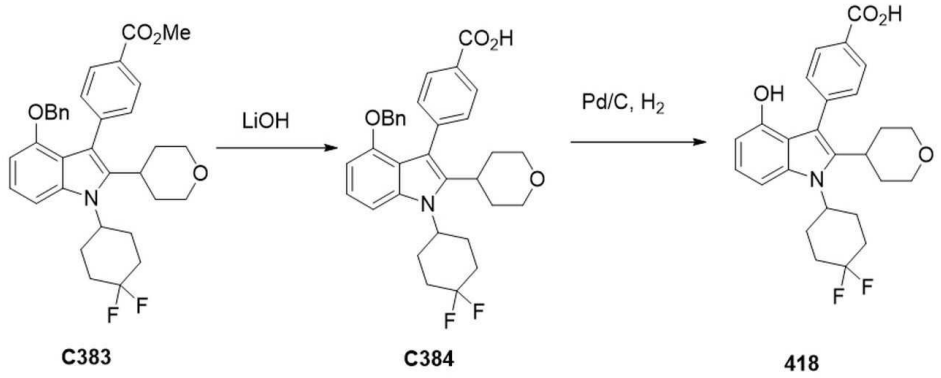
[2489]

[2490] ***화합물 418***

[2491] *4-(1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-4-하이드록시-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-3-일)벤조산 (**418**)*



[2492]



[2493]

[2494] *단계 1: 3-(벤질옥시)-N-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)에티닐)아닐린(**C380**)의 합성*

[2495] 60℃에서 m-크실렌(10 mL) 중 4-[2-(2-벤질옥시-6-브로모-페닐)에티닐]테트라하이드로피란(1.00 g, 2.52 mmol) 및 4,4-디플루오로시클로헥산아민(0.40 g, 2.96 mmol)의 용액에 NaOtBu(0.73 g, 7.58 mmol)를 한 번에 첨가하고, 이어서 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐 디-터트-부틸-[2-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판 메탄설포네이트(Pd*t*BuXPhos G3, 0.06 g, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20분 동안 교반하고, 물(10 mL)로 희석하였다. 용액을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기상을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 0~40% EtOAc/헵탄 구배를 사용해 실리카 겔 크로마토그래피(40 g ISCO 컬럼)로 정제하여 490 mg의 생성물을 수득하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 비고리형 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다(46%). 3-벤질옥시-N-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-(2-테트라하이드로피란-4-일에티닐)아닐린. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.47 (ddt, *J* = 7.5, 1.3, 0.7 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.28 (td, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 11.6, 6.1, 3.5 Hz, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 2.99 (tt, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 4H), 2.00 - 1.59 (m, 6H).

[2496] *단계 2: 4-(벤질옥시)-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌(**C381**)의 합성*

[2497] 3-벤질옥시-*N*-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-(2-테트라히드로피란-4-일에티닐)아닐린 **C380**(490 mg, 1.152 mmol)을 60℃의 MeCN(10 mL)에 용해시킨 다음, $PdCl_2$(0.045 g, 0.254 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 0~50% EtOAc/헵탄 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 190 mg의 생성물을 수득하였다. 4-(벤질옥시)-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-인돌

(18%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 3H), 7.16 - 7.00 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 2H), 3.59 (td, *J* = 11.4, 3.0 Hz, 2H), 2.97 - 2.68 (m, 3H), 2.32 (s, 2H), 2.09 - 1.78 (m, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 425.2, 확인된 값 426.0 $(M+1)^+$.

[2498] *단계 3: 4-(벤질옥시)-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-3-요오드-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌(**C382**)의 합성*

[2499] CH_2Cl_2(5 mL) 중 4-(벤질옥시)-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-인돌 **C381**(0.19 g, 0.45 mmol)의 용액에 N-요오드숙신이미드(0.11 g, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 0~50% EtOAc/헵탄 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 240 mg의 생성물을 수득하였다. 4-벤질옥시-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(98%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.61 (ddt, *J* = 7.7, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.64 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 11.5, 4.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 2.80 (q, *J* = 14.6, 13.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 2H), 1.98 (dd, J = 50.3, 10.2 Hz, 6H), 1.75 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H). ESI- MS m/z 계산된 값 551.1133, 확인된 값 551.0 $(M+1)^+$.

[2500] *단계 4: 메틸 4-(4-(벤질옥시)-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-3-일)벤조에이트(**C383**)의 합성*

[2501] DMF(6 mL) 및 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액(2 mL) 중 4-벤질옥시-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-3-요오드-2-테트라히드로피란-4-일-인돌 **C382**(0.24 g, 0.44 mmol), 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤조에이트(0.13 g, 0.48 mmol), 및 $PdCl_2$(dppf)(0.04 g, 0.04 mmol)의 혼합물을 90℃의 마이크로웨이브에서 20분 동안 조사하였다. 그런 다음, 혼합물을 물 내로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 0~60% EtOAc/헵탄 구배를 사용해 실리카 겔 크로마토그래피(40 g ISCO 컬럼)로 정제하여 106 mg의 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(44%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 5H), 6.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.58 (dd, *J* = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.61 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.37 (dd, *J* = 12.6, 10.7 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.03 (d, *J* = 12.1 Hz, 6H), 1.69 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H). ESI-MS m/z 계산된 값 559.2, 확인된 값 560.0 $(M+1)^+$.

[2502] *단계 5: 4-(4-(벤질옥시)-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-3-일)벤조산(**C384**)의 합성*

[2503] 2-메틸 THF(6 mL), MeOH(2 mL), 및 물(2 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 **C383**(0.106 g, 0.189 mmol)의 용액에 LiOH(0.050 g, 2.088 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 65℃로 가열하고, 1시간 동안 추가로 교반하고, 완료하였다. 용액을 1M HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 미정제 생성물을 다음 단계로 넘겼다. 4-[4-벤질옥시-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(90 mg, 87%). ESI-MS m/z 계산된 값 545.2, 확인된 값 546.0 $(M+1)^+$.

[2504] *단계 6: 4-(1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-4-하이드록시-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-3-일)벤조산(**418**)의 합성*

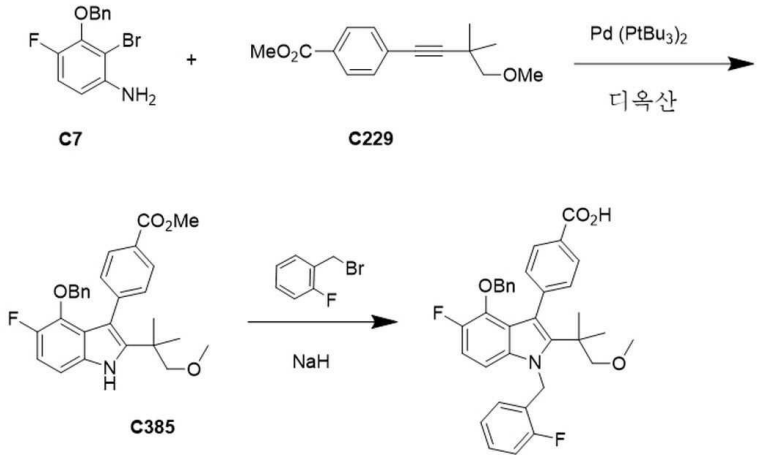
[2505] EtOH(5 mL) 중 Pd/C(0.050 g, 0.047 mmol)의 슬러리에 2-메틸 THF(5 mL) 중 4-[4-벤질옥시-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 **C384**(0.090 g, 0.165 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고, Celite®의 베드를 통해 여과하고, 생성된 여액을 농축시켜 건조시켰다. 생성된 잔류물을 0~10% MeOH/CH_2Cl_2 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을

수득하였다. 순수 분획을 합치고, 농축시키고, 헵탄 중에서 분쇄하고, 여과하고, 건조시켜 35 mg의 생성물을 수득하였다. 4-[1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-4-하이드록시-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(44%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.84 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 6.94 - 6.82 (m, 2H), 6.35 - 6.26 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.29 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.25 (d, *J* = 45.8 Hz, 4H), 1.86 (dd, *J* = 30.4, 12.9 Hz, 4H), 1.68 - 1.53 (m, 2H). ESI-MS m/z 계산된 값 455.2, 확인된 값 456.0 (M+1).

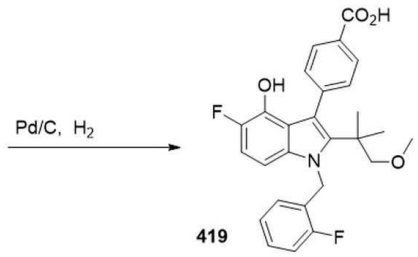
[2506] ***화합물 419***

[2507] *4-(5-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인드메탄올-3-일)벤조산 (**419**)*

[2508]



[2509]



[2510] *단계 1: 메틸 4-(4-(벤질옥시)-5-플루오로-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-3-일)벤조에이트(**C385**)의 합성*

[2511] 교반 막대가 구비된 20 ml 바이알에서, 3-벤질옥시-2-브로모-4-플루오로-아닐린 **C7**(0.50 g, 1.53 mmol), 메틸 4-(4-메톡시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트 **C229**(0.50 g, 2.03 mmol), 및 *N*-시클로헥실-*N*-메틸-시클로헥산아민(1.80 mL, 8.40 mmol)을 합쳤다. 바이알을 진공화하고, 질소로 3회 플러싱하였다. 디옥산(5.4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 5분 동안 버블링한 다음, Pd(P*t*Bu$_3$)$_2$(0.05 g, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 110℃로 밤새 가열하였다. 반응이 완료되지 않았다. 온도를 120℃로 올리고, 5시간 동안 추가로 가열하였다. 반응물을 EtOAc(3 mL) 및 HCl(2 N, 1 mL)로 희석하였다. 수성층을 분리하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO$_4$), 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 생성된 잔류물을 0~40% EtOAc/헵탄 구배를 사용해 실리카 겔 크로마토그래피(24 g ISCO 컬럼)로 정제하여 403 mg의 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[4-벤질옥시-5-플루오로-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)-1*H*-인돌-3-일]벤조에이트(56%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.39 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 7.05 (dd, *J* = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 11.6, 8.7 Hz, 1H), 6.88 - 6.75 (m, 2H), 4.69 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 1.19 (s, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 461.20, 확인된 값 462.32 $[M+1]^+$.

[2512] *단계 2: 4-(4-(벤질옥시)-5-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-3-일)벤조산 (**C386**)의 합성*

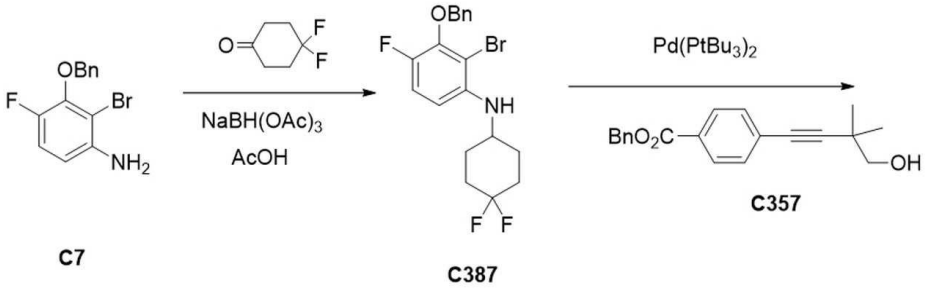
[2513] THF(0.60 mL) 중 메틸 4-[4-벤질옥시-5-플루오로-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)-1*H*-인돌-3-일]벤조에이트 **C385**(0.055 g, 0.119 mmol)의 용액에 NaH(0.006 g의 60% w/w, 0.150 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 1-(브로모메틸)-2-플루오로-벤젠(0.020 mL, 0.166 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. NaOtBu(0.120 mL의 1 M 용액, 0.120 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, HCl(1 N, 1.0 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 미정제 잔류물을 CH_3CN/물(0~100%, 0.1% 포름산)로 용리하여 역상 플래쉬 크로마토그래피(RF ISCO, C18 컬럼, 30g)로 정제하여 32 mg의 생성물을 수득하였다. 4-[4-벤질옥시-5-플루오로-1-[(2-플루오로페닐)메틸]-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(46%). ESI-MS m/z 계산된 값 555.2, 확인된 값 556.3 $(M+1)^+$.

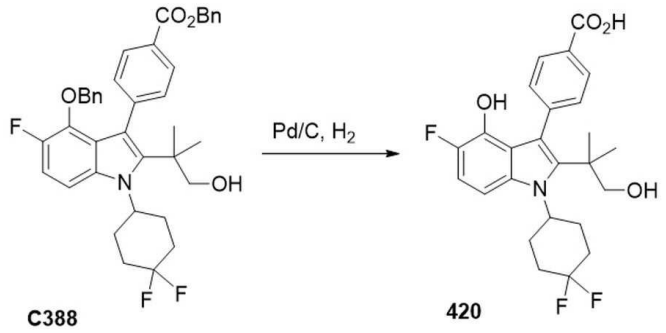
[2514] *단계 3: 4-(5-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-3-일)벤조산 (**419**)의 합성*

[2515] THF(1 mL) 및 EtOH(1 mL) 중 4-[4-벤질옥시-5-플루오로-1-[(2-플로오로페닐)메틸]-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 **C386**(0.035 g, 0.060mmol)의 용액에 탄소 상 Pd(0.006 g의 10% w/w, 0.006 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 수소로 3분 동안 퍼징한 다음, 수소 분위기에서 1시간 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 CH_3CN/물(0~100%, 0.1% 포름산)로 용리하여 역상 플래쉬 크로마토그래피(RF ISCO, C18 컬럼, 30g)로 정제하여 28 mg의 생성물을 수득하였다. 4-[5-플루오로-1-[(2-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(100%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 10.3, 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 10.8, 8.9 Hz, 1H), 6.50 - 6.37 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.15 (s, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 465.2, 확인된 값 466.4 $(M+1)^+$.

[2516] ***화합물 420***

[2517] *4-(1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-플루오로-4-하이드록시-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-3-일)벤조산 (**420**)*





[2518]

[2519] *단계 1: 3-벤질옥시-2-브로모-N-(4,4-디플루오로시클로헥실)-4-플루오로-아닐린(**C387**)의 합성*

[2520] 1,2-디클로로에탄(10 mL) 중 4,4-디플루오로시클로헥사논(0.34 g, 2.54 mmol) 및 3-벤질옥시-2-브로모-4-플루오로-아닐린 **C7**(0.50 g, 1.69 mmol)의 용액에 AcOH(0.20 mL, 3.52 mmol)를 첨가하고, 이어서 $NaBH(OAc)_3$(1.10 g, 5.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하고, 수성 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 서서히

퀀칭시켰다. 층을 분리하였다. 수성층을 CH_2Cl_2로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기상을 실리카 상에 흡착시키고, 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(CombiFlash®, 40 g 컬럼, 헥산 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 675의 생성물을 수득하였다. 3-벤질옥시-2-브로모-*N*-(4,4-디플루오로시클로헥실)-4-플루오로-아닐린(89%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.00 (dd, *J* = 10.6, 9.1 Hz, 1H), 6.40 - 6.31 (m, 1H), 5.14 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.27 - 2.04 (m, 4H), 2.02 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 2H). ESI-MS m/z 계산된 값 413.06, 확인된 값 414.13 $(M+1)^+$.

[2521] *단계 2: 벤질 4-[4-벤질옥시-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-플루오로-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트 (C388)*

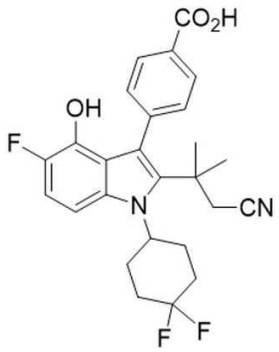
[2522] 교반 막대가 구비된 20 ml 바이알에서, 3-벤질옥시-2-브로모-*N*-(4,4-디플루오로시클로헥실)-4-플루오로-아닐린 C387(0.150 g, 0.362 mmol), 벤질 4-(4-하이드록시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트 C357(0.195 g, 0.632 mmol), 및 *N*-시클로헥실-*N*-메틸-시클로헥산아민(0.400 mL, 1.867 mmol)을 합쳤다. 바이알을 진공화하고 질소로 플러싱하였다. 1,4-디옥산(2 mL)을 첨가하였다. 용액을 질소로 3분 동안 버블링하였다. Pd($PtBu_3$)(0.013 g, 0.025 mmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 110℃로 3일 동안 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 0~60% EtOAc/헵탄 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피(12 g ISCO 컬럼)로 정제하여 113 mg의 생성물을 수득하였다.벤질 4-[4-벤질옥시-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-플루오로-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(33%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 5H), 7.20 (dd, *J* = 9.1, 3.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.77 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.10 - 1.84 (m, 4H), 1.32 (s, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 641.3, 확인된 값 642.5 $(M+1)^+$.

[2523] *단계 4: 4-[1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-플루오로-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(420)의 합성*

[2524] THF(1 mL) 및 EtOH(1 mL) 중 벤질 4-[4-벤질옥시-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-플루오로-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트(0.045 g, 0.069 mmol)에 Pd/C(0.007 g의 10% w/w, 0.006 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 수소(풍선)로 3분 동안 플러싱하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 12시간 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고 여액을 진공에서 농축시켜 30 mg의 생성물을 수득하였다. 4-[1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-플루오로-4-하이드록시-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(88%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.96 - 7.79 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 6.88 - 6.69 (m, 2H), 4.72 - 4.57 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 2.72 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 1.98 - 1.71 (m, 4H), 1.17 - 1.11 (m, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 461.18, 확인된 값 462.23 $[M+1]^+$.

[2525] ***화합물 421***

[2526] *4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-플루오로-4-하이드록시-인돌-3-일]벤조산 (421)*



[2527]

[2528] 화합물 421은 C388의 합성에서 기술된 바와 같이 메틸 4-(4-시아노-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트 C231을 사용하여 420과 동일한 방식으로 제조하였다. 메틸 에스테르의 수산화 리튬 유도 가수분해 후, 수소 분위기 하

에 Pd/C로 벤질 보호기를 제거하여 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 6.9, 3.5 Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 2.82 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.56 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.99 - 1.74 (m, 4H), 1.49 - 1.33 (m, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 470.18, 확인된 값 471.27 $(M+1)^+$.

[2529] ***화합물 422***

[2530] *4-[1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-플루오로-4-하이드록시-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (422)*

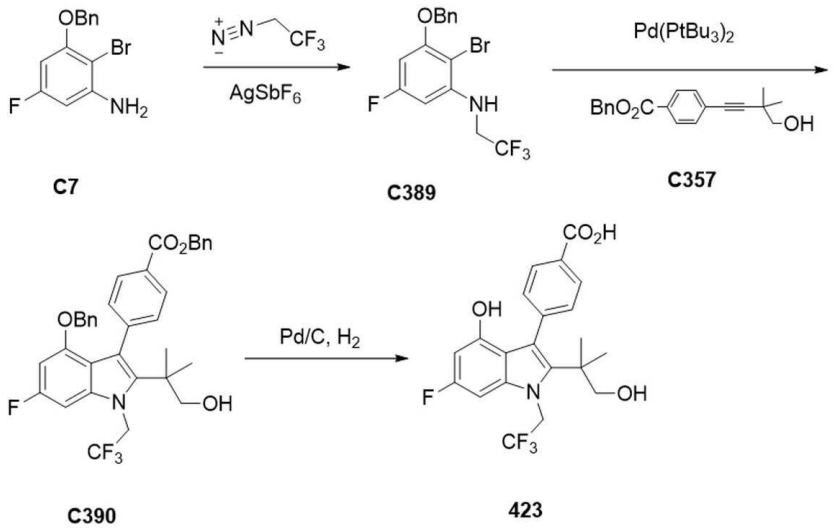


[2531]

[2532] 화합물 **422**는 **C388**의 합성에서 기술된 바와 같이 벤질 4-(4-하이드록시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트 **C222**를 사용하여 **420**과 동일한 방식으로 제조하였다. 메틸 에스테르의 수산화 리튬 유도 가수분해 후, 수소 분위기 하에 Pd/C로 벤질 보호기를 제거하여 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.09 - 8.00 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 6.95 - 6.80 (m, 2H), 4.78 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.86 - 2.64 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 - 1.72 (m, 4H), 1.24 (s, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 475.2, 확인된 값 476.3 $(M+1)^+$.

[2533] ***화합물 423***

[2534] *4-[6-플루오로-4-하이드록시-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]벤조산 (423)*



[2535]

[2536] *단계 1: 3-벤질옥시-2-브로모-5-플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아닐린(C389)의 합성*

[2537] 1,2-디클로로에탄(15 mL) 중 3-벤질옥시-2-브로모-5-플루오로-아닐린 **C7**(0.50 g, 1.69 mmol) 및 은(I) 헥사플루오로안티모니(0.03 g, 0.09 mmol)의 용액에 2-디아조-1,1,1-트리플루오로-에탄(톨루엔 중 3.00 mL의 0.85 M, 2.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 2시간 동안 가열하였다. 감압 하에 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 0~40% EtOAc/헵탄 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피(24 g ISCO 컬럼)로 정제하여 611 mg의

생성물을 수득하였다.3-벤질옥시-2-브로모-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)아닐린(64%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.04 (dd, *J* = 10.5, 9.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.62 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.82 (qd, *J* = 8.8, 6.9 Hz, 2H). ESI-MS m/z 계산된 값 377.0, 확인된 값 378.0 $(M+1)^+$.

[2538] *단계 2: 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]벤조에이트(**C390**)의 합성*

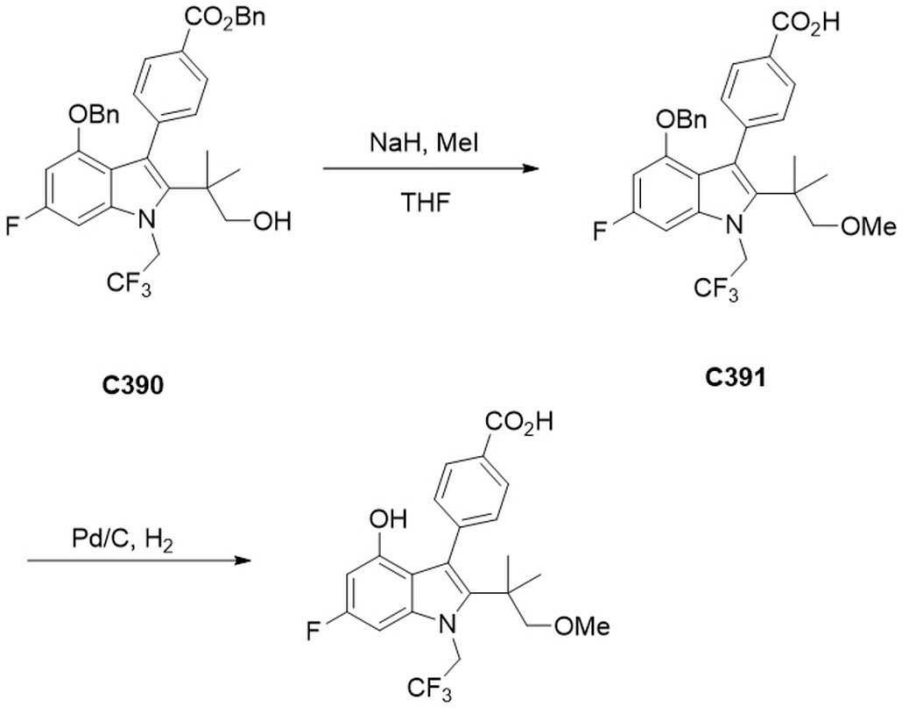
[2539] 교반 막대가 구비된 20 ml 바이알에서, 3-벤질옥시-2-브로모-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)아닐린 **C389**(0.24 g, 0.63 mmol), 벤질 4-(4-하이드록시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트 **C357**(0.30 g, 0.972 mmol), 및 *N*-시클로헥실-*N*-메틸-시클로헥산아민(0.60 mL, 2.80 mmol)을 합쳤다. 바이알을 진공화하고 질소로 플러싱하였다. 1,4-디옥산(2 mL)을 첨가하였다. 용액을 질소로 3분 동안 퍼징하고, $Pd(PtBu_3)_2$(0.02 g, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 120℃로 3일 동안 가열하였다. 용매를 제거하여 거의 건조시키고, 잔류물을 EtOAc(10 mL) 및 HCl(2 mL)로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 0~40% EtOAc/헵탄 구배를 사용해 실리카 겔 크로마토그래피(12 g ISCO 컬럼)로 정제하여 110 mg의 생성물을 수득하였다. 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]벤조에이트 (28%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 5H), 7.13 - 7.03 (m, 5H), 6.92 - 6.74 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.13 (q, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.30 (s, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 605.22, 확인된 값 606.31 $(M+1)^+$.

[2540] *단계 3:4-[6-플루오로-4-하이드록시-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]벤조산(**423**)의 합성*

[2541] THF(1 mL) 및 EtOH(1 mL) 중 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]벤조에이트 **C390**(0.045 g, 0.074 mmol)의 용액에 Pd/C(0.007 g의 10% w/w, 0.007 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 5시간 동안 교반하였다.혼합물을 마이크로필터 카트리지를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하여 31 mg의 생성물을 수득하였다. 4-[6-플루오로-4-하이드록시-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]벤조산(96%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.43 (dt, *J* = 7.5, 3.6 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.90 (ddt, *J* = 11.0, 5.2, 3.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.50 (q, *J* = 2.9 Hz, 3H), 1.20 (q, *J* = 2.5, 2.1 Hz, 6H); ESI-MS m/z 계산된 값 425.13, 확인된 값 426.14 $(M+1)^+$.

[2542] ***화합물 424***

[2543] *4-[6-플루오로-4-하이드록시-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]벤조산 (**424**)*



[2544]

[2545] *단계 1: 4-[4-벤질옥시-5-플루오로-2-(1-메톡시-2메틸프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]벤조산(C391)의 합성*

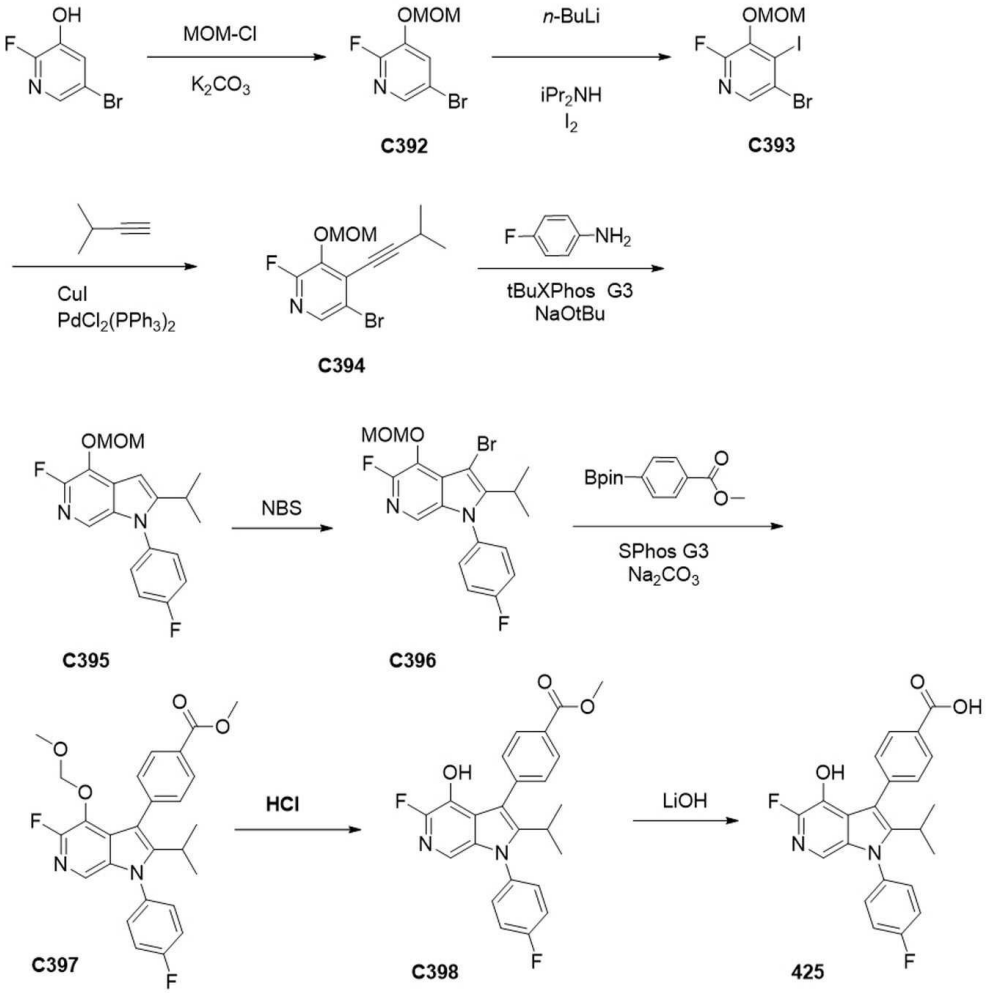
[2546] THF(1.5 mL) 중 벤질 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]벤조에이트 C390(0.075 g, 0.123 mmol)의 용액에 MeI(0.025 mL, 0.402 mmol)를 첨가하고, 이어서 NaH(0.015 g의 60% w/w, 0.375 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 몇 방울의 HCl로 퀀칭시키고, 농축시켜 건조시켰다. 역상 MPLC(물 및 0.2% FA(개질제) 중 10~90% ACN)로 정제하여 40 mg의 생성물을 수득하였다. 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]벤조산(61%); ESI-MS m/z 계산된 값 529.19, 확인된 값 530.26 $[M+1]^+$.

[2547] *단계 2: 4-[6-플루오로-4-하이드록시-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]벤조산 (424)*

[2548] THF(1.5 mL) 및 EtOH(1.5 mL) 중 4-[4-벤질옥시-6-플루오로-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]벤조산 C391(0.038 g, 0.071 mmol)의 용액에 Pd/C(0.010 g의 10% w/w, 0.009 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 수소(풍선)로 3분 동안 플러싱한 다음, 반응물을 수소 분위기 하에 5시간 동안 교반하였다. 마이크로필터 카트리지를 통해 여과한 후, 감압 하에 용매를 제거하였다. 역상 MPLC(개질제로서 0.2% FA가 포함된 물 중 10~90% ACN)로 정제하여 30 mg의 생성물을 수득하였다(92%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.06 - 7.90 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.90 (ddd, *J* = 10.6, 9.0, 1.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 5.04 (q, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.14 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H); ESI-MS m/z 계산된 값 439.14, 확인된 값 440.22 $(M+1)^+$.

[2549] ***화합물 425***

[2550] *4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산 (**425**)*



[2551]

[2552] *단계 1. 5-브로모-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)피리딘(**C392**)의 합성*

[2553] 아세톤(20 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-피리딘-3-올(3.10 g, 16.15 mmol)의 용액을 K_2CO_3(2.68 g, 19.39 mmol) 및 클로로(메톡시)메탄(1.50 mL, 19.75 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하여 무기 염을 제거하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(0~10% EtOAc/헥산)로 정제하여 1.4 g의 생성물을 수득하였다. 5-브로모-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)피리딘(35%). ESI-MS m/z 계산된 값 234.96, 확인된 값 235.88 $[M+1]^+$.

[2554] *단계 2. 5-브로모-2-플루오로-4-요오드-3-(메톡시메톡시)피리딘(**C393**)의 합성*

[2555] THF(6 mL) 중 디이소프로필아민(0.39 mL, 2.783 mmol)의 차가운(-78℃) 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 1.12 mL의 2.5 M, 2.80 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고 0℃에서 30분 동안 교반하였다. THF(3 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)피리딘 **C392**(0.70 g, 2.80 mmol)의 용액을 -78℃에서 적가하고, 반응물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 3 mL의 THF 중 요오드(0.71 g, 2.80 mmol)를 -78℃에서 적가하고, 반응물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 가온시킨 다음, 수성 포화 $Na_2S_2O_4$로 퀀칭시켰다. 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 0~30% EtOAc/헵탄 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피(40 g ISCO 컬럼)로 정제하여 0.80 g의 생성물을 수득하였다. 5-브로모-2-플루오로-4-요오드-3-(메톡시메톡시)피리딘(79%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H).

[2556] *단계 3. 5-브로모-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-(3-메틸부트-1-이닐)피리딘(**C394**)의 합성*

[2557] 1,4-디옥산(3.2 mL) 및 디이소프로필아민(1.40 mL, 9.99 mmol) 중 5-브로모-2-플루오로-4-요오드-3-(메톡시메

톡시)피리딘 **C393**(0.60 g, 1.66 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 그런 다음, 3-메틸부트-1-인(0.26 mL, 2.52 mmol)을 첨가하고, 이어서 CuI(0.02 g, 0.08 mmol) 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$(0.06 g, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀봉된 플라스크에서 55℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시키고 건조시켰다. 생성된 잔류물을 0~40% EtOAc/헵탄 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 300 mg의 생성물을 수득하였다. 5-브로모-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-(3-메틸부트-1-이닐)피리딘(60%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.84 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.27 - 1.23 (m, 6H).

[2558] *단계 4. 5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘(**C395**)의 합성*

[2559] 20 mL 신틸레이션 바이알에 5-브로모-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-(3-메틸부트-1-이닐)피리딘 **C394**(0.300 g, 0.993 mmol) 및 2-메틸프로판-2-올레이트(나트륨 염)(0.283 g, 2.945 mmol)를 첨가하고, 이어서 4-플루오로아닐린(0.113 mL, 1.190 mmol)을 첨가하였다. tBuOH(3.75 mL)를 첨가하고, 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 디터트-부틸-[2-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판; 디클로로메탄; 메탄설포네이트; *N*-메틸-2-페닐-아닐린; 팔라듐 (tBuXPhos G3)(0.094 g, 0.105 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 수성 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하여 반응물을 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 0~10% EtOAc/헵탄 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 140 mg의 생성물을 수득하였다. 5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-피롤로[2,3-c]피리딘(42%). ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*4) δ 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.95 (pd, *J* = 6.9, 0.7 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

[2560] *단계 5. 3-브로모-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘(**C396**)의 합성*

[2561] DMF(4 mL) 중 5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘 **C395**(0.140 g, 0.403 mmol)의 차가운(0℃) 용액에 1-브로모피롤리딘-2,5-디온(0.094 g, 0.524 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1N 티오황산나트륨을 첨가하여 반응물을 퀀칭시키고, 물로 세척하고, EtOAc로 추출하였다. 생성된 잔류물을 0~10% MeOH/CH_2Cl_2 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피(12 g ISCO 컬럼)로 정제하여 160 mg의 생성물을 수득하였다. 3-브로모-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘(94%). ESI-MS m/z 계산된 값 410.04, 확인된 값 411.36 $(M+1)^+$.

[2562] *단계 6. 메틸 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조에이트(**C397**)의 합성*

[2563] 바이알에 3-브로모-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-피롤로[2,3-c]피리딘 **C396**(0.040 g, 0.083 mmol), 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(0.028 g, 0.107 mmol), [2-(2-아미노페닐)페닐]-설포옥시-팔라듐;디시클로헥실-[2-(2,6-디메톡시페닐)페닐]포스판(SPhos G3)(0.007 g, 0.008 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 질소로 플러싱하였다. 바이알에 디옥산(0.80 mL) 및 Na_2CO_3(0.167 mL의 2 M, 0.334 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 수성 포화 NH_4Cl 용액으로 반응물을 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 ISCO(24 g 실리카 겔, 헵탄 중 20%~50% EtOAc)로 정제하여 36 mg의 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조에이트(92%). ESI-MS m/z 계산된 값 466.17, 확인된 값 467.13 $(M+1)^+$.

[2564] *단계 7. 메틸 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조에이트(**C398**)의 합성*

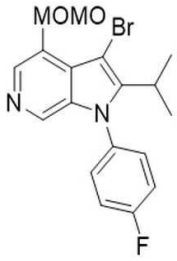
[2565] 메틸 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조에이트 **C397**(0.036 g, 0.077 mmol)에 디옥산 중 HCl(2 mL의 4 M, 8.000 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고 1 N NaOH로 약 pH 4까지 염기화하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g 실리카 겔, 0%~40% EtOAc/헵탄 구배)로 정제하여 24 mg의 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-피롤로[2,3-c]피리딘

-3-일]벤조에이트(59%). ESI-MS m/z 계산된 값 422.14, 확인된 값 423.47 $(M+1)^+$.

[2566] *단계 8. 메틸 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산 (**425**)의 합성*

[2567] THF(0.96 mL)/MeOH(0.32 mL)/물(0.32 mL) 중 메틸 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조에이트 **C398**(0.024 g, 0.057 mmol)의 용액에 LiOH(0.010 g, 0.417 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고 1 N HCl로 약 pH 4까지 산성화하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고 농축시켜 21 mg의 생성물을 수득하였다. 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산(60%). ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*4) δ 8.09 - 7.98 (m, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 5H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.09 (hept, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 7H). ESI-MS m/z 계산된 값 408.19, 확인된 값 409.42 $(M+1)^+$.

