



등록특허 10-2517273



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년04월03일  
(11) 등록번호 10-2517273  
(24) 등록일자 2023년03월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)  
*A61P 11/12* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 487/04* (2022.08)  
*A61K 31/4985* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7016141
- (22) 출원일자(국제) 2017년11월22일  
심사청구일자 2020년10월28일
- (85) 번역문제출일자 2019년06월04일
- (65) 공개번호 10-2019-0084076
- (43) 공개일자 2019년07월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2017/053499
- (87) 국제공개번호 WO 2018/096325  
국제공개일자 2018년05월31일
- (30) 우선권주장  
1619694.1 2016년11월22일 영국(GB)
- (56) 선행기술조사문헌  
WO2016113167 A1  
JP2007521325 A

- (73) 특허권자  
엔터프라이즈 테라퓨티кс 리미티드  
영국, 비엔1 9에스비, 브라이튼, 팔머, 사이언스  
파크 스퀘어, 서섹스 이노베이션 센터
- (72) 발명자  
매카시 클라이브  
영국, 비엔1 9에스비, 서섹스, 브라이튼, 팔머,  
사이언스 파크 스퀘어, 유니버시티 오브 서섹스,  
서섹스 이노베이션 센트레, 엔터프라이즈 테라퓨  
티кс 리미티드 내  
하그레이브 조나단 데이비드  
영국, 애빙턴 옥스퍼드셔 오엑스14 4알제트, 밀튼  
파크, 114 이노베이션 드라이브, 에보텍 (유케이)  
리미티드  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인한얼

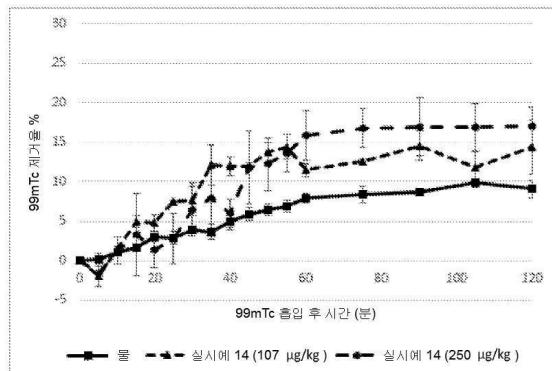
전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 정현아

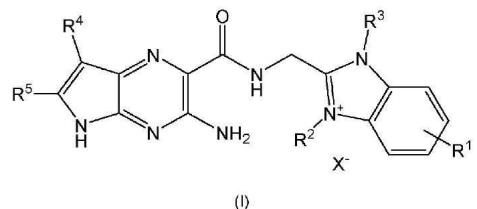
(54) 발명의 명칭 ENaC 억제제로서의 벤조디아졸륨 화합물

**(57) 요약**

하기 화학식 (I)의 화합물은 상피 나트륨 채널 (ENaC)의 억제제로서 호흡기 질환 및 병태, 피부 병태 및 안 병태  
(뒷면에 계속)

**대 표 도** - 도1

의 치료 또는 예방에 유용하다:



상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 X는 본원에서 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

A61P 11/12 (2018.01)

(72) 발명자

헤이 던컨 알렉산더

영국, 애빙던 옥스퍼드셔 오엑스14 4알제트, 밀튼  
파크, 114 이노베이션 드라이브, 에보텍 (유케이)  
리미티드

쇼필드 토마스 보르가드

영국, 애빙던 옥스퍼드셔 오엑스14 4알제트, 밀튼  
파크, 114 이노베이션 드라이브, 에보텍 (유케이)  
리미티드

웬트 나오미

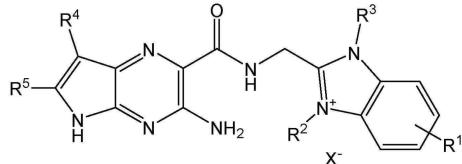
영국, 애빙던 옥스퍼드셔 오엑스14 4알제트, 밀튼  
파크, 114 이노베이션 드라이브, 에보텍 (유케이)  
리미티드

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 (I)의, 또는 그의 호변이성체 형태, 거울상이성체, 동위원소 변형체 또는 그의 염인, 화합물:



(I)

상기 식에서,

$X^-$ 는 음이온이고;

$R^1$ 은

i. H 또는 할로; 또는

ii.  $-L^1R^{10}$  (여기서  $L^1$ 은

$-Z^1-$ ,  $-Q^1-$ ,  $-Z^1Q^1-$ ,  $-Q^1Z^1-$ ,  $-Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-Q^1Q^2-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$ ,  $-Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ;  
 $-OZ^1-$ ,  $-OQ^1-$ ,  $-OZ^1Q^1-$ ,  $-OQ^1Z^1-$ ,  $-OZ^1Q^1Z^2-$ ,  $-OQ^1Q^2-$ ,  $-OQ^1Q^2Z^1-$ ,  $-OQ^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$ ,  $-OZ^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ;  
 $-Z^1N(R^7)Z^2-$ ,  $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$ ,  $-Z^1N(R^7)Z^2Q^1-$ ,  $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2Q^2Z^3-$ ;  
 $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2-$ ,  $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  
 $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$ ,  $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3-$ ;  
 $-C(O)Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1-$ ,  $-C(O)Z^1Q^1-$ ,  $-C(O)Z^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ ,  
 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ;  
 $-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ ,  
 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  
 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ,  
 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2OQ^3Z^2-$ ;  
 $-Z^1C(O)N(R^7)Z^2-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Z^2Q^1-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ ,  $-Z^1C(O)Q^1-$ ,  
 $-Z^1C(O)Q^1Z^2-$ ,  $-Z^1C(O)Q^1Q^2-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$ ;  
 $-C(O)OZ^1-$ ,  $-C(O)OQ^1-$ ,  $-C(O)OZ^1Q^1-$ ,  $-C(O)OZ^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)OQ^1Z^1-$ ,  $-C(O)OQ^1Q^2-$ ,  $-C(O)OQ^1Q^2Z^1-$ ;  
 $-Q^1C(O)Q^2-$ ,  $Q^1C(O)Z^1-$ ,  $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$ ,  $Q^1C(O)Q^2Q^3-$ ,  $Q^1C(O)Z^1Q^2-$ ,  $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ ;

$-C(=NR^9)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^2-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2-$  또는  $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ 이고; 여기서

$Z^1$ ,  $Z^2$  및  $Z^3$ 은 각각 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬렌,  $C_{2-12}$  알케닐렌,  $C_{2-12}$  알키닐렌이고, 이들은 각각 할로, OH,  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(O)OR^{15}$  및  $NR^{15}R^{16}$ 으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

각각의  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 독립적으로 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 혼테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 혼테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;

$Q^1$ ,  $Q^2$  및  $Q^3$ 은 각각 독립적으로 카보사이클릴, 혼테로사이클릴, 아릴 또는 혼테로아릴이며, 이들은 각각 할로, OH,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(O)OR^{15}$  및  $NR^{15}R^{16}$ , 및 사이클로알킬 및 혼테로사이클릴 그룹의 경우에는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고, 여기서  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 본 청구항에서 상기 정의된 바와 같고;

n은 1 내지 6이고;

각각의  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 H 및 하나 이상의 할로 또는 OH 그룹에 의해 임의로 치환된  $C_{1-12}$  알킬로부터 선택되거나, 또는

$R^7$  및  $R^8$  또는 2개의  $R^8$  그룹이 질소 원자에 부착되는 경우, 이들은 질소 원자와 함께 결합하여 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 혼테로원자를 임의로 포함하는 5- 또는 6-원 혼테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;

$R^9$ 는 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$R^{10}$ 은 H,  $-N(R^7)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ ,  $-N(R^7)-C(O)OR^8$ ,  $OR^7$  또는  $-C(O)OR^7$ 이거나; 또는

$-N(R^7)-C(O)-(C_{1-3}$  알킬렌 $)-\overset{\oplus}{N}(R^8)_3$  및  $\overset{\oplus}{N}(R^8)_3$ 으로부터 선택되는 양이온성 그룹이고, 이 경우 추가적인 음이온 X<sup>-</sup>가 필요할 것이고;

$R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 본 청구항에서 상기 정의된 바와 같음); 또는

i i i.  $-R^{12}$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-SO_2R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ ,  $-Q^1R^{12}-$ ,  $-Q^1OR^{12}$ ,  $-Q^1SO_2R^{12}$ ,  $-Q^1C(O)OR^{12}$ ,  $-Q^1C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-Q^1C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ ,  $-Q^1Q^2OR^{12}$ ,  $-Q^1SO_2R^{12}$ ,  $-Q^1Q^2C(O)OR^{12}$ ,  $-Q^1Q^2C(O)NR^{12}R^{13}$  또는  $-Q^1Q^2C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ (여기서,

$Q^1$  및  $Q^2$ 는 상기 정의된 바와 같고;

각각의  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{3-8}$  사이클로알킬 또는  $C_{3-8}$  혼테로사이클릴이고, 이들은 각각 할로,  $OR^7$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $-N(R^7)R^8$  및  $C(O)N(R^7)R^8$ , 및 사이클로알킬 또는 혼테로사이클릴 그룹의 경우에는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고,

$R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 본 청구항에서 상기 정의된 바와 같음)이고;

$R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로  $C_{1-10}$  알킬이고, 여기서 하나 이상의  $-CH_2-$  그룹은  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-NR^7-$ 에 의해 임의로 대체되어, 단 인접한  $-CH_2-$  그룹은 그렇게 대체되지 않으며, 할로, OH, SH,  $N(R^7)R^8$ , 아릴, 혼테로아릴, 사이

클로알킬, 헤테로사이클릴,  $-C(O)OR^7$ ,  $-C(O)N(R^7)R^8$ ,  $OR^7$  및  $-N(R^7)R^8$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고, 여기서  $R^7$  및  $R^8$ 은 본 청구항에서 상기 정의된 바와 같고;

$R^4$ 는 H, 할로, 시아노,  $C_{1-6}$  알킬,  $C(O)OR^{16}$  또는  $C(O)N(R^{16})R^{17}$ 이고;

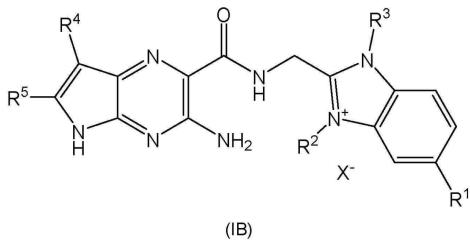
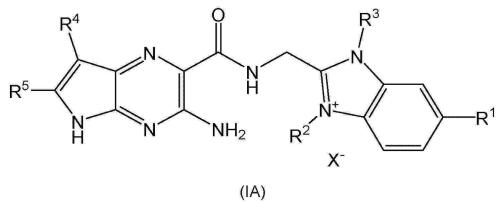
여기서 알킬 그룹은 할로,  $-OR^7$  및  $-N(R^7)R^8$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고, 여기서  $R^7$  및  $R^8$ 은 본 청구항에서 상기 정의된 바와 같고;

각각의  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 독립적으로 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 헤�테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;

$R^5$ 는 H 또는 메틸이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 (IA)의 또는 그의 호변이성체 형태, 거울상이성체, 동위원소 변형체 또는 그의 염인 화합물 또는 화학식 (IB)의 또는 그의 호변이성체 형태, 거울상이성체, 동위원소 변형체 또는 그의 염인 화합물:



상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $X^-$ 는 제1항에서 정의된 바와 같다.

### 청구항 3

제1항에 있어서,  $R^1$ 은 H, 할로,  $-R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$  또는  $-OR^{12}$ 인 화합물.

### 청구항 4

제1항에 있어서,  $R^1$ 은  $-L^1R^{10}$ 인 화합물.

### 청구항 5

제4항에 있어서,  $L^1$ 은

$-Z^1-$ ,  $-Q^1-$ ,  $-Q^1Z^1-$ ,  $-Q^1Q^2-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1-$ ;

$-OZ^1-$ ;

$-C(O)Q^1-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ;

$-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$   
또는  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ 인 화합물.

### 청구항 6

제4항에 있어서,  $R^{10}$ 은  $H$ ,  $-N(R^7)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)OR^8$ ,  $-N(R^7)-C(O)-(C_{1-3} \text{ 알킬렌})-N^+(R^8)_3$ ,  $-N^+(R^8)_3$ ,  $OR^7$  또는  $-C(O)OR^7$ 인 화합물.

### 청구항 7

제4항에 있어서,

$R^{10}$ 은  $H$ 이고:

a)  $L^1$ 은  $-OZ^1$ 이고, 여기서  $Z^1$ 은  $C_{1-4}$  알킬렌이거나; 또는

b)  $L^1$ 은  $-Q^1-$ ,  $-Q^1Q^2-$  또는  $-C(O)N(R^7)Q^1-$ 이고, 여기서  $Q^1$  그룹 또는,  $-Q^1Q^2-$ 인 경우  $Q^2$  그룹은 환 질소 원자를 통해  $R^{10}$  그룹에 연결된 질소-함유 혼테로사이클릴 그룹이거나; 또는

c)  $L^1$ 은

$-Z^1-$ ,  $Q^1$ ,  $-Q^1Z^1-$ ,  $-Q^1Q^2$ ,  $-Q^1Q^2Z^1-$ ;

$-OZ^1-$ ,  $-OQ^1Z^1-$ ,  $-OQ^1Q^2Z^1-$ ;

$-C(O)Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ ;

$-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ;

$-C(O)OZ^1-$ ,  $-C(O)OQ^1Z^1-$ ,  $-C(O)OQ^1Q^2-$ ,  $C(O)OQ^1Q^2Z^1-$ ;

$-C(=NR^9)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$  또는  $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ 이나; 또는

d)  $L^1$ 은

$-Q^1Z^1-$ ,  $-Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1-$ ;

$-OQ^1Z^1-$ ,  $-OZ^1Q^1Z^2-$ ,  $-OQ^1Q^2Z^1-$ ;

$-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2-$ ,  $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3-$ ;

$-C(O)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ;

$-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ;

$Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$ ,  $-Z^1C(O)Q^1Z^2-$ ,  $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2-$ ;

$-C(O)OZ^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)OQ^1Z^1-$ ,  $-C(O)OQ^1Q^2Z^1-$ ;

$Q^1C(O)Q^2Z^1-$ ,  $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ ;

$-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$  또는  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ 고;

사이클릭 그룹  $Q^1$ ,  $Q^2$  또는  $Q^3$ 은 환 질소 원자를 통해  $Z^1$  또는  $Z^2$  또는  $Z^3$ 에 연결된 질소 함유 혼테로사이클릴 그

룹이거나; 또는

e)  $L^1$ 은,  $R^{10}$ 에 직접 연결되고 그룹  $Z^1R^{10}$ ,  $Z^2R^{10}$  또는  $Z^3R^{10}$ 이 모이어티(moiety)  $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ 가 되도록  $-CH_2[CH(OH)]_4-CH(OH)-$ 인 모이어티  $Z^1$ ,  $Z^2$  또는  $Z^3$ 을 함유하는 것인 화합물.

### 청구항 8

제4항에 있어서,

a)  $R^{10}$ 은  $-C(O)OR^7$ 이고;

$L^1$ 은

$-Q^1-$  또는  $-Q^1Q^2-$  (여기서,  $Q^1$  또는,  $-Q^1Q^2-$ 인 경우,  $Q^2$ 는 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹이고 환 탄소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 연결됨); 또는

$C(O)N(R^7)Q^1$  (여기서,  $Q^1$ 은 카보사이클릴 또는 헤�테로사이클릴 그룹이고 환 질소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 연결됨)이거나; 또는

b)  $R^{10}$ 은  $-N(R^7)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$  또는  $-N(R^7)C(O)OR^8-$ 이고;

$L^1$ 은

$-Z^1-$ ,

$-OZ^1-$ ;

$-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ ;

$-C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$  또는  $-C(O)Q^1-$  (여기서,  $Q^1$ 은 카보사이클릴 또는 헤�테로사이클릴 그룹이고 환 탄소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 연결됨); 또는

$C(O)Q^1Z^1$ -인 화합물.

### 청구항 9

제8항에 있어서,

$R^{10}$ 은  $-N(R^7)R^8$ 이고;  $R^7$  및  $R^8$  중 하나는 모이어티  $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ 이고,  $R^7$  및  $R^8$  중 다른 하나는 H이거나, 하나 이상의 OH 그룹으로 선택적으로 치환된  $C_{1-8}$  알킬이거나; 또는

$R^{10}$ 은  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ 이거나; 또는

$R^{10}$ 은  $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ 이고; 여기서,  $R^7$  및  $R^9$ 은 각각 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;  $R^8$  그룹 중 하나 또는 모두는  $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ 인 화합물.

### 청구항 10

제1항에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $-CH_2-$  그룹이  $-O-$  또는  $-S-$ 로 임의로 대체되고 제1항에 정의된 바와 같이 임의로 치환된  $C_{1-10}$  알킬이고/이거나;  $R^4$  및/또는  $R^5$ 는 H인 화합물.

### 청구항 11

제1항에 있어서,

1. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-օ]움;
2. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-플루오로-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-օ]움;
3. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-클로로-1-에틸-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-օ]움;
4. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-օ]움;
5. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음;
6. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음;
7. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음;
8. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-벤질-1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음;
9. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-(2-메톡시)-2-옥소에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음;
10. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-(카복실레이토메틸)-1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음;
11. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-(카바모일메틸)-1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음;
12. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-[2-(메틸설파닐)에틸]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음;
13. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-(2-하이드록시에틸)-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음;
14. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-{2-[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]에틸}-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음;
15. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-벤질-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-օ]움;
16. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-벤질-6-클로로-1-에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-օ]움;
17. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-벤질-1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음;
18. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-벤질-1-[2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음;
19. 2-[({3-아미}노-6-메틸-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음;
20. 2-[({3-아미}노-7-메틸-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-클로로-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음;

21. 2-[({3-아미}노-7-클로로-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-클로로-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
22. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(2-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}에톡시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
23. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
24. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로필)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
25. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{1-[(tert-부톡시)카보닐]페페리딘-4-일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
26. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(1-{1-[(tert-부톡시)카보닐]페페리딘-4-일}-1H-페라졸-4-일)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
27. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(2-아미노에톡시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
28. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-아미노프로폭시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
29. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-아미노프로필)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
30. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-(페페리딘-4-일)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
31. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-[1-(페페리딘-4-일)-1H-페라졸-4-일]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
32. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(2-카밤이미드아미도에톡시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
33. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-카밤이미드아미도프로필)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
34. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
35. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로필)카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포름산;
36. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(1-{[(tert-부톡시)카보닐]페페리딘-4-일}카바모일)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
37. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(4-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}페페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
38. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{[2-(4-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}페페리딘-1-일)에틸]카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
39. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{(3-아미노프로필)카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
40. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-[(페페리딘-4-일)카바모일]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
41. 2-[({3-아미}노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(4-아미노페페리딘-1-카보닐)-1,3-디

에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

42. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{[2-(4-아미노페리딘-1-일)에틸]카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

43. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-5-(2-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}에톡시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

44. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-5-(3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

45. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-5-(3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로필)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

46. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-{1-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]페리딘-4-일}-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

47. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-(1-{1-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]페리딘-4-일}-1H-피라졸-4-일)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

48. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{(3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로필)카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

49. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-{1-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]페리딘-4-일)카바모일}-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

50. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(4-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

51. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{[2-(4-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}페리딘-1-일)에틸]카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

52. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-5-[4-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}메틸)페리딘-1-카보닐]-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

53. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{(3R)-3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}페롤리딘-1-카보닐}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

54. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{(3S)-3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}페롤리딘-1-카보닐}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

55. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-{[(1r,4r)-4-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}사이클로헥실]카바모일}-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

56. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-{[(1s,4s)-4-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}사이클로헥실]카바모일}-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

57. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{(3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로필)(메틸)카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

58. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{(2-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}에틸)카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

59. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-5-{[(14S,15R,16R,17R)-14,15,16,17,18-펜타하이드록시-12-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]-3,6,9-트리옥사-12-아자옥타데칸-1-일]카바모일}-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

60. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{(2-[4'-(2-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일]에틸)카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

61. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{[(3S)-3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-

2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로필)아미노]-3-카바모일프로필]카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

62. 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{[4-(4-{3-[({비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로필)아미노]-3-카바모일프로필}페닐)부틸]카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

63. 2-[({3-아미노-7-클로로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

64. 2-[({3-아미노-7-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

65. 2-[({3-아미노-7-클로로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}페페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

66. 2-[({3-아미노-7-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}페페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

67. 2-[({3-아미노-7-시아노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움으로부터 선택되는 양이온; 및

제1항에 정의된 바와 같은 음이온  $X^-$ 를 갖는, 화합물.

## 청구항 12

제1항에 있어서, 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}페페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움인 양이온; 및 제1항에 정의된 바와 같은 음이온  $X^-$ 를 갖는, 화합물.

## 청구항 13

제1항에 있어서, 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-5-[4-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}메틸]페페리딘-1-카보닐]-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움인 양이온; 및 제1항에 정의된 바와 같은 음이온  $X^-$ 를 갖는, 화합물.

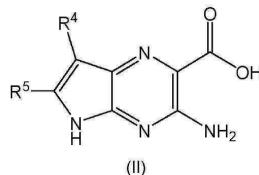
## 청구항 14

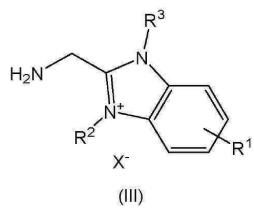
제1항에 있어서,  $X^-$ 는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 푸마레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 만델레이트, 메탄 설포네이트 또는 p-톨루엔 설포네이트인 화합물.

## 청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법으로서,

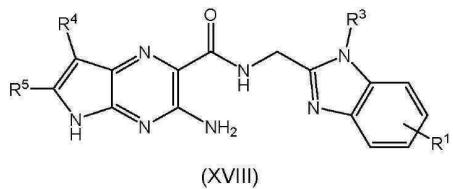
A. 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 염 또는 활성화된 유도체를 화학식 (III)의 염과 반응시키는 단계:





(상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 제1항에 정의된 바와 같고;  $X^-$ 는 제1항에 정의된 바와 같으며 화학식 (I)의 생성물의  $X^-$ 와 동일하거나 상이할 수 있음); 또는

B. 화학식 (XVIII)의 화합물을 화학식 (IX)의 화합물 또는 화학식 (IXA)의 화합물과 반응시키는 단계:



(상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 제1항에서 정의된 바와 같음)

$R^2-X^1$  (IX)

(상기 식에서,  $R^2$ 는 제1항에서 정의된 바와 같고,  $X^1$ 은 이탈 그룹(leaving group) 또는 할로임)

$R^{2a}-X^1$  (IXA)

(상기 식에서,  $X^1$ 은 본 청구항에서 화학식 (IX)에 대해 상기 정의된 바와 같고,  $R^{2a}$ 는 보호된  $R^2$  그룹임); 또는

C.  $R^3$ 이  $-C(O)OR^7$  그룹을 포함하고 여기서  $R^7$ 은 H 이외의 것 또는  $-C(O)N(R^7)R^8$  그룹인 화학식 (I)의 화합물을 가수분해에 의해  $R^3$ 이  $-C(O)OH$  또는  $C(O)O^-$  그룹을 포함하는 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계; 또는

D.  $R^1$ 이  $L^1R^{10}$ 이고, 여기서  $R^{10}$ 은  $-N(R^7)-C(O)OR^8$ 인 화학식 (I)의 화합물을 가수분해에 의해  $R^{10}$ 이  $-NHR^7$ 인 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계; 또는

E.  $R^1$ 이  $L^1R^{10}$ 이고,  $L^1$ 은 환 질소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 연결된 모이어티  $Q^1$ ,  $Q^2$  또는  $Q^3$ 을 포함하며;  $R^{10}$ 은  $C(O)OR^7$ 인 화학식 (I)의 화합물을 가수분해에 의해  $R^1$ 이  $L^1R^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은 H인 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계; 또는

F.  $R^1$ 이  $L^1R^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $-NH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물을 알데히드 또는 아세탈 화합물과 환원적 아미노화시켜  $R^1$ 이  $L^1R^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $N(R^7)R^8$ 이며, 여기서  $R^7$ 은  $CH_2-R^{7a}$ 이고  $R^8$ 은  $CH_2-R^{8a}$ 이고,  $R^{7a}$  및  $R^{8a}$  중 하나는 하나 이상의 할로 또는 OH 그룹에 의해 임의로 치환된  $C_{1-11}$  알킬이고;  $R^{7a}$  및  $R^{8a}$  중 다른 하나는 H 또는 하나 이상의 할로 또는 OH 그룹에 의해 임의로 치환된  $C_{1-11}$  알킬인 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계; 또는

G.  $R^1$ 이  $L^1R^{10}$ 이고;  $L^1$ 은 환 질소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 연결된 모이어티  $Q^1$ ,  $Q^2$  또는  $Q^3$ 을 포함하며;  $R^{10}$ 은 H인 화학식 (I)의 화합물을 알데히드 또는 아세탈 화합물과 환원적 아미노화시켜  $R^1$ 이  $L^1R^{10}$ 이고;  $L^1$ 은 환 질소 원자를 통해  $Z^1$ ,  $Z^2$  또는  $Z^3$  모이어티에 연결된 모이어티  $Q^1$ ,  $Q^2$  또는  $Q^3$ 을 포함하며, 여기서  $Z^1$ ,  $Z^2$  또는  $Z^3$ 은 하나 이상의 할로 또는 OH 그룹에 의해 임의로 치환된  $CH_2-C_{1-11}$  알킬이고;  $R^{10}$ 은 H인 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계; 또는

H.  $R^1$ 이  $L^1R^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $NH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물을 카복스아미드 또는 그의 염과 반응시켜  $R^1$ 이  $L^1R^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $-NHC(=NR^9)N(R^8)_2$ 인 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계; 또는

I.  $R^1$ 이  $C(O)OH$ 인 화학식 (I)의 화합물을 적절한 아민 또는 암모늄 염과 반응시켜

$R^1$ 이  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 이고, 여기서  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물; 또는

$R^1$ 이  $L^1R^{10}$ 이고,

$L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ ,  
 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$   $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ ,  
 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ,  
 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ 이거나; 또는

$L^1$ 은  $-C(O)Q^1-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$ ,  
 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$  또는  $-C(O)Q^1NR(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ 이며, 여기서  $Q^1$ 은 환 질소 원자를 통해  $-C(O)$  모이어티에 연결된 헤테로사이클릴 환인 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계;

를 포함하는 방법.

## 청구항 16

호흡기 질환 및 병태(condition), 피부 병태 또는 안(ocular) 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물.

## 청구항 17

제16항에 있어서,

호흡기 질환 및 병태가 낭포성 섬유증, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 만성 기관지염, 폐기종, 비낭포성 섬유증 기관지 확장증을 포함한 기관지 확장증, 천식 및 원발성 섬모 운동 이상증 중에서 선택되고;

피부 병태는 건선, 아토피성 피부염 및 어린선(ichthyosis) 중에서 선택되며;

안 병태는 안구 건조 질환인, 약학 조성물.

## 청구항 18

삭제

## 청구항 19

삭제

## 청구항 20

삭제

## 청구항 21

삭제

## 청구항 22

삭제

## 청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 상피 나트륨 채널 (ENaC) 억제제로서의 활성을 갖는 신규 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 ENaC에 의해 조절되는 질환 및 병태(condition), 특히 호흡기 질환 및 병태의 치료에서의 상기 화합물의 용도, 이를 화합물의 제조 방법 및 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 인간은 매일 최대 12,000 L의 공기를 흡입할 수 있으며 이에 의해 공기 매개 병원균 (박테리아, 바이러스, 진균 포자)에 노출될 가능성이 있다. 이러한 공기 매개 병원균으로부터 보호하기 위해 폐는 감염 가능성과 기도 서식화를 최소화하기 위해 선천적인 방어 기전을 발전시켜 왔다. 그러한 기전 중 하나는 점액 제거 시스템이며, 여기서 분비된 점액은 기침 소거와 함께 섬모의 조율된 울림에 의해 기도의 위와 밖으로 나아가게 된다. 폐의 이런 지속적인 '정화'는 흡입된 입자와 미생물들을 끊임없이 제거하여 감염 위험을 줄인다.

[0003] 최근 점액 젤의 수화가 점액 제거를 가능케 하는데 중요하다는 것이 명백해졌다 (Boucher 2007; Matsui *et al*, 1998). 정상적인 건강한 기도에서 점액 젤은 전형적으로 물 97%와 고형분 3%로 이루어져 있으며, 그 상태에서 점액은 점액 섬모 작용에 의해 제거된다. 기도 점막의 수화는 다수의 이온 채널과 수송체의 조율된 활동에 의해 조절된다. 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절 유전자 (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR) 및 칼슘 활성화 염소이온 전도도 (Calcium Activated Chloride Conductance, CaCC; TMEM16A, Ano1로도 알려짐)를 통해 매개된 음이온 ( $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ) 분비와 상피  $\text{Na}^+$  채널 (ENaC)을 통한  $\text{Na}^+$  흡수의 균형이 기도 점막의 수분 상태를 결정한다. 이온이 상피를 가로질러 운반될 때, 물은 삼투압을 따를 수밖에 없기 때문에 유체는 분비되거나 흡수된다. 이온이 상피를 가로질러 운반될 때, 물은 삼투압을 따를 수밖에 없기 때문에 유체는 분비되거나 흡수된다.

[0004] 만성 기관지염 및 낭포성 섬유증과 같은 호흡기 질환에서 수화가 감소되고 점액 제거가 감소함에 따라 점액 젤의 고형분%가 증가하게 된다 (Boucher, 2007). 낭포성 섬유증에서, CFTR의 기능 소실 돌연변이가 기도의 유체를 분비하는 능력을 약화시키는 경우, 고형분%는 15%까지 증가될 수 있으며 이는 소기도 폐쇄 및 점액 제거 실패에 기여하는 것으로 여겨진다. 또한 낭포성 섬유증에서 ENaC 활성의 증가가 여러 연구 집단에 의해 보고되었으며 (Knowles *et al.*, 1983; Middleton *et al.*, 1993), 이러한 ENaC 기능 증가는 질환의 중증성과 관련되는 것으로 입증되었다 (Fajac *et al.*, 2004; Leal *et al.*, 2008).

[0005] 기도 점액의 수화를 증가시키려는 전략은 음이온의 자극 및 이로 인한 체액 분비 또는  $\text{Na}^+$  흡수 억제를 포함한다. 이를 위해, ENaC의 활성을 차단하면  $\text{Na}^+$  흡수가 억제되어 기도 점막 내 체액 측적이 증가하고, 점액을 수화하여 점액 제거 기전이 향상되게 될 것이다.

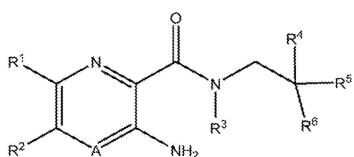
[0006] ENaC는 신장, 결장, 각막, 땀샘 및 호흡기 상피에서 발현되며  $\text{Na}^+$ 에 대한 선택도가  $\text{K}^+$ 에 비해 약 10배인 저 전도도 채널 (~4 pS)을 형성한다 (Kellenberger 2002). 채널에서 기능 돌연변이의 소실 및 획득은 염 소모 질환인 가성 저 알토스테론증 타입 1 (PHA1) (Chang *et al.*, 1996), 및 염 저류 및 고혈압과 관련된 질환인 리들스 증후군 (Liddle's syndrome) (Botero-Velez *et. al.*, 1994)을 비롯한 인간 질환을 초래할 수 있다. 폐 생리학에서 특히 주목하는 것은 ENaC에서 PHA1 기능 소실 돌연변이를 가진 환자가 건강한 정상 집단과 비교하여 기도 점막 염 소모 제거 (MCC) 비율을 전형적으로 3 대 4배 더 빠르게 증가시킨다는 관측이다 (Kerem *et al.*, 1999). 게다가, 이들 환자의 상기도는 '젖어 있고' 정상에 비해 여분의 수화를 가지고 있는 것처럼 보인다. 이러한 관측은 ENaC가 인간 기도에서 수화 조절에 중요한 역할을 하고 기도에서 ENaC를 차단하면 MCC 및 선천적인 방어를 향상시킬 수 있다는 치료적 이점을 뒷받침한다.

[0007] ENaC의 소형 화합물 차단제인 아밀로라이드는 건강한 대조군과 CF 환자 모두에서 MCC를 증가시키는 것으로 입증되어 이 기전의 생리적인 중요성을 추가로 뒷받침한다 (App *et al.*, 1990). 그러나, 임상 종점에서 흡입된 아밀로라이드의 활발한 효과 결여 (Bowler *et al.*, 1995; Graham *et al.*, 1993; Knowles *et al.*, 1990; Pons *et al.*, 2000)는 이 화합물의 폐에서의 짧은 작용 기간 때문인 것으로 여겨진다 (Noone *et al.*, 1997). 따라서 기도 내 장기간의 작용을 위해 특별히 고안된 새로운 ENaC 차단제는 실질적으로 MCC 증대 연장과 결과적으로 장기간 임상적 이점을 제공할 것으로 예상된다.

[0008] 호흡기 질환의 치료를 위한 흡입형 ENaC 차단제를 설계하는데 있어 한가지 도전과제는 고칼슘혈증의 신장 부작용 가능성이다 (Perazela *et al.*, 2000). ENaC는 신장 상피의 피질 집합관에서 발현되며, 여기에서 채널 차단은  $\text{K}^+$ 의 전신 측적으로 이어질 수 있다. 이러한 이유 때문에, 흡입형 ENaC 차단제는 폐에서 흡수된 후 신장 노출을 피하는 것이 바람직하다. 이것은 ENaC 차단제의 높은 폐 저류로 인한 저용량만의 투여 또는 신장에 도달하기 전에 비활성 대사물로 신속하게 변형될 화합물 설계를 통해 달성할 수 있다.

[0009] ENaC 차단제는 또한 피부 및 눈 표면의 수화에 관여한다 (Frateschi *et al.*, 2010; Thelin *et al.*, 2012).

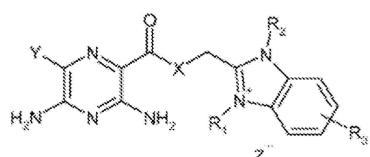
[0010] 몇 가지 ENaC 차단제가 알려졌다. 예를 들어, WO 2011/113894호는 기도의 염증성 또는 폐쇄성 질환의 치료 또는 점막 수화 촉진용으로 사용된다고 하는 화합물에 관한 것이다. 화합물은 하기 화학식을 가지는 화합물이다:



[0011]

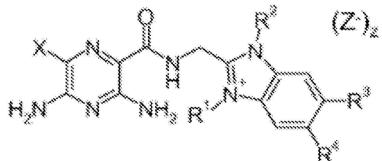
[0012] 상기 식에서, A는 N 또는  $\text{CR}^{4a}$ 이고, R<sup>2</sup>는 할로알킬이다. 상기 명세서에 예시된 화합물 중 어느 것도 벤즈이미다졸 부분(moiety)을 함유하고 있지 않다.

[0013] WO 2011/079087호는 하기 화학식의 화합물에 관한 것이다:



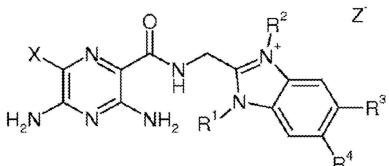
[0014]

[0015] WO 2015/007516호, WO 2015/007517호 및 WO 2015/007519호는 모두 하기 화학식의 화합물에 관한 것이다:



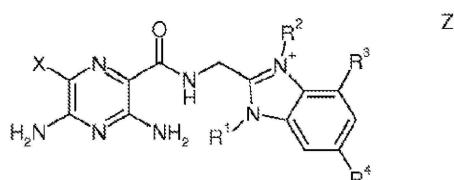
[0016]

[0017] WO 2016/113168호, WO 2016/113167호 및 WO 2016/113169호는 하기 화학식의 화합물에 관한 것이다:



[0018]

[0019] WO 2016/113170호는 하기 화학식의 화합물에 관한 것이다:

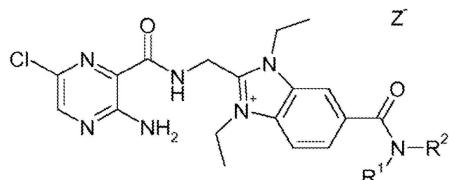


[0020]

[0021] 이들 문헌에 기재된 화합물은 모두 6-할로-3,5-디아미노피라진 그룹을 함유하며, 이 그룹은 또한 WO2013/0664450호, WO2013/092674호, WO2014/044849호, WO 2014/177469호, WO 2015/003958호, WO2015/018754호, WO 2011/028740호, WO 2007/071396호, WO 2007/071400호, WO 2008/135557호, WO 2009/074575호, WO 2009/138378호, WO 2009/150137호 및 WO 2012/035158호를 비롯한 다른 수많은 문헌들에 개시된 ENaC 억제제의 구조 특징이다. ENaC 억제 활성을 갖는 피라진 유도체에 관한 다른 문헌으로는 WO 2015/003083호, WO 2004/073629호, WO 03/070184호, WO 03/070182호, WO 2006/022935호, WO 2007/018640호, WO 2008/124491호, WO 2009/139948호, WO 2005/044180호, WO 2005/016879호, WO 2005/018644호, WO 2005/025496호, WO 2005/034847호 및 WO 2013/181232호가 있다. 그러나, 이들 문헌에 예시된 모든 화합물은 6-할로-3,5-디아미노피라진 그룹을 함유하고 있으며, 따라서 최근까지 3- 및 5-위치에서 아미노 치환체 및 6-할로 치환체를 갖는 피라진 환이 ENaC 차단 활동에 필수적이라고 여겨졌음이 확실하다.

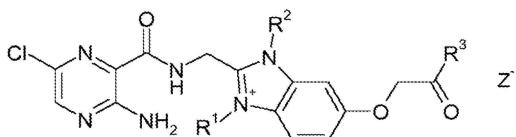
[0022]

보다 최근의 문헌은 5-아미노 그룹이 존재하지 않는 ENaC 차단 화합물에 관한 것이다. 예를 들어, WO 2017/028926호는 하기 화학식의 ENaC 억제 화합물에 관한 것이고:



[0023]

[0024] WO 2017/028927호는 하기 화학식의 ENaC 억제 화합물에 관한 것이다:



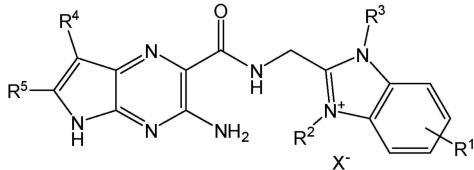
[0025]

[0026] 우리의 이전 출원인 PCT/GB2017/051815호 또한 3-위치에 단일 아미노 치환체를 갖는 피라진 그룹을 포함하는 화합물에 관한 것이며, 이들 화합물의 대부분은 또한 피라진 6-위치에 치환체를 갖는다.

## 발명의 내용

[0027] 본 발명자들은 놀랍게도 6-할로-3,5-디아미노 피라진 또는 6-치환된 3-아미노피라진에 대한 대체 구조를 갖는 화합물이 ENaC 차단 활성을 가지며 공지된 화합물과 비교하여 특히 ADME (흡수, 배출, 분포 및 대사 (Absorption, Excretion, Distribution and Metabolism)) 특성에 유익한 특성을 가질 수 있음을 발견하였다.

[0028] 본 발명에서, 모든 호변이성체 형태, 모든 거울상이성체 및 동위원소 변형체를 포함하는 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염이 제공된다:



(I)

[0029]

상기 식에서,

[0030]

 $X^-$ 는 음이온이고;

[0031]

 $R^1$ 은

[0032]

i. H 또는 할로; 또는

[0033]

ii.  $-L^1R^{10}$  (여기서  $L^1$ 은

[0034]

 $-Z^1-, -Q^1-, -Z^1Q^1-, -Q^1Z^1-, -Z^1Q^1Z^2-, -Q^1Q^2-, -Q^1Q^2Z^1-, -Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-, -Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ;

[0035]

 $-OZ^1-, -OQ^1-, -OZ^1Q^1-, -OQ^1Z^1-, -OZ^1Q^1Z^2-, -OQ^1Q^2-, -OQ^1Q^2Z^1-, -OQ^1Q^2Z^1Q^3Z^2-, -OZ^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ;

[0036]

 $-Z^1N(R^7)Z^2-, -Q^1Z^1N(R^7)Z^2-, -Z^1N(R^7)Z^2Q^1-, -Q^1Z^1N(R^7)Z^2Q^2Z^3-$ ;

[0037]

 $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-, -Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-, -Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1-, -Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2-, -Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-,$  $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-, -Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1-, -Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3-$ ;

[0038]

 $-C(O)Z^1-, -C(O)Q^1-, -C(O)Z^1Q^1-, -C(O)Z^1Q^1Z^2-, -C(O)Q^1Z^1-, -C(O)Q^1Q^2-, -C(O)Q^1Q^2Z^1-,$  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-, -C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-, -C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-,$ 

[0039]

 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-, -C(O)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ;

[0040]

 $-C(O)N(R^7)Z^1-, -C(O)N(R^7)Q^1-, -C(O)N(R^7)Z^1Q^1-, -C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-, -C(O)N(R^7)Q^1Z^1-, -C(O)N(R^7)Q^1Q^2-,$  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-, -C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-, -C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-, -C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-,$  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-, -C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-, -C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-, -C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-,$  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ;

[0041]

 $-Z^1C(O)N(R^7)Z^2-, -Z^1C(O)N(R^7)Q^1-, -Z^1C(O)N(R^7)Z^2Q^1-, -Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-, -Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2-, -Z^1C(O)Q^1-$  $, -Z^1C(O)Q^1Z^2-, -Z^1C(O)Q^1Q^2-, -Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2-$ ; $-C(O)OZ^1-, -C(O)OQ^1-, -C(O)OZ^1Q^1-, -C(O)OZ^1Q^1Z^2-, -C(O)OQ^1Z^1-, -C(O)OQ^1Q^2-, -C(O)OQ^1Q^2Z^1-$ ;

[0042]

 $-Q^1C(O)Q^2-, Q^1C(O)Z^1-, -Q^1C(O)Q^2Z^1-, Q^1C(O)Q^2Q^3-, Q^1C(O)Z^1Q^2-, Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ ;

[0045]  $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^2-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2-$  또는  $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ 이고; 여기서

[0046]  $Z^1$ ,  $Z^2$  및  $Z^3$ 은 각각 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬렌,  $C_{2-12}$  알케닐렌,  $C_{2-12}$  알키닐렌이고, 이들은 각각 할로, OH,  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(O)OR^{15}$  및  $NR^{15}R^{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0047] 각각의  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 독립적으로 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;

[0048]  $Q^1$ ,  $Q^2$  및  $Q^3$ 은 각각 독립적으로 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이들은 각각 할로, OH,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(O)OR^{15}$  및  $NR^{15}R^{16}$ , 및 사이클로알킬 및 헤�테로사이클릴 그룹의 경우에는 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고, 여기서  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 상기 정의된 바와 같고;

[0049] n은 1 내지 6이고;

[0050] 각각의  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 H 및 하나 이상의 할로 또는 OH 그룹에 의해 임의로 치환된  $C_{1-12}$  알킬로부터 선택되거나, 또는

[0051]  $R^7$  및  $R^8$  또는 2개의  $R^8$  그룹이 질소 원자에 부착되는 경우, 이들은 질소 원자와 함께 결합하여 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하는 5- 또는 6-원 헤�테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;

[0052]  $R^9$ 는 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0053]  $R^{10}$ 은 H,  $-N(R^7)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ ,  $-N(R^7)-C(O)OR^8$ ,  $OR^7$  또는  $-C(O)OR^7$ 이거나; 또는

[0054]  $-N(R^7)-C(O)-(C_{1-3}$  알킬렌 $)N^+(R^8)_3$  및  $-N^+(R^8)_3$ 으로부터 선택되는 양이온성 그룹이고, 이 경우 추가적인 음이온  $X^-$ 가 필요할 것이고;

[0055]  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 상기 정의된 바와 같음); 또는

[0056] i i i.  $-R^{12}$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-SO_2R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ ,  $-Q^1R^{12}-$ ,  $-Q^1OR^{12}$ ,  $-Q^1SO_2R^{12}$ ,  $-Q^1C(O)OR^{12}$ ,  $-Q^1C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-Q^1C(=NR^7)NR^{12}R^{13}$ ,  $-Q^1Q^2OR^{12}$ ,  $-Q^1SO_2R^{12}$ ,  $-Q^1Q^2C(O)OR^{12}$ ,  $-Q^1Q^2C(O)NR^{12}R^{13}$  또는  $-Q^1Q^2C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$  (여기서,

[0057]  $Q^1$  및  $Q^2$ 는 상기 정의된 바와 같고;

[0058] 각각의  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{3-8}$  사이클로알킬 또는  $C_{3-8}$  헤테로사이클릴이고, 이들은 각각 할로,  $OR^7$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $-N(R^7)R^8$  및  $C(O)N(R^7)R^8$ , 및 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클릴 그룹의 경우에는 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고,

[0059]  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 상기 정의된 바와 같음)이고;

[0060]  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로  $C_{1-10}$  알킬이고, 여기서 하나 이상의  $-CH_2-$  그룹은  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-NR^7-$ 에 의해 임의

로 대체되되, 단 인접한  $-\text{CH}_2-$  그룹은 그렇게 대체되지 않으며, 할로, OH, SH,  $\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ , 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ ,  $\text{OR}^7$  및  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고, 여기서  $\text{R}^7$  및  $\text{R}^8$ 은 상기 정의된 바와 같고;

[0061]  $\text{R}^4$ 는 H, 할로, 시아노,  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$  또는  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})\text{R}^{17}$ 이고;

[0062] 여기서 알킬 그룹은 할로,  $-\text{OR}^7$  및  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고, 여기서  $\text{R}^7$  및  $\text{R}^8$ 은 상기 정의된 바와 같고;

[0063] 각각의  $\text{R}^{16}$  및  $\text{R}^{17}$ 은 독립적으로 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이거나, 또는  $\text{R}^{16}$  및  $\text{R}^{17}$ 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 헤�테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;

[0064]  $\text{R}^5$ 는 H 또는 메틸이다.

[0065] 화학식 (I)의 화합물은 ENaC 차단 활성을 가지며, 나아가 다음과 같은 유리한 특성 중 어느 하나 또는 둘 다를 가질 것으로 기대된다.

[0066] · 효과적인 생체 내 점막섬모 제거.

[0067] · 장기적인 폐 저류로 ENaC를 충분히 억제하는데 필요한 용량을 감소시킴으로써 고칼슘혈증의 유발없이 b.i.d. 또는 q.d.로 투여가능.

[0068] 본 명세서에서, 명시적인 표현 또는 필요한 의미로 인해 문맥이 달리 요구하는 경우를 제외하고, "포함하는"이라는 용어 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 포괄적인 의미로, 즉 명시된 특징의 존재를 특정하지만 본 발명의 다양한 실시양태에서 추가 특징의 존재 또는 추가를 배제하지 않도록 사용된다.

[0069] 본 명세서에서, "약학적 용도"에 대한 언급은 질환 또는 의학적 상태의 치료 또는 예방을 위해 인간 또는 동물, 특히 인간 또는 포유류, 예를 들어, 길들여진 포유동물 또는 가축 포유동물에 투여하기 위한 용도를 의미한다. 용어 "약학 조성물"은 약학적 용도에 적합한 조성물을 지칭하고, "약학적으로 허용되는"은 약학 조성물에 사용하기에 적합한 제제를 지칭한다. 그에 따라 다른 유사한 용어가 해석되어야 한다.

[0070] 본 명세서의 문맥에서, "다수"라는 용어는 2개 이상을 지칭한다.