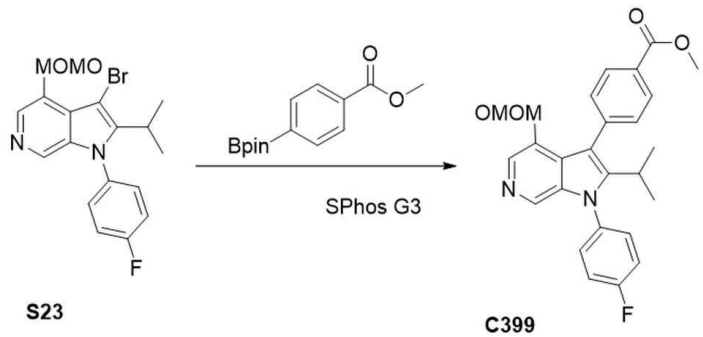
[2568] *3-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (**S23**)*

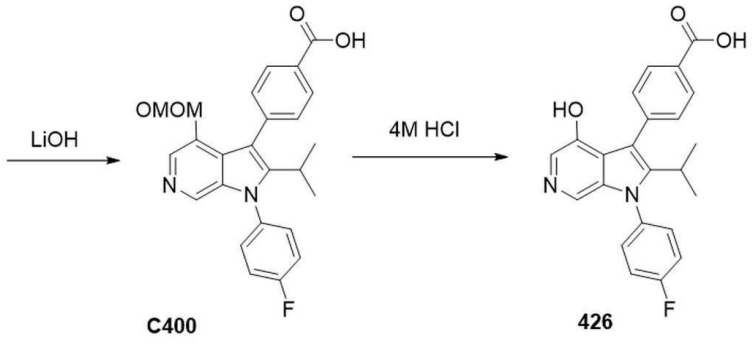
[2569] 

[2570] 중간체 **S23**은 **C392**의 합성에서 기술된 바와 같이 5-브로모-2-플루오로-피리딘-3-올 대신 5-클로로피리딘-3-올을 사용하여 **C396**과 동일한 방식으로 제조하였다. nBuLi를 이용한 요오드화, 알킨과의 소노가시라 커플링, 4-플루오로아닐린과의 Pd-촉매된 부흐발트 커플링, 및 NBS와의 브롬화를 통해 생성물을 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 392.06, 확인된 값 3920.94 $(M+1)^+$.

[2571] ***화합물 426***

[2572] *4-[5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산 (**426**)*

[2573] 

[2574] 

[2575] *단계 1. 메틸 4-[1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조에이트*

(C399)의 합성

[2576] 바이알에 3-브로모-5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-피롤로[2,3-c]피리딘 S23(0.050 g, 0.109 mmol), 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(0.046 g, 0.175 mmol), [2-(2-아미노페닐)페닐]-설포옥시-팔라듐;디시클로헥실-[2-(2,6-디메톡시페닐)페닐]포스판(0.009 g, 0.011 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 질소로 플러싱하였다. 바이알에 디옥산(1 mL) 및 Na_2CO_3(0.218 mL의 2 M, 0.436 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 수성 포화 NH_4Cl 용액으로 반응물을 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g 실리카 겔 컬럼, 20~50% EtOAc/헵탄 구배)로 정제하여 34 mg의 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조에이트(62%). ESI-MS m/z 계산된 값 448.18, 확인된 값 448.77 $(M+1)^+$.

[2577] *단계 2. 4-[1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산(C400)의 합성*

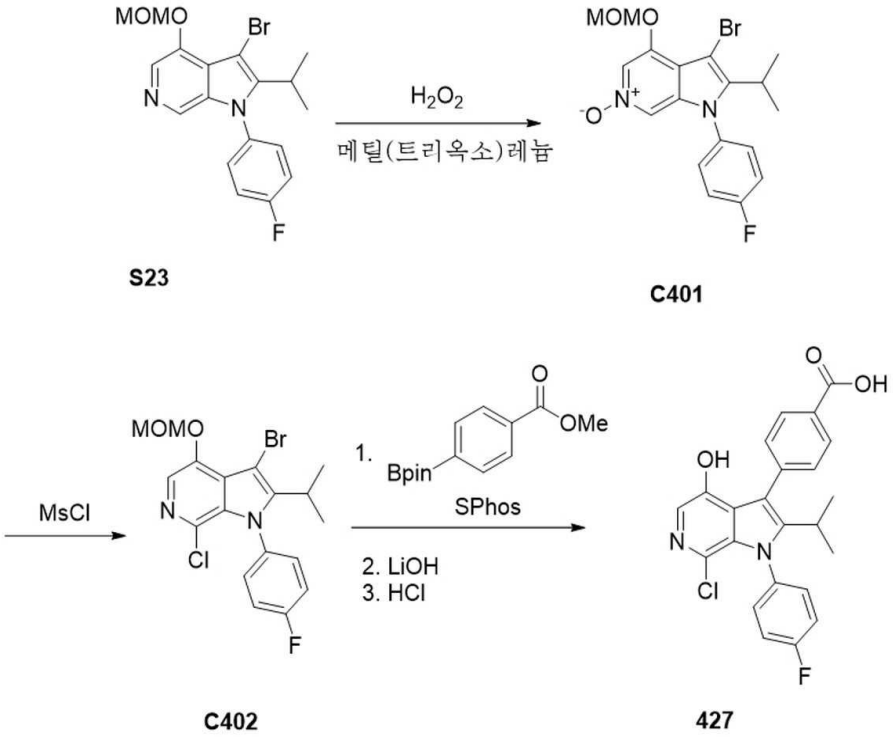
[2578] THF(1.2 mL)/MeOH(0.4 mL)/H_2O(0.4 mL) 중 메틸 4-[1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조에이트 C399(0.034 g, 0.076 mmol)의 용액에 LiOH(0.013 g, 0.543 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고 1 N HCl로 약 pH 4까지 산성화하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고 농축시켜 20 mg의 생성물을 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산(40%). ESI-MS m/z 계산된 값 434.16, 확인된 값 435.08 $(M+1)^+$.

[2579] *단계 3. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산(426)의 합성*

[2580] 4-[1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로-[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산 C400(0.020 g, 0.046 mmol)에 HCl(디옥산 중 0.545 mL의 4 M 용액, 2.180 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고 1 N NaOH로 약 pH 4까지 염기화하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고 농축시켜 15 mg의 생성물을 수득하였다. 4-[1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산(35%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-$d6$) δ 9.57 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.70 - 7.59 (m, 4H), 7.57 - 7.43 (m, 4H), 3.03 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 7.2 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 390.14, 확인된 값 391.05 $(M+1)^+$.

[2581] ***화합물 427***

[2582] *4-[7-클로로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산 (**427**)*



[2583]

[2584] *단계 1. 3-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-6-옥시도-피롤로[2,3-c]피리딘-6-윰 (**C401**)의 합성*

[2585] 3-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘 **S23**(0.130 g, 0.280 mmol)이 담긴 바이알에 H_2O_2(0.064 mL의 30% w/w, 0.564 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기에 CH_2Cl_2(1 mL)를 채우고, 이어서 메틸(트리옥소)레늄(0.007 g, 0.028 mmol)을 채우고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 산화 망간(IV)(0.010 g, 0.120 mmol)을 첨가하여 반응을 퀀칭시켰다. 가스의 방출이 중단된 후(20분), 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 0~10% MeOH/CH_2Cl_2 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피(40 g ISCO 컬럼)로 정제하여 110 mg의 생성물을 수득하였다. 3-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-6-옥시도-피롤로[2,3-c]피리딘-6-윰(85%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.96 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 5H), 5.31 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.04 (h, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 408.05, 확인된 값 408.97 $(M+1)^+$.

[2586] *단계 2. 3-브로모-7-클로로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-피롤로[2,3-c]피리딘(**C402**)의 합성*

[2587] CH_2Cl_2(2 mL) 중 MsCl(0.057 mL, 0.736 mmol)의 차가운(0℃) 용액을 CH_2Cl_2(3.75 mL) 중 3-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-6-옥시도-피롤로[2,3-c]피리딘-6-윰 **C401**(0.150 g, 0.367 mmol)의 용액 내로 첨가하였다. 반응물을 2시간에 걸쳐 서서히 실온으로 가온시킨 다음, 2시간 동안 교반하였다. 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 반응물을 퀀칭시켰다. 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 0~30% EtOAc/헵탄 구배를 사용해 실리카 겔 크로마토그래피(12 g ISCO 컬럼)로 정제하여 50 mg의 생성물을 수득하였다. 3-브로모-7-클로로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘(32%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.83 (s, 1H), 7.35 - 7.14 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.95 (hept, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 7H).

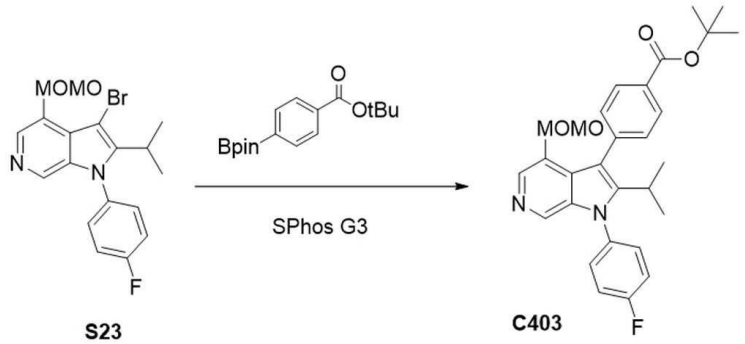
[2588] *단계 3. 4-[7-클로로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산 (**427**)*

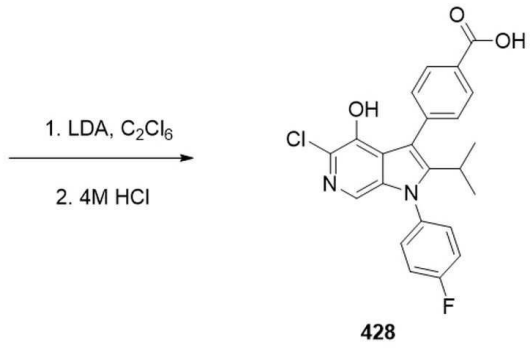
[2589] 바이알에 3-브로모-7-클로로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-피롤로[2,3-c]피리딘 **C402**(0.028 g, 0.056 mmol), 보론산 (메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(0.024

g, 0.092 mmol), [2-(2-아미노페닐)페닐]-설포옥시-팔라듐;디시클로헥실-[2-(2,6-메톡시페닐) 포스판(0.004 g, 0.006 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 질소로 플러싱하였다. 바이알에 디옥산(0.560 mL) 및 Na_2CO_3(0.112 mL의 2 M 수용액, 0.224 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 수성 포화 NH_4Cl 용액으로 반응물을 퀀칭시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 0~100% EtOAc/헵탄을 사용해 실리카 겔 크로마토그래피(24 g ISCO 컬럼)로 정제하여 3-아릴 아자인돌 생성물을 수득하였다. 메틸 4-[7-클로로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조에이트. THF(0.60 mL)/MeOH(0.20 mL)/H_2O(0.20 mL) 중 중간체의 용액에 LiOH(0.007 g, 0.278 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, 1N HCl로 약 pH 3까지 산성화하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고 유기 용액을 농축시켜 4-[7-클로로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산을 수득하였다. 이 중간체에 HCl(0.28 mL의 4 M, 1.12 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고 1N NaOH로 약 pH 3까지 염기화하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고 농축시켜 3.2 mg의 생성물을 수득하였다. 4-[7-클로로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산(12%). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δ 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 3.76 - 3.54 (m, 2H), 2.96 (헵탄, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 424.1, 확인된 값 425.0 $(M+1)^+$.

[2590] ***화합물 428***

[2591] *4-(5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)벤조산 (**428**)*

[2592] 

[2593] 

[2594] *단계 1. 터트-부틸 4-[1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조에이트(**C403**)의 합성*

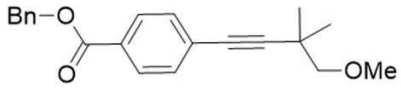
[2595] 바이알에 3-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘 **S23**(0.150 g, 0.327 mmol), *터트*-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(0.159 g, 0.523 mmol), 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]-설포옥시-팔라듐-디시클로헥실-[2-(2,6-디메톡시페닐)페닐]포스판(0.026 g, 0.0327 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 질소로 플러싱하였다. 바이알에 디옥산(3 mL) 및 Na_2CO_3(0.655 mL의 2 M 수용액, 1.310 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 수성 포화 NH_4Cl 용액으로 반응물을 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 0~40% EtOAc/헵탄 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피(24 g ISCO 컬

럼)로 정제하여 150 mg의 생성물 터트-부틸 4-[1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조에이트를 수득하였다(86%). ESI-MS m/z 계산된 값 490.23, 확인된 값 491.17 $(M+1)^+$.

[2596] *단계 2. 4-[5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산(**428**)의 합성*

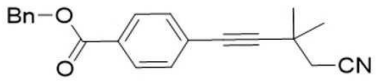
[2597] THF(1 mL) 중 *터트*-부틸 4-[1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조에이트 **C403**(0.030 g, 0.0612 mmol)의 차가운(-78℃) 용액에 LDA(0.061 mL의 2 M, 0.1220 mmol)를 적가하였다. 반응물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, -78℃에서 0.4 mL의 THF 중 C_2Cl_6(0.036 g, 0.153 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온까지 점진적으로 가온하고 밤새 교반하였다. 수성 포화 NH_4Cl 용액으로 반응물을 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 0~50% EtOAc/헵탄 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피(24 g ISCO 컬럼)로 정제하여 생성물을 수득하였다. *터트*-부틸 4-[5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-(메톡시메톡시)피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조에이트. 이 생성물을 HCl(1 mL의 4 M, 4.000 mmol)에 용해시켰다. 용액을 실온에서 1시간 동안, 40℃에서 1시간, 이어서 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고 1 N NaOH로 약 pH 4까지 염기화하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고 유기 용액을 농축시켜 4.6 mg의 생성물을 수득하였다. 4-[5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일]벤조산(17%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.02 - 7.93 (m, 4H), 7.72 (d, J = 10.2 Hz, 3H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 3.02 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.04 (dd, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 9H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 424.1, 확인된 값 425.0 $(M+1)^+$.

[2598] *벤질 4-(4-메톡시-3,3-디메틸부트-1-인-1-일)벤조에이트 **(S24)***

[2599] 

[2600] 중간체 **S24**는 메틸 4-요오드벤조에이트 대신 벤질 4-요오드벤조에이트를 사용하고 2,2-디메틸부트-3-인-1-올 대신 4-메톡시-3,3-디메틸-부트-1-인을 사용하여 **C222**와 동일한 방식으로 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.54 - 7.35 (m, 7H), 5.38 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 1.36 (s, 6H). LCMS *m/z* 323.16 $[M+H]^+$.

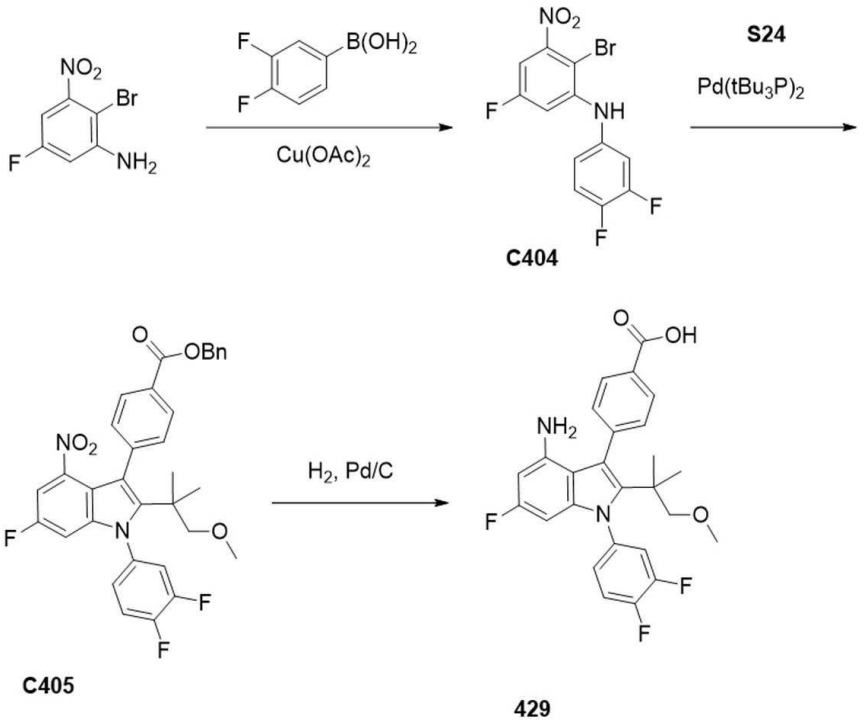
[2601] *벤질 4-(4-메톡시-3,3-디메틸부트-1-인-1-일)벤조에이트 **(S25)***

[2602] 

[2603] 중간체 **S25**는 메틸 4-요오드벤조에이트 대신 벤질 4-요오드벤조에이트를 사용하고 2,2-디메틸부트-3-인-1-올 대신 3,3-디메틸펜트-4-인니트릴을 사용하여 **C222**와 동일한 방식으로 제조하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 392.06, 확인된 값 392.94 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.54 - 7.35 (m, 7H), 5.38 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 1.36 (s, 6H). LCMS *m/z* 323.16 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ8.14 - 7.95 (m, 2H), 7.57 - 7.32 (m, 7H), 5.39 (s, 2H), 2.64 (s,2H), 1.52 (s, 6H). LCMS *m/z* 318.12 $[M+H]^+$.

[2604] ***화합물 429***

[2605] *4-(4-아미노-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-3-일)벤조산 (**429**)*



[2606]

[2607] *단계 1. 2-브로모-5-플루오로-N-(4-플루오로페닐)-3-니트로아닐린(**C404**)의 합성*

[2608] 디클로로메탄(15.5 mL) 중 2-브로모-5-플루오로-3-니트로-아닐린(0.53 g, 2.26 mmol), (3,4-디플루오로페닐)보론산(1.40 g, 8.87 mmol), 아세트산 구리(II)(0.77 g, 4.24 mmol), 및 4Å 분자 체의 용액을 15분 동안 교반하였다. 트리에틸아민(0.82 mL, 5.88 mmol)을 주변 온도에서 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 대기 중에 노출된 상태로 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고 디클로로메탄으로 희석하였다. 여액을 수성 포화 NH_4Cl(2x) 및 염수로 연속 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~30% 아세트산 에틸)로 정제하여 300 mg의 생성물을 수득하였다. 2-브로모-5-플루오로-*N*-(4-플루오로페닐)-3-니트로아닐린(33%). LCMS *m/z* 347.3 $[M+H]^+$.

[2609] *단계 2. 벤질 4-(1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-4-니트로-1H-인돌-3-일)벤조에이트 (**C405**)*

[2610] 2-브로모-N-(3,4-디플루오로페닐)-5-플루오로-3-니트로-아닐린 **C404**(0.200 g, 0.576 mmol), 벤질 4-(4-메톡시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트 **S24**(0.278 g, 0.862 mmol), *N*-시클로헥실-*N*-메틸-시클로헥산아민(0.300 mL, 1.401 mmol), 및 디옥산(4 mL)의 용액을 질소로 10분 동안 탈기하였다. $Pd(tBu_3P)_2$(0.012 g, 0.023 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 5분 동안 추가로 탈기한 다음, 반응물을 105℃로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 120℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, $Pd(tBu_3P)_2$(0.018 g, 0.035 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 120℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~60% 아세트산 에틸)로 정제하여 66 mg의 생성물을 수득하였다. 벤질 4-(1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-4-니트로-1H-인돌-3-일)벤조에이트 (19%). LCMS *m/z* 589.34 $[M+H]^+$.

[2611] *단계 3. 4-(4-아미노-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-3-일)벤조산 (**429**)*

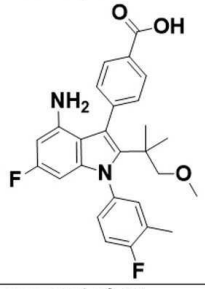
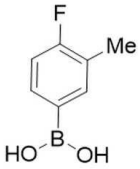
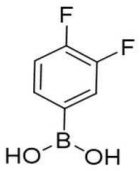
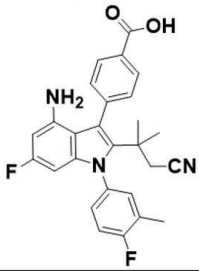
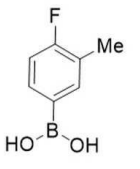
[2612] EtOH(2 mL) 및 EtOAc(2 mL) 중 4-[1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)-4-니트로-인돌-3-일]벤조에이트 **C405**(0.020 g, 0.034 mmol) 및 탄소 상 팔라듐(0.005 g, 0.002 mmol)의 용액을 탈기하고 수소 가스로 다시 채우기를 3회 반복하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, Celite®를 통해 여

과하고, EtOAc 및 EtOH로 희석하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. C18 Waters Sunfire 컬럼(30x150 mm, 5 미크론)(0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 H_2O 중 5~95% MeCN)을 이용한 역상 HPLC로 정제하여 4.4 mg의 생성물을 수득하였다. 4-[4-아미노-1-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(28%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.76 - 7.52 (m, 4H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 5.97 (dd, *J*= 12.0, 2.3 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J*= 9.9, 2.3 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 0.96 (s, 6H). LCMS *m/z* 469.24 $[M+1]^+$.

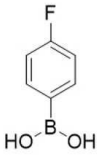
[2613] ***화합물 430~433***

[2614] 화합물 **430~433**은 라록 인돌 고리화에 의해 제조하였다.

[2615] *[표 23] 화합물 **430~433**에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
430	**S24** 로부터 [1,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δ 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.35 - 7.21 (m, 3H), 5.97 (dd, *J*= 11.6, 2.2 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J*= 9.9, 2.2 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 3H), 1.04 (d, *J*= 3.4 Hz, 7H). LCMS *m/z* 465.31 $[M+H]^+$.
431	**S25** 로부터 [3,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 13.17 (s, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 2H), 7.83 - 7.57 (m, 4H), 7.39 (dq, *J*= 7.8, 3.2, 2.5 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J*= 12.0, 2.3 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J*= 9.8, 2.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 1.11 (d, *J*= 7.7 Hz, 6H). LCMS *m/z* 464.31 $[M+H]^+$.
432	**S25** 로부터 [1,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 2H), 7.65 (dq, *J*= 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.52 - 7.27 (m, 3H), 5.99 (dd, *J*= 12.1, 2.3 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J*= 9.8, 2.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.34 (d, *J*= 2.0 Hz, 3H), 1.10 (d, *J*= 3.6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 460.31 $[M+H]^+$.

[2616]

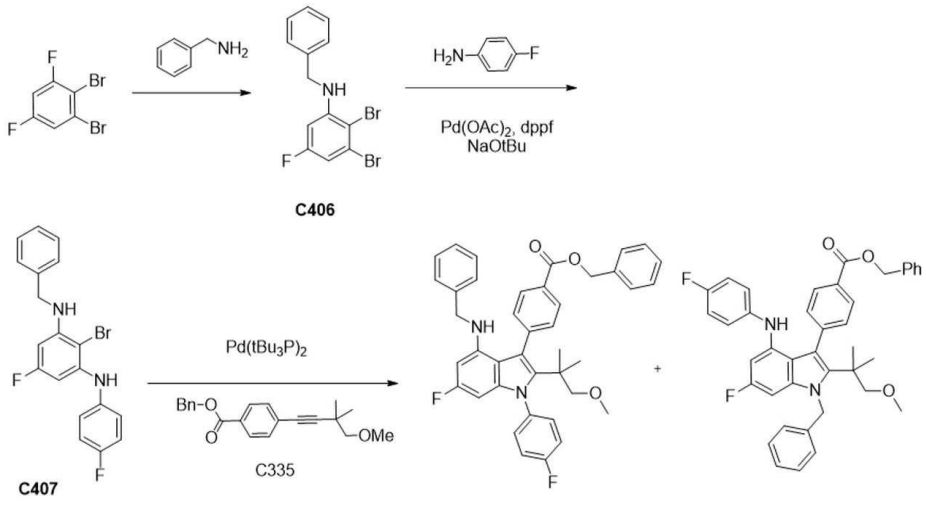
화합물	방법/생성물	보론산 또는 에스테르	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
433	**S24** 로부터 [4,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 4H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 6.10 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 5.77 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 0.97 (s, 6H). LCMS *m/z* 433.0 $[M+H]^+$.

1. 2-브로모-5-플루오로-*N*-(4-플루오로-3-메틸페닐)-3-니트로아닐린을 사용한 라록 인돌 고리화
2. 수소, Pd/C, EtOH, EtOAc 를 사용하는 벤질 에테르 가수분해 및 니트로 환원
3. **C404** 를 사용한 라록 인돌 고리화
4. 2-브로모-5-플루오로-*N*-(4-플루오로페닐)-3-니트로아닐린을 사용한 라록 인돌 고리화

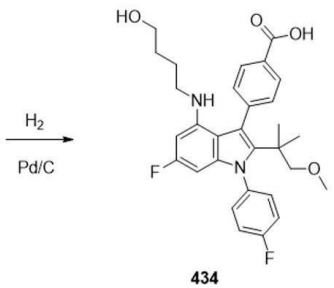
[2617]

[2618] ***화합물 434***

[2619] *4-(4-아미노-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-3-일)벤조산* ***(434)***



[2620]



[2621]

[2622] *단계 1. N-벤질-2,3-디브로모-5-플루오로-아닐린(**C406**)의 합성*

[2623] NMP(12 mL) 중 1,2-디브로모-3,5-디플루오로-벤젠(5.00 g, 18.39 mmol) 및 벤질 아민(5.00 mL, 45.78 mmol)의 용액을 80℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 아세트산 에틸로 추출한 다음, 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0~50% CH_2Cl_2/헵탄)로 정제하여 3.3 g의 생성물을 수득하였다. N-벤질-2,3-디브로모-5-플루오로-아닐린(50%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.47 - 7.29 (m, 5H), 6.76 (dd, *J*= 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J*= 10.9, 2.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.39 (d, *J*= 5.5 Hz, 2H). LCMS

m/z 359.63 $[M+H]^+$.

[2624] *단계 2. N1-벤질-2-브로모-5-플루오로-N3-(4-플루오로페닐)벤젠-1,3-디아민 (**C407**)*

[2625] 디옥산(40 mL) 중 *N*-벤질-2,3-디브로모-5-플루오로-아닐린 **C406**(3.30 g, 9.19 mmol), 4-플루오로아닐린(1.53 g, 13.77 mmol), dppf(0.255 g, 0.460 mmol), 및 NaO^tBu(1.77 g, 18.42 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 퍼징하였다. 반응물에 $Pd(OAc)_2$(0.46 mmol)를 첨가하고, 반응 용액을 질소로 10분 동안 추가로 퍼징하였다. 혼합물을 70℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 아세트산에틸로 희석한 다음, 수성 포화 NH_4Cl 용액 및 6 M HCl로 순차적으로 세척하였다. 수성층을 아세트산에틸로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 2회 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~60% 디클로로메탄)로 정제하여 3.0 g의 생성물을 수득하였다. *N*1-벤질-2-브로모-5-플루오로-*N*3-(4-플루오로페닐)벤젠-1,3-디아민(84%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.47 - 7.29 (m, 5H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.13 (dd, *J*= 11.0, 2.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.93 (dd, *J*= 11.0, 2.7 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.41 (d, *J*= 5.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 388.86 $[M+H]^+$.

[2626] *단계 3. 4-[4-(벤질아미노)-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트 (**C408**)*

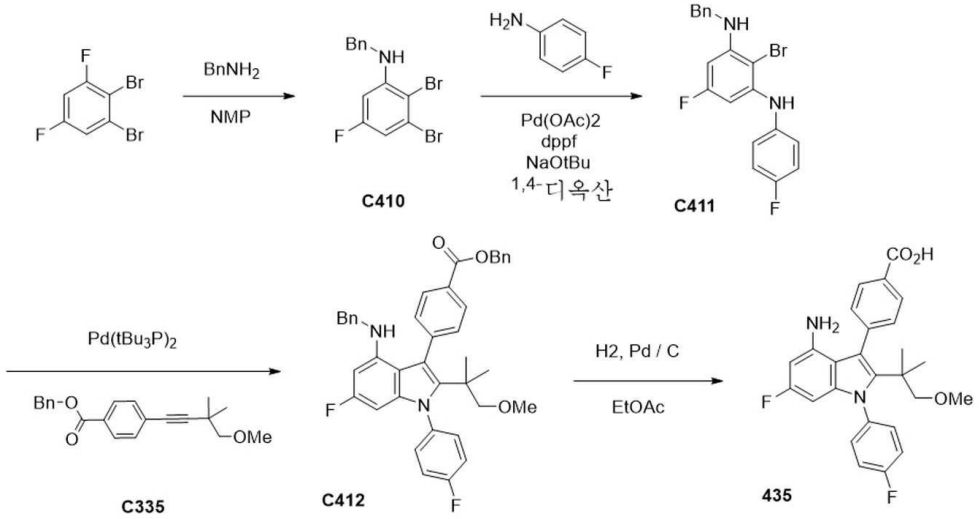
[2627] 1,4-디옥산(15 mL) 중 *N*1-벤질-2-브로모-5-플루오로-*N*3-(4-플루오로페닐)벤젠-1,3-디아민 **C407**(1.25 g, 3.21 mmol), 벤질 4-(4-메톡시-3,3-디메틸-부트-1-이닐)벤조에이트 **C335**(1.60 g, 4.81 mmol), 및 *N*-시클로헥실-*N*-메틸-시클로헥산아민(1.72 mL, 8.03 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 퍼징하였다. $Pd(tBu_3P)_2$(0.20 g, 0.39 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 5분 동안 추가로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 105℃로 가열하고 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, Celite®를 통해 여과하고, 아세트산 에틸로 세척하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(0~100% CH_2Cl_2/헵탄 구배)로 정제하여 다음 2개의 위치이성질체의 혼합물을 수득하였다: 벤질 4-(1-벤질-6-플루오로-4-((4-플루오로페닐)아미노)-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1*H*-인돌-3-일)벤조에이트 **C409** 및 4-[4-(벤질아미노)-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트 **C408**(830 mg, 41%). LCMS *m/z* 631.24 $[M+H]^+$. 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2628] *단계 4. 4-[6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-(4-하이드록시부틸아미노)-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산 (**434**)*

[2629] THF(5 mL) 중 벤질 4-[4-(벤질아미노)-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조에이트 **C408**(0.32 g, 0.51 mmol) 및 벤질 4-(1-벤질-6-플루오로-4-((4-플루오로페닐)아미노)-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1*H*-인돌-3-일)벤조에이트 **C409**)의 혼합물의 용액에 탄소 상 팔라듐(0.05 g의 10% w/w, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 용액을 수소 가스로 1분 동안 퍼징한 다음, 1 atm의 수소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 100 mg의 생성물을 수득하였다. 4-[6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-4-(4-하이드록시부틸아미노)-2-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)인돌-3-일]벤조산(37%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 13.04 (s, 1H), 8.02 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 5.84 (dd, *J*= 12.7, 2.1 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J*= 9.8, 2.1 Hz, 1H), 3.22 (t, *J*= 5.7 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.77 (d, *J*= 6.0 Hz, 2H), 1.17 - 1.01 (m, 4H), 095 (s, 6H). LCMS *m/z* 523.22 $[M+H]^+$.

[2630] ***화합물 435***

[2631] *4-(4-아미노-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-3-일)벤조산* ***(435)***



[2632]

[2633] *단계 1. N-벤질-2,3-디브로모-5-플루오로아닐린(**C410**)의 합성*

[2634] NMP(12 mL) 중 1,2-디브로모-3,5-디플루오로벤젠(5.0 g, 18.4 mmol) 및 벤질아민(5 mL, 45.8 mmol)의 용액을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 헵탄 중 CH_2Cl_2로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 무색 오일을 수득하였다(3.3 g, 50%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.47 - 7.29 (m, 5H), 6.76 (dd, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 10.9, 2.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.39 (d, J = 5.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 359.6 $[M+1]^+$.

[2635] *단계 2. N^1-벤질-2-브로모-5-플루오로-N^3-(4-플루오로페닐)벤젠-1,3-디아민(**C411**)의 합성*

[2636] 1,4-디옥산(40 mL) 중 *N*-벤질-2,3-디브로모-5-플루오로아닐린 **C410**(3.3 g, 9.2 mmol), 4-플루오로아닐린(1.3 mL, 13.8 mmol), dppf(0.3 g, 0.46 mmol), 및 NaOtBu(1.8 g, 18.4 mmol)의 현탁액을 질소로 10분 동안 탈기하였다. $Pd(OAc)_2$(0.10 g, 0.46 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 질소로 10분 동안 추가로 탈기하고 70℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 및 6 M 수성 HCl로 희석한 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 미정제 잔류물을 헵탄 중 CH_2Cl_2로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 3 g의 생성물을 수득하였다(84%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.47 - 7.29 (m, 5H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.13 (dd, *J* = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.93 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 388.9 $[M+1]^+$.

[2637] *단계 3. 벤질 4-(4-(벤질아미노)-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-3-일)벤조에이트(**C412**)의 합성*

[2638] 1,4-디옥산(15 mL) 중 N^1-벤질-2-브로모-5-플루오로-N^3-(4-플루오로페닐)벤젠-1,3-디아민 **C411**(1.3 g, 3.2 mmol), 벤질 4-(4-메톡시-3,3-디메틸부트-1-인-1-일)벤조에이트 **C335**(1.6 g, 4.8 mmol), 및 *N*,*N*-디시클로헥실메틸아민(1.7 mL, 8.0 mmol)의 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하였다. $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$(0.2 g, 0.4 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하고 105℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 필터 패드를 EtOAc로 헹구었다. 여액을 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 CH_2Cl_2로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 830 mg의 생성물을 수득하였다(41%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.56 - 7.34 (m, 7H), 7.23 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (dq, *J* = 14.4, 7.1 Hz, 3H), 6.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.90 (dd, *J* = 12.3, 2.1 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.8, 2.1

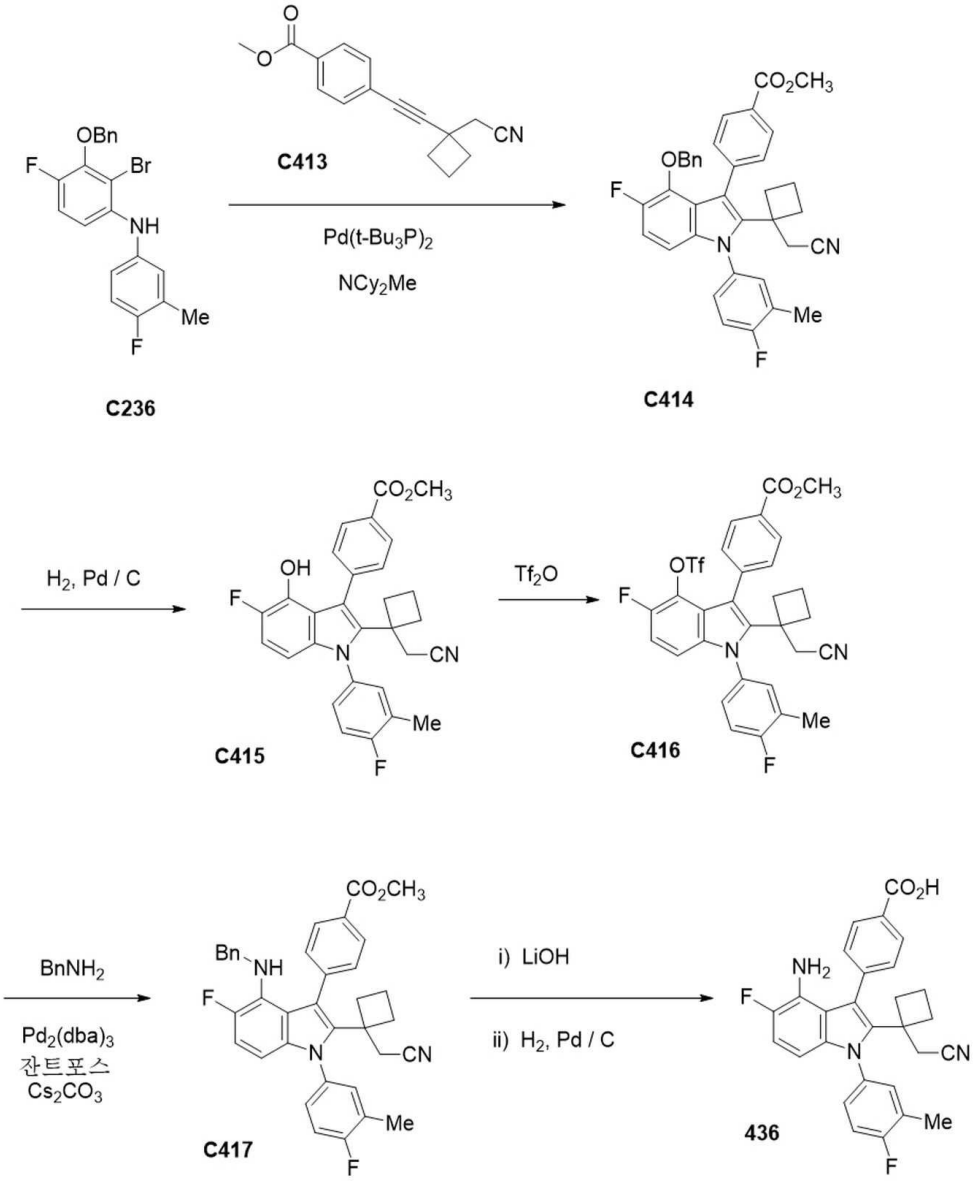
Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.00 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.95 (s, 2H), 1.01 (s, 6H). LCMS *m/z* 631.3 $[M+1]^+$.

[2639] *단계 4. 4-(4-아미노-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-3-일)벤조산 (**435**)의 합성*

[2640] EtOAc(10 mL) 중 벤질 4-(4-(벤질아미노)-6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1*H*-인돌-3-일)벤조에이트 **C412**(0.83 g, 1.30 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐(0.10 g, 0.10 mmol, 10% w/w)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 기압의 수소 하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 생성된 여액을 농축시켜 건조시켰다. 미정제 생성물을 0.1% TFA가 포함된 물 중 MeCN으로 용리하여 역상 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 중화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 130 mg의 생성물을 수득하였다(21%). ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*4) δ 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.9, 5.0 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.97 (dd, *J* = 11.7, 2.2 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 1.04 (s, 6H). LCMS *m/z* 451.2 $[M+1]^+$.

[2641] ***화합물 436***

[2642] *4-(4-아미노-2-(1-(시아노메틸)시클로부틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1H-인돌-3-일)벤조산 (**436**)*



[2643]

[2644] *단계 1. 메틸 4-(4-(벤질옥시)-2-(1-(시아노메틸)시클로부틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1H-인돌-3-일)벤조에이트(**C414**)의 합성*

[2645] 화합물 **C413**은 **C222**의 합성에 대해 기술된 바와 같이 소나가시라 커플링에 의해 메틸 4-요오드벤조에이트로부터 제조하였다. 3-(벤질옥시)-2-브로모-4-플루오로-*N*-(4-플루오로-3-메틸페닐)아닐린 **C236**(0.26 g, 0.64 mmol), 메틸 4-((1-(시아노메틸)시클로부틸)에티닐)벤조에이트 **C413**(0.15 g, 0.60 mmol), 및 *N*,*N*-디시클로헥실메틸아민(0.50 mL, 2.30 mmol)의 용액을 질소로 5분 동안 탈기하였다.

[2646] $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$를 첨가한 다음, 혼합물을 질소로 5분 동안 다시 탈기하고 105℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 상 분리기를 통과시키고, 농축시켜 건조시켰다. 미정제 생성물을 EtOAc/헵탄으로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 296 mg의 생성물을 수득하였다(80%). LCMS *m/z* 577.3 $[M+1]^+$.

[2647] *단계 2. 메틸 4-(2-(1-(시아노메틸)시클로부틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-4-하이드록시-1H-인돌-3-일)벤조에이트(**C415**)의 합성*

[2648] EtOAc(2.5 mL) 및 EtOH(2.5 mL) 중 메틸 4-(4-(벤질옥시)-2-(1-(시아노메틸)시클로부틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1*H*-인돌-3-일)벤조에이트 **C414**(0.30 g, 0.51 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐(0.04 g, 0.02 mmol, 5% wt/wt)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 atm 수소 하에 48시간 동안 교반한 다음, Celite®를 통해 여과하였다. 필터 패드를 EtOAc 및 EtOH로 헹군 다음, 여액을 농축시키고 건조시켜 230 mg의 생성물을 수득하였다(64%). LCMS *m/z* 487.2 $[M+1]^+$.

[2649] *단계 3. 메틸 4-(2-(1-(시아노메틸)시클로부틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1H-인돌-3-일)벤조에이트(**C416**)의 합성*

[2650] CH_2Cl_2(3.5 mL) 및 트리에틸아민(150 mL, 1.1 mmol) 중 메틸 4-(2-(1-(시아노메틸)시클로부틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-4-하이드록시-1*H*-인돌-3-일)벤조에이트 **C415**(0.23 g, 0.47 mmol)의 차가운(0℃) 용액에 무수 트리플산(150 mL, 0.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시켜 1시간 동안 교반한 다음, CH_2Cl_2로 희석하고, 수성 포화 중탄산 나트륨 용액 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 상 분리기를 통과시키고, 농축시켜 건조시킨 다음, EtOAc/헵탄으로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 154 mg의 생성물을 수득하였다(53%). LCMS *m/z* 619.2 $[M+1]^+$.

[2651] *단계 4. 메틸 4-(4-(벤질아미노)-2-(1-(시아노메틸)시클로부틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1H-인돌-3-일)벤조에이트(**C417**)의 합성*

[2652] 메틸 4-(2-(1-(시아노메틸)시클로부틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1*H*-인돌-3-일)벤조에이트 **C416**(0.154 g, 0.250 mmol), $Pd_2(dba)_3$(0.002 g, 1.600 mmol), 잔트포스(0.002 mg, 3.800 mmol), 및 탄산세슘(0.110 g, 0.340 mmol)의 용액에 1,4-디옥산(1 mL) 중 벤질아민(50 mL, 0.46 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 퍼징한 다음 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하고, 여과하고, 농축시키고, 헵탄 중 EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 43 mg의 생성물을 수득하였다(30%). LCMS *m/z* 576.4 $[M+1]^+$.

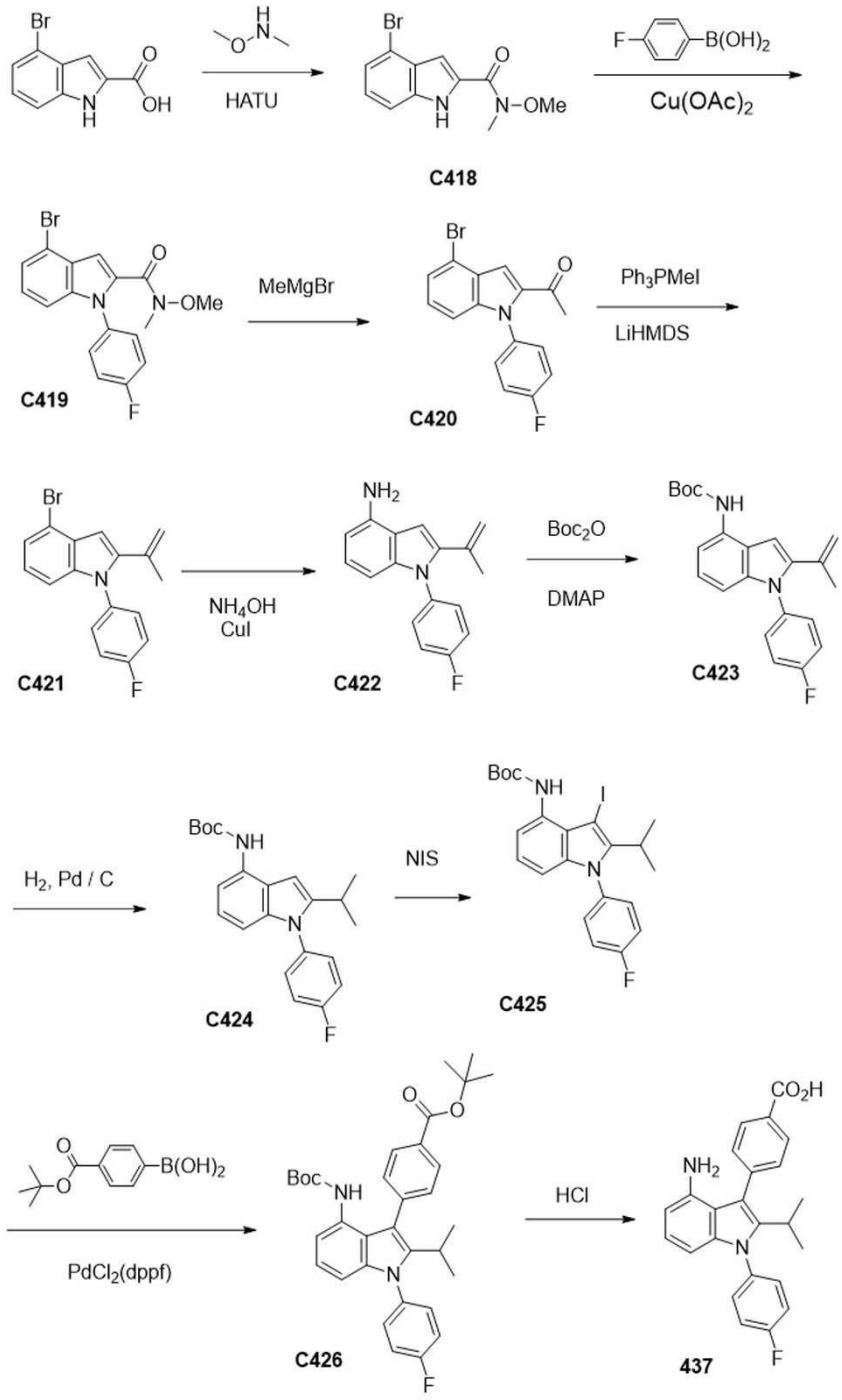
[2653] *단계 5. 4-(4-아미노-2-(1-(시아노메틸)시클로부틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1H-인돌-3-일)벤조산(**436**)의 합성*

[2654] THF(1 mL), 물(0.5 mL), 및 MeOH(0.5 mL) 중 메틸 4-(4-(벤질아미노)-2-(1-(시아노메틸)시클로부틸)-5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1*H*-인돌-3-일)벤조에이트 **C417**(0.043 g, 0.075 mmol)의 용액에 수산화리튬(0.006 g, 0.250 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 6 M 수성 HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하고, 상 분리기를 통해 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 생성된 미정제 물질을 EtOAc(1 mL) 및 EtOH(1 mL)에 재용해시킨 다음, 탄소 상 팔라듐(10 mg, 0.005 mmol, 5% w/w)으로 처리하고 1 atm 수소 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®로 여과하고, 농축시켜 건조시키고, 0.1% TFA가 포함된 물 중의 MeCN으로 용리하여 역상 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시키고 건조시켜 14 mg의 생성물을 수득하였다(33%). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δ 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.42

- 7.21 (m, 3H), 6.85 (dd, *J* = 11.3, 8.9 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.36 (s, 5H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.61 (dt, *J* = 11.5, 9.2 Hz, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 2H). LCMS *m/z* 472.3 $[M+1]^+$.

[2655] ***화합물 437***

[2656] *4-(4-아미노-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-1H-인돌-3-일)벤조산* ***(437)***



[2657]

[2658] *단계 1. 4-브로모-N-메톡시-N-메틸-1H-인돌-2-카르복스아미드(**C418**)의 합성*

[2659] DMF(50 mL) 중 4-브로모-1*H*-인돌-2-카르복시산(5.0 g, 20.8 mmol)의 차가운(10℃) 용액에 *N,O*-디메틸하이드록실아민 염산염(2.8 g, 28.2 mmol) 및 HATU(9.5 g, 25.0 mmol)를 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민(8.0 mL, 45.9 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 점진적으로 실온으로 가온하면서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 백색 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 40℃에서 진공 하에 밤새 건조시켜 5.6 g

의 생성물을 수득하였다(90%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.43 (s, 1H), 7.40 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.46 (s, 3H).

[2660] *단계 2. 4-브로모-1-(4-플루오로페닐)-N-메톡시-N-메틸-1H-인돌-2-카르복스아미드(C419)의 합성*

[2661] CH_2Cl_2(200 mL) 중 4 A 분자 체(10 g)의 현탁액에 4-플루오로페닐보론산(3.2 g, 22.9 mmol), 4-브로모-N-메톡시-*N*-메틸-1*H*-인돌-2-카르복스아미드 **C418**(1.6 g, 5.7 mmol), 아세트산 구리(II)(1.5 g, 8.3 mmol), 및 피리딘(2.7 mL, 33.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 5시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 여액을 물, 포화 염화암모늄, 및 염수로 연속 세척한 다음 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 미정제 물질을 헵탄 중 EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시키고 건조시켰다(1.9 g, 89%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-^{d}) δ 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (s, 3H).

[2662] *단계 3. 1-(4-브로모-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-일)에탄-1-온(C420)의 합성*

[2663] 질소 하에 THF(40 mL) 중 4-브로모-1-(4-플루오로페닐)-*N*-메톡시-N-메틸-1*H*-인돌-2-카르복스아미드 **C419**(1.8 g, 4.8 mmol)의 차가운(-20℃) 용액에 메틸마그네슘 브롬화물(THF 중 2.8 mL, 9.5 mmol, 3.4 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 점진적으로 가온하면서 90분 동안 교반한 다음, 0.5 M 수성 HCl로 퀀칭시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수성 포화 중탄산나트륨 및 염수로 연속 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다(1.65 g, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.47 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 5H), 7.00 (dt, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H).

[2664] *단계 4. 4-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-(프로프-1-엔-2-일)-1H-인돌(C421)의 합성*

[2665] THF(65 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 요오드화물(3.1 g, 7.7 mmol)의 차가운(-20℃) 용액에 LiHMDS(THF 중 7.0 mL, 7.0 mmol, 1 M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 점진적으로 가온하면서 1시간 동안 교반한 다음, THF(20 mL) 중 1-(4-브로모-1-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-일)에탄-1-온 **C420**(1.6 g, 4.7 mmol)의 용액을 캐뉼라를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하고, 0.5 M 수성 HCl로 퀀칭시키고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 미정제 잔류물을 헵탄 중 EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(1.33 g, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.27 - 7.20 (m, 3H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.01 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.77 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 3H).

[2666] *단계 5. 1-(4-플루오로페닐)-2-(프로프-1-엔-2-일)-1H-인돌-4-아민(C422)의 합성*

[2667] 폴리에틸렌 글리콜(1 mL) 중 4-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-(프로프-1-엔-2-일)-1*H*-인돌 **C421**(0.16 g, 0.47 mmol)의 현탁액에 수산화암모늄(3.00 mL, 28% w/v) 및 DMSO(1.5 mL)를 첨가하였다. 요오드화 구리(I)(0.01 g, 0.05 mmol) 및 *N,N'*-디메틸에틸렌디아민(15.00 mL, 0.14 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 10시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 원하는 생성물을 수득하였다(45 mg, 34%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.3, 7.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.55 (dt, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 5.02 (p, J = 1.5 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 1.98 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 3H).

[2668] *단계 6. 터트-부틸 (1-(4-플루오로페닐)-2-(프로프-1-엔-2-일)-1H-인돌-4-일)카르바메이트(C423)의 합성*

[2669] EtOH(6 mL) 중 1-(4-플루오로페닐)-2-(프로프-1-엔-2-일)-1*H*-인돌-4-아민 **C422**(0.04 g, 0.11 mmol)의 용액에 Boc 무수물(0.06 g, 0.27 mmol) 및 DMAP(0.002 g, 0.020 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 원하는 생성물을 수득하였다(35 mg, 96%). ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (dt, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 6.72 (s,

1H), 6.61 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 1.98 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 3H), 1.59 (s, 9H).

[2670] *단계 7. 터트-부틸 (1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-1H-인돌-4-일)카르바메이트(**C424**)의 합성*

[2671] EtOAc(15 mL) 중 탄소 상 팔라듐(0.005 g, 0.050 mmol, 10% w/w)의 슬러리에 *터트*-부틸(1-(4-플루오로페닐)-2-(프로프-1-엔-2-일)-1*H*-인돌-4-일)카르바메이트 **C423**(0.042 g, 0.110 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 atm의 수소 하에 30분 동안 교반한 다음, Celite®를 통해 여과하고, 농축시켜 건조시켰다(37 mg, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.52 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.56 (m, 2H), 6.28 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.83 (pd, J = 6.8, 0.7 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[2672] *단계 8. 터트-부틸 (1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-이소프로필-1H-인돌-4-일)카르바메이트(**C425**)의 합성*

[2673] CH_2Cl_2(5 mL) 중 터트-부틸 (1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-1*H*-인돌-4-일)카르바메이트 **C424**(0.037 g, 0.100 mmol)의 차가운(0℃ 용액에 *N*-요오드숙신이미드(0.035 g, 0.150 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석한 다음, 수성 티오황산나트륨 및 염수로 연속 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 미정제 잔류물을 헵탄 중 EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 원하는 생성물을 수득하였다(42 mg, 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.15 (d, *J* = 51.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 43.3, 7.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 4H), 7.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.38 - 2.96 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 1.9 Hz, 9H), 1.31 (dd, *J* = 19.9, 7.2 Hz, 6H).

[2674] *단계 9. 터트-부틸 4-(4-((터트-부톡시카르보닐)아미노)-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-1H-인돌-3-일)벤조에이트(**C426**)의 합성*

[2675] 물(2 mL) 중 터트-부틸 (1-(4-플루오로페닐)-3-요오드-2-이소프로필-1*H*-인돌-4-일)카르바메이트 **C425**(0.041 g, 0.080 mmol)에 탄산나트륨(0.090 g, 0.850 mmol), DME(6 mL), (4-(*터트*-부톡시카르보닐)페닐)보론산(0.028 g, 0.120 mmol), 및 $PdCl_2$(dppf)(0.008 g, 0.010 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 15분 동안 퍼징한 다음 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 수성 염화암모늄 및 물로 희석한 다음 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 미정제 잔류물을 헵탄 중 EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 2개의 이성질체의 순수 분획을 합치고 농축시켜 원하는 생성물을 수득하였다(41 mg, 77%).

[2676] 피크 A: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.13 - 7.90 (m, 2H), 7.63 - 7.38 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.04 - 6.88 (m, 1H), 6.65 - 6.42 (m, 1H), 6.14 (d, J = 116.3 Hz, 1H), 3.07 - 2.77 (m, 1H), 1.55 (d, J = 2.1 Hz, 9H), 1.26 (s, 9H), 1.05 (dd, J = 63.0, 7.0 Hz, 6H). ^{19} F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ -112.34.

[2677] 피크 B: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 - 6.46 (m, 1H), 6.1 4 (d, J = 116.3 Hz, 1H), 2.88 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.50 (s, 1H), 1.26 (s, 10H), 0.97 (d, J = 7.2 Hz, 7H). 19 F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ -112.34.

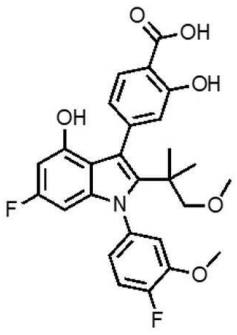
[2678] *단계 10. 4-(4-아미노-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-1H-인돌-3-일)벤조산(**437**)의 합성*

[2679] 디에틸 에테르(3 mL) 중 *터트*-부틸 4-(4-((터트-부톡시카르보닐)아미노)-1-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-1*H*-인돌-3-일)벤조에이트 **C426**(0.048 g, 0.090 mmol)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4.0 mL, 16.0 mmol, 4 M)을 적가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 가열한 다음, 농축시켜 건조시키고, 0.2% 포름산이 포함된 물 중 MeCN으로 용리하여 역상 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고, 물로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 건조시켜 표제 화합물을 연황색 고형분으로서 수득하였다(10 mg, 28%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.89 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 389.3 $[M+1]^+$.

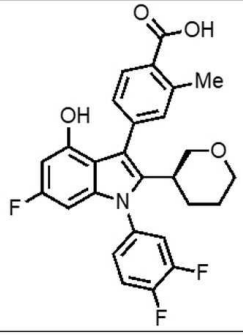
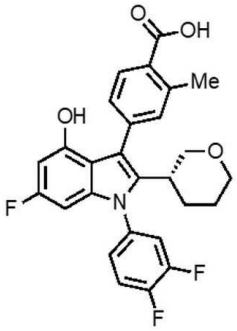
[2680] ***화합물 438~457***

[2681] 화합물 438~457은 화합물 C225의 제조에 대해 기술된 바와 같이, 상응하는 알킨 및 브로모-아민을 사용하여 라록 인돌 고리화에 의해 단일 단계로 제조하였다. *N*-시클로헥실-*N*-메틸-시클로헥산아민 및 $Pd(tBu_3P)_2$를 이러한 변환을 위한 촉매 시스템으로서 일반적으로 사용하였다.

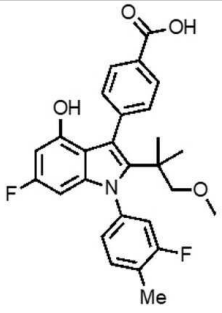
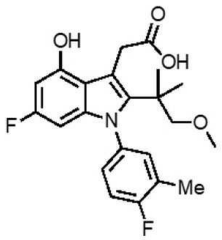
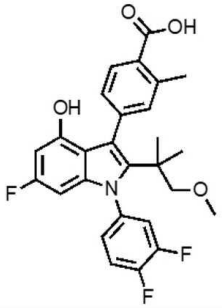
[2682] ***[표 24]화합물 438~457에 대한 구조 및 물리화학적 데이터***

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
438		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.22 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.42 (ddd, *J*= 11.3, 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J*= 8.1, 5.9, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dt, *J*= 6.6, 4.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 2H), 6.12 (dd, *J*= 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J*= 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J*= 1.8 Hz, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 1.02 (d, *J*= 1.9 Hz, 6H). LCMS *m/z* 498.25 $[M+H]^+$.

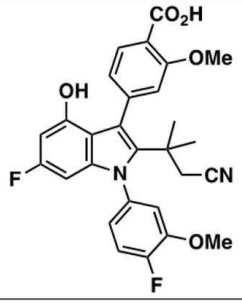
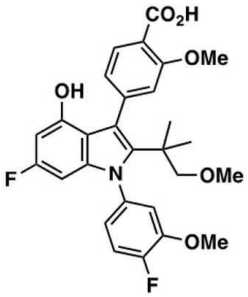
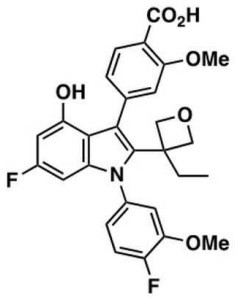
[2683]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
439		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.79 (s, 1H), 7.75 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*= 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*= 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J*= 8.5, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.26 (dd, *J*= 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J*= 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (dd, *J*= 12.8, 5.8 Hz, 2H), 1.04 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H), 0.88 - 0.81 (m, 2H). LCMS *m/z* 496.22 $[M+H]^+$.
440[1]		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (s, 1H), 7.89 - 7.64 (m, 3H), 7.44 - 7.21 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.07 (dt, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.49 (m, 2H), 3.14 (td, J = 11.1, 1.8 Hz, 1H), 2.91 - 2.67 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 1H), 1.44 - 1.18 (m, 3H). LCMS *m/z* 482.2 $[M+H]^+$.
441[1]		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.66 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.07 (dt, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.58 (m, 2H), 3.14 (td, J = 11.1, 1.8 Hz, 1H), 2.91 - 2.67 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.46 - 1.14 (m, 3H). LCMS *m/z* 482.2 $[M+H]^+$.

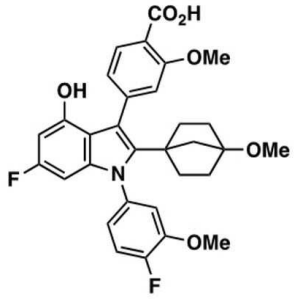
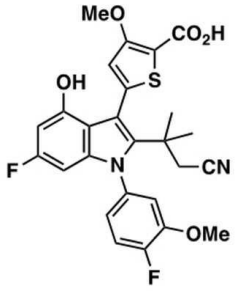
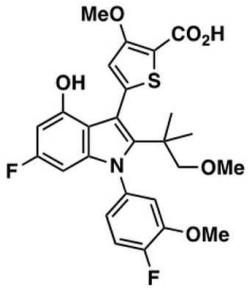
[2684]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
442		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.41 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.26 (ddd, *J*= 8.8, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J*= 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J*= 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 0.97 (d, *J*= 2.8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 482.16 $[M+H]^+$.
443		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.42 (s, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.33 (dd, *J*= 10.3, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*= 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*= 8.3 Hz, 0H), 6.11 (dd, *J*= 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J*= 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.37 (d, *J*= 1.8 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H). LCMS *m/z* 466.13 $[M+H]^+$.
444		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.98 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 2H), 7.19 (ddd, *J*= 8.1, 4.6, 2.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J*= 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J*= 9.8, 2.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.30 (d, *J*= 1.9 Hz, 3H), 1.18 (d, *J*= 6.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 404.18 $[M+H]^+$.
445		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.72 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.53 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 6.24 - 6.02 (m, 1H), 5.80 (ddd, *J* = 9.7, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 483.2, 확인된 값 484.3 $(M+1)^+$

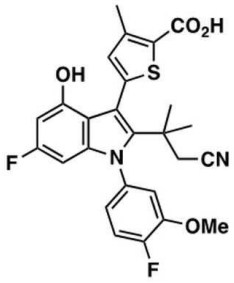
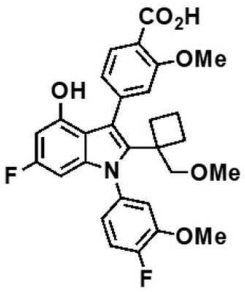
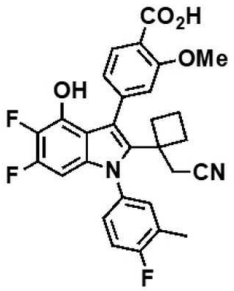
[2685]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
446		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.54 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 21.7, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 6.16 (dd, *J* = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.84 (dt, *J* = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.21 - 1.15 (m, 6H). LCMS *m/z* 507 $[M+H]^+$
447		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.46 (s, 1H), 9.41 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 24.7, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 3H), 6.13 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.79 (ddd, *J* = 9.8, 2.3, 1.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.06 - 0.98 (m, 6H). LCMS *m/z* 512 $[M+H]^+$
448		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.52 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.85 (m, 6H), 3.69 (dd, *J* = 13.3, 5.8 Hz, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 510 $[M+H]^+$

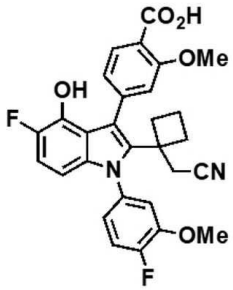
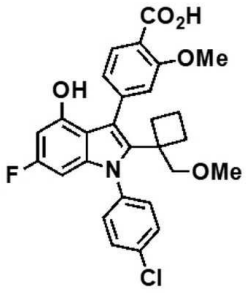
[2686]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
449		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.50 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 11.2, 8.6 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 23.2, 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 3H), 6.17 (dd, *J* = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.91 (dt, J = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.89 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.54 - 1.13 (m, 8H). LCMS *m/z* 550 $[M+H]^+$
450		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.78 (s, 1H), 9.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 11.2, 9.9, 8.5 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 58.8, 7.7, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (dddd, *J* = 58.4, 8.5, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.17 (ddd, *J* = 11.3, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 5.81 (ddd, *J* = 9.6, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 15.9 Hz, 3H), 3.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 1.19 (dd, *J* = 6.9, 5.8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 513 $[M+H]^+$
451		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.68 (s, 1H), 9.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 58.9, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (dddd, *J* = 60.7, 8.5, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (ddd, *J* = 11.5, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.77 (ddd, *J* = 9.7, 7.4, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 16.5 Hz, 3H), 3.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 3.06 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 6H). LCMS *m/z* 518 $[M+H]^+$

[2687]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
452		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.82 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.51 - 2.50 (m, 3H), 6.20 (dd, *J* = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 2.4 Hz, 6H). LCMS *m/z* 497 $[M+H]^+$
453		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.70 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 24.1 Hz, 2H), 6.39 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 32.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.53 (m, 2H), 1.50 - 1.34 (m, 1H). LCMS *m/z* 524.17 $[M+1]^+$.
454		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 32.5 Hz, 3H), 5.96 (dd, J = 10.2, 5.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.77 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.13 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.60 (q, J= 10.2, 9.6 Hz, 1H), 1.52 - 1.28 (m, 2H). LCMS *m/z* 521.2 $[M+1]^+$.

[2688]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
455		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.68 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 6.94 (ddd, J = 9.6, 7.6, 3.1 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 10.7, 8.9 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.62 (dtt, J = 11.3, 9.2, 2.0 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H). LCMS *m/z* 519.2 $[M+1]^+$.
456		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 3H), 7.19 (s, 2H), 6.28 (dd, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.89 – 2.61 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.12 (q, *J* = 10.0, 8.9 Hz, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 2H). LCMS *m/z* 489.2 $[M+H]^+$
457		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.46 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.28 (dd, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.57 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.16 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.50 (dt, J = 11.3, 9.3 Hz, 2H). LCMS *m/z* 510.1 $[M+H]^+$

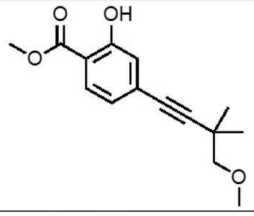
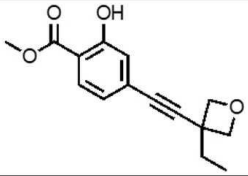
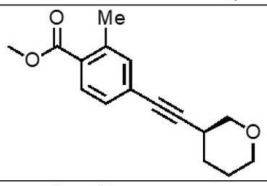
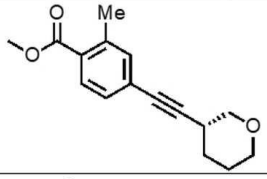
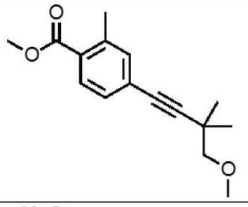
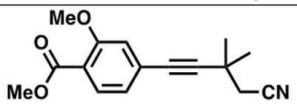
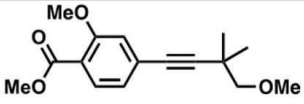
[2689]

[2690] [1.] 최종 화합물은 미지의 절대 구성을 가진 단일 입체 이성질체이다.

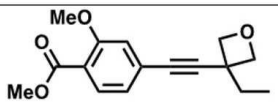
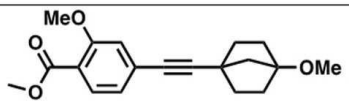
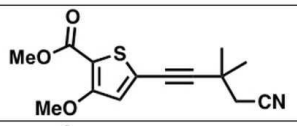
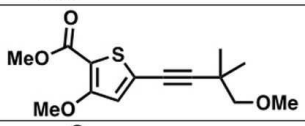
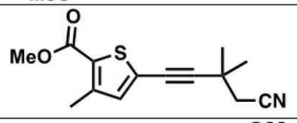
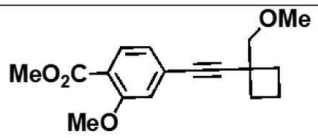
[2691] *C427~C439의 제조*

[2692] 중간체 C427~C439(표 24)는 C222의 합성에 대해 기술된 바와 같이 상응하는 메틸 4-브로모벤조에이트 및 알킨의 소나시가라 커플링에 의해 제조하였다.

[2693] *[표 25] 화합물 C427~C439에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
C427		LCMS m/z 263.23 $[M+H]^+$.
C428		LCMS m/z 261.16 $[M+H]^+$.
C429[1,2]		LCMS m/z 259.27 $[M+H]^+$.
C430[1,2]		LCMS m/z 259.27 $[M+H]^+$.
C431		LCMS m/z 261.25 $[M+H]^+$.
C432		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.64 (s, 2H), 1.52 (s, 6H).
C433		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s,

[2694]

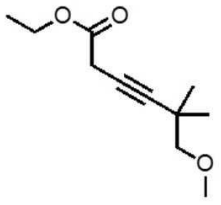
화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
		3H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 1.34 (s, 6H).
C434		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.06 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
C435		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.06 (td, J = 12.6, 5.1 Hz, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 6H), 1.64 (dt, J = 12.8, 8.1 Hz, 2H).
C436		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.44 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 1.48 (s, 6H).
C437		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.39 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).
C438		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.98 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).
C439		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 3H), 2.38 (q, J = 9.4, 8.8 Hz, 2H), 2.25 (q, J = 10.7, 9.7 Hz, 2H), 2.11 (ddt, J = 18.8, 8.5, 4.8 Hz, 1H), 1.99 (h, J = 8.1 Hz, 1H)

[2695]

[2696] [1] SFC 키랄 분리를 통해 개별 입체이성질체를 수득한다.

[2697] [2] 최종 화합물은 미지의 절대 구성을 가진 단일 입체 이성질체이다.

[2698] ***C440의 제조***



[2699]

[2700] *에틸 6-메톡시-5,5-디메틸-헥스-3-이노에이트(**C440**)의 합성*

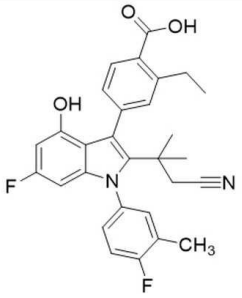
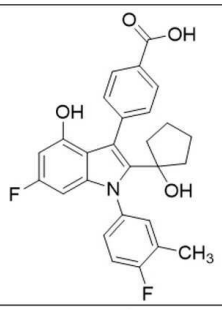
[2701] 주변 온도에서 질소 분위기 하에 아세토니트릴(10.0 mL) 중 CuI(0.09 g, 0.46 mmol)의 용액에 4-메톡시-3,3-디메틸-부트-1-인(2.80 g, 23.71 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 용액을 5분 동안 교반하고, 에틸 2-디아조아세테이트(1.00 mL, 9.51 mmol)(w/v ≥13% 디클로로메탄)를 적가하고, 용액을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 미정제 반응 혼합물을 Florisil을 통해 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~25% *터트*-부틸 메틸 에테르)로 정제하여 1.02 g의 생성물을 수

득하였다(51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.16 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (겉보기 d, 4H), 1.26 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H).

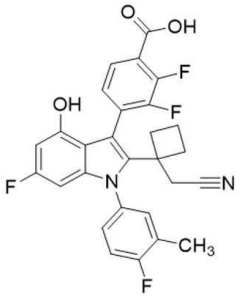
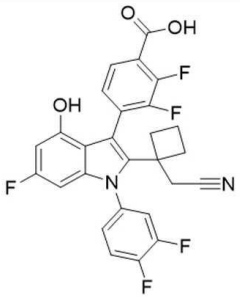
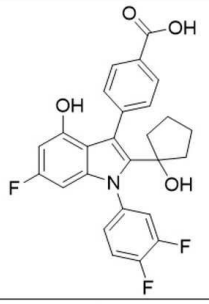
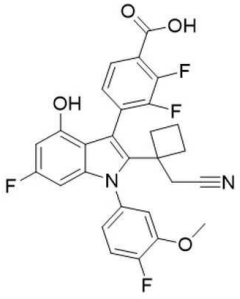
[2702] ***화합물 458~514***

[2703] 화합물 **458~514**는 화합물 **146**의 경우와 같이 라록 고리화에 의해 상응하는 할로-아닐린 및 알킨으로부터 제조하였다. 할로-아닐린은 상응하는 디-할로 아닐린의 부흐발트 아미노화를 통해 제조하였다. 표 26의 이치환된 알킨은 상응하는 아릴 할로겐화물과 알킨 간의 소노가시라 결합을 통해 제조하였다.