[0071] 음이온  $\text{X}^-$ 는 임의의 음전하를 가질 수 있고 적절한 수의 양이온으로 균형을 이를 것이다. 따라서, 예를 들어,  $\text{X}^-$ 가 단일 음전하를 갖는 음이온인 화학식 (I)의 화합물은 1:1 비의 양이온:음이온을 가질 것이지만, 음이온  $\text{X}^-$ 가 -2의 전하를 갖는 경우, 화학식 (I)의 화합물에서 양이온:음이온의 비는 2:1이 될 것이다. 음이온  $\text{X}^-$ 는 적합하게는 약리학적으로 허용되는 음이온이지만, 특히 화학식 (I)의 화합물에 대한 합성 전구체에서는 다른 음이온도 또한 유용할 수 있다. 적절한 음이온  $\text{X}^-$ 는 할라이드, 셀레이트, 니트레이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 푸마레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 만델레이트, 메탄 살포네이트 및 p-톨루엔 살포네이트를 포함한다.  $\text{R}^1$  치환체가 화학식 (I)의 화합물에서 전하가 균형을 이루도록 양이온인 부분  $\text{R}^{10}$ 을 함유하는 경우에는, 추가의 음이온  $\text{X}^-$  또는 추가의 음전하, 예를 들어 -2의 전하를 가지는 음이온이 요구될 것이다.

[0072] 화학식 (I)의 모든 화합물은 염이다. 본 명세서에서, 화학식 (I)의 화합물의 염에 대한 언급은 추가적인 염기성 질소 원자, 예를 들어  $\text{R}^7$  및  $\text{R}^8$  부분이 결합된 질소 원자의 염을 의미할 수 있다. 그러한 염의 반대 이온은  $\text{X}^-$ 에 대해 정의된 바와 같다.

[0073] 대안적으로,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  또는  $\text{R}^3$ 이 카복실 그룹  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 포함하는 경우, 염이 형성될 수 있다. 이러한 염에 적절한 반대 이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 아연, 마그네슘 및 기타 금속 이온뿐만 아니라, 콜린, 디에탄올아민, 에탄올아민, 에틸 디아민, 메글루민 및 [Paulekuhn et al., (2007) *J. Med. Chem.* 50: 6665-6672]에 요약

된 바와 같고/거나, 당업자에게 공지되어 있는 기타 공지된 염기성 부가 염을 포함한다. 일부 경우에, R<sup>2</sup> 또는 R<sup>3</sup>은 벤즈이미다졸륨 환 내에서 N<sup>+</sup> 부분에 대해 반대 이온으로서 작용할 수 있는 음이온성 그룹, 예를 들어 C(0)O<sup>-</sup>를 포함할 수 있다.

[0074] 본 명세서에서, 용어 "C<sub>1-6</sub>" 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 완전히 포화된 탄화수소 그룹을 지칭한다. 이 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소 부틸 및 t-부틸을 포함한다. 다른 알킬 그룹, 예를 들어 C<sub>1-12</sub> 알킬 및 C<sub>1-4</sub> 알킬은 상기 정의된 바와 같지만 상이한 수의 탄소 원자를 함유한다.

[0075] 용어 "C<sub>2-6</sub> 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 그룹을 지칭한다. 예로는 에테닐, 프로프-1-에닐, 헥스-2-에닐 등이 포함된다. 다른 알케닐 그룹, 예를 들어 C<sub>1-12</sub> 알케닐은 특정 수 (예, 1 내지 12)의 탄소 원자를 함유하는 것을 제외하고는 상기 정의된 바와 같다.

[0076] 용어 "C<sub>2-6</sub> 알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 그룹을 지칭한다. 예로는 에티닐, 프로프-1-이닐, 헥스-2-이닐 등이 포함된다. 다른 알키닐 그룹, 예를 들어, C<sub>2-12</sub> 알키닐은 특정 수 (예컨대, 2 내지 12)의 탄소 원자를 함유하는 것을 제외하고는 상기 정의된 바와 같다.

[0077] 용어 "C<sub>1-6</sub> 알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 완전히 포화된 탄화수소 쇄를 지칭한다. 알킬렌 그룹의 예는 -CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- , CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- , CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- , -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)- 및 -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-를 포함한다. 다른 알킬렌 그룹, 예를 들어 C<sub>1-12</sub> 알킬렌은 이들이 특정 수 (예컨대, 1 내지 12)의 탄소 원자를 함유하는 것을 제외하고는 상기 정의된 바와 같다.

[0078] 용어 "C<sub>2-6</sub> 알케닐렌"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 쇄를 지칭한다. 알케닐렌 그룹의 예는 -CH=CH- , -CH=C(CH<sub>3</sub>)- , -CH<sub>2</sub>CH=CH- , -CH=CHCH<sub>2</sub>- , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH- , CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)- 및 -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-를 포함한다. 다른 알케닐렌 그룹, 예를 들어 C<sub>2-C<sub>12</sub></sub> 알케닐렌은 이들이 특정 수 (예컨대, 2 내지 12)의 탄소 원자를 함유하는 것을 제외하고는 상기 정의된 바와 같다.

[0079] 용어 "C<sub>2-6</sub> 알키닐렌"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 쇄를 지칭한다. 알케닐렌 그룹의 예는 -C≡C- , -CH<sub>2</sub>C≡C- , -C≡C-CH<sub>2</sub>- , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C- , CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>- 및 -CH<sub>2</sub>CH≡C-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-를 포함한다. 다른 알키닐렌 그룹, 예를 들어 C<sub>2-C<sub>12</sub></sub> 알키닐렌은 이들이 특정 수 (예컨대, 2 내지 12)의 탄소 원자를 함유하는 것을 제외하고는 상기 정의된 바와 같다.

[0080] 용어 "카보사이클릭" 및 "카보사이클릴"은 달리 명시하지 않는 한, 3 내지 10개의 환 탄소 원자 및 임의로 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 비방향족 탄화수소 환 시스템을 지칭한다. 카보사이클릭 그룹은 단일 환일 수 있거나, 융합 또는 가교될 수 있는 2개 또는 3개의 환을 함유할 수 있다. 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로펜테닐 및 사이클로헥세닐이 포함된다.

[0081] 본 명세서의 문맥에서, "헵테로사이클릭" 및 "헵테로사이클릴"이란 용어는 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 헵테로원자를 포함한 3 내지 10개의 환 원자를 함유하는 비방향족 환 시스템을 지칭한다. 헵테로사이클릭 그룹은 단일 환일 수 있거나, 융합 또는 가교될 수 있는 2개 또는 3개의 환을 함유할 수 있다. 예로는 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리딘, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐 및 티오모르폴리닐이 포함된다.

[0082] 본 명세서의 문맥에서, "아릴" 및 "방향족"이란 용어는 5 내지 14개의 환 탄소 원자를 가지며 3개 이하의 환을 함유하는 방향족 특성의 환 시스템을 지칭한다. 아릴 그룹이 복수개의 환을 함유하는 경우, 모든 환이 완전히 방향족 특성을 가지는 것은 아니다. 방향족 부분의 예로는 벤젠, 나프탈렌, 플루오렌, 인단 및 인덴을 들 수 있다.

[0083] 본 명세서의 문맥에서 "헵테로아릴" 및 "헵테로방향족"이란 용어는 5 내지 14개의 환 원자를 가지며, 그 중 적어도 하나는 N, O 및 S로부터 선택된 헵테로원자이고, 3개 이하의 환을 갖는 방향족 특성의 환 시스템을 지칭한

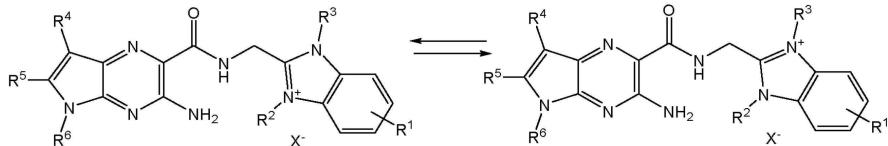
다. 헤테로아릴 그룹이 복수 개의 환을 함유하는 경우, 모든 환이 완전히 방향족 특성을 가지는 것은 아니다. 헤테로아릴 그룹의 예로는 피리딘, 피리미딘, 인돌, 벤조푸란, 벤즈이미다졸 및 인돌렌을 들 수 있다.

[0084] "할로겐"이라는 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭하고, "할로"라는 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도 그룹을 지칭하며, "할라이드"라는 용어는 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드를 지칭한다.

[0085] 본원에서 사용된 용어 "C<sub>1-6</sub> 할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로 그룹으로 대체된 상기 정의된 C<sub>1-6</sub> 알킬 그룹을 지칭한다. 임의 수의 수소 원자가 과할로 치환까지 치환될 수 있다. 예로는 트리플루오로메틸, 클로로에틸 및 1,1-디플루오로에틸을 들 수 있다. 다른 할로알킬 그룹, 예를 들어 C<sub>1-12</sub> 할로알킬은 이들이 특정 수 (예컨대, 1 내지 12)의 탄소 원자를 함유하는 것을 제외하고는 상기 정의된 바와 같다.

[0086] "동위원소 변이체"라는 용어는 하나 이상의 원자가 자연에서 가장 흔히 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되거나, 자연에서 덜 흔히 발견되는 원자 질량 또는 질량수를 가지는 원자의 비율이 증가된 것 (후자의 개념은 "동위원소 동축"이라고 함)을 제외하고 화학식 (I)에서 열거된 것과 동일한 동위원소적으로 표지된 화합물을 지칭한다. 본 발명의 화합물에 도입될 수 있는 동위원소의 예로는 자연 발생적 또는 자연 발생적이지 않은 동위원소일 수 있는 2H (중수소), 3H, 11C, 13C, 14C, 18F, 123I 또는 125I(예를 들면 3H, 11C, 14C, 18F, 123I 또는 125I)와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소, 요오드 및 염소의 동위원소가 포함된다.

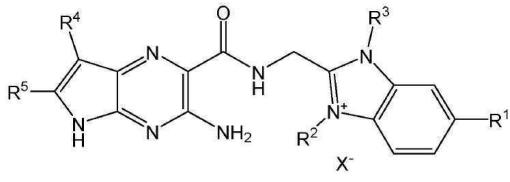
[0087] 정규 형태의 개념은 당업자가 잘 이해하고 있다. 즉, 화학식 (I)의 화합물은 다음과 같이 정규 형태를 가질 수 있다:



[0088]

[0089] 이들 정규 형태는 모두 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0090] R<sup>1</sup> 치환체는 적합하게는 5- 또는 6-위치에 존재하며, 따라서 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물:

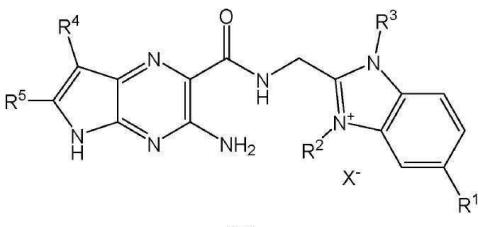


(IA)

[0091]

[상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 X<sup>-</sup>는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다]; 또는

[0093] 화학식 (IB)의 화합물일 수 있다:



(IB)

[0094]

[상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 X<sup>-</sup>는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다].

[0096] 화학식 (I)의 화합물은 상술한 바와 같은 상이한 정규 형태를 가질 수 있기 때문에, R<sup>2</sup>와 R<sup>3</sup>이 동일하다면 5- 및 6-위치는 동등하다는 것에 유의해야 한다.

[0097] 화학식 (I)의 일부 적합한 화합물에서,  $R^1$ 은 H, 할로,  $-C(O)OR^{12}$  또는  $-OR^{12}$ ; 특히, H, 할로, 또는 각각 하나 이상의 할로 치환체에 의해 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $-O(C_{1-6}$  알킬),  $-O(C_{2-6}$  알케닐) 또는  $-O(C_{2-6}$  알키닐)이다.

[0098] 이들 화합물에서 보다 적합하게는,  $R^1$ 은 H, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 또는  $C_{1-6}$  할로알콕시이다.

[0099] 그러한  $R^1$  그룹의 예는 H, 클로로, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 트리플루오로메톡시를 포함한다.

[0100] 다른 적합한 화학식 (I)의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-L^1R^{10}$ 이다.

[0101] 적합하게는, 이러한 화합물에서  $L^1$ 은 다음과 같다:

[0102]  $-Z^1-$ ,  $-Q^1-$ ,  $-Z^1Q^1-$ ,  $-Q^1Z^1-$ ,  $-Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-Q^1Q^2-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$ ;

[0103]  $-OZ^1-$ ,  $-OZ^1Q^1-$ ,  $-OZ^1Q^1Z^2-$ ;

[0104]  $-Z^1N(R^7)Z^2-$ ,  $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$ ;

[0105]  $-C(O)Q^1-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ ,

[0106]  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$ ;

[0107]  $-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ ,

$-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ ,

$-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OO^2QO^3-$ ,

$-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OO^2QO^3Z^2-$ ;

[0108]  $-C(O)OZ^1-$ ,  $-C(O)OZ^1Q^1-$ ,  $C(O)OZ^1Q^1Z^2-$ ;

[0109]  $-Q^1C(O)Q^2-$ ,  $Q^1C(O)Z^1-$ ,  $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$ ,  $Q^1C(O)Q^2Q^3-$ ,  $Q^1C(O)Z^1Q^2-$  또는  $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ .

[0110] 보다 적합한 일부 화합물에서,  $L^1$ 은 다음과 같다:

[0111]  $-Z^1-$ ,  $-Q^1-$ ,  $-Q^1Z^1-$ ,  $-Q^1Q^2-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$ ;

[0112]  $-OZ^1-$ ;

[0113]  $-Z^1N(R^7)Z^2-$ ,  $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$ ;

[0114]  $-C(O)Q^1-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ ;

[0115]  $-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ ,

$-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ ,

$-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OO^2QO^3Z^2-$ ; 또는

[0116]  $-Q^1C(O)Q^2-$ .

[0117] 다른 보다 적합한 화합물에서,  $L^1$ 은 다음과 같다:

[0118]  $-Z^1-$ ,  $-Q^1-$ ,  $-Q^1Z^1-$ ,  $-Q^1Q^2-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1-$ ;

[0119]  $-OZ^1-$ ;

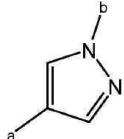
[0120]  $-C(O)Q^1-, -C(O)Q^1Z^1-$ ;

[0121]  $-C(O)N(R^7)Z^1-, C(O)N(R^7)Q^1-, -C(O)N(R^7)Z^1Q^1-, -C(O)N(R^7)Q^1Z^1-, -C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-, -C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$   
또는  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ .

[0122]  $R^1$ 이  $-LR^{10}$ 인 일부 적합한 화합물에서, 사이클릭 그룹  $Q^1$ ,  $Q^2$  및  $Q^3$ 은 독립적으로 5- 및 6-원 아릴 및 헤테로아릴 그룹 및 4-내지 8-원 카보사이클릴 및 헤테로사이클릴 그룹으로부터 선택된다.

[0123] 보다 적합하게는,  $Q^1$ ,  $Q^2$  및  $Q^3$ 은 페닐, 5- 및 6-원 헤�테로아릴 그룹 및 4-내지 7-원 및 헤테로사이클릴 그룹, 보다 더 적합하게는 페닐, 5- 및 6-원 질소 함유 헤�테로아릴 및 4-내지 7-원 질소 함유 헤�테로사이클릴 그룹으로부터 선택된다.

[0124] 그러한 헤�테로아릴  $Q^1$ ,  $Q^2$  및  $Q^3$  그룹의 예는 피리딜, 피리미디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴 및 옥사졸릴 그룹을 포함하며, 이미다졸릴 및 옥사졸릴과 같은 5-원 환, 및 특히 피라졸릴이 특히 적합하다.  $Q^1$ ,  $Q^2$  및  $Q^3$ 이 피라졸릴인 경우, 이는 다음의 위치화학을 가질 수 있다:



[0125] 상기 식에서 a 및 b는 나머지 분자에 대한 연결을 나타낸다.

[0126] 헤�테로사이클릴  $Q^1$ ,  $Q^2$  및  $Q^3$  그룹의 예는 아제티디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 아지리디닐을 포함하며, 피페라지닐 및 피페리디닐과 같은 6-원 환이 보다 적합하다. 피페리디닐이 특히 적합한 헤�테로사이클릴 그룹이고, 특히 1,4-피페리디닐이 적합하다.

[0127] 다른 보다 적합한  $Q^1$ ,  $Q^2$  및  $Q^3$  그룹은 사이클로헥실 및 테트라하이드로파란그룹을 포함하고, 자체이거나 또는 OH, 또는  $NR^{15}R^{16}$ , 특히 OH, NH<sub>2</sub> 또는 NHCH<sub>3</sub>으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다.

[0128]  $L^1$ 이 Q 부분에 연결된 C(0) 부분을 포함하는 경우, Q 부분은 C(0)가 질소 원자에 연결된 질소 함유 헤�테로사이클릴 환일 수 있다.

[0129] 예를 들어,  $-C(O)Q^1-, -C(O)Q^1Z^1-, -C(O)Q^1Q^2-, -C(O)Q^1Q^2Z^1-, -C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-, -C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-, -C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-, -C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ 에서,  $Q^1$ 은 적합하게는 환 질소 원자를 통해 -C(O) 부분에 연결된 5- 또는 6-원 헤�테로사이클릴 환이다. 적합하게는,  $Q^1$ 은 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일, 보다 적합하게는 피페리딘-1-일과 같은 5- 또는 6-원 질소-함유 헤�테로사이클릴 환이다. 적합하게는,  $Q^1$ 이 피페리딘-1-일인 경우, 분자의 나머지는 피페리딘 환의 4-위치에 연결된다.  $Q^1$ 이 피롤리딘-1-일인 경우, 분자의 나머지는 피롤리딘 환의 3-위치에 연결될 수 있다.

[0130]  $L^1$ 이  $-Q^1C(O)Q^2-, -Q^1C(O)Q^2Z^1-, Q^1C(O)Q^2Q^3-, Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ 인 경우,  $Q^2$ 는 적합하게는 환 질소 원자를 통해 -C(O) 부분에 연결된 5- 또는 6-원 헤�테로사이클릴 환을 형성할 수 있다. 적합하게는,  $Q^2$ 는 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일, 보다 적합하게는 피페리딘-1-일이다. 적합하게는,  $Q^1$ 이 피페리딘-1-일인 경우, 분자의 나머지는 피페리딘 환의 4-위치에 연결된다.  $Q^1$ 이 피롤리딘-1-일인 경우, 분자의 나머지는 피롤리딘 환의 3-위치에 연결될 수 있다.

[0131] 그러나, 다른 경우,  $L^1$ 이 Q 부분에 연결된 C(0) 부분을 포함하는 경우, Q 부분은 환 탄소 원자를 통해 C(0) 부

분에 연결된 헤테로사이클릴 그룹일 수 있다. 헤테로사이클릴 그룹의 예는 5- 및 6-원 환, 적합하게는 피페리디닐 또는 피롤리디닐과 같은 질소 함유 환을 포함한다. 적합하게는, 이 경우,  $Q^1$ 이 피페리딘 환인 경우, 이는 피페리딘 4-위치가 C(0) 부분에 연결되도록 피페리딘-4-일 그룹이다. 적합하게는, 피페리딘 질소 원자는 분자의 나머지 부분에 연결된다. 이러한 유형의  $L^1$  부분의 예로는  $Q^1$ 이 4-위치가 C(0)에 연결되고 1-위치가  $Z^1$ 에 연결된 피페리딘 환일 수 있는  $C(0)Q^1Z^1$ 이 포함된다.

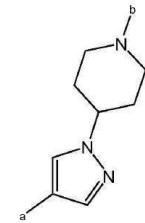
[0133]  $L^1$ 이  $Q$  부분에 연결된  $-C(O)N(R^7)-$  부분을 포함하는 경우,  $Q$  부분은 적합하게는 헤테로사이클릴 환, 예를 들면 환 탄소 원자를 통해  $-C(O)N(R^7)-$  부분에 연결된 5- 또는 6- 원 질소 함유 헤�테로사이클릴 환이다.

[0134] 예를 들어,  $L^1$ 이  $-C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$  또는

[0135]  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ 인 경우,  $Q^1$ 은 환 탄소 원자를 통해  $-C(O)N(R^7)-$  부분에 연결되고 나머지 분자는 환 질소 원자에 연결된 5- 또는 6- 원 헤�테로사이클릴 환이다. 적합하게는,  $Q^1$ 은 피페리딘-4-일 또는 피롤리디닐이다.  $Q^1$ 이 피페리딘-4-일인 경우, 분자의 나머지는 피페리딘 환의 1-위치에 적절히 결합된다.

[0136]  $Q^1$  및/또는  $Q^2$  및/또는  $Q^3$ 이 피페리디닐인 다른  $L^1$  그룹에 있어서, 이들은 적합하게는 피페리딘-1-일 또는 피페리딘-4-일이다.

[0137]  $L^1$ 이  $-Q^1Q^2-$  또는  $-Q^2Q^3-$  부분을 포함하는 경우, 이는 예를 들어 다음의 것일 수 있다:



[0138]

상기 식에서 a 및 b는 나머지 분자에 대한 연결을 나타낸다.

[0140]  $-Q^1Q^2-$  및  $-Q^2Q^3-$  부분의 다른 예는 바이페닐, 적합하게는 1,1'-바이페닐-4-일 부분을 포함한다. 이러한 유형의  $-Q^1Q^2-$  또는  $-Q^2Q^3-$  부분은 예컨대  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 에서와 같이 각각 Z 부분에 연결된다.

[0141]  $R^1$ 이  $-L^1R^{10}$ 이고,  $L^1$ 이  $Z^1$  및 임의로  $Z^2$  및  $Z^3$ 을 함유하는 일부 적합한 화합물에서,  $Z^1$ ,  $Z^2$  및  $Z^3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 OH 그룹에 의해 임의로 치환된  $C_{1-12}$  알킬렌이다.

[0142] 본 발명의 일부 화합물에서,  $R^1$ 은  $-L^1R^{10}$ 이고,  $L^1$ 은  $Z^1$  및 임의로  $Z^2$  및  $Z^3$  부분을 포함한다.

[0143]  $L^1$ 이 다음과 같은 화합물에서:

[0144]  $-Z^1-$ ,  $-Z^1Q^1-$ ,  $-Q^1Z^1-$ ,  $-Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$ ,  $-Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ;

[0145]  $-OZ^1-$ ,  $-OZ^1Q^1-$ ,  $-OQ^1Z^1-$ ,  $-OZ^1Q^1Z^2-$ ,  $-OQ^1Q^2Z^1-$ ,  $-OQ^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$ ,  $-OZ^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ;

[0146]  $-Z^1N(R^7)Z^2-$ ,  $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$ ,  $-Z^1N(R^7)Z^2Q^1-$ ,  $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2Q^2Z^3-$ ;

[0147]  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1-$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2-$ ,  $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  
 $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$ ,  $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3-$ ;

[0148]  $-C(O)Z^1-$ ,  $-C(O)Z^1Q^1-$ ,  $-C(O)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$ ,

$-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ;

[0149]  $-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  
 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  
 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ;

[0150]  $-Z^1C(O)N(R^7)Z^2-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Z^2Q^1-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ ,  $-Z^1C(O)Q^1-$ ,  
 $-Z^1C(O)Q^1Z^2-$ ,  $-Z^1C(O)Q^1Q^2-$ ,  $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2-$ ;

[0151]  $-C(O)OZ^1-$ ,  $-C(O)OZ^1Q^1-$ ,  $-C(O)OZ^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)OQ^1Z^1-$ ,  $-C(O)OQ^1Q^2-$ ,  $-C(O)OQ^1Q^2Z^1-$ ;

[0152]  $-Q^1C(O)Z^1-$ ,  $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$ ,  $-Q^1C(O)Z^1Q^2-$ ,  $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ ;

[0153]  $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  
 $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2-$ ,  $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ;

[0154] 그룹  $Z^1$  및 존재하는 경우  $Z^2$  및  $Z^3$ 는 적합하게는  $C_{1-8}$  알킬렌,  $C_{2-8}$  알케닐렌,  $C_{2-8}$  알키닐렌을 포함하고, 이들은 각각 하나 이상의 할로, OH,  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(O)OR^{15}$  또는  $NR^{15}R^{16}$ 에 의해 임의로 치환되고; 여기서  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0155] 일부 보다 적합한 화합물에서, 그룹  $Z^1$  및 존재하는 경우  $Z^2$  및  $Z^3$ 는 하나 이상의 할로, OH,  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(O)OR^{15}$  또는  $NR^{15}R^{16}$ 에 의해 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬렌을 포함하고; 여기서  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0156] 보다 더 적합하게는, 그룹  $Z^1$  및 존재하는 경우  $Z^2$  및  $Z^3$ 는 비치환되거나, 하나 이상의 할로, OH,  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(O)OR^{15}$  또는  $NR^{15}R^{16}$ 에 의해 치환된  $C_{1-4}$  알킬렌을 포함하고; 여기서 각각의  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 H이다. 전형적으로, 그룹  $Z^1$  및 존재하는 경우  $Z^2$  및  $Z^3$ 는 비치환되거나, 하나 이상의 OH, 할로,  $C(O)NH_2$  또는  $C(O)OH$ 에 의해 치환된  $C_{1-4}$  알킬렌을 포함한다.

[0157] 일부 특히 적합한 화합물에서,  $Z^1$  및 존재하는 경우  $Z^2$  및  $Z^3$ 는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬렌이다.

[0158] 다른 특히 적합한 화합물에서,  $Z^1$ 은 하나 이상의 할로,  $C(O)NH_2$  또는  $C(O)OH$ 에 의해 치환된  $C_{1-4}$  알킬렌이다.

[0159] 이들  $Z^1$ ,  $Z^2$  및  $Z^3$  부분은  $L^1$ 이 다음과 같은 경우에 특히 적합하다:

[0160]  $-Z^1-$ ,  $-Q^1Z^1-$  (여기서,  $Q^1$ 은 환 탄소 원자를 통해  $Z^1$ 에 연결됨),  $Q^1Q^2Z^1-$  (여기서,  $Q^2$ 는 환 탄소 원자를 통해  $Z^1$ 에 연결됨);

[0161]  $-OZ^1-$ ;

[0162]  $-C(O)Q^1Z1-$  (여기서  $Q^1$ 은 환 질소 원자를 통해 C(O)에 연결되고 환 탄소 원자를 통해  $Z^1$ 에 연결됨);

[0163]  $-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ .

[0164] 화학식 (I)의 일부 화합물에서,  $Z^1$ ,  $Z^2$  및  $Z^3$ 은 환 질소 원자를 통해 사이클릭 그룹에 직접 연결될 수 있다. 이는 예를 들어,  $R^1$ 이  $L^1R^{10}$ 이고  $L^1$ 이 다음과 같은 화합물에서 발생할 수 있다:

[0165]  $-Q^1Z^1-$ ,  $-Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-OQ^1Z^1-$ ,  $-OQ^1Q^2Z^1-$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2-$ ,  $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,

$-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3-$ ,  $-C(O)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Q^3Z^2-$ ,  $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$ ,  $-Z^1C(O)Q^1Z^2-$ ,  $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)OZ^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)OQ^1Z^1-$ ,  $-C(O)OQ^1Q^2Z^1-$ ;  $Q^1C(O)Q^2Z^1-$ ,  $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ .

[0166] 일부 이러한 화합물에서,  $Z^1$  또는  $Z^2$  또는  $Z^3$  그룹은 또한  $R^{10}$ 에 연결된다. 이러한 경우에,  $Z^1$  또는  $Z^2$  또는  $Z^3$  그룹은 하나 이상의 OH 그룹, 적합하게는 다수의 OH 그룹, 예를 들어 2 내지 11개의 OH 그룹에 의해 치환된  $C_{1-12}$  알킬렌일 수 있다. 전형적으로, OH 그룹의 수는 알킬렌 그룹의 탄소 원자 수보다 1개가 작을 것이다;

[0167] 이 경우 보다 적합하게는,  $Z^1$ 은 2 내지 7개의 OH 그룹, 예를 들어 5 내지 7개의 OH 그룹에 의해 치환된  $C_{1-8}$  알킬렌 그룹이다.

[0168] 이러한 유형의 적합한  $Z^1$  또는  $Z^2$  또는  $Z^3$  그룹의 예는  $-CH_2[CH(OH)]_n-$ 을 포함하며, 여기서  $n$ 은 적합하게는 3 내지 7이다. 가장 적합하게는,  $Z^1$  또는  $Z^2$  또는  $Z^3$ 은 적합하게는  $-CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-$ 이다.

[0169] 이러한 화합물에서,  $R^{10}$ 은 적합하게는 H이고, 따라서  $Z^1R^{10}$ ,  $Z^2R^{10}$  또는  $Z^3R^{10}$  부분은  $-CH_2[CH(OH)]_n-H$ 이고, 여기서  $n$ 은 적합하게는 3 내지 7이고, 예를 들어  $-CH_2-[CH(OH)]_4-CH_2OH$ 이다.

[0170]  $R^1$ 이  $-L^1R^{10}$ 인 화합물에서, 적합한  $R^{10}$  그룹은 H,  $-N(R^7)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)OR^8$ ,  $-N(R^7)-C(O)-(C_{1-3} \text{ 알킬렌})-N^+(R^8)_3$ ,  $-N^+(R^8)_3$ ,  $OR^7$  또는  $-C(O)OR^7$ 을 포함한다.

[0171] 보다 적합하게는,  $R^{10}$ 은 H,  $-N(R^7)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)OR^8$  또는  $-C(O)OR^7$ 이다.

[0172]  $R^{10}$ 이 H인 경우,  $L^1$ 은 적합하게는

[0173]  $-Z^1$ ,  $Q^1$ ,  $-Q^1Z^1$ ,  $-Z^1Q^1Z^2$ ,  $-Q^1Q^2$ ,  $-Q^1Q^2Z^1$ ;

[0174]  $-OZ^1$ ,  $-OQ^1Z^1$ ,  $-OZ^1Q^1Z^2$ ,  $-OQ^1Q^2Z^1$ ;

[0175]  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2$ ,  $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3$ ,  $-C(O)Z^1$ ,  $-C(O)Z^1Q^1Z^2$ ,  $-C(O)Q^1Z^1$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1$ ;

[0176]  $-C(O)N(R^7)Z^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Q^3Z^2$ ,  $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2$ ;

[0177]  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ ,  $-Z^1C(O)Q^1Z^2$ ,  $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2$ ;

[0178]  $-C(O)OZ^1$ ,  $-C(O)OZ^1Q^1Z^2$ ,  $-C(O)OQ^1Z^1$ ,  $-C(O)OQ^1Q^2$ ,  $C(O)OQ^1Q^2Z^1$ ;

[0179]  $-C(O)OQ^1Z^1$ ,  $-C(O)OQ^1Q^2Z^1$ ;  $Q^1C(O)Q^2Z^1$ ,  $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1$ ,  $C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1$ ,  $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ 이다.

[0180] 일부 보다 적합한 화합물에서,  $R^{10}$ 이 H인 경우,  $L^1$ 은  $-OZ^1$ 이고, 여기서  $Z^1$ 은 상기 정의된 바와 같으되, 상기한 바와 같이 임의로 치환된  $C_{1-8}$  알킬렌이 적합하다. 이들 화합물에서 보다 적합하게는,  $Z^1$ 은  $C_{1-4}$  알킬렌이어서, 그룹  $-OZ^1R^{10}$ 은  $-O(C_{1-4} \text{ 알킬})$ , 예를 들어 메톡시, 에톡시 이소프로록시 또는 t-부틸옥시이다. 일 실시양태 (예를 들어 실시예 4, 7-14 및 19에 사용된 바와 같이)에서,  $R^1$ 은 메톡시이다.

[0181] 다른 보다 적합한 화합물에서,  $R^{10}$ 이 H인 경우,  $L^1$ 은  $-Q^1-$ ,  $-Q^1Q^2-$  또는  $-C(O)N(R^7)Q^1-$ 이고, 여기서  $Q^1$  그룹 또는  $-Q^1Q^2-$ 의 경우  $Q^2$  그룹은 환 질소 원자를 통해  $R^{10}$  그룹에 연결된 질소 함유 헤테로사이클릴 그룹이다. 이러한 그룹  $Q^1R^{10}$  또는  $Q^2R^{10}$ 의 예로는 다음이 포함된다:



[0182] [0183] 상기 식에서, \*는 그룹이 분자의 나머지 부분과 결합하는 지점을 나타낸다.

[0184] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 30에서 사용된 바와 같이)에서,  $R^1$ 은  $-Q^1-H$ 이다.

[0185] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 31에서 사용된 바와 같이)에서,  $R^1$ 은  $-Q^1Q^2-H$ 이다.

[0186] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 40에서 사용된 바와 같이)에서,  $R^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Q^1-H$ 이다.

[0187] 다른 보다 더 적합한 화합물에서,  $R^{10}$ 이 H인 경우,  $L^1$ 은 다음과 같다:

[0188]  $-Z^1-$ ,  $Q^1$ ,  $-Q^1Z^1-$ ,  $-Q^1Q^2$ ,  $-Q^1Q^2Z^1-$ ;

[0189]  $-OZ^1-$ ,  $-OQ^1Z^1-$ ,  $-OQ^1Q^2Z^1-$ ;

[0190]  $-C(O)Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ ;

[0191]  $-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ;

[0192]  $-C(O)OZ^1-$ ,  $-C(O)OQ^1Z^1-$ ,  $-C(O)OQ^1Q^2-$ ,  $C(O)OQ^1Q^2Z^1-$ ;

[0193]  $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$  또는  $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ .

[0194] 또 다른 보다 더 적합한 화합물에서,  $R^{10}$ 이 H이고,  $Z^1$  또는  $Z^2$  또는  $Z^3$ 에 연결된 사이클릭 그룹  $Q^1$ ,  $Q^2$  또는  $Q^3$ 를 함유하는 경우, 사이클릭 그룹은 환 질소 원자를 통해  $Z^1$  또는  $Z^2$  또는  $Z^3$ 에 연결된 질소 함유 헤�테로사이클릴 그룹일 수 있다. 이는 예를 들어,  $R^1$ 이  $L^1R^{10}$ 이고  $L^1$ 이 다음과 같은 화합물에서 발생할 수 있다:

[0195]  $-Q^1Z^1-$ ,  $-Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1-$ ;

[0196]  $-OQ^1Z^1-$ ,  $-OZ^1Q^1Z^2-$ ,  $-OQ^1Q^2Z^1-$ ;

[0197]  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2-$ ,  $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3-$ ;

[0198]  $-C(O)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ;

[0199]  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ;

[0200]  $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$ ,  $-Z^1C(O)Q^1Z^2-$ ,  $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2-$ ;

[0201]  $-C(O)OZ^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)OQ^1Z^1-$ ,  $-C(O)OQ^1Q^2Z^1-$ ;

[0202]  $Q^1C(O)Q^2Z^1-$ ,  $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ ;

[0203]  $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$  또는  $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ .

[0204] 이러한 유형의 특히 적합한 화합물은  $R^{10}$ 이 H이고  $L^1$ 은  $-Q^1Z^1-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ , 또는  $-C(O)Q^1Z^1-$ ;

또는, 보다 더 적합하게는  $-Q^1Z^1-$ ,  $-Q^1Q^2Z^1-$  또는  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ 인 화합물이다.

[0205]  $R^{10}$ 이 H이고  $L^1$ 이  $R^{10}$ 에 직접 연결된 부분  $Z^1$ ,  $Z^2$  또는  $Z^3$ 을 함유하는 화합물에서,  $Z^1$ ,  $Z^2$  또는  $Z^3$  부분은 적합하게는 다수의 OH 그룹, 예를 들어 2 내지 11개의 OH 그룹에 의해 치환된  $C_{1-12}$  알킬렌이다. 전형적으로, OH 그룹의 수는 알킬렌 그룹의 탄소 원자 수보다 1개가 작을 것이다;

[0206] 이 경우 보다 적합하게는,  $Z^1$ 은 2 내지 7개의 OH 그룹, 예를 들어 5 내지 7개의 OH 그룹에 의해 치환된  $C_{1-8}$  알킬렌 그룹이다.

[0207] 이러한 유형의 적합한  $Z^1$  그룹의 예는  $-CH_2[CH(OH)]_n-$ 을 포함하며, 여기서 n은 적합하게는 3 내지 7이다. 가장 적합하게는, n은 5이고, 이 경우  $Z^1$ 은  $-CH_2[CH(OH)]_4-CH(OH)-$ 이어서, 그룹  $Z^1R^{10}$ ,  $Z^2R^{10}$  또는  $Z^3R^{10}$ 은 부분  $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ 이 된다.

[0208]  $Z^1R^{10}$  그룹이 부분  $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ 인 화합물의 예는  $R^1$ 이

[0209] 피페리디닐-4-일- $CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)$ ,

[0210] -피라졸-4-일-피페리딘-4-일- $CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)$ ,

[0211]  $-C(O)NH-$ 피페리딘-4-일- $CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)$ 인 것을 포함한다.

[0212] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 46에서 사용된 바와 같이)에서,  $R^1$ 은  $-Q^1Z^1-H$ 이다.

[0213] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 47에서 사용된 바와 같이)에서,  $R^1$ 은  $-Q^1Q^2Z^1-H$ 이다.

[0214] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 49에서 사용된 바와 같이)에서,  $R^1$ 은  $C(O)N(R^7)Q^1Z^1-H$ 이다.

[0215]  $R^{10}$ 이 H인 다른 적합한 화합물은  $R^{10}$ 이 부분  $Q^1$ ,  $Q^2$  또는  $Q^3$  또는  $L^1$  그룹의 환 질소 원자에 부착된 화합물을 포함한다.

[0216]  $R^{10}$ 이 H가 이외의 것인 경우,  $Z^1$ ,  $Z^2$  및  $Z^3$ 은 존재한다면  $-(CH_2)_n-$  (여기서 n은 1 내지 6임) 또는  $-O(CH_2)_m-$  (여기서 m은 1 내지 5임)일 수 있다.

[0217]  $R^{10}$ 이  $-C(O)OR^7$ 인 화합물에서,  $L^1$ 은 적합하게는

[0218]  $-Q^1-$  또는  $-Q^1Q^{2-}$  (여기서  $Q^1$  또는  $-Q^1Q^2-$ 의 경우,  $Q^2$ 는 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹이고, 환 탄소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 연결됨); 또는

[0219]  $C(O)N(R^7)Q^1$  (여기서  $Q^1$ 은 카보사이클릴 또는 헤�테로사이클릴 그룹이고 환 질소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 결합됨)이다.

[0220] 이들 화합물에서,  $R^7$ 은 적합하게는  $C_{1-6}$  알킬, 보다 더 적합하게는  $C_{1-4}$  알킬, 예를 들어 t-부틸이다.

[0221] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 25에서 사용된 바와 같이)에서,  $R^1$ 은  $-Q^1C(O)OR^7$ 이고, 여기서  $Q^1$ 은 피페리딘-4-일이고  $R^7$ 은 t-부틸이다.

[0222] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 26에서 사용된 바와 같이)에서,  $R^1$ 은  $-Q^1Q^2C(O)OR^7$ 이고, 여기서  $Q^1$ 은 피라졸-4-일이고,  $Q^2$ 는 피페리딘-4-일이고,  $R^7$ 은 t-부틸이다.

[0223] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 36에서 사용된 바와 같이)에서,  $R^1$ 은  $C(O)NHR^1C(O)OR^7$ 이고, 여기서  $Q^1$ 은 피페리딘-1-일이고,  $R^7$ 은 이다.

[0224]  $R^{10} \circ]$   $-N(R^7)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$  또는  $-N(R^7)C(O)OR^8$ -인 경우,  $L^1$ 은 적합하게는

[0225]  $-Z^1-$ ,

[0226]  $-OZ^1-$ ;

[0227]  $-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ ;

[0228]  $-C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$  또는  $-C(O)Q^1-$  (여기서,  $Q^1$ 은 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹이고, 환탄소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 결합됨); 또는

[0229]  $C(O)Q^1Z^1-$ 이다.

[0230]  $R^{10} \circ]$   $-N(R^7)R^8$ 인 화합물이 특히 적합하다.

[0231] 전형적으로,  $R^{10}$ 이  $-N(R^7)R^8$ 인 경우,  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 H 또는 하나 이상의 OH 그룹에 의해 임의로 치환된  $C_{1-8}$  알킬이다. 일부 경우  $R^7$  및  $R^8$ 은 모두 H이다.

[0232]  $R^7$  및  $R^8$  중 하나 또는 둘 모두가  $C_{1-8}$  알킬인 경우, 이는 다수의 OH 그룹, 예를 들어 2 내지 7개의 OH 그룹에 의해 치환될 수 있다. 전형적으로, OH 그룹의 수는 알킬 그룹의 탄소 원자 수보다 1개가 작을 것이다. 이러한 유형의 화합물에서 보다 적합하게는,  $R^7$  및  $R^8$  중 하나 또는 바람직하게는 둘 모두는  $-CH_2[CH(OH)]_mCH_2OH$ 일 수 있고, 여기서  $m$ 은 적합하게는 2 내지 6이다. 가장 적합하게는,  $m$ 은 4이고, 이 경우,  $R^7$  및/또는  $R^8$  그룹은  $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$  부분이다.

[0233] 특히 적합한 화합물에서,  $R^{10}$ 은  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2\circ$ 이다.

[0234] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 29에서 사용된 바와 같이)에서,  $L^1$ 은  $-Z^1-$ 이고  $R^{10}$ 은  $NH_2\circ$ 이다.

[0235] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 27 및 28에서 사용된 바와 같이)에서,  $L^1$ 은  $-OZ^1-$ 이고,  $R^{10}$ 은  $NH_2\circ$ 이다.

[0236] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 39에서 사용된 바와 같이)에서,  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Z^1-$ 이고,  $R^{10}$ 은  $NH_2\circ$ 이다.

[0237] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 41에서 사용된 바와 같이)에서,  $L^1$ 은  $-C(O)Q^1-$ 이고,  $R^{10}$ 은  $NH_2\circ$ 이다.

[0238] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 42에서 사용된 바와 같이)에서,  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ 이고,  $R^{10}$ 은  $NH_2\circ$ 이다.

[0239] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 43 및 44에서 사용된 바와 같이)에서,  $L^1$ 은  $-OZ^1-$ 이고,  $R^{10}$ 은  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2\circ$ 이다.

[0240] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 45에서 사용된 바와 같이)에서,  $L^1$ 은  $-Z^1-$ 이고  $R^{10}$ 은  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2\circ$ 이다.

[0241] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 48, 57, 58 및 61에서 사용된 바와 같이)에서,  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Z^1-$ 이고,  $R^{10}$ 은  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2\circ$ 이다.

[0242] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 50, 53, 54, 65 및 66에서 사용된 바와 같이)에서,  $L^1$ 은  $-C(O)Q^1-$ 이고,  $R^{10}$ 은  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2\circ$ 이다.

- [0243] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 51에서 사용된 바와 같이)에서,  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$ 이고,  $R^{10}$ 은  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ 이다.
- [0244] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 55 및 56에서 사용된 바와 같이)에서,  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Q^1$ 이고,  $R^{10}$ 은  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ 이다.
- [0245] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 59에서 사용된 바와 같이)에서,  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ 이고  $R^{10}$ 은  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ 이다.
- [0246] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 60에서 사용된 바와 같이)에서,  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2$ 이고  $R^{10}$ 은  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ 이다.
- [0247] 일 실시양태 (예를 들어 실시예 62에서 사용된 바와 같이)에서,  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3$ 이고,  $R^{10}$ 은  $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ 이다.
- [0248]  $R^{10} \circ]$   $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ 인 경우,  $R^7$  및  $R^9$ 는 각각 적합하게는 H 또는  $C_{1-4}$  알킬, 특히 H 또는 메틸 및 특히 HO<sup>10</sup>이고; 각각의  $R^8$ 은 독립적으로 H 또는 하나 이상의 OH 그룹에 의해 임의로 치환된  $C_{1-8}$  알킬이다.  $R^8$  그룹 중 어느 하나 또는 둘 다가  $C_{1-8}$  알킬 그룹인 경우, 이는 다수의 OH 그룹, 예를 들어 2 내지 7개의 OH 그룹에 의해 치환될 수 있다. 전형적으로, OH 그룹의 수는 알킬 그룹의 탄소 원자 수보다 1개가 작을 것이다. 이러한 유형의 화합물에서 보다 적합하게는,  $R^8$  그룹의 하나 또는 바람직하게는 둘 다  $-CH_2[CH(OH)]_mCH_2OH$ 일 수 있으며, 여기서  $m$ 은 적합하게는 2 내지 6이다. 가장 적합하게는,  $m$ 은 4이고 이 경우,  $R^8$  그룹의 하나 또는 바람직하게는 둘 다는  $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$  부분이다.
- [0249] 특히 적합한 화합물에서  $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ 는  $-NHC(=NH)-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ 이다.
- [0250]  $R^{10} \circ]$   $-N(R^7)C(O)OR^8$ 인 경우,  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 적합하게는 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이다. 보다 적합하게는,  $R^7$ 은 H이고,  $R^8$ 은  $C_{1-6}$  알킬, 보다 적합하게는  $C_{1-4}$  알킬, 예를 들어, t-부틸이다.
- [0251] 그밖의 다른 화학식 (I)의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-OR^{12}-SO_2R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ ,  $-Q^1OR^{12}$   $-Q^1SO_2R^{12}$ ,  $-Q^1C(O)OR^{12}$ ,  $-Q^1C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-Q^1C(=NR^7)NR^{12}R^{14}$ ,  $-Q^1Q^2OR^{12}$ ,  $-Q^1SO_2R^{12}$ ,  $-Q^1Q^2C(O)OR^{12}$ ,  $-Q^1Q^2C(O)NR^{12}R^{13}$  또는  $-Q^1Q^2C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ 이고;
- [0252] 적합한 그룹  $Q^1$  및  $Q^2$ 는 상기 기재한 바와 같다.
- [0253] 적합한  $R^{12}$  및  $R^{13}$  그룹은 H, 및 할로 및  $OR^7$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬을 포함한다.
- [0254] 상기한 바와 같이,  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $-CH_2-$  그룹이  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-NR^7-$ 에 의해 임의로 대체되고 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된  $C_{1-10}$  알킬이다. 예를 들어, 이러한 치환체는 존재하지 않거나, 단일 치환체일 수 있다.
- [0255] 적합하게는,  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $-CH_2-$  그룹이  $-O-$  또는  $-S-$ 로 임의로 대체되고 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된  $C_{1-10}$  알킬이다.
- [0256]  $R^2$  및  $R^3$  그룹의 예는 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된  $-(CH_2)_sCH_3$  또는  $(CH_2CH_2O)_t-H$ 를 포함하고; 여기서  $s$

는 0 내지 9, 보다 적합하게는 0 내지 6, 더욱 적합하게는 0 내지 3이며; t는 1 내지 3, 특히 2 또는 3이다.

[0257] 특히 적합한 화학식 (I)의 화합물은  $R^2$  및  $R^3$ 이 동일하거나 상이하고 모두 비치환된  $C_{1-4}$  알킬, 예를 들어 메틸 또는 에틸인 화합물이다. 일부 이러한 화합물에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 동일하고 둘 다 메틸 또는 둘 다 에틸이다. 다른 이러한 화합물에서,  $R^2$  및  $R^3$  중 하나는 메틸이고,  $R^2$  및  $R^3$  중 다른 하나는 에틸이다.

[0258]  $R^2$  및  $R^3$ 에 적합한 치환체는 OH, SH, 할로,  $N(R^7)R^8$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $C(O)N(R^7)R^8$ , 페닐 또는 피리딜을 포함하고, 여기서  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.  $R^2$ 에 특히 적합한 치환체는 OH, SH, 페닐 또는 피리딜, 특히 OH, 페닐, 피리딜,  $C(O)O-C_{1-6}$  알킬,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NH_2$  또는  $C(O)N(R^7)R^8$ 을 포함하고, 여기서  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각  $C_{1-3}$  알킬이거나,  $R^7$  및  $R^8$ 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린 환을 형성한다.