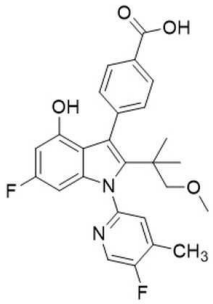
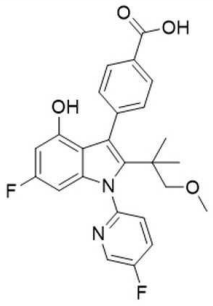
[2704] ***[표 26]화합물 458~514에 대한 구조 및 물리화학적 데이터***

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
458		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 8.5, 7.6, 3.0 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.08 (dt, J = 9.1, 6.5 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 4.1 Hz, 5H), 1.25 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 4H), 1.18 (d, J = 1.8 Hz, 6H). ESI-MS m/z 489.29 (M+1)+
459		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.84 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.95 (p, J = 9.3 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.68 (s, 2H), 1.53 (s, 2H), 1.24 (p, J = 8.6, 7.5 Hz, 4H). ESI-MS m/z 464.32 (M+1)
460		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.77 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.33 (ddd, J = 9.4, 7.8, 2.2 Hz, 2H), 5.59 (s, 1H), 2.30 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.35 (s, 4H). ESI-MS 476.33 (M+1)

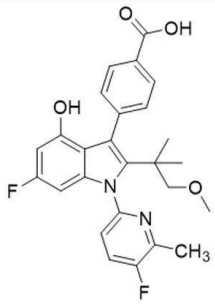
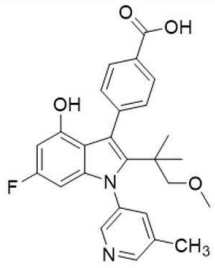
[2705]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
461		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.81 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 3H), 6.32 - 6.22 (m, 1H), 6.05 (dt, J = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 17.1, 3.9 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 3H), 2.26 (q, J = 10.4 Hz, 1H), 1.95 (q, J = 9.9 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 10.4 Hz, 1H). ESI-MS m/z 509.18 (M+1)
462		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.66 (td, J = 7.4, 6.5, 3.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 17.3, 4.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 2.51 (p, J = 10.6 Hz, 1H), 2.24 (p, J = 10.1 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H). ESI-MS m/z 513.1 (M+1)+
463		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.89 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (ddd, J = 10.6, 7.3, 2.6 Hz, 1H), 7.68 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.96 (p, J = 9.3 Hz, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 4H).ESI-MS m/z 468.28 (M+1)
464		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.82 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.13 - 6.07 (m, 1H), 3.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.95 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.26 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.95 (q, J = 9.9 Hz, 1H), 1.75 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.61 (m, 2H). ESI-MS m/z 525.16 (M+1)

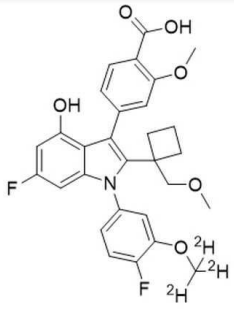
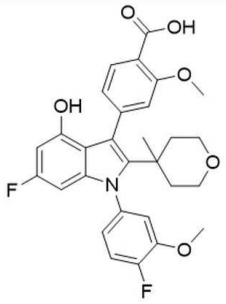
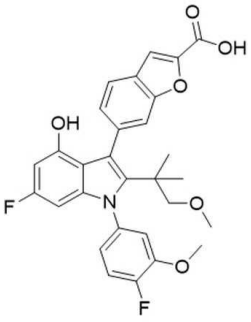
[2706]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
465		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 2H), 7.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 2.94 (s, 5H), 2.41 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 8.1 Hz, 6H). ESI-MS m/z 467.34 (M+1)
466		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.55 - 7.30 (m, 4H), 7.11 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.04 - 2.91 (m, 5H), 0.97 (d, J = 7.8 Hz, 6H). ESI-MS 482.33 (M+1)
467		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.85 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.70 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.14 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 0.95 (s, 6H). ESI-MS m/z 453.3 (M+1)

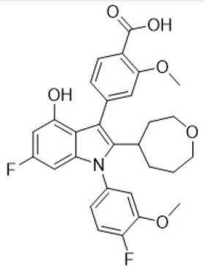
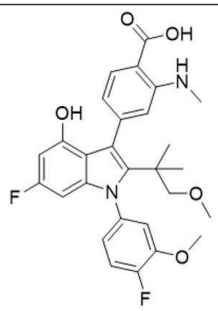
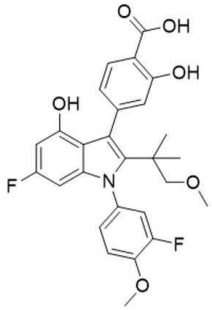
[2707]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
468		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.83 (s, 1H), 11.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (ddd, J = 10.6, 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.13 - 6.96 (m, 3H), 6.09 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (dt, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.02 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 1.06 - 0.89 (m, 6H). ESI-MS m/z 521.43 (M+1)+
469		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 3H), 7.60 - 7.41 (m, 3H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 3.10 (qd, J = 7.3, 4.9 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 0.96 (s, 6H). ESI-MS m/z 467.3 (M+1)+;
470		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.48 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 6.13 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.96 (d, J = 4.4 Hz, 6H). ESI-MS m/z 449.28 (M+1)+

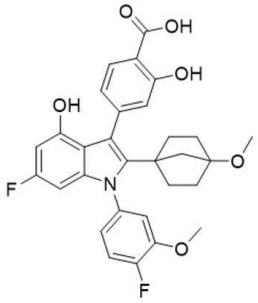
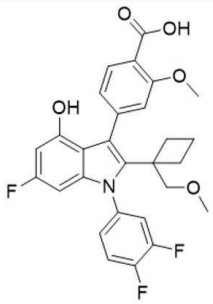
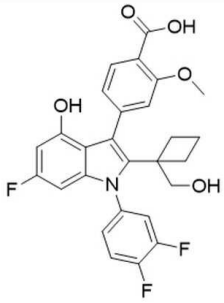
[2708]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
471		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.09 - 6.93 (m, 2H), 6.38 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.17 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 1.82 (p, J = 9.9 Hz, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 2H), 1.43 (d, J = 24.6 Hz, 1H). ESI-MS m/z 527.44 (M+1)+
472		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.50 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 21.4, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.14 - 6.96 (m, 3H), 6.16 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.87 (dt, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.54 - 3.13 (m, 4H), 1.61 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.15 - 1.02 (m, 2H). ESI-MS m/z 524.37 (M+1)+
473		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.47 (s, 1H), 9.31 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.61 (dq, J = 16.1, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.1, 6.3, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dddd, J = 8.5, 6.1, 4.0, 2.3 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.80 (ddd, J = 9.8, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 0.99 (d, J = 1.9 Hz, 6H). ESI-MS m/z 522.38 (M+1)+;

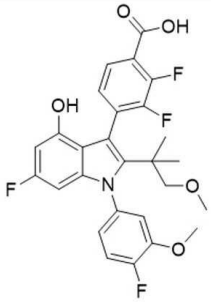
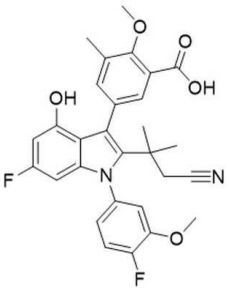
[2709]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
474		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.50 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 10.8, 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.13 - 6.95 (m, 3H), 6.27 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.03 (dt, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.59 - 3.17 (m, 6H), 2.92 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 1.89 (td, J = 14.6, 13.7, 5.7 Hz, 2H), 1.75 - 1.45 (m, 2H). ESI-MS m/z 524.44 (M+1)+;
475		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.35 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 11.1, 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 15.2, 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dddd, J = 12.6, 8.5, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 6.60 (ddd, J = 8.7, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.78 (ddd, J = 9.9, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.04 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.02 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 6H). ESI-MS m/z 511.36 (M+1)+;
476		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.19 (m, 3H), 6.98 - 6.84 (m, 2H), 6.11 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 1.01 (t, J = 2.0 Hz, 6H). ESI-MS m/z 498.36 (M+1)

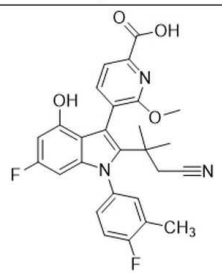
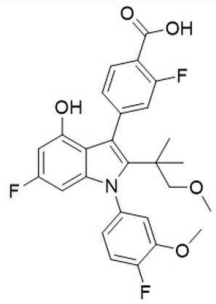
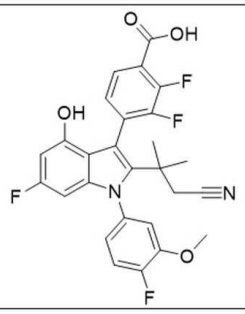
[2710]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
477		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.24 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.3, 6.1, 2.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 2H), 6.17 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.60 - 1.30 (m, 6H), 1.26 - 1.14 (m, 2H). ESI-MS m/ 536.34 (M+1)+
478		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.29 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.81 - 1.60 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H). ESI-MS m/z 512.33 (M+1)+;
479		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d/CD3OD) δ 8.01 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 6.29 (dt, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 6.06 - 5.88 (m, 1H), 4.06 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 3.87 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.79 (p, J = 9.4 Hz, 1H), 1.69 - 1.35 (m, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 497.14502, 확인된 값 498.47 (M+1)+

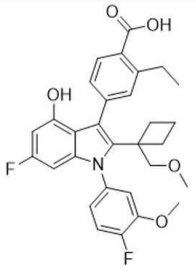
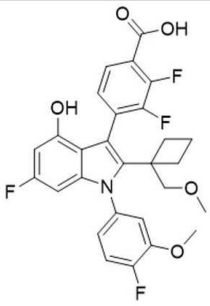
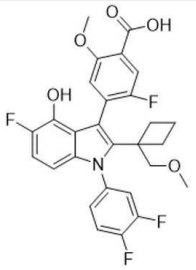
[2711]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
480		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.70 (d, J = 24.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.04 (m, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 6.68 - 5.78 (m, 2H), 3.94 - 3.70 (m, 6H), 2.40 (s, 2H), 1.37 - 1.19 (m, 6H). ESI-MS m/z 518.32 (M+1)+;
481		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.03 (m, 1H), 6.12 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.64 - 2.42 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 6H). ESI-MS m/z 495.29 (M+1)+
482		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.73 (dd, J = 5.0, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 10.7, 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dt, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.4, 3.7, 2.3 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 5.81 (dt, J = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 6H), 2.54 - 2.41 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (dd, J = 5.7, 4.1 Hz, 6H). ESI-MS m/z 521.3 (M+1)+

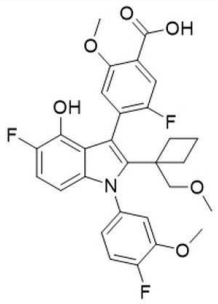
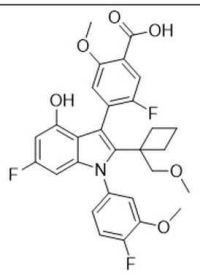
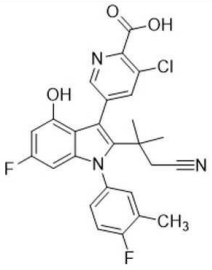
[2712]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
483		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.88 - 7.74 (m, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 6.09 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.60 - 2.44 (m, 2H), 2.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 17.1 Hz, 6H). ESI-MS m/z 492.31 (M+1)+
484		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 9.0, 3.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 1.11 (s, 6H). ESI-MS m/z 500.23 (M+1)+
485		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.66 - 2.45 (m, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 6H). ESI-MS m/z 513.19 (M+1)+;

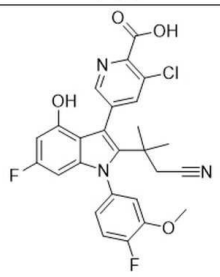
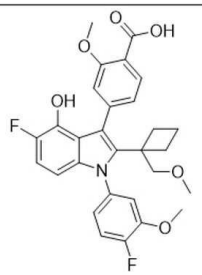
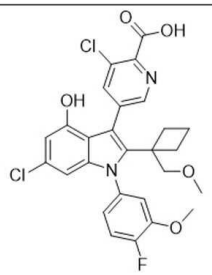
[2713]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
486		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 3H), 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z 522.34 (M+1)+
487		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.62 (q, J = 7.2, 6.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 2H), 7.11 - 6.98 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 5.95 (ddd, J = 9.7, 5.4, 2.2 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 3.84 - 3.60 (m, 2H), 3.39 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 2.32 (dq, J = 38.5, 10.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.76 (m, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 2H), 1.44 - 1.26 (m, 1H). ESI-MS m/z 530.29 (M+1)+
488		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.15 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.13 (dt, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 39.4, 9.4 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.57 (d, J = 31.2 Hz, 1H), 1.35 - 0.92 (m, 1H). ESI-MS m/z 530.24 (M+1)+

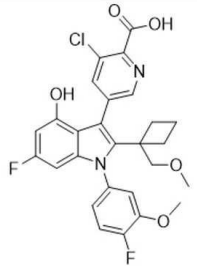
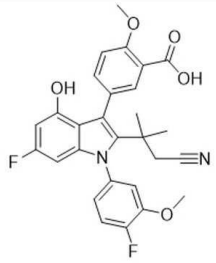
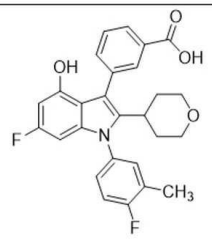
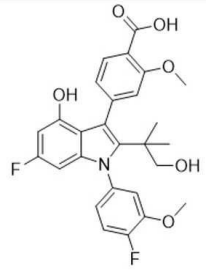
[2714]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
489		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.15 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.13 (dt, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 39.4, 9.4 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.57 (d, J = 31.2 Hz, 1H), 1.35 - 0.92 (m, 1H).ESI-MS *m/z* 530.24 $(M+1)^+$
490		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.73 (s, 1H), 9.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.30 (m, 4H), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.96 – 3.76 (m, 7H), 3.76 – 3.47 (m, 2H), 2.43 – 2.16 (m, 1H), 1.91 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.31 (m, 2H), 1.31 – 0.91 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 542.35 $(M+1)^+$
491		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.83 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.59 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 25.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.61 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 3.8 Hz, 6H). ESI-MS m/z 496.27 (M+1)+;

[2715]

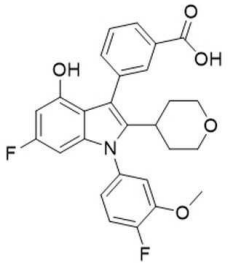
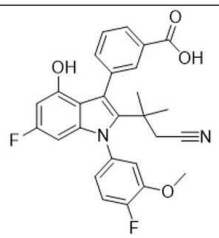
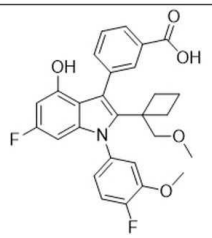
화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
492		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.83 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.59 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 25.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.61 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 3.8 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 495.11612, 확인된 값 496.27 (M+1)+;
493		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.22 (m, 3H), 7.22 - 6.96 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 11.1, 8.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 3.77 - 3.59 (m, 2H), 2.28 - 0.75 (m, 6H). ESI-MS m/z 524.35 (M+1)+;
494		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.68 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.15 - 1.71 (m, 3H), 1.61 - 1.28 (m, 3H). ESI-MS m/z 545.27 (M+1)+;

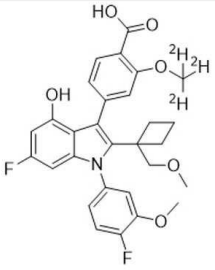
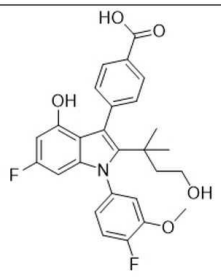
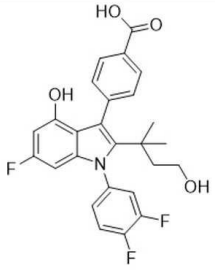
[2716]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
495		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.66 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 - 3.57 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.18 - 1.72 (m, 3H), 1.66 - 1.07 (m, 3H). ESI-MS m/z 529.25 (M+1)+;
496		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.31 (ddd, J = 7.9, 5.7, 2.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 3.5 Hz, 6H), 2.49 (s, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 6H). ESI-MS m/z 507.0 (M+1)+;
497		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.91 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.96 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 11.1, 2.7 Hz, 2H), 2.99 (td, J = 11.5, 2.7 Hz, 2H), 2.75 (ddt, J = 11.7, 8.2, 4.1 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.60 - 1.40 (m, 4H). ESI-MS m/z 464.0 (M+1)+;
498		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.47 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 2H), 7.15 - 6.97 (m, 3H), 6.15 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 0.93 (s, 6H). ESI-MS m/z 498.0 (M+1)+;

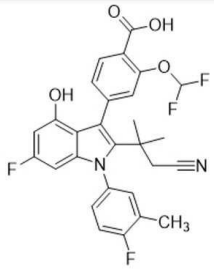
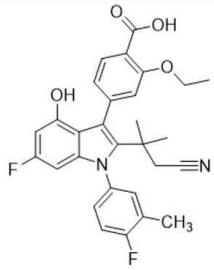
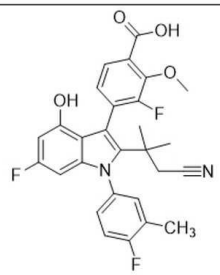
[2717]

[2718]

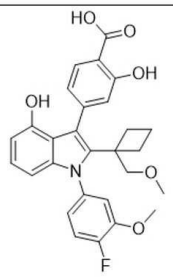
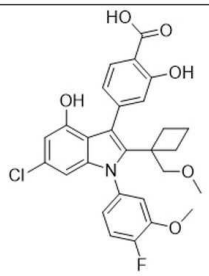
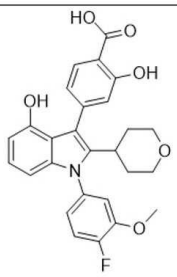
화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
499		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.97 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 11.2, 3.7 Hz, 2H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.78 (tt, J = 11.8, 3.8 Hz, 1H), 1.63 - 1.45 (m, 4H). ESI-MS m/z 480.0 (M+1)+;
500		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 9.53 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (ddt, J = 9.0, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.33 (td, J = 7.7, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (dddd, J = 8.4, 6.1, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.48 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 6H). ESI-MS m/z 477.0 (M+1)+;
501		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.77 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.08 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (q, J = 10.2 Hz, 1H), 1.71 (h, J = 9.6 Hz, 1H), 1.42 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 2H). ESI-MS m/z 494.0 (M+1)+;

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
502		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.84 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 4H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.34 - 1.16 (m, 6H). ESI-MS m/z 확인된 값 527.0 (M+1)+;
503		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.86 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (q, J = 10.9, 9.4 Hz, 3H), 7.27 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.36 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.55 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 20.9 Hz, 6H). ESI-MS m/z 482.14 (M+1)+;
504		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.78 - 7.61 (m, 2H), 7.45 (ddd, J = 6.2, 4.7, 1.6 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 1.52 (dt, J = 7.4, 4.3 Hz, 2H), 0.95 (s, 6H). ESI-MS m/z 470.21 (M+1)+

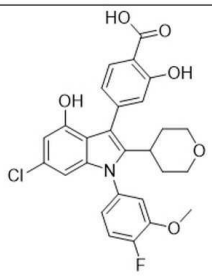
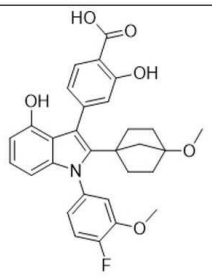
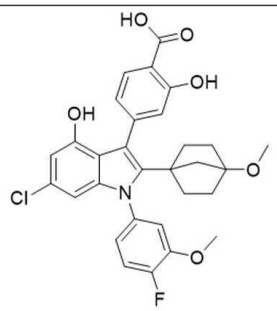
[2719]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
505		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 - 6.94 (m, 6H), 6.16 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.79 - 5.72 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.14 (t, J = 2.7 Hz, 6H). ESI-MS m/z 527.09 (M+1)+;
506		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.80 - 12.04 (m, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 3H), 7.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dt, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.19 - 1.12 (m, 6H). ESI-MS m/z 505.49 (M+1)+;
507		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.09 (s, 1H), 9.71 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (td, J = 8.1, 7.4, 2.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (ddd, J = 9.7, 3.9, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 3H), 1.25 - 1.14 (m, 6H). ESI-MS 509.27 (M+1)+

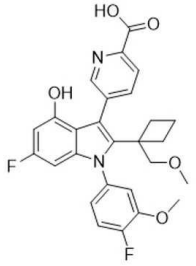
[2720]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
508[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.59 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 - 7.11 (m, 4H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.57 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.15 (dt, J = 28.4, 9.9 Hz, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.61 (dd, J = 10.2, 8.0 Hz, 3H).ESI-MS *m/z* 492.35 $(M+1)^+$;
509		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.58 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.23 - 2.02 (m, 2H), 1.93 - 1.69 (m, 1H), 1.71 - 1.39 (m, 3H). ESI-MS m/z 526.28 (M+1)+;
510[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 11.01 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.09 - 6.92 (m, 3H), 6.63 - 6.47 (m, 2H), 3.99 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.29 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.66 (t, J = 16.7 Hz, 2H). ESI-MS 478.32 (M+1)+

[2721]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
511		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d/CD3OD) δ 7.97 - 7.81 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 10.9, 8.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.01 - 6.82 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.86 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 3.76 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 3H), 3.13 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.81 (tt, J = 12.3, 3.7 Hz, 1H), 1.69 (qdd, J = 12.3, 7.9, 4.3 Hz, 2H), 1.51 (t, J = 11.7 Hz, 2H). ESI-MS m/z 512.29 (M+1)+;
512[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 11.01 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.06 - 6.98 (m, 3H), 6.76 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.38 (dt, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 8H). ESI-MS m/z 518.5 (M+1)+
513		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 6.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.78 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.35 (m, 8H). ESI-MS m/z 계산된 값 551.1511, 확인된 값 552.39 (M+1)+

[2722]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
514[1]		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.85 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 2H), 7.18 - 6.81 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 - 3.55 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.02 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.83 (dq, J = 53.1, 9.8 Hz, 2H), 1.56 - 1.19 (m, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 494.1653, 확인된 값 495.23 (M+1)+

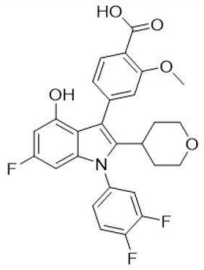
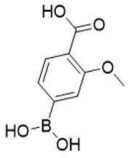
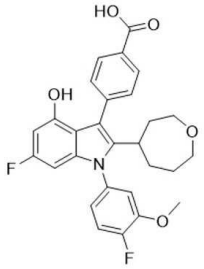
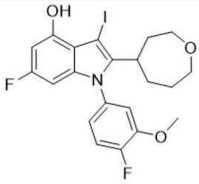
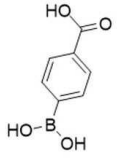
[2723]

[2724] [1.] 상응하는 Cl(즉, 화합물 **495**, **509**, **511**, **513**)의 탈벤질화 동안 형성됨.

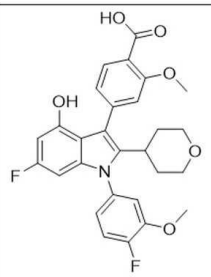
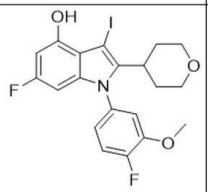
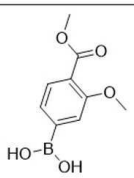
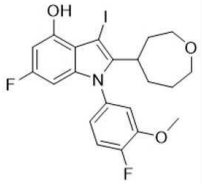
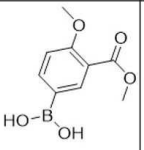
[2725] ***화합물 515~518***

[2726] 표 27의 모든 화합물은 화합물 **1**에 대해 도시된 바와 같이, 상응하는 아릴 할로겐화물(예컨대 **S3**)과 상응하는 보론산을 스즈키 커플링시킨 다음, 에스테르 가수분해하고 탈벤질화하여 제조하였다. 아릴 할로겐화물은 **S3**의 제조와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2727] *[표 27]화합물 515~518에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	아릴 할로겐화물	보론산	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
515		S3		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.02 (dd, J = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 7.36 (qd, J = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.01 (m, 4H), 6.37 - 6.16 (m, 1H), 6.13 - 5.89 (m, 1H), 3.99 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.78 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.83 (ddt, J = 12.6, 9.1, 3.8 Hz, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 2H), 1.52 (d, J = 13.3 Hz, 2H). ESI-MS m/z 498.29 (M+1)+;
516				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.85 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 20.5, 8.9 Hz, 3H), 7.37 - 7.25 (m, 1H), 7.07 (dt, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.46 (tdd, J = 19.5, 17.5, 10.6, 4.7 Hz, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.87 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.75 - 1.41 (m, 3H), 1.27 (d, J = 25.1 Hz, 1H). ESI-MS m/z 494.51 (M+1)+

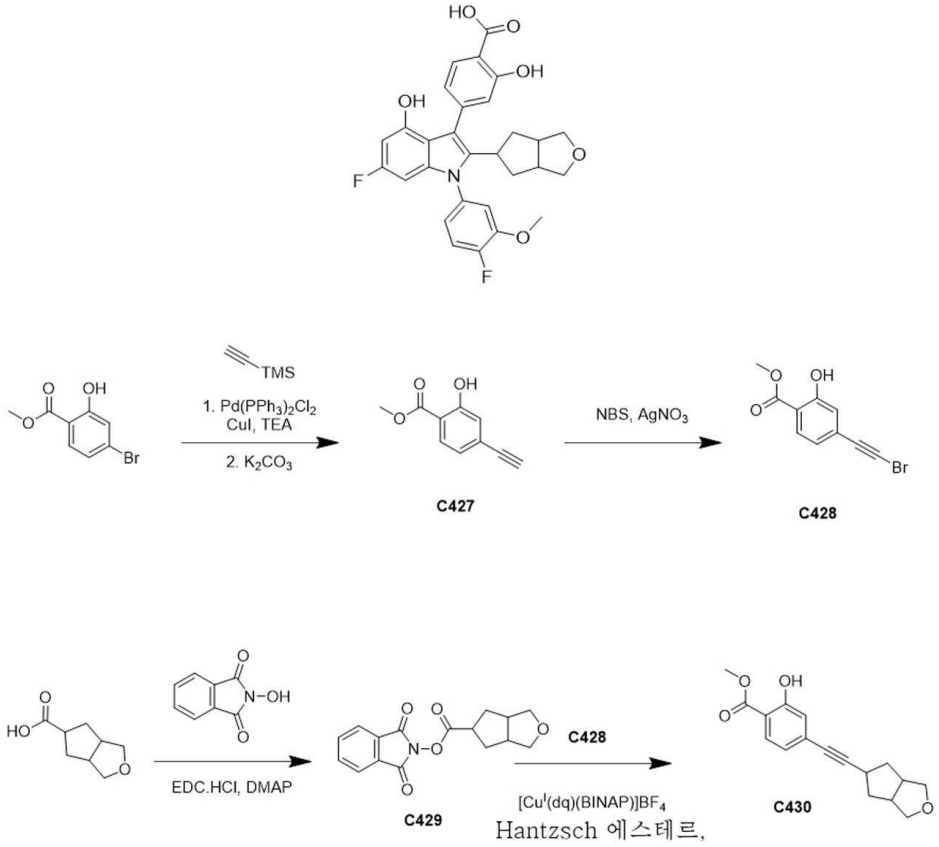
[2728]

화합물	구조	아릴 할로겐화물	보론산	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
517				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.50 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.25 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 3.05 (ddd, J = 13.9, 11.4, 6.7 Hz, 2H), 2.85 (p, J = 8.4, 7.9 Hz, 1H), 1.68 - 1.49 (m, 4H). ESI-MS m/z 510.49 (M+1)+;
518				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 6.10 - 5.99 (m, 1H), 4.02 - 3.66 (m, 6H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 3.28 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.73 - 1.42 (m, 3H), 1.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H). ESI-MS m/z 524.44 (M+1)+

[2729]

[2730] ***화합물 519***

[2731] *4-[2-(3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-시클로펜타[c]푸란-5-일)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]-2-하이드록시-벤조산* ***(519)***



[2732]

[2733] *단계 1: 메틸 4-에티닐-2-하이드록시벤조에이트 (C427)*

[2734] 반응 용기를 메틸 4-브로모-2-메톡시벤조에이트(2.978 g, 12.89 mmol) 및 TEA(30 mL)로 채우고, 용액을 N_2 스트림으로 15분 동안 탈기시켰다. 그런 다음, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(445 mg, 0.6340 mmol) 및 CuI(247 mg, 1.297 mmol)를 한 번에 첨가하고, 이어서 에티닐(트리메틸)실란(2.7 mL, 19.11 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(100 mL)로 희석하고 물(2 x 150 mL)로 추출하였다. 유기상을 수집하고, 용액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 MeOH(30 mL)에 용해시키고, K_2CO_3(2.70 g, 19.54 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시키고, 미정제 물질을 물(200 mL)과 EtOAc(200 mL)로 나누었다. 유기상을 수집하고 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 메틸 4-에티닐-2-하이드록시벤조에이트 **C427**을 연한 황갈색 고형분으로서 수득하였다(761 mg, 34%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.88 (s, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 176.04735, 확인된 값 177.06 [M+1]+.

[2735] *단계 2: 메틸 4-(브로모에티닐)-2-하이드록시벤조에이트 (C428)*

[2736] 아세톤(9 mL) 중 메틸 4-에티닐-2-하이드록시벤조에이트 **C427**(760 mg, 4.314 mmol)의 용액에 $AgNO_3$(74 mg, 0.4356 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, NBS(1.315 g, 7.388 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고 용매를 진공에서 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~20% EtOAc)로 정제하여 메틸 4-(브로모에티닐)-2-하이드록시벤조에이트 **C428**을 황백색 고형분으로서 수득하였다(938 mg, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.55 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 253.95786, 확인된 값 255.01 [M+1]+.

[2737] *단계 3: 헥사하이드로-1H-시클로펜타[c]푸란-5-카르복시산--1,3-디옥소이소인돌린-2-일 헥사하이드로-1H-시클로펜타[c]푸란-5-카르복실레이트--2-하이드록시이소인돌린-1,3-디온(1/1/1) (C429)*

[2738] DCM(65 mL) 중 헥사하이드로-1H-시클로펜타[c]푸란-5-카르복시산--1,3-디옥소이소인돌린-2-일 헥사하이드로-1H-

시클로펜타[c]푸란-5-카르복실레이트--2-하이드록시이소인돌린-1,3-디온(1/1/1)(1 g, 6.403 mmol), 2-하이드록시이소인돌린-1,3-디온(1.61 g, 9.869 mmol), 및 DMAP(80 mg, 0.6548 mmol)의 용액에 EDC.HCl(2.42 g, 12.62 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 반응물을 물(65 mL)로 희석하고, 혼합물을 상 분리기를 통과시켰다. 유기상을 수집하고, 진공에서 용매를 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~10% EtOAc)로 정제하여 헥사하이드로-1H-시클로펜타[c]푸란-5-카르복시산--1,3-디옥소이소인돌린-2-일 헥사하이드로-1H-시클로펜타[c]푸란-5-카르복실레이트--2-하이드록시이소인돌린-1,3-디온(1/1/1) **C429**를 백색 고형분으로서 수득하였다(1.419 g, 70%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 - 7.92 (m, 4H), 3.98 (dtd, J = 10.7, 8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.75 (td, J = 6.5, 1.6 Hz, 2H), 3.25 (td, J = 10.3, 7.0 Hz, 2H), 2.31 - 2.12 (m, 3H), 2.04 (ddd, J = 12.4, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 1.83 (td, J = 12.1, 10.6 Hz, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 1H). ESI-MS m/z 계산된 값 301.09503, 확인된 값 302.12 (M+1)+.

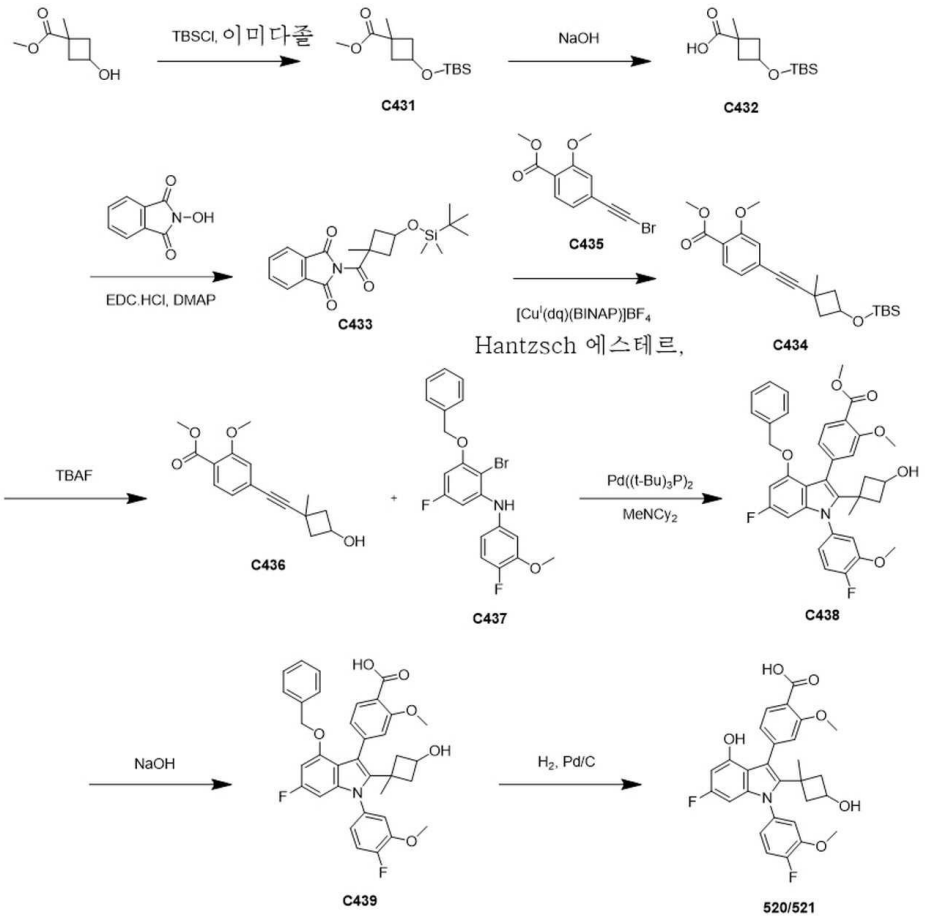
[2739] *단계 4: 메틸 4-((헥사하이드로-1H-시클로펜타[c]푸란-5-일)에티닐)벤조에이트 (**C430**)*

[2740] 반응 용기에 헥사하이드로-1H-시클로펜타[c]푸란-5-카르복시산--1,3-디옥소이소인돌린-2-일 헥사하이드로-1H-시클로펜타[c]푸란-5-카르복실레이트--2-하이드록시이소인돌린-1,3-디온(1/1/1) **C429**(203 mg, 0.6401 mmol), 메틸 4-(브로모에티닐)-2-하이드록시벤조에이트 **C428**(205 mg, 0.8037 mmol), [Cu(dq)(BINAP)]BF_4(10 mg, 0.009297 mmol), 및 Hantzsch 에스테르(240 mg, 0.9475 mmol)를 채우고, DCM(3.2 mL) 및 TMP(220 µL, 1.304 mmol)를 첨가하였다. 용액을 N_2 스트림으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 반응 혼합물을 격렬하게 교반하고 밤새 팬으로 냉각하면서 2개의 Kessil Tuna Blue 램프로 조사하였다. 반응물을 DCM(5 mL)과 물(10 mL)로 희석하고, 혼합물을 상 분리기를 통과시켰다. 유기상을 수집하고, 진공에서 용매를 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 메틸 4-((헥사하이드로-1H-시클로펜타[c]푸란-5-일)에티닐)벤조에이트 **C430**을 수득하였다.(165 mg, 56%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 3.88 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.72 (ddt, J = 14.9, 8.2, 6.7 Hz, 3H), 3.23 (ddd, J = 21.3, 10.8, 7.1 Hz, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.04 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.44 (td, J = 11.6, 8.3 Hz, 1H). ESI-MS m/z 계산된 값 286.1205, 확인된 값 287.13 (M+1)+.

[2741] 화합물 **519**는 화합물 **146**의 경우와 같이, 상응하는 할로-아닐린으로 라록 고리화에 이어서 탈보호를 통해 제조하였다. 할로-아닐린은 상응하는 디-할로 아닐린의 부흐발트 아민화를 통해 제조하였다. 4-[2-(3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-시클로펜타[c]푸란-5-일)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-인돌-3-일]-2-하이드록시-벤조산 (18.9 mg, 55%) ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 11.1, 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 6.19 (dd, J = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 5H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.58 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 3.01 - 2.99 (m, 1H), 2.05 - 1.78 (m, 3H), 1.73 - 1.48 (m, 3H). ESI-MS *m/z* 522.14 (M+1) $^+$.

[2742] ***화합물 520 및 521***

[2743] *4-(6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시-1-메틸시클로부틸)-1H-인돌-3-일)-2-메톡시벤조산 (**520/521**)*



[2744]

[2745] *단계 1: 메틸 3-((터트-부틸디메틸실릴)옥시)-1-메틸시클로부탄-1-카르복실레이트 (C431)*

[2746] DCM(74 mL) 중 메틸 3-하이드록시-1-메틸시클로부탄-1-카르복실레이트(5 g, 34.68 mmol)의 용액에 TBSCl(6.3 g, 41.80 mmol) 및 이미다졸(2.8 g, 41.13 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고, 유기상을 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0-35% EtOAc)로 정제하여 메틸 3-((터트-부틸디메틸실릴)옥시)-1-메틸시클로부탄-1-카르복실레이트 **C431**을 수득하였다(6.7 g, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, Hantzsch 에스테르-d) δ 4.37 - 4.16 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 4.5, 1.3 Hz, 3H), 2.71 (ddd, J = 10.0, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 2.34 (ddd, J = 9.8, 7.7, 2.8 Hz, 1H), 2.17 (ddd, J = 9.5, 7.0, 2.8 Hz, 1H), 1.85 (ddd, J = 9.9, 7.1, 2.8 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 1H), 0.84 (s, 9H).