[0259] 화학식 (I)의 일부 화합물에서,  $R^2$  및  $R^3$  중 적어도 하나는  $-(CH_2)_sCH_3$  (여기서 s는 상기 정의된 바와 같음)이고, 상기 정의된 바와 같은 단일 치환체에 의해 임의로 치환된다.

[0260] 이러한 화학식 (I)의 일부 화합물에서,  $R^2$  및  $R^3$  중 적어도 하나는 메틸, 에틸, 벤질, 피리딜메틸,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2OH$  또는  $CH_2CH_2NH_2$ 이다.

[0261] 다른 특히 적합한 화합물에서,  $R^2$  및  $R^3$  중 적어도 하나는  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$  또는  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 이다.

[0262] 적합한 화학식 (I)의 화합물에서,  $R^4$ 는 H, 할로, 시아노 또는  $C_{1-3}$  알킬이다. 보다 적합한 화학식 (I)의 화합물에서,  $R^4$ 는 H, 클로로, 브로모, 시아노 또는 메틸이다. 특히 적합한 화학식 (I)의 화합물에서,  $R^4$ 는 H, 클로로 또는 메틸, 특히 H이다.

[0263] 상술된 바와 같이,  $R^5$ 는 H 또는 메틸, 보다 적합하게는 H이다.

[0264] 일부 화학식 (I)의 화합물에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 모두 H이다.

[0265] 다른 화학식 (I)의 화합물에서,  $R^4$ 는 H이고,  $R^5$ 는 메틸이다.

[0266] 다른 화학식 (I)의 화합물에서,  $R^4$ 는 메틸이고,  $R^5$ 는 H이다.

[0267] 다른 화학식 (I)의 화합물에서  $R^4$ 는 할로 (예: 클로로 또는 브로모)이고,  $R^5$ 는 H이다.

[0268] 다른 화학식 (I)의 화합물에서,  $R^4$ 는 시아노이고,  $R^5$ 는 H이다.

[0269] 본 발명의 특히 적합한 일부 화합물은

[0270] 1. 2-[({3-아미}노-5H-피롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0271] 2. 2-[({3-아미}노-5H-피롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-플루오로-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0272] 3. 2-[({3-아미}노-5H-피롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-클로로-1-에틸-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0273] 4. 2-[({3-아미}노-5H-피롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0274] 5. 2-[({3-아미}노-5H-피롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

- [0275] 6. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0276] 7. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0277] 8. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-벤질-1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0278] 9. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-(2-메톡시)-2-옥소에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0279] 10. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-(카복실레이토메틸)-1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0280] 11. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-(카바모일메틸)-1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0281] 12. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-[2-(메틸설파닐)에틸]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0282] 13. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-(2-하이드록시에틸)-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0283] 14. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-{2-[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]에틸}-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0284] 15. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-벤질-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0285] 16. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-벤질-6-클로로-1-에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0286] 17. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-벤질-1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0287] 18. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-벤질-1-[2-옥소-2-(페페리딘-1-일)에틸]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0288] 19. 2-[({3-아미노-6-메틸-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0289] 20. 2-[({3-아미노-7-메틸-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-클로로-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0290] 21. 2-[({3-아미노-7-클로로-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-클로로-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0291] 22. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(2-{{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}에톡시}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움);
- [0292] 23. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-{{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로필}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움);
- [0293] 24. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-{{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로필}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움);
- [0294] 25. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{1-[(tert-부톡시)카보닐]페페리딘-4-일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0295] 26. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(1-{{[(tert-부톡시)카보닐]페페리딘-4-일}에틸}-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움);

딘-4-일 }-1H-페라졸-4-일)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0296] 27. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(2-아미노에톡시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0297] 28. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-아미노프로폭시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0298] 29. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-아미노프로필)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0299] 30. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-(페페리딘-4-일)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0300] 31. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-[1-(페페리딘-4-일)-1H-페라졸-4-일]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0301] 32. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(2-카밤이미드아미도에톡시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0302] 33. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-카밤이미드아미도프로필)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0303] 34. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0304] 35. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[({3-[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로필)카바모일]-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포름산;

[0305] 36. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[({1-[(tert-부톡시)카보닐]페페리딘-4-일}카바모일)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0306] 37. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[({4-[(tert-부톡시)카보닐]아미노}페페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0307] 38. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[{2-(4-[(tert-부톡시)카보닐]아미노}페페리딘-1-일)에틸]카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0308] 39. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[({3-아미노프로필}카바모일]-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0309] 40. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-[({페페리딘-4-일}카바모일]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0310] 41. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(4-아미노페페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0311] 42. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{[2-(4-아미노페페리딘-1-일)에틸]카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0312] 43. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-5-(2-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}에톡시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0313] 44. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-5-(3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0314] 45. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-5-(3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로필)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

[0315] 46. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-{1-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]페페리딘-4-일}-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;

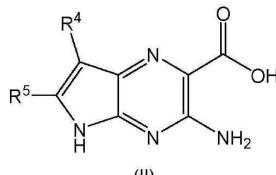
- [0316] 47. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-(1-[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}페페리딘-4-일}-1H-페라졸-4-일)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0317] 48. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[({3-{비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}프로필)카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0318] 49. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-(1-[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}페페리딘-4-일)카바모일}-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0319] 50. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(4-{비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}페페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0320] 51. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[{2-(4-{비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}페페리딘-1-일)에틸}카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0321] 52. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-5-[4-{비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}메틸)페페리딘-1-카보닐]-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0322] 53. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[({3R)-3-{비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}페롤리딘-1-카보닐}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0323] 54. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[({3S)-3-{비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}페롤리딘-1-카보닐}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0324] 55. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-{[(1r,4r)-4-{비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}사이클로헥실]카바모일}-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0325] 56. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-{[(1s,4s)-4-{비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}사이클로헥실]카바모일}-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0326] 57. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[({3-{비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}프로필)(메틸)카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0327] 58. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[({2-{비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}에틸)카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0328] 59. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-5-{[(14S,15R,16R,17R)-14,15,16,17,18-펜타하이드록시-12-[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}-3,6,9-트리옥사-12-아자옥타데칸-1-일]카바모일}-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0329] 60. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{({2-[4'-(2-{비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일]에틸}카바모일)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움};
- [0330] 61. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{[(3S)-3-{({비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}프로필)아미노}-3-카바모일프로필)카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움};
- [0331] 62. 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{[4-(4-{3-[({비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}프로필)아미노}-3-카바모일프로필)페닐)부틸]카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0332] 63. 2-[({3-아미노-7-클로로-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0333] 64. 2-[({3-아미노-7-브로모-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움;
- [0334] 65. 2-[({3-아미노-7-클로로-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{4-{비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}페페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움};
- [0335] 66. 2-[({3-아미노-7-브로모-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{4-{비스[({2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}페페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움};

2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}피페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움;

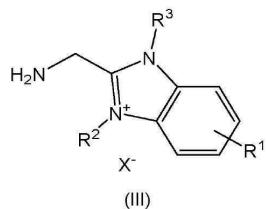
[0336] 67. 2-[({3-아미노-7-시아노-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-메톡시-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움으로부터 선택되는 양이온; 및

[0337] 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같은 음이온  $X^-$ 를 갖는 것을 포함한다.

[0338] 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 염 또는 활성화된 유도체를 화학식 (III)의 염과 반응시켜 제조할 수 있다:



[0339]



[0340]

[0341] 상기 식에서,

[0342]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0343]  $X^-$ 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같으며, 화학식 (I)의 생성물의  $X^-$ 와 동일하거나 상이할 수 있다.

[0344]

적합하게는, 반응은 중간체로서 활성화된 산을 생성할 수 있는 커플링 시약의 존재하에 염기성 조건하에서 수행된다. 염기성 조건은 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) 또는 트리메틸아민과 같은 비친핵성 염기에 의해 공급될 수 있다. 적합한 커플링제는 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), N,N,N',N'-테트라메틸-0-(1*H*-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU) 또는 1-에틸 3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (EDC)와 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (HOAt) 또는 하이드록시벤조트리아졸 (HOEt)의 조합물을 포함한다.

[0345]

일부 경우에, 카보닐디이미다졸 (CDI)이 커플링제로서 사용될 수 있다.

[0346]

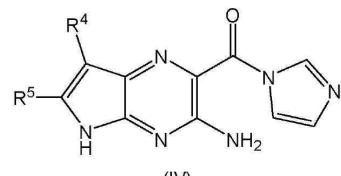
다른 경우, 이미다졸 또는 그의 염 (예: 이미다졸 하이드로클로라이드)이 사용될 수 있다.

[0347]

반응은 약 10 내지 50 °C, 보다 일반적으로는 15 내지 30 °C 또는 실온의 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 유기 용매 중에서 수행될 수 있다.

[0348]

CDI 커플링제가 사용되는 경우, 화학식 (I)의 화합물은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 활성화된 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다:



[0349]

[0350] 상기 식에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

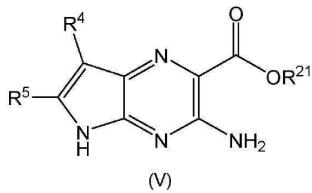
[0351]

상술한 바와 같이, 반응은 적합하게는 약 10 내지 50 °C, 보다 일반적으로 15 내지 30 °C 또는 실온의 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 유기 용매 중에서 수행된다.

[0352] 화학식 (IV)의 활성화된 화합물은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 염을 카보닐 디이미다졸 (CDI)과 반응시킴으로써 제조된다. 적합하게는, 반응은 약 10 내지 30 °C, 보다 일반적으로 15 내지 25 °C 또는 실온의 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 유기 용매 중에서 수행된다.

[0353] 화학식 (I)의 목적 화합물이 사용되는 조건에 민감한 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및/또는 R<sup>5</sup> 치환체를 가지는 경우, 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 활성화된 유도체, 예를 들어 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킬 때 화학식 (III)의 화합물은 보호된 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및/또는 R<sup>3</sup> 치환체를 포함할 수 있고/있거나, 화학식 (II) 및 (IV)의 화합물은 보호된 R<sup>4</sup> 및/또는 R<sup>5</sup> 치환체를 포함할 수 있다. 이는, 화학식 (IV)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물의 보호된 유도체 (여기서, R<sup>1</sup>은 그룹 LR<sup>10</sup>이고, L은 그룹 -Q<sup>1</sup>-Z<sup>1</sup>-이며, Z<sup>1</sup>은 -CH<sup>2</sup>[CH(OH)]<sub>5</sub>-이고 R<sup>10</sup>은 H임 (중간체 98))와 반응시켜 화학식 (I)의 보호된 유도체 (중간체 99)를 제공하는 실시예 46에 예시되어 있다. 중간체 98 및 99에서, 2개의 OH 그룹은 치환된 1,3-디옥사닐 그룹을 형성함으로써 보호된다. 이 보호 그룹은 수성 산, 예를 들어 수성 염산으로 처리하여 제거할 수 있다 (실시예 46 참조). 유사하게, 화학식 (III)의 화합물인 중간체 89 및 93은 중간체 88 및 92를 각각 탈보호하여 제조한다.

[0354] 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (V)의 화합물을 가수분해하여 제조할 수 있다:

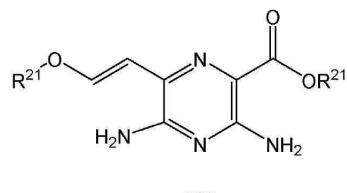


[0355]

[0356] 상기 식에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, R<sup>21</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 벤질이다.

[0357] 적합하게는, 가수분해는 화학식 (V)의 화합물을 염기, 적합하게는 수산화리튬, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨과 같은 강 수성 염기와 반응시키는 염기 가수분해이다.

[0358] R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>가 H이고 R<sup>21</sup>이 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 벤질인 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (XX)의 화합물을 폐환시켜 제조할 수 있다:

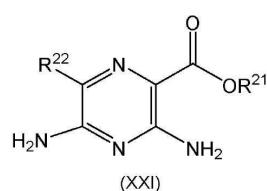


[0359]

[0360] 상기 식에서, 각각의 R<sup>21</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 벤질이다.

[0361] 적절하게는, 폐환은 산 매개이며, 적합하게는 산은 80 °C와 같은 고온에서의 아세트산이다.

[0362] 화학식 (XX)의 화합물은 비닐 보로네이트 에스테르와 화학식 (XXI)의 화합물의 팔라듐 매개 커플링에 의해 제조될 수 있다:



[0363]

[0364] 상기 식에서, R<sup>21</sup>은 상기 정의된 바와 같고, R<sup>22</sup>는 할로, 특히 Cl, Br 또는 I이다.

[0365] 화학식 (XXI)의 화합물은 잘 알려져 있고 상업적으로 입수 가능하거나 당업자에게 친숙한 방법으로 제조할 수 있다.

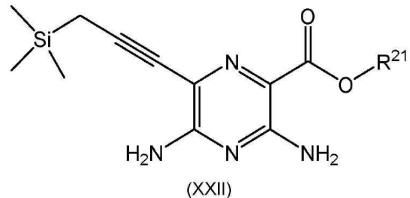
[0366] 화학식 (V)의 일부 화합물은 화학식 (V)의 다른 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어,  $R^4$ 가 할로인 화학식 (V)의 화합물은  $R^4$ 가 H인 화학식 (V)의 화합물로부터 N-클로로су신이미드, N-브로모су신이미드 또는 N-요오도су신이미드 등의 할로겐화제와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 적합한 반응 조건은 중간체 10, 14 및 161의 제조에 기재되어 있다. 일부 경우, 예를 들어 중간체 161의 합성에서 나타내는 바와 같이, 피롤로피라진 환의 5-위치에서의 질소는 트리메틸실릴에톡시메틸 보호 그룹으로 보호될 수 있다.

[0367]  $R^4$ 가 할로인 화학식 (V)의 화합물은  $R^4$ 가 알킬 또는 시아노인 화학식 (V)의 화합물로 전환될 수 있다.  $R^4$ 가 알킬인 화합물은 하기 중간체 11의 제조에 대해 기재된 바와 같이  $R^4$ 가 할로인 화합물로부터 유기 금속 시약, 예를 들어 디알킬 아연과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0368]  $R^4$ 가 시아노인 화학식 (V)의 화합물은 중간체 166의 제조에 대해 기재된 바와 같이,  $R^4$ 가 할로인 화학식 (V)의 화합물로부터 칼륨 폐로시아나이드와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 이 반응을 위해, 피롤로피라진 환의 5-위치에서의 질소는 예를 들어 트리메틸실릴에톡시메틸 보호 그룹으로 보호되어야 한다.

[0369]  $R^4$ 가  $C_{1-6}$  알킬이고  $R^5$ 가 H인 화학식 (V)의 화합물은  $R^4$ 가 할로인 화학식 (V)의 화합물에 대한 적절한 디알킬 아연의 전이 금속 매개 커플링에 의해 제조될 수 있다. 적합하게는, 전이 금속은 팔라듐 (0) 침물이다.

[0370]  $R^4$ 가 H이고  $R^5$ 가 메틸인 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (XXI)의 화합물의 전이 금속 매개 폐환에 의해 제조될 수 있다.



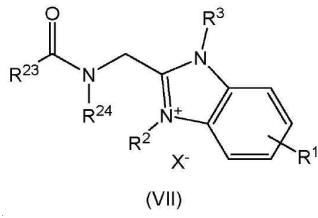
[0371]

[0372] 상기 식에서,  $R^{21}$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0373] 적합하게는, 전이 금속은 팔라듐 (0) 침물이다. 적절하게는, 폐환은 요오드화구리 (I) 및 염기의 존재하에 수행된다.

[0374] 화학식 (XXII)의 화합물은 화학식 (XXI)의 화합물과 프로파길 실란의 전이 금속 매개 커플링에 의해 제조될 수 있다.

[0375] 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (VII)의 화합물로부터 제조할 수 있다:



[0376]

[0377] 상기 식에서,

[0378]  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고,  $X^-$ 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같으며, 화학식 (III)의 생성물의  $X^-$ 와 동일하거나 상이할 수 있고;

[0379]  $R^{23}$ 은 아릴에 의해 임의로 치환된  $O(C_{1-6})$ 알킬; 또는  $C(O)OH$ 에 의해 임의로 치환된 아릴이고;

[0380]  $R^{24}$ 는 H이거나; 또는

[0381]  $R^{23}$  및  $R^{24}$ 는 이들이 부착된 탄소 원자 및 질소 원자와 함께 임의로 아릴 또는 헤테로아릴 환에 융합되고 임의로 추가의  $=O$  치환체를 함유할 수 있는 헤테로사이클릭 환을 형성한다.

[0382] 일부 경우, 보호 그룹인  $R^{23}$ 의 제거는 산과의 반응에 의해 달성될 수 있다. 이는 예를 들어  $R^{23}$ 이 t-부틸옥시인 경우 알킬옥시카보닐 보호 그룹에 대해 적합하다. 산과의 반응은 음이온  $X^-$ 에 변화를 일으킬 수 있다. 또한, 산과의 반응 후, 화학식 (III)의 화합물은 일반적으로 그의 산 부가염의 형태로 존재할 것이다.

[0383] 다른 보호 그룹, 예를 들어 Fmoc (즉,  $R^{23}$ 이 플루오레닐메틸옥시인 경우)는 염기, 예를 들어 피페리딘 또는 모르 폴린으로 처리하여 제거할 수 있다.

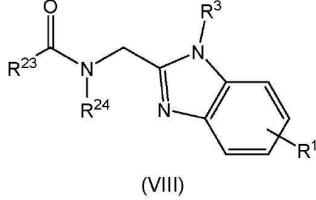
[0384] 화학식 (VII)의 일부 적합한 화합물에서,  $R^{23}$ 은 벤질옥시 또는 플루오렌-9-일 메틸옥시이고,  $R^1$ 은 다른 보호 그룹, 예컨대 t-부틸옥시카보닐 (Boc)을 포함하며, 두 보호 그룹은 상이한 조건하에서 안정하다.

[0385] 사이클릭  $N(R^{24})C(O)R^{23}$  그룹의 예로는 1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일이 포함된다. 개별  $R^{23}$  그룹의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로포시, i-프로포시, n-부틸옥시, s-부틸옥시, t-부틸옥시, 벤질옥시, 플루오레닐 메틸옥시 및  $C(O)OH$ 에 의해 임의로 치환된 폐닐을 포함한다.

[0386]  $R^{23}$  및  $R^{24}$ 가 이들이 부착된 탄소 및 질소 원자와 함께 이 유형의 헤테로사이클릭 환을 형성하는 경우, 화학식 (IIIA)의 화합물은 화학식 (VII)의 화합물을 히드라진 수화물과 반응시켜 합성할 수 있다. 적합하게는, 이 반응은 메탄올과 같은 알콜 용매 중에서 고온, 예를 들어 약 60 내지 90 °C, 전형적으로는 약 75 °C에서 수행된다.

[0387] 화학식 (VII)의 일부 화합물은 공지되어 있다. 예를 들어, 중간체 58은 US 2015/0018313호에 기술된 절차에 따라 합성될 수 있다.

[0388] 화학식 (VII)의 다른 화합물은 화학식 (IX)의 화합물, 화학식 (IXA)의 화합물과의 반응에 의해 화학식 (VIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다:



[0389]

$R^2-X^1$  (IX)

[0390]

$R^{2a}-X^1$  (IXA)

[0392]

상기 식에서,

[0393]  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고,

[0394]  $R^{23}$  및  $R^{24}$ 는 화학식 (VII)에 대해 정의된 바와 같으며,

[0395]  $X^1$ 은 할로와 같은 이탈 그룹(leaving group)이고, 화학식 (IX)에 대해 정의된 바와 같고;

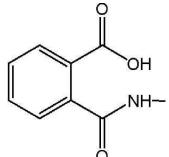
[0396]  $R^{2a}$ 는 보호된  $R^2$  그룹이다.

[0397] 예를 들어, 목적하는  $R^2$  그룹이 하나 이상의 OH 부분을 함유하는 경우, 이들은 표준 보호 그룹, 예를 들어 트리 메틸실릴 (TMS), t-부틸디메틸실릴 (TBDMS) 등과 같은 실릴 보호 그룹을 사용하여 보호될 수 있다.

[0398] 화학식 (IXA)의 화합물을 통한 경로가 사용되는 경우, 화학식 (VIII)의 화합물은 적합하게는  $R^{23}$ 이 아릴에 의해

임의로 치환된  $-O(C_{1-6})$  알킬이거나,  $R^{23} \circ | C(O)OH$ 에 의해 임의로 치환된 아릴이고;  $R^{24}$ 는 H인 것인데, 왜냐하면 이 경우 염화수소 용액과 같은 산을 사용하여 실릴 및 카보닐옥시 보호 그룹을 제거할 수 있기 때문이다.

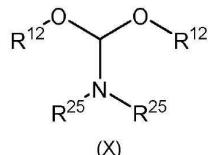
[0399] 일부 경우에, 화학식 (IX)의 화합물을  $N(R^{24})C(O)R^{23} \circ | 1,3\text{-디옥소}-2,3\text{-디하이드로}-1H\text{-이소인돌}-2\text{-일}$ 과 같은 사이클릭 그룹인 화학식 (VIII)의 화합물과 반응시키는 경우, 반응은 개환을 수반할 수 있다. 따라서,  $N(R^{24})C(O)R^{23} \circ | 1,3\text{-디옥소}-2,3\text{-디하이드로}-1H\text{-이소인돌}-2\text{-일}$ 인 화학식 (VIII)의 화합물은  $N(R^{24})C(O)R^{23}$ 이 다음과 같은 화학식 (VII)의 생성물로 이어질 수 있다:



[0400]

[0401] 화학식 (VIII)의 일부 화합물이 공지되어 있다. 예를 들어, 중간체 23 (하기의 실시예 참조)은 US 2015/0018314 A1호에 개시된 경로에 의해 합성될 수 있다.

[0402] 화학식 (VII) 및 (VIII)의 일부 화합물은 화학식 (VII) 및 (VIII)의 다른 화합물로부터 합성될 수 있다. 예를 들어,  $R^1 \circ | C(O)OR^5$ 이고 여기서  $R^5$ 는 H 이외의 것인 화학식 (VIII)의 화합물은 예를 들어 염기, 적합하게는 수산화리튬과 같은 알칼리 금속 수산화물에 의한 가수분해에 의해  $R^1 \circ | C(O)OH$ 인 화합물 (VIII)로 전환될 수 있다.  $R^1 \circ | C(O)OH$ 인 화합물은 화학식 (X)의 화합물과의 반응에 의해  $R^1 \circ | C(O)OR^{12}$ 이고, 여기서  $R^{12}$ 는 H 이외의 것인 화합물로 전환될 수 있다:

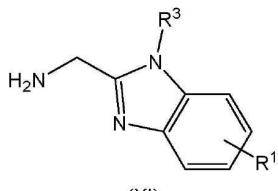


[0403]

[0404] 상기 식에서,  $R^{12}$ 는 H가 아니고  $R^{25}$ 는  $C_{1-4}$  알킬인 것을 제외하고는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0405] 이러한 유형의 전환은 하기 중간체 81의 합성에서 예시된다.

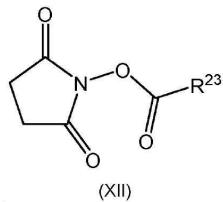
[0406] 화학식 (VIII)의 화합물을 또한 상이한  $R^{23}$  및/또는  $R^{24}$  그룹을 갖는 화학식 (VIII)의 다른 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어,  $R^{23} \circ |$  아릴에 의해 임의로 치환된  $O(C_{1-6})$  알킬이거나,  $R^{23} \circ | C(O)OH$ 에 의해 임의로 치환된 아릴이고;  $R^{24}$ 는 H인 경우, 화학식 (VIII)의 화합물은 예를 들어 디옥산과 같은 용매 중에서 HCl과의 반응에 의해 가수분해되어 화학식 (XI)의 화합물을 생성할 수 있다:



[0407]

[0408] 상기 식에서,  $R^1$  및  $R^3$ 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다. 이는 중간체 78로부터 중간체 79의 합성에 의해 예시된다.

[0409] 화학식 (XI)의 화합물을 예를 들어 화학식 (XII)의 화합물과 반응시켜 재보호함으로써 화학식 (VIII)의 신규 화합물을 수득할 수 있다:



[0410]

[0411] 상기 식에서,  $R^{23}$ 은 화학식 (VII)에 대해 정의된 바와 같다.

[0412]

반응은 트리메틸아민과 같은 염기의 존재하에 극성 유기 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 10 내지 30 °C, 더욱 일반적으로는 15 내지 25 °C의 온도, 전형적으로는 실온에서 수행될 수 있다. 이러한 유형의 공정의 일례는 중간체 79로부터 중간체 80을 합성하는 것이다

[0413]

화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물을 또한 하기 중간체 66, 67, 70, 71, 74, 81, 86, 87, 90, 91, 96, 97, 157 및 159의 제조에 대해 기재된 방법을 사용하여 화학식 (VII) 및 V(III)의 다른 화합물로부터 합성될 수 있다.

[0414]

따라서, 예를 들어  $R^1$ 이 할로, 특히 브로모인 화학식 (VII) 또는 (VIII)의 화합물을 알킬과 반응시켜  $R^1$ 이  $-L^1R^{10}$ 이고 여기서  $L^1$ 은 알키닐렌 그룹을 포함하는 화학식 (VII)의 화합물을 수득할 수 있다. 반응은 구리 (I) 염, 예를 들어 요오드화구리 (I)로 촉매화될 수 있다. 이에 대해서는 중간체 66의 합성에서 설명된다.

[0415]

$R^1$ 이 할로, 특히 브로모인 화학식 (VII) 또는 (VIII)의 화합물은 또한 화학식 (XX)의 화합물과 반응될 수 있다:

[0416]



[0417]

상기 식에서,  $R^{1a}$ 는 할로가 아닌 것을 제외하고  $R^1$ 에 대해 상기 정의된 바와 같고  $X^2$ 는 유기 보란 그룹, 예를 들어 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일이다. 이러한 유형의 반응은 중간체 70 및 74의 제조에 사용된다.

[0418]

$R^1$ 이  $-L^1R^{10}$ 이고 여기서  $L^1$ 은 알케닐렌, 알키닐렌 또는 부분적으로 포화된 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분을 포함하는 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물을 적합하게는 촉매적 수소화에 의해 환원시켜  $L^1$ 이 알킬렌 또는 포화된 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분을 포함하는 화학식 (VII)의 화합물을 제공할 수 있다. 이의 예는 하기 중간체 67 및 71의 합성에 예시된다.

[0419]

$R^1$ 이 C(O)OH인 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물을 에스테르화하여  $R^1$ 이 C(O)OR<sup>12</sup>이고 여기서 R<sup>12</sup>는 상기 정의된 바와 같되 H는 아닌 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물을 제공할 수 있다. 이의 일례는 중간체 81의 제조이며, 여기서는 카복실산 유도체 중간체 80이 1,1-디-tert-부톡시-N,N-디메틸메탄아민과 반응된다.

[0420]

$R^1$  또는  $R^3$  (화학식 (VIII)의 화합물에 대하여)이  $R^{12}$  또는  $R^7$ 이 H 이외의 것인  $-C(O)OR^{12}$  또는  $-C(O)OR^7$  그룹; 또는  $-C(O)N(R^7)R^8$  그룹을 포함하는 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물은 가수분해에 의해  $R^1$  또는  $R^3$ 이  $-C(O)OH$  그룹을 포함하는 화합물로 전환시킬 수 있다. 일부 경우, 예를 들어 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 염기를 사용한 염기 가수분해를 사용할 수 있다. 다르게는, 가수분해는 염산과 같은 산을 사용하는 산 가수분해일 수 있다. 이는  $R^{12}$  또는  $R^7$  그룹이 tert-부틸과 같은 알킬 그룹인 경우에 특히 적합하다.

[0421]

$R^1$ 이 C(O)OH인 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물을 적절한 아민 또는 암모늄 염과 반응시켜  $R^1$ 이  $-C(O)NR^{12}R^{13}\circ$ 고, 여기서  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 상기 정의된 바와 같거나, 또는  $R^1$ 이  $-L^1R^{10}$ 이고, 여기서  $L^1$ 은

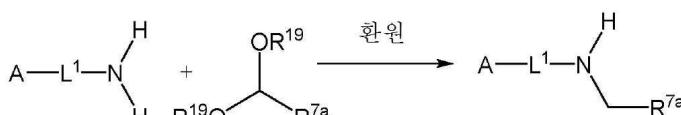
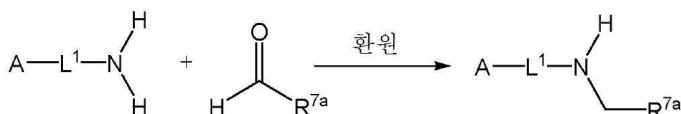
[0422]

$-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$  또는  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ;

[0423] 특히  $-C(O)N(R^7)Z^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2$  또는  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -인 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0424]  $R^1$ 이  $-L^1R^{10}$ 이고, 여기서  $R^{10}$ 은  $-N(R^7)-C(O)OR^8$ 인 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물을 가수분해, 예를 들어 디옥산과 같은 용매 중에서 염산을 사용하여 산 가수분해시켜  $R^1$ 이  $-L^1R^{10}$ 이고, 여기서  $R^{10}$ 은  $-NH^2$ 인 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 이것의 일례는 중간체 86의 합성이다.

[0425] 이들 화합물은 다시  $R^{10}$ 이  $N(H)R^7$  또는  $N(R^7)R^8$ 이고, 여기서  $R^7$ 은  $CH_2-R^{7a}$ 이고  $R^8$ 은  $CH_2-R^{8a}$ 이며, 각각의  $R^{7a}$  및  $R^{8a}$ 는 독립적으로 H 및 하나 이상의 할로 또는 OH 그룹 또는 보호된 OH 그룹에 의해 임의로 치환된  $C_{1-11}$  알킬로부터 선택되는 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물로 전환될 수 있다. 전환은 하기에 나타낸 알데히드 또는 아세탈과 함께 하이드라이드, 예를 들어 나트륨 시아노보로하이드라이드와 같은 환원제를 사용하는 환원적 아미노화에 의해 달성될 수 있다:



[0426]

상기 식에서,

[0427]

$L^1$ 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0428]

$R^7$ 은  $-CH_2R^{7a}$ 이고, 여기서  $R^{7a}$ 는 H 또는 하나 이상의 할로 또는 OH 그룹에 의해 임의로 치환된  $C_{1-11}$  알킬이고;

[0429]

$R^{19}$ 은  $C_{1-12}$  알킬이고;

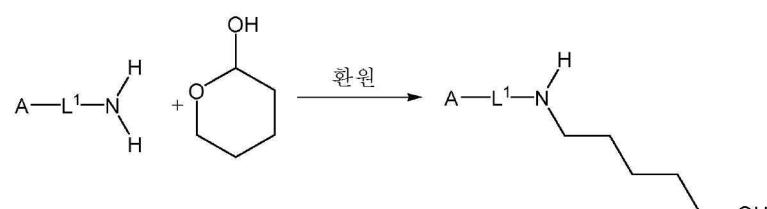
[0430]

A는 다음과 같이  $R^1$ 을 포함하지 않는 화학식 (VII) 또는 (VIII)의 화합물의 단편이다:



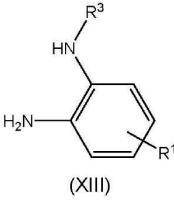
[0431]

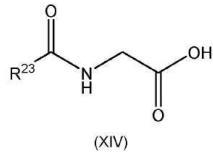
다른 경우, 알데히드 또는 아세탈 대신에 사이클릭 헤미아세탈이 사용될 수 있다. 하기 반응식은 6-원 헤미아세탈을 사용하여  $R^1$ 이  $L^1-NHR^7$ 이고, 여기서  $R^7$ 은  $(CH_2)_4CH_2OH$ 인 화합물을 수득하는 일례를 나타낸다:



[0432]

상기 식에서, A 및  $L^1$ 은 상기 정의된 바와 같다.

- [0436] 과량의 알데히드, 아세탈 또는 사이클릭 헤미아세탈이 사용되는 경우, 아민 수소 원자 둘 모두가 대체될 것이다. 일부 경우에는, 상이한 알데히드, 아세탈 또는 헤미아세탈과 연속적으로 반응하여  $R^7$  및  $R^8$ 이 상이한 화합물을 생성하는 것이 가능할 수 있다.
- [0437] 보다 적합하게는 화학식 (VII) 또는 (VIII)의 이들 생성물 화합물에서,  $R^{7a}$  및  $R^{8a}$ 는 둘 다 하나 이상의 할로 또는 OH 또는 보호된 OH 그룹에 의해 임의로 치환된  $C_{1-11}$  알킬이고; 가장 적합하게는 각각의  $R^7$  및  $R^8$ 은  $CH_2[CH(OH)]_4CH_2OH$ 이고, 여기에서 OH 그룹은 임의로 예를 들어 벤질리덴 아세탈과 같은 아세탈로서 보호된다.
- [0438] 이러한 유형의 반응의 예는 중간체 86의 중간체 87로의 전환 및 중간체 90의 중간체 91로의 전환을 포함한다.
- [0439] 유사하게,  $R^1$ 이  $-L^1R^{10}$ 인 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물;
- [0440] 유사하게,  $L^1$ 이 환 질소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 연결된 부분  $Q^1$ ,  $Q^2$  또는  $Q^3$ 을 포함하고 여기서  $R^{10}$ 은  $C(O)OR^7$ 인 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물은 예를 들어 디옥산과 같은 용매 중에서 염산을 사용하는 산 가수분해와 같은 가수분해에 의해  $R^{10}$ 이 H인 화합물로 전환될 수 있다.
- [0441] 이러한 유형의 반응의 예는 중간체 95로부터 중간체 96을 제조하는 것이다.
- [0442]  $L^1$ 이 환 질소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 연결된 부분  $Q^1$ ,  $Q^2$  또는  $Q^3$ 을 포함하고 여기서  $R^{10}$ 은 H인 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물은  $R^1$ 이  $L^1NH_2$ 인 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물을  $R^1$ 이  $L^1N(R^7)R^8$ 이고, 여기서  $R^7$ 은  $CH_2-R^{7a}$ 이고,  $R^8$ 은  $CH_2-R^{8a}$ 이며, 각각의  $R^{7a}$  및  $R^{8a}$ 는 H 및 하나 이상의 할로 또는 OH 그룹에 의해 임의로 치환된  $C_{1-11}$  알킬로부터 독립적으로 선택된 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물로 전환시키는 것에 대해 상기 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 알데히드, 아세탈 또는 사이클릭 헤미아세탈 등가화합물과 환원적 아미노화함으로써  $Q^1$ ,  $Q^2$  또는  $Q^3$  부분이  $Z^1$ ,  $Z^2$  또는  $Z^3$  부분에 연결되고, 여기서  $Z^1$ ,  $Z^2$  또는  $Z^3$ 은 하나 이상의 할로, OH,  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(O)OR^{15}$  또는  $NR^{15}R^{16}$ 에 의해 임의로 치환된  $CH_2-C_{1-11}$  알킬렌,  $CH_2-C_{2-11}$  알케닐렌,  $CH_2-C_{2-11}$  알키닐렌이며; 각각의  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 독립적으로 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;  $R^{10}$ 은 H인 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0443] 보다 적합하게 화학식 (VII) 또는 (VIII)의 이들 생성물 화합물에서,  $Z^1$ ,  $Z^2$  또는  $Z^3$ 은 하나 이상의 할로 또는 OH 그룹에 의해 임의로 치환된  $CH_2-C_{1-11}$  알킬이고; 가장 적합하게는  $CH_2[CH(OH)]_4CH_2OH$ 이고, 여기에서 OH 그룹은 임의로 예를 들어 벤질리덴 아세탈과 같은 아세탈로서 보호된다.
- [0444] 이 방법의 일례가 중간체 97의 제조에 나타나 있다.
- [0445]  $R^1$ 이  $L^1R^{10}$ 이고 여기서  $R^{10}$ 은  $NH_2$ 인 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물은 카복스이미드아미드 또는 그의 염, 예를 들어 1,2,4-트리아졸 카복스이미드아미드 하이드로클로라이드와의 반응에 의해  $R^{10}$ 이  $-NHC(=NR^9)N(R^8)_2$ 인 화합물로 전환될 수 있다.
- [0446] 화학식 (VIII)의 화합물은 또한 화학식 (XIII)의 화합물을 화학식 (XIV)의 화합물과 반응시켜 제조될 수 있다:
- 
  
(XIII)



[0448]

상기 식에서,

[0449]

 $R^1$  및  $R^3$ 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0450]

 $R^{23}$ 은 화학식 (VII)에 대해 정의한 바와 같다.

[0451]

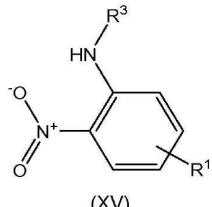
반응은 적합하게는 염기, 전형적으로 비친핵성 염기, 예를 들어 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) 또는 트리에틸아민과 같은 아민 및 웨티드 커플링제, 예를 들어 HATU, TBTU, HBTU 또는 EDC와 HOAt 또는 HOEt의 조합물의 존재하에 수행된다. 반응은 적합하게는 약 10 내지 30 °C, 일반적으로 15 내지 25 °C, 예를 들어 실온의 온도에서 수행된다. 적합한 반응 용매는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF)와 같은 유기 용매를 포함한다.

[0452]

화학식 (XIII) 및 (XIV)의 화합물은 공지되어 있고 용이하게 입수 가능하거나 당업자에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

[0453]

대안적으로, 화학식 (XIII)의 화합물은 화학식 (XV)의 화합물로부터 적합하게는 팔라듐 촉매를 사용한 촉매적 수소화에 의해 제조될 수 있다:



[0454]

상기 식에서,  $R^1$  및  $R^3$ 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0455]

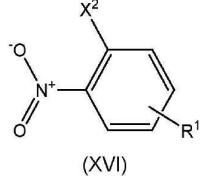
수소화는 적합하게는 1 기압 및 약 10 내지 30 °C, 일반적으로 15 내지 25 °C, 예를 들어 실온의 온도에서 수행된다.

[0456]

화학식 (XIII)의 생성물은 추가의 단리 또는 정제 단계없이 상기한 바와 같이 화학식 (XIV)의 화합물과 직접 반응시킬 수 있다.

[0457]

화학식 (XV)의 화합물은 화학식 (XVI)의 화합물을 화학식 (XVII)의 화합물과 반응시켜 제조될 수 있다:



[0458]

 $R^3\text{-NH}_2$ 

(XVII)

[0459]

상기 식에서,  $R^1$  및  $R^3$ 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고,  $X^2$ 는 이탈 그룹, 특히 클로로 또는 플루오로와 같은 할로 그룹이다.

[0460]

반응은 적합하게는 압력하에, 약 30 내지 70 °C, 보다 일반적으로 약 40 내지 60 °C, 전형적으로 약 50 °C의 온도 및 테트라하이드로푸란과 같은 유기 용매 중에서 수행된다.

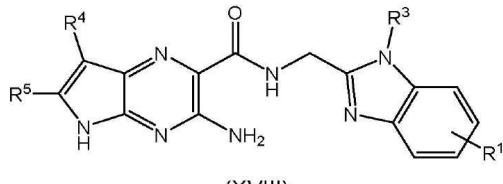
[0461]

화학식 (XVI) 및 (XVII)의 화합물은 공지되어 있고 용이하게 입수 가능하거나 당업자에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

[0462]

화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 또 다른 방법은 화학식 (XVIII)의 화합물을 화학식 (VIII)의 화합물과 화학

식 (IX) 또는 (IXA)의 화합물의 반응에 대해 상기 기재된 것과 유사한 조건하에서 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IX) 또는 (IXA)의 화합물과 반응시키는 것이다:



(XVIII)

[0466]

[0467] 상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0468]

화학식 (I)의 화합물은 또한 예를 들어 하기 실시예 10, 27 내지 33, 35 내지 42 및 47 내지 62에 기재된 방법을 사용하여 화학식 (I)의 다른 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 화학식 (VI) 및 (VIII)의 화합물을 화학식 (VI) 및 (VIII)의 다른 화합물로 전환시키는 방법이 또한 화학식 (I)의 화합물에 적용될 수 있으며, 그 반대의 경우도 가능하다.

[0469]

따라서, 예를 들어, R<sup>3</sup>이 -C(O)OR<sup>7</sup> 그룹을 포함하고, 여기서 R<sup>7</sup>은 H 이외의 것 또는 -C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup> 그룹인 화학식 (I)의 화합물은 가수분해에 의해 R<sup>3</sup>이 -C(O)OH 또는 -C(O)O<sup>-</sup>인 화합물로 전환시킬 수 있다. 일부 경우, 가수분해는 예를 들어, 실시예 10에 나타낸 바와 같이 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 염기를 사용한 염기 가수분해일 수 있다. 대안적으로, 예를 들어 염산을 사용한 산 가수분해를 사용할 수 있다.

[0470]

R<sup>1</sup>이 L<sup>1</sup>R<sup>10</sup>이고, 여기서 R<sup>10</sup>은 -N(R<sup>7</sup>)-C(O)OR<sup>8</sup>인 화학식 (I)의 화합물은 가수분해, 예를 들어 디옥산과 같은 용매 중에서 염산을 사용하는 산 가수분해에 의해 R<sup>1</sup>이 L<sup>1</sup>R<sup>10</sup>이고 여기서 R<sup>10</sup>은 -NHR<sup>7</sup>인 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다. 적합하게는, R<sup>7</sup>은 H이고, 따라서 화학식 (I)의 생성물 화합물에서 R<sup>10</sup>은 NH<sub>2</sub>이다. 이는 실시예 27 내지 29, 39, 41 및 42에 설명되어 있다.

[0471]

R<sup>1</sup>이 LR<sup>10</sup>이고, 여기서 L<sup>1</sup>은 환 질소 원자를 통해 R<sup>10</sup>에 연결된 부분 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> 또는 Q<sup>3</sup>을 포함하고 여기서 R<sup>10</sup>은 C(O)OR<sup>7</sup>인 화학식 (I)의 화합물은 유사한 방법, 즉 가수분해, 예를 들어 디옥산과 같은 용매 중에서 염산을 사용하는 산 가수분해에 의해 R<sup>10</sup>이 H인 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다. 이는 실시예 30, 31 및 40에 설명되어 있다.

[0472]

차례로 R<sup>1</sup>이 LR<sup>10</sup>이고, 여기서 R<sup>10</sup>은 NH<sub>2</sub>인 화학식 (I)의 화합물은 R<sup>10</sup>이 N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>이고, 여기서 R<sup>7</sup>은 CH<sub>2</sub>-R<sup>7a</sup>이고 R<sup>8</sup>은 CH<sub>2</sub>-R<sup>8a</sup>이고, R<sup>7a</sup> 및 R<sup>8a</sup> 중 하나는 하나 이상의 할로 또는 OH 그룹에 의해 임의로 치환된 C<sub>1-11</sub> 알킬이고; R<sup>7a</sup> 및 R<sup>8a</sup> 중 다른 하나는 H 또는 하나 이상의 할로 또는 OH 그룹에 의해 임의로 치환된 C<sub>1-11</sub> 알킬인 화합물 (I)의 화합물로 전환될 수 있다. 유사하게, R<sup>1</sup>이 LR<sup>10</sup>이고, L<sup>1</sup>은 환 질소 원자를 통해 R<sup>10</sup>에 연결된 부분 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> 또는 Q<sup>3</sup>을 포함하며 여기서 R<sup>10</sup>은 H인 화학식 (I)의 화합물은 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> 또는 Q<sup>3</sup>이 환 질소 원자를 통해 Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> 또는 Z<sup>3</sup> 부분에 연결되고, 여기서 Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> 또는 Z<sup>3</sup>은 하나 이상의 할로 또는 OH 그룹에 의해 임의로 치환된 CH<sub>2</sub>-C<sub>1-11</sub> 알킬이고; R<sup>10</sup>은 H인 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다. 이를 전환은 화학식 (VII) 및 (VIII)의 화합물에 대해 상기 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 알데히드, 아세탈 또는 사이클릭 헤미아세탈 등가 화합물(hemiacetal equivalent compound)과의 환원적 아미노화에 의해 달성될 수 있다. 이러한 유형의 반응의 예는 다음의 방법을 포함한다:

[0473]

L<sup>1</sup>이 부분 -Z<sup>1</sup>-이고 R<sup>10</sup>은 NH<sub>2</sub>인 실시예 29의 화합물을 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스와 반응시켜 R<sup>10</sup>이 -N{CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>OH}<sub>2</sub>인 생성물을 제공하는 실시예 45; 및

[0474]

L<sup>1</sup>이 부분 -Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>-이고, 여기서 Q<sup>2</sup>는 환 질소 원자를 통해 R<sup>10</sup>에 연결되고 R<sup>10</sup>은 H인 실시예 31의 화합물을 4,6-

O-벤질리텐-D-글루코파라노스와 반응시켜  $L^1$ 이  $Q^1Q^2Z^1$ 이고, 여기서  $Z^1$ 은  $CH_2[CH(OH)]_4-CH_2O-$ 이며  $R^{10}$ 은 H인 생성물을 제공하는 실시예 47.

[0475]  $R^1$ 이  $L^1R^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $NH_2$ 인 화합물은 카복스이미드아미드 또는 그의 염, 예를 들어 1,2,4-트리아졸카복스이미드 아미드 하이드로클로라이드와의 반응에 의해  $R^{10}$ 이  $-NHC(=NR^9)N(R^8)_2$ 인 화합물로 전환될 수 있다. 이 과정은 실시예 32 및 33에 나타나 있다.

[0476]  $R^1$ 이  $C(O)OH$ 인 화합물은 적절한 아민 또는 암모늄 염과 반응시킴으로써  $R^1$ 이  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 이고, 여기서  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 상기 정의된 바와 같거나, 또는  $R^1$ 이  $-L^1R^{10}$ 이고, 여기서

[0477]  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^2Z^2N(R^8)Z^3-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ ,  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^2Q^3Z^2-$ 거나; 또는

[0478]  $L^1$ 은  $-C(O)Q^1-$ ,  $-C(O)Q^1Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2-$ ,  $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$ ,  $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$  또는  $-C(O)Q^1NR(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ 이고; 여기서  $Q^1$ 은 환 질소 원자를 통해  $-C(O)$  부분에 연결된 혜테로사이클릴 환인 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0479] 적합하게는, 반응은 커플링 시약의 존재하에 염기성 조건하에 수행된다. 염기성 조건은 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) 또는 트리메틸아민과 같은 비친핵성 염기에 의해 공급될 수 있다. 적합한 커플링제는 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), N,N,N',N'-테트라메틸-0-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU) 또는 1-에틸 3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (EDC)와 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (HOAt) 또는 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt)의 조합물을 포함한다.

[0480] 이러한 유형의 반응은 실시예 35 내지 38, 48 내지 60, 65 및 66에 설명되어 있다.

[0481] 실시예 35와 같은 본 발명의 일부 화합물에서,  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Z^1$ 이고, 여기서  $R^7$ 은 H이고,  $Z^1$ 은 상기 정의된 바와 같고;  $R^{10}$ 은  $-N(R^7)-C(O)OR^8$ 이고;  $R^7$ 은 H이고,  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0482] 실시예 36과 같은 본 발명의 일부 화합물에서,  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Q^1$ 이고, 여기서  $R^7$ 은 H이고,  $Q^1$ 은 환 질소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 연결된 혜테로사이클릴이고;  $R^{10}$ 은  $-C(O)OR^7$ 이고; 여기서  $R^7$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0483] 실시예 37과 같은 본 발명의 일부 화합물에서,  $L^1$ 은  $-C(O)Q^1$ 이고, 여기서  $Q^1$ 은 환 질소 원자를 통해 C(O)에 연결되고 환 탄소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 연결된 혜테로사이클릴이고;  $R^{10}$ 은  $-N(R^7)-C(O)OR^8$ 이고;  $R^7$ 은 H이고,  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0484] 실시예 38과 같은 본 발명의 일부 화합물에서,  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$ 이고, 여기서  $R^7$ 은 H이고,  $Z^1$ 은 상기 정의된 바와 같고,  $Q^1$ 은 환 탄소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 연결된 혜테로사이클릴이고;  $R^{10}$ 은  $-N(R^7)-C(O)OR^8$ 이고;  $R^7$ 은 H이고,  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0485] 실시예 48, 57 및 58과 같은 본 발명의 일부 화합물에서,  $L^1$ 은  $C(O)N(R^7)Z^1$ 이고, 여기서  $R^7$ 은 H 또는 메틸이고,  $Z^1$ 은 상기 정의된 바와 같고;  $R^{10}$ 은  $N(R^7)R^8$ 이고, 여기서  $R^7$  및  $R^8$ 은 하나 이상의 OH 그룹에 의해 치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬이다.

[0486] 실시예 49와 같은 본 발명의 일부 화합물에서,  $L^1$ 은  $C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ 이고, 여기서  $R^7$ 은 H이고,  $Q^1$ 은 환 탄소 원자를

통해  $-C(O)N(R^7)$ -에 연결되고 환 질소를 통해  $Z^1$ 에 연결되고,  $Z^1$ 은 하나 이상의 OH로 치환된  $C_{1-12}$  알킬렌이고;  $R^{10}$ 은 H이다.

[0487] 실시예 50, 53, 54, 65 및 66과 같은 본 발명의 일부 화합물에서,  $L^1$ 은  $C(O)Q^1$ 이고, 여기서  $Q^1$ 은 환 질소 원자를 통해  $C(O)$ 에 연결되고;  $R^{10}$ 은  $N(R^7)R^8$ 이고, 여기서  $R^7$  및  $R^8$ 은 둘 다 하나 이상의 OH 그룹으로 치환된  $C_{1-12}$  알킬이다.

[0488] 실시예 51과 같은 본 발명의 일부 화합물에서,  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ 이고, 여기서  $R^7$ 은 H이고;  $Z^1$ 은 상기 정의된 바와 같고,  $Q^1$ 은 환 탄소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 연결되고,  $R^{10}$ 은  $N(R^7)R^8$ 이고, 여기서  $R^7$  및  $R^8$ 은 둘 다 하나 이상의 OH 그룹으로 치환된  $C_{1-12}$  알킬이다.

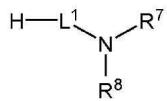
[0489] 실시예 52와 같은 본 발명의 일부 화합물에서,  $L^1$ 은  $-C(O)Q^1Z^1-$ 이고, 여기서  $Q^1$ 은 환 질소 원자를 통해  $C(O)$  부분에 연결되고,  $Z^1$ 은 상기 정의된 바와 같고;  $R^{10}$ 은  $N(R^7)R^8$ 이고, 여기서  $R^7$  및  $R^8$ 은 둘 다 하나 이상의 OH 그룹으로 치환된  $C_{1-12}$  알킬이다.

[0490] 실시예 55 및 56과 같은 본 발명의 일부 화합물에서  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Q^1-$ 이고, 여기서  $R^7$ 은 H이고,  $Q^1$ 은 환 탄소를 통해  $-C(O)N(R^7)$ -에 연결되고 환 질소 원자를 통해  $R^{10}$ 에 연결되고;  $R^{10}$ 은  $N(R^7)R^8$ 이고, 여기서  $R^7$  및  $R^8$ 은 둘 다 하나 이상의 OH 그룹으로 치환된  $C_{1-12}$  알킬이다.

[0491] 실시예 59와 같은 본 발명의 일부 화합물에서,  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 이고, 여기서  $R^7$ 은 H이고,  $Z^1$ ,  $n$  및  $Z^2$ 는 상기 정의된 바와 같고;  $R^{10}$ 은  $N(R^7)R^8$ 이고, 여기서  $R^7$  및  $R^8$ 은 둘 다 하나 이상의 OH 그룹으로 치환된  $C_{1-12}$  알킬이다.

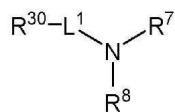
[0492] 실시예 60과 같은 본 발명의 일부 화합물에서  $L^1$ 은  $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 이고, 여기서  $R^7$ 은 H이고,  $Z^1$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$  및  $Z^2$ 는 상기 정의된 바와 같고;  $R^{10}$ 은  $N(R^7)R^8$ 이고, 여기서  $R^7$  및  $R^8$ 은 둘 다 하나 이상의 OH 그룹으로 치환된  $C_{1-12}$  알킬이다.

[0493]  $R^1$ 이  $C(O)OH$ 인 화학식 (I), (VII) 또는 (VIII)의 화합물과 반응하는 아민 또는 암모늄 염은 하기에 기재되어 있다. 예를 들어, 화학식 (XXX)의 아민은 화학식 (XXXI)의 보호된 화합물로부터 제조될 수 있다:



(XXX)

(여기서,  $R^7$  및  $R^8$ 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고,  $L^1$ 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고  $Z^1$  부분의 아민 또는  $Q^1$  부분의 환 질소 원자를 통해 H에 연결되고);



(XXXI)

(여기서,  $R^7$  및  $R^8$ 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고,  $L^1$ 은 화학식 (XXX)에 대해 정의된 바와 같고  $R^{30}$ 은 플루오레닐메틸옥시카보닐 (Fmoc), 부틸옥시카보닐 (Boc) 또는 벤질옥시카보닐 (Cbz)과 같은 아민 보호 그룹이다). 탈보호는  $R^{30}$ 이 Cbz인 화합물에 대해 수소화에 의해 또는  $R^{30}$ 이 Boc 또는 Cbz와 같은 보호 그룹인 경우 염산 또는 하이드로브롬산과 같은 산과의 반응에 의해 또는  $R^{30}$ 이 Fmoc와 같은 보호 그룹인 경우 모르폴린 또는 피페리딘과 같은 약 염기와의 반응에 의할 수 있다.

[0496]  $R^7$  및/또는  $R^8$ 이  $-CH_2[CH(OH)]_4CH_2OH$  그룹인 경우, 이는 화학식 (XXXI)의 화합물에서, 예를 들어 벤질리텐 아세

탈로서 보호될 수 있다.

[0497]  $R^7$  및/또는  $R^8$ 이 벤질리덴 아세탈로서 보호된  $-CH_2[CH(OH)]_4CH_2OH$  그룹인 화학식 (XXXI)의 아민을 화학식 (VII) 또는 (VIII)의 화합물과 반응시킬 수 있다. 생성물에서, 보호 그룹  $R^{23}$ 이 Boc와 같은 산 불안정성 그룹인 경우, 보호 그룹  $R^{23}$  및 벤질리덴 아세탈 보호 그룹은 산을 사용하여 동시에 제거될 수 있다. 그러나, 일부 경우에는  $R^{23}$  그룹이 수소화에 의해 제거되고 이어서 벤질리덴 아세탈이 산 처리로 제거되는 2 단계 탈보호 과정이 사용될 수 있다. 보호 그룹  $R^{23}$ 이 Fmoc와 같은 그룹인 경우에는, 상기한 바와 같은 염기 처리로 제거할 수 있다. 벤질리덴 아세탈 보호 그룹의 제거를 위해서는 산 처리가 요구될 것이다.

[0498] 화학식 (I), (VII) 또는 (VIII)의 화합물을 화학식 (I), (VII) 또는 (VIII)의 다른 화합물로 전환시키기 위해 이들 화합물과의 반응에 사용될 수 있는 다른 중간체의 제조에 대해서는 후술된다.

[0499] 화학식 (I)의 화합물은 ENaC 차단제이며, 따라서 호흡기 질환 및 병태의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0500] 따라서, 본 발명의 추가의 측면에서, 의약에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0501] 적합하게는, 화학식 (I)의 화합물은 ENaC에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다.

[0502] · 호흡기 질환 및 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물,

[0503] · 피부 병태 또는 안(ocular) 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물이 또한 제공된다.

[0504] 본 발명은 또한,

[0505] · 호흡기 질환 및 병태의 치료 또는 예방용 약제의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물의 용도,

[0506] · 피부 병태 또는 안 병태의 치료 또는 예방용 약제의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공한다.

[0507] · 호흡기 질환 및 병태의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 호흡기 질환 및 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법,

[0508] · 피부 병태 및 안 병태의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 피부 병태 및 안 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법이 또한 제공된다.

[0509] 화학식 (I)의 화합물에 의해 치료될 수 있는 호흡기 질환 및 병태는 낭포성 섬유증, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 만성 기관지염, 폐기종, 비낭포성 섬유증 기관지 확장증을 포함한 기관지 확장증, 천식 및 원발성 섬모운동 이상증을 포함한다.

[0510] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 피부 병태는 건선, 아토피성 피부염 및 어린선(ichthyosis)을 포함한다.

[0511] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 안 병태는 안구 건조 질환을 포함한다.

[0512] 본 발명의 화합물은 우수한 ENaC 차단 활성을 갖는다. 이들은 폐에서의 체류 시간이 길기 때문에 특히 호흡기 질환의 치료에 적합하다. 또한, 생체 내 실험은 본 발명의 화합물로 치료하는 것이 점액섬모 제거율을 상당히 증가시키는 것으로 나타났다.

[0513] 치료될 환자는 적합하게는 포유동물, 보다 적합하게는 인간이다.

[0514] 화학식 (I)의 화합물은 약학 조성물로 투여될 수 있고, 따라서 본 발명의 추가 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 치료 또는 예방되는 질환 또는 병태에 적절하거나 권장할만하다고 여겨지면 다른 약리학적 활성 물질도 또한 존재할 수 있다.

[0515] 담체 또는 복수의 담체가 존재하는 경우, 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 양립할 수 있고 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 수용가능해야 한다.

[0516] 제형은 경구, 직장, 비강, 기관지 (흡입), 국소 (피부, 경피, 점안, 구강 및 설하 포함), 질 또는 비경구 (폐하, 근육 내, 정맥 내 및 피내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함하며, 제약 분야에서 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

- [0517] 투여 경로는 치료될 상태에 좌우되지만, 바람직한 조성물은 경구, 비강, 기관지 또는 국소 투여용으로 제형화된다.
- [0518] 조성물은 상기 정의된 활성제를 담체와 결합시킴으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 제형은 활성제를 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 이 둘 다와 균일하고 친밀하게 결합시킨 후, 필요하다면 생성물을 성형함으로써 제조된다. 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 약학적으로 허용되는 담체 또는 비히클과 결합 또는 조합하여 포함하는 약학 조성물을 제조하는 방법에 까지 미친다.
- [0519] 본 발명에서 경구 투여용 제형은 소정량의 활성제를 각각 함유하는 캡슐, 사세 또는 정제와 같은 분리된 단위; 분말 또는 과립; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 활성제의 용액 또는 혼탁액; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼; 또는 볼러스 등으로서 존재할 수 있다.
- [0520] 경구 투여용 조성물 (예를 들어, 정제 및 캡슐제)에 있어서, 용어 "허용되는 담체"는 통상의 부형제, 예를 들어 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트, 폴리비닐피롤리돈 (포비돈), 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 수크로오스 및 전분과 같은 결합제; 옥수수 전분, 젤라틴, 락토오스, 수크로오스, 미정질 셀룰로오스, 카올린, 만니톨, 인산이칼슘, 염화나트륨 및 알긴산과 같은 충전제 및 담체; 및 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아레이트 및 다른 금속 스테아레이트, 글리세롤 스테아레이트, 스테아르산, 실리콘 유체, 탈크 왁스, 오일 및 콜로이드성 실리카와 같은 윤활제 등의 비히클을 포함한다. 페퍼민트, 윈터그린유, 체리 향료 등의 향미제도 사용할 수 있다. 투약 형태를 쉽게 식별할 수 있도록 착색제를 첨가하는 것이 바람직할 수 있다. 정제는 또한 당업계에 공지된 방법으로 코팅될 수 있다.
- [0521] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성제를 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말화 화합물을 혼합물을 적절한 기계에서 성형하여 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅되거나 분할될 수 있으며 활성제의 서방출 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.
- [0522] 경구 투여에 적합한 다른 제형은 향미 기제, 통상 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 활성제를 포함하는 로젠지; 불활성 기제, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아 중에 활성제를 포함하는 사탕형 알약; 및 적합한 액체 담체 중에 활성제를 포함하는 구강 세정제를 포함한다.
- [0523] 보다 적합하게는, 화학식 (I)의 화합물은 폐, 눈 또는 피부에 국소 투여된다. 따라서, 본 발명에 따라, 하나 이상의 국소적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 임의로 조합하여 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0524] 피부에의 국소 도포를 위해, 화학식 (I)의 화합물은 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 혼탁액 등으로 구성될 수 있다. 약물에 사용될 수 있는 크림 또는 연고 제제는 당업계에 공지된, 예를 들어 영국 약전 (British Pharmacopoeia)과 같은 의약품의 표준 텍스트북에 설명된 바와 같은 통상적인 제형이다.
- [0525] 폐로의 국소 투여는 에어로졸 제형의 사용에 의해 달성될 수 있다. 에어로졸 제형은 전형적으로 클로로플루오로 카본 (CFC) 또는 하이드로플루오로카본 (HFC)과 같은 적절한 에어로졸 추진제에 혼탁되거나 용해된 활성 성분을 포함한다. 적합한 CFC 추진제는 트리클로로모노플루오로메탄 (추진제 11), 디클로로데트라플루오로메탄 (추진제 114) 및 디클로로디플루오로메탄 (추진제 12)을 포함한다. 적합한 HFC 추진제는 테트라플루오로에탄 (HFC-134a) 및 헵타플루오로프로판 (HFC-227)을 포함한다. 추진제는 전형적으로 총 흡입 조성물의 40 내지 99.5 중량%, 예를 들어 40 내지 90 중량%를 구성한다. 제형은 공-용매 (예: 에탄올) 및 계면활성제 (예: 레시틴, 소르비탄 트리올레이트 등)를 포함한 부형제를 포함할 수 있다. 다른 가능한 부형제는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 글리세린 등을 포함한다. 에어로졸 제형은 캐尼斯터 내에 포장되고, 적절한 투여량은 계량 벨브 (예를 들어, Bespak, Valois 또는 3M에 의해 공급되거나 Aptar, Coster 또는 Vari에 의해 공급됨)에 의해 전달된다.
- [0526] 폐로의 국소 투여는 또한 수용액 또는 혼탁액과 같은 비가압 제형의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이들은 네뷸라이저 (nebuliser), 예를 들어 손에 들고 다니는 휴대용 또는 가정용 또는 병원용 (예: 휴대용이 아닌)의 것을 사용하여 투여될 수 있다. 제형은 물, 완충제, 등장성 조절제, pH 조절제, 계면활성제 및 공-용매와 같은 부형제를 포함할 수 있다. 혼탁액 액체 및 에어로졸 제형 (가압 또는 비가압 모두)는 전형적으로 예를 들어 0.5 내지 10  $\mu\text{m}$ , 예를 들면 약 1 내지 5  $\mu\text{m}$ 의 D<sub>50</sub>을 갖는 미분 형태의 본 발명의 화합물을 함유할 것이다. 입도 분포는 D<sub>10</sub>, D<sub>50</sub> 및 D<sub>90</sub> 값을 사용하여 나타낼 수 있다. 입도 분포의 D<sub>50</sub> 중간값은 분포를 절반으로 나누는 미크론의 입자

크기로 정의된다. 레이저 회절에서 얻은 측정은 부피 분포로 보다 정확하게 설명되며, 따라서 이 절차를 사용하여 얻은  $D_{50}$  값은  $D_{v50}$  값(부피 분포에 대한 중앙)으로 보다 유의미하게 참조된다. 본원에서 사용되는  $D_v$  값은 레이저 회절을 사용하여 측정된 입도 분포를 지칭한다. 유사하게, 레이저 회절과 관련하여 사용된  $D_{10}$  및  $D_{90}$  값은 각각 분포의 10%가  $D_{10}$  값 아래에 있고, 분포의 90%가  $D_{90}$  값 아래에 있는  $D_{v10}$  및  $D_{v90}$  값을 의미하도록 취해진다.

[0527] 폐로의 국소 투여는 또한 건조 분말 제형의 사용에 의해 달성될 수 있다. 건조 분말 제형은 전형적으로 1 내지 10  $\mu\text{m}$ 의 질량 평균 직경 (MMAD) 또는 0.5 내지 10  $\mu\text{m}$ , 예를 들면 약 1 내지 5  $\mu\text{m}$ 의  $D_{50}$ 을 갖는 미분 형태의 본 개시의 화합물을 함유할 것이다. 미분 형태의 본 발명의 화합물의 분말은 미세화 공정 또는 유사한 크기 축소 공정에 의해 제조될 수 있다. 미세화는 Hosokawa Alpine에 의해 제조된 것과 같은 제트 밀을 사용하여 수행될 수 있다. 생성된 입도 분포는 레이저 회절 (예를 들어, Malvern Mastersizer 2000S 장치)을 사용하여 측정될 수 있다. 제형은 전형적으로 국소적으로 허용되는 희석제, 예컨대 비교적 큰 입자 크기, 예를 들어 50  $\mu\text{m}$  이상, 예컨대 100  $\mu\text{m}$  이상의 질량 평균 직경 (MMAD) 또는 40 내지 150  $\mu\text{m}$ 의  $D_{50}$ 을 갖는 락토오스, 글루코오스 또는 만니톨 (바람직하게는 락토오스)을 함유할 것이다. 본원에 사용된 용어 "락토오스"는  $\alpha$ -락토오스 일수화물,  $\beta$ -락토오스 일수화물,  $\alpha$ -락토오스 무수물,  $\beta$ -락토오스 무수물 및 무정형 락토오스를 비롯한 락토오스 함유 성분을 지칭한다. 락토오스 성분은 미세화, 체질 (sieving), 분쇄, 압축, 응집 또는 분무 건조에 의해 가공될 수 있다. 다양한 형태의 상업적으로 입수가능한 락토오스 형태, 예를 들어 Lactohale<sup>®</sup> (흡입 등급 락토오스, DFE Pharma), InhaLac<sup>®</sup> 70 (건조 분말 흡입기용의 체질된 락토오스, Meggle), Pharmatose<sup>®</sup> (DFE Pharma) 및 Respitose<sup>®</sup> (체질된 흡입 등급 락토오스; DFE Pharma) 제품이 또한 포함된다. 일 실시양태에서, 락토오스 성분은  $\alpha$ -락토오스 일수화물,  $\alpha$ -락토오스 무수물 및 무정형 락토오스로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 락토오스는  $\alpha$ -락토오스 일수화물이다.

[0528] 건조 분말 제형은 또한 다른 부형제를 함유할 수 있다. 따라서, 일 실시양태에서, 본 개시에 따른 건조 분말 제형은 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트를 포함한다. 이러한 제형은 특히 이러한 제형이 락토오스를 또한 함유하는 경우 우수한 화학적 및/또는 물리적 안정성을 가질 수 있다.

[0529] 건조 분말 제형은 전형적으로 건조 분말 흡입기 (DPI) 장치를 사용하여 전달된다. 건조 분말 전달 시스템의 예로는 SPINHALER<sup>®</sup>, DISKHALER<sup>®</sup>, TURBOHALER<sup>®</sup>, DISKUS<sup>®</sup>, SKYEHALER<sup>®</sup>, ACCUHALER<sup>®</sup> 및 CLICKHALER<sup>®</sup>가 있다. 건조 분말 전달 시스템의 추가의 예는 ECLIPSE, NEXT, ROTAHALER, HANDHALER, AEROLISER, CYCLOHALER, BREEZHALER/NEOHALER, MONODOSE, FLOWCAPS, TWINCAPS, X-CAPS, TURBOSPIN, ELPENHALER, MIATHALER, TWISTHALER, NOVOLIZER, PRESSAIR, ELLIPTA, ORIEL 건조 분말 흡입기, MICRODOSE, PULVINAL, EASYHALER, ULTRAHALER, TAIFUN, PULMOJET, OMNIHALER, GYROHALER, TAPER, CONIX, XCELOVAIR 및 PROHALER을 포함한다.

[0530] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 예를 들어 적정 등급의 락토오스를 포함하는 미분된 건조 분말 제형으로 제공된다.

[0531] 따라서, 본 발명의 일 측면으로서, 입상 락토오스와 조합된 미립자 형태의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 마그네슘 스테아레이트를 임의로 포함한다.

[0532] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 DISKUS와 같은 장치에 충전된, 적정 등급의 락토오스 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 미분된 건조 분말 제형으로 제공된다. 적합하게는, 그러한 장치는 다회 투여 장치이고, 예를 들어, 제형은 DISKUS와 같은 다중 단위 투여 장치에서 사용하기 위해 블리스터에 채워진다.

[0533] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 예를 들어 AEROLISER와 같은 단일 투여 장치에서의 사용을 위해 경질 쉘 캡슐에 충전된 적정 등급의 락토오스를 포함하는 미분된 건조 분말 제형으로서 제공된다.

[0534] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 AEROLISER와 같은 단일 투여 장치에 사용하기 위해 경질 쉘 캡슐에 충전된 적정 등급의 락토오스 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 미분된 건조 분말 제형으로서 제공된다.

[0535] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 흡입 투여형에서 사용하기 위한 미세 분말로서 제공되며, 여기서 분말은 제트 밀 미세화 이외의 크기 축소 공정, 예를 들면 분무 건조, 분무 동결, 마이크로유동화, 고압 균질화, 초임계 유체 결정화, 초음파 결정화 또는 이를 방법의 조합, 또는 0.5 내지 10  $\mu\text{m}$ 의 공기역학적 입자 크기를 갖는 미세 입자를 생성하기 위해 사용되는 당업계에 공지된 다른 적합한 입자 형성 방법에 의해 제조된, 0.5 내지

10  $\mu\text{m}$ , 예를 들어 약 1 내지 5  $\mu\text{m}$ 의 D<sub>50</sub>을 갖는 미세 입자이다. 생성된 입도 분포는 레이저 회절 (예를 들어, Malvern Mastersizer 2000S 장치)을 사용하여 측정될 수 있다. 입자는 화합물을 단독으로 또는 처리를 보조할 수 있는 적합한 다른 부형제와 함께 포함할 수 있다. 생성된 미립자는 인간에게 전달하기 위한 최종 제형으로 형성될 수 있거나, 허용되는 투여 형태로 전달을 용이하게 하기 위해 다른 적합한 부형제와 함께 임의로 추가로 제형화될 수 있다.

[0536] 본 발명의 화합물은 또한 직장으로, 예를 들어 좌약 또는 관장제의 형태로 투여될 수 있으며, 이것은 수성 또는 유성 용액뿐만 아니라 혼탁액 및 에멀젼 및 밤포제를 포함한다. 이러한 조성물은 당업자에게 널리 공지된 표준 절차에 따라 제조된다. 예를 들어, 좌약은 활성 성분을 코코아 버터 또는 다른 글리세리드와 같은 통상의 좌약 기제와 혼합하여 제조될 수 있다. 이 경우, 약물은 상온에서는 고체이지만 직장 온도에서 액체로 됨으로써 직장에서 용해되어 약물을 방출할 적당한 비-자극성 부형제와 혼합된다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0537] 일반적으로, 점안제 또는 안연고의 형태로 눈에 국소 투여되도록 의도된 조성물의 경우, 화학식 (I)의 화합물의 총량은 약 0.0001 내지 4.0% (w/w) 미만일 것이다.

[0538] 바람직하게는, 국소 안구 투여를 위해, 화학식 (I)에 따라 투여되는 조성물은 용액, 혼탁액, 에멀젼 및 다른 투여 형태로 제형화될 것이다. 일반적으로 제형의 용이성뿐만 아니라, 감염된 눈에 용액 1 내지 2 방울을 주입함으로써 환자가 그러한 조성물을 쉽게 투여할 수 있다는 점에서 수성 용액이 바람직하다. 그러나, 조성물은 또한 혼탁액, 점성 또는 반점성겔, 또는 다른 유형의 고체 또는 반고체 조성물일 수 있다. 수난용성인 화합물의 경우 혼탁액이 바람직할 수 있다.

[0539] 눈 투여의 대안은 화학식 (I)의 화합물의 용액 또는 혼탁액을 유리체 내에 주사하는 것이다. 또한, 화학식 (I)의 화합물은 안구 임플란트 또는 인서트에 의해 도입될 수도 있다.

[0540] 화학식 (I)에 따라 투여되는 조성물은 또한 등장화제, 완충제, 계면활성제, 안정화 폴리머, 방부제, 공-용매 및 점도 구축제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 다른 성분을 포함할 수 있다. 화학식 (I)의 적합한 약학 조성물은 등장화제 및 완충제와 함께 제형화된 본 발명의 화합물을 포함한다. 화학식 (I)의 약학 조성물은 계면 활성제 및/또는 완화제 및/또는 안정화 폴리머를 임의로 더 포함할 수 있다.

[0541] 다양한 등장화제가 조성물의 장성을 조정하기 위해, 바람직하게는 안과용 조성물에 대해 자연 눈물의 장성으로 조절될 수 있다. 예를 들어, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 염화칼슘, 텍스트로오스, 프력토오스, 갈락토오스와 같은 단당 및/또는 당 알콜류인 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 라티톨, 이소말티톨, 말티톨과 같은 단순 폴리올 및 수소화 전분 가수분해물이 생리학적 장성에 근접하도록 조성물에 첨가될 수 있다. 그러한 등장화제의 양은 첨가되는 특정 제제에 따라 다양할 것이다. 그러나, 일반적으로, 조성물은 최종 조성물이 안과용으로 허용되는 삼투압 (일반적으로 약 150 내지 450 mOsm, 바람직하게는 250 내지 350 mOsm, 가장 바람직하게는 약 290 mOsm)을 갖기에 충분한 양으로 등장화제를 가질 것이다. 일반적으로, 본 발명의 등장화제는 2 내지 4% w/w의 범위로 존재할 것이다. 본 발명의 바람직한 등장화제는 단당 또는 D-만니톨과 같은 당 알콜을 포함한다.

[0542] 적합한 완충 시스템 (예: 인산나트륨, 아세트산나트륨, 시트르산나트륨, 봉산나트륨 또는 봉산)이 저장 조건하에서 pH 변동을 방지하기 위해 조성물에 첨가될 수 있다. 특정 농도는 사용된 제제에 따라 다양할 것이다. 그러나, 바람직하게는, 완충제는 목표 pH를 pH 5 내지 8의 범위, 보다 바람직하게는 pH 5 내지 7의 목표 pH로 유지하도록 선택될 것이다.

[0543] 계면활성제가 임의로 고농도의 화학식 (I)의 화합물을 전달하기 위해 사용될 수 있다. 계면활성제는 화합물을 가용화시키고 미셀 용액, 마이크로에멀젼, 에멀젼 및 혼탁액과 같은 콜로이드 분산물을 안정화시키는 기능을 한다. 임의로 사용될 수 있는 계면활성제의 예로는 폴리소르베이트, 폴록사며, 폴리오실 40 스테아레이트, 폴리옥실 피마자유, 티록사풀, 트리톤 및 소르비탄 모노라우레이트를 들 수 있다. 본 발명에 사용되는 바람직한 계면활성제는 12.4 내지 13.2 범위의 친수성/친유성/균형 "HLB"를 가지며 TritonX114 및 티록사풀과 같은 안과용으로 허용되는 것이다.

[0544] 화학식 (I)의 화합물의 안과 조성물에 첨가될 수 있는 추가의 제제는 안정화 폴리머로서 기능하는 완화제이다. 안정화 폴리머는 국소적 안구 용도로 우선하는 이온/하전된 예, 보다 구체적으로는 물리적 안정성을 위해 그의 표면에서 (-)10-50 mV의 제타 전위를 나타낼 수 있는 음전하를 가지고 물에서 분산액을 만들 수 있는 (즉 수용성) 폴리머이다. 본 발명의 바람직한 안정화 폴리머는 0.1 내지 0.5% w/w의 카보머 및 Pemulen(R), 특히 Carbomer 974p (폴리아크릴산)와 같은 가교화된 폴리아크릴레이트 계열의 고분자 전해질 또는 복수인 경우 고분

자 전해질들일 수 있다.

[0545] 담체의 점도를 증가시키기 위해 다른 화합물들이 또한 화학식 (I)의 화합물의 안과 조성물에 첨가될 수 있다. 점도 증진제의 예로는 다당류, 예컨대 히알루론산 및 그의 염, 콘드로이틴 살레이트 및 그의 염, 텍스트란, 셀룰로오스 계의 다양한 폴리머; 비닐 폴리머; 및 아크릴산 폴리머를 들 수 있으나 이들에만 제한되지는 않는다.

[0546] 국소 안과용 제품은 전형적으로 다회 용량 형태로 포장된다. 따라서 사용 중 미생물 오염을 방지하기 위해 방부제가 필요하다. 적합한 방부제는 벤잘코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 벤조도데시늄 브로마이드, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 페닐에틸 알콜, 에텐레이트 이나트륨, 소르브산, 폴리쿼터늄-1 또는 당업자에게 공지된 다른 제제를 포함한다. 이러한 방부제는 전형적으로 0.001 내지 1.0% w/v의 수준으로 사용된다. 화학식 (I)의 단위 용량 조성물은 무균일 것이고, 전형적으로 방부처리되지 않을 것이다. 따라서, 이러한 조성물은 일반적으로 방부제를 함유하지 않을 것이다.

[0547] 개업의 또는 다른 숙련자는 화학식 (I)의 화합물에 대한 적절한 투여량과 그에 따른 임의의 특정 약학 제형 (단위 복용형이던지 아니던지)에 포함되어야 하는 본 발명의 화합물의 양을 결정할 수 있을 것이다.

[0548] 화학식 (I)의 화합물은 호흡기 질환 및 병태의 치료 또는 예방에 유용한 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0549] 상기 유형의 추가의 활성제는 상술한 약학 조성물에 포함될 수 있지만, 대안적으로 별도로 화학식 (I)의 화합물과 동시에 또는 선행하여 또는 나중 시기에 투여될 수 있다.

[0550] 따라서, 본 발명의 추가의 측면에서, ENaC에 의해 매개되는 질환 또는 병태, 특히 호흡기 질환 또는 병태, 예를 들어 상기 언급된 질환 및 병태 중 하나의 치료에서 동시, 순차 또는 분리 사용하기 위한 조합된 제제로서 화학식 (I)의 화합물 및 호흡기 병태의 치료 또는 예방에 유용한 추가 제제를 포함하는 산물이 제공된다.

[0551] 또한, ENaC에 의해 매개되는 질환 또는 병태, 특히 호흡기 질환 또는 병태, 예를 들어 상기 언급된 질환 및 병태 중 하나의 치료에서 동시, 순차 또는 개별 사용을 위한 조합된 제제로서 호흡기 병태의 치료 또는 예방에 유용한 추가 제제와 조합하여 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0552] 화학식 (I)의 화합물과 조합된 제제 또는 약학 조성물에 포함될 수 있는 적합한 추가의 활성 제제는 다음을 포함한다:

[0553] 메타프로테레놀, 이소프로테레놀, 이소프레날린, 알부테롤, 살부타몰, 포르모테롤, 살메테롤, 인다카테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비톨테롤 메실레이트 및 퍼르부테롤과 같은  $\beta$ 2 아드레날린 수용체 작용제;

[0554] 항히스타민제, 예를 들어 로라타딘, 세티리진, 테스로라타딘, 레보세티리진, 펙소페나딘, 아스테미졸, 아젤라스틴 및 클로르페니라민과 같은 히스타민 H<sub>1</sub> 수용체 길항제 또는 H<sub>4</sub> 수용체 길항제;

[0555] 도르나제 알파;

[0556] 프레드니손, 프레드니솔론, 플루니솔리드, 트리암시놀론 아세토니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트 및 플루티카손 푸로에이트와 같은 코르티코스테로이드;

[0557] 몬테루카스트 및 자피르루카스트와 같은 류코트리엔 길항제;

[0558] CFTR 복구 치료제, 예를 들어 이바카프토르와 같은 CFTR 증강제(potentiator) 및 루마카프토르 및 테자카프토르와 같은 CFTR 교정제;

[0559] TMEM16A 변조제, 특히 TMEM16A 증강제;

[0560] 항생제.

[0561] 이하, 본 발명을 비제한적인 실시예 및 도면을 참조하여 보다 상세하게 설명한다:

### 도면의 간단한 설명

[0562] 도 1은 107  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (▲) 및 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (●) 용량으로 실시예 14의 화합물 및 물 (■)로 처리된 양의 폐로부터 99mTc-SC의 제거율을 나타내는 실시예 70의 양에서의 MCC 실험에 대한 결과를 도시한 플롯이다.

도 2는 158  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (●) 용량으로 실시예 4의 화합물로 처리된 양의 폐로부터 99mTc-SC의 제거율을 물 (■)과 비

교하여 나타낸 실시예 70의 양에서의 MCC 실험에 대한 결과를 도시한 플롯이다.

도 3은 실시예 50의 화합물; A - 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (●), 13  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (▲) 및 24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (◆) 용량으로 화합물 50 및 물 (■); B - 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BiD (●) 및 13  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (▲)로 화합물 50의 반복 용량 및 물 (■)로 처리된 양의 폐로부터  $^{99}\text{mTc-SC}$ 의 제거율을 나타내는 실시예 70의 양에서의 MCC 실험에 대한 결과를 도시한 일련의 두 플롯이다.

도 4는 28  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (●) 용량으로 실시예 47의 화합물로 처리된 양의 폐로부터  $^{99}\text{mTc-SC}$ 의 제거율을 물 (■)과 비교하여 나타낸 실시예 70의 양에서의 MCC 실험에 대한 결과를 도시한 플롯이다.

도 5는 26  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (●) 용량으로 실시예 48의 화합물로 처리된 양의 폐로부터  $^{99}\text{mTc-SC}$ 의 제거율을 물 (■)과 비교하여 나타낸 실시예 70의 양에서의 MCC 실험에 대한 결과를 도시한 플롯이다.

도 6은 31  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (●) 용량으로 실시예 49의 화합물로 처리된 양의 폐로부터  $^{99}\text{mTc-SC}$ 의 제거율을 물 (■)과 비교하여 나타낸 실시예 70의 양에서의 MCC 실험에 대한 결과를 도시한 플롯이다.

도 7은 26  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (●) 용량으로 실시예 45의 화합물로 처리된 양의 폐로부터  $^{99}\text{mTc-SC}$ 의 제거율을 물 (■)과 비교하여 나타낸 실시예 70의 양에서의 MCC 실험에 대한 결과를 도시한 플롯이다.

도 8은 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (●) 용량으로 실시예 46의 화합물로 처리된 양의 폐로부터  $^{99}\text{mTc-SC}$ 의 제거율을 물 (■)과 비교하여 나타낸 실시예 70의 양에서의 MCC 실험에 대한 결과를 도시한 플롯이다.

도 9는 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (●) 용량으로 실시예 51의 화합물로 처리된 양의 폐로부터  $^{99}\text{mTc-SC}$ 의 제거율을 물 (■)과 비교하여 나타낸 실시예 70의 양에서의 MCC 실험에 대한 결과를 도시한 플롯이다.

도 10은 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (●) 용량으로 실시예 31의 화합물로 처리된 양의 폐로부터  $^{99}\text{mTc-SC}$ 의 제거율을 물 (■)과 비교하여 나타낸 실시예 70의 양에서의 MCC 실험에 대한 결과를 도시한 플롯이다.

도 11은 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (●) 용량으로 실시예 41의 화합물로 처리된 양의 폐로부터  $^{99}\text{mTc-SC}$ 의 제거율을 물 (■)과 비교하여 나타낸 실시예 70의 양에서의 MCC 실험에 대한 결과를 도시한 플롯이다.

도 12는 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (●) 용량으로 실시예 52의 화합물로 처리된 양의 폐로부터  $^{99}\text{mTc-SC}$ 의 제거율을 물 (■)과 비교하여 나타낸 실시예 70의 양에서의 MCC 실험에 대한 결과를 도시한 플롯이다.

도 13은 19  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (●) 용량으로 실시예 44의 화합물로 처리된 양의 폐로부터  $^{99}\text{mTc-SC}$ 의 제거율을 물 (■)과 비교하여 나타낸 실시예 70의 양에서의 MCC 실험에 대한 결과를 도시한 플롯이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### 실시예

[0563] 습기에 민감한 시약과 관련된 모든 반응은 표준 진공 라인 기술과 오븐 건조 유리 제품을 사용하여 질소 대기하에서 수행되었다. 시판 무수 용매가 반응에 사용되었고 HPLC 등급의 용매가 후처리 및 크로마토그래피에 사용되었다. Elix UV-5 시스템을 사용하여 물을 정제하였다. 다른 모든 시약은 사전 정제없이 공급된 상태로 사용되었다. 보고된 수율은 달리 명시되지 않는 한 LC/MS 순도 (UV (215 nm) 또는 ELS 검출에 의해 결정됨)에 대해 보정된다. 밀폐된 투브 반응은 중벽 에이스 압력 투브에서 수행되었다. 마이크로파 실험은 크램프 밀폐 Biotage 마이크로파 바이알에서 Biotage Initiator<sup>+</sup>를 사용하여 수행되었다. 플래시 칼럼 크로마토그래피는 Biotage SNAP KP 또는 SNAP Ultra 컬럼을 사용한 Biotage Isolera 4를 사용하여 수행하였다. NMR 스펙트럼은 용매를 내부 중수소 고정제로 사용하여 Bruker Avance III HD 500 MHz 또는 Bruker Avance III HD 250 MHz에서 기록되었다. 스펙트럼은 달리 명시하지 않는 한 실온에서 기록하였다.

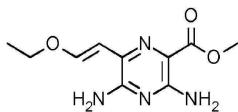
[0565] 분석 LC/MS는 다음 시스템에서 수행되었다:

[0566] 시스템 A: 고정상: Kinetex Core-Shell C18 2.1 × 50 mm, 5  $\mu\text{m}$ , 40 °C; 검출 UV 215 nm-ELS-MS; 이동상: A, 물 + 0.1% 포름산; B, MeCN + 0.1% 포름산; 구배 (A:B 비, 시간): 95:5-0:100, 1.20분; 100:0, 0.10분; 100:0-5:95, 0.01분; 유속: 1.2 ml/분;

[0567] 시스템 B: 고정상: Phenomenex Gemini-NX C18 2.0 × 50 mm, 3  $\mu\text{m}$ , 60 °C; 검출 UV 215 nm-ELS-MS; 이동상: A, 2 mM 중탄산암모늄 pH 10; B, MeCN; 구배 (A:B 비, 시간): 99:1-0:100, 1.80분; 100:0, 0.30분; 100:0-1:99, 0.20분; 1:99, 1.20분; 유속: 1.0 ml/분;

- [0568] 시스템 C: 고정상: Phenomenex Kinetex-XB C18 2.1 × 100 mm, 1.7 μm, 40 °C; 검출 UV 215 nm-ELS-MS; 이동상: A, 물 + 0.1% 포름산; B, MeCN + 0.1% 포름산; 구배 (A:B 비, 시간): 95:5-0:100, 5.30분; 100:0, 0.50분; 100:0-5:95, 0.02분; 5:95, 1.18분; 유속: 0.6 ml/분;
- [0569] 시스템 D: 고정상: Waters CSH C18 2.1 × 100 mm, 1.7 μm, 40 °C; 검출 UV 215 nm-ELS-MS; 이동상: A, 5 mM 아세트산암모늄 pH 7; B, MeCN; 구배 (A:B 비, 시간): 95:5-0: 100, 5.30분; 100:0, 0.50분; 100:0-5:95, 0.02분; 5:95, 1.18분; 유속: 0.6 ml/분.
- [0570] 분취용 HPLC 정제는 하기 조건을 사용하여 수행되었다:
- [0571] 방법 A: 고정상: Waters Sunfire 30 × 100 mm, 10 μm; 검출 UV 215 및 254 nm; 이동상 A: 물 + 0.1% 포름산; B: MeCN +0.1% 포름산; 구배: 14분에 걸쳐 5-95% 용매 B; 유속: 40 ml/분;
- [0572] 방법 B: 고정상: Waters Sunfire 30 × 100 mm, 5 μm; 검출 UV 215 및 254 nm; 이동상 A: 물 + 0.1% 포름산; B: MeCN +0.1% 포름산; 구배: 12분에 걸쳐 2-12% 용매 B; 유속: 40 ml/분;
- [0573] 방법 C: 고정상: XSelect CSH C18 30 × 100 mm, 5 μm; 검출 UV 220 nm; 이동상 A: 물 + 0.1% TFA; B: MeCN +0.1% TFA; 구배: 21분에 걸쳐 5-15% 용매 B; 유속: 42 ml/분;
- [0574] 방법 D: 고정상: XSelect CSH C18 30 × 100 mm, 5 μm; 검출 UV 220 nm; 이동상 A: 물 + 0.1% TFA; B: MeCN +0.1% TFA; 구배: 12분에 걸쳐 2-15% 용매 B; 유속: 42 ml/분;
- [0575] 방법 E: 고정상: XSelect CSH C18 30 × 100 mm, 5 μm; 검출 UV 220 nm; 이동상 A: 물 + 0.1% TFA; B: MeCN +0.1% TFA; 구배: 10분에 걸쳐 10-35% 용매 B; 유속: 42 ml/분.
- [0576] 다음의 약어 및 용어는 명세서 전체에 걸쳐 제시된 의미를 갖는다:
- |        |           |   |
|--------|-----------|---|
| [0577] | AcOH      | 빙초산   |
| [0578] | br        | 브로드   |
| [0579] | CDI       | 1,1'-카보닐디이미다졸   |
| [0580] | CV        | 컬럼 부피   |
| [0581] | dd        | 이중선의 이중선  |
| [0582] | DIPEA     | <i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민  |
| [0583] | DMF       | <i>N,N</i> -디메틸포름아미드  |
| [0584] | DMSO      | 디메틸 셀록시드  |
| [0585] | dppf      | 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센   |
| [0586] | EDC · HCl | <i>N</i> -(3-디메틸아미노프로필)- <i>N'</i> -에틸카보디이미드 하이드로클로라이드                  |
| [0587] | ELS       | 증발 광산란  |
| [0588] | ESI       | 전기분무 이온화  |
| [0589] | EtOAc     | 에틸 아세테이트  |
| [0590] | FMOC      | 플루오레닐메틸옥시카보닐  |
| [0591] | HATU      | 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸로[4,5-b]페리디늄 3-옥사이드 혼사플루오로포스페이트 |
| [0592] | HBTU      | 3-[비스(디메틸아미노)메틸류밀]-3 <i>H</i> -벤조트리아졸-1-옥사이드 혼사플루오로포스페이트                |
| [0593] | HOAt      | 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸  |
| [0594] | HPLC      | 고성능 액체 크로마토그래피  |
| [0595] | LC/MS     | 액체 크로마토그래피-질량 분석  |
| [0596] | m         | 다중선   |

[0597]	MeCN	아세토니트릴
[0598]	MeOH	메탄올
[0599]	NCS	<i>N</i> -클로로숙신이미드
[0600]	NMR	핵자기공명
[0601]	Ph	페닐
[0602]	q	사중선
[0603]	RT	실온
[0604]	Rt	체류 시간
[0605]	s	단일선
[0606]	SCX	강한 양이온 교환
[0607]	SPhos	2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐
[0608]	t	삼중선
[0609]	t-Bu	<i>tert</i> -부틸
[0610]	TBTU	0-(벤조트리아졸-1-일)- <i>N,N,N'</i> -테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
[0611]	TFA	트리플루오로아세트산
[0612]	THF	테트라하이드로푸란
[0613]	XPhos-Pd-G2	클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)팔라듐 (II)]
[0614]	A. 중간체의 합성	
[0615]	중간체 1 - 메틸 3,5-디아미노-6-[(E)-2-에톡시에테닐]파라진-2-카복실레이트의 합성	



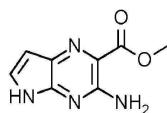
[0616]

물:MeCN (2:3, 350 ml) 중 메틸 3,5-디아미노-6-클로로파라진-2-카복실레이트 (40.0 g, 197 mmol), 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (84 ml, 400 mmol), SPhos (8.11 g, 19.7 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (2.22 g, 9.87 mmol) 및 K<sub>3</sub>P0<sub>4</sub> (83.8 g, 395 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 교반한 후, RT로 냉각시켰다. 고체를 여과로 수집하고, EtOAc (100 ml) 및 물 (100 ml)로 세척한 후, 진공에서 건조시켜 생성물을 갈색 고체로 수득하였다 (36.7 g, 76%).

[0618] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.15 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 4H), 5.97 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0619] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI+) = 239 [M<sup>+</sup>], Rt = 0.88분, UV 순도 = 98%.

[0620] 중간체 2 - 메틸 3-아미노-5*H*-파롤로[2,3-*b*]파라진-2-카복실레이트의 합성



[0621]

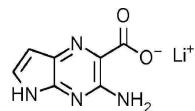
AcOH (360 ml) 중 메틸 3,5-디아미노-6-[(E)-2-에톡시에테닐]파라진-2-카복실레이트, 중간체 1 (98%, 36.6 g, 151 mmol)의 용액을 80 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 RT로 냉각시킨 다음, 진공에서 농축시켰다.

잔류물을 톨루엔과 공비시켰다 ( $2 \times 100 \text{ ml}$ ). 생성된 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (4:1,  $600 \text{ ml}$ )에 용해시킨 후,  $50^\circ\text{C}$ 에서 가온시켰다. 활성탄 (5 g)을 첨가한 후, 생성된 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시킨 다음 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 생성물을 갈색 고체로 수득하였다 (20.2 g, 68%).

[0623]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.48 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 3.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.05 (s, 2H), 6.42 (d,  $J = 3.7 \text{ Hz}$ , 1H), 3.84 (s, 3H).

[0624] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI+) = 193 [MH $^+$ ], Rt = 0.76분, UV 순도 = 98%.

[0625] 중간체 3 - 리튬( $1^+$ ) 이온 3-아미노-5H-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-카복실레이트의 합성

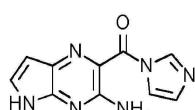


[0626] [0627] LiOH 수용액 (1.0 M, 210 ml, 210 mmol)을 MeOH (300 ml) 중 메틸 3-아미노-5H-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-카복실레이트, 중간체 2 (20.2 g, 105 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 가열한 후 RT로 냉각시켰다. 고체를 여과로 수집하고, 물 및 MeOH로 세척한 후, 진공하에 건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (15.6 g, 79%).

[0628]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.17 (s, 1H), 8.62 – 6.43 (m, 3H), 6.18 (d,  $J = 3.6 \text{ Hz}$ , 1H).

[0629] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 179 [MH $^+$ ], Rt = 0.96분, UV 순도 = 97%.

[0630] 중간체 4 - 2-(1H-이미다졸-1-카보닐)-5H-피롤로[2,3-*b*]피라진-3-아민의 합성

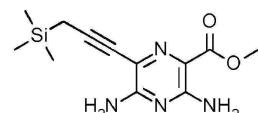


[0631] [0632] DMF (80 ml) 중 리튬( $1^+$ ) 이온 3-아미노-5H-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-카복실레이트, 중간체 3 (5.00 g, 27.2 mmol), CDI (6.61 g, 40.7 mmol) 및 1H-이미다졸 하이드로클로라이드 (1:1) (3.12 g, 29.9 mmol)의 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 CDI (2.00 g, 12.3 mmol)를 첨가하고, 반응물을 RT에서 1시간 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (350 ml)로 희석한 뒤, RT에서 5분 동안 교반한 다음, RT에서 0.5시간 동안 방치하였다. 생성된 혼합물을 여과한 다음, 고체를 수집하여 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 생성물을 황/오렌지색 고체로 수득하였다 (3.30 g, 52%).