[2747] *단계 2: 3-((터트-부틸디메틸실릴)옥시)-1-메틸시클로부탄-1-카르복시산 (C432)*

[2748] MeOH(50 mL) 및 THF(100 mL) 중 메틸 3-((터트-부틸디메틸실릴)옥시)-1-메틸시클로부탄-1-카르복실레이트 **C431**(4.6 g, 17.80 mmol)의 용액에 NaOH(50 mL의 1 M, 50.00 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(1% AcOH가 포함된 헵탄 중 0~100% EtOAc)로 정제하여 3-((터트-부틸디메틸실릴)옥시)-1-메틸시클로부탄-1-카르복시산 **C432**를 수득하였다(3.9 g, 90%). ESI-MS m/z 계산된 값 244.14948, 확인된 값 245.39 (M+1)+.

[2749] *단계 3: 2-(3-((터트-부틸디메틸실릴)옥시)-1-메틸시클로부탄-1-카르보닐)이소인돌린-1,3-디온 (C433)*

[2750] DCM(45 mL) 중 3-((터트-부틸디메틸실릴)옥시)-1-메틸시클로부탄-1-카르복시산 **C432**(3100 mg, 12.68 mmol) 및 DMAP(21 mg, 0.1719 mmol)의 용액에 EDC.HCl(885 mg, 4.617 mmol)을 첨가하고, 이어서 2-하이드록시이소인돌린-1,3-디온(610 mg, 3.739 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물과 DCM으로 희석하고, 상을 분리하였다. 유기상을 EtOAc로 세척하고, 합쳐진 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 2-(3-((터트-부틸디메틸실릴)옥시)-1-메틸시클로부탄-1-카르보닐)이소인돌린-1,3-디온 **C433**(4.736 g)을 수득하고, 이를 다음 반응에 직접 집어넣었다.

[2751] *단계 4: 메틸 4-((3-((터트-부틸디메틸실릴)옥시)-1-메틸시클로부틸)에티닐)-2-메톡시벤조에이트 (**C434**)*

[2752] 반응 용기에 2-(3-((터트-부틸디메틸실릴)옥시)-1-메틸시클로부탄-1-카르보닐)이소인돌린-1,3-디온 **C433**(505 mg, 1.352 mmol), **C435**(447 mg, 1.661 mmol), [Cu(dq)(BINAP)]BF_4(18 mg, 0.01674 mmol) 및 Hatnzsch 에스테르(496 mg, 1.958 mmol)를 채우고, DCM(6.4 mL) 및 TMP(450 μL, 2.666 mmol)를 첨가하였다. 용액을 N_2 스트림으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 반응물을 격렬하게 교반하고 밤새 팬으로 냉각하면서 2개의 Kessil Tuna Blue 램프로 조사하였다. 반응물을 DCM(5 mL)으로 희석하고 물(15 mL)로 세척하였다. 용액을 상 분리기를 통과시키고, 유기상을 수집하여 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~20% EtOAc)로 정제하여 메틸 4-((3-((터트-부틸디메틸실릴)옥시)-1-메틸시클로부틸)에티닐)-2-메톡시벤조에이트 **C434**를 투명한 무색 액체로서 수득하였다(342 mg, 67%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.63 - 2.36 (m, 2H), 2.28 - 1.85 (m, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.11 - -0.13 (m, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 388.207, 확인된 값 389.31 (M+1)+.

[2753] *단계 5: 메틸 4-((3-하이드록시-1-메틸시클로부틸)에티닐)-2-메톡시벤조에이트 (**C436**)*

[2754] THF(17 mL) 중 메틸 4-((3-((터트-부틸디메틸실릴)옥시)-1-메틸시클로부틸)에티닐)-2-메톡시벤조에이트 **C434**(340 mg, 0.8690 mmol)의 용액에 THF 중 TBAF(1000 μL의 1 M, 1.000 mmol)를 적가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물(50 mL)과 DCM(50 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 상 분리기에 통과시키고, 유기상을 수집하고 진공에서 농축시켜 메틸 4-((3-하이드록시-1-메틸시클로부틸)에티닐)-2-메톡시벤조에이트 **C436**을 수득하였다(238.4 mg, 99%). ESI-MS m/z 계산된 값 274.1205, 확인된 값 275.12 (M+1)+.

[2755] *단계 6: 메틸 4-(4-(벤질옥시)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시-1-메틸시클로부틸)-1H-인돌-3-일)-2-메톡시벤조에이트 (**C438**)*

[2756] 반응 용기에 **C437**(293 mg, 0.6902 mmol) 및 **C436**(240 mg, 0.8666 mmol)을 채우고, 디옥산(3.5 mL) 및 $MeNCy_2$(740 μL, 3.455 mmol)를 첨가하였다. 용액을 N_2 스트림으로 10분 동안 탈기한 다음, $Pd((t\text{-}Bu)_3P)_2$(36 mg, 0.07044 mmol)를 첨가하고, 반응물을 110℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물(10 mL)과 DCM(10 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 상 분리기를 통과시키고, 유기상을 수집하여 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~60% EtOAc)로 정제하여 메틸 4-(4-(벤질옥시)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시-1-메틸시클로부틸)-1H-인돌-3-일)-2-메톡시벤조에이트 **C438**을 연황색 고형분으로서 수득하였다(273 mg, 63%). ESI-MS m/z 계산된 값 613.2276, 확인된 값 614.44 (M+1)+.

[2757] *단계 7: 4-(4-(벤질옥시)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시-1-메틸시클로부틸)-1H-인돌-3-일)-2-메톡시벤조산 (**C439**)*

[2758] THF(5.8 mL) 및 MeOH(2.9 mL) 중 메틸 4-(4-(벤질옥시)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시-1-메틸시클로부틸)-1H-인돌-3-일)-2-메톡시벤조에이트 **C438**(273 mg, 63%)의 용액에 수성 NaOH(4 mL의 1 M, 4.000 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 최소한의 물에 용해시키고, 수성 HCl(2 mL의 2 M, 4.000 mmol)을 첨가하고, 용액을 진공에서 농축시켰다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% TFA가 포함된 물 중 0~100% MeCN)로 정제하여 4-(4-(벤질옥시)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시-1-메틸시클로부틸)-1H-인돌-3-일)-2-메톡시벤조산 **C439**를 황백색 고형분으로서 수득하였다(126 mg, 30%). ESI-MS m/z 계산된 값 599.2119, 확인된 값 600.36 (M+1)+.

[2759] *단계 8: 4-(6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시-1-메틸시클로부틸)-1H-인돌-3-일)-2-메톡시벤조산 (**520, 521**)*

[2760] 반응 용기를 N_2 분위기 하에 Pd/C(40 mg의 10% w/w, 0.03759 mmol)로 채우고, MeOH(4.4 mL) 중 4-(4-(벤질옥시)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시-1-메틸시클로부틸)-1H-인돌-3-일)-2-메톡시벤조산 **C439**(126 mg, 0.2097 mmol)의 용액을 첨가하였다. 시스템을 탈기하고 N_2로 다시 채우고(3x), 이어서 H_2로 다시 채웠다(3x, 풍선). 반응물을 실온에서 H_2 분위기 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 시스템을 탈기하고, N_2로 다시 채운 다음, DCM을 첨가하여 퀀칭시켰다. 용액을 Celite® 패드를 통해 여과하고, DCM으로 세척하고, 여액을 진공에서 증발시켰다. SFC 분리에 의해 **520/521**(*트랜스* 이성질체의 라세미 혼합물)을 정제하고,

AS-H 상에서 20% MeOH(5 mM 암모니아)로 제조하여 **520**을 백색 고형분으로서 수득하였다(42 mg, 39%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 13.1, 7.5 Hz, 2H), 6.17 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.40 (d, J = 12.6 Hz, 2H). ESI-MS m/z 계산된 값 509.165, 확인된 값 510.31 (M+1)+.

[2761] *단계 9: 이성질체의 분리: AS-H 상의 20% MeOH(5 mM 암모니아)*

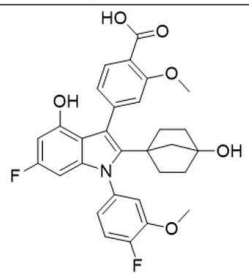
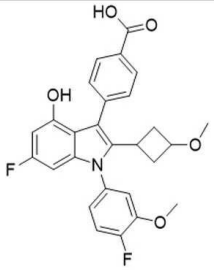
[2762] 제1 용리 **C520**: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.20 - 6.14 (m, 1H), 5.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.99 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 6H), 3.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.93 (dt, J = 13.3, 7.6 Hz, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.64 (s, 3H). ESI-MS *m/z* 510.35 $(M+1)^+$.

[2763] 제2 용리 **C521**: 4-[6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-(3-하이드록시-1-메틸-시클로부틸)인돌-3-일]-2-메톡시-벤조산(42 mg, 39%) ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 13.1, 7.5 Hz, 2H), 6.17 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.40 (d, J = 12.6 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 509.165, 확인된 값 510.31 $(M+1)^+$.

[2764] ***화합물 522 및 523***

[2765] 표 28의 화합물은 화합물 **519**를 제조하는 데 사용된 절차와 유사한 절차를 사용하여 라록 고리화를 통해 제조하였다. 알킨은 광화학 매개 Br-알킨 커플링(예컨대 **C430**)을 통해 제조하였다.

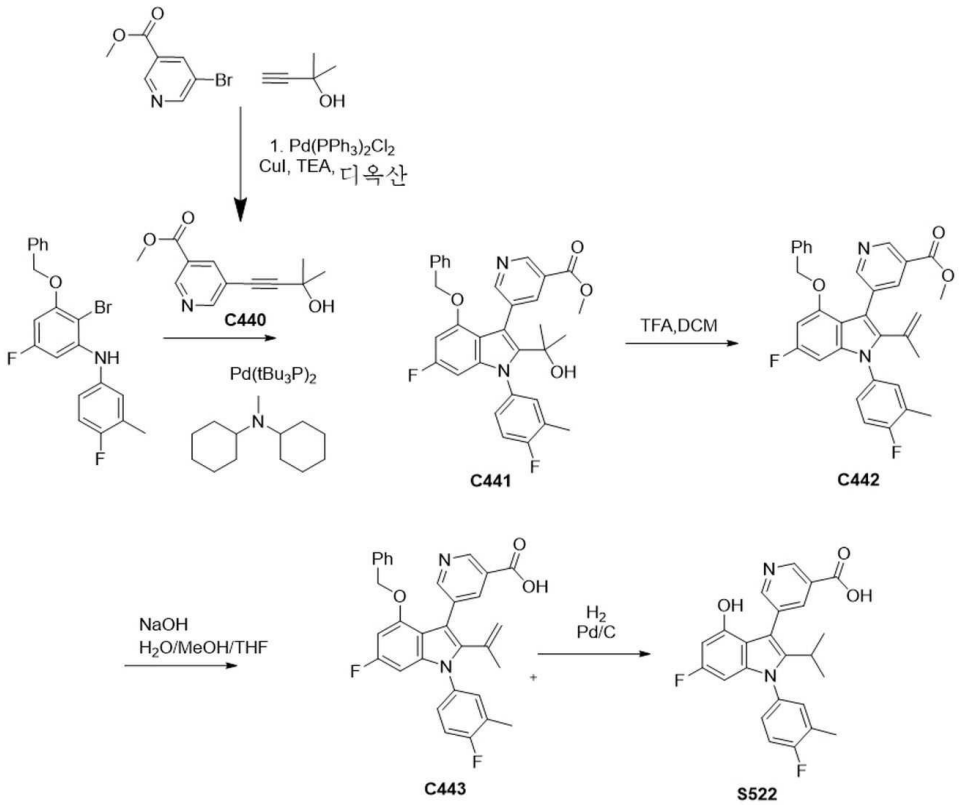
[2766] ***[표 28]****화합물 522 및 523에 대한 구조 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
522		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 24.1, 7.9, 2.5 Hz, 1H), 7.12 - 6.96 (m, 3H), 6.16 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.89 (dt, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.52 - 1.35 (m, 4H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 1.14 (s, 2H). ESI-MS *m/z* 536.18 $(M+1)^+$
523		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.02 – 7.72 (m, 1H), 7.58 – 7.21 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.35 – 6.07 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 3.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.67 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H). -MS *m/z* 480.43 $(M+1)^+$

[2767]

[2768] ***화합물 S522***

[2769] *5-[6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]피리딘-3-카르복시산 (**S522**)*

[2770] 

[2771]

[2772] *단계 1: 메틸 5-(3-하이드록시-3-메틸-부트-1-이닐)피리딘-3-카르복실레이트 (**C440**)*

[2773] 1,4-디옥산(2.6 mL) 및 Et_3N(2.6 mL) 중 메틸 5-브로모피리딘-3-카르복실레이트(500 mg, 2.314 mmol) 및 2-메틸부트-3-인-2-올(224 μL, 2.311 mmol)의 용액에 디클로로팔라듐;트리페닐포스판(80.3 mg, 0.1144 mmol) 및 요오드구리(22.4 mg, 0.1176 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 75℃에서 밤새 교반하였다. 물과 DCM을 첨가하였다. 상 분리기를 이용해 상을 분리하였다. 역상 크로마토그래피(ACN/물(0.2% FA 포함))로 정제하여 메틸 5-(3-하이드록시-3-메틸-부트-1-이닐)피리딘-3-카르복실레이트 **C440**을 수득하였다(149 mg, 27%). ESI-MS m/z 220.21 $(M+1)^+$.

[2774] *단계 2: 메틸 5-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)인돌-3-일]피리딘-3-카르복실레이트 (**C441**)*

[2775] 무수 1,4-디옥산(2.4 mL) 및 N-시클로헥실-N-메틸-시클로헥산아민(474 μL, 2.213 mmol) 중 3-벤질옥시-2-브로모-5-플루오로-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)아닐린(160 mg, 0.3958 mmol) 및 메틸 5-(3-하이드록시-3-메틸-부트-1-이닐)피리딘-3-카르복실레이트 **C440**(86.7 mg, 0.3955 mmol)이 담긴 바이알을 N_2로 5분 동안 탈기하였다. 팔라듐;트리터트-부틸포스판(23.2 mg, 0.04540 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 교반하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 물과 DCM을 첨가하였다. 상 분리기를 이용해 상을 분리하였다. 실리카 겔(용리액: 아세트산에틸/헵탄)을 이용해 정제하여 메틸 5-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)인돌-3-일]피리딘-3-카르복실레이트 **C441**을 수득하였다(125 mg, 49%). ESI-MS m/z 543.25(M+1)+.

[2776] *단계 3: 메틸 5-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로페닐-인돌-3-일]피리딘-3-카르복실레이트 (**C442**)*

[2777] 메틸 5-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)인돌-3-일]피리딘-3-카르복실레이트 **C441**(125 mg, 0.2304 mmol)을 DCM(2.4 mL)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 2,2,2-트리플루오로아세트산(53.0 μL, 0.6879 mmol)을 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. $NaHCO_3$ 및 DCM을 첨가하고, 유기층을 상 분리기를 통해 수집하여 메틸 5-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로페닐-인돌-3-일]피리딘-3-카르복실레이트 **C442**를 수득하였다(82 mg, 57%). ESI-MS m/z 525.25 (M+1)+.

[2778] *단계 4: 5-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로페닐-인돌-3-일]피리딘-3-카르복시산 (**C443**)*

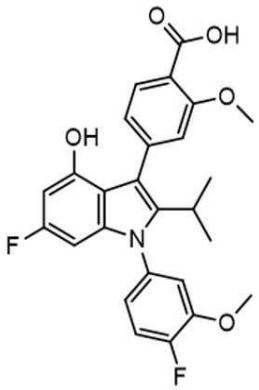
[2779] MeOH(602 μL) 및 THF(1.1 mL) 중 메틸 5-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로페닐-인돌-3-일]피리딘-3-카르복실레이트 **C442**(82 mg, 0.1563 mmol)의 용액에 수산화나트륨(781 μL의 1 M, 0.7810 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. HCl(725 μL의 2 M, 1.450 mmol) 및 DCM을 첨가하였다. 유기층을 상 분리기를 통해 수집하고 농축시켜 5-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로페닐-인돌-3-일]피리딘-3-카르복시산 **C443**을 수득하였다(38 mg, 38%). ESI-MS m/z 511.21(M+1)$^+$.

[2780] *단계 5: 5-[6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]피리딘-3-카르복시산 (**S522**)*

[2781] 5-[4-벤질옥시-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로페닐-인돌-3-일]피리딘-3-카르복시산 **C443**(48 mg, 0.09402 mmol)을 N_2 분위기 하에 MeOH(2.5 mL) 및 디하이드록시팔라듐(26 mg의 20% w/w, 0.03703 mmol)에 현탁하였다. 시스템을 탈기하고 N_2로 다시 채우고(3x), 이어서 H2로 다시 채웠다(3x). 반응물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 Celite®로 여과하고 농축시켰다. 역상 크로마토그래피(ACN/0.1% TFA)로 정제하여 5-[6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]피리딘-3-카르복시산 **S522**을 수득하였다(5.5 mg, 13%). ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d4) δ 9.10 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.11 (d, J = 7.1 Hz, 6H). ESI-MS m/z 423.28 (M+1)$^+$.

[2782] ***화합물 524***

[2783] *4-[6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]-2-메톡시-벤조산 (**524**)*

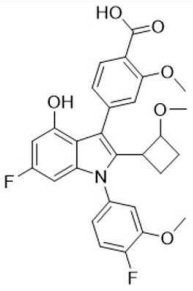
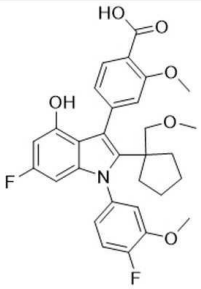
[2784] 

[2785] 4-[6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]-2-메톡시-벤조산 **524**는 메틸 4-브로모-2-메톡시벤조에이트(29.7 mg, 36%)로부터 화합물 **S522**를 제조하는 것과 동일한 방법을 사용하여 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.19 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 1.11 (d, J = 7.1 Hz, 6H).ESI-MS m/z 468.34 (M+1)+.

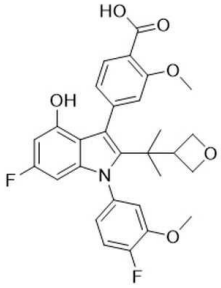
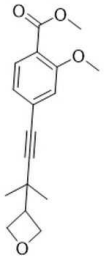
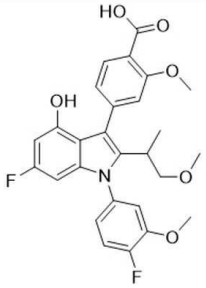
[2786] ***화합물 525~531***

[2787] 표 29의 화합물은 화합물 **146**의 경우와 같이, 이치환된 알킨을 이용한 라록 고리화에 의해 제조하였다. 표 29의 이치환된 알킨은 상응하는 아릴 할로겐화물과 표시된 말단 알킨 간의 소노가시라 커플링을 통해 제조하였다.

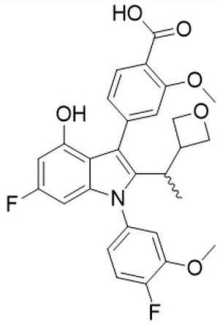
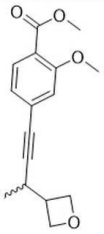
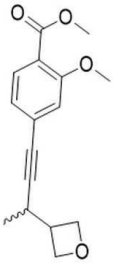
[2788] *[표 29]화합물 525~531에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	말단 알킨	이치환된 알킨	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
525		 C444		
526		 C445		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.36 - 7.18 (m, 2H), 7.16 - 6.96 (m, 2H), 6.15 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.80 (dt, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.81 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.33 - 3.16 (m, 5H), 1.69 - 1.48 (m, 1H), 1.39 (d, J = 27.9 Hz, 6H), 1.19 (q, J = 13.6, 12.3 Hz, 1H). ESI-MS m/z 538.48 (M+1)+

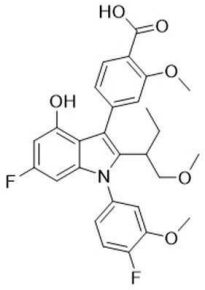
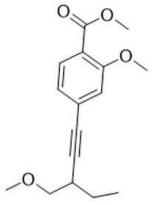
[2789]

화합물	구조	말단 알킨	이치환된 알킨	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
527			 **C446**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 11.4, 8.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.7, 2.5 Hz, 1H), 7.17 - 6.92 (m, 3H), 6.11 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 5.85 - 5.64 (m, 1H), 4.26 (td, J = 8.8, 4.3 Hz, 4H), 3.88 (t, J = 1.8 Hz, 3H), 3.82 (t, J = 3.1 Hz, 3H), 3.56 - 3.38 (m, 1H), 1.21 - 1.06 (m, 6H). ESI-MS m/z 524.48 (M+1)+
528		 C447		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.97 (s, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (ddd, J = 26.2, 7.7, 2.4 Hz, 1H), 7.11 - 6.94 (m, 3H), 6.29 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 6.02 (ddd, J = 8.3, 6.1, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.29 - 3.12 (m, 3H), 3.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.00 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 3H). ESI-MS m/z 498.0 (M+1)+

[2790]

화합물	구조	말단 알킨	이치환된 알킨	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
529			 **C448**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.58 (s, 1H), 10.52 - 9.63 (m, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.48 (ddd, J = 11.6, 8.5, 3.4 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 22.8, 21.5, 8.7 Hz, 1H), 7.11 - 6.88 (m, 3H), 6.41 - 5.98 (m, 2H), 4.69 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 3.61 (m, 7H), 3.26 - 2.59 (m, 1H), 1.27 - 1.04 (m, 3H). ESI-MS m/z calc. 509.165, found 510.0 (M+1)+
530			 **C449**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.60 (s, 1H), 10.52 - 9.61 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 30.3, 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 6.87 (m, 4H), 6.41 - 5.98 (m, 2H), 4.71 - 3.62 (m, 9H), 3.27 - 2.57 (m, 1H), 1.38 - 1.06 (m, 4H). ESI-MS m/z510.0 (M+1)+

[2791]

화합물	구조	말단 알킨	이치환된 알킨	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
531			 **C450**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.53 (s, 1H), 9.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 6.25 (dt, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 6.05 (ddd, J = 15.5, 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.32 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 2.93 (h, J = 8.3, 7.5 Hz, 1H), 1.41 - 1.09 (m, 2H), 0.65 (td, J = 7.3, 5.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z c 512.0 (M+1)+

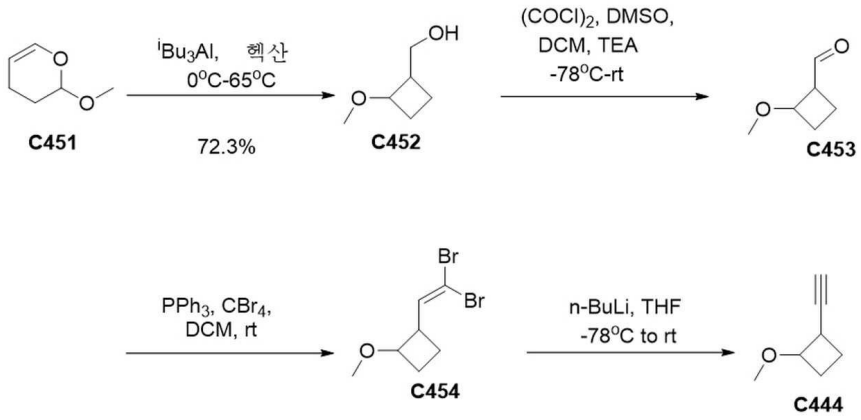
[2792]

[2793] 화합물 **532**

[2794] *4-[6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]벤조산*

[2795] 4-[6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-4-하이드록시-2-이소프로필-인돌-3-일]벤조산 **532**는 메틸 4-브로모벤조에이트로부터 **S522**를 제조하는 것과 동일한 방법을 사용하여 제조한다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 11.1, 8.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 6H). ESI-MS m/z c438.22 (M+1)+.

[2796] **C444의 제조**



[2797]

[2798] *단계 1: 2-메톡시-3,4-디하이드로-2H-피란 (C452)*

[2799] 0℃에서 헥산(500 mL) 중 i-Bu$_3$Al(500 mL, 500.0 mmol, 2.0당량, 1M)의 용액에 헥산(50 mL) 중 **C451**(28.5 g, 250.0 mmol, 1.0당량)을 N_2 하에 서서히 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. 그

런 다음, 0℃에서 10% H_2SO_4(30 mL)를 첨가하여 반응물을 퀀칭시키고, 500 mL의 물로 희석하였다. 수성상을 EtOAc(500 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4로 건조시킨 다음, 농축시켜 미정제 물질을 수득하고, 이를 진공 증류에 의해 정제하여 화합물 **C452**를 무색 오일로서 수득하였다(21.0 g, 72.3%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.69-3.59 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.34-1.23 (m, 1H).

[2800] *단계 2: (2-메톡시시클로부틸)메탄올 (**C453**)*

[2801] DCM(70 mL) 중 염화 옥살릴(26.0 g, 206.0 mmol, 2.0당량)의 용액을 -78℃로 까지 냉각시키고, DCM(70 mL) 중 DMSO(32.0 g, 412.0 mmol, 4.0당량)를 적가하였다. 10분 동안 교반한 후, **C452**(12.0 g, 103.0 mmol, 1.0당량)를 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, TEA(62.0 g, 618.0 mmol, 6.0당량)를 첨가하고, 이어서 200 mL의 물을 첨가하였다. DCM(150 mL, x2)으로 추출한 후, 유기층(DCM(450 mL) 중**C453**)을 Na_2SO_4로 건조시키고, 이를 다음 단계 전에는 추가로 정제하지 않았다.

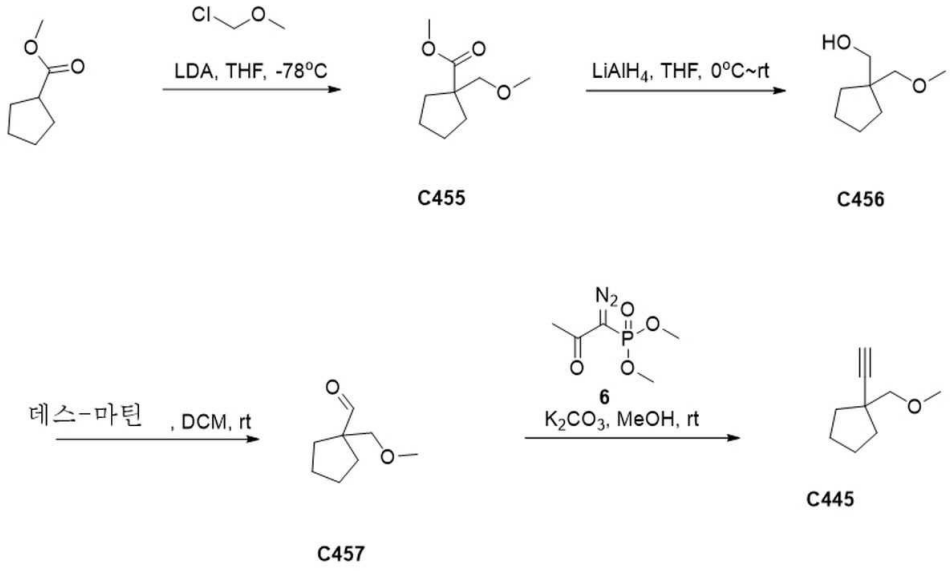
[2802] *단계 3: 1-(2,2-디브로모비닐)-2-메톡시시클로부탄 (**C454**)*

[2803] **C453**(DCM 용액, 1.0당량, 500 mL)의 혼합물에 PPh_3(217.0 g, 824 mmol, 8.0당량), 및 CBr_4(137.0 g, 412 mmol, 4.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(500 mL)을 혼합물에 첨가하고, 용액을 DCM(500 mL, x2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 수득된 미정제 오일을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10:1)로 정제하여 **C454**를 투명한 황색 오일로서 수득하였다(15.5 g, 2단계 수율 55.6%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 1H), 1.47-1.30 (m, 1H).

[2804] *단계 4: 1-에티닐-2-메톡시시클로부탄(**C444**)의 합성*

[2805] -78℃에서 THF(150 mL) 중 **C454**(15.5 g, 57.6 mmol, 1.0당량)의 혼합물에 n-BuLi(50.0 mL, 126.7 mmol, 2.2당량)를 적가하였다. 1.5시간 동안 교반한 후, 반응물을 -78℃에서 나트륨 칼륨 타르타르산염의 포화 수용액으로 퀀칭시켰다. 수성 상을 EtOAc(100 mL, x2)로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 **C444**(6.2 g)를 투명한 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 3.95-3.83 (m, 7H), 3.38 (s, 3H), 3.09-2.93 (m, 1H), 2.23-2.03 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 1H). LCMS: 275.1 ([M+H]+).

[2806] **C445의 제조**



[2807]

[2808] *단계 1: 메틸 1-(메톡시메틸)시클로펜탄-1-카르복실레이트 (C455)*

[2809] THF(500 mL) 중 메틸 시클로펜탄카르복실레이트(50.0 g, 0.39 mol, 1.0당량)의 용액에 LDA(205 mL, 0.39 mol, 1.0당량, 2 M)를 N_2 분위기 하에 78℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -40℃에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, MOM-Cl(47.1 g, 0.59 mol, 1.5당량)을 -40℃에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 H_2O로 퀀칭시키고, 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 및 H_2O로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 미정제 생성물을 황색 오일로서 수득하고(70.1 g, 미정제), 이를 추가 정제없이 직접 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.66 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 6H).

[2810] *단계 2: (1-(메톡시메틸)시클로펜틸)메탄올 (C456)*

[2811] THF(700 mL) 중 **C455**(70.1 g, 0.41 mol, 1당량, 미정제)의 용액에 $LiAlH_4$(23.2 g, 0.62 mol, 1.5당량)를 N_2 분위기 하에 0℃에서 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(23 mL)로 퀀칭시킨 다음, 15% 수성 NaOH(23 mL) 및 H_2O(70 mL)로 퀀칭시키고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시키고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10:1)로 정제하여 원하는 생성물 **C456**을 연황색 오일로서 수득하였다(29.5 g, 2단계 동안 52.5%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.44 (s, 2H), 3.34-3.26 (m, 5H), 2.98 (brs, 1H), 1.66-1.20 (m, 8H).

[2812] *단계 3: 1-(메톡시메틸)시클로펜탄-1-카르브알데히드 (C457)*

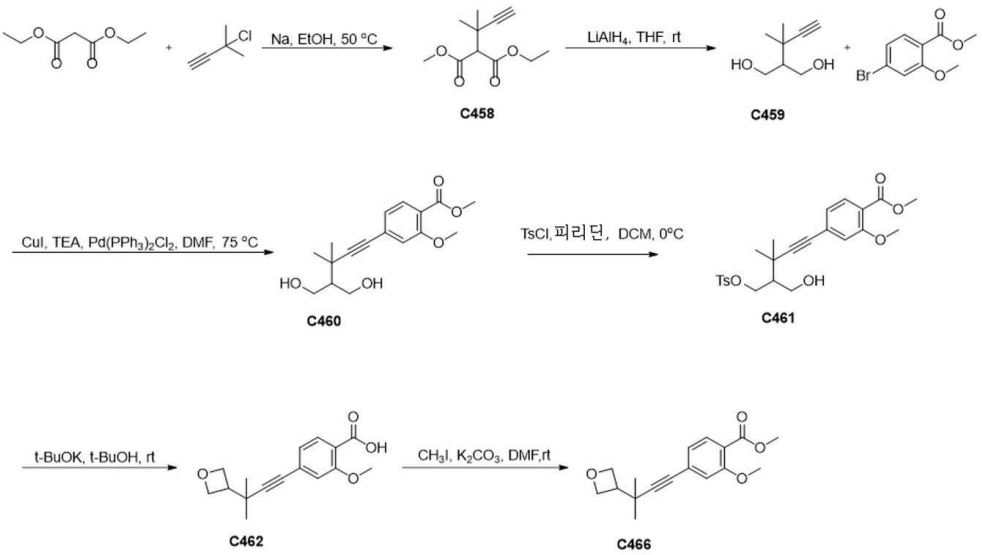
[2813] DCM(1000 mL) 중 **C456**(29.5 g, 0.20 mol, 1.0당량)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(170.0 g, 0.40 mol, 2.0당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$으로 퀀칭시키고 DCM(300 mL, x2)으로 추출하였다. 유기층을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5:1)로 정제하여 **C457**을 황색 오일로서 수득하였다(23.0 g, 미정제, QNMR 약 69% 순도). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.54 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.96-1.94 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 4H), 1.55-1.50 (m, 2H).

[2814] *단계 4: 에티닐-1-(메톡시메틸)시클로펜탄 (C445)*

[2815] MeOH(250 mL) 중 **C457**(23.0 g, 0.12 mol, 1.0당량, 69% 순도) 및 K_2CO_3(33.3 g, 0.24 mol, 2.0당량)의 용액에 디메틸(1-디아조-2-옥소프로필)포스포네이트(26.8 g, 0.14 mol, 1.2당량)를 N_2 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르(100 mL)로 희석하

고 포화 수성 NH_4Cl로 세척하였다. 유기상을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=100:1)로 정제하여 **C445**(12.5 g)를 황색 액체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.41 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.93-1.61(m, 8H).

[2816] **C446의 제조**



[2817]

[2818] *단계 1: 1-에틸 3-메틸 2-(2-메틸부트-3-인-2-일)말로네이트 (**C458**)*

[2819] EtOH(2800 mL) 중 나트륨 에톡시드[Na(25.6 g, 1.1 mol, 1.0당량)]의 새로 제조한 용액에 디에틸 말로네이트(178.2 g, 1.1 mol, 1.0당량)를 첨가하고 60℃로 가온시켰다. 1시간 후, 3-클로로-3-메틸부트-1-인(114.1 g, 1.1 mol, 1.0당량)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜 여과한 다음, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 2 N HCl로 산성화하고, EtOAc(300 mL, x2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켜 미정제 물질을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 100:1로 용리함)을 사용하여 정제하여 **C468**을 황색 오일로서 수득하였다(84.4 g, 33.9%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.43 (s, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS: 227.1 ([M+H]+).

[2820] *단계 2: 1-에틸 3-메틸 2-(2-메틸부트-3-인-2-일)말로네이트 (**C459**)*

[2821] THF(1.0 L) 중 **C458**(84.4 g, 373.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$(42.5 g, 1.12 mol, 3.0당량)를 N_2 하에 0℃에서 조금씩 나누어 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(300 mL)으로 희석하고 -20℃로 냉각시킨 다음, H_2O(42.5 mL)를 혼합물에 서서히 적가하였다. 15% NaOH 수용액(42.5 mL) 및 H_2O(127.5 mL)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, Na_2SO_4(100 g)를 첨가하고 15분 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 50:1)을 사용하여 정제하여 **C459**를 황색 오일로서 수득하였다(36.5 g, 68.9%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.02 (dd, J = 10.9, 4.0 Hz, 2H), 3.92 (dd, J = 10.9, 8.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.26 (s, 6H). MS: 143.1 ([M+H]+).

[2822] *단계 3: 메틸 4-(5-하이드록시-4-(하이드록시메틸)-3,3-디메틸펜트-1-인-1-일)-2-메톡시벤조에이트 (**C460**)*

[2823] N_2 하에, DMF(400 mL) 중 **C459**(36.5 g, 256.7 mmol, 1.0당량), 메틸 4-브로모-2-메톡시벤조에이트(69.2 g, 282.4 mmol, 1.1당량), TEA(51.9 g, 513.4 mmol, 2.0당량), 및 CuI(4.9 g, 25.7 mmol, 0.1당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(18.0 g, 25.7 mmol, 0.1 mmol당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 N_2로 10분 동안. 그런 다음, 반응 혼합물을 75℃로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, H_2O(300 mL)로 희

석하고, EtOAc(200 mL, x2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켜 미정제 물질을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼(DCM/MeOH = 100:1로 용리함)을 사용하여 정제하여 **C460**을 황색 오일로서 수득하였다(31.0 g, 39.4%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.83 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 10.8, 3.9 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 10.8, 8.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.29 (brs, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.35 (s, 6H). LCMS: 307.2 ([M+H]+).