[0633]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.69 (s, 1H), 8.74 (t,  $J = 0.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.94 (t,  $J = 1.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.63 (dd,  $J = 3.8, 2.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.44 (s, 2H), 7.08 (dd,  $J = 1.5, 0.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.52 (dd,  $J = 3.8, 1.3 \text{ Hz}$ , 1H).

[0634] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI+) = 229 [MH $^+$ ], Rt = 0.65분, UV 순도 = 97%.

[0635] 중간체 7 - 메틸 3,5-디아미노-6-[3-(트리메틸실릴)프로프-1-인-1-일]피라진-2-카복실레이트의 합성



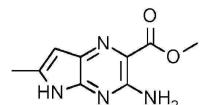
[0636] [0637] 트리메틸(프로프-2-인-1-일)실란 (332 mg, 2.96 mmol)을 압력 투브 내의 DMSO (5 ml) 중 메틸 3,5-디아미노-6-클로로피라진-2-카복실레이트 (500 mg, 2.47 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (170 mg, 0.25 mmol), Cul (47 mg, 0.25 mmol) 및 트리에틸아민 ( $520 \mu\ell$ , 3.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 투브를 밀봉한 다음,  $60^\circ\text{C}$ 에서 2시간 가열하

였다. 반응물을 RT로 냉각시킨 다음, RT에서 16시간 동안 교반하고 다시 60 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL) 및 물 (20 mL)로 희석한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액의 상을 분리한 후, 유기상을 물 (2×50 mL) 및 염수 (100 mL)로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 점성의 오렌지/갈색 오일을 얻었다. 조 물질을 실리카 컬럼 (50 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%EtOAc, 컬럼 부피)를 사용하여 EtOAc:헵탄으로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0~46%, 6 CV; 46~67%, 2 CV; 67%, 1 CV; 67~100%, 3 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (330 mg, 44%).

[0638] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.12 (s, 4H), 3.72 (s, 3H), 1.84 (s, 2H), 0.13 (s, 9H).

[0639] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI+) = 279 [MH<sup>+</sup>], Rt = 1.11분, UV 순도 = 92%.

#### 중간체 8 - 메틸 3-아미노-6-메틸-5*H*-페롤로[2,3-*b*]파라진-2-카복실레이트의 합성

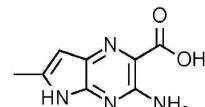


[0641] 칼륨 *tert*-부톡시드 (141 mg, 1.26 mmol)를 THF (25 mL) 중 메틸 3,5-디아미노-6-[3-(트리메틸실릴)프로프-1-인-1-일]파라진-2-카복실레이트, 중간체 7 (92%, 318 mg, 1.05 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하여 1시간 동안 교반하였다. 칼륨 *tert*-부톡시드 (141 mg, 1.26 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 1시간 더 환류하여 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석한 다음, 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL), 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0~7%, 2 CV; 7~9%, 1 CV; 9~41%, 4 CV; 41~83%, 3 CV; 100% 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (105 mg, 40%).

[0642] <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.35 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.22 ~ 6.02 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.35 (d, J = 1.0 Hz, 3H).

[0643] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI+) = 207 [MH<sup>+</sup>], Rt = 0.82분, UV 순도 = 82%.

#### 중간체 9 - 3-아미노-6-메틸-5*H*-페롤로[2,3-*b*]파라진-2-카복실산의 합성

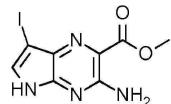


[0644] LiOH 수용액 (1.0 M, 1.0 mL, 1.0 mmol)을 MeOH (4 mL) 중 메틸 3-아미노-6-메틸-5*H*-페롤로[2,3-*b*]파라진-2-카복실레이트, 중간체 8 (82%, 100 mg, 0.40 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 1시간 동안 교반하였다. LiOH 수용액 (1.0 M, 1.0 mL, 1.0 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 65 °C에서 1시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물 (5 mL)에 용해시키고, 둑은 HCl 수용액을 사용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 혼합물을 RT에서 64시간 동안 방치한 후, 여과하였다. 생성된 고체를 물 (2 mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 생성물을 갈색 고체로 수득하였다 (85 mg, >99%).

[0645] <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.39 (s, 1H), 6.91 (br. s, 2H), 6.14 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).

[0646] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI+) = 193 [MH<sup>+</sup>], Rt = 0.64분, UV 순도 = 90%.

## [0650] 중간체 10 - 메틸 3-아미노-7-요오도-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트의 합성



[0651]

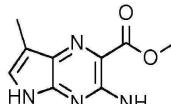
[0652] 아세톤 (30 mL) 중 메틸 3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트, 중간체 2 (98%, 1.50 g, 7.65 mmol) 및 NIS (1.84 g, 8.16 mmol)의 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 NIS (350 mg, 1.56 mmol)를 첨가하고, 반응물을 RT에서 0.5시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 검은색 고체를 얻었다. 조 물질을 실리카 컬럼 (100 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0-3.5%, 4 CV; 3.5%, 2 CV; 3.5-4.4%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 이렇게 얻은 물질을 분취용 HPLC (방법 A)로 추가 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황/오렌지색 고체로 수득하였다 (591 mg, 24%).

[0653]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.89 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

[0654] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 319 [ $\text{MH}^+$ ], Rt = 0.94분, UV 순도 = 100%.

## [0655] 중간체 11 - 메틸 3-아미노-7-메틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트의 합성



[0656]

[0657] 툴루엔 중 디메틸아연 용액 (2.0 M, 0.88 mL, 1.8 mmol)을 THF (5 mL) 중 메틸 3-아미노-7-요오도-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트, 중간체 10 (280 mg, 0.88 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{Pt-Bu}_3)_2$  (45 mg, 0.09 mmol)의 냉각 (0 °C) 혼탁액에 2분 간격가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반한 후, RT로 가온하였다. 추가의 툴루엔 중 디메틸아연 용액 (2.0 M, 0.88 mL, 1.8 mmol) 및 THF (2 mL) 중  $\text{Pd}(\text{Pt-Bu}_3)_2$  (45 mg, 0.09 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 10분 동안 교반하였다. 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 (10 mL)에 이어  $\text{EtOAc}$  (30 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 후, 상을 분리하였다. 유기상을 물 ( $3 \times 80$  mL) 및 염수 (80 mL)로 추출하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 (100 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 10 CV에 대해 0-100%  $\text{EtOAc}$ 로부터 선형적으로 구배를 증가시키면서  $\text{EtOAc:헵탄}$ 으로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (85 mg, 46%).

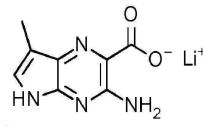
[0658]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.13 (s, 1H), 7.25 (dd,  $J$  = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.17 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H).

[0659]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 207 [ $\text{MH}^+$ ], Rt = 0.85분, UV 순도 = 99%.

[0660]

중간체 12 - 리튬 ( $1^+$ ) 이온 3-아미노-7-메틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트의 합성

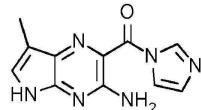
[0661]

[0662] LiOH 수용액 (1.0 M, 1.0 mL, 1.0 mmol)을 MeOH (1 mL) 중 메틸 3-아미노-7-메틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트, 중간체 11 (110 mg, 0.53 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 50 °C에서 1시간 동안 가열한 후 RT로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과한 다음, 고체를 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (91 mg, 84%).

[0663]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.80 (s, 1H), 8.68 – 6.32 (m, 3H), 2.12 (s, 3H).

[0664] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI+) = 193 [ $\text{MH}^+$ ], Rt = 0.77분, UV 순도 = 98%.

[0665] 중간체 13 - 2-(1*H*-이미다졸-1-카보닐)-7-메틸-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-3-아민의 합성



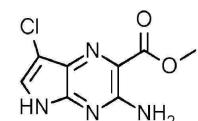
[0666]

[0667] DMF (2 mL) 중 리튬(1<sup>+</sup>) 이온 3-아미노-7-클로로-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-카복실레이트, 중간체 12 (90 mg, 0.45 mmol), CDI (110 mg, 0.67 mmol) 및 1*H*-이미다졸 하이드로클로라이드 (1:1) (56 mg, 0.53 mmol)의 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 추가의 CDI (50 mg, 0.31 mmol)를 첨가하고, 반응을 1시간 더 계속 진행시켰다. 반응 혼합물을 물 (4 mL)로 희석한 다음, 여과하였다. 고체를 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (83 mg, 75%).

[0668]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.37 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.00 (t,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 2.22 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 3H).

[0669] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI+) = 243 [ $\text{MH}^+$ ], Rt = 0.78분, UV 순도 = 98%.

[0670] 중간체 14 - 메틸 3-아미노-7-클로로-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-카복실레이트의 합성



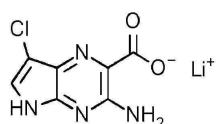
[0671]

[0672] DMF (15 mL) 중 메틸 3-아미노-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-카복실레이트, 중간체 2 (98%, 1.00 g, 5.10 mmol) 및 NCS (0.561 g, 4.20 mmol)의 혼합물을 40 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 NCS (50 mg, 0.37 mmol)를 첨가하고, 반응물을 40 °C에서 2시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL) 및 EtOAc (100 mL) 사이에 분배시켰다. 상을 분리한 후, 유기상을 물로 세척하고 (2×100 mL),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 (100 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 8 컬럼 부피에 대해 100:0 – 90:10으로 구배를 선형적으로 증가시킨 뒤 5 컬럼 부피에 대해 90:10으로 등용매로 하여  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켰다. 얻은 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (9:1, 20 mL)에 혼탁시킨 뒤, 여과하였다. 여액을 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10–20%, 8 CVs; 20–37%, 8 CV; 37–100%, 5 CV; 100%, 1 CV. 여과로부터의 고체를 DMSO:MeCN (2:1)에 용해시키고, 분취용 HPLC (방법 A)로 정제하였다. 두 컬럼으로부터의 목적하는 분획물을 합하고, 증발시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (222 mg, 19%).

[0673]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

[0674] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI+) = 227 [ $\text{MH}^+$ ], Rt = 0.88분, UV 순도 = 100%.

[0675] 중간체 15 - 리튬(1<sup>+</sup>) 이온 3-아미노-7-클로로-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-카복실레이트의 합성



[0676]

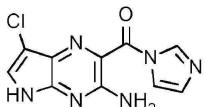
[0677] LiOH 수용액 (1.0 M, 1.9 mL, 1.9 mmol)을 MeOH (3 mL) 중 메틸 3-아미노-7-클로로-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-카복실레이트, 중간체 14 (220 mg, 0.97 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 50 °C로 가열

한 후, RT로 냉각시켰다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 고체를 수집하여 최소한의 MeOH 및 물로 세척하였다. 생성된 고체를 진공하에 건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (191 mg, 87%).

[0678]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.37 (s, 1H), 8.39 – 7.10 (m, 3H).

[0679] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI+) = 213 [MH $^+$ ], Rt = 0.81분, UV 순도 = 97%.

[0680] 중간체 16 - 7-클로로-2-(1*H*-이미다졸-1-카보닐)-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-3-아민의 합성

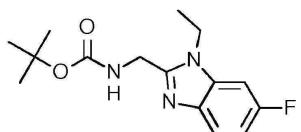


[0681] [0682] DMF (4 mL) 중 리튬(1 $^+$ ) 이온 3-아미노-7-클로로-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-카복실레이트, 중간체 15 (190 mg, 0.869 mmol), CDI (211 g, 1.30 mmol) 및 1*H*-이미다졸 하이드로클로라이드 (1:1) (100 mg, 0.956 mmol)의 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 추가의 CDI (50 mg, 0.31 mmol)를 첨가하고, 반응물을 RT에서 0.5시간 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (6 mL)로 희석한 다음, RT에서 20분 동안 교반시켰다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 고체를 수집하여 물로 세척하고 진공하에 건조시켜 생성물을 황/오렌지색 고체로 수득하였다 (164 mg, 72%).

[0683]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.98 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.99 (t,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.12 (dd,  $J$  = 1.5, 0.8 Hz, 1H).

[0684] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI+) = 263 [MH $^+$ ], Rt = 0.82분, ELS 순도 = 100%.

[0685] 중간체 17 - *tert*-부틸 *N*[(1-에틸-6-플루오로-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]카바메이트의 합성

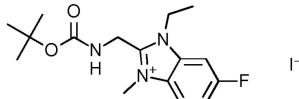


[0686] [0687] DMF (20 mL) 중 2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}아세트산 (1.70 g, 9.73 mmol), HATU (4.07 g, 10.7 mmol) 및 DIPEA (3.39 mL, 19.5 mmol)의 용액을 RT에서 20분 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 1-*N*-에틸-5-플루오로벤젠-1,2-디아민 (1.05 g, 9.73 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (80 mL)에 부었다. EtOAc (100 mL) 및 물 (50 mL)을 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하고 (2×50 mL), 합쳐진 유기상을 물 (4×50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척한 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 증발시켜 중간체를 검은색 오일로서 얻었다 (4 g). 중간체를 아세트산 (30 mL)에 용해시키고, 60 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, RT에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 증발시킨 후, 생성된 잔류물을 EtOAc (150 mL) 및 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc (50 mL)로 추출하고 합쳐진 유기상을 물 (4×50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 여과한 뒤, 증발시켜 검은색 고체를 얻었다 (4 g). 고체를 최소한의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH에 용해시키고, 실리카 (9 g)에서 증발시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 (120 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 10 컬럼 부피에 대해 100:0 – 95:5로 구배를 선형적으로 증가시키면서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 검은색 고체를 얻었다 (2.9 g). 얻은 고체를 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액 (3×50 mL) 및 물 (50 mL)로 추출한 뒤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 증발시켜 검은색 고체를 얻었다 (2.5 g). 고체를 최소한의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH에 용해시키고, 실리카 (10 g)에서 증발시켰다. 물질을 실리카 컬럼 (120 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하였다. 컬럼을 10 컬럼 부피에 대해 0:100 – 100:0로 구배를 선형적으로 증가시키면서 EtOAc:헵탄으로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 핑크색 고체로 수득하였다 (1.78 g, 62%).

[0688]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 8.8, 4.9$  Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.01 (ddd,  $J = 9.9, 8.9, 2.5$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 4.24 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.45 – 1.20 (m, 12H).

[0689] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 294 [M $H^+$ ],  $R_t$  = 0.92분, UV 순도 = 100%.

[0690] 중간체 18 – 2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-6-플루오로-3-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



[0691]

[0692] 요오도메탄 (497  $\mu\text{l}$ , 7.98 mmol)을 압력 투브 내의 MeCN (12 mL) 중 tert-부틸 N-[(1-에틸-6-플루오로-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]카바메이트, 중간체 17 (780 mg, 2.66 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 투브를 밀봉한 다음, 75 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, 진공에서 농축시켜 생성물을 연황색 고체로 수득하였다 (1.16 g, 99%).

[0693]

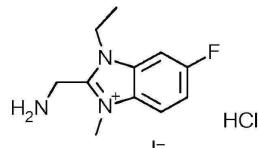
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.14 – 8.04 (m, 2H), 7.94 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 1H), 4.73 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.58 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.38 (d,  $J = 11.2$  Hz, 12H).

[0694]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 308 [M $^+$ ],  $R_t$  = 0.87분, UV 순도 = 99%.

[0695]

[0695] 중간체 19 – 2-(아미노메틸)-1-에틸-6-플루오로-3-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 요오다이드의 합성



[0696]

[0697] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 3.3 mL, 13.2 mmol)을 MeCN (5 mL) 중 2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-6-플루오로-3-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 18 (1.16 g, 2.66 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 0.5시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 고체를 MeCN (10 mL)과 공비시킨 후, 진공하에 건조시켜 생성물을 황/녹색 고체로 수득하였다 (870 mg, 88%).

[0698]

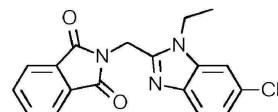
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.21 (s, 3H), 8.25 – 8.14 (m, 2H), 7.69 (td,  $J = 9.3, 2.4$  Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.70 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 1.42 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[0699]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 208 [M $^+$ ],  $R_t$  = 0.14분, ELS 순도 = 100%.

[0700]

[0700] 중간체 20 – 2-[(6-클로로-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-1,3-디온의 합성



[0701]

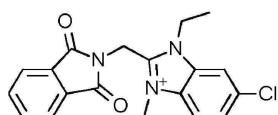
[0702] DMF (30 mL) 중 N-프탈로일글리신 (2.15 g, 10.5 mmol), TBTU (3.52 g, 11.0 mmol) 및 트리에틸아민 (2.31 mL, 13.0 mmol)의 혼합물을 RT에서 45분 동안 교반하였다. THF (20 mL) 중 5-클로로-1-N-에틸벤젠-1,2-디아민 (1.70 g, 9.96 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (100 mL)에 첨가하였더니 용액으로부터 연갈색 고체가 침전되었다. 고체를 여과한 뒤, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 얻은 고체를 MeCN에서 연마한 뒤 여과하고, 진공하에 건조시켜 중간체를 연핑크색 고체로 얻었다 (5.4 g). 얻은 고체를 아세트산 (30 mL)에 나누어 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 100 °C에서 45분 동안 가열한 후, 16시간에 걸쳐 RT로 냉각시켰다. 생성된 혼탁액을 여과하여 EtOAc로 세척한 후, 진공하에 건조

시켜 생성물을 연핑크색 고체로 얻었다 (585 mg). 고체를 MeCN (5 ml)에 혼탁시키고, MeCN:물 (1:1, 1 ml)을 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 고체를 진공하에 건조시켜 생성물을 연핑크색 고체로 얻었다 (430 mg, 13%). 다시 여액을 여과한 뒤, 고체를 EtOAc로 세척한 후, 진공하에 건조시켜 생성물의 제2 배치를 연핑크색 고체로 얻었다 (2.00 g). 고체를 MeCN (20 ml)에 혼탁시킨 다음, MeCN:물 (1:1, 5 ml)을 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 고체를 진공하에 건조시켜 생성물의 제2 배치를 연핑크색 고체로 얻었다 (1.33 g, 38%). 생성물의 두 배치를 MeCN에 혼탁시킨 다음, 진공에서 농축시키고, 진공하에 건조시켜 생성물을 연핑크색 고체로 수득하였다 (1.76 g, 51%).

[0703]  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 – 7.85 (m, 4H), 7.76 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.39 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

[0704] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 340 [M( $^{35}\text{Cl}$ ) $\text{H}^+$ ], 342 [M( $^{37}\text{Cl}$ ) $\text{H}^+$ ],  $R_t$  = 1.12분, UV 순도 = 99%.

[0705] 중간체 21 - 6-클로로-2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-3-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 요오다이드의 합성



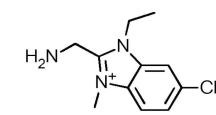
[0706]  $\text{I}^-$

[0707] MeCN (6 ml) 중 2-[(6-클로로-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-1,3-디온, 중간체 20 (600 mg, 1.77 mmol) 및 요오도메탄 ( $330 \mu\text{l}$ , 5.30 mmol)의 혼합물을 밀봉 투브에서 1.5시간 동안 75 °C로 가열한 다음, RT로 냉각시켰다. 요오도메탄 ( $165 \mu\text{l}$ , 2.65 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 80 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 RT로 냉각시킨 다음, 여과하여 고체를 얻고 MeCN로 세척한 후, 진공하에 건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (644 mg, 73%).

[0708]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.40 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.91 (ddt,  $J$  = 18.3, 5.8, 3.1 Hz, 4H), 7.79 (dd,  $J$  = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.74 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.43 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

[0709] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 354 [M( $^{35}\text{Cl}$ ) $^+$ ], 356 [M( $^{37}\text{Cl}$ ) $^+$ ],  $R_t$  = 0.90분, UV 순도 = 97%.

[0710] 중간체 22 - 2-(아미노메틸)-6-클로로-1-에틸-3-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 요오다이드의 합성



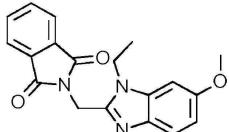
[0711]  $\text{I}^-$

[0712] 히드라진 수화물 ( $446 \mu\text{l}$ , 9.17 mmol)을 압력 투브 내의 MeOH (8 ml) 중 6-클로로-2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-3-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 요오다이드, 중간체 21 (640 mg, 1.33 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 투브를 밀봉하고, 75 °C에서 3시간 동안 가열한 후, RT로 냉각시켰다. 생성된 혼탁액을 여과하고, 고체를 MeOH (10 ml)로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 오렌지색 고체를 얻고, 이를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml)에 혼탁시킨 다음, 여과하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 세척하였다. 얻은 고체를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml)에 혼탁시켰다. 수적의 MeOH를 첨가하고, 혼탁액을 초음파처리하였다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 고체를 진공하에 건조시켜 생성물을 회백색 고체로 수득하였다 (360 mg, 77%).

[0713]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 4.60 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.52 – 2.10 (s, 2H + DMSO), 1.41 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

[0714] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 224 [M(<sup>35</sup>Cl)<sup>+</sup>], 226 [M(<sup>37</sup>Cl)<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.16분, ELS 순도 = 100%.

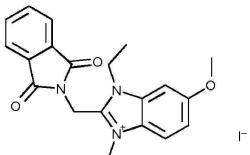
[0715] 중간체 23 - 2-[(1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온의 합성



[0716]

[0717] 중간체 23을 문헌 절차 (US 2015/0018314 A1)에 따라 합성하였다.

[0718] 중간체 24 - 2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음 요오다이드의 합성



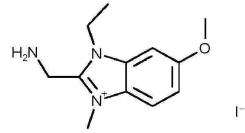
[0719]

[0720] 요오도메탄 (590 μl, 9.47 mmol)을 압력 휴브 내의 MeCN (13 ml) 중 2-[(1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온, 중간체 23 (1.59 g, 4.74 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 4시간 동안 가열한 다음, RT로 냉각시켰다. 생성된 혼탁액을 질소 흐름하에 원래 부피의 거의 절반으로 줄였다. 고체를 여과로 수집하고 추가의 MeCN (3 ml)로 세척하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (1.99 g, 87%).

[0721] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01 – 7.84 (m, 5H), 7.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.71 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0722] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 350 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.87분, UV 순도 = 99%.

[0723] 중간체 25 - 2-(아미노메틸)-1-에틸-6-메톡시-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음 요오다이드의 합성



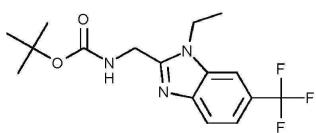
[0724]

[0725] 히드라진 수화물 (1.17 ml, 24.0 mmol)을 MeOH (25 ml) 중 2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음 요오다이드, 중간체 24 (2.29 g, 4.80 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 75 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 생성된 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (10:1)에 혼탁시켰다. 고체를 여과로 수집하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 생성물을 연갈색 고체로 수득하였다 (1.60 g, 96%).

[0726] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 4.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

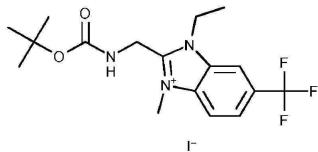
[0727] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 220 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.14분, ELS 순도 = 100%.

[0728] 중간체 26 - *tert*-부틸 N-{[1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-2-일]메틸}카바메이트의 합성



[0729]

- [0730] 중간체 26을 문헌 절차 (WO 2009019506 A1)에 따라 합성하였다.
- [0731] 중간체 27 - 2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-3-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



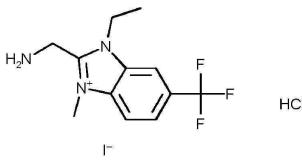
[0732]

- [0733] 요오도메탄 ( $381 \mu\ell$ ,  $6.12 \text{ mmol}$ )을 압력 휘브 내의 MeCN ( $10 \text{ ml}$ ) 중 *tert*-부틸  $N$ -{[1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일]메틸}카바메이트, 중간체 26 ( $700 \text{ mg}$ ,  $2.04 \text{ mmol}$ )의 혼탁액에 첨가하였다. 휘브를 밀봉하고,  $75^\circ\text{C}$ 에서 8시간 동안 가열한 후, RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 생성물을 연황색 고체로 수득하였다 ( $1.01 \text{ g}$ ,  $>99\%$ ).

[0734]  $^1\text{H}$  NMR ( $500 \text{ MHz}$ , DMSO- $d_6$ )  $\delta$   $8.64$  (s,  $1\text{H}$ ),  $8.29$  (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $8.08$  (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $7.98$  (t,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $4.80$  (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ,  $2\text{H}$ ),  $4.73$  (q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $2\text{H}$ ),  $4.14$  (s,  $3\text{H}$ ),  $1.40$  (m,  $12\text{H}$ ).

[0735] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) =  $358$  [ $\text{M}^+$ ],  $R_t = 0.91$ 분, UV 순도 = 98%.

- [0736] 중간체 28 - 2-(아미노메틸)-1-에틸-3-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 요오다이드의 합성



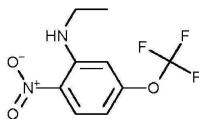
[0737]

- [0738] 디옥산 중 HCl 용액 ( $4.0 \text{ M}$ ,  $2.8 \text{ ml}$ ,  $11 \text{ mmol}$ )을 MeCN ( $5 \text{ ml}$ ) 중 2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-3-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 27 ( $1.07 \text{ g}$ ,  $2.21 \text{ mmol}$ )의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켜 생성물을 회백색 고체로 수득하였다 ( $875 \text{ mg}$ ,  $94\%$ ).

[0739]  $^1\text{H}$  NMR ( $500 \text{ MHz}$ , DMSO- $d_6$ )  $\delta$   $9.14$  (s,  $3\text{H}$ ),  $8.74$  (s,  $1\text{H}$ ),  $8.38$  (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $8.14$  (dd,  $J = 8.8$ ,  $1.3 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $4.84$  (d,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ ,  $4\text{H}$ ),  $4.24$  (s,  $3\text{H}$ ),  $1.45$  (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $3\text{H}$ ).

[0740] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) =  $258$  [ $\text{M}^+$ ],  $R_t = 0.17$ 분, ELS 순도 = 100%.

- [0741] 중간체 29 - *N*-에틸-2-나트로-5-(트리플루오로메톡시)아닐린의 합성



[0742]

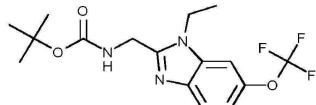
- [0743] 동일한 두 반응을 다음과 같이 병행으로 수행하고, 후처리를 위해 합하였다. THF 중 에틸아민 용액 ( $2.0 \text{ M}$ ,  $4.1 \text{ ml}$ ,  $8.2 \text{ mmol}$ )을 압력 휘브 내의 THF ( $12 \text{ ml}$ ) 중 2-클로로-1-나트로-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 ( $1.00 \text{ g}$ ,  $4.14 \text{ mmol}$ ) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( $1.71 \text{ g}$ ,  $6.21 \text{ mmol}$ )의 혼탁액에 첨가하였다. 휘브를 밀봉한 다음,  $50^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 가열하고, RT로 냉각시켰다. 추가의 THF 중 에틸아민 용액 ( $2.0 \text{ M}$ ,  $2.1 \text{ ml}$ ,  $4.2 \text{ mmol}$ )을 첨가한 다음, 반응물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 합해 여과한 뒤, 얻은 고체를 EtOAc ( $100 \text{ ml}$ )로 행구었다. 합해진 여액을 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 ( $2 \times 100 \text{ ml}$ ), 물 ( $50 \text{ ml}$ ) 및 염수 ( $50 \text{ ml}$ )로 추출하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시킨 다음, 여과한 뒤, 증발시켜 오렌지색 오일을 얻었다. 조 물질을 C18 ( $120 \text{ g}$ ) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물로 용리시켰다:  $10\%$ ,  $2 \text{ CV}$ ;  $10\text{--}100\%$ ,  $20 \text{ CVs}$ ;  $100\%$ ,  $2 \text{ CV}$ . 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 대부분의 MeCN을 제거하였다. 잔류 수성 혼합물

을 EtOAc (100 ml)로 추출하였다. 유기상을 분리하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 증발시켜 생성물을 밝은 오렌지색 오일로 수득하였다 (1.42 g, 69%).

[0744] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.48 (ddd, J = 9.4, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 3.33 (qd, J = 7.2, 5.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0745] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 251 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.32분, UV 순도 = 100%.

#### [0746] 중간체 30 - *tert*-부틸 N-{[1-에틸-6-(트리플루오로메톡시)-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일]메틸}카바메이트의 합성



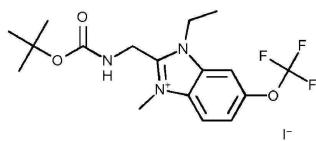
[0747]

[0748] EtOH (40 ml) 중 탄소상 팔라듐 (10 wt%, 0.3 g) 및 N-에틸-2-나트로-5-(트리플루오로메톡시)아닐린, 중간체 29 (1.42 g, 5.68 mmol) 용액의 혼탁액을 수소 분위기하에 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 유리섬유 여과지를 통해 여과한 뒤, EtOAc로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시키고, THF (10 ml)로 희석하였다. 생성된 용액을 DMF (20 ml) 중 2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}아세트산 (994 mg, 5.68 mmol), HATU (2.37 g, 6.24 mmol) 및 DIPEA (1.98 ml, 11.4 mmol)의 예비 혼합 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 68시간 동안 교반한 후, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (80 ml)에 부었다. EtOAc (50 ml) 및 물 (50 ml)을 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하고 (2×50 ml), 합쳐진 유기상을 물 (4×50 ml) 및 염수 (50 ml)로 세척한 뒤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 증발시켜 검은색 오일을 얻었다. 이렇게 얻은 오일을 아세트산 (10 ml)에 용해시키고, 생성된 용액을 70 °C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 용액을 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류물을 EtOAc (50 ml) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (50 ml) 사이에 분배하였다. 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (4×50 ml), 물 (50 ml) 및 염수 (10 ml)로 세척한 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 증발시켜 갈색 고체를 얻었다 (1.95 g). 조 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH에 용해시키고, 실리카 (10 g)에서 증발시킨 뒤, 실리카 컬럼 (120 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 10 컬럼 부피에 대해 0:100 – 100:0로 구배를 선형적으로 증가시키면서 EtOAc:헵탄으로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 핑크색 고체로 수득하였다 (1.04 g, 47%).

[0749] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.45 – 1.23 (m, 12H).

[0750] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 360 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.11분, UV 순도 = 92%.

#### [0751] 중간체 31 - 2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-3-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 요오다이드의 합성



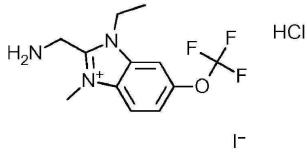
[0752]

[0753] 요오도메탄 (208 μl, 3.34 mmol)을 압력 투브 내의 MeCN (5 ml) 중 *tert*-부틸 N-{[1-에틸-6-(트리플루오로메톡시)-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일]메틸}카바메이트, 중간체 30 (92%, 400 mg, 1.02 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 투브를 밀봉한 다음, 75 °C에서 5시간 동안 가열한 후, RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 생성물을 암녹색 고체로 수득하였다 (552 mg, >99%).

[0754] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.64 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 1.44 – 1.25 (m, 12H).

[0755] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 374 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.96분, UV 순도 = 93%.

[0756] 중간체 32 - 2-(아미노메틸)-1-에틸-3-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 요오다이드의 합성



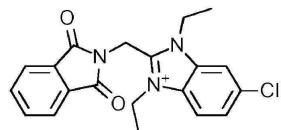
[0757]

[0758] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 1.4 mL, 5.6 mmol)을 MeCN (5 mL) 중 2-({{(tert-부록시)카보닐}아미노}메틸)-1-에틸-3-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 31 (93%, 550 mg, 1.02 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반시킨 뒤, 진공에서 농축시켰다. 고체를 MeCN (10 mL)과 공비시킨 후, 진공하에 건조시켜 생성물을 갈색 고체로 수득하였다 (480 mg, 94%).

[0759] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.11 (s, 3H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.75 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0760] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 274 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.37분, ELS 순도 = 87%.

[0761] 중간체 33 - 6-클로로-2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸]-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



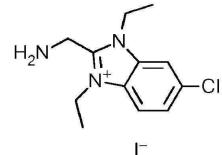
[0762]

[0763] MeCN (12 mL) 중 2-[(6-클로로-1-에틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온, 중간체 20 (850 mg, 2.50 mmol) 및 요오도메탄 (2.0 mL, 25 mmol)의 혼합물을 120 °C에서 3시간 동안 마이크로파 조사하에 가열하였다. 생성된 용액을 RT에서 64시간 동안 방지한 뒤, 고체 침전을 얻었다. 고체를 여과로 수집하고 MeCN으로 세척한 후, 진공하에 건조시켜 생성물을 연황색 고체로 수득하였다 (850 mg, 67%).

[0764] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.93 – 7.89 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.74 – 4.66 (m, 4H), 1.46 – 1.38 (m, 6H).

[0765] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 368 [M(<sup>35</sup>Cl)<sup>+</sup>], 370 [M(<sup>37</sup>Cl)<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.93분, UV 순도 = 98%.

[0766] 중간체 34 - 2-(아미노메틸)-6-클로로-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



[0767]

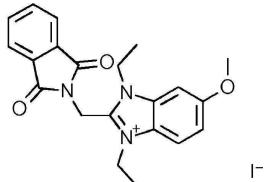
[0768] 히드라진 수화물 (787 μL, 16.2 mmol)을 압력 휴브 내의 MeOH (6 mL) 중 6-클로로-2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸]-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 33 (845 mg, 1.62 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 휴브를 밀봉하고, 80 °C에서 4시간 동안 가열한 뒤, RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1, 20 mL)에 혼탁시킨 다음, 여과하였다. 여액을

진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (301 mg, 49%).

[0769]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 4.65 – 4.56 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 1.46 – 1.40 (m, 6H).

[0770] LC/MS (시스템 B): m/z (ESI $^+$ ) = 238 [M( $^{35}\text{Cl}$ ) $^+$ ], 240 [M( $^{37}\text{Cl}$ ) $^+$ ],  $R_t$  = 2.00분, UV 순도 = 97%.

[0771] 중간체 35 – 2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1,3-디에틸-6-메톡시-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



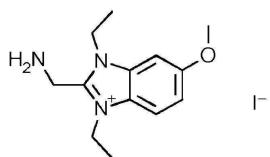
[0772]

[0773] 요오도에탄 (715  $\mu\text{l}$ , 8.95 mmol)을 MeCN (20 mL) 중 2-[(1-에틸-6-메톡시-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-1,3-디온, 중간체 23 (3.00 g, 8.95 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 80  $^\circ\text{C}$ 에서 4시간 동안 가열하였다. 요오도에탄 (715  $\mu\text{l}$ , 8.95 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80  $^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 요오도에탄 (715  $\mu\text{l}$ , 8.95 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80  $^\circ\text{C}$ 에서 24시간 더 교반한 후, RT로 냉각시켰다. 혼합물을 진공에서 원래 부피의 약 1/3로 농축시켰다. 침전을 여과로 수집하고 MeCN으로 세척하여 회색 고체를 얻었다 (2.6 g). 여액을 농축하여 암회색 고체를 얻었다. 얻은 고체의 두 배치를 합해 MeCN (20 mL)에 혼탁시켰다. 요오도에탄 (715  $\mu\text{l}$ , 8.95 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 80  $^\circ\text{C}$ 에서 18시간, 이어 100  $^\circ\text{C}$ 에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 압력 투브에서 2개의 동일한 분획으로 나누었다. 요오도에탄 (300  $\mu\text{l}$ , 3.75 mmol)을 두 반응 혼합물에 첨가한 뒤, 압력 투브를 밀봉하고, 100  $^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, 합했다. 생성된 혼합물을 진공에서 약 5 mL로 농축시킨 뒤, 여과하였다. 고체를 수집하여 최소한의 MeCN (0.5 mL)로 세척하여 생성물을 회색 고체로 얻었다 (2.37 g). 여액을 감압하에 농축하여 암갈색 고체를 얻은 뒤 EtOAc (~10 mL)와 연마하고 여과하였다. 여액을 16시간 동안 방치한 뒤, 다시 여과하였다. EtOAc 여액으로부터 얻은 고체를 합하고 건조시켜 추가의 생성물 배치를 회색 고체로 얻었다 (1.24 g). 얻은 생성물의 두 배치를 EtOAc 혼탁액으로 합한 뒤, 증발시키고, 진공하에 건조시켜 생성물을 회색 고체로 수득하였다 (3.61 g, 81%).

[0774]  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.98 – 7.86 (m, 4H), 7.63 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J$  = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.74–4.60 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 1.49 – 1.33 (m, 6H).

[0775] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 364 [M $^+$ ],  $R_t$  = 0.93분, UV 순도 = 99%.

[0776] 중간체 36 – 2-(아미노메틸)-1,3-디에틸-6-메톡시-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



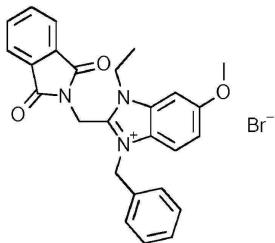
[0777]

[0778] 히드라진 수화물 (1.18 mL, 24.1 mmol)을 MeOH (25 mL) 중 2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1,3-디에틸-6-메톡시-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 35 (2.37 g, 4.82 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 75  $^\circ\text{C}$ 에서 2.5시간 동안 가열한 후, 16시간에 걸쳐 RT로 냉각하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 생성된 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (10:1)에 혼탁시킨 다음, 여과하였다. 고체를 수집하여 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 생성물을 회색 고체로 수득하였다 (1.89 g, >99%).

[0779]  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J$  = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 4.65–4.50 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.50–1.39 (m, 6H).

[0780] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 234 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.16분, ELS 순도 = 92%.

[0781] 중간체 37 - 3-벤질-2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드의 합성



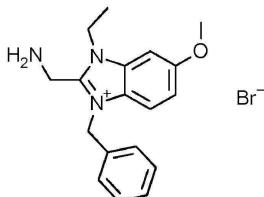
[0782]

[0783] MeCN (5 mL) 중 2-[(1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온, 중간체 23 (500 mg, 1.49 mmol) 및 (브로모메틸)벤젠 (531  $\mu$ L, 4.47 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 80 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, 여과하였다. 고체를 MeCN으로 세척한 후, 진공하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (665 mg, 87%).

[0784]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.84 – 7.79 (m, 3H), 7.78 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.00 – 6.94 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.79 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0785] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 426 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.02분, UV 순도 = 99%.

[0786] 중간체 38 - 2-(아미노메틸)-3-벤질-1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드의 합성



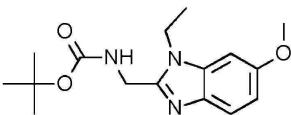
[0787]

[0788] MeOH (5 mL) 중 3-벤질-2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 중간체 37 (665 mg, 1.31 mmol) 및 히드라진 수화물 (638  $\mu$ L, 13.1 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 황색 고체를 얻었다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)에 초음파처리하여 혼탁시켰다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (1:1, 30 mL)에 초음파처리하여 재혼탁시켰다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 합해진 여액을 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (526 mg, 60%).

[0789]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 5H), 7.20 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0790] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 296 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.76분, UV 순도 = 56%.

[0791] 중간체 39 - *tert*-부틸 N-[(1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]카바메이트의 합성



[0792]

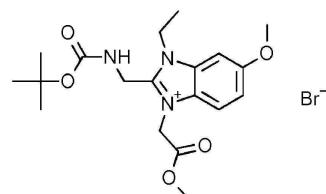
[0793] HATU (8.53 g, 22.3 mmol) 및 DIPEA (7.1 mL, 41 mmol)를 DMF (40 mL) 중 N-(*tert*-부톡시카보닐)글리신 (3.93 g, 22.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 0.5시간 동안 교반한 후, THF (20 mL) 중 1-N-에틸

-5-메톡시벤젠-1,2-디아민 (3.39 g, 20.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 80분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (200 ml) 및 물 (150 ml)로 회석하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물 (3×150 ml) 및 염수 (150 ml)로 세척하였다. 합쳐진 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 조 중간체를 암적색 점성 오일로 얻었다. 중간체를 AcOH (40 ml)에 취하고, 생성된 용액을 60 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (200 ml)에 용해시키고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액을 가하여 pH를 9로 조정하였다. 상을 분리한 뒤, 유기상을 물 (2×150 ml) 및 염수 (150 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 암적색 오일로 얻었다. 조 물질을 실리카 컬럼 (340 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 10 컬럼 부피에 대해 100:0 - 92:8로 구배를 선형적으로 증가시키면서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 점성의 암적색 오일을 얻고 방치하여 고화시켜 생성물을 암적색 고체로 수득하였다 (5.02 g, 77%).

[0794]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.06 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[0795] LC/MS (시스템 A): m/z ( $\text{ESI}^+$ ) = 306 [ $\text{MH}^+$ ],  $R_t$  = 0.88분, UV 순도 = 96%.

[0796] 중간체 40 - 2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-6-메톡시-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)- $1H$ -1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드의 합성



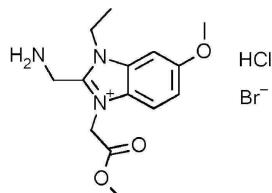
[0797]

[0798] 메틸 브로모아세테이트 (395  $\mu\ell$ , 4.18 mmol)를 압력 투브 내의 MeCN (4 ml) 중 *tert*-부틸 *N*-[(1-에틸-6-메톡시- $1H$ -1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]카바메이트, 중간체 39 (85%, 500 mg, 1.39 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 투브를 밀봉하고, 생성된 혼합물을 75 °C에서 4시간 동안 교반한 후, RT로 냉각시켰다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 고체를 냉 MeCN으로 세척하고 진공하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (454 mg, 71%).

[0799]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.90 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.86 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 9.1, 2.3$  Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.75 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.65 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.43 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.35 (s, 9H).

[0800] LC/MS (시스템 A): m/z ( $\text{ESI}^+$ ) = 378 [ $\text{M}^+$ ],  $R_t$  = 0.88분, UV 순도 = 100%.

[0801] 중간체 41 - 2-(아미노메틸)-1-에틸-6-메톡시-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)- $1H$ -1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 브로마이드의 합성



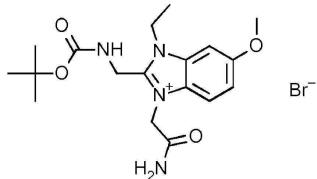
[0802]

[0803] 2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-6-메톡시-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)- $1H$ -1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 중간체 40 (454 mg, 0.990 mmol) 및 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 2.5 ml, 10 mmol)의 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 생성물을 연오렌지색 포말로 수득하였다 (580 mg, 96% - NMR에서 관찰된 35 wt% 잔류 디옥산에 대해 보정된 수율).

[0804]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.86 (s, 3H), 7.97 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 9.2, 2.3$  Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.72 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.47 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[0805] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 278 [M $^+$ ],  $R_t = 0.14$ 분, ELS 순도 = 95%.

[0806] 중간체 42 - 2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-3-(카바모일메틸)-1-에틸-6-메톡시-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드의 합성



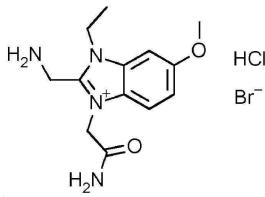
[0807]

[0808] 2-브로모아세트아미드 (691 mg, 5.01 mmol)를 압력 휴브 내의 MeCN (6 mL) 중 tert-부틸 N-[(1-에틸-6-메톡시-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]카바메이트, 중간체 39 (85%, 600 mg, 1.67 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 휴브를 밀봉한 다음, 반응 혼합물을 80 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 RT로 냉각시킨 다음, RT에서 64시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 80 °C로 2시간 더 가열한 뒤, RT로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켜 점성의 적색 오일을 얻었다. 조 물질을 실리카 컬럼 (50 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeOH, 컬럼 부피)를 이용하여  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0-9%, 8 CV; 9%, 3 CV; 9-14%, 2 CV, 14%, 1 CV; 14-20%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 페닐 마젠파말로 수득하였다 (638 mg, 84%).

[0809]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 9.1, 2.3$  Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.70 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.62 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.42 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.36 (s, 9H).

[0810] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 363 [M $^+$ ],  $R_t = 0.83$ 분, UV 순도 = 98%.

[0811] 중간체 43 - 2-(아미노메틸)-3-(카바모일메틸)-1-에틸-6-메톡시-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 브로마이드의 합성



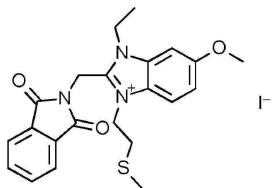
[0812]

[0813] 2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-3-(카바모일메틸)-1-에틸-6-메톡시-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 중간체 42 (98%, 638 mg, 1.41 mmol) 및 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 3.5 mL, 14 mmol)의 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 생성물을 자주색 고체로 수득하였다 (719 mg, 97% - NMR에서 관찰된 28 wt% 잔류 디옥산에 대해 보정된 수율).

[0814]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.91 (s, 3H), 8.35 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.68 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 9.2, 2.3$  Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.71 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.46 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[0815] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 263 [M $^+$ ],  $R_t = 0.15$ 분, ELS 순도 = 100%.

[0816] 중간체 44 - 2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-[2-(메틸설플파닐)에틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



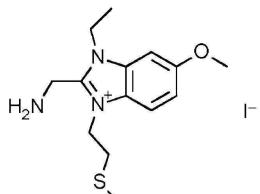
[0817]

[0818] MeCN (8 mL) 중 2-[(1-에틸-6-메톡시)-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온, 중간체 23 (500 mg, 1.49 mmol), 1-클로로-2-(메틸설파닐)에탄 (730  $\mu$ L, 7.45 mmol) 및 NaI (1.12 g, 7.45 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 5시간 동안 100 °C로 가열한 다음, RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 갈색 고체를 얻었다. 얻은 고체를 MeOH (8 mL)에 초음파처리하여 혼탁시켰다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 고체를 MeOH로 세척하고 진공하에 건조시켜 생성물을 갈색 고체로 수득하였다 (1.13 g, 50%).

[0819]  $^1$ H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 4H), 7.64 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 5.47 – 5.37 (m, 2H), 4.90 – 4.68 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 3.92 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 3.03 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.42 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 3H).

[0820] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 410 [M $^+$ ],  $R_t$  = 0.99분, UV 순도 = 66%.

[0821] 중간체 45 – 2-(아미노메틸)-1-에틸-6-메톡시-3-[2-(메틸설파닐)에틸]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



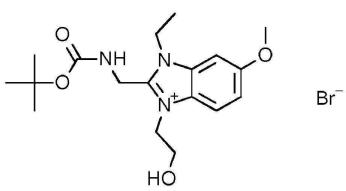
[0822]

[0823] MeOH (5 mL) 중 2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-[2-(메틸설파닐)에틸]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 44 (66%, 1.00 g, 1.62 mmol) 및 히드라진 수화물 (226  $\mu$ L, 4.65 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 80분 동안 80 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 오렌지색 고체를 얻었다. 얻은 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL)에 초음파처리하여 혼탁시켰다. 혼탁액을 여과한 다음, 여액을 진공에서 농축시켜 생성물을 연오렌지색 고체로 수득하였다 (395 mg, 48%).

[0824]  $^1$ H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.27 (dt,  $J$  = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 4.76 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 4.61 (q,  $J$  = 6.1, 4.9 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.92 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 3.01 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.45 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H).

[0825] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 280 [M $^+$ ],  $R_t$  = 0.65분, UV 순도 = 80%.