[2824] *단계 4: 메틸 4-(5-하이드록시-3,3-디메틸-4-((토실옥시)메틸)펜트-1-인-1-일)-2-메톡시벤조에이트 (**C461**)*

[2825] DCM(300 mL) 중 **C459**(31.0 g, 101.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 피리딘(24.0 g, 303.6 mmol, 3.0당량)을 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음, DCM(300 mL) 중 TsCl(69.5 g, 364.3 mmol, 3.6당량)을 적가하고, 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(200 mL)로 희석하고, 2 N HCl로 산성화하고, DCM(300 mL)으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켜 미정제 물질을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 3:1로 용리함)을 사용하여 정제하여 **C461**을 적색 오일로서 수득하였다(18.0 g, 38.6%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 4.45 (dd, J = 10.3, 4.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 10.3, 5.9 Hz, 1H), 3.95-3.84 (m, 8H), 2.42 (s, 3H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.72 (brs, 1H), 1.34 (d, J = 2.2 Hz, 6H). LCMS: 460.8 ([M+H]+).

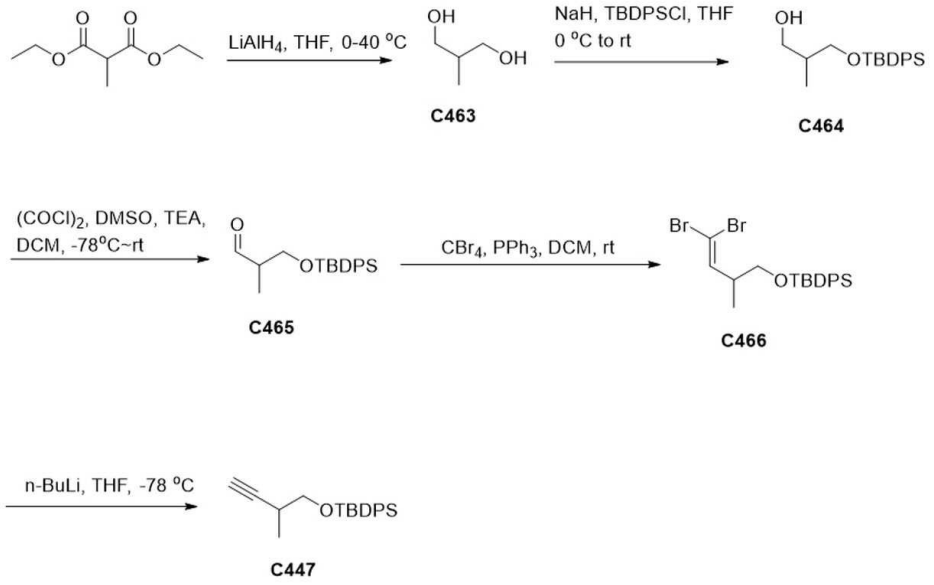
[2826] *단계 5: 2-메톡시-4-(3-메틸-3-(옥세탄-3-일)부트-1-인-1-일)벤조산 (**C462**)*

[2827] t-BuOH(900 mL) 중 **C461**(18.0 g, 39.1 mmol, 1.0당량)의 용액에 t-BuOK(13.2 g, 117.3 mmol, 3.0당량)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 희석하고 H_2O(300 mL, x2)로 추출하였다. 수성층을 2 N HCl로 pH 3으로 중성화하고, EtOAc(300 mL, x2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 **C462**(13.0 g, 미정제)를 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS: 274.9 ([M+H]+).

[2828] *단계 6: 메틸 2-메톡시-4-(3-메틸-3-(옥세탄-3-일)부트-1-인-1-일)벤조에이트 (**C466**)*

[2829] DMF(130 mL) 중 **C462**(13.0 g, 미정제) 및 K_2CO_3(13.5 g, 97.8 mmol, 2.5당량)의 용액에 CH_3I(8.3 g, 58.7 mmol, 1.5당량)을 실온에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100 mL)로 희석하고 EtOAc(150 mL, x2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켜 미정제 물질을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 10:1로 용리함)을 사용하여 정제하여 **C466**을 황색 오일로서 수득하였다(5.0 g, 2단계 동안 44.2%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 4.78-4.71 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.06-3.02 (m, 1H), 1.18 (s, 6H). LCMS: 289.2 ([M+H]+).

[2830] **C447의 제조**



[2831]

[2832] *단계 1: 2-메틸프로판-1,3-디올 (**C463**)*

[2833] THF(1.0 L) 중 디에틸 2-메틸말로네이트(80.0 g, 458.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$(52.4 g, 1.38 mol, 3.0당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 40℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, H_2O(52.4 mL), 15% 수성 NaOH(52.4 mL), 및 H_2O(157.2 mL)로 퀀칭시켰다. 그런 다음, Na_2SO_4(220 g)를 혼합물에 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 1:1)로 정제하여 **C464**를 무색 오일로서 수득하였다(21.6 g, 52.2%). ^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$): δ 3.70-3.63 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[2834] *단계 2: 3-((터트-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸프로판-1-올 (**C464**)*

[2835] THF(300 mL) 중 **C463**(20.0 g, 221.9 mol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일 중 60%, 9.8 g, 244.1 mmol, 1.1당량)를 0℃에서 나누어 첨가한 다음, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. TBDPSCl(67.1 g, 244.1 mmol, 1.1당량)을 반응물 내로 적가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl(200 mL)로 퀀칭시키고, EtOAc(200 mL, x3)로 추출하였다. 유기상을 합치고, 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10:1)로 정제하여 **C464**를 무색 오일로서 수득하였다(70.0 g, 96.1%). ^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$): δ 7.75-7.68 (m, 4H), 7.46-7.38 (m, 6H), 3.74 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 10.0, 8.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[2836] *단계 3: 3-((터트-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸프로파날 (**C465**)*

[2837] DCM(900 mL) 중 $(COCl)_2$(54.2 g, 426.8 mmol, 2.0당량)의 용액에 DMSO(138.5 g, 853.6 mmol, 4.0당량)를 -78℃에서 적가하였다. 그런 다음, 혼합물을 -60℃에서 30분 동안 교반하였다. DCM(200 mL)에 용해시킨 **C464**(70.0 g, 213.4 mmol, 1.0당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, TEA(129.3 g, 1.28 mol, 6.0당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -60℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 물(500 mL)로 퀀칭시키고, DCM(500 mL, x3)으로 추출하였다. 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 미정제 **C465**를 수득하고(41.0 g, 58.9%), 이를 아무런 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$): δ 9.77 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 4H), 7.66-

7.37 (m, 6H), 3.92-3.82 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H).

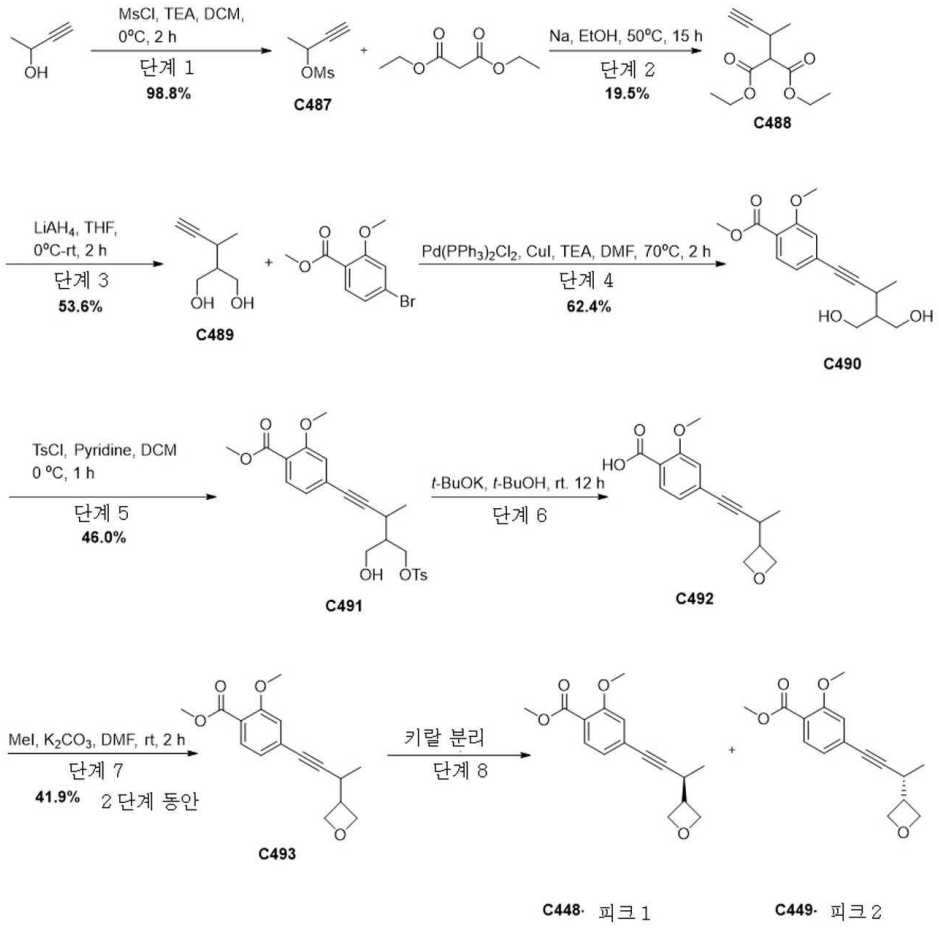
[2838] *단계 4: 터트-부틸((4,4-디브로모-2-메틸부트-3-엔-1-일)옥시)디페닐실란 (C466)*

[2839] DCM(400 mL) 중 C465(41.0 g, 126.0 mmol, 1.0당량)의 혼합물에 트리페닐포스핀(132.0 g, 504.0 mmol, 4.0당량) 및 사브롬화탄소(83.4 g, 252.0 mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(500 mL)을 혼합물에 첨가하고, DCM(500 mL, x2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 미정제 오일을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 50:1)로 정제하여 C466을 투명한 황색 오일로서 수득하였다(50.0 g, 82.8%). ^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$): δ 7.68-7.65 (m, 4H), 7.44-7.37 (m, 6H), 6.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[2840] *단계 5: 터트-부틸((2-메틸부트-3-인-1-일)옥시)디페닐실란 (C447)*

[2841] -78℃에서 THF(500 mL) 중 C466(50.0 g, 104.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 n-BuLi(헥산 중 2.5 M, 92 mL, 229.2 mmol, 2.2당량)를 서서히 첨가하였다. 1.5시간 동안 교반한 후, -78℃에서 나트륨 칼륨 타르타르산염(500 mL)의 포화 수용액으로 반응물을 퀀칭시켰다. 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(500 mL, x2)로 추출하였다. 그런 다음, 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 미정제 오일을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 50:1)로 정제하여 C447을 투명한 황색 오일로서 수득하였다(25.0 g, 74.5%). ^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$): δ 7.72-7.69 (m, 4H), 7.44-7.26 (m, 6H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.05 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H).

[2842] **C448 및 C449의 제조**



[2843]

[2844] *단계 1: 디에틸 2-(부트-3-인-2-일)말로네이트 (C487)*

[2845] DCM(1.2 L) 중 부트-3-인-2-올(120.0 g, 1.71 mol, 1.0당량)의 교반 용액에 트리에틸아민(260.0 g, 2.57 mol, 1.5당량)을 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음, MsCl(235.0 g, 2.05 mol, 1.2당량)을 30분에 걸쳐 용액에 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 추가로 교반한 후 실온으로 가온시켰다. 물(1 L)을 첨가하였다. 분리 후, 수성상을 DCM(500 mL, x2)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 염수(500 mL)로 세척한 후 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 미정제 화합물 **C487**을 적색 오일로서 수득하고(250.0 g, 98.8%), 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 5.30-5.24 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.70 (s, 1H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[2846] *단계 2: 디에틸 2-(부트-3-인-2-일)말로네이트 (**C488**)*

[2847] EtOH(4 L) 중 에틸산나트륨[Na (38.9 g, 1.69 mol, 1.0당량)]의 새롭게 제조된 용액에 **C487**(270.2 g, 1.69 mol, 1.0당량)을 첨가하고, 60℃로 가온하였다. 1시간 후, 디에틸 말로네이트(250.0 g, 1.69 mol, 1.0당량)를 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 80℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 50℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜 여과한 다음, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 2 N HCl로 산성화하고, EtOAc(2 L, x2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켜 미정제 물질을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 100:1로 용리함)을 사용하여 정제하여 **C488**을 황색 오일로서 수득하였다(70.0 g, 19.5%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.24-4.18 (m, 4H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.28-1.24 (m, 9H). LCMS: 213.1 ([M+H]+).

[2848] *단계 3: 2-(부트-3-인-2-일)프로판-1,3-디올 (**C489**)*

[2849] THF(1.0 L) 중 **C488**(70.0 g, 329.8 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$(37.6 g, 989.4 mmol, 3.0당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF(300 mL)로 희석하고 -20℃로 냉각시켰다. 혼합물을 물(37.6 mL)로 서서히 퀀칭시킨 다음, NaOH(15%, 37.6 mL)의 수용액을 첨가하였다. 그런 다음, 물(112.8 mL)을 다시 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, Na_2SO_4를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 2:1로 용리함)을 사용하여 정제하여 **C488**을 황색 오일로서 수득하였다(22.7 g, 53.6%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.90-3.73 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: 129.1 ([M+H]+).

[2850] *단계 4: 메틸 4-(5-하이드록시-4-(하이드록시메틸)-3-메틸펜트-1-인-1-일)-2-메톡시벤조에이트 (**C490**)*

[2851] DMF(300 mL) 중 **C489**(26.0 g, 202.8 mmol, 1.0당량)의 용액에 메틸 4-브로모-2-메톡시벤조에이트(54.7 g, 223.1 mmol, 1.1당량), TEA(41.0 g, 405.6 mmol, 2.0당량), CuI(3.9 g, 20.3 mmol, 0.1당량), 및 $(PPh_3)_2PdCl_2$(14.2 g, 20.3 mmol, 0.1당량)를 연속으로 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 75℃로 가열하고, 아르곤 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 H_2O(300 mL)로 희석하고, EtOAc(200 mL, x2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 미정제 물질을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼(DCM/MeOH = 100:1로 용리함)을 사용하여 정제하여 **C490**을 황색 오일로서 수득하였다(37.0 g, 62.4%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 3.98-3.83 (m, 10H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: 293.1 ([M+H]+).

[2852] *단계 5: 메틸 4-(5-하이드록시-3-메틸-4-((토실옥시)메틸)펜트-1-인-1-일)-2-메톡시벤조에이트 (**C491**)*

[2853] DCM(300 mL) 중 **C490**(37.0 g, 126.6 mmol, 1.0당량)의 용액에 피리딘(30.0 g, 379.7 mmol, 3.0당량)을 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음, DCM(300 mL) 중 TsCl(86.9 g, 455.8 mmol, 3.6당량)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(200 mL)로 희석하고, 2 N HCl로 산성화하고, DCM(300 mL)으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 미정제 물질을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 2:1로 용리함)을 사용하여 정제하여 **C491**을 유성 액체로서 수득하였다(26.0 g, 46.0%). LCMS: 447.1 ([M+H]+).

[2854] *단계 6: 2-메톡시-4-(3-(옥세탄-3-일)부트-1-인-1-일)벤조산 (**C492**)*

[2855] t-BuOH(1 L) 중 **C491**(26.0 g, 58.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 t-BuOK(19.6 g, 174.6 mmol, 3.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 희석하고 H_2O(300 mL, x2)로 추출하였다. 수성층을 2 N HCl로 pH 3까지 산성화하고, EtOAc(200 mL, x2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 미정제 화합물 **C492**(12.0 g, 미정제)를 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.69-4.62 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.07-3.05 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: 261.2 ([M+H]+).

[2856] *단계 7: 2-메톡시-4-(3-(옥세탄-3-일)부트-1-인-1-일)벤조에이트 **C493** (**C448**, **C449**)*

[2857] DMF(120 mL) 중 **C492**(12.0 g, 46.1 mmol, 1.0당량) 및 K_2CO_3(15.9 g, 115.3 mmol, 2.5당량)의 용액에 CH_3I(6.5 g, 46.1 mmol, 1.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(100 mL)로 희석하고 EtOAc(150 mL, x2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 미정제 물질을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc = 2:1로 용리함)을 사용하여 정제하여 **C493**을 유성 액체로서 수득하였다(6.7 g, 2단계 동안 41.9%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 4.83-4.76 (m, 2H), 4.61 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3 H), 3.10-2.97 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: 275.1 ([M+H]+).

[2858] *키랄 HPLC 분리 방법:*

[2859] 키랄 HPLC에 Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-06을 사용하였다. 분리 방법에는, 0.5 μL의 주입 부피, MeOH = 100%의 이동상, 및 1.0 mL/분의 유속으로 CHIRALPAKIG(IG00CE-XL022) 컬럼(컬럼 크기: 0.46 cm I.D. x 25 cm L)을 사용하였다. 사용된 파장은 UV 254 nm이었고, 온도는 35℃였다.

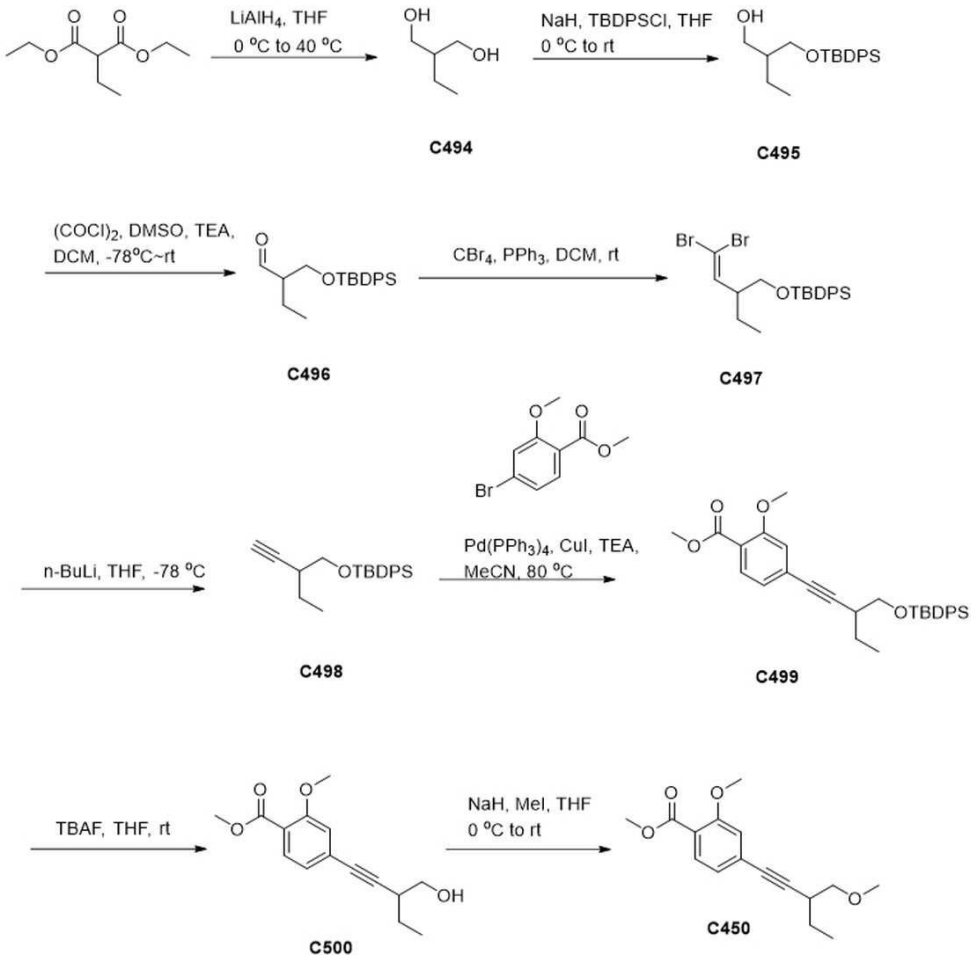
[2860] *C448-피크 1 (절대 입체화학 미상)*

[2861] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 4.83-4.76 (m, 2H), 4.65 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.91-3.87 (m, 6H), 3.10-2.99 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: 275.1 ([M+H]+).

[2862] *C449-피크 1 (절대 입체화학 미상)*

[2863] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.84-4.77 (m, 2H), 4.66 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.09-3.00 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: 275.1 ([M+H]+).

[2864] C450의 제조



[2865]

[2866] *단계 1: 2-에틸프로판-1,3-디올 (C494)*

[2867] THF(1 L) 중 디에틸 2-에틸말로네이트(80.0 g, 425.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$(48.4 g, 1.28 mol, 3.0당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 40℃로 밤새 가열하였다. HPLC는 완료를 나타냈다. 그런 다음, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, H_2O(48.4 mL)로 퀀칭한 다음, 15% 수성 NaOH(48.4 mL)에 이어서 H_2O(145.2 mL)로 퀀칭시켰다. 그런 다음, Na_2SO_4(200 g)를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 1:1)로 정제하여 **C494**를 무색 오일로서 수득하였다(25.0 g, 56.4%). ^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$): δ 3.80-3.76 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 2H), 0.98-0.87 (m, 3H).

[2868] *단계 2: 2-(((터트-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)부탄-1-올 (C495)*

[2869] THF(300 mL) 중 **C494**(20.0 g, 192.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일 중 60%, 8.5 g, 211.5 mmol, 1.1당량)를 0℃에서 나누어 첨가한 다음, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. TBDPSCl(58.1 g, 211.5 mmol, 1.1당량)을 반응물에 적가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl(200 mL)로 퀀칭시키고, EtOAc(200 mL, x3)로 추출하였다. 유기상을 합치고, 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10:1)로 정제하여 **C495**를 무색 오일로서 수득하였다(42.5 g, 67.4%). ^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.67 (m, 4H), 7.45-7.38 (m, 6H), 3.81-3.62 (m, 4H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.88-0.83 (m, 3H).

[2870] *단계 3: 2-(((터트-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)부탄알 (C496)*

[2871] DCM(600 mL) 중 $(COCl)_2$(29.7 g, 233.9 mmol, 2.0당량)의 용액에 DMSO(36.5 g, 467.8 mmol, 4.0당량)를 -78℃에서 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 -60℃에서 30분 동안 교반하고, DCM(200 mL) 중 **C495**(40.0 g, 116.9 mmol, 1.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, TEA(70.8 g, 701.4 mmol, 6.0당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -60℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 1시간 동안 실온까지 추가로 가온시켰다. HPLC는 완료를 나타냈다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 물(500 mL)로 퀀칭시키고, DCM(500 mL, x3)으로 추출하였다. 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 미정제 화합물 **C496**을 수득하고(40.0 g 미정제, 99.0%), 이를 아무런 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$): δ 9.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 4H), 7.46-7.26 (m, 6H), 3.90-3.88 (m, 2H), 2.39-2.35 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.89-0.81 (m, 3H).

[2872] *단계 4: 터트-부틸((4,4-디브로모-2-에틸부트-3-엔-1-일)옥시)디페닐실란 (C497)*

[2873] DCM(400 mL) 중 **C496**(40.0 g, 117.0 mmol, 1.0당량)의 혼합물에 트리페닐포스핀(122.6 g, 468.0 mmol, 4.0당량) 및 사브롬화탄소(77.9 g, 235.0 mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(500 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 DCM(500 mL, x2)으로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시켰다. 수득된 미정제 오일을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 50:1)로 정제하여 **C497**을 투명한 황색 오일로서 수득하였다(20.0 g, 34.3%). ^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$): δ 7.77-7.65 (m, 4H), 7.45-7.26 (m, 6H), 6.27 (d, J =10.0 Hz, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.58-2.49 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.08 (s, 9H), 0.91-0.88 (m, 3H).

[2874] *단계 5: 터트-부틸((2-에틸부트-3-인-1-일)옥시)디페닐실란 (C498)*

[2875] -78℃에서 THF(200 mL) 중 **C497**(20.0 g, 40.4 mmol, 1.0당량)의 용액에 n-BuLi(헥산 중 2.5 M, 36.0 mL, 88.9 mmol, 2.2당량)를 서서히 첨가하였다. 1.5시간 동안 교반한 후, -78℃에서 나트륨 칼륨 타르타르산염(200 mL)의 포화 수용액으로 반응물을 퀀칭시켰다. 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(300 mL, x2)로 추출하였다. 그런 다음, 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 미정제 오일을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 50:1)로 정제하여 **C498**을 투명한 황색 오일로서 수득하였다(12.0 g, 88.4%). ^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$): δ 7.73-7.67 (m, 4H), 7.43-7.26 (m, 6H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.04 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 1H), 1.08 (s, 9H), 1.03-0.99 (m, 3H).

[2876] *단계 6: 메틸 4-(3-(((터트-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)펜트-1-인-1-일)-2-메톡시벤조에이트 (C499)*

[2877] MeCN(300 mL) 중 **C498**(12.0 g, 35.7 mmol, 1.0당량)의 용액에 메틸 4-브로모-2-메톡시벤조에이트(8.8 g, 35.7 mmol, 1.0당량), CuI(678.3 mg, 3.57 mmol, 0.1당량), $Pd(PPh_3)_4$(2.1 g, 1.79 mmol, 0.05당량), 및 TEA(10.8 g, 107.1 mmol, 3.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. HPLC는 완료를 나타냈다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(300 mL) 내에 붓고, EtOAc(300 mL x 3)로 추출하였다. 그런 다음, 유기상을 염수(100 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5:1)로 정제하여 **C499**를 황색 오일로서 수득하였다(15.5 g, 94.7%). ^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$): δ 7.74-7.67 (m, 5H), 7.42-7.35 (m, 6H), 7.00-6.97 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 3H), 3.81-3.71 (m, 3H), 2.81-2.73 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.09-1.05 (m, 12H). LCMS: 501.3 ([M+H+]).

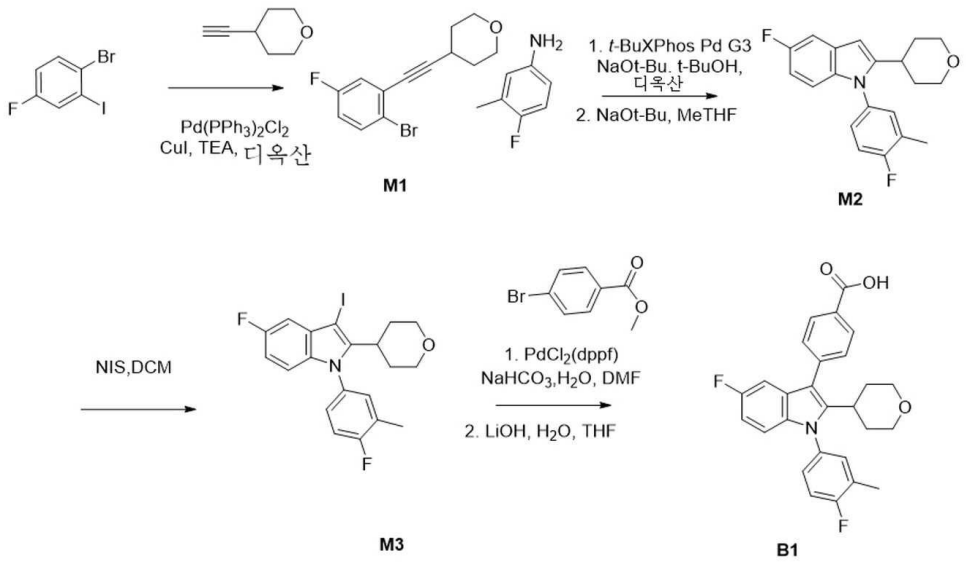
[2878] *단계 7: 메틸 4-(3-(하이드록시메틸)펜트-1-인-1-일)-2-메톡시벤조에이트 (C500)*

[2879] THF(200 mL) 중 **C499**(15.5 g, 31.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 TBAF(THF 중 1 M, 62 mL, 62.0 mmol, 2.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 농축시키고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 3:1)로 정제하여 **C500**을 황색 고형분으로서 수득하였다(6.1 g, 74.8%). LCMS: 263.0 ([M+H]+).

[2880] *단계 8: 메틸 4-(3-(하이드록시메틸)벤트-1-인-1-일)-2-메톡시벤조에이트 (**C450**)*

[2881] THF(100 mL) 중 **C500**(6.1 g, 23.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일 중 60%, 1.9 g, 46.4 mmol, 2.0당량)를 아르곤 하에 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. MeI(6.6 g, 46.4 mmol, 2.0당량)를 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 출발 물질이 남아 있지 않음을 나타냈다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, NH_4Cl(80 mL)의 포화 수용액으로 퀀칭시키고, EtOAc(80 mL x 3)로 추출하고, 수성상을 1N HCl로 pH 3으로 조정하고, EtOAc(80 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 합치고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 MeOH(80 mL)에 용해시키고, 농축된 H_2SO_4(1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 가열하여 환류시켰다. HPLC 및 LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(100 mL)에 용해시키고, 염수(20 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10:1)로 정제하여 **C450**을 색 오일로서 수득하였다(4.7 g, 72.9%). ^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$): δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 3.89 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 3.54 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.87-2.74 (m, 1H), 1.81-1.63 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 276.9 ([M+H]+).

[2882] ***화합물 B1***



[2883]

[2884] *단계 1. 4-[2-(2-브로모-5-플루오로-페닐)에티닐]테트라하이드로피란(**M1**)의 합성*

[2885] 1-브로모-4-플루오로-2-요오드-벤젠(3 g, 9.970 mmol) 및 4-에티닐테트라하이드로피란(1.22 g, 10.96 mmol)을 디옥산(12 mL) 및 DIEA(4.3 mL, 24.69 mmol)에 용해시키고, 용액을 N_2로 5~10분 동안 퍼징하였다. $PdCl_2(PPh_3)_2$(350 mg, 0.4986 mmol)를 첨가하고, 이어서 CuI(190 mg, 0.9976 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. EtOAc로 보조하며 반응물을 여과하고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(80g 컬럼; 헵탄 중 0~100% EtOAc)로 정제하였다. 4-[2-(2-브로모-5-플루오로-페닐)에티닐]테트라하이드로피란(2.3 g, 81%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, J = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 8.8, 7.9, 3.0 Hz, 1H), 4.01 (ddd, J = 11.6, 6.5, 3.5 Hz, 2H), 3.62 (ddd, J = 11.3, 7.7, 3.2 Hz, 2H), 2.97 (tt, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H).

[2886] *단계 2. 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**M2**)의 합성*

[2887] 4-[2-(2-브로모-5-플루오로-페닐)에티닐]테트라하이드로피란 **M1**(1.49 g, 5.262 mmol), 4-플루오로-3-메틸-아닐린(730 mg, 5.833 mmol), 나트륨 t-부톡시드(1.15 g, 11.97 mmol)를 디옥산(8 mL) 및 t-BuOH(8 mL)에 현탁/용해시켰다. 반응물을 N_2로 몇 분 동안 퍼징하였다. 퍼징하는 동안, tBuXphos 팔라다고리

(tBuXphosPalladacycle)(180 mg, 0.2621 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. EtOAc를 이용해 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(80 g GOLD 컬럼; 헵탄 중 0~100% EtOAc)로 정제하였다. MeTHF(5 mL) 및 2-메틸프로판-2-올레이트(칼륨 이온(1))(5.8 mL의 1 M, 5.800 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물과 DCM을 첨가하였다. 상 분리기를 이용해 층을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 재추출하고, 상 분리기를 통해 층을 다시 분리하고, 합쳐진 유기물을 농축시켰다. 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**M2**)(1 g, 58%) ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.29 - 7.16 (m, 4H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 6.41 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 11.4, 3.2 Hz, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.35 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 4H). ESI-MS m/z 328.19 (M+1)+.

[2888] *단계 3. 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌(**M3**)*

[2889] 0℃에서 DCM(5 mL) 중 **M2**(200 mg, 0.6109 mmol)의 용액에 NIS(155 mg, 0.6889 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 세척하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 0~20% EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-요오드-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌 **M3**을 수득하였다(244 mg, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 - 7.07 (m, 4H), 6.90 (ddd, J = 10.1, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.36 (td, J = 11.9, 2.1 Hz, 2H), 2.98 (tt, J = 12.4, 3.7 Hz, 1H), 2.53 - 2.31 (m, 5H), 1.60 (dd, J = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 1.57 (dd, J = 3.9, 2.0 Hz, 1H). ESI-MS m/z 453.0 (M+1)+.

[2890] *단계 4. 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산(**B1**)의 합성*

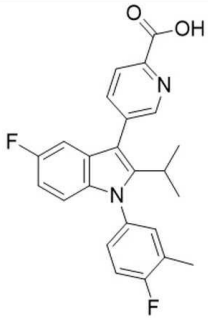
[2891] DMF(750 μL) 및 물(250 μL) 중 **M3**(120 mg, 0.2647 mmol), 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(83 mg, 0.3167 mmol), $PdCl_2$(dppf)(22 mg, 0.02694 mmol), 및 $NaHCO_3$(45 mg, 0.5357 mmol)의 현탁액을 마이크로웨이브로 90℃에서 20분 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 0~30% EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 메틸 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트 **B1**(90 mg, 74%) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 7.04 (ddd, J = 9.5, 2.5, 0.5 Hz, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 6.79 (ddd, J = 8.9, 4.5, 0.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (ddt, J = 11.3, 4.0, 1.7 Hz, 2H), 3.23 (td, J = 11.8, 2.1 Hz, 2H), 3.01 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 3H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 2H). ESI-MS m/z 462.0 (M+1)+.

[2892] THF(750 μL) 및 물(250 μL) 중 메틸 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조에이트(90 mg, 0.1950 mmol)의 용액에 LiOH(24 mg, 1.002 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 1 M 수성 HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 DCM 중 0~10% MeOH로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-테트라하이드로피란-4-일-인돌-3-일]벤조산 **B1**을 수득하였다(50 mg, 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 - 8.23 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.90 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.3, 4.0 Hz, 2H), 3.27 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 3.04 (tt, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 3H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 2H). ESI-MS m/z 확인된 값 448.0 (M+1)+.

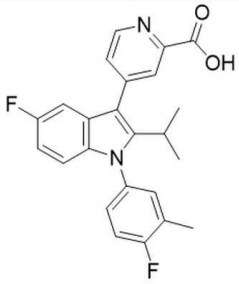
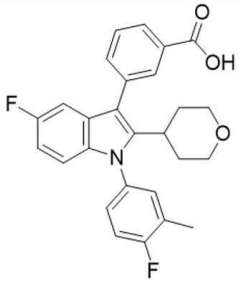
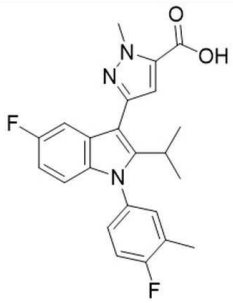
[2893] ***화합물 B2~B13***

[2894] 표 30의 화합물은 화합물 **B1**의 경우와 같이 상응하는 아릴 할로겐화물 및 알킨으로부터 제조하였다.