[0826] 중간체 46 – 2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-3-(2-하이드록시에틸)-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드의 합성



[0827]

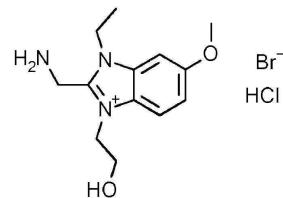
[0828] (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란 (1.66 g, 6.96 mmol)을 압력 튜브 내의 MeCN (5 mL) 중 tert-부틸 N-[(1-에틸-6-메톡시)-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]카바메이트, 중간체 39 (85%, 500 mg, 1.39 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 튜브를 밀봉한 다음, 반응 혼합물을 80 °C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 RT로 냉각시킨 다음, 추가의 (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란 (1.00 g, 4.18

mmol)을 첨가하였다. 튜브를 밀봉한 다음, 반응물을 100 °C에서 24시간 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음, 진공에서 농축시켜 적색 오일을 얻었다. 조 물질을 실리카 컬럼 (25 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 10 컬럼 부피에 대해 100:0 - 90:10로 구배를 선형적으로 증가시키면서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 점성의 암적색 오일을 얻었다 (615 mg). 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10 - 36%; 36%, 2 CV; 36 - 50%, 4 CV; 50 - 100%, 3 CV; 100%, 3 CV. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 점성의 암적색 오일로 수득하였다 (278 mg, 43%).

[0829] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.28 (s, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 2H), 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.71 - 4.65 (m, 2H), 4.59 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 2.8 Hz, 9H).

[0830] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 350 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.88분, UV 순도 = 92%.

[0831] 중간체 47 - 2-(아미노메틸)-1-에틸-3-(2-하이드록시에틸)-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 브로마이드의 합성

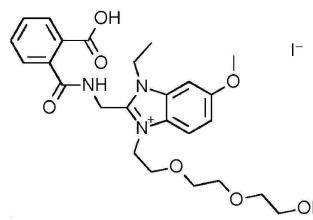


[0832] [0833] 디옥산 중 염화수소 용액 (4.0 M, 1.2 ml, 4.8 mmol)을 MeCN (3 ml) 중 2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-3-(2-하이드록시에틸)-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 중간체 46 (92%, 227 mg, 0.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 생성물을 암 자주색 고체로 수득하였다 (174 mg, 97%).

[0834] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.89 (s, 3H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 4H), 4.69 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0835] LC/MS (시스템 B): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 250 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.58분, UV 순도 = 99%.

[0836] 중간체 48 - 2-[(2-카복시페닐)포름아미도]메틸]-1-에틸-3-{2-[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]에틸}-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



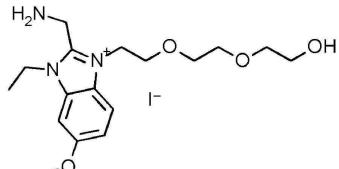
[0837] [0838] MeCN (15 ml) 중 2-[(1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온, 중간체 23 (2.00 g, 5.96 mmol) 및 2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에탄-1-올 (90%, 8.62 g, 29.8 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 130 °C에서 16시간 동안 가열한 뒤, RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10 - 14%, 2 CV; 14 - 18%, 1 CV; 18 - 27%, 2 CV; 27 - 31%, 0.5 CV; 31 - 60%, 0.5 CV; 60 - 100%, 1 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 황색의 무정형 고체로 수득하였다 (1.72 g, 47%).

[0839] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.97 - 12.91 (m, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.8, 1.2

Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.37 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 5.04 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 4.91 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.77 – 4.62 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.51 – 3.46 (m, 2H), 3.43 – 3.39 (m, 4H), 3.36 – 3.28 (m, 2H + HDO), 1.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[0840] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 486 [M $^+$ ], R<sub>t</sub> = 0.80분, UV 순도 = 100%.

[0841] 중간체 49 – 2-(아미노메틸)-1-에틸-3-{2-[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]에틸}-6-메톡시-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성

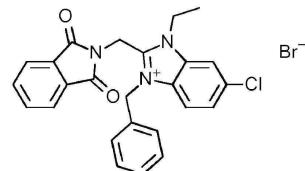


[0842]

[0843] 히드라진 수화물 ( $639 \mu\ell$ , 13.2 mmol)을 압력 튜브 내의 MeOH (12 mL) 중 2-{[(2-카복시페닐)포름아미도]메틸}-1-에틸-3-{2-[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]에틸}-6-메톡시-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 48 (1.52 g, 2.48 mmol)의 용액에 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고, 반응 용액을  $75^\circ\text{C}$ 에서 3.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 RT로 냉각시킨 다음, RT에서 64시간 동안 교반하였다. 추가의 히드라진 수화물 ( $639 \mu\ell$ , 13.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을  $75^\circ\text{C}$ 에서 18시간 동안 가열한 후  $80^\circ\text{C}$ 에서 24시간 더 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, 진공에서 농축시켜 오렌지색 고체를 얻었다. 얻은 고체를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (9:1, 30 mL)에 혼탁시킨 다음, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 생성물을 점성의 오렌지색 오일로 수득하였다 (1.21 g, 88%).

[0844] LC/MS (시스템 B): m/z (ESI $^+$ ) = 338 [M $^+$ ], Rt = 1.41분, UV 순도 = 84%.

[0845] 중간체 50 – 3-벤질-6-클로로-2-[ $(1,3$ -디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)에틸]-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드의 합성



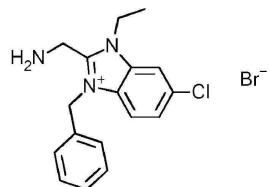
[0846]

[0847] 벤질 브로마이드 ( $88 \mu\ell$ , 0.74 mmol)를 압력 튜브 내의 MeCN (5 mL) 중 2-[ $(6$ -클로로-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)에틸]-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-1,3-디온, 중간체 20 (0.25 g, 0.74 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 튜브를 밀봉한 다음, 반응물을  $80^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반한 후, RT로 냉각시켰다. 벤질 브로마이드 ( $88 \mu\ell$ , 0.74 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을  $80^\circ\text{C}$ 에서 6시간 더 교반하였다. 반응물을 RT로 냉각시킨 다음, RT에서 64시간 동안 교반시켰다. 벤질 브로마이드 ( $88 \mu\ell$ , 0.74 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을  $80^\circ\text{C}$ 에서 24시간 더 교반하였다. 반응물을 RT로 냉각시킨 다음, 여과하였다. 고체를 MeCN으로 세척한 후, 진공하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (370 mg, 97%).

[0848]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.50 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.85 – 7.68 (m, 5H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.99 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 5.89 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.82 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.51 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[0849] LC/MS (시스템 B): m/z (ESI $^+$ ) = 430 [M $^+$ ], Rt = 0.98분, UV 순도 = 99%.

[0850]

중간체 51 - 2-(아미노메틸)-3-벤질-6-클로로-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드의 합성

[0851]

[0852]

히드라진 수화물 (0.18 mL, 3.62 mmol)을 압력 투브 내의 MeOH (4 mL) 중 3-벤질-6-클로로-2-[1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일]메틸]-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 중간체 50 (370 mg, 0.724 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 투브를 밀봉한 다음, 반응물을 75 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 오렌지색 고체를 얻었다. 얻은 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1, 10 mL)에 혼탁시킨 다음, 여과하였다. 고체를 진공하에 건조시킨 후, MeOH에 혼탁시켰다. 혼탁액을 여과한 다음, 여액을 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1, 10 mL)에 초음파처리하에 혼탁시켰다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 여액을 진공에서 농축시켜 생성물을 연황색 고체로 수득하였다 (107 mg, 33%).

[0853]

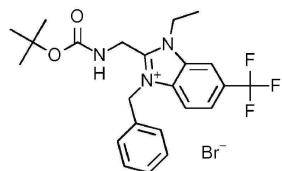
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 5H), 5.89 (s, 2H), 4.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0854]

LC/MS (시스템 B): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 300 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.81분, UV 순도 = 85%.

[0855]

중간체 52 - 3-벤질-2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드의 합성



[0856]

벤질 브로마이드 (173 μL, 1.46 mmol)를 압력 투브 내의 MeCN (3 mL) 중 tert-부틸 N-{[1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일]카바메이트, 중간체 26 (250 mg, 0.73 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 투브를 밀봉하고, 80 °C에서 16시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 방치하여 고화시켰다. 생성된 고체를 MeCN (2 mL)에 혼탁시켰다. 고체를 여과로 수집하고, 진공하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (160 mg). 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 최소 부피의 MeCN에 혼탁시킨 뒤, 여과하였다. 얻은 고체를 진공하에 건조시켜 생성물의 제2 배치를 회백색 고체로 얻었다 (90 mg). 두 생성물 배치를 MeCN에서 합하고 증발시켜 생성물을 회백색 고체로 수득하였다 (250 mg, 64%).

[0858]

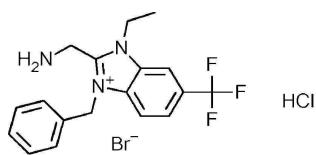
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69 (s, 1H), 8.03 – 7.87 (m, 3H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.97 – 4.85 (m, 2H), 4.78 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H).

[0859]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 435 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.05분, UV 순도 = 96%.

[0860]

중간체 53 - 2-(아미노메틸)-3-벤질-1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 브로마이드의 합성



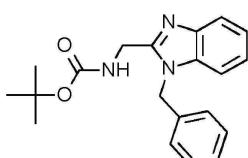
[0861]

[0862] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 0.61 ml, 2.4 mmol)을 MeCN (2.5 ml) 중 3-벤질-2-({[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-օ]움 브로마이드, 중간체 52 (250 mg, 0.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 18시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN과 공비시키고, 진공하에 건조시켜 생성물을 연황색 고체로 수득하였다 (209 mg, 95%).

[0863]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.18 (s, 3H), 8.77 (s, 1H), 8.10 – 7.99 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.94 – 4.79 (m, 4H), 1.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0864] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 334 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.86분, UV 순도 = 100%.

#### 중간체 54 - *tert*-부틸 N-[(1-벤질-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]카바메이트의 합성



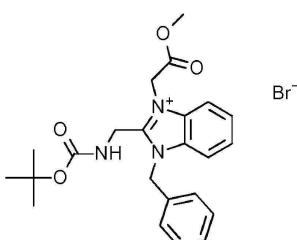
[0866]

[0867] 벤질 브로마이드 (1.29 ml, 10.8 mmol)를 DMF (25 ml) 중 *tert*-부틸 N-(1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일메틸)카바메이트 (85%, 3.15 g, 10.8 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.25 g, 16.3 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (150 ml) 및 EtOAc (150 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 수성상을 EtOAc로 추출하였다 (5×150 ml). 합쳐진 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 약 50 ml까지 농축시켰다. 생성된 슬러리를 최소 부피의 환류 EtOAc에서 재결정하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (2.22 g, 61%).

[0868]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 3H), 7.20 – 7.11 (m, 4H), 5.51 (s, 2H), 4.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).

[0869] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 338 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.02분, UV 순도 = 100%.

#### 중간체 55 - 1-벤질-2-({[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-օ]움 브로마이드의 합성



[0871]

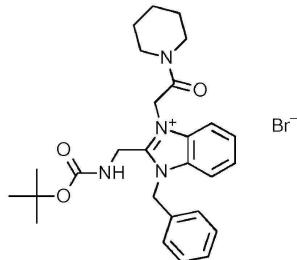
[0872] MeCN (5 ml) 중 *tert*-부틸 N-[(1-벤질-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]카바메이트, 중간체 54 (500 mg, 1.48 mmol) 및 메틸 브로모아세테이트 (421  $\mu$ l, 4.45 mmol)의 혼합물을 밀봉 투브에서 70 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (717 mg, 96%).

[0873]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 5.69 (s, 2H),

4.89 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

[0874] LC/MS (시스템 A):  $m/z$  (ESI $^+$ ) = 410 [ $M^+$ ],  $R_t$  = 0.94분, UV 순도 = 97%.

[0875] 중간체 56 - 1-벤질-2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-3-[2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드의 합성



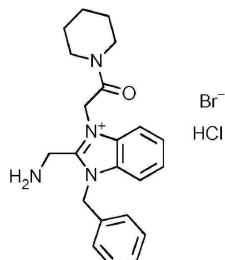
[0876]

[0877] MeOH (1.5 mL) 및 LiOH 수용액 (1.0 M, 1.4 mL, 1.4 mmol) 중 1-벤질-2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 중간체 55 (350 mg, 0.71 mmol)의 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. HCl 수용액 (1 M)을 적가하여 반응 혼합물을 pH 3으로 산성화시킨 후, 진공에서 농축시켜 조 중간체를 베이지색 고체로 얻었다 (469 mg). 이렇게 얻은 조 중간체를 DMF (4 mL)에 용해시킨 후, HATU (340 mg, 0.89 mmol) 및 DIPEA (206  $\mu$ L, 1.18 mmol)를 차례로 첨가하였다. 피페리딘 (88  $\mu$ L, 0.89 mmol)을 반응 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 45분 동안 교반하였다. 추가의 피페리딘 (150  $\mu$ L, 1.52 mmol) 및 HATU (300 mg, 0.89 mmol)를 첨가하고, 반응물을 RT에서 64시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10-45%, 12 CV; 45%, 2 CV; 45-53%, 3 CV; 53-100%, 3 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 연오렌지색 포말로 수득하였다 (209 mg, 53%).

[0878]  $^1$ H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.78 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.51 (s (br), 2H), 1.32 (s, 9H).

[0879] LC/MS (시스템 A):  $m/z$  (ESI $^+$ ) = 463 [ $M^+$ ],  $R_t$  = 1.00분, UV 순도 = 99%.

[0880] 중간체 57 - 2-(아미노메틸)-1-벤질-3-[2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 브로마이드의 합성



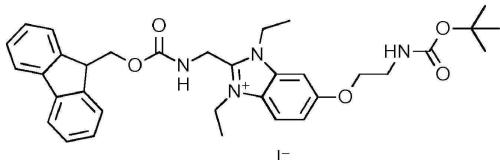
[0881]

[0882] 1-벤질-2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-3-[2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 중간체 56 (205 mg, 0.377 mmol) 및 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 1.1 mL, 4.4 mmol)의 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 생성물을 점성 오렌지색 오일로 수득하였다 (219 mg, 92% - NMR에서 관찰된 24 wt% 잔류 디옥산에 대해 보정된 수율).

[0883]  $^1$ H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.74 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.68 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.32 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.48 - 3.45 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H).

[0884] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 363 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.82분, UV 순도 = 93%.

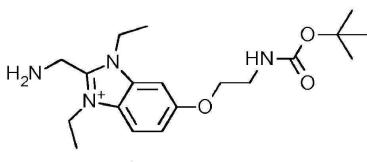
[0885] 중간체 58 - 6-(2-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}에톡시)-1,3-디에틸-2-({[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



[0886]

[0887] 중간체 58을 문헌 절차 (US 2015/0018313 A1)에 따라 합성하였다

[0888] 중간체 59 - 2-(아미노메틸)-6-(2-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}에톡시)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



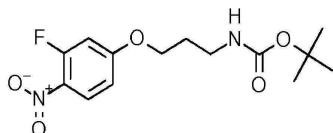
[0889]

[0890] 모르폴린 (3.46 mL, 40.0 mmol)을 THF (50 mL) 중 6-(2-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}에톡시)-1,3-디에틸-2-({[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 58 (95%, 3.00 g, 4.00 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 25분 동안 교반한 후, 디에틸 에테르 (150 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 교반한 후 상등액을 경사분리하였다. 잔류 검을 에테르 (2×60 mL)로 추가 세척한 후, 진공하에 건조시켰다. 잔류물을 THF에 용해시킨 뒤, 진공에서 농축시켜 생성물을 연오렌지색 고체로 수득하였다 (1.99 g, 83%).

[0891] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 4.61 – 4.53 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.11 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.36 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 1.45 – 1.41 (m, 6H), 1.39 (s, 9H).

[0892] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 363 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.76분, UV 순도 = 82%.

[0893] 중간체 60 - *tert*-부틸 N-[3-(3-플루오로-4-니트로페녹시)프로필]카바메이트의 합성



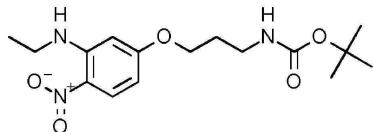
[0894]

[0895] 아세톤 (15 mL) 중 3-플루오로-4-니트로페놀 (2.50 g, 15.9 mmol), *tert*-부틸 (3-브로모프로필)카바메이트 (3.98 g, 16.7 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.64 g, 19.1 mmol)의 혼탁액을 60 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류물을 EtOAc (50 mL) 및 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물 (2×50 mL) 및 염수 (50 mL)로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 생성물을 점성오렌지색 오일로 수득하였다 (4.65 g, 84%).

[0896] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 8.14 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 13.7, 2.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.07 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.84 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

[0897] LC/MS (시스템 A): R<sub>t</sub> = 1.22분, UV 순도 = 90%.

[0898]

중간체 61 - *tert*-부틸 *N*{3-[3-(에틸아미노)-4-니트로페녹시]프로필}카바메이트의 합성

[0899]

[0900]

THF 중 에틸아민 용액 (2.0 M, 10 ml, 20 mmol)을 THF (30 ml) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-(3-플루오로-4-니트로페녹시)프로필]카바메이트, 중간체 60 (90%, 4.65 g, 13.3 mmol) 및  $K_2CO_3$  (2.20 g, 16.0 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반한 후, 추가의 THF 중 에틸아민 용액 (2.0 M, 3.0 ml, 6.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 70시간 더 교반시킨 후, 여과하였다. 필터 패드를 EtOAc로 행구고 합쳐진 여액을 물 ( $2 \times 150$  ml) 및 염수 (150 ml)로 추출한 뒤,  $Na_2SO_4$ 에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 생성물을 점성 황/오렌지색 오일로 수득하였다 (4.69 g, 93%).

[0901]

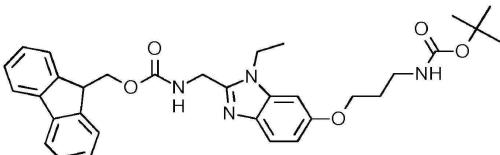
$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.30 – 6.27 (m, 2H), 4.09 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 3.08 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.84 (p,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

[0902]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 340 [MH $^+$ ],  $R_t$  = 1.30분, UV 순도 = 90%.

[0903]

중간체 62 - (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 *N*{[6-(3-[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)프로폭시)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일]메틸}카바메이트의 합성



[0904]

[0905]

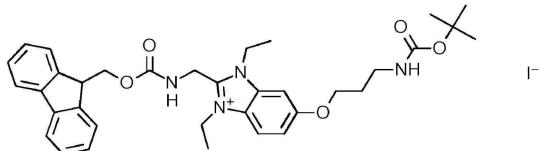
탄소상 팔라듐 (10 wt%, 662 mg)을 EtOH (60 ml) 중 *tert*-부틸 *N*{3-[3-(에틸아미노)-4-니트로페녹시]프로필}카바메이트, 중간체 61 (90%, 4.69 g, 12.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기하에 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 후, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DMF (10 ml)에 용해시켜 페닐렌디아민 중간체 용액을 얻었다. DMF (20 ml) 중 Fmoc-글리신 (3.88 g, 13.1 mmol), HATU (5.20 g, 13.7 mmol) 및 DIPEA (4.3 ml, 25 mmol)의 용액을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어 페닐렌디아민 DMF 용액을 첨가하고, 생성된 용액을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 추가의 Fmoc-글리신 (2.00 g, 6.73 mmol) 및 HATU (2.50 g, 6.57 mmol)를 첨가하고 반응물을 RT에서 45분 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 ml) 및 물 (100 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물 ( $2 \times 100$  ml) 및 염수 (100 ml)로 세척하고,  $Na_2SO_4$ 에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 적색 고체를 얻었다. 얻은 고체를 AcOH (20 ml)에 용해시키고, 60 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 RT로 냉각시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 얻은 잔류물을 pH 9가 될 때까지 포화  $NaHCO_3$  수용액으로 처리하고, EtOAc (250 ml) 및 물 (250 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을  $Na_2SO_4$ 에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 실리카 컬럼 (340 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeOH, 컬럼 부피)를 이용하여  $CH_2Cl_2$ :MeOH로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0-3.3%, 7 CV; 3.3%, 1 CV; 3.3-4.5%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 연오렌지색 고체로 수득하였다 (4.73 g, 53%).

[0906]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 571 [MH $^+$ ],  $R_t$  = 1.18분, UV 순도 = 80%.

[0907]

중간체 63  
6-(3-[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)프로폭시)-1,3-디에틸-2-[({(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시}카보닐]아미노)메틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 요오다이드의 합성



[0908]

[0909] THF (15 mL) 중 9*H*-플루오렌-9-일메틸 *N*-(6-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}프로폭시)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일]메틸)카바메이트, 중간체 62 (80%, 1.50 g, 2.10 mmol) 및 요오도에탄 (1.69 mL, 21.0 mmol)의 혼합물을 마이크로파하에 120 °C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조물질을 실리카 컬럼 (100 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeOH, 컬럼 부피)를 이용하여 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0-3.4%, 7 CV; 3.4-4.3%, 2 CV, 4.3-6.0%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 연오렌지색 포말로 수득하였다 (1.03 g, 61%).

[0910]

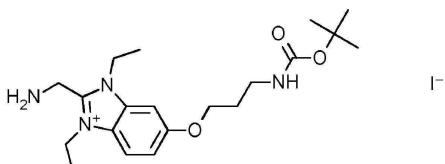
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.55 - 4.47 (m, 6H), 4.22 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.37 - 1.31 (m, 15H).

[0911]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 599 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.15분, UV 순도 = 90%.

[0912]

중간체 64 - 2-(아미노메틸)-6-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-օ움 요오다이드의 합성



[0913]

[0914] 모르폴린 (1.10 mL, 12.7 mmol)을 THF (10 mL) 중 6-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-2-{[(9*H*-플루오렌-9-일메틸)카보닐]아미노}메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 요오다이드, 중간체 63 (90%, 1.03 g, 1.27 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반한 후, 디에틸 에테르 (40 mL)로 희석하였다. 혼합물을 져은 후 상등액을 경사분리하였다. 추가 디에틸 에테르 (2×20 mL)과 함께 과정을 반복하였다. 얻은 잔류물을 진공하에 건조시켜 생성물을 연오렌지색 포말로 수득하였다 (700 mg, 99%).

[0915]

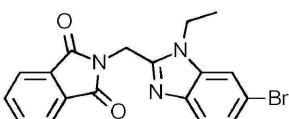
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 1H), 4.56 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.12 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.12 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.37 (s, 9H).

[0916]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 377 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.82분, UV 순도 = 91%.

[0917]

중간체 65 - 2-{[(6-브로모-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-1,3-디온의 합성



[0918]

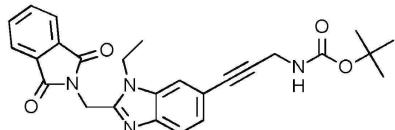
[0919] DMF (150 mL) 중 *N*-프탈로일글리신 (13.1 g, 63.8 mmol), TBTU (21.5 g, 67.0 mmol) 및 트리에틸아민 (14.1 mL, 79.1 mmol)의 혼합물을 RT에서 45분 동안 교반하였다. THF (50 mL) 중 5-브로모-1-*N*-에틸벤젠-1,2-디아민 (13.1 g, 60.9 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (400 mL)에 첨가하였다. 생성된 침전을 여과로 수집한 뒤, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 중간체를 밝은 회색 고체로 얻었다. 얻은 고체를 아세트산 (150 mL)에 나누어 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 100

℃에서 2.5시간 동안 가열한 뒤 RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류물을 EtOAc (300 mL) 및 물 (300 mL) 사이에 분배하였다. 생성된 침전을 여과로 수집하고, EtOAc (200 mL) 및 물 (200 mL)로 세척한 후, 진공하에 건조시켜 생성물을 펑크색 고체로 수득하였다 (17.9 g, 76%).

[0920]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.96 (dd,  $J$  = 5.6, 3.0 Hz, 2H), 7.93 – 7.88 (m, 3H), 7.44 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J$  = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.39 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

[0921] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 384 [M( $^{79}\text{Br}$ )H $^+$ ], 386 [M( $^{81}\text{Br}$ )H $^+$ ], R<sub>t</sub> = 1.12분, UV 순도 = 100%.

[0922] 중간체 66 – *tert*-부틸 *N*-(3-{2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-일}프로프-2-인-1-일)카바메이트의 합성

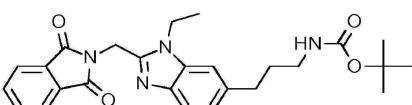


[0923] CuI (0.25 g, 1.29 mmol)를 DMF (60 mL) 중 2-[(6-브로모-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-1,3-디온, 중간체 65 (5.00 g, 13.0 mmol) 및 *tert*-부틸 *N*-(프로프-2-인-1-일)카바메이트 (2.40 g, 15.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 질소를 5분 간 반응 혼합물을 통해 베블링한 후, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.74 g, 0.64 mmol)에 이어 트리에틸아민 (2.92 mL, 19.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65 ℃에서 24시간 동안 가열한 후, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 (100 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 10 컬럼 부피에 대해 0:100 – 50:50으로 구배를 선형적으로 증가시키면서 EtOAc:헵탄으로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 황색 포말로 수득하였다 (2.45 g, 39%).

[0924]  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99 – 7.88 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (dd,  $J$  = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.40 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.36 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

[0925] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 459 [MH $^+$ ], R<sub>t</sub> = 1.17분, UV 순도 = 95%.

[0926] 중간체 67 – *tert*-부틸 *N*-(3-{2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-일}프로필)카바메이트의 합성

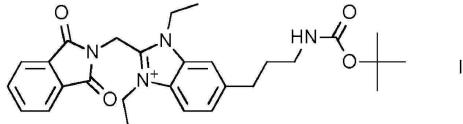


[0927] 탄소상 팔라듐 (10 wt%, 557 mg)을 EtOH (120 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(3-{2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-일}프로프-2-인-1-일)카바메이트, 중간체 66 (2.4 g, 5.23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기하에 RT에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물에 탄소상 팔라듐 (10 wt%, 278 mg)을 채우고, 수소 분위기하에 RT에서 24시간 더 교반하였다. 반응물에 탄소상 팔라듐 (10 wt%, 278 mg)을 다시 채우고, 수소 분위기하에 RT에서 24시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 셀라이트 패드를 EtOH (100 mL), MeOH (100 mL), EtOAc (100 mL), 및 DMF (5 mL)로 험구었다. 합쳐진 여액을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 실리카 컬럼 (25 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 10 컬럼 부피에 대해 0:100 – 75:25로 구배를 선형적으로 증가시키면서 EtOAc:헵탄으로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 밝은 황색 고체로 수득하였다 (1.20 g, 43%).

[0928]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 – 7.93 (m, 2H), 7.92–7.88 (m, 2H), 7.37–7.34 (m, 2H), 6.97 (dd,  $J$  = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.35 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.96–2.90 (m, 2H), 2.69–2.63 (m, 2H), 1.71 (p,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.40–1.35 (m, 12H).

[0931] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 463 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.07분, UV 순도 = 86%.

[0932] 중간체 68 - 6-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로필)-2-[{(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



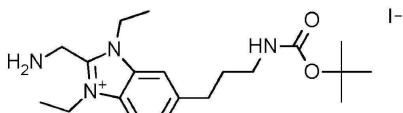
[0933]

[0934] 요오도에탄 (1.04 ml, 13.0 mmol)을 압력 투브 내의 MeCN (18 ml) 중 tert-부틸 N-(3-{2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-일}프로필)카바메이트 중간체 67 (86%, 1.20 g, 2.23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 투브를 밀봉하고, 110 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 RT로 냉각시킨 다음, 요오도에탄 (1.04 ml, 13.0 mmol)을 첨가하고, 반응물을 110 °C에서 4시간 더 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, 진공에서 농축시켜 생성물을 갈색 고체로 수득하였다 (1.52 g, >99%).

[0935] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97–7.93 (m, 3H), 7.92–7.88 (m, 2H), 7.58(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.70–4.66 (m, 4H), 2.93 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.44 – 1.40 (m, 6H), 1.37 (s, 9H).

[0936] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 491 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.08분, UV 순도 = 91%.

[0937] 중간체 69 - 2-(아미노메틸)-6-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로필)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



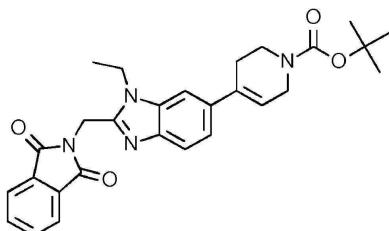
[0938]

[0939] 헤드라진 수화물 (609 μl, 12.5 mmol)을 압력 투브 내의 MeOH (20 ml) 중 6-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로필)-2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 68 (91%, 1.52 g, 2.23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 투브를 밀봉한 다음, 75 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1, 20 ml)에 혼탁시킨 다음, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 포말로 수득하였다 (1.21 g, 89%).

[0940] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.60–4.52 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 2.93 (app. q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.46–1.40 (m, 6H), 1.37 (s, 9H).

[0941] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 361 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.81분, UV 순도 = 80%.

[0942] 중간체 70 - tert-부틸 4-{2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-일}-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0943]

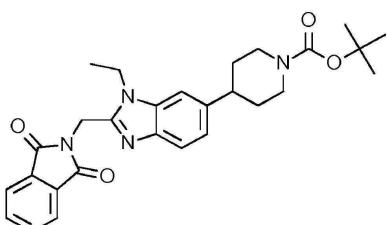
[0944] tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-3,6-디하이드로페리딘-1(2H)-카복실레이트 (966 mg, 3.12 mmol)를 디옥산 (10 ml) 및 물 (2 ml) 중 2-[(6-브로모-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-2,3-디

하이드로-1*H*-이소인돌-1,3-디온, 중간체 65 (1.00 g, 2.60 mmol)의 용액에 첨가하였다. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.08 g, 7.81 mmol)를 첨가한 다음, 질소를 생성된 혼탁액을 통해 10분 간 베블링하였다. Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (190 mg, 0.26 mmol)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 마이크로파하에 85 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 ml) 및 물 (50 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 염수 (50 ml)로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 끈질을 실리카 컬럼 (50 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%EtOAc, 컬럼 부피)를 사용하여 EtOAc:헵坦으로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0-50%, 7 CV; 50-79%, 3 CV; 79%, 2 CV; 79-92%, 2 CV, 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (670 mg, 50%).

[0945] <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99 - 7.87 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.49 - 4.31 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0946] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 487 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.18분, UV 순도 = 95%.

[0947] 중간체 71 - *tert*-부틸 4-{2-[1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일]메틸]-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-일}피페리딘-1-카복실레이트의 합성

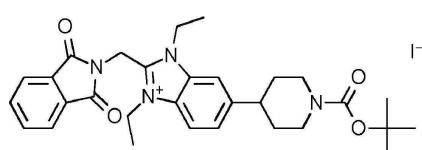


[0948] 탄소상 팔라듐 (10 wt%, 142 mg)을 EtOH (40 ml) 중 *tert*-부틸 4-{2-[1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일]메틸]-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-일}-1,2,3,6-테트라하이드로피페리딘-1-카복실레이트, 중간체 70 (95%, 660 mg, 1.29 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기하에 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물에 탄소상 팔라듐 (10 wt%, 140 mg)을 채우고, 수소 분위기하에 RT에서 48시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 뒤, 진공에서 농축시켜 생성물을 무색 오일로 수득하였다 (635 mg, 94%).

[0949] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.96 (dd, J = 5.6, 2.9 Hz, 2H), 7.91 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.33(t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 1.78 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.58 (qd, J= 12.7, 4.3 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0950] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 489 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.13분, UV 순도 = 93%.

[0951] 중간체 72 - 6-{1-[*tert*-부록시]카보닐}피페리딘-4-일)-2-{(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸}-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 요오다이드의 합성



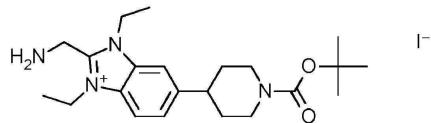
[0952] 요오도에탄 (486 μl, 6.04 mmol)을 MeCN (10 ml) 중 *tert*-부틸 4-{2-[1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일]메틸}-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-일}피페리딘-1-카복실레이트, 중간체 71 (93%, 635 mg, 1.21 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파하에 120 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 생성물을 갈색 고체로 수득하였다 (765 mg, 84%).

[0953] <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07-8.01 (m, 2H), 7.98 - 7.88 (m, 4H), 7.64 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.43 (s,

2H), 4.69 (q,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 4.20 – 4.04 (m, 2H), 3.05 – 2.71 (m, 3H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.67 (td,  $J = 12.3$ , 3.5 Hz, 2H), 1.46–1.37 (m, 15H).

[0956] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 517 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.06분, UV 순도 = 86%.

[0957] 중간체 73 – 2-(아미노메틸)-6-{1-[*(tert*-부톡시)카보닐]페페리딘-4-일}-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



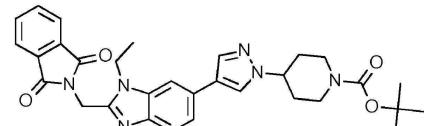
[0958]

[0959] 히드라진 수화물 (284  $\mu\ell$ , 5.82 mmol)을 압력 휘발 내의 MeOH (10 mL) 중 6-{1-[*(tert*-부톡시)카보닐]페페리딘-4-일}-2-{(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 72 (86%, 750 mg, 1.00 mmol)의 용액에 첨가하였다. 휘발를 밀봉한 다음, 반응 혼합물을 75 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1, 20 mL)에 혼탁시킨 뒤, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 포말로 수득하였다 (605 mg, 85%).

[0960] <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.96 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.65–4.51 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.13 (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H), 3.02 – 2.77 (m, 3H), 1.89 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.47–1.39 (m, 15H).

[0961] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 387 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.89분, UV 순도 = 72%.

[0962] 중간체 74 – *tert*-부틸 4-{4-[2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-일}-1*H*-페라졸-1-일)페페리딘-1-카복실레이트의 합성



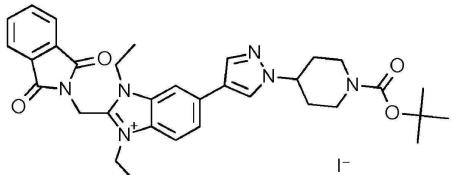
[0963]

[0964] *tert*-부틸 4-[4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-페라졸-1-일]페페리딘-1-카복실레이트 (540 mg, 1.43 mmol)를 압력 휘발 내의 디옥산 (10 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 2-[(6-브로모-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-1,3-디온, 중간체 65 (500 mg, 1.30 mmol)의 용액에 첨가하였다. CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (848 mg, 2.60 mmol)를 첨가한 다음, 반응 혼합물에 질소 흐름을 10분 동안 버블링하여 생성된 혼탁액을 탈기시켰다. XPhos-Pd-G2 (61 mg, 0.078 mmol)를 첨가한 다음, 질소 버블링을 5분 더 계속하였다. 휘발을 밀봉한 다음, 100 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, EtOAc (100 mL) 및 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물 (50 mL) 및 염수 (2×50 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 증발시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 (50 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 10 컬럼 부피에 대해 0:100 – 100:0로 구배를 선형적으로 증가시키면서 EtOAc:헵탄으로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 밝은 황색 포말로 수득하였다 (226 mg, 31%).

[0965] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.28 (s, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.94 – 7.89 (m, 3H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 8.4$ , 1.5 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.43 – 4.34 (m, 3H), 4.04 (dd,  $J = 15.8$ , 8.8 Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.81 (qd,  $J = 12.4$ , 4.3 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.42 – 1.39 (m, 3H).

[0966] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 555 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.13분, UV 순도 = 100%.

[0967] 중간체 75 - 6-(1-{1-[*tert*-부톡시]카보닐}페페리딘-4-일)-1*H*-페라졸-4-일)-2-[{(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



[0968]

[0969] 요오도에탄 (159  $\mu\text{l}$ , 1.98 mmol)을 MeCN (5 ml) 중 *tert*-부틸 4-(4-{2-[{(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-일}-1*H*-페라졸-1-일)페페리딘-1-카복실레이트, 중간체 74 (220 mg, 0.397 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파하에 120 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 요오도에탄 (130  $\mu\text{l}$ , 1.62 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 마이크로파하에 120 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 디에틸 에테르와 공비시켰다. 잔류물을 진공하에 건조시켜 생성물을 밝은 황색 고체로 수득하였다 (280 mg, 80%).

[0970]

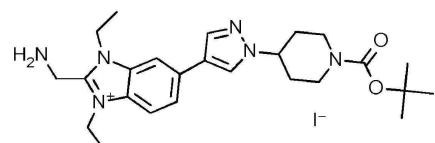
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 3H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.74 - 4.65 (m, 4H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 4.06 (d, 2H), 2.95 (br. s, 2H), 2.08 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 1.81 (qd,  $J$  = 12.7, 4.7 Hz, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 15H).

[0971]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 583 [M $^+$ ],  $R_t$  = 1.13분, UV 순도 = 81%.

[0972]

중간체 76 - 2-(아미노메틸)-6-(1-{1-[*tert*-부톡시]카보닐}페페리딘-4-일)-1*H*-페라졸-4-일)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



[0973]

[0974] 히드라진 수화물 (96  $\mu\text{l}$ , 2.0 mmol)을 압력 투브 내의 MeOH (5 ml) 중 6-(1-{1-[*tert*-부톡시]카보닐}페페리딘-4-일)-1*H*-페라졸-4-일)-2-[{(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 75 (81%, 280 mg, 0.32 mmol)의 용액에 첨가하였다. 투브를 밀봉한 다음, 75 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9:1, 20 ml)에 혼탁시킨 다음, 여과하였다. 얻은 고체를 추가  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml)로 세척하였다. 여액을 합하고, 증발건조시켜 생성물을 밝은 황색 고체로 수득하였다 (224 mg, >99%).

[0975]

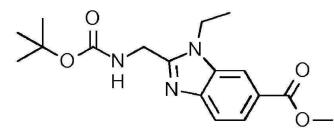
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J$  = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 4H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.07 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 2H), 2.94 (br. s, 2H), 2.08 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 2H), 1.82 (tt,  $J$  = 12.2, 6.2 Hz, 2H), 1.46-1.40 (m, 15H).

[0976]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 453 [M $^+$ ],  $R_t$  = 0.91분, UV 순도 = 83%.

[0977]

중간체 77 - 메틸 2-{{[*tert*-부톡시]카보닐]아미노}메틸}-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실레이트의 합성



[0978]

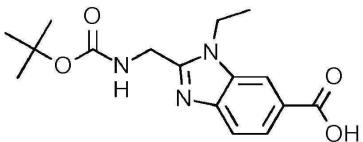
[0979] DMF (200 ml) 중 2-{{[*tert*-부톡시]카보닐]아미노}아세트산 (8.57 g, 48.9 mmol), HATU (20.5 g, 53.8 mmol)

및 DIPEA (17.0 mL, 97.8 mmol)의 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 메틸 4-아미노-3-(에틸아미노)벤조에이트 (9.59 g, 48.9 mmol)를 나누어 첨가하고, THF (20 mL)로 반응물로 행구었다. 반응 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. DMF (3 mL) 중 2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}아세트산 (0.857 g, 4.89 mmol), HATU (1.86 g, 4.89 mmol) 및 DIPEA (1.70 mL, 9.78 mmol)의 용액을 RT에서 15분 동안 교반한 후, 주 반응에 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. DMF (3 mL) 중 2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}아세트산 (0.857 g, 4.89 mmol), HATU (1.86 g, 4.89 mmol) 및 DIPEA (1.70 mL, 9.78 mmol)의 용액을 RT에서 15분 동안 교반한 후, 주 반응에 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 64시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (200 mL)에 첨가하였다. EtOAc (150 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성상을 EtOAc (2×150 mL)로 추출한 후, 합쳐진 유기상을 물 (4×100 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 증발시켜 조 중간체를 검은색 오일로 얻었다 (18 g). 이렇게 얻은 오일을 아세트산 (80 mL)에 용해시키고, 70 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 RT로 냉각시킨 다음, 증발시켜 갈색 고체를 얻었다. 고체를 EtOAc (200 mL)에 혼탁시키고, 여과한 후, EtOAc로 세척하고, 진공하에 건조시켜 연핑크색 고체를 얻었다 (6.5 g). 얻은 고체를 EtOAc (200 mL)에 혼탁시켰다. 생성된 혼탁액을 50 °C에서 15분 동안 가열한 뒤, RT로 냉각시켰다. 고체를 여과로 수집하여 생성물을 백색 고체로 얻었다 (2.43 g). 여액을 다시 여과하고, 고체를 여과로 수집한 후, EtOAc:헵탄으로 세척한 다음, 진공하에 건조시켜 생성물의 제2 배치를 백색 고체로 얻었다 (1.34 g). 여액을 분액 깔때기로 옮겨 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (3×100 mL), 물 (100 mL) 및 염수 (50 mL)로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 증발시켜 황색 고체를 얻은 뒤, 이를 최소 부피의 EtOAc:헵탄 (1:4)에 혼탁시키고, 여과한 뒤 진공하에 건조시켜 생성물의 제3 배치를 백색 고체로 얻었다 (1.77 g). 제1 여과로부터의 여액을 분액 깔때기로 옮겨 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (3×100 mL), 물 (100 mL) 및 염수 (50 mL)로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 증발시켜 암갈색 고체를 얻었다. 고체를 EtOAc (50 mL)에 혼탁시킨 다음, 여과하였다. 고체를 진공하에 건조시켜 생성물의 제4 배치를 백색 고체로 얻었다 (3.4 g). 여액을 증발시켜 어두운 색의 고체를 얻었다 (8 g). 얻은 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, 실리카 (16 g) 상에서 증발시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 (100 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 10 컬럼 부피에 대해 0:100 - 100:0로 구배를 선형적으로 증가시키면서 EtOAc:헵탄으로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 갈색 고체를 얻었다. 얻은 고체를 EtOAc:헵탄 (1:4, 20 mL)에 혼탁시킨 다음, 여과하였다. 고체를 EtOAc:헵탄으로 세척한 후, 진공하에 건조시켜 생성물의 제5 배치를 백색 고체로 얻었다 (1.45 g). 여액을 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류물을 EtOAc에 혼탁시키고, 여과하고, 진공하에 건조시켜 생성물의 제6 배치를 회백색 고체로 얻었다 (0.32 g). 6개의 고체 배치를 EtOAc 혼탁액으로 합해 증발시키고, 진공하에 건조시켜 생성물을 회백색 고체로 수득하였다 (10.7 g, 66%).

[0980] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.16 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.46 - 1.22 (m, 12H).

[0981] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 334 [M+<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.98분, UV 순도 = 100%.

[0982] 중간체 78 - 2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실산



[0983]

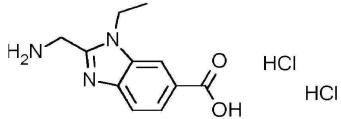
[0984] LiOH 수용액 (2.0 M, 16 mL, 32 mmol)을 THF (100 mL) 중 메틸 2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실레이트, 중간체 77 (6.91 g, 20.7 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 16시간 동안 교반한 후, RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 생성된 고체를 물 (50 mL)에 혼탁시켰다. HCl 수용액 (2 M)을 pH 4에 도달할 때까지 적가하였다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 고체를 최소한의 물 및 MeCN로 세척하고, 진공하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (6.05 g, 90%).

[0985] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.77 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.63

(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.47 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 4.34 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.46 – 1.21 (m, 12H).

[0986] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 320 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.84분, UV 순도 = 99%.

#### 중간체 79 – 2-(아미노메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실산 디하이드로클로라이드의 합성



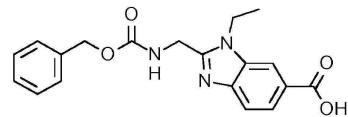
[0988]

디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 14 ml, 56 mmol)을 MeCN (60 ml) 중 2-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실산, 중간체 78 (3.55 g, 11.1 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 고체를 진공하에 건조시켜 고체를 백색 고체로 수득하였다 (3.39 g, 98%).

[0990] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (dd,  $J = 8.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 4.38 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[0991] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 220 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.16분, ELS 순도 = 94%.

#### 중간체 80 – 2-({(벤질옥시)카보닐}아미노}메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실산의 합성



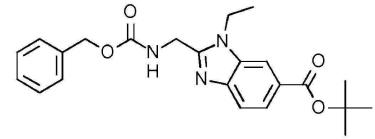
[0993]

NaHCO<sub>3</sub> (4.83 g, 57.5 mmol)을 물 (40 ml) 중 2-(아미노메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실산 디하이드로클로라이드, 중간체 79 (4.20 g, 14.4 mmol)의 냉각 (0 °C) 혼탁액에 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 가온한 후, THF (40 ml) 중 벤질 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 카보네이트 (3.94 g, 15.8 mmol)의 용액을 15분 간 적가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc (50 ml)로 추출하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물로 세척하였다 (3×10 ml). 합쳐진 수성상을 HCl 수용액 (2 M)을加해 pH 5로 산성화시켜 고체 침전을 얻었다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 고체를 진공하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (3.5 g, 69%).

[0995] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.12 (s, 1H), 7.97 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.42 – 7.09 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.54 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 4.33 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

[0996] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 354 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.89분, UV 순도 = 100%.

#### 중간체 81 – *tert*-부틸 2-({(벤질옥시)카보닐}아미노}메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실레이트



[0998]

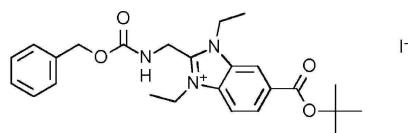
1,1-디-*tert*-부톡시-*N,N*-디메틸메탄아민 (6.77 ml, 28.3 mmol)을  $\alpha, \alpha, \alpha$ -트리플루오로톨루엔 (50 ml) 중 2-({(벤질옥시)카보닐}아미노}메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실산, 중간체 80 (2.50 g, 7.08 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, 1,1-디-*tert*-부톡시-*N,N*-디메틸메탄아민 (6.77 ml, 28.3 mmol)을 15분 간 적가하였다. 생성된 혼합물을 100 °C에서 45분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 50 °C로 냉각시킨 후, 1,1-디-*tert*-부톡시-*N,N*-디메틸메탄아민

(3.38 mL, 14.15 mmol)을 5분 간 적가하였다. 생성된 혼합물을 100 °C에서 0.5시간 동안 가열한 후, RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL) 및 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물 (2×30 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (20 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공에서 농축시켜 베이지색 고체를 얻었다 (2.5 g). 얻은 고체를 MeCN (10 mL)에 혼탁시켰다. 고체를 여과로 수집하고 진공하에 건조시켜 생성물을 회백색 고체로 수득하였다 (2.30 g, 79%).

[1000] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.38 – 4.25 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.29 (m, 3H).

[1001] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 410 [M+], R<sub>t</sub> = 1.17분, UV 순도 = 99%.

[1002] 중간체 82 – 2-({[(벤질옥시)카보닐]아미노}메틸)-6-[(*tert*-부톡시)카보닐]-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



[1003]

세 반응을 다음과 같이 독립적으로 수행한 후, 후처리를 위해 합하였다. 반응 1: MeCN (10 mL) 중 *tert*-부틸 2-({[(벤질옥시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실레이트, 중간체 81 (800 mg, 1.95 mmol) 및 요오도에탄 (629 μL, 7.82 mmol)의 혼탁액을 마이크로파하에 120 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 요오도에탄 (629 μL, 7.82 mmol)으로 재처리한 뒤, 반응 혼합물을 마이크로파하에 120 °C에서 2시간 더 가열하였다. 반응 2: MeCN (10 mL) 중 *tert*-부틸 2-({[(벤질옥시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실레이트, 중간체 81 (800 mg, 1.95 mmol) 및 요오도에탄 (629 μL, 7.82 mmol)의 혼탁액을 마이크로파하에 120 °C에서 1시간 45분 동안 가열하였다. 반응물을 요오도에탄 (629 μL, 7.82 mmol)으로 재처리한 후, 반응 혼합물을 마이크로파하에 120 °C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 3: MeCN (10 mL) 중 *tert*-부틸 2-({[(벤질옥시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실레이트, 중간체 81 (700 mg, 1.71 mmol) 및 요오도에탄 (591 μL, 6.84 mmol)의 혼탁액을 마이크로파하에 120 °C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 요오도에탄 (629 μL, 7.82 mmol)으로 재처리한 후, 반응 혼합물을 마이크로파하에 120 °C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 세 반응물을 합해 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5–31%, 5 CV; 31%, 4 CV; 31–59%, 6 CV; 59–100%, 3 CV; 100% 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 포말로 수득하였다 (2.13 g, 67%).