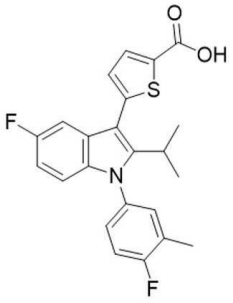
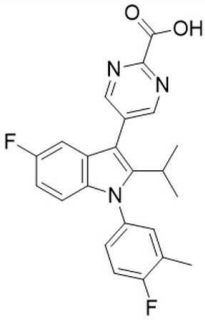
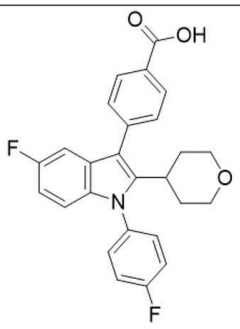
[2895] *[표 30]화합물 B2~B13에 대한 구조 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B2		ESI-MS m/z 407.0 (M+1)+;

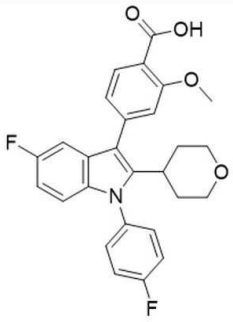
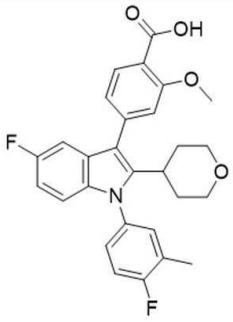
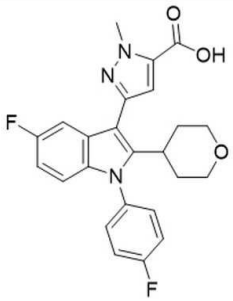
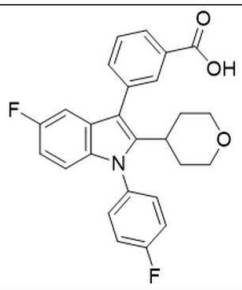
[2896]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B3		ESI-MS m/z 확인된 값 407.0 (M+1)+;
B4		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.22 (dt, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (td, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.24 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.89 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.25 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 3.00 (tt, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 3H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H). ESI-MS m/z 448.0 (M+1)+
B5		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.35 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.25 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 3H), 1.22 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 409.1602, found 410.0 (M+1)+;

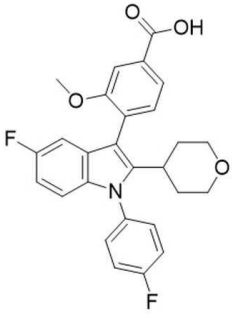
[2897]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B6		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.97 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 4H), 7.15 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.30 (hept, J = 7.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 3H), 1.22 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 411.11044, found 412.0 (M+1)+
B7		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.86 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 7.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.25 (hept, J = 7.2 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 3H), 1.19 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 6H ESI-MS m/z calc. 425.1261, found 426.0 (M+1)+
B8		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.28 - 8.23 (m, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.25 (td, J = 11.8, 1.9 Hz, 2H), 3.02 (tt, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 433.14896, found 434.0 (M+1)+

[2898]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B9		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (ddt, J = 8.1, 5.5, 2.6 Hz, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (td, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.15 (td, J = 11.9, 1.9 Hz, 2H), 2.94 (tt, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 2H). ESI-MS m/z 464.0 (M+1)+;
B10		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 5H), 7.06 (dd, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.89 (dt, J = 11.6, 3.4 Hz, 2H), 3.25 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 3.04 (tt, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.83 (dddd, J = 13.8, 12.2, 3.9, 1.6 Hz, 2H), 1.64 (ddt, J = 15.5, 13.2, 2.4 Hz, 2H). ESI-MS m/z 478.0 (M+1)+;
B11		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.49 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.79 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 3H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.60 (d, J = 12.6 Hz, 2H). ESI-MS m/z 438.21 (M+1)+;
B12		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 7.73 - 7.59 (m, 4H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 1.69 - 1.51 (m, 4H). ESI-MS m/z 433.57 (M+1)+;

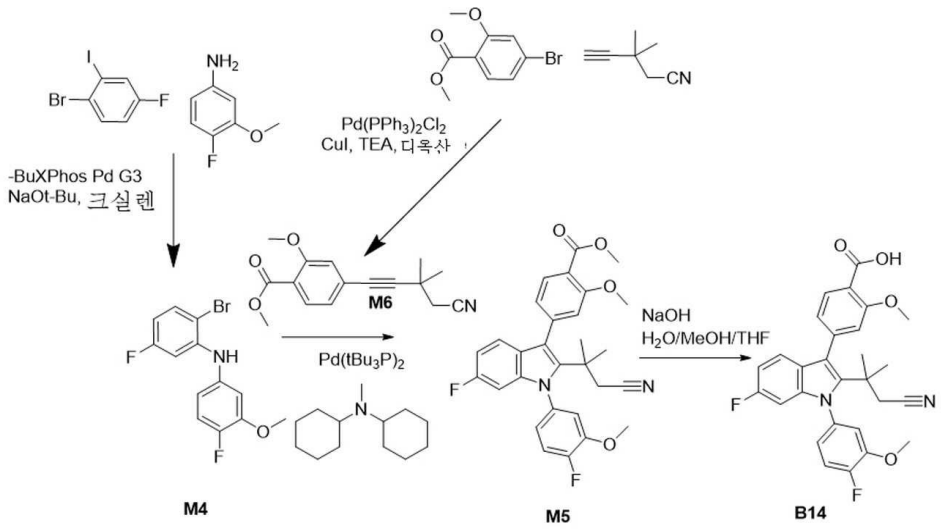
[2899]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B13		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d/CD_3OD) δ 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (dt, J = 6.4, 3.6 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 9.9, 7.9, 4.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 6.75 - 6.65 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 5H), 3.05 (td, J = 11.9, 2.2 Hz, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.72 - 1.54 (m, 2H). ESI-MS m/z 464.03 (M+1)+;

[2900]

[2901] ***화합물 B14***

[2902] *4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)인돌-3-일]-2-메톡시-벤조산 (**B14**)*



[2903]

[2904] *단계 1. 메틸 4-(4-시아노-3,3-디메틸-부트-1-이닐)-2-메톡시-벤조에이트(**M6**)의 합성*

[2905] 1,4-디옥산(12 mL) 및 Et_3N(12 mL) 중 메틸 4-브로모-2-메톡시-벤조에이트(2 g, 8.161 mmol) 및 3,3-디메틸펜트-4-인니트릴(1.045 g, 9.752 mmol)의 용액에 디클로로팔라듐;트리페닐포스판(286 mg, 0.4075 mmol) 및 요오드구리(78 mg, 0.4096 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 75℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 0~40% EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 2.2 g의 호박색 오일을 수득하고, 이를 방치하여 고형분화하였다. 메틸 4-(4-시아노-3,3-디메틸-부트-1-이닐)-2-메톡시-벤조에이트 (**M6**)(2.2 g, 99%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.64 (s, 2H), 1.52 (s, 6H).

[2906] *단계 2. N-(2-브로모-5-플루오로-페닐)-4-플루오로-3-메톡시-아닐린(**M4**)의 합성*

[2907] 크실렌(125 mL) 중 1-브로모-4-플루오로-2-요오드-벤젠(4.35 mL, 33.25 mmol) 및 4-플루오로-3-메톡시-아닐린(7.04 g, 49.88 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 탈기한 다음, NaOtBu(9.59 g, 99.79 mmol) 및 tBuXPhos Pd G3(792 mg, 0.9970 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 1 M 수성 HCl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 0~35% EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시키고 2.58 g의 황색 오일을 수득하였다. N-(2-브로모-5-플루오로-페닐)-4-플루오로-3-메톡시-아닐린(2.58 g, 25%) ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.0, 8.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 2H), 6.46 (ddd, J = 8.6, 7.8, 2.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.90 (s, 3H). ESI-MS m/z 314.0 (M+1)+.

[2908] *단계 3. 메틸 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)인돌-3-일]-2-메톡시-벤조에이트(**M5**)의 합성*

[2909] N-(2-브로모-5-플루오로-페닐)-4-플루오로-3-메톡시-아닐린 **M4**(73 mg, 0.2324 mmol) 및 메틸 4-(4-시아노-3,3-디메틸-부트-1-이닐)-2-메톡시-벤조에이트 **M6**(91 mg, 0.3354 mmol)을 1,4-디옥산(1.5 mL) 및 N-시클로헥실-N-메틸-시클로헥산아민(250 µL, 1.167 mmol)의 혼합물에 용해시켰다. 용액을 질소로 15분 동안 탈기한 다음, $Pd(tBu_3P)_2$(12 mg, 0.02348 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 110℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물(5 mL)과 DCM(5 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 상 분리기에 통과시키고, 유기상을 증발시키고, 미정제 물질을 최소한의 DMSO에 용해시켰다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 0.1% TFA가 포함된 물 중 0~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 연황색 점성 오일로서 수득하였다. 메틸 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)인돌-3-일]-2-메톡시-벤조에이트 (**M5**)(93 mg, 78%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 26.6, 7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.05 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.5, 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, J

= 9.9, 2.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 - 3.81 (m, 6H), 2.63 (s, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 6H). ESI-MS m/z 505.31 (M+1)+.

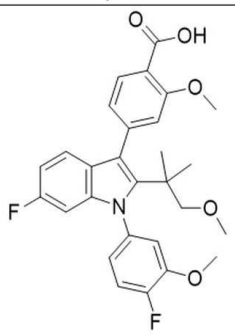
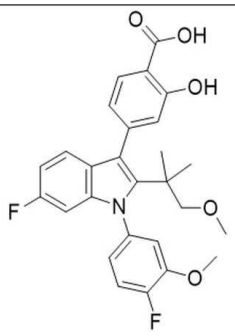
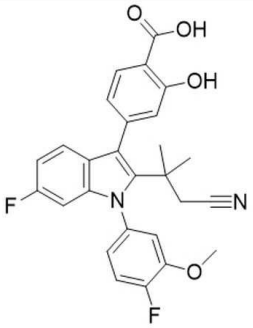
[2910] *단계 4. 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)인돌-3-일]-2-메톡시-벤조산(**B14**)의 합성*

[2911] 메틸 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)인돌-3-일]-2-메톡시-벤조에이트 **M5**(92 mg, 0.1788 mmol)를 THF(1.8 mL) 및 MeOH(900 μL)에 용해시키고, NaOH(1 mL의 1 M, 1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 1시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시킨 다음, HCl(500 μL의 2 M, 1.000 mmol)로 중화시켰다. 용매를 증발시키고, 미정제 물질을 최소한의 DMSO에 용해시켰다. C18 RP 컬럼: 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 구배: 0.1% 포름산이 포함된 물 중 0~100% MeCN)로 정제하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 4-[2-(2-시아노-1,1-디메틸-에틸)-6-플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)인돌-3-일]-2-메톡시-벤조산(**B14**)(65.4 mg, 74%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.67 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 26.7, 7.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.06 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.5, 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 6H). ESI-MS m/z 491.32 (M+1)+.

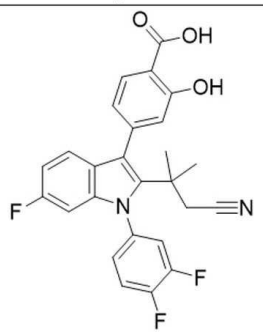
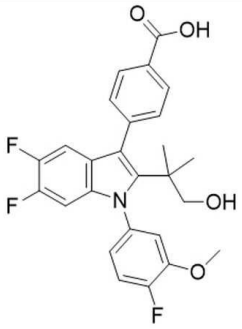
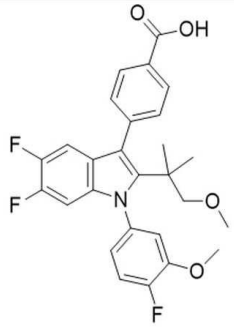
[2912] ***화합물 B15~B23***

[2913] 표 31의 화합물은 화합물 **B14**의 경우와 같이 상응하는 아릴 할로겐화물 및 알킨으로부터 제조하였다.

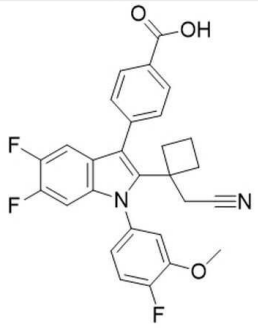
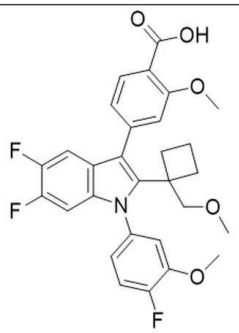
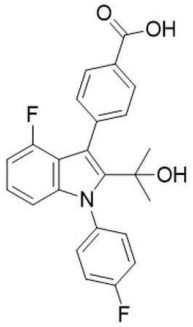
[2914] *[표 31]화합물 B15~B23에 대한 구조 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B15		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.60 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 28.1 Hz, 1H), 7.17 - 6.94 (m, 4H), 6.85 (ddd, J = 9.5, 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.09 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.11 (s, 6H). ESI-MS m/z 496.0 (M+1)+
B16		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.58 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 3H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.07 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.11 (s, 6H). ESI-MS m/z 496.31 (M+1)+;
B17		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.02 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 3H), 6.90 (td, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.64 (s, 2H), 1.26 (s, 6H). ESI-MS m/z 477.19 (M+1)+;

[2915]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B18		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.73 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 3H), 6.92 (td, J = 9.2, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 1.25 (s, 6H). ESI-MS m/z 465.13 (M+1)+;
B19[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.26 - 8.14 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 4H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 10.5, 7.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 10.6, 6.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.14 (s, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 560.35 (M+1)+;
B20[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.12 - 7.99 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 8.4, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 10.5, 7.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 10.7, 6.6 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 50.7 Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 1.01 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 483.16574, found 483.94 (M+1)+;

[2916]

화합물	구조	^{1}H NMR; **LCMS m/z** $[M+H]^+$
B21[1]		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.32 - 8.15 (m, 2H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 10.6, 8.3 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.69 - 6.54 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.92 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 2.36 (dd, J = 21.6, 10.0 Hz, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 3H). ESI-MS m/z 491.18 (M+1)+;
B22		^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.69 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 10.6, 8.1, 2.5 Hz, 2H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 10.5, 6.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.04 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 1H), 1.65 - 1.40 (m, 3H). ESI-MS m/z 526.15 (M+1)+;
B23[2]		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.59 - 7.44 (m, 4H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.01 (td, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 11.3, 7.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 1.24 (s, 6H). ESI-MS m/z 407.28 (M+1)+

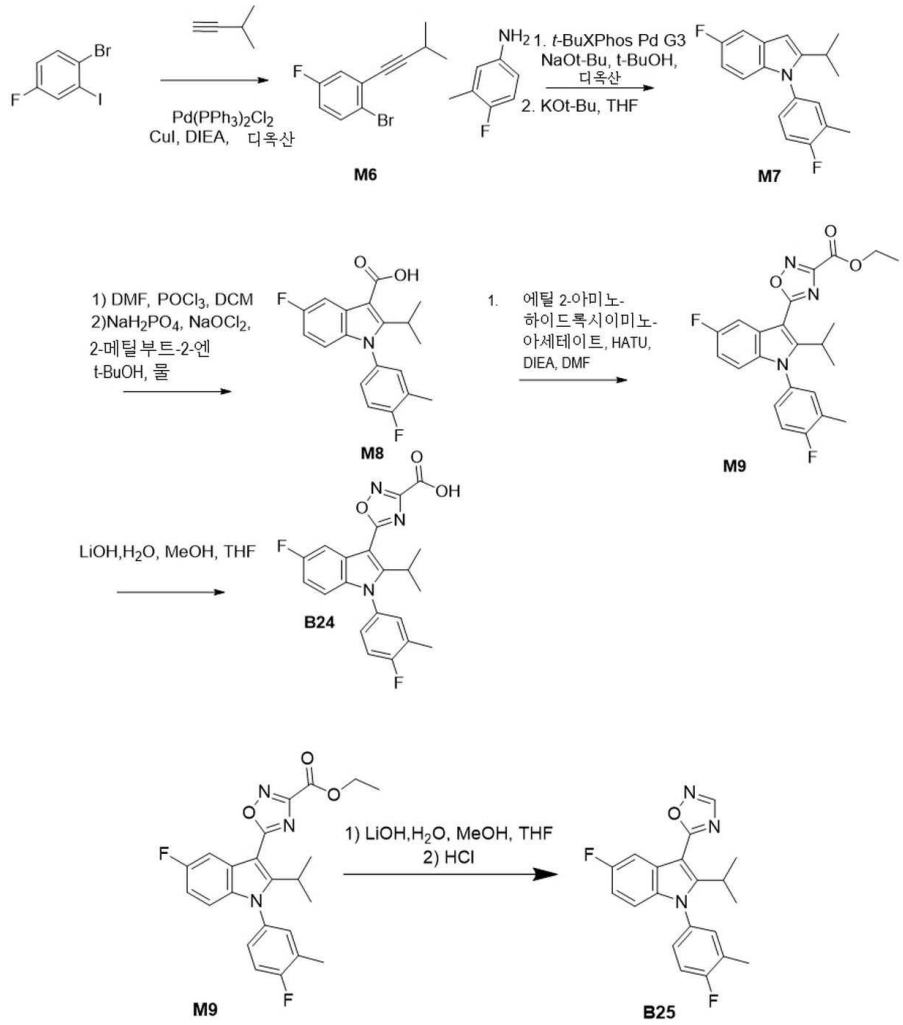
[2917]

[2918] [1] 라록 고리화에서 벤질에스테르로부터 제조. 마지막 단계에서 에스테르 가수분해 대신에 벤질 탈보호를 수행함.

[2919] [2] 4-(3-하이드록시-3-메틸-부트-1-이닐)벤조산으로부터 라록 고리화를 통해 제조함.

[2920] ***화합물 B24 및 B25***

[2921] *5-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]-1,3,4-옥사디아졸-2-카르복시산 (**B24**) 및 2-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]-1,3,4-옥사디아졸 (**B25**)*



[2922]

[2923] *단계 1. 1-브로모-4-플루오로-2-(3-메틸부트-1-이닐)벤젠(**M6**)의 합성*

[2924] 1,4-디옥산(200 mL) 중 1-브로모-4-플루오로-2-요오드-벤젠(21.3 g, 70.79 mmol) 및 3-메틸부트-1-인(6.3 g, 92.49 mmol)의 용액에 DIEA(50 mL, 287.1 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(5.5 g, 7.836 mmol), 및 CuI(2.97 g, 15.59 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 농축시켜 건조시키고, 최소한의 DCM에 용해시키고, 헵탄 내로 적가하였다. 연한 황갈색 고형분을 여과하였다. 여액을 농축시켜 건조시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물이 포함된 분획을 합치고 농축시켜 14.1 g의 호박색 오일을 수득하였다. 1-브로모-4-플루오로-2-(3-메틸부트-1-이닐)벤젠 (**M6**)(14.1 g, 83%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.51 (dd, J = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 7.9, 3.0 Hz, 1H), 2.86 (dq, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 239.995, 확인된 값 241.0 (M+1)+; 유지 시간: 0.69분.

[2925] *단계 2. 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌(**M7**)의 합성*

[2926] 1,4-디옥산(16 mL) 및 t-BuOH(160 mL) 중 1-브로모-4-플루오로-2-(3-메틸부트-1-이닐)벤젠 (**M6**)(10 g, 41.48 mmol) 및 4-플루오로-3-메틸-아닐린(6.5 g, 51.94 mmol)의 용액에 NaOtBu(11.96 g, 124.4 mmol)를 첨하하고, 이어서 t-BuXPhos 팔라다고리 G3(2.6 g, 3.273 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 원하는 생성물이 포함된 분획을 합치고 농축시켰다. 생성된 물질을 150 mL의 THF에 용해시키고 KotBu(10 mL, 80.38 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 0~20% EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 8 g의 주황색 고형분을 수득하였다. 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌 (**M7**)(8 g, 68%) ^{1}H NMR (400

MHz, 클로로포름-d) δ 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 6.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.38 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.25 - 1.21 (m, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 285.1329, 확인된 값 286.0 (M+1).

[2927] *단계 3. 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-카르복시산(**M8**)의 합성*

[2928] 실온에서 디클로로메탄(20 mL) 중 **M7**(2.04 g, 7.150 mmol) 및 디메틸 포름아미드(765 μL, 9.880 mmol)의 용액에 옥시 염화인(1.7 mL, 18.24 mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 실온으로 가온시키고, 45분 동안 교반하였다. 수성 아세트산 나트륨(25.5 mL의 3 M, 76.50 mmol)을 적가 깔때기를 통해 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 유기상을 포화 $NaHCO_3$으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 크로마토그래피(용리액으로서 0~20% 아세트산 에틸/헵탄을 사용하는 실리카 겔)로 정제한 후 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-카르브알데히드를 수득하였다. 실온에서 터트-부탄올(26 mL) 중 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-카르브알데히드(1.5 g, 4.746 mmol) 및 인산이수소(나트륨 염)(8.56 g, 71.35 mmol)의 교반 혼합물에 물(5 mL) 중 아염소산염(나트륨 염)(6.450 g, 71.32 mmol)를 첨가하였다. 그런 다음, THF 중 2-메틸부트-2-엔(24 mL의 2 M, 48.00 mmol)을 첨가하였다. 밝은 연갈색 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 물과 EtOAc로 희석하고, 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-카르복시산 (**M8**)(1.46 g, 93%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.42 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 10.1, 2.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 1H), 2.41 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.40 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 329.12274, 확인된 값 330.43 (M+1)+.

[2929] *단계 4. 에틸 5-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복실레이트(**M9**)의 합성*

[2930] 디메틸포름아미드(3 mL) 중 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-카르복시산 **M8**(200 mg, 0.6023 mmol) 및 [디메틸아미노(트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸렌]-디메틸-암모늄(6불화인산 이온)(345 mg, 0.9073 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(210 μL, 1.206 mmol)을 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 에틸 2-아미노-2-하이드록시이미노-아세테이트(120 mg, 0.9083 mmol)를 첨가하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$으로 세척하였다. 유기상을 물(2x)과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 0~40% EtOAc/헵탄을 용리액으로 사용하여 실리카 겔로 정제하였다. 생성된 백색 고형분을 5 mL 마이크로웨이브 튜브에서 디메틸포름아미드(3 mL)에 용해시키고, 160℃로 밤새 가열하였다. 에틸 5-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복실레이트 (**M9**)(89 mg, 33%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.07 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 7.02 - 6.87 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 2.39 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.49 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 6H). ESI-MS m/z 426.51 (M+1)+.

[2931] *단계 5a. 5-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복시산(**B24**)의 합성*

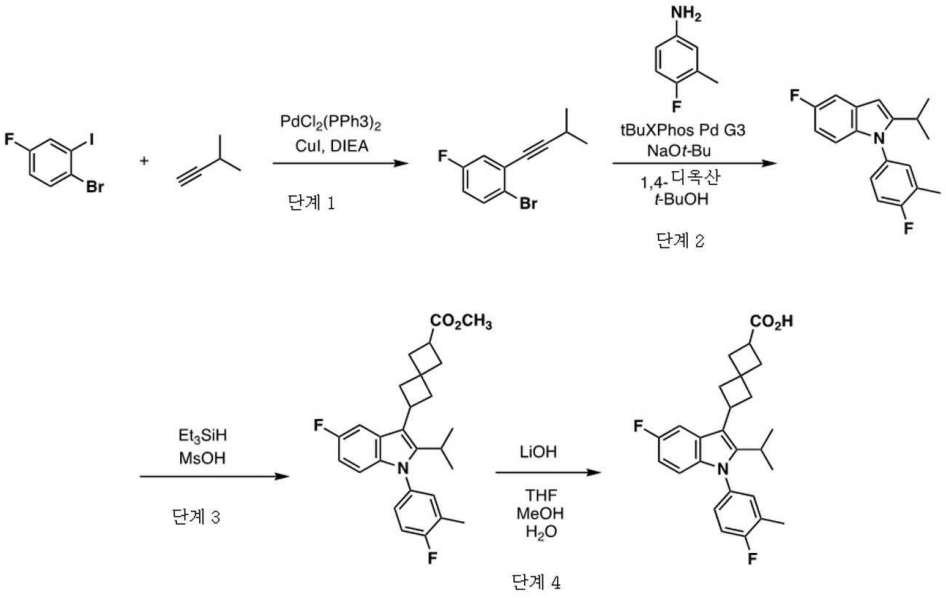
[2932] 메탄올(4 mL)/테트라하이드로푸란(4 mL) 중 에틸 5-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복실레이트 **M9**(89 mg, 0.1970 mmol)의 용액에 수산화리튬(2 mL의 1 M, 2.000 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 1N HCl로 산성화하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 5-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복시산 (69.8 mg, 88%)(**B24**) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d/MeOH-d4) δ 8.07 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 3H), 7.05 - 6.90 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.73 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (dd, J = 7.2, 3.6 Hz, 6H). ESI-MS m/z 398.15 (M+1)+.

[2933] *단계 5b. 2-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]-1,3,4-옥사디아졸(**B25**)의 합성*

[2934] 메탄올(3 mL)/테트라하이드로푸란(3 mL) 중 에틸 5-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]-1,3,4-옥사디아졸-2-카르복실레이트 **M9**(58 mg, 0.1352 mmol)의 용액에 수산화리튬(1.3 mL의 1 M, 1.300

mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 1N HCl로 산성화하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 2-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]-1,3,4-옥사디아졸(**B25**)을 수득하였다(30.5 mg, 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.33 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.13 - 7.01 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 3.42 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 3H), 1.32 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 353.13397, 확인된 값 354.17 (M+1)+.

[2935] ***화합물 W1***



[2936]

[2937] *단계 1. 1-브로모-4-플루오로-2-(3-메틸부트-1-이닐)벤젠의 합성*

[2938] 1,4-디옥산(25 mL) 및 DIEA(5.5 mL, 31.58 mmol) 중 1-브로모-4-플루오로-2-요오드-벤젠(2500 mg, 8.309 mmol) 및 3-메틸부트-1-인(736 mg, 10.80 mmol)의 용액을 질소로 5분 동안 탈기하였다. $PdCl_2(PPh_3)_2$(670 mg, 0.9518 mmol) 및 CuI(370 mg, 1.943 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 DCM으로 나눈 다음, 유기층을 농축시켜 건조시키고, EtOAc 및 헵탄으로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 1.55 g(77%)의 원하는 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 - 7.61 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 2.87 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.24 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 6H).

[2939] *단계 2. 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌의 합성*

[2940] t-BuOH(20 mL) 및 1,4-디옥산(2 mL) 중 1-브로모-4-플루오로-2-(3-메틸부트-1-이닐)벤젠(1.25 g, 5.185 mmol) 및 4-플루오로-3-메틸-아닐린(815 mg, 6.513 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 탈기하였다. NaOtBu(1.5 g, 15.6 mmol)를 첨가하고, 이어서 tBuXPhos Pd G3을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한 다음, 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, EtOAc 및 헵탄으로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.34 - 7.07 (m, 4H), 6.90 - 6.63 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 2.92 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 285.1329, 확인된 값 286.23 (M+1).

[2941] *단계 3. 6-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산의 합성*

[2942] DCM(2 mL) 중 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌(100 mg, 0.3430 mmol)의 용액에 메틸 2-옥소스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트(116 mg, 0.6897 mmol), MsOH(72 μL, 1.110 mmol), 및 Et_3SiH(165 μL, 1.033 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 60시간 동안 교반한 다음, 물로 세척하였다. 유기층을 농축시

켜 건조시키고, 헵탄 중 0~30% EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 102 mg(68%)의 원하는 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.46 (ddd, J = 10.3, 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 3H), 6.86 - 6.71 (m, 2H), 3.82 (tt, J = 10.1, 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.15 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 2.99 (hept, J = 7.2 Hz, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.53 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 3H), 2.50 - 2.38 (m, 3H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.27 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 437.21664, 확인된 값 438.0 (M+1)+.

[2943] *단계 4. 6-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산의 합성*

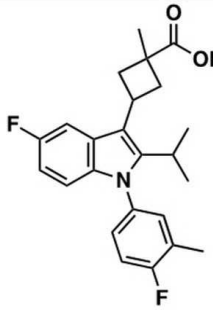
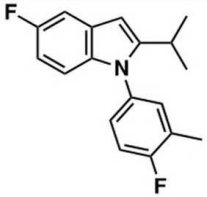
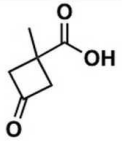
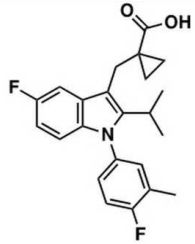
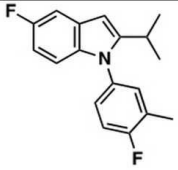
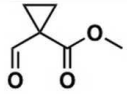
[2944] THF(2 mL) 및 물(1 mL) 중 메틸 6-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(102 mg, 0.233 mmol)의 용액을 LiOH(30 mg, 1.253 mmol)로 처리하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M 수성 HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 85 mg(82%)의 원하는 생성물을 수득하였다. 6-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 (85 mg, 82%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.80 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 3H), 6.86 - 6.75 (m, 2H), 3.83 (tt, J = 10.1, 8.4 Hz, 1H), 3.20 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.00 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.76 (dt, J = 20.8, 10.7 Hz, 2H), 2.62 - 2.48 (m, 4H), 2.48 - 2.34 (m, 5H), 1.28 (ddd, J = 7.2, 3.6, 1.8 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 423.201, 확인된 값 424.0 (M+1)+.

[2945] ***화합물 W2~W29***

[2946] 표 32의 화합물은 화합물 **W1**의 경우에서와 같이 표시된 인돌 및 케톤 또는 알데히드 또는 아세탈로부터 제조하였다. 인돌은 필수 아릴 할로겐화물의 소노가시라 커플링에 이어서 부흐발트 아민화 및 고리화를 통해 제조하였다. 표 32의 케톤 및 알데히드를 상업적으로 구입하였다.

[2947]

*[표 32]화합물 **W2~W29** 에 대한 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터*

화합물	구조	인돌	케톤, 알데히드 또는 아세탈	^{1}H NMR; **LCMS m/z $[M+H]^+$**
W2				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.37 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.87 (dt, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 3.97 (tt, J = 19.3, 9.0 Hz, 1H), 3.08 - 2.76 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 11.7, 8.8 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 1.22 (dd, J = 12.5, 7.1 Hz, 6H) ESI-MS *m/z* 398.38 (M+1)
W3[3]				^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.22 - 7.08 (m, 4H), 6.80 (td, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 3.50 (2H, s) 3.13 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.28 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 1.24-1.20 (m, 6H), 0.84 (q, J = 4.0 Hz, 2H) ESI-MS *m/z* 계산된 값 383.16968, 확인된 값 384.24 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.73

공개특허 10-2022-0165260

[2948]

화합물	구조	인돌	케톤, 알데히드 또는 아세탈	^{1}H NMR; **LCMS m/z $[M+H]^+$**
W4				^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.91 - 7.65 (m, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 3H), 6.92 - 6.73 (m, 2H), 4.29 - 3.92 (m, 1H), 3.53 (d, J = 18.8 Hz, 3H), 3.29 (ddt, J = 12.8, 7.9, 2.5 Hz, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.37 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.33 - 1.28 (m, 6H). ESI-MS *m/z* 414.0 $(M+1)^+$
W5[3]				^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.28 - 7.13 (m, 4H), 6.79 (td, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.37 - 3.27 (m, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.35 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.69 (d, J = 12.7 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* 400.22 $(M+1)^+$

[2949]

화합물	구조	인돌	케톤, 알데히드 또는 아세탈	^{1}H NMR; **LCMS m/z $[M+H]^+$**
W6[3]				^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.39 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.81 - 6.69 (m, 2H), 3.99 - 3.85 (m, 3H), 3.11 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.69 (dt, J = 29.6, 10.6 Hz, 2H), 2.59 - 2.36 (m, 7H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.01 (dd, J = 12.7, 3.9 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 13.0 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* 466.26 (M+1)
W7[1]				^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.51 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.9, 4.3, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (td, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 3H), 2.63 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.64 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.59 (s, 3H). E SI-MS m/z 계산된 값 439.1959, 확인된 값 440.28 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.68 분

[2950]

화합물	구조	인돌	케톤, 알데히드 또는 아세탈	^{1}H NMR; **LCMS m/z $[M+H]^+$**
W8[1]				^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.81 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.82 - 6.69 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 11.7, 4.2 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 11.9, 8.9 Hz, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 5H) ESI-MS *m/z* 계산된 값 439.1959, 확인된 값 440.28 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.63 분
W9[2, 4]				^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.03 (m, 3H), 6.87 - 6.33 (m, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.20 - 3.84 (m, 1H), 2.97 (hept, J = 7.3 Hz, 1H), 2.80 (td, J = 9.2, 2.7 Hz, 2H), 2.68 - 2.48 (m, 2H), 2.35 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H) ESI-MS *m/z* 계산된 값 397.18533, 확인된 값 398.24 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.77 분

[2951]

화합물	구조	인돌	케톤, 알데히드 또는 아세탈	^{1}H NMR; **LCMS m/z $[M+H]^+$**
W10[4]				^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 3H), 6.88 - 6.75 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.30 (ddt, J = 11.6, 10.1, 5.0 Hz, 2H), 3.01 (hept, J = 7.3 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 10.3, 8.8, 3.1 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.31 - 1.22 (m, 6H) ESI-MS *m/z* 계산된 값 413.18024, 확인된 값 414.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.66 분
W11[4]				^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.66 (dd, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 3H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 3.96 (p, J = 9.2 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.97 (q, J = 7.4 Hz, 5H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 6H). E SI-MS *m/z* 계산된 값 413.18024, 확인된 값 414.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.66 분

[2952]

화합물	구조	인돌	케톤, 알데히드 또는 아세탈	^{1}H NMR; **LCMS m/z $[M+H]^+$**
W12[3]				^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.70 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 4H), 6.80 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.08 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.97 (hept, J = 7.3 Hz, 1H), 2.70 (dt, J = 28.2, 10.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.30 (m, 6H), 1.24 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 409.18533, 확인된 값 410.21 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.74 분
W13[3]				^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.70 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.5, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 3.08 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.97 (h, J = 7.2 Hz, 1H), 2.69 (dt, J = 28.4, 10.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.29 (m, 6H), 1.24 (d, 6H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 423.201, 확인된 값 424.26 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.81 분

[2953]

화합물	구조	인돌	케톤, 알데히드 또는 아세탈	^{1}H NMR; **LCMS m/z $[M+H]^+$**
W14[1]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.23 (br s, 1H), 7.67 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (ddd, J = 8.9, 4.6, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.16 (p, J = 9.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 2.91 - 2.68 (m, 3H), 2.55-2.45 (2H, m), 2.30 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.62 (d, J = 13.5 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 425.18024, 확인된 값 426.17 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.37 분
W15[1]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.33 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 6.89 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 3H), 2.79 (p, J = 8.6, 7.6 Hz, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.89 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 425.18024, 확인된 값 426.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.27 분

[2954]

화합물	구조	인돌	케톤, 알데히드 또는 아세탈	^{1}H NMR; **LCMS m/z $[M+H]^+$**
W16[3]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.50 - 7.36 (m, 5H), 6.88 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.72 (m, 3H), 3.18 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.99 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 2.82 - 2.40 (m, 5H), 2.38 - 2.23 (m, 4H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.60 (d, J = 12.9 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 451.1959, 확인된 값 452.26 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.61 분
W17[3, 4]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 17.8, 9.3 Hz, 3H), 3.18 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.01 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 7H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.61 (s, 2H) ESI-MS *m/z* calc. 465.21155,

[2955]

화합물	구조	인돌	케톤, 알데히드 또는 아세탈	^{1}H NMR; **LCMS m/z $[M+H]^+$**
W18[3,4]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 17.8, 9.3 Hz, 3H), 3.18 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.01 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 7H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.61 (s, 2H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 465.21155,
W19[3]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.02 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 4H), 6.99 (td, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.48 - 2.14 (m, 8H), 1.23 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 3.5 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 409.18533, 확인된 값 410.21 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.74 분

[2956]

화합물	구조	인돌	케톤, 알데히드 또는 아세탈	^{1}H NMR; **LCMS m/z $[M+H]^+$**
W20				^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.30 (s, 2H), 7.43 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dt, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 6.81 (td, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.84 (tt, J = 9.9, 8.5 Hz, 1H), 3.35 (td, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 3.18 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.68 (m, 3H), 2.59 - 2.37 (m, 6H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 465.21155, 확인된 값 466.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.68 분
W21[3]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.38 (s, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 5H), 6.91 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 3.97 (p, J = 9.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 3H), 2.57-2.53 (m, 2H), 1.83 (td, J = 12.9, 8.6 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 425.18024, 확인된 값 426.24 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.97 분

[2957]

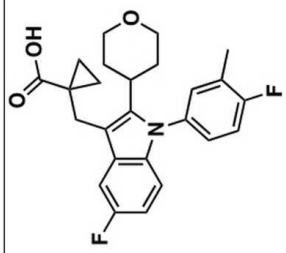
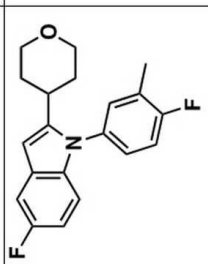
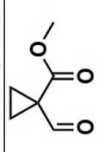
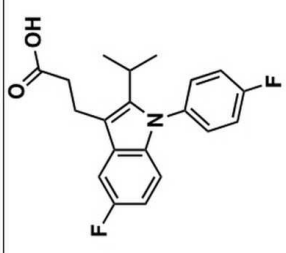
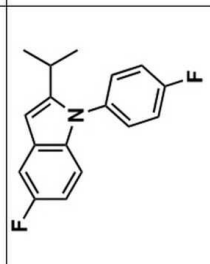
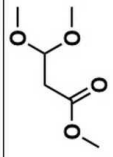
화합물	구조	인돌	케톤, 알데히드 또는 아세탈	^{1}H NMR; **LCMS m/z $[M+H]^+$**
W22[1]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.24 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 6.90 (dd, J = 10.2, 7.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 3.17 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.92 - 2.63 (m, 4H), 1.92 - 1.74 (m, 2H), 1.62 (d, J = 13.2 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 411.1646, 확인된 값 412.19 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.52 분.
W23[1]				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.33 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 10.4, 2.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 4H), 6.95 - 6.84 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.18 (t, J = 11.7 Hz, 3H), 2.79 (q, J = 10.2, 9.4 Hz, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.6 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 411.1646, 확인된 값 412.51 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.5 분.

[2958]

화합물	구조	인돌	케톤, 알데히드 또는 아세탈	^{1}H NMR; **LCMS m/z $[M+H]^+$**
W24				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.22 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 4H), 7.35 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 12.2, 10.3 Hz, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.85 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.64 (d, J = 12.2 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 385.14896, 확인된 값 386.22 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.49 분.
W25				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.29 (s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 4H), 7.30 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.5, 3.9 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.21 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.59 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.05 (q, J = 4.0, 3.6 Hz, 2H), 0.67 (t, J = 3.5 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 411.1646, 확인된 값 412.19 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.55 분.