[1005] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 8.43 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 – 8.12 (m, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.90 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.79 – 4.59 (m, 4H), 1.61 (s, 9H), 1.47 – 1.36 (m, 6H).

[1006] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 438 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.07분, UV 순도 = 100%.

[1007] 중간체 83 – 2-(아미노메틸)-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로브로마이드 브로마이드의 합성



[1008]

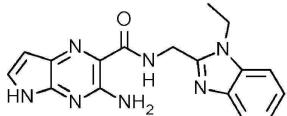
[1009] AcOH 중 HBr 용액 (33 wt%, 4.28 mL, 18.8 mmol)을 AcOH (10 mL) 중 2-({[(벤질옥시)카보닐]아미노}메틸)-6-[(*tert*-부톡시)카보닐]-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 82 (2.13 g, 3.77 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼탁액을 진공에서 농축시킨 뒤,

MeCN과 공비시켰다. 얻은 고체를 최소 부피의 MeCN에 혼탁시키고, 여과한 후, 진공하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (1.52 g, 99%).

[1010]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.31 – 8.20 (m, 2H), 4.85 – 4.63 (m, 6H), 1.53 – 1.40 (m, 6H).

[1011] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 248 [M $^+$ ], R<sub>t</sub> = 0.15분, ELS 순도 = 100%.

[1012] 중간체 84 – 3-아미노-N-[(1-에틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-카복사미드의 합성



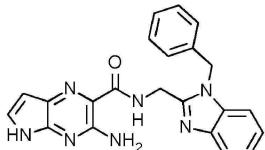
[1013]

[1014] (1-에틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메탄아미늄 클로라이드 (380 mg, 1.79 mmol)를 DMF (4 ml) 중 리튬(1 $^+$ ) 이온 3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-카복실레이트, 중간체 3 (300 mg, 1.63 mmol), HBTU (927 mg, 2.44 mmol) 및 DIPEA (852  $\mu\text{l}$ , 4.89 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 20시간 동안 교반하였다. 추가의 HBTU (450 mg, 1.18 mmol)를 첨가하고, 반응물을 RT에서 5시간 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (100 ml) 및 EtOAc (80 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 수성상을 EtOAc ( $2\times 80$  ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10–45%, 15 CV; 45–90%, 4 CV; 90%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (78 mg, 11%).

[1015]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.46 (s, 1H), 9.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.10 (m, 4H), 6.44 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1016] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 336 [M $^+$ ], R<sub>t</sub> = 0.87분, UV 순도 = 79%.

[1017] 중간체 85 – 3-아미노-N-[(1-벤질-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-카복사미드의 합성



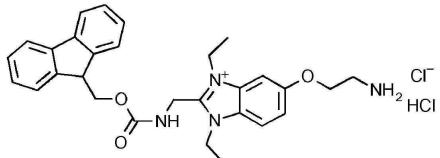
[1018]

[1019] DMF (1 ml) 중 리튬(1 $^+$ ) 이온 3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-카복실레이트, 중간체 3 (50 mg, 0.27 mmol), HBTU (113 mg, 0.272 mmol) 및 DIPEA (142  $\mu\text{l}$ , 0.815 mmol)의 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. (1-벤질-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메탄아미늄 클로라이드 (82 mg, 0.30 mmol)를 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 HBTU (60 mg, 0.16 mmol)를 첨가하고, 반응물을 RT에서 16시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 ml) 및 EtOAc (10 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 수성상을 EtOAc로 추출하였다 ( $2\times 10$  ml). 합쳐진 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10–33%, 11 CV; 33–58%, 6 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (39 mg, 35%).

[1020]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.43 (s, 1H), 9.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.31 – 7.12 (m, 9H), 6.43 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.77 (d, J = 5.6 Hz, 2H).

[1021] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 398 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.97분, UV 순도 = 96%.

[1022] 중간체 86 - 5-(2-아미노에톡시)-1,3-디에틸-2-[([(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노)메틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드의 합성



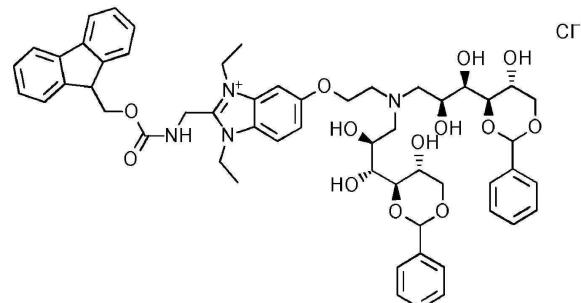
[1023]

[1024] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 14 ml, 56 mmol)을 MeCN (50 ml) 중 6-(2-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}에톡시)-1,3-디에틸-2-([(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노)메틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 58 (4.28 g, 6.01 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 20분 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켜 생성물을 갈/오렌지색 포말로 수득하였다 (3.87 g, 98%).

[1025] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (s (br), 3H), 7.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.58 – 4.45 (m, 6H), 4.34 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.37 – 1.30 (m, 6H).

[1026] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 485 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.84분, UV 순도 = 85%.

[1027] 중간체 87 - 5-(2-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}에톡시)-1,3-디에틸-2-([(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노)메틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 클로라이드의 합성

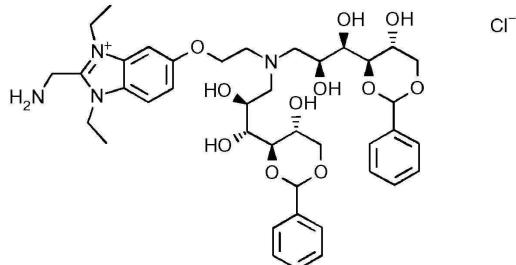


[1028]

[1029] MeOH (100 ml) 중 4,6-O-벤질리덴-D-글루코파라노스 (95%, 6.67 g, 23.6 mmol), 5-(2-아미노에톡시)-1,3-디에틸-2-([(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노)메틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드, 중간체 86 (85%, 3.87 g, 5.91 mmol) 및 AcOH (1.35 ml, 23.6 mmol)의 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. NaCNBH<sub>3</sub> (1.48 g, 23.6 mmol)을 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 RT에서 20시간 동안 교반하였다. 추가의 MeOH (40 ml)를 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 24시간 더 교반시켰다. 추가의 MeOH (80 ml)를 첨가한 후, 반응물을 4,6-O-벤질리덴-D-글루코파라노스 (95%, 1.60 g, 5.67 mmol), AcOH (0.34 ml, 5.94 mmol) 및 NaCNBH<sub>3</sub> (0.38 g, 6.05 mmol)로 재처리하였다. 반응물을 RT에서 92시간 더 교반시킨 후, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (250 ml)에 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 RT에서 20분 동안 교반하였다. 고체를 여과로 수집하고 물로 세척한 뒤, 진공하에 건조시켜 생성물을 연핑크색 고체로 수득하였다 (6.43 g, 89%).

[1030] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 990 [M<sup>+</sup>], 496 [(M<sup>+</sup>)H<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.93분, UV 순도 = 84%.

[1031] 중간체 88 - 2-(아미노메틸)-5-(2-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}에톡시)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 클로라이드



[1032]

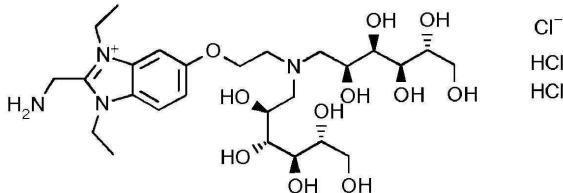
모르풀린 (4.77 mL, 55.1 mmol)을 THF (60 mL) 중 5-(2-{비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시]-3-[((4R,5R)-5-하이드록시)-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필}아미노}에톡시)-1,3-디에틸-2-[({[(9H-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노메틸]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 클로라이드, 중간체 87 (84% 6.42 g, 5.26 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (150 mL)로 희석하였다. 생성된 혼탁액을 저은 후, 혼탁액을 경사분리하여 점성 오일을 얻었다. 추가의 디에틸 에테르 (80 mL)를 오일 잔류물에 첨가한 다음, 혼합물을 초음파처리하였다 생성된 혼탁액을 다시 경사분리하여 점성 오일을 얻었다. 과정을 디에틸 에테르 (80 mL)로 한 번 더 반복한 다음, 생성된 점성 오일을 진공하에 건조시켜 생성물을 연자주색 포말로 수득하였다 (4.39 g, 85%).

[1034]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 767 [M<sup>+</sup>], 384 [(M<sup>+</sup>)+H<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.75분, UV 순도 = 82%.

[1035]

중간체 89 - 2-(아미노메틸)-5-(2-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}에톡시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 디하이드로클로라이드 클로라이드의 합성



[1036]

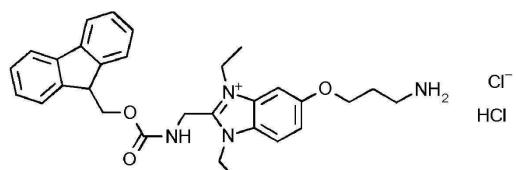
2-(아미노메틸)-5-(2-{비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시]-3-[((4R,5R)-5-하이드록시)-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필}아미노}에톡시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 클로라이드, 중간체 88 (82%, 1.50 g, 1.53 mmol) 및 HCl 수용액 (2.0 M, 25 mL, 50 mmol)의 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류물을 물 (10 mL)에 용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 연자주색 포말로 수득하였다 (1.53 g, >99%).

[1038]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 591 [M<sup>+</sup>], 296 [(M<sup>+</sup>)+H<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.13분, UV 순도 = 70%.

[1039]

중간체 90 - 5-(3-아미노프로포시)-1,3-디에틸-2-[({[(9H-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노)메틸]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드의 합성



[1040]

디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 3.3 mL, 13 mmol)을 MeCN (15 mL) 중 6-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로포시)-1,3-디에틸-2-[({[(9H-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노)메틸]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 63 (95%, 1.00 g, 1.31 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켜 생성물을 점성 황색 오일로 수득하였다 (875 mg, >99% - NMR에서 관찰된 15 wt% 잔류 디옥산에 대해 보정된 수율).

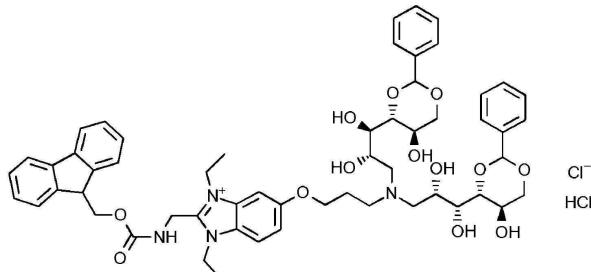
[1042]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.00 – 7.85 (m, 6H), 7.65 – 7.59 (m, 3H), 7.37

(t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.31 (dd,  $J = 9.1, 2.1$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.76 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.58 – 4.46 (m, 6H), 4.27 – 4.19 (m, 3H), 3.05 – 2.95 (m, 2H), 2.12 – 2.06 (m, 2H), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).

[1043] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 499 [M $^+$ ],  $R_t = 0.89$ 분, UV 순도 = 98%.

[1044] 중간체 91 – 5-(3-{비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-2-[{[(9H-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노]메틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드의 합성

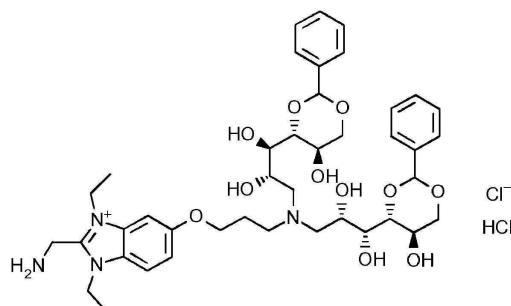


[1045]

MeOH (25 mL) 중 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (1.43 g, 5.32 mmol), 5-(3-아미노프로폭시)-1,3-디에틸-2-[{[(9H-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노]메틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드, 중간체 90 (85%, 875 mg, 1.30 mmol) 및 AcOH (305  $\mu$ L, 5.32 mmol)의 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. NaCNBH<sub>3</sub> (334 mg, 5.32 mmol)을 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 RT에서 64시간 동안 교반하였다. 추가의 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (500 mg, 1.86 mmol) 및 AcOH (110  $\mu$ L, 1.92 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 후, NaCNBH<sub>3</sub> (115 mg, 1.83 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 16시간 더 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (40 mL)을 5분 간 첨가하였더니 백색 침전이 형성되었다. 생성된 혼탁액을 여과하고, 고체를 수집하여 물로 세척한 후 진공하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (1.39 g, 60%).

[1046] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 503 [(M $^+$ )+H $^+$ ],  $R_t = 1.00$ 분, UV 순도 = 60%.

[1048] 중간체 92 – 2-(아미노메틸)-5-(3-{비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드의 합성



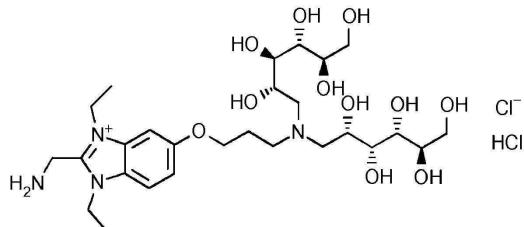
[1049]

모르폴린 (659  $\mu$ L, 7.62 mmol)을 THF (10 mL) 중 5-(3-{비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-2-[{[(9H-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노]메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 클로라이드 하이드로클로라이드, 중간체 91 (60%, 1.32 g, 0.762 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (20 mL)로 희석하였다. 생성된 혼탁액을 초음파처리한 후, 혼탁액을 경사분리하여 점성 오일을 얻었다. 추가의 디에틸 에테르 (20 mL)를 오일 잔류물에 첨가하고 혼합물을 초음파처리하였다. 생성된 혼탁액을 다시 경사분리하여 점성 오일을 얻었다. 과정을 디에틸 에테르 (20 mL)로 한 번 더 반복하고, 생성된 점성 오일을 진공하에 건조시켜 생성물을 연오렌지색 고체로 수득하였다 (639 mg, 79%).

[1051] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 781 [M $^+$ ], 391 [(M $^+$ )+H $^+$ ],  $R_t = 0.78$ 분, UV 순도 = 80%.

[1052]

중간체 93 - 2-(아미노메틸)-5-(3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 하이드로클로라이드 클로라이드의 합성



[1053]

[1054]

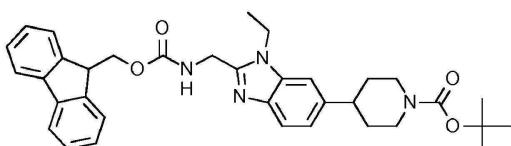
2-(아미노메틸)-5-(3-{비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 하이드로클로라이드 클로라이드, 중간체 92 (80%, 375 mg, 0.367 mmol) 및 HCl 수용액 (2.0 M, 8.0 ml, 16 mmol)의 혼합물을 RT에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 물로 희석한 다음, 동결건조시켜 생성물을 연오렌지색 고체로 수득하였다 (305 mg, 98%).

[1055]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 605 [M<sup>+</sup>], 303 [(M<sup>+</sup>)H<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.13분, UV 순도 = 80%.

[1056]

중간체 94 - *tert*-부틸 4-{1-에틸-2-[{[(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노}메틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-일}피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[1057]

[1058]

단계 1: MeOH (30 ml) 중 히드라진 수화물 (1.27 ml, 1.31 mmol) 및 *tert*-부틸 4-{2-[(1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-이소인돌-2-일)메틸]-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-일}피페리딘-1-카복실레이트 중간체 71 (2.56 g, 5.24 mmol)의 혼탁액을 환류하에 2.5시간 동안 가열한 후, RT로 냉각시켰다. 생성된 혼탁액을 RT에서 16시간 동안 방치한 후 여과하였다. 고체를 수집하여 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척한 뒤, 여액을 진공에서 농축시키고, MeCN과 공비시켜 중간체를 백색 고체로 얻었다 (1.24 g). 단계 2: MeCN (20 ml) 중 (2,5-디옥소파리딘-1-일) 9*H*-플루오렌-9-일 메틸 카보네이트 (1.16 g, 3.43 mmol)의 용액을 MeCN (40 ml) 및 물 (30 ml) 중의 단계 1로부터의 중간체 및 NaHCO<sub>3</sub> (576 mg, 6.86 mmol)의 혼합물에 10분 간 적가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 21시간 동안 교반한 뒤, EtOAc (100 ml) 및 물 (100 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물 (2×50 ml), 염수 (50 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 얻은 고체를 환류하에서 다양한 간격으로 초음파처리하여 MeCN (150 ml)에 혼탁시켰다. 생성된 혼탁액을 RT로 냉각시킨 다음, 여과하였다. 고체를 수집하여 진공하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (1.52 g, 2 단계에 걸쳐 50%).

[1059]

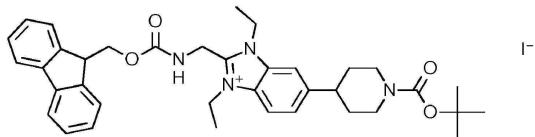
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 4.15–4.05 (m, 2H), 2.95–2.75 (m, 3H), 1.80 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1060]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 581 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.12분, UV 순도 = 100%.

[1061]

중간체 95 - 6-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]피페리딘-4-일}-1,3-디에틸-2-[{[(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노}메틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 요오다이드의 합성



[1062]

[1063] MeCN (20 ml) 중 *tert*-부틸 4-{1-에틸-2-[{[(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노)메틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-일}피페리딘-1-카복실레이트, 중간체 94 (1.55 g, 2.67 mmol) 및 요오도에탄 (1.07 ml, 13.4 mmol)의 혼탁액을 마이크로파화에 120 °C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 실리카 컬럼 (25 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeOH, 컬럼 부피)를 이용하여 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0~2.3%, 5 CV; 2.3%, 2 CV; 2.3~10%, 7 CV, 10%, 7 CV. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 밝은 핑크색 포말로 수득하였다 (1.60 g, 75%).

[1064]

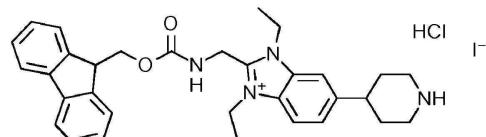
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.59 ~ 4.44 (m, 6H), 4.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.16~4.10 (m, 2H), 3.00 ~ 2.80 (m, 3H), 1.83 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.66 (qd, *J* = 12.5, 4.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

[1065]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 609 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.11분, UV 순도 = 92%.

[1066]

중간체 96 - 1,3-디에틸-2-[{[(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노)메틸]-6-(피페리딘-4-일)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 요오다이드의 합성



[1067]

[1068] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 2.0 ml, 8.0 mmol)을 MeCN (50 ml) 중 6-{1-[(*tert*-부톡시)카보닐]피페리딘-4-일}-1,3-디에틸-2-[{[(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노)메틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 95 (1.59 g, 1.99 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시키고, MeCN (3×25 ml)과 공비시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (1.34 g, >99%).

[1069]

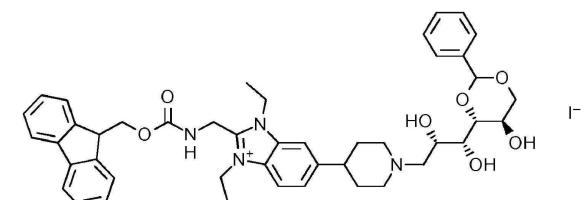
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.00 (br.s, 1H), 8.87 (br.s, 1H), 8.35 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.61 ~ 4.50 (m, 4H), 4.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.21 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.15 ~ 2.96 (m, 4H), 2.04 ~ 1.91 (m, 4H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1070]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 509 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.85분, UV 순도 = 100%.

[1071]

중간체 97 - 6-{1-[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]피페리딘-4-일}-1,3-디에틸-2-[{[(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노)메틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



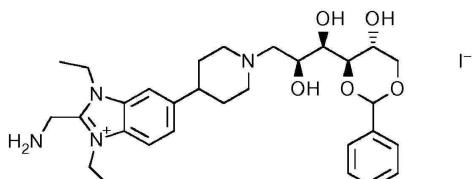
[1072]

[1073] MeOH (50 ml) 중 1,3-디에틸-2-[{[(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노)메틸]-6-(피페리딘-4-일)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 요오다이드, 중간체 96 (1.33 g, 1.98 mmol), 4,6-O-벤질리텐-D-글루코

피라노스 (1.06 g, 3.95 mmol) 및 AcOH (226  $\mu\text{l}$ , 3.95 mmol)의 용액을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. NaCNBH<sub>3</sub> (248 mg, 3.95 mmol)를 첨가한 다음, 생성된 용액을 RT에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 4,6-O-벤질리デン-D-글루코파라노스 (1.06 g, 3.95 mmol) 및 AcOH (226  $\mu\text{l}$ , 3.95 mmol)를 채우고 RT에서 0.5시간 동안 교반시켰다. NaCNBH<sub>3</sub> (150 mg, 2.37 mmol)를 첨가한 다음, 생성된 용액을 RT에서 16시간 더 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (50 ml)을 5분 간 첨가하고 생성된 혼탁액을 RT에서 0.5시간 동안 방치한 후, 여과하였다. 고체를 수집하여 물 (100 ml)로 세척하고 진공하에 건조시켜 생성물을 베이지색 고체로 수득하였다 (1.24 g, 57%).

[1074] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 381 [(M<sup>+</sup>)H<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.94분, UV 순도 = 81%.

[1075] 중간체 98 - 2-(아미노메틸)-6-{1-[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]파페리딘-4-일}-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성

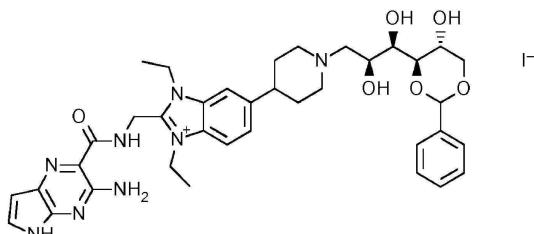


[1076]

[1077] 모르폴린 (370  $\mu\text{l}$ , 11.3 mmol)을 THF (10 ml) 중 6-{1-[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]파페리딘-4-일}-1,3-디에틸-2-[({{[9H-플루오렌-9-일]메톡시}카보닐}아미노)메틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 97 (81% 1.00 g, 0.90 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 10분 동안 초음파처리한 후, RT에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (25 ml)로 회석하였다. 생성된 백색 침전을 여과하고, 디에틸 에테르 (25 ml)로 세척한 후, 진공하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (615 mg, 92%).

[1078] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 539 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.73분, UV 순도 = 90%.

[1079] 중간체 99 - 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{1-[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]파페리딘-4-일}-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



[1080]

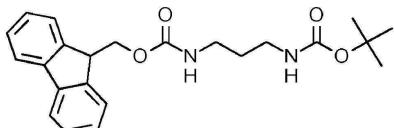
[1081] 이미다졸 하이드로클로라이드 (55 mg, 0.53 mmol)를 DMF (10 ml) 중 2-(아미노메틸)-6-{1-[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]파페리딘-4-일}-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 98 (352 mg, 0.475 mmol) 및 2-(1*H*-이미다졸-1-카보닐)-5H-페롤로[2,3-b]파라진-3-아민, 중간체 4 (181 mg, 0.790 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 20시간 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시켰다. 이렇게 얻은 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% TFA로 용리시켰다: 0%, 2 CV; 0-6%, 4 CV; 6-20%, 7 CV; 20-24%, 1 CV; 24-33%, 1 CV; 33%, 1 CV; 33-43%, 1 CV; 43-100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (401 mg, 99%).

[1082] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.54 (s, 1H), 9.72 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 3.7, 2.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 6.42 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.77 - 4.63 (m, 4H), 4.23 - 4.10 (m, 3H), 3.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.64 (m, 4H), 3.59 (dt, *J* = 20.8,

10.7 Hz, 4H), 3.38 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H), 3.25 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 2H), 3.07 (t,  $J$  = 11.4 Hz, 2H), 2.19 – 1.85 (m, 4H), 1.41 (td,  $J$  = 7.2, 2.4 Hz, 6H).

[1083] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 350 [(M $^+$ ) $+H^+$ ],  $R_t$  = 0.81분, UV 순도 = 97%.

[1084] 중간체 100 - *tert*-부틸 N-[3-{{[(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노}프로필]카바메이트의 합성



[1085]

[1086] MeCN (30 mL) 중 2,5-디옥소페롤리딘-1-일 9*H*-플루오렌-9-일메틸 카보네이트 (3.87 g, 11.5 mmol)의 용액을 MeCN (40 mL) 및 물 (40 mL) 중 NaHCO<sub>3</sub> (1.93 g, 23.0 mmol) 및 *tert*-부틸 N-(3-아미노프로필)카바메이트 (2.00 g, 11.5 mmol)의 혼합물을 20분 간 적가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반한 후 여과하였다. 고체를 수집하여 물 (2×20 mL)에 이어 MeCN (2×20 mL)으로 세척하고, 진공하에 건조시켜 백색 고체를 얻었다 (1.28 g). 얻은 고체를 EtOAc (10 mL)에 혼탁시킨 다음, 여과하였다. 고체를 수집하고 진공하에 건조시켜 생성물의 제1 배치를 백색 고체로 얻었다 (1.24 g). MeCN/물 여액을 진공에서 농축시킨 뒤, 생성된 잔류물을 EtOAc (100 mL) 및 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물 (2×50 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공에서 농축시켜 백색 고체를 얻었다 (2.30 g). 얻은 고체를 EtOAc 연마로부터의 여액과 합한 후 합쳐진 물질을 실리카 컬럼 (25 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배를 사용하여 헵탄:EtOAc:MeOH로 용리시켰다: 100:0:0, 3 CV; 100:0:0 – 81:19:0, 3 CV; 81:19:0%, 2 CV; 81:19:0 – 61:39:0, 3 CV; 61:39:0, 5 CV; 61:39:0 – 12:88:0, 8 CV; 12:88:0 – 0:100:0, 2 CV; 0:100:0, 1 CV; 0:100:0 – 0:93:7, 4 CV; 0:93:7, 3 CV; 0:93:7 – 0:91:9, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물의 제2 배치를 백색 고체로 수득하였다 (2.60 g), 이는 분석상 제1 배치와 동일하였다. 총 수율 = 3.84 g (84%).

[1087]

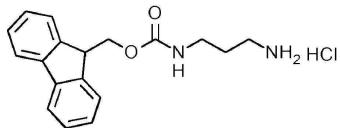
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.89 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.73 – 7.59 (m, 2H), 7.41 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.22 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.29 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 4.21 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.04 – 2.78 (m, 4H), 1.56 – 1.43 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

[1088]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 419 [(M $^+$ Na) $^+$ ],  $R_t$  = 1.25분, UV 순도 = 99%.

[1089]

중간체 101 - (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 N-(3-아미노프로필)카바메이트 하이드로클로라이드의 합성



[1090]

[1091] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 8.0 mL, 32 mmol)을 MeCN (40 mL) 중 *tert*-부틸 N-{{[(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노}프로필]카바메이트, 중간체 100 (2.60 g, 6.56 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반한 뒤 여과하였다. 고체를 수집하여 MeCN으로 헹구고 진공하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (1.89 g, 87%).

[1092]

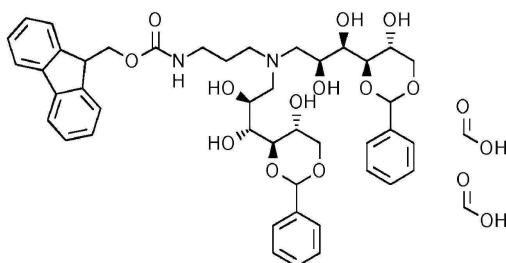
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.95 – 7.77 (m, 5H), 7.68 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 4.33 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 3.10 – 2.99 (m, 2H), 2.81 – 2.71 (m, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 2H).

[1093]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 297 [MH $^+$ ],  $R_t$  = 0.91분, UV 순도 = 100%.

[1094]

중간체 102 - (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 N-(3-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}프로필)카바메이트; 포름산의 합성



[1095]

[1096] MeOH (40 mL) 중 9*H*-플루오렌-9-일메틸 *N*-(3-아미노프로필)카바메이트 하이드로클로라이드, 중간체 101 (900 mg, 2.70 mmol) 및 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (1.45 g, 5.41 mmol)의 혼합물을 RT에서 1.5시간 동안 교반하였다. AcOH (0.31 mL, 5.4 mmol) 및 NaCNBH<sub>3</sub> (340 mg, 5.41 mmol)을 첨가하고, 반응물을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물에 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (1.45 g, 5.41 mmol)를 채운 뒤, 반응물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. NaCNBH<sub>3</sub> (340 mg, 5.41 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 114시간 더 교반시켰다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (50 mL)을 10분 간 적가한 뒤, 생성된 혼합물을 EtOAc (50 mL) 및 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (2×50 mL), 물 (50 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 사용하여 건조시킨 다음, 여과하고, 진공에서 농축시켜 백색 고체를 얻었다 (2.25 g). 이렇게 얻은 조물질을 C18 (120 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-29%, 4 CV; 29-39%, 2 CV; 39%, 2 CV; 39-47%, 1 CV; 47-73%, 1 CV; 73-100%, 1 CV; 100% 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (1.12 g, 49%).

[1097]

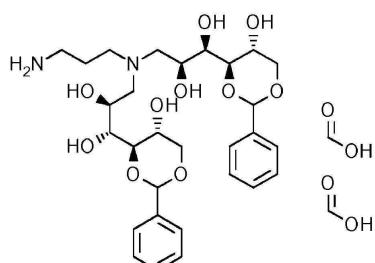
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 6H), 7.36 - 7.25 (m, 8H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.49 - 5.39 (m, 2H), 5.27 - 5.01 (m, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 4H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (부분적으로 불명확한 m, 2H), 3.53 - 3.45 (불명확한 m, 2H), 2.99 - 2.89 (불명확한 m, 2H), 2.68 - 2.54 (불명확한 m, 6H), 1.60 - 1.48 (m, 2H).

[1098]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 801 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.01분, UV 순도 = 100%.

[1099]

중간체 103 - (1*R*,2*S*)-3-[(3-아미노프로필)[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노]-1-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로판-1,2-디올; 비스(포름산)의 합성



[1100]

[1101] 디에틸아민 (1.44 mL, 14.0 mmol)을 THF (20 mL) 중 9*H*-플루오렌-9-일메틸 *N*-(3-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}프로필)카바메이트; 포름산, 중간체 102 (1.32 g, 1.40 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시켰다. 이렇게 얻은 조물질을 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5-18%, 3 CV; 18%, 2 CV; 18-26%, 2 CV; 26-100%, 2 CV; 100% 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (710 mg, 80%).

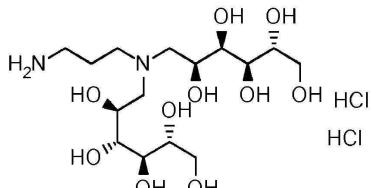
[1102]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.36 - 8.24 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 4H), 7.38 - 7.29 (m, 6H), 5.44 (s,

2H), 4.18 – 4.08 (불명확한 m, 2H), 3.87 – 3.75 (불명확한 m, 4H), 3.73 – 3.65 (불명확한 m, 2H), 3.63 – 3.56 (불명확한 m, 2H), 3.53 – 3.44 (불명확한 m, 2H), 2.90 – 2.78 (m, 2H), 2.75 – 2.55 (불명확한 m, 6H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.55 (m, 1H).

[1103] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 579 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.74분, UV 순도 = 100%.

[1104] 중간체 104 – (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-[(3-아미노프로필)[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노]헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드의 합성



[1105]

[1106] (1*R*,2*S*)-3-[(3-아미노프로필)[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노]-1-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로판-1,2-디올; 비스(포름산), 중간체 103 (335 mg, 0.50 mmol) 및 HCl 수용액 (2 M, 5 ml, 10 mmol)의 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류물을 MeCN과 공비시켜 (3×10 ml) 생성물을 무색 점성 오일로 수득하였다 (235 mg, 99%).

[1107]

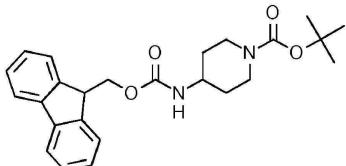
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.25 – 4.18 (m, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.81 – 3.76 (m, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 6H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 4H), 3.10 – 3.03 (m, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 2H).

[1108]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 403 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.12분, ELS 순도 = 100%.

[1109]

중간체 105 – *tert*-부틸 4-({[(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노)피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[1110]

[1111] MeCN (50 ml) 중 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 9*H*-플루오렌-9-일메틸 카보네이트 (5.05 g, 15.0 mmol)의 용액을 MeCN (50 ml) 및 물 (50 ml) 중 *tert*-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (3.00 g, 15.0 mmol) 및 NaHCO<sub>3</sub> (2.52 g, 30.0 mmol)의 혼합물에 20분 간 적가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반시킨 뒤, EtOAc (100 ml) 및 물 (100 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물 (100 ml) 및 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 포말로 수득하였다 (6.20 g, 95%).

[1112]

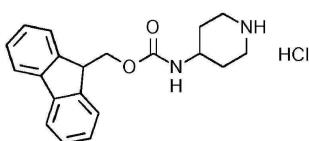
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.84 (br. d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.52 – 3.40 (m, 1H), 2.80 (br. s, 2H), 1.70 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.20–1.29 (m, 2H).

[1113]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 445 [(M<sup>+</sup>Na)<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.38분, UV 순도 = 97%.

[1114]

중간체 106 – (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 *N*-(피페리딘-4-일)카바메이트 하이드로클로라이드의 합성



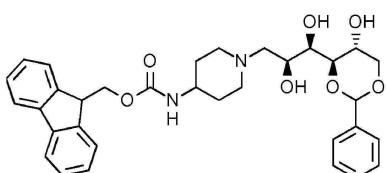
[1115]

[1116] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 11 ml, 44 mmol)을 MeCN (100 ml) 중 *tert*-부틸 4-({[(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노)피페리딘-1-카복실레이트, 중간체 105 (6.20 g, 14.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물에 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 2.0 ml, 8.0 mmol)을 다시 가한 후, 반응 혼합물을 RT에서 1시간 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 고체를 수집하여 MeCN으로 세척하고 진공하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (4.60 g, 87%).

[1117]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 4.33 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 4.22 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.62–3.54 (m, 1H), 3.21 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 2.96–2.88 (m, 2H), 1.88 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 2H), 1.67 – 1.50 (m, 2H).

[1118] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 323 [MH $^+$ ],  $R_t$  = 0.89분, UV 순도 = 100%.

[1119] 중간체 107 – (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 *N*-(1-[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]피페리딘-4-일)카바메이트의 합성



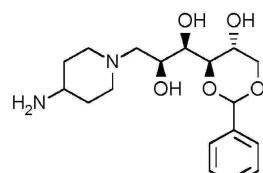
[1120]

[1121] 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (2.99 g, 11.2 mmol)를 MeOH (75 ml) 중 (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 *N*-(피페리딘-4-일)카바메이트 하이드로클로라이드, 중간체 106 (2.00 g, 5.57 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 20분 동안 교반한 뒤, AcOH (670  $\mu$ l, 11.7 mmol) 및 NaCNBH<sub>3</sub> (700 mg, 11.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 22시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (50 ml)을 10분 간 적가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (200 ml) 및 물 (100 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (100 ml), 물 (2×100 ml) 및 염수 (2×100 ml)로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (3.13 g, 92%).

[1122]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.78 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.63 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.39–7.27 (m, 7H), 5.55 (s, 1H), 4.34 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 4.25 (dd,  $J$  = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 4.21–4.17 (m, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.97–3.92 (m, 1H), 3.90–3.87 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.82 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 3.61 (t,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 3.39 – 3.32 (m, 1H), 2.97–2.94 (m, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 2H), 2.47 (dd,  $J$  = 11.8, 6.7 Hz, 1H), 2.14 (t,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 2.06–2.02 (m, 1H), 1.75 (dd,  $J$  = 59.2, 11.6 Hz, 2H), 1.53 – 1.36 (m, 2H).

[1123] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 575 [MH $^+$ ],  $R_t$  = 0.96분, UV 순도 = 94%.

[1124] 중간체 108 – (1*R*,2*S*)-3-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로판-1,2-디올의 합성



[1125]

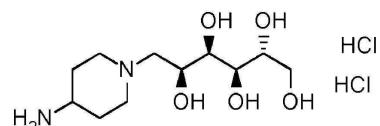
[1126] 디에틸아민 (2.64 ml, 25.6 mmol)을 THF (40 ml) 중 (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 *N*-(1-[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]피페리딘-4-일)카바메이트, 중간체 107 (94%, 3.13 g, 5.12 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 디에틸아민 (2.64 ml, 25.6 mmol)을 다시 가한 후, 반응물을 RT에서 20시간 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시

킨 뒤, 생성된 잔류물을 EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)에 혼탁시켰다. 디에틸 에테르 (50 mL)를 첨가한 다음, 혼합물을 초음파처리하였다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 고체를 수집하여 디에틸 에테르 (20 mL)로 행구고 진공하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (1.98 g, >99%).

[1127]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.41 (dd,  $J = 6.5, 3.1$  Hz, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 5.49 (s, 1H), 4.11 (dd,  $J = 10.5, 4.9$  Hz, 1H), 3.81 (q,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 3H), 3.52–3.48 (m, 1H), 2.83 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.45 2.45 (m, 2H + DMSO), 2.24 (dd,  $J = 12.4, 6.1$  Hz, 1H), 1.93 – 1.73 (m, 2H), 1.61 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 1.49 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 1.17–1.14 (m, 2H).

[1128] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 353 [MH $^+$ ],  $R_t$  = 0.13분, ELS 순도 = 100%.

#### [1129] 중간체 109 – (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-(4-아미노피페리딘-1-일)헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드의 합성



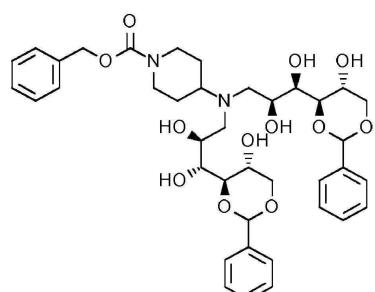
[1130]

[1131] HCl 수용액 (2.0 M, 11 mL, 22 mmol)을 물 (5 mL) 중 (1*R*,2*S*)-3-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로판-1,2-디올, 중간체 108 (400 mg, 1.13 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반시킨 후, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물 (20 mL)에 용해시키고, EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 수성상을 진공에서 농축시켜 생성물을 회백색 포말로 수득하였다 (279 mg, 73%).

[1132]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.26–4.18 (m, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 4H), 3.74 – 3.62 (m, 4H), 3.61 – 3.42 (m, 2H), 3.29 – 3.12 (m, 2H), 2.28 (t,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 2.15 – 1.92 (m, 2H).

[1133] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 265 [MH $^+$ ],  $R_t$  = 0.13분, ELS 순도 = 100%.

#### [1134] 중간체 110 – 벤질 4-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[1135]

[1136] MeOH (40 mL) 중 벤질 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (1.50 g, 6.40 mmol) 및 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (3.44 g, 12.8 mmol)의 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. AcOH (733  $\mu$ L, 12.8 mmol)를 첨가하고 이어 NaCNBH<sub>3</sub> (805 mg, 12.8 mmol)을 나누어 첨가하였다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물에 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (3.44 g, 12.8 mmol)를 채우고, 반응물을 RT에서 1시간 더 교반하였다. NaCNBH<sub>3</sub> (805 mg, 12.8 mmol)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 RT에서 64시간 더 교반하였다. 반응물에 AcOH (733  $\mu$ L, 12.8 mmol)를 채우고, 반응물을 RT에서 4시간 더 교반하였다. 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (3.44 g, 12.8 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. AcOH (733  $\mu$ L, 12.8 mmol) 및 NaCNBH<sub>3</sub> (805 mg, 12.8 mmol)을 첨가하고 반응물을 RT에서 16시간 더 교반시켰다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (20 mL)을 5분 간 적가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (60 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (50 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (2×50 mL), 물 (2×50 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 증발시켜 백색 고체를 얻었다 (4.8 g). 생성된 고체를 MeOH:MeCN (1:1, 10 mL)에 용해시키고, 용액의 반을 추가 정제를 위해 미정제 상태로 유지하고, 나머지 반은 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토

그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5-23%, 4 CV; 23%, 3 CV; 23-49%, 5 CV; 49%, 2 CV; 49-100%, 10 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 백색 고체를 얻었다 (1.39 g). 이렇게 얻은 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5-32%, 5 CV; 32%, 2 CV; 32-59%, 6 CV; 59-81%, 1 CV, 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 백색 고체를 얻었다 (1.12 g). 얻은 고체를 EtOAc (50 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (2×20 mL) 및 물 (10 mL)로 추출한 뒤, MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 증발시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (0.95 g, 20%).

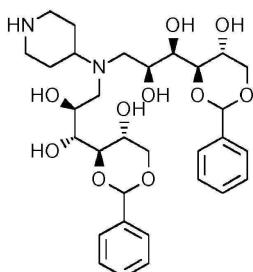
[1137] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.44 - 7.24 (m, 15H), 5.49 - 5.41 (m, 2H), 5.15 - 5.09 (m, 2H), 5.08 - 4.99 (m, 2H), 4.47 - 4.43 (m, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 2.70 - 2.33 (m, 7H + DMSO), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 1H), 1.16 - 1.08 (m, 1H).

[1138] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 739 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.94분, UV 순도 = 100%.

### [1139] 중간체

111

(1*R*,2*S*)-3-{[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필](페페리딘-4-일)아미노}-1-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로판-1,2-디올의 합성



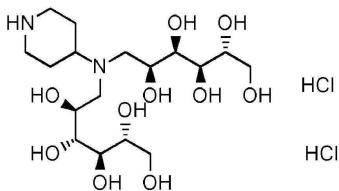
[1140]

EtOH (15 mL) 및 AcOH (1.5 mL) 중 벤질 4-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}페페리딘-1-카복실레이트, 중간체 110 (950 mg, 1.29 mmol) 및 탄소상 팔라듐 (10 wt% 137 mg)의 혼합물을 수소 분위기하에 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 후, 진공에서 농축시켰다. 얻은 잔류물을 MeCN (20 mL)에 초음파처리하에 혼탁시키고, 진공에서 농축시켰다. 과정을 MeCN (20 mL)으로 한 번 더 반복하였다. 얻은 잔류물을 다시 MeCN (20 mL)에 초음파처리하에 혼탁시키고, 가라앉혔다. 피펫을 사용하여 상등액을 경사분리하였다. 추가의 MeCN (2×20 mL)으로 연마 과정을 반복한 뒤, 잔류물을 진공하에 건조시켜 백색 고체를 얻었다 (770 mg). 얻은 고체를 MeOH에 용해시킨 뒤, 예비-평형화시킨 SCX 캐트리지 (10 g) 상에 로딩하였다. SCX 캐트리지를 MeOH로 용리시킨 뒤, MeOH (7 M) 중 암모니아 용액으로 용리시켜 염기성 성분들을 방출시켰다. 염기성 용리제를 진공에서 농축시킨 뒤, 생성된 오일을 MeCN (15 mL)에 혼탁시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 추가 MeCN과 공비시키고 (2×15 mL), 진공하에 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (595 mg, 77%).

[1142] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.48 - 7.22 (m, 11H), 5.49 - 5.45 (m, 2H), 5.17 - 5.06 (m, 2H), 4.52 - 4.30 (m, 4H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 4H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.96 - 2.77 (m, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 2H + DMSO), 2.58 - 2.44 (m, 1H + DMSO), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 1.22 - 1.06 (m, 1H).

[1143] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 605 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.75분, UV 순도 = 100%.

[1144] 중간체 112 - (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실](페페리딘-4-일)아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드의 합성



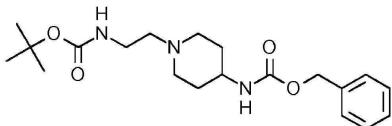
[1145]

[1146] ( $1R,2S$ )-3-{[( $2S,3R$ )-2,3-디하이드록시-3-[( $4R,5R$ )-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필](피페리딘-4-일)아미노}-1-[( $4R,5R$ )-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로판-1,2-디올, 중간체 111 (315 mg, 0.520 mmol) 및 HCl 수용액 (2 M, 5 mL, 10 mmol)의 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, MeCN과 공비시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (259 mg, 99%).

[1147]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.35 – 4.26 (m, 2H), 4.13 – 3.98 (m, 1H), 3.96 – 3.41 (m, 16H), 3.30 – 3.14 (m, 2H), 2.56 – 2.35 (m, 2H), 2.28 – 2.15 (m, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H).

[1148] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 429 [ $\text{MH}^+$ ],  $R_t$  = 0.75분, ELS 순도 = 100%.

[1149] 중간체 113 – 벤질  $N$ -[1-(2-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}에틸)피페리딘-4-일]카바메이트의 합성



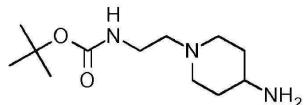
[1150]

[1151] 트리에틸아민 (515  $\mu\text{l}$ , 3.69 mmol)을 압력 투브 내의 MeCN (4 mL) 중 벤질  $N$ -(4-피페리딜)카바메이트 하이드로 클로라이드 (500 mg, 1.85 mmol) 및 *tert*-부틸  $N$ -(2-브로모에틸)카바메이트 (500 mg, 2.22 mmol)의 용액에 첨가하였다. 투브를 밀봉한 다음, 반응 혼합물을 85 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 추가의 *tert*-부틸  $N$ -(2-브로모에틸)카바메이트 (150 mg, 0.67 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 85 °C에서 1시간 동안 더 가열시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 얻은 고체를 최소한의 환류 MeCN에 용해시키고, RT로 냉각시켰다. 생성된 혼탁 액을 여과한 다음, 여액을 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 (25 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 10 컬럼 부피에 대해 0–15% MeOH로 구배를 선형적으로 증가시키면서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 점성의 적색 오일을 얻었다 (254 mg). 이렇게 얻은 물질을 EtOAc (15 mL) 및 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 (15 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물 (2×15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 생성물을 연적색 고체로 수득하였다 (140 mg, 20%).

[1152]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.39 – 7.28 (m, 5H), 7.21 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.00 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 2H), 2.28 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.95 (t,  $J$  = 11.0 Hz, 2H), 1.69 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 2H), 1.43 – 1.32 (m, 11H).

[1153] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 378 [ $\text{MH}^+$ ],  $R_t$  = 0.85분, UV 순도 = 100%.

[1154] 중간체 114 – *tert*-부틸  $N$ -[2-(4-아미노피페리딘-1-일)에틸]카바메이트의 합성



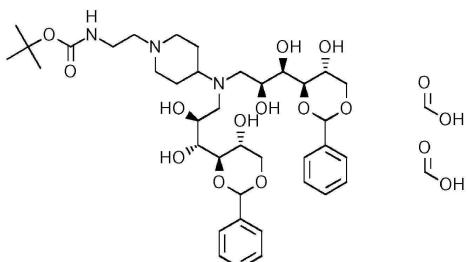
[1155]

[1156] EtOH (5 mL) 중 벤질  $N$ -[1-(2-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}에틸)피페리딘-4-일]카바메이트, 중간체 113 (140 mg, 0.370 mmol) 및 탄소상 팔라듐 (10 wt%, 20 mg)의 혼합물을 수소 분위기하에 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 후, 여액을 진공에서 농축시켜 생성물을 무색 오일로 수득하였다 (124 mg, 96% – NMR에 의해 결정된 70% 순도에 대해 보정된 수율).