[2959]

화합물	구조	인돌	케톤, 알데히드 또는 아세탈	^{1}H NMR; **LCMS m/z $[M+H]^+$**
W26[1]				^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.82 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 4H), 6.91 (ddd, J = 9.4, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.04 - 2.89 (m, 3H), 2.74 (td, J = 10.2, 2.7 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 383.16968, 확인된 값 384.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.71 분
W27				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.23 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.95 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.31 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.23 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 357.15402, 확인된 값 358.51 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.63 분

화합물	구조	인돌	케톤, 알데히드 또는 아세탈	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
W28				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.24 (s, 1H), 7.44 - 7.20 (m, 4H), 6.90 - 6.78 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.5, 3.9 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.21 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.07 - 2.89 (m, 1H), 2.31 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.83 - 1.66 (m, 2H), 1.59 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.04 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 0.65 (q, J = 3.9 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 425.18024, 확인된 값 426.28 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.61 분
W29				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.22 (s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 2H), 6.77 - 6.67 (m, 1H), 4.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.11 - 2.91 (m, 4H), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 343.1384, 확인된 값 342.62 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.86 분

[2960]

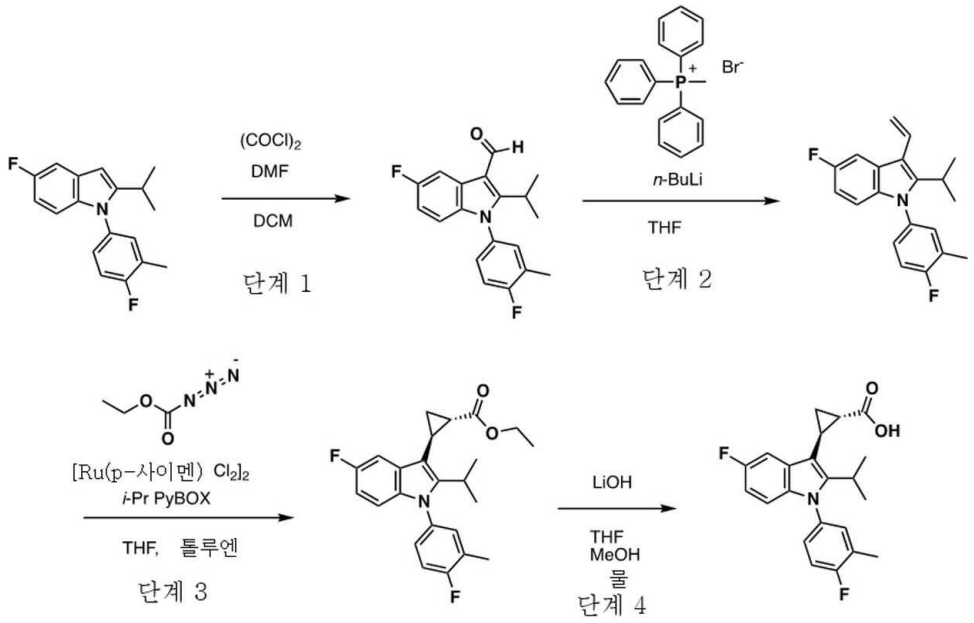
[2961] [1] 에스테르 가수분해 단계는 필요하지 않다.

[2962] [2] 5당량 단계 3에서 MsOH 대신에 TFA가 사용됨.

[2963] [3] 단계 4에서 1,4-디옥산과 물이 사용됨.

[2964] [4] SFC 정제를 사용해 최종 화합물을 단리하였으며; 절대 입체화학은 알려지지 않았다.

[2965] ***화합물 W30***



[2966]

[2967] *단계 1. 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-카르브알데히드의 합성*

[2968] 0℃에서 DCM(20 mL) 중 염화 옥살릴(DCM 중 6.7 mL의 2 M, 13.4 mmol)의 용액에 무수 DMF(6.5 mL, 84 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 교반한 다음, DCM(20 mL) 중 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌(2 g, 7.01 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 점진적으로 가온하여 3시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$으로 처리하고, 30분 동안 추가로 교반하였다. 유기층을 제거하고, 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 0~35% EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 1.89 g(86%)의 원하는 생성물을 연한 황갈색 고형분으로서 수득하였다. 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-카르브알데히드(1.89 g, 86%) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.51 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.94 (td, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 3.19 (hept, J = 7.2 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.48 (dd, J = 7.2, 3.0 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 313.1278, 확인된 값 314.0 (M+1)+.

[2969] *단계 2. 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-3-비닐-인돌의 합성*

[2970] 질소 하에 0℃에서 THF(25 mL) 중 메틸(트리페닐)포스포늄 브롬화물(1.44 g, 4.03 mmol)의 현탁액에 헥산 중 n-BuLi(1.61 mL의 2.5 M, 4.03 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, THF(6 mL) 중 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-카르브알데히드(900 mg, 2.872 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 점진적으로 가온하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 0~35% EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 350 mg(39%)의 원하는 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.57 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 4H), 6.86 (td, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 17.7, 1.6 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 3.04 (hept, J = 7.2 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.34 (dd, J = 7.2, 2.6 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 311.14856, 확인된 값 312.0 (M+1)+.

[2971] *단계 3. 에틸 트랜스-2-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]시클로프로판카르복실레이트의 합성*

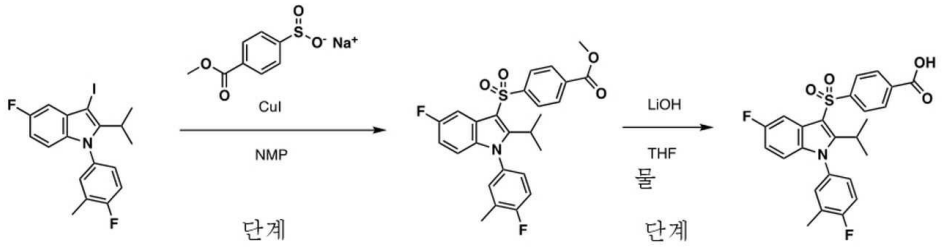
[2972] 55℃에서 THF(4 mL) 중 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-3-비닐-인돌(175 mg, 0.562 mmol), i-Pr PyBOX, 및 $[Ru(p\text{-사이멘})Cl_2]_2$(14 mg, 0.023 mmol)의 용액에 톨루엔(1.6 mL) 중 에틸 2-디아조아세테이트(325 μL, 3.090 mmol)의 용액을 60분에 걸쳐 적가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 55℃에서 1시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 농축시켜 건조시키고, 0.1% TFA가 포함된

물 중 5~90% MeCN으로 용리하여 역상 HPLC를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 124 mg(56%)의 원하는 생성물을 무색 필름(트랜스-거울상 이성질체의 대략 9:1 혼합물)으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.32 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 3H), 6.81 (td, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 2H), 3.13 (hept, J = 7.2 Hz, 1H), 2.57 (ddd, J = 9.1, 6.7, 4.3 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.73 (ddd, J = 9.1, 5.0, 4.0 Hz, 1H), 1.48 (dddd, J = 8.3, 6.7, 4.0, 1.6 Hz, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 9H). ESI-MS m/z 계산된 값 397.46, 확인된 값 398.0 (M+1)+.

[2973] *단계 4. 트랜스-2-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]시클로프로판카르복시산의 합성*

[2974] THF(2 mL), 물(1 mL), 및 MeOH(1 mL) 중 에틸 *트랜스*-2-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]시클로프로판카르복실레이트(120 mg, 0.301 mmol)의 용액에 LiOH(71 mg, 2.965 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 수성 1 M HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, SFC를 통해 정제하여 40 mg(35%)의 원하는 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.34 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 6.82 (td, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 3.15 (hept, J = 7.2 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 9.1, 6.9, 4.2 Hz, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.58 (dddd, J = 8.4, 6.4, 4.0, 2.2 Hz, 1H), 1.34 (ddd, J = 7.1, 6.2, 4.8 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 369.40, 확인된 값 370.0 (M+1)+.

[2975] ***화합물 W31***



[2976]

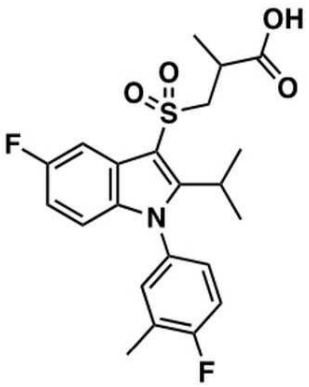
[2977] *단계 1. 메틸 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]설포닐벤조에이트의 합성*

[2978] NMP(3 mL) 중 5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-3-요오드-2-이소프로필-인돌(200 mg, 0.486 mmol), 4-메톡시카르보닐벤젠설핀산(나트륨 염)(540 mg, 2.419 mmol), 및 CuI(460 mg, 2.415 mmol)의 현탁액을 밀봉된 튜브에서 130℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 건조시키고, 헵탄 중 0~60% EtOAc로 용리하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 30 mg(13%)의 원하는 생성물을 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.19 - 8.13 (m, 2H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 3H), 6.93 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.37 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 483.1316, 확인된 값 484.0 (M+1)+.

[2979] *단계 2. 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]설포닐벤조산의 합성*

[2980] THF(750 μL) 및 물(250 μL) 중 메틸 4-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]설포닐벤조에이트(30 mg, 0.062 mmol)의 용액에 LiOH(10 mg, 0.4176 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 1 M 수성 HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 14 mg(43%)의 원하는 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.23 - 8.18 (m, 2H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7. 90 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 3H), 6.91 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 469.11594, 확인된 값 470.0 (M+1)+.

[2981] *화합물 W32*



[2982]

[2983] 3-[5-플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-이소프로필-인돌-3-일]설포닐-2-메틸-프로판산은, 단계 1에서 나트륨 3-메톡시-2-메틸-3-옥소-프로판-1-설핀산을 사용한 것을 제외하고는, 화합물 **W31**의 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.70 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 3H), 6.88 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 2.37 (t, J = 1.9 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.27 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산된 값 435.1316, 확인된 값 436.0 (M+1)+.

[2984] ***화합물의 AAT 조절제 특성을 검출하고 측정하기 위한 검정***

[2985] **A. AAT 기능 검정 (MSD 검정 NL20-SI 세포주)**

[2986] 알파-1 항트립신(AAT)은 효소에 공유 결합함으로써 효소를 불활성화시키는 SERPIN(세린 프로테아제 억제제)이다. 이 검정에서는, 인간 호중구 엘라스타아제(hNE)와 함께 비가역적 복합체를 형성하는 AAT의 능력을 결정함으로써 개시된 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W32의 존재 하에 샘플에서 기능적으로 활성인 AAT의 양을 측정하였다. 실제로, 샘플(세포 상청액, 혈액 샘플, 또는 기타)을 과량의 hNE와 함께 인큐베이션하여, 샘플 내 모든 기능적 AAT로 AAT-엘라스타아제 복합제를 형성시켰다. 그런 다음, 이 복합체를 항-AAT 항체로 코팅된 마이크로플레이트에 포획하였다. 플레이트에 포획된 복합체를 표지된 항-엘라스타아제 항체로 검출하고, 샘플에 존재하는 농도 범위에 걸치는 AAT 표준의 세트를 사용해 정량화하였다. Meso Scale Discovery(MSD) 플레이트 판독기, Sulfo-tag 표지화, 및 마이크로플레이트를 사용해 높은 감수성과 넓은 동적 범위를 제공하였다.

[2987] *물질:*

시약/플레이트	농도
염소 항-인간 알파-1-항트립신	1 mL @ 1 mg/mL
다클론 항체	
인산염 완충 식염수(PBS)에서 5 μg/mL 로 사용	
인간 호중구 엘라스타아제	100 μg (동결건조됨)
3.4 μM(0.1 mg + 1 mL PBS)의 모액	
MSD 검정 완충액(1% 소 혈청 알부민(BSA)) 중 1 μg/mL(34 nm)로 사용함	
마우스 항-인간 호중구 엘라스타아제 단클론 항체	900 μg/mL
MSD Gold Sulfo-tag N-하이드록시숙신이미드(NHS) 에스테르를 사용해 12:1 로 Sulfo-태그됨; MSD 검정 완충액(1% BSA)에서 0.45 μg/mL 로 사용	
M-AAT (알파-1-항트립신)	5 mg (동결건조됨)
MSD 차단제 A (BSA)	250 mL
차단용 PBS 중 5% 용액	
검정 완충액용 PBS 중 1% 용액	
계면활성제가 포함된 MSD 판독 완충액 T (4X)	1 L 또는 250 mL
MSD 384 고 결합 플레이트	
384 웰 플레이트 희석용 폴리프로필렌	
조직 배양물로 처리된 블랙 웰 384 웰 플레이트	

[2988]

[2989] *기기(들):*

[2990] Meso Sector S600

[2991] Bravo

[2992] Washer dispenser

[2993] Multidrop Combi

[2994] 검정 프로토콜

[2995] 1일차 세포 배양

[2996] 1. 페니실린/스트렙토마이신(P/S)이 포함된 OptiMEM?에서 인간 Z-AAT를 발현하는 NL20 인간 기관지 상피 세포를 수확한다.

[2997] 2. 16,000개 세포/웰을 30 μL로 시딩함 (384 웰 플레이트).

[2998] 3. 원심분리 판의 속도를 잠시 높이고(1200 rpm) 37℃의 인큐베이터 내에 밤새 넣어 둔다.

[2999] 2일차: 화합물 첨가 및 포획 항체로 플레이트 코팅

[3000] *화합물 첨가:*

[3001] 1. 후드 내의 멀티드롭 콤비(multidrop Combi)를 사용해 40 μL의 OptiMEM? (P/S)을 독시시클린(1:1000 모액 = 0.1 μM 최종)과 함께 화합물 플레이트의 각 웰에 분배한다.

[3002] 2. 인큐베이터에서 세포 플레이트를 꺼내고, 플립/블롯팅하고 즉시 Bravo로 옮겨 화합물을 옮긴다.

[3003] 3. 플레이트를 인큐베이터에 넣고 밤새 방치한다.

[3004] *MSD 플레이트 코팅*

[3005] 1. PBS(BSA 없음) 중에서 포획 항체(다클론 염소 항-AAT)를 5 μg/mL(1:200)로 희석한다.

[3006] 2. 표준 카세트가 구비된 멀티드롭을 사용해 25 μL의 희석된 포획 항체를 MSD 384-웰 고 결합 플레이트의 모든 웰에 분배한다.

[3007] 3. 4℃에서 밤새 인큐베이션 함.

[3008] 차단제 A(BSA) 용액의 제조

[3009] 1. 제조업체의 지침에 따라 5% MSD 차단제 A(BSA) 용액을 제조한다.

[3010] 2. 필요에 따라, PBS 중 5% MSD 차단제 A를 1%(차단제 A)까지 추가로 희석한다.

[3011] 3일차: MSD 검정 실행

[3012] *차단 플레이트*

[3013] 1. 50 μL 세척 완충액(PBS + 0.5% Tween 20)으로 플레이트를 1회 세척하고, 35 μL 5% 차단제 A 완충액을 첨가하여 세척액 분배기에 대한 비특이적 결합을 차단한다.

[3014] 2. 진탕기를 이용해 600 rpm으로 플레이트를 1시간 동안 회전시킨다.

[3015] *M-AAT 표준의 제조*

[3016] 1. 1% BSA 차단제 A(-70℃의 모액) 중에서 M-AAT 모액을 1.6 μg/mL로 희석한 다음; 1% 차단제 A 중에서 12 x 1:2 연속 희석물을 제조한다.

[3017] 2. MSD 플레이트 상의 가장 높은 시작 최종 농도는 320 ng/mL이다. 이들 희석물은 320, 160, 80, 40, 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.312, 0.156 ng/mL의 최종 농도에 상응한다.

[3018] *희석 플레이트*

[3019] 1. 멀티드롭 콤비가 있는 컬럼 1/24(표준)를 제외한 모든 웰에 80 μL의 1% 검정 완충액 첨가한다.

[3020] 2. 희석된 표준을 컬럼 1과 24에 첨가한다.

[3021] 3. 희석 플레이트 1200 rpm으로 잠시 원심분리한다.

[3022] *세포 플레이트*

[3023] 1. 16-핀 흡인기를 사용하여 후드 내의 세포 플레이트로부터 표준을 갖게 되는 컬럼을 흡인한다.

[3024] *인간 호중구 엘라스타아제(hNE)의 제조*

[3025] 1. 1% 차단제 A를 희석하여 1 μg/mL 인간 호중구 엘라스타아제를 제조한다.

[3026] a. 작은 100 μg 바이알 - 1 mL PBS(100 μg/mL)를 첨가한다.

[3027] i. 그런 다음, 이를 1% 검정 완충액에서 1:100으로 희석하여 최종 1 μg/mL 농도를 만들 수 있다.

[3028] *MSD - hNE (20 μL/웰) 첨가*

[3029] 1. MSD 플레이트가 적어도 1시간 동안 차단된 후, 50 μL 세척 완충액(PBS + 0.5% Tween 20)으로 플레이트를 1회 세척한 다음, 20 μL hNE를 각 웰에 첨가한다.

[3030] *Bravo - 세포 플레이트 - 희석 플레이트 - MSD 플레이트*

[3031] Bravo를 사용해 세포 플레이트로부터 10 μL를 흡인하여, 희석 플레이트로 옮긴다(9배 희석).

[3032] 1. 25 μL를 3x 혼합한 다음, 5 μL를 흡인하고, MSD 플레이트로 옮긴다(5배 희석물).

[3033] 2. 10 μL를 3x 혼합한다. 총 희석물은 45배 희석물이다.

[3034] 3. 플레이트를 600 rpm에서 1.5시간 동안 진탕한다.

[3035] *기능적 검출 hNE 항체의 첨가*

[3036] 1. 세척 완충액으로 플레이트를 1회 세척한다.

[3037] 2. 세척기/분배기를 사용하여 1% 차단제 A에서 0.45 μg/mL(1:2000)로 희석된 25 μL의 Sulfo-표지된 항엘라스타아제(단클론 마우스 항엘라스타아제)를 기능적 활성 MSD 플레이트의 모든 웰에 첨가한다.

[3038] 참고: 충분한 신호에 필요한 희석은 표지된 항체의 각각의 새로운 로트에 대해 반드시 결정되어야 한다.

[3039] 3. RT에서 600 rpm으로 1시간 동안 진탕하여 인큐베이션한다.

[3040] *최종 세척 및 MSD 영상기 판독*

[3041] 1. 플레이트를 1회 세척하고, 25 μL의 세척 완충액을 플레이트에 첨가한다.

[3042] 2. 2x 판독 완충액을 제조한다.

[3043] 3. MSD 플레이트에서 세척 완충액을 제거한다.

[3044] 4. Bravo를 사용해 35 μL의 2x 판독 완충액을 MSD 플레이트로 옮기고, MSD로 옮겨 즉시 판독한다.

[3045] MSD Discovery Workbench 4.0 소프트웨어에서의 데이터 분석 및 EC_{50} 값은 Genedata를 사용해 결정하였다. 데이터는 표 33을 참조한다.

[3046] **B.생화학적 검정 (Z-AAT 엘라스타아제 활성 검정)**

[3047] 이 검정을 통해, 정제된 Z-AAT 단백질 및 정제된 인간 호중구 엘라스타아제(hNE)를 사용해 Z-AAT SERPIN 활성에 대한 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W32의 조절을 측정하였다. 일반적으로, 활성 단량체 Z-AAT가 트립신 또는 엘라스타아제와 같은 프로테아제를 만날 때, 이는 1:1 공유 "자살" 복합체(suicide complex)를 형성하는데, 여기서 AAT 및 프로테아제 둘 다가 비가역적으로 불활성화된다. 그러나, Z-AAT에 결합하는 화합물은 SERPIN 활성을 감소시킬 수 있다. 이러한 경우에, 프로테아제가 화합물-결합된 Z-AAT와 마주칠 때, 프로테아제는 자신은 불활성화되지 않으면서 Z-AAT를 절단하고 불활성화시킨다.

[3048] *물질*

[3049] *시약*

[3050] PBS 완충액(배지 제조) + 0.01% BRIJ35 세제(Calbiochem 카탈로그 #203728)

[3051] Opti-MEM 배지 (Fisher 11058-021)

[3052] 인간 호중구 엘라스타아제(hNE, Athens Research #16-14-051200)

[3053] 50 mM 아세트산나트륨, pH 5.5, 150 mM NaCl에서 제조한 3.4 μM 모액 (0.1 mg/mL), -80℃에서 보관함.

[3054] 엘라스타아제 기질 V (ES V, 형광 펩티드 기질 MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Calbiochem catalog #324740)

[3055] DMSO 중 20 mM 모액, -20℃에서 보관함.

[3056] 인간 혈장 유래의 정제된 Z-AAT 단백질;

[3057] 환자 #061-SSN에서 유래된 12.9 μM(0.67 mg/mL)의 Z-AAT Vertex Cambridge 샘플 4942, -80℃에서 보관함.

[3058] *플레이트*

[3059] Corning 4511 (384 웰 블랙, 낮은 볼륨)

[3060] *기기*

[3061] PerkinElmer® EnVision™

[3062] 검정 프로토콜

[3063] *화합물과 Z-AAT의 사전 인큐베이션*

[3064] 1. 7.5 μL의 Z-AAT(20 nM)를 실온에서 1시간 동안 GCA 플레이트에서 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 또는 화합물 W1~W32와 함께 인큐베이션하였다.

[3065] *hNE의 첨가*

[3066] 1. 7.5 μl의 HNE 용액(PBS+0.01% BRIJ35 중 3 nM)을 GCA 플레이트 내에 첨가하였다.

[3067] 2. 플레이트를 30분 동안 인큐베이션하여 Z-AAT/HNE 자살 복합체를 형성한다.

[3068] *PE Envision 상에 기질과 판독 플레이트 첨가*

[3069] 1. 7.5 μL의 기질(PBS+0.01% BRIJ35 중 300 μM의 엘라스타아제 기질(ES V) 용액)을 GCA 플레이트 내로 웰 당 분배하였다.

[3070] 2. Envision을 이용해 즉시 판독하였다.

[3071] **C.화합물 1~457, 458~351, B1~B25, 및 W1~W32에 대한 EC50 및 Z-AAT 엘라스타아제 활성 데이터**

[3072] 본 개시의 화합물은 AAT 활성의 조절제로서 유용하다. 아래 표 33은 상기 섹션 A에서 기술된 절차를 사용하여 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W32의 EC_{50}을 도시한다. 하기 표 33은 상기 섹션 B에서 기술된 절차를 사용하여 Z-AAT 엘라스타아제 활성을 또한 제공한다. 아래 표 33에서, 다음의 의미가 적용된다: EC_{50}의 경우, "+++"는 < 0.5 μM을 의미하고; "++"는 0.5 μM 내지 2.0 μM을 의미하며; "+"는 2.0 μM 초과를 의미한다. IC_{50}의 경우: "+++"는 < 2.0 μM을 의미하고; "++"는 2.0 μM 내지 5.0 μM을 의미하고; "+"는 5.0 μM 초과를 의미하며; "N/A"는 활성이 평가되지 않았음을 의미한다. IC_{50}의 경우, "N.D."는 활성이 최대 30 μm까지 검출되지 않았음을 의미한다.

[3073] ***[표 33] 화합물 1~457, 화합물 458~532, 화합물 B1~B25, 및 화합물 W1~W32에 대한 EC_{50} 및 IC_{50} 데이터***

[3074]

화합물 번호	NL20 기능적 EC_{50} (μM)	Z-AAT 엘라스타아제 활성 IC_{50} (μM)
1	+	+
2	++	+
3	+++	+
4	+++	+
5	+	N.D.
6	+++	++
7	+++	++
8	+++	++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	++

[3075]

화합물 번호	NL20 기능적 EC_{50} (μM)	Z-AAT 엘라스타아제 활성 IC_{50} (μM)
12	+++	N.D.
13	+++	+++
14	+++	+++
15	+++	+++
16	+++	+
17	++	+
18	++	++
19	+++	++
20	+++	++
21	+++	++
22	++	N.D.
23	++	++
24	+++	++
25	+++	++
26	+++	+++
27	+++	+++
28	+++	++
29	+++	+++
30	+++	+++
31	+++	+++
32	+++	+++
33	+++	++
34	+++	+++
35	++	+
36	++	+
37	++	+
38	++	N.D.
39	+	N.D.
40	+	N.D.
41	+	N.D.
42	+++	++
43	++	++
44	+++	++
45	+	N.D.
46	+++	+
47	+++	N.D.
48	++	N.D.
49	+	N.D.
50	+	N.D.
51	++	+++
52	+	++
53	++	++
54	++	+
55	+	+
56	++	+
57	+	N.D.
58	++	+
59	++	+
60	+	++
61	++	+
62	+	+

[3076]

화합물 번호	NL20 기능적 EC_{50} (μM)	Z-AAT 엘라스타아제 활성 IC_{50} (μM)
63	+	N.D.
64	+	+
65	+	N.D.
66	+	N.D.
67	++	++
68	+	N.D.
69	+	N.D.
70	+	N.D.
71	+	N.D.
72	+	N.D.
73	+	N.D.
74	++	+
75	++	+
76	+	+
77	++	N.D.
78	+	N.D.
79	+	N.D.
80	+	N.D.
81	+	N.D.
82	+	N.D.
83	+	+
84	+	N.D.
85	++	+
86	+	N.D.
87	+	N.D.
88	+	N.D.
89	+	N.D.
90	++	+
91	+	+
92	+	+
93	+	N.D.
94	+	N.D.
95	+	+
96	++	+
97	++	+
98	+++	+
99	+++	+++
100	+++	+++
101	+++	++
102	+++	+
103	++	N.D.
104	+	N.D.
105	+	N.D.
106	++	+
107	+++	++
108	+++	++
109	+++	++
110	+++	+
111	++	N.D.
112	+	N.D.
113	+++	N.D.

화합물 번호	NL20 기능적 EC_{50} (μM)	Z-AAT 엘라스타아제 활성 IC_{50} (μM)
114	++	+++
115	++	+++
116	+++	++
117	+	N.D.
118	++	++
119	++	+
120	+	N.D.
121	+++	+
122	+	N.D.
123	+++	+++
124	+++	+
125	+++	++
126	+++	++
127	+	+
128	+	+
129	++	N.D.
130	+	N.D.
131	+	N.D.
132	+++	+++
133	++	+
134	+	+
135	+	+
136	+++	+++
137	+++	+++
138	++	+
139	+++	++
140	++	N.D.
141	+++	+
142	+	N.D.
143	+	N.D.
144	++	+
145	++	N.D.
146	+++	+++
147	+++	+++
148	+++	+++
149	+++	+++
150	++	+
151	+++	+++
152	+++	+++
153	+	N.D.
154	+	N/A
155	++	+
156	+	N.D.
157	++	+
158	++	+
159	+++	++
160	++	N.D.
161	+++	+++
162	+++	+++
163	+++	+++
164	+++	+++

[3077]

[3078]

화합물 번호	NL20 기능적 EC_{50} (μM)	Z-AAT 엘라스타아제 활성 IC_{50} (μM)
165	+++	+++
166	+++	+++
167	+++	+++
168	++	+
169	+++	+
170	+++	+++
171	+++	+
172	++	+
173	+	N.D.
174	+	N.D.
175	+++	++
176	++	+
177	+	N.D.
178	+	N.D.
179	+++	+++
180	+++	+++
181	+	N.D.
182	++	+
183	+	+
184	++	+++
185	++	+++
186	+++	++
187	+	N.D.
188	+	N.D.
189	+	+
190	++	+
191	+++	++
192	+	N.D.
193	++	++
194	++	N.D.
195	N/A	N.D.
196	++	+
197	+	N.D.
198	+	N.D.
199	+	N.D.
200	+	N.D.
201	+	+
202	+	+
203	+	+
204	+	N.D.
205	+	N.D.
206	+	N.D.
207	++	+
208	+++	++
209	++	+
210	+++	+
211	++	+
212	+++	+++
213	+	N/A
214	+++	+++
215	+++	+++

화합물 번호	NL20 기능적 EC_{50} (μM)	Z-AAT 엘라스타아제 활성 IC_{50} (μM)
216	++	+
217	++	+++
218	++	+
219	++	+
220	++	++
221	+++	+++
222	+++	+++
223	+++	+++
224	+	N.D.
225	+++	+
226	++	+
227	++	++
228	+++	++
229	+++	+++
230	+++	+++
231	+++	+++
232	++	+
233	+++	+++
234	++	N.D.
235	+++	+
236	+++	+++
237	+++	++
238	++	+
239	++	+
240	+	N.D.
241	++	+
242	+++	N.D.
243	+++	N.D.
244	++	N.D.
245	+++	N.D.
246	++	N.D.
247	++	+
248	+++	+
249	++	N.D.
250	++	N.D.
251	+++	N.D.
252	++	N.D.
253	++	+
254	++	+++
255	+++	+++
256	++	+++
257	++	+
258	+	N.D.
259	+++	++
260	+++	+++
261	++	++
262	+++	+++
263	++	+
264	+++	+++
265	+++	+++
266	+++	+++

[3079]

[3080]

화합물 번호	NL20 기능적 EC_{50} (μM)	Z-AAT 엘라스타아제 활성 IC_{50} (μM)
267	+++	+
268	++	+
269	+++	++
270	+++	++
271	+++	++
272	+++	+++
273	++	++
274	+++	+++
275	+++	+++
276	+++	+++
277	++	++
278	++	+++
279	+++	+++
280	+++	+++
281	+++	+
282	+++	+++
283	+++	++
284	+++	+++
285	++	+++
286	+++	+++
287	+++	+++
288	++	++
289	++	+++
290	+++	+++
291	++	+++
292	++	+++
293	++	+
294	++	+
295	+++	+++
296	+++	+++
297	+++	+++
298	++	+
299	+++	+++
300	++	+++
301	+++	+++
302	+++	+++
303	++	+++
304	+	N.D.
305	++	+
306	++	+
307	+++	N.D.
308	+++	++
309	+++	++
310	++	+
311	+++	++
312	++	+
313	++	+
314	++	+
315	++	+
316	++	++
317	+++	+++

[3081]

화합물 번호	NL20 기능적 EC_{50} (μM)	Z-AAT 엘라스타아제 활성 IC_{50} (μM)
318	+++	++
319	++	+++
320	+++	+++
321	+++	N.D.
322	+++	++
323	++	+++
324	+++	+++
325	+++	+++
326	++	++
327	+++	+++
328	+++	++
329	++	++
330	+++	+++
331	+++	+++
332	+++	+++
333	+++	++
334	+	N/A
335	+++	+++
336	+++	+++
337	+++	+
338	+++	++
339	+++	+++
340	+++	+++
341	++	+
342	+	+
343	++	++
344	+++	+
345	+++	++
346	+++	+
347	+++	+
348	+++	+++
349	+++	+++
350	+++	++
351	+++	+++
352	++	+
353	+++	++
354	+++	+++
355	+++	++
356	+	+
357	+++	+++
358	+++	+++
359	+++	+++
360	+++	+++
361	++	+++
362	+++	+++
363	+++	+++
364	+++	+++
365	+++	+++
366	+++	+++
367	+++	+++
368	+++	+++

화합물 번호	NL20 기능적 EC_{50} (μM)	Z-AAT 엘라스타아제 활성 IC_{50} (μM)
369	++	+++
370	+	+++
371	+++	+++
372	+++	+++
373	+++	+++
374	+++	+++
375	+	N.D.
376	+++	+++
377	+++	++
378	++	+
379	+	N.D.
380	++	+
381	+	N.D.
382	+++	+++
383	+++	+
384	+	N.D.
385	+	N.D.
386	++	+
387	++	++
388	+	N.D.
389	+	+
390	+	+
391	+	N.D.
392	++	N.D.
393	++	N.D.
394	+	N.D.
395	+	N.D.
396	+	N.D.
397	+	N.D.
398	+	N.D.
399	++	N.D.
400	++	++
401	+++	+++
402	+	+++
403	++	+++
404	++	++
405	+++	++
406	+++	+
407	++	++
408	+++	+
409	++	N.D.
410	+	+
411	++	N.D.
412	++	+
413	+++	++
414	+++	++
415	+++	+
416	+++	+
417	+	N.D.
418	+	N.D.
419	+	N.D.

[3082]

화합물 번호	NL20 기능적 EC_{50} (μM)	Z-AAT 엘라스타아제 활성 IC_{50} (μM)
420	+	N.D.
421	+	N.D.
422	+	N.D.
423	+	N.D.
424	+	N.D.
425	+	+
426	+	N.D.
427	++	++
428	+	N/A
429	+++	++
430	+++	++
431	+++	+++
432	+++	+++
433	+++	+
434	++	N.D.
435	+++	+
436	N/A	+++
437	++	+++
438	N/A	N/A
439	N/A	N/A
440	N/A	++
441	N/A	+
442	++	N.D.
443	+	N.D.
444	+	N.D.
445	+++	+++
446	N/A	++
447	N/A	+
448	N/A	+
449	N/A	+
450	N/A	N/A
451	N/A	N/A
452	N/A	N/A
453	+++	N.D.
454	+++	+++
455	+++	++
456	N/A	N/A
457	N/A	N/A
458	+++	+++
459	+++	N.D.
460	++	N.D.
461	+++	+++
462	+	++
463	+++	+
464	++	++
465	+	+
466	++	N.D.
467	+	N.D.

[3083]

화합물 번호	NL20 기능적 EC_{50} (μM)	Z-AAT 엘라스타아제 활성 IC_{50} (μM)
468	+++	++
469	+	+
470	+	N.D.
471	+++	N.D.
472	++	+
473	++	+
474	++	+
475	+++	++
476	++	+
477	+++	++
478	+++	++
479	++	+
480	+++	+
481	+++	+++
482	++	+
483	++	N.D.
484	+++	++
485	++	++
486	+++	+++
487	+++	+
488	+++	N.D.
489	+++	+
490	+++	N.D.
491	+	N.D.
492	+	+
493	+++	N.D.
494	++	N.D.
495	+++	+
496	++	+
497	+++	+
498	+	N.D.
499	++	N.D.
500	+++	+
501	+++	+
502	+++	N.D.
503	+++	+
504	+++	+++
505	+++	+++
506	+++	+++
507	+++	++

[3084]

화합물 번호	NL20 기능적 EC_{50} (μM)	Z-AAT 엘라스타아제 활성 IC_{50} (μM)
508	+++	+
509	+++	++
510	++	++
511	+++	N.D.
512	++	+
513	+++	+++
514	++	+
515	++	N.D.
516	+++	N.D.
517	++	+
518	+	+
519	+	+
520	+	+
521	+	N.D.
522	+	N.D.
523	++	+
524	+++	+
525	++	N.D.
526	+++	+
527	++	+
528	++	+
529	++	N.D.
530	+	+
531	+++	+
532	+++	+
B1	++	+
B2	+	N.D.
B3	+	N.D.
B4	++	N.D.
B5	++	+
B6	+	+
B7	+	N.D.
B8	+	N.D.
B9	+	N.D.
B10	++	N.D.
B11	+	N.D.
B12	++	N.D.
B13	+	N.D.
B14	++	N.D.
B15	++	N.D.

[3085]

화합물 번호	NL20 기능적 EC_{50} (μM)	Z-AAT 엘라스타아제 활성 IC_{50} (μM)
B16	+++	+
B17	+++	++
B18	+++	++
B19	++	+
B20	+++	+
B21	+++	+
B22	++	N.D.
B23	+	N.D.
B24	+	+
B25	+	N.D.
W1	+	N.D.
W2	++	N.D.
W3	+	N.D.
W4	+	N.D.
W5	+	N.D.
W6	++	N.D.
W7	++	N.D.
W8	+	N.D.
W9	++	N.D.
W10	+	N.D.
W11	+	N.D.
W12	+	+
W13	+	+
W14	+	N.D.
W15	+	N.D.
W16	++	N.D.
W17	+	+
W18	+	N.D.
W19	+	+
W20	+	N.D.
W21	+	+
W22	+	N.D.
W23	+	N.D.
W24	+	+
W25	+	N.D.
W26	++	+
W27	+	N.D.
W28	+	+
W29	+	N.D.
W30	++	N.D.

[3086]

화합물 번호	NL20 기능적 EC_{50} (μM)	Z-AAT 엘라스타아제 활성 IC_{50} (μM)
W31	++	+
W32	+	N.D.

[3087]

[3088] *기타 구현예*

[3089] 본 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용은 본 개시의 단지 예시적인 구현예를 제공한다. 당업자는 다음의 청구범위에서 정의된 바와 같은 본 개시의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않고도 다양한 변화, 변형, 및 변경이 그 안에서 이루어질 수 있다는 것을 본 개시 및 첨부된 청구범위로부터 쉽게 인식할 것이다.