[1157]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.61 – 6.53 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.00 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.76 – 2.71 (m, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 2.27 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.91 (t,  $J$  = 10.6 Hz, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.22 – 1.15 (m, 2H).

[1158] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 244 [M $H^+$ ],  $R_t$  = 0.14분, ELS 순도 = 100%.

[1159] 중간체 115 – 비스(포름산); tert-부틸 N-[2-(4-{비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노)피페리딘-1-일]에틸]카바메이트의 합성

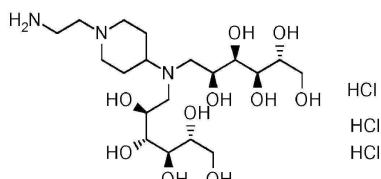


[1160]

[1161] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 N-[2-(4-아미노피페리딘-1-일)에틸]카바메이트, 중간체 114 (70%, 725 mg, 2.08 mmol), 4,6-0-벤질리텐-D-글루코파라노스 (3.57 g, 12.7 mmol) 및 AcOH (725 uL, 12.7 mmol)의 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. NaCNBH<sub>3</sub> (795 mg, 12.7 mmol)을 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 RT에서 5일 동안 교반하였다. 반응물을 4,6-0-벤질리텐-D-글루코파라노스 (1.80 g, 6.29 mmol) 및 AcOH (362 uL, 6.32 mmol)로 재처리하고, 반응물을 RT에서 0.5시간 동안 교반시켰다. NaCNBH<sub>3</sub> (396 mg, 6.30 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 18시간 더 교반시켰다. 반응물을 4,6-0-벤질리텐-D-글루코파라노스 (1.80 g, 6.29 mmol) 및 AcOH (362 uL, 6.32 mmol)로 재처리하고, 반응물을 RT에서 0.5시간 동안 교반시켰다. NaCNBH<sub>3</sub> (396 mg, 6.30 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 18시간 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 질소 흐름하에 농축시킨 뒤, 비등이 가라앉을 때까지 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (150 mL) 및 EtOAc (150 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 NaHCO<sub>3</sub> (150 mL), 물 (2×150 mL) 및 염수 (150 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 연황색 고체를 얻었다. 조 물질을 C18 (120 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10–16%, 11 CV; 16%–100%, 4 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 무색 오일로 수득하였다 (383 mg, 18%).

[1162] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 375 [(M $H^+$ )+H $^+$ ], 748 [M $H^+$ ],  $R_t$  = 0.82분, UV 순도 = 83%.

[1163] 중간체 116 – (2R,3R,4R,5S)-6-{{[1-(2-아미노에틸)피페리딘-4-일][(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 트리하이드로클로라이드의 합성



[1164]

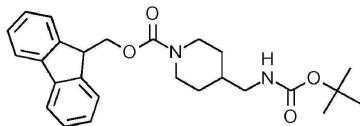
[1165] tert-부틸 N-[2-[4-{비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노]-1-피페리딜]에틸]카바메이트, 중간체 115 (83%, 360 mg, 0.356 mmol) 및 HCl 수용액 (4.0 M, 3.6 mL, 14.4 mmol)의 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 물:MeCN (9:1, 12 mL)에 용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 백색 포말로 수득하였다 (220 mg, 94%).

[1166]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 산화중수소)  $\delta$  4.34 – 4.26 (m, 2H), 4.16 – 4.05 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 4H), 3.87 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 3.84 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 4H), 3.64 – 3.46 (m,

8H), 3.40 – 3.31 (m, 2H), 2.58 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 2.51 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H).

[1167] LC/MS (시스템 B): m/z (ESI $^+$ ) = 472 [MH $^+$ ],  $R_t = 0.29$ 분, ELS 순도 = 88%.

[1168] 중간체 117 – (9H-플루오렌-9-일)메틸 4-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)페페리딘-1-카복실레이트의 합성



[1169]

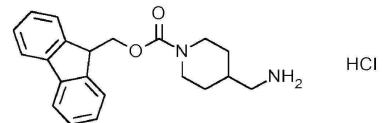
[1170] NaHCO<sub>3</sub> (2.35 g, 28.0 mmol)을 MeCN (50 ml) 및 물 (50 ml) 중 tert-부틸 N-(4-페페리딜메틸)카바메이트 (3.00 g, 14.0 mmol)의 교반 용액에 1분 간 나누어 첨가하였다. MeCN (50 ml) 중 (2,5-디옥소페롤리딘-1-일) 9H-플루오렌-9-일메틸 카보네이트 (4.72 g, 14.0 mmol)의 용액을 1분 간 적가한 뒤, 반응물을 RT에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 ml) 및 물 (100 ml) 사이에 분배하였다. 상 분리를 돋기 위해 염수를 첨가하였다. 상을 분리한 후, 수성상을 EtOAc (50 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수 (70 ml)로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 회백색 고체로 수득하였다 (7.02 g, 96%).

[1171] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.89 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.41 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.33 (td,  $J = 7.4, 0.9$  Hz, 2H), 6.85 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.53 – 4.29 (m, 2H), 4.26 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.97 – 3.67 (m, 2H), 2.78 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.75 – 2.61 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 0.93 – 0.73 (m, 2H). 5 wt% 잔류 용매.

[1172] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 459 [M+Na $^+$ ],  $R_t = 1.40$ 분, UV 순도 = 89%.

[1173] 추정 총 순도 = 84%.

[1174] 중간체 118 – (9H-플루오렌-9-일)메틸 4-(아미노메틸)페페리딘-1-카복실레이트 하이드로클로라이드의 합성



[1175]

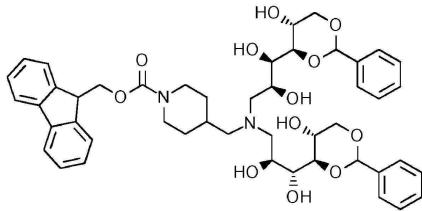
[1176] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 12 ml, 48 mmol)을 MeCN (100 ml) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 4-({[(tert-부톡시)카보닐]아미노}메틸)페페리딘-1-카복실레이트, 중간체 117 (7.00 g, 16.0 mmol)의 교반 용액에 8분 간 적가하였다. 생성된 용액을 RT에서 17시간 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (5.56 g, 82%).

[1177] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.04 – 7.82 (m, 5H), 7.62 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.34 (td,  $J = 7.4, 0.9$  Hz, 2H), 4.42 – 4.32 (m, 2H), 4.27 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.04 – 3.71 (m, 2H), 2.84 – 2.69 (m, 2H), 2.67 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.04 – 0.87 (m, 2H). 7 wt% 잔류 디옥산.

[1178] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 337 [MH $^+$ ],  $R_t = 0.86$ 분, UV 순도 = 95%.

[1179] 추정 총 순도 = 88%.

[1180] 중간체 119 – (9H-플루오렌-9-일)메틸 4-({비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[*(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}메틸)페페리딘-1-카복실레이트의 합성*



[1181]

[1182] AcOH (3.11 ml, 54.3 mmol)를 MeOH (100 ml) 중 (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카복실레이트 하이드로클로라이드, 중간체 118 (5.56 g, 14.9 mmol) 및 4,6-0-벤질리덴-D-글루코파라노스 (14.6 g, 54.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 40분 동안 교반한 뒤, NaCNBH<sub>3</sub> (3.41 g, 54.3 mmol)을 50분 간 나누어 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 4,6-0-벤질리덴-D-글루코파라노스 (7.29 g, 27.2 mmol) 및 AcOH (1.56 ml, 27.2 mmol)로 재처리한 후, RT에서 30분 동안 교반하였다. NaCNBH<sub>3</sub> (1.71 g, 27.2 mmol)을 1시간에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 70시간 동안 교반한 뒤, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (200 ml)에 30분 간 나누어 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 RT에서 1시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 고체를 물 (100 ml)로 세척하고 진공에서 건조시켜 백색 고체를 얻었다 (13.8 g). 이렇게 얻은 조 물질의 일부 (5.55 g)를 C18 (400 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% NH<sub>4</sub>OH로 용리시켰다: 10% 2 CV; 10-57%, 16 CV; 57%, 9 CV; 59-63%, 2 CV; 100%, 3 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 베이지색 고체로 수득하였다 (2.99 g, 23%).

[1183]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 4H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 8H), 5.51 (m, 2H), 4.64 - 4.36 (m, 5H), 4.27 - 4.20 (m, 3H), 4.04 - 3.92 (m, 4H), 3.86 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 2.73 - 2.58 (m, 3H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 1.81 - 1.42 (m, 3H), 0.89 - 0.58 (m, 2H).

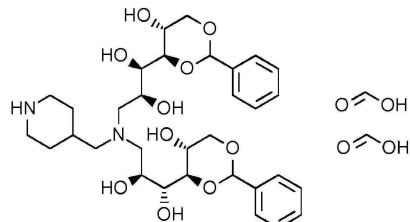
[1184]

LC/MS (시스템 B): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 841 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 4.78분, UV 순도 = 95%.

[1185] 중간체

120

(1*R*,2*S*)-3-{[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필][(피페리딘-4-일)메틸]아미노}-1-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로판-1,2-디올; 비스(포름산)의 합성



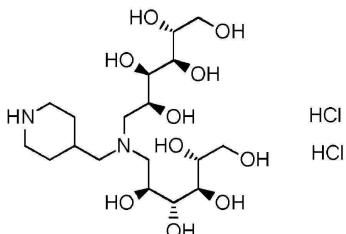
[1186]

[1187] 피페리딘 (3.30 ml, 33.4 mmol)을 THF (40 ml) 중 (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 4-(비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트, 중간체 119 (2.81 g, 3.34 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 Et<sub>2</sub>O (30 ml)에 초음파처리하에 혼탁시키고, 생성된 혼탁액을 여과하였다. 고체를 수집하고 Et<sub>2</sub>O (20 ml)로 행군 뒤, 진공하에 건조시켜 백색 고체를 얻었다 (3.07 g). 조 고체 샘플 (1.78 g)을 C18 (120 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-16%, 1.5 CV; 16%, 2.5 CV; 16-39%, 6 CV; 39-100%, 1.5 CV; 100% 2 CV. 잔류 조 고체 물질을 C18 (120 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-14%, 2 CV; 14%, 2 CV; 14-17%, 1 CV; 17-55%, 7 CV; 55-100%, 1 CV; 100% 4 CV. 두 컬럼으로부터의 목적하는 분획물을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 회백색 고체로 수득하였다 (1.58 g, 67%).

[1188]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.33 (s, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 4H), 7.41 – 7.31 (m, 6H), 5.53 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 2.96 – 2.80 (m, 4H), 2.78 – 2.68 (m, 2H), 2.65 – 2.58 (m, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.92 – 1.68 (m, 2H), 1.33 – 1.18 (m, 2H).

[1189] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 619 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.73분, UV 순도 = 100%.

[1190] 중간체 121 – (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실][(페페리딘-4-일)메틸]아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드의 합성



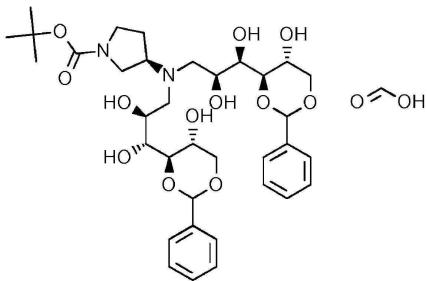
[1191]

[1192] HCl 수용액 (2 M, 23 ml, 46 mmol) 중 (1*R*,2*S*)-3-{[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필][(페페리딘-4-일)메틸]아미노}-1-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로판-1,2-디올; 비스(포름산), 중간체 120 (1.52 g, 2.14 mmol)의 용액을 RT에서 4.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축시켜 점성 황색 검을 수득하였다 (1.18 g, 93% 추정 순도에 기초한 정량).

[1193]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  4.32 – 4.21 (m, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 4H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 3.72 – 3.59 (m, 4H), 3.56 – 3.48 (m, 6H), 3.39 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.66 – 1.53 (m, 2H).

[1194] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 443 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.32분, ELS 순도 = 100%.

[1195] 중간체 122 – 포름산; *tert*-부틸 (3*R*)-3-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}페롤리딘-1-카복실레이트의 합성



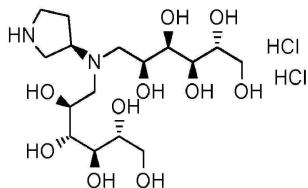
[1196]

[1197] 2-페콜린 보란 복합체 (0.86 g, 8.05 mmol)를 MeOH (5 ml) 중 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노페롤리딘-1-카복실레이트 (500 mg, 2.68 mmol) 및 4,6-0-벤질리덴-D-글루코파라노스 (2.88 g, 10.7 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 17시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (15 ml) 및 물 (15 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물 (15 ml) 및 염수 (15 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (60 g, Ultra) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10–40%, 10 CV; 40–100%, 2 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류 수용액을 동결건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (1.39 g, 70%).

[1198]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 4H), 7.34 (qd, *J* = 4.7, 1.8 Hz, 6H), 5.51 (s, 2H), 4.24 (dd, *J* = 10.6, 5.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.95 (td, *J* = 9.9, 5.4 Hz, 2H), 3.89 (dd, *J* = 5.3, 2.2 Hz, 2H), 3.75 (dd, *J* = 9.4, 2.2 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.59 (q, *J* =

11.4, 11.0 Hz, 3H), 3.34 – 3.29 (m, 1H + CD<sub>3</sub>OD), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 48.5 Hz, 5H), 1.96 (d, *J* = 31.5 Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 691 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.93분, UV 순도 = 100%.

[1199] 중간체 123 – (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실][(3*R*)-페롤리딘-3-일]아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드의 합성

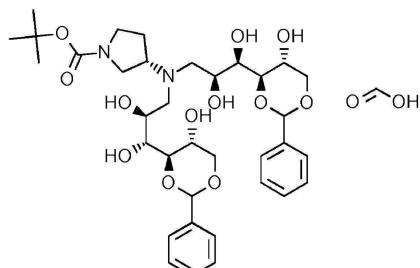


[1200]

[1201] HCl 수용액 (2 M, 30 ml, 60 mmol) 중 포름산; *tert*-부틸 (3*R*)-3-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시]-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필}아미노}페롤리딘-1-카복실레이트, 중간체 122 (1.39 g, 1.89 mmol)의 혼탁액을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 물 (20 ml)에 재용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 크림 포말로 수득하였다 (1.11 g, 83% 추정 순도에 기초한 정량).

[1202] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.67 (p, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.33–4.28 (m, 2H), 3.99–3.92 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 5.0, 2.3 Hz, 2H), 3.83 (dd, *J* = 11.8, 3.0 Hz, 2H), 3.81–3.76 (m, 2H), 3.75 – 3.64 (m, 6H), 3.63–3.58 (m, 2H), 3.52–3.46 (m, 2H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 2.75–2.67 (m, 1H), 2.37–2.28 (m, 1H).LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 415 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.13분, ELS 순도 = 100%.

[1203] 중간체 124 – 포름산; *tert*-부틸 (3*S*)-3-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시]-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필}아미노}페롤리딘-1-카복실레이트의 합성



[1204]

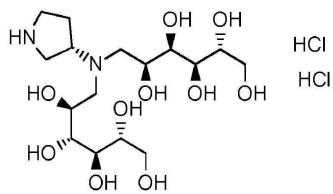
[1205] 2-페놀린 보란 복합체 (861 mg, 8.05 mmol)를 MeOH (5 ml) 중 *tert*-부틸 (3*S*)-3-아미노페롤리딘-1-카복실레이트 (500 mg, 2.68 mmol) 및 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (2.88 g, 10.7 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, EtOAc (20 ml) 및 물 (20 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 수성상을 EtOAc (20 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물 (20 ml) 및 1:1 물:염수 (20 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10–40%, 10 CV; 40–100%, 2 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 연황색 포말로 수득하였다 (1.73 g, 87%).

[1206] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 4H), 7.41 – 7.30 (m, 6H), 5.54 (s, 2H), 4.30 – 4.22 (m, 2H), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.91 (dd, *J* = 5.3, 2.2 Hz, 2H), 3.82 – 3.72 (m, 3H), 3.68 – 3.53 (m, 3H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.25 – 3.04 (m, 4H), 3.04 – 2.89 (m, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 1H), 1.56 – 1.36 (m, 9H).

[1207] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 691 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.93분, ELS 순도 = 100%.

[1208] 중간체 125 – (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실][(3*S*)-페롤리딘-3-일]아미노}헥

## 산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드의 합성



[1209]

[1210] HCl 수용액 (2 M, 30 mL, 60 mmol) 및 MeOH (1 mL) 중 포름산; *tert*-부틸 (3*S*)-3-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}파롤리딘-1-카복실레이트, 중간체 124 (1.72 g, 2.33 mmol)의 혼탁액을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 물에 재용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 크림 포말로 수득하였다 (1.05 g, 92%).

[1211]

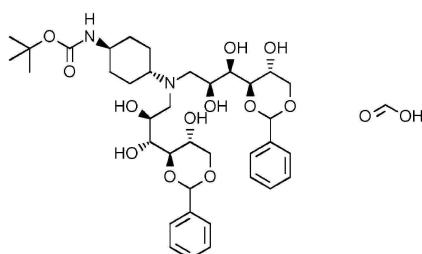
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.72 (p, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.98 – 3.36 (m, 18H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H).

[1212]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 415 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.13분, ELS 순도 = 100%.

[1213]

중간체 126 – 포름산; *tert*-부틸 *N*[(1*r*,4*r*)-4-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}사이클로헥실]카바메이트의 합성



[1214]

[1215] 2-페콜린 보란 복합체 (939 mg, 8.78 mmol)를 MeOH (6 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(4-아미노사이클로헥실)카바메이트 (627 mg, 2.93 mmol) 및 4,6-0-벤질리덴-D-글루코파라노스 (3.14 g, 11.7 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 16시간 동안 가열한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (15 mL) 및 물 (15 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10–40%, 10 CV; 40–100%, 2 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류 수용액을 동결건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (914 mg, 41% 수율).

[1216]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.52 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 4H), 7.44 – 7.32 (m, 6H), 5.56 (s, 2H), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 4.02 – 3.92 (m, 4H), 3.82 – 3.75 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.30 – 3.01 (m, 6H), 2.00 – 1.76 (m, 4H), 1.56 – 1.39 (m, 10H), 1.36 – 1.15 (m, 2H), 1.09 – 0.97 (m, 1H).

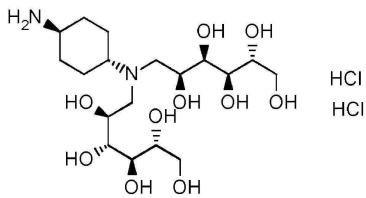
[1217]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 719 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 2.29분, ELS 순도 = 100%.

중간체

127

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실][(1*r*,4*r*)-4-아미노사이클로헥실]아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드의 합성



[1219]

[1220] HCl 수용액 (2 M, 20 ml, 40 mmol) 중 포름산; *tert*-부틸 *N*-(*1r,4r*)-4-{비스[(*2S,3R*)-2,3-디하이드록시-3-[(*4R,5R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}사이클로헥실]카바메이트, 중간체 126 (910 mg, 1.19 mmol)의 혼탁액을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류물을 물 (20 ml)에 용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 크림 포말로 수득하였다 (718 mg, 85% 추정 순도에 기초한 정량).

[1221]

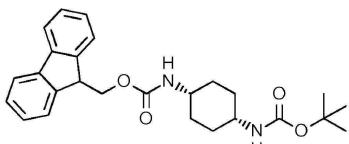
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.19 – 4.09 (m, 2H), 3.81 – 3.66 (m, 6H), 3.63 – 3.51 (m, 6H), 3.39 – 3.14 (m, 4H), 2.24 – 2.13 (m, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.69 – 1.45 (m, 3H).

[1222]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 443 [M+H]<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> = 0.13분, ELS 순도 = 100%.

[1223]

중간체 128 – (*9H*-플루오렌-9-일)메틸 *N*-(*1s,4s*)-4-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}사이클로헥실]카바메이트의 합성



[1224]

[1225] THF (30 ml) 중 *9H*-플루오렌-9-일메틸 카보노클로리데이트 (4.04 g, 15.6 mmol)의 용액을 THF (60 ml) 중 *tert*-부틸 *N*-(*1s,4s*)-4-아미노사이클로헥실]카바메이트 (3.35 g, 15.6 mmol) 및 탄산나트륨 수용액 (1 M, 30 ml, 30 mmol)의 냉각 (0 °C) 혼합물을 5분 간 적가하였다. 반응물을 RT로 가온한 후, RT에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (100 ml)로 희석한 다음, EtOAc (100 ml)로 추출하였다. 유기상을 물 (100 ml) 및 염수 (50 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 생성물을 연베이지색 포말로 수득하였다 (6.71 g, 91%).

[1226]

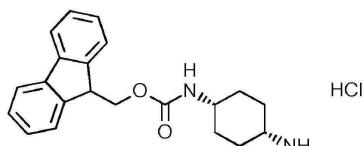
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.74 – 7.56 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.70 – 6.58 (m, 1H), 4.44 – 4.19 (m, 3H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 1.65 – 1.21 (m, 17H).

[1227]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 459 [M+Na]<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> = 1.35분, UV 순도 = 93%.

[1228]

중간체 129 – (*9H*-플루오렌-9-일)메틸 *N*-(*1s,4s*)-4-아미노사이클로헥실]카바메이트 하이드로클로라이드의 합성



[1229]

[1230] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 77 ml, 310 mmol)을 디옥산 (80 ml) 중 (*9H*-플루오렌-9-일)메틸 *N*-(*1s,4s*)-4-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}사이클로헥실]카바메이트, 중간체 128 (6.71 g, 15.4 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 20시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (6.04 g, 92%).

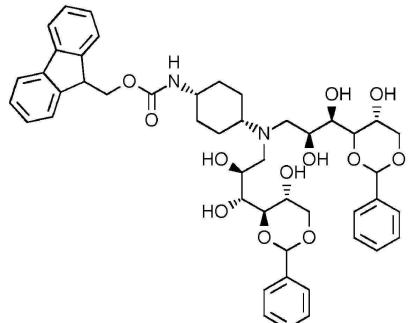
[1231]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95 – 7.81 (m, 5H), 7.78 – 7.62 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 4.36 – 4.16 (m, 3H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 3.12 – 2.99 (m, 1H), 1.86 –

1.41 (m, 8H). 잔류 용매 추정치: 6.8 wt%

[1232] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 337 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.90분, UV 순도 = 94%.

[1233] 중간체 130 - (9H-플루오렌-9-일)메틸 N-[(1s,4s)-4-{[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필}[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}사이클로헥실]카바메이트의 합성



[1234]

[1235] MeOH (100 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 N-[(1s,4s)-4-아미노사이클로헥실]카바메이트 하이드로클로라이드, 중간체 129 (4.70 g, 12.6 mmol) 및 4,6-0-벤질리덴-D-글루코파라노스 (10.1 g, 37.8 mmol)의 용액을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. NaCNBH<sub>3</sub> (3.17 g, 50.4 mmol)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 60 °C에서 4.5시간 동안 가열하였다. 추가의 4,6-0-벤질리덴-D-글루코파라노스 (10.1 g, 37.8 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 60 °C에서 20시간 동안 가열하였다. 추가의 4,6-0-벤질리덴-D-글루코파라노스 (10.1 g, 37.8 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 60 °C에서 19시간 동안 가열하였다. 반응물을 RT로 냉각시킨 다음, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (100 mL) 및 EtOAc (100 mL)에 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 RT에서 2시간 동안 교반시킨 후, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 패드를 EtOAc (50 mL)로 헹구고, 여액을 분액 깔때기로 옮겼다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (50 mL)을 첨가한 다음, 상을 분리하였다. 물 (150 mL)을 유기상에 첨가하고 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 더 교반시켰다. 생성된 혼합물을 분액 깔때기로 옮긴 후, 상을 분리하였다. 유기상을 물 (150 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 황금색 점성 오일을 얻었다 (19.1 g). 조 물질을 환류 이소프로판올 (200 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 환류하에 0.5시간 동안 교반한 후, RT로 냉각시켰다. 고체를 여과로 수집하고, IPA로 헹군 뒤, 진공하에 건조시켜 생성물을 크림 고체로 얻었다 (7.68 g). 이렇게 얻은 고체 샘플 (3.0 g)을 C18 (120 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 20%, 2 CV; 20-50%, 10 CV; 50-100%, 2 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (1.46 g, 13%).

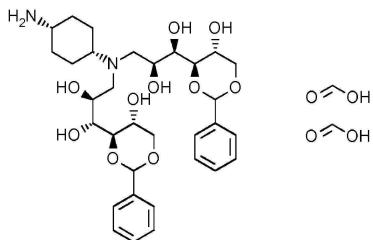
[1236] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.26 (m, 10H), 5.52 (s, 2H), 4.58 – 4.35 (m, 2H), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 4.23 – 4.13 (m, 3H), 4.00 – 3.89 (m, 4H), 3.75 (m, 2H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 4H), 1.89 – 1.26 (m, 8H).

[1237] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 841 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.09분, UV 순도 = 99%.

[1238] 중간체

131

(1R,2S)-3-{{(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필}[(1s,4s)-4-아미노사이클로헥실]아미노}-1-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로판-1,2-디올; 비스(포름산)의 합성



[1239]

피페리딘 (615  $\mu\text{L}$ , 6.23 mmol)을 THF (10 mL) 중 (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 *N*[(1*s*,4*s*)-4-{[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필][(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}사이클로헥실]카바메이트, 중간체 130 (1.46 g, 1.74 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 21시간 동안 교반시킨 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (10 mL)에 혼탁시킨 다음, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시킨 뒤, MeOH (5 mL)에 혼탁시킨 다음, 여과하였다. 여액을 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10~32%, 7 CV; 32~40%, 1 CV; 12 CV; 40~100%, 2 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류 수용액을 동결건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (388 mg, 31%).

[1241]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.40 (s, 2H), 7.51 ~ 7.43 (m, 4H), 7.40 ~ 7.28 (m, 6H), 5.51 (s, 2H), 4.29 ~ 4.20 (m, 2H), 4.08 ~ 4.02 (m, 2H), 4.00 ~ 3.92 (m, 2H), 3.88 (dd, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 2H), 3.72 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.39 ~ 3.34 (m, 1H), 3.07 ~ 2.89 (m, 5H), 1.97 ~ 1.62 (m, 8H).

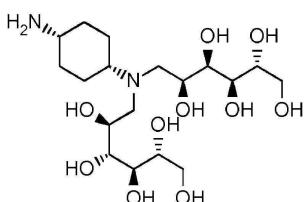
[1242]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 619 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.76분, UV 순도 = 100%.

### [1243] 중간체

### 132

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실][(1*s*,4*s*)-4-아미노사이클로헥실]아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨의 합성



[1244]

HCl 수용액 (2 M, 6 mL, 12 mmol) 중 (1*R*,2*S*)-3-{[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필][(1*s*,4*s*)-4-아미노사이클로헥실]아미노}-1-{[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로판-1,2-디올; 비스(포름산), 중간체 131 (385 mg, 0.622 mmol)의 용액을 RT에서 4시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 생성된 오일을 물 (10 mL)에 용해시키고, 동결건조시켜 백색 포말을 얻었다 (323 mg). 이렇게 얻은 물질을 물/MeOH에 용해시키고, 사전 습윤시킨 SCX 캐트리지 (5 g)에 로딩하였다. 캐트리지를 MeOH로 용리시킨 후, MeOH 중 7 M 암모니아 용액으로 광범위 용리시켜 생성물을 방출시켰다. 암모니아 용리제를 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 물/MeCN에 용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (212 mg, 77%).

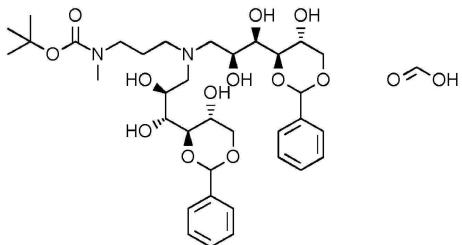
[1245]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  4.30 ~ 4.20 (m, 2H), 3.90 ~ 3.62 (m, 12H), 3.57 ~ 3.49 (m, 1H), 3.43 ~ 3.31 (m, 2H), 2.21 ~ 2.09 (m, 3H), 2.06 ~ 1.90 (m, 4H), 1.85 ~ 1.70 (m, 2H).

[1246]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 443 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.14분, ELS 순도 = 100%.

중간체 133 - 포름산; *tert*-부틸 *N*-(비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노)프로필-*N*-메틸카바메이트의 합성



[1249]

[1250]

알파-피콜린 보란 (0.861 g, 8.05 mmol)을 MeOH (5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(3-아미노프로필)-*N*-메틸카바메이트 (0.505 g, 2.68 mmol) 및 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (2.88 g, 10.7 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, EtOAc (20 mL) 및 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 수성상을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물 (20 mL) 및 1:1 물:염수 (20 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-40%, 10 CV; 40-100%, 2 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 연황색 포말로 수득하였다 (1.19 g, 60%).

[1251]

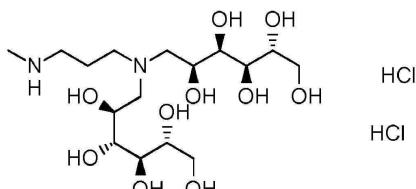
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 4H), 7.44 – 7.32 (m, 6H), 5.55 (s, 2H), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 4.24 – 4.15 (m, 2H), 4.00 – 3.90 (m, 4H), 3.79 (dd, *J* = 9.4, 2.2 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.41 – 3.31 (m, 3H), 3.25 – 3.08 (m, 4H), 2.76 – 2.64 (m, 3H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 9H).

[1252]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 693 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.94분, ELS 순도 = 100%.

[1253]

중간체 134 - (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[3-(메틸아미노)프로필][(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드의 합성



[1254]

[1255]

HCl 수용액 (2 M, 30 mL, 60 mmol) 및 MeOH (1 mL) 중 포름산; *tert*-부틸 *N*-(3-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}프로필)-*N*-메틸카바메이트, 중간체 133 (1.18 g, 1.60 mmol)의 혼탁액을 RT에서 4시간 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 물 (30 mL)에 용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 크림 포말로 수득하였다 (770 mg, 99%).

[1256]

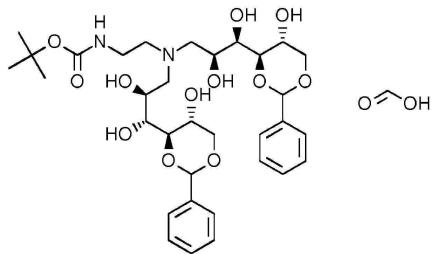
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.29 – 4.20 (m, 2H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.83 – 3.77 (m, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 6H), 3.63 – 3.39 (m, 6H), 3.18 – 3.10 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.28 – 2.18 (m, 2H).

[1257]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 417 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.13분, ELS 순도 = 100%.

[1258]

중간체 135 - 포름산; *tert*-부틸 *N*-(2-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}에틸)카바메이트의 합성



[1259]

4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (10.05 g, 37.45 mmol)를 MeOH (50 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(2-아미노에틸)카바메이트 (1.50 g, 9.36 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 15분 동안 교반한 후, AcOH (2.14 mL, 37.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 15분 더 교반한 뒤, NaCNBH<sub>3</sub> (2.35 g, 37.5 mmol)을 5분 간 나누어 첨가하였다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (50 mL)을 15분 간 적가하였다. 추가 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (50 mL)에 이어 EtOAc (50 mL)를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 15분 동안 교반한 뒤, 분액 깔때기로 옮겼다. 추가의 EtOAc (100 mL)를 첨가한 다음, 상을 분리하였다. 수성상을 EtOAc (150 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (4×200 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척한 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 C18 (400 g, Ultra) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-49%, 8 CV; 49-54%, 0.5 CV; 54-100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류 수용액을 동결건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (2.77 g, 42%).

[1261]

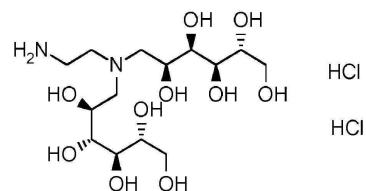
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 4H), 7.40 – 7.26 (m, 6H), 5.52 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (td, *J* = 10.0, 5.4 Hz, 2H), 3.89 (dd, *J* = 5.0, 2.3 Hz, 2H), 3.75 (dd, *J* = 9.4, 2.2 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.26 – 2.99 (m, 8H), 1.42 (s, 9H).

[1262]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 665 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.94분, UV 순도 = 100%.

[1263]

중간체 136 - (*2R,3R,4R,5S*)-6-[(2-아미노에틸)[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노]헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드의 합성



[1264]

수성 HCl (2 M, 21 mL, 42 mmol) 중 포름산; *tert*-부틸 *N*-(2-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필}아미노)에틸)카바메이트, 중간체 135 (1.50 g, 2.11 mmol)의 혼탁액을 RT에서 68시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축시킨 후, MeCN/물에 재용해시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN/물에 재용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (1.03 g, 94% 추정 순도에 기초해 99%).

[1266]

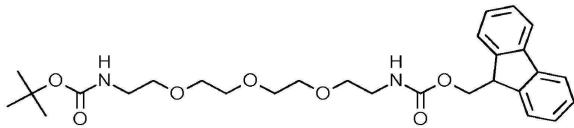
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.30 (dt, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 2H), 3.88 (dd, *J* = 4.9, 2.2 Hz, 2H), 3.86 – 3.71 (m, 6H), 3.71 – 3.66 (m, 4H), 3.61 – 3.50 (m, 6H).

[1267]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 389 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.14분, ELS 순도 = 100%.

[1268]

중간체 137 - *tert*-부틸 *N*-[2-(2-{2-[2-({[(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐}아미노)에톡시]에톡시}에톡시)에틸]카바메이트의 합성



[1269]

[1270] NaHCO<sub>3</sub> (0.574 g, 6.84 mmol)을 RT에서 MeCN (15 mL) 및 물 (15 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[2-[2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에톡시]에틸]카바메이트 (1.00 g, 3.42 mmol)의 교반 용액에 2분 간 나누어 첨가하였다. MeCN (15 mL) 중 (2,5-디옥소페리린-1-일) 9*H*-플루오렌-9-일메틸 카보네이트 (1.15 g, 3.42 mmol)의 용액을 30분 간 적가하였다. 생성된 용액을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. EtOAc (30 mL) 및 염수 (10 mL)를 첨가하고 상을 분리하였다. 수성상을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수 (45 mL)로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 겉으로 수득하였다 (1.61 g, 76% 수율).

[1271]

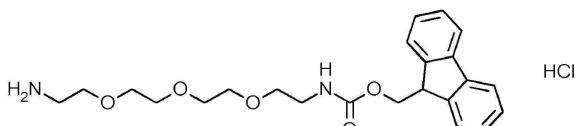
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 6.74 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 8H), 3.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.05 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

[1272]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 537 [M+Na<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.28분, UV 순도 = 83%.

[1273]

중간체 138 – (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 *N*-(2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에틸)카바메이트 하이드로클로라이드의 합성



[1274]

[1275] 디옥산 중 HCl 용액 (4 M, 2 mL, 8 mmol)을 MeCN (16 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[2-(2-[2-[2-([(9*H*-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐]아미노)에톡시]에톡시]에틸]카바메이트, 중간체 137 (83%, 1.61 g, 2.61 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 22시간 동안 교반시킨 후, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 겉으로 수득하였다 (1.57g, 75% 추정 순도에 기초한 정량).

[1276]

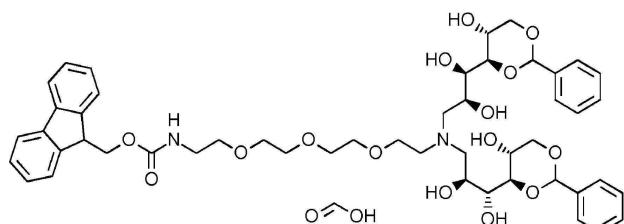
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.83 (s, 3H), 7.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 3H), 4.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.60 – 3.57 (m, 2H), 3.56 – 3.48 (m, 8H), 3.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.98 – 2.92 (m, 2H). 20 wt% 잔류 용매.

[1277]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 415 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.89분, UV 순도 = 92%.

[1278]

중간체 139 – (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 *N*[(14*S*,15*R*)-12-[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]-14,15-디하이드록시-15-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]-3,6,9-트리옥사-12-아자펜타데칸-1-일]카바메이트; 포름산의 합성



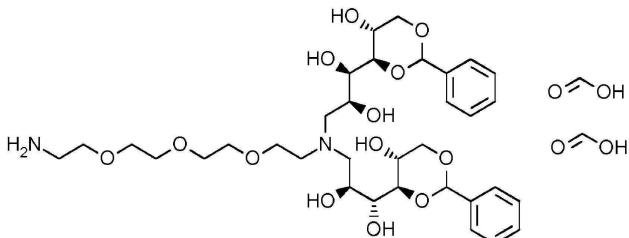
[1279]

[1280] AcOH (737 μL, 12.9 mmol)를 MeOH (30 mL) 중 (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 *N*-(2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에틸)에

톡시}에틸)카바메이트 하이드로클로라이드, 중간체 138 (75%, 1.57 g, 3.22 mmol) 및 4,6-0-벤질리텐-D-글루코파라노스 (3.46 g, 12.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 45분 동안 교반하였다. NaCNBH<sub>3</sub> (809 mg, 12.9 mmol)을 50분 간 나누어 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 40시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 4,6-0-벤질리텐-D-글루코파라노스 (1.73 g, 6.45 mmol), AcOH (368  $\mu$ l, 6.43 mmol) 및 MeOH (10 ml)로 처리하였다. 반응물을 RT에서 1시간 동안 교반한 뒤, NaCNBH<sub>3</sub> (403 mg, 6.41 mmol)을 20분 간 나누어 첨가하였다. MeOH (10 ml)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 RT에서 70시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (100 ml)을 5분 간 나누어 첨가하고, EtOAc (100 ml)를 첨가하였다. 상을 분리한 후, 수성상을 EtOAc로 추출하였다 (3×30 ml). 합쳐진 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (2×50 ml), 염수 (50 ml)로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공에서 농축시켜 갈색 겉을 얻었다 (3.86 g). 조 물질의 일부 (2 g)를 C18 (120 g, Ultra) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-31%, 8 CV; 31%, 4.5 CV; 31-35%, 1.5 CV; 35-47%, 1 CV; 47-61%, 1.5 CV; 100% 2 CV. 잔류 조 물질을 C18 (120 g, Ultra) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-27%, 4 CV; 27%, 0.5 CV; 27-68%, 9 CV; 68%, 0.5 CV; 68-78%, 2 CV; 78-100%, 1.5 CV; 100% 1 CV. 두 컬럼으로부터의 목적하는 분획물을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 밝은 갈색 수지로 수득하였다 (1.30 g, 48%).

[1281] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.44 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 4H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 8H), 5.52 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.28 - 4.15 (m, 5H), 3.98 - 3.88 (m, 4H), 3.75 (dd, *J* = 9.4, 2.3 Hz, 2H), 3.67 - 3.44 (m, 14H), 3.40 - 3.33 (m, 4H), 3.31 - 3.21 (m, 4H). LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 919 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.02분, UV 순도 = 93%.

[1282] 중간체 140 - [(14S,15R)-1-아미노-12-[*(2S,3R)*-2,3-디하이드록시-3-[*(4R,5R)*-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]-15-[*(4R,5R)*-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]-3,6,9-트리옥사-12-아자펜타데칸-14,15-디올; 비스(포름산)의 합성



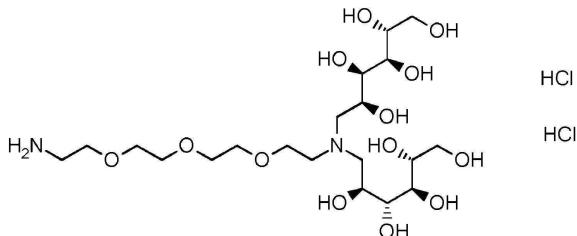
[1283]

[1284] 피페리딘 (1.34 ml, 13.6 mmol)을 THF (15 ml) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 *N*-[(14S,15R)-12-[*(2S,3R)*-2,3-디하이드록시-3-[*(4R,5R)*-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]-14,15-디하이드록시-15-[*(4R,5R)*-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]-3,6,9-트리옥사-12-아자펜타데칸-1-일]카바메이트; 포름산, 중간체 139 (93%, 1.25 g, 1.20 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 6시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 얻은 잔류물을 Et<sub>2</sub>O (10 ml)에 초음파처리하여 혼탁시켰다. 상등액을 경사분리한 후, 추가의 Et<sub>2</sub>O (10 ml)로 과정을 반복하였다. 얻은 잔류물을 C18 (120 g, Ultra) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-13%, 1.5 CV; 13%, 2.5 CV; 13-22%, 5.5 CV; 22-60%, 5.5 CV; 60-83%, 2 CV; 100% 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (849 mg, 89%).

[1285] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.40 (s, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 4H), 7.41 - 7.28 (m, 6H), 5.53 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 4H), 3.74 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 14H), 3.29 - 3.19 (m, 3H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 2H).

[1286] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 697 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.74분, UV 순도 = 100%.

[1287] 중간체 141 - (14*S*,15*R*,16*R*,17*R*)-1-아미노-12-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]-3,6,9-트리옥사-12-아자옥타데칸-14,15,16,17,18-펜톨 디하이드로로라이드의 합성



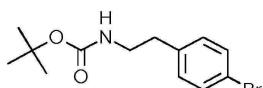
[1288]

[1289] HCl 수용액 (2 M, 10 ml, 20 mmol) 중 (14*S*,15*R*)-1-아미노-12-[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시]-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]-15-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]-3,6,9-트리옥사-12-아자펜타데칸-14,15-디올; 비스(포름산), 중간체 140 (845 mg, 1.07 mmol)의 용액을 RT에서 5.5시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 얻은 잔류물을 물 (15 ml)에 재용해시키고, 동결건조시켜 연황색 검을 수득하였다 (660 mg, 96% 추정 순도에 기초한 정량).

[1290]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.30 – 4.22 (m, 2H), 3.96 – 3.91 (m, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 4H), 3.81 – 3.63 (m, 17H), 3.59 – 3.48 (m, 5H), 3.26 – 3.20 (m, 2H).

[1291] LC/MS (시스템 C):  $m/z$  (ESI $^+$ ) = 521 [ $\text{MH}^+$ ],  $R_t$  = 0.33분, ELS 순도 = 100%.

[1292] 중간체 142 - *tert*-부틸 *N*-[2-(4-브로모페닐)에틸]카바메이트의 합성



[1293]

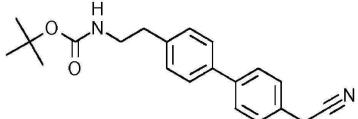
[1294] 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (3.93 g, 18.0 mmol)를 THF (20 ml) 중 2-(4-브로모페닐)에탄아민 (3.00 g, 15.0 mmol)의 냉각 ( $0^\circ\text{C}$ ) 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 RT로 가온한 후, RT에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 ml) 및 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 (50 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 수성상을 EtOAc (15 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수 (50 ml)로 세척한 후,  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 최소 부피의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해시키고, 실리카 상에 예비 흡착시킨 후, 실리카 컬럼 (25 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%EtOAc, 컬럼 부피)를 사용하여 EtOAc:헵坦으로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0~8%, 2.5 CV; 8~12%, 1 CV; 12%, 3.5 CV; 12~27%, 5.5 CV; 27~30%, 0.5 CV; 30%, 2 CV; 30~90%, 4 CV; 100% 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (3.99 g, 88%).

[1295]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.86 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 3.12 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 1.41 – 1.26 (m, 9H).

[1296]

LC/MS (시스템 A):  $R_t$  = 1.27분, UV 순도 = 99%.

[1297] 중간체 143 - *tert*-부틸 *N*-{2-[4'-(시아노메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일]에틸}카바메이트의 합성



[1298]

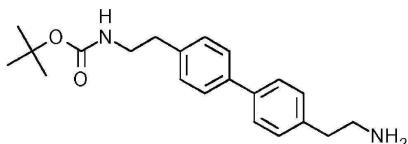
[1299] 1,4-디옥산 (105 ml) 중 *tert*-부틸 *N*-[2-(4-브로모페닐)에틸]카바메이트, 중간체 142 (4.09 g, 13.6 mmol), [4-시아노메틸]페닐]보론산 (2.63 g, 16.4 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.65 g, 40.9 mmol)의 혼합물을 혼합물에 질소 흐름을 5분간 버블링하여 탈기시켰다.  $\text{Pd}(\text{dpff})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (445 mg, 0.545 mmol)를 첨가하고, 탈기를 5분 더 계속

하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 15시간 동안 가열한 후 100 °C에서 7시간 더 가열하였다. 반응물을 RT로 냉각시킨 다음, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.76 g, 27.2 mmol)로 재처리하고, 5분 동안 탈기시켰다. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (445 mg, 0.545 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 5분 더 탈기시켰다. 생성된 혼합물을 100 °C에서 24시간 동안 가열한 후, RT로 냉각시켰다. 반응물을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.88 g, 13.6 mmol) 및 [4-시아노메틸]페닐]보론산 (0.88 g, 5.5 mmol)으로 재처리한 뒤, 10분 동안 탈기시켰다. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (445 mg, 0.545 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 5분 더 탈기시켰다. 반응물을 100 °C에서 18시간 동안 가열한 후 RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 고체를 모아 EtOAc (50 ml)로 세척하였다. 합쳐진 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc:헵탄 (1:1)에 재용해시키고, 실리카 패드를 통해 여과하였다. 패드를 EtOAc:헵탄 (1:1, 200 ml)으로 헹구었다. 여액을 진공에서 농축시켜 회백색 고체를 얻었다 (3.94 g). 실리카 패드를 EtOAc (200 ml)로 헹구어 갈색 고체를 얻었다 (1.68 g). EtOAc 여액으로부터의 갈색 고체를 실리카 상에 예비 흡착시킨 후, 실리카 컬럼 (50 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%EtOAc, 컬럼 부피)를 사용하여 EtOAc:헵탄으로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0-30%, 11 CV; 30%, 20 CV; 30-45%, 4.5 CV; 45%, 7.5 CV; 45-50%, 1 CV; 50%, 15 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 회백색 고체를 수득하였다 (1.00 g, 21%).

[1300] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.17 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.44 - 1.29 (m, 9H).

[1301] LC/MS (시스템 A): R<sub>t</sub> = 1.27분, UV 순도 = 97%.

#### [1302] 중간체 144 - *tert*-부틸 N-{2-[4'-(2-아미노에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일]에틸}카바메이트의 합성



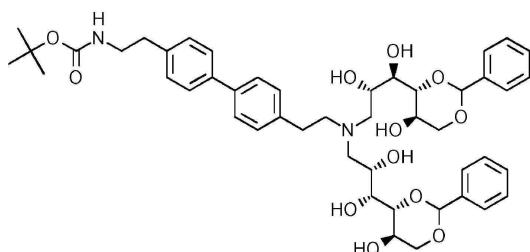
[1303]

[1304] EtOH (15 ml) 및 DMF (5 ml) 중 *tert*-부틸 N-{2-[4'-(시아노메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일]에틸}카바메이트, 중간체 143 (570 mg, 1.69 mmol), 수성 암모니아 용액 (35%, 0.5 ml) 및 수성 라니 니켈 슬러리 (50%, 2 ml)의 혼합물을 수소 분위기하에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 패드를 EtOH (50 ml) 및 MeOH (100 ml)로 헹군 후, 합쳐진 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 헵탄과 공비시키고 (3×100 ml), 진공에서 건조시켜 생성물을 회백색 고체로 수득하였다 (515 mg, 84%).

[1305] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.60 - 7.50 (m, 4H), 7.31 - 7.22 (m, 4H), 6.89 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 - 1.29 (m, 9H).

[1306] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 341 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.93분, UV 순도 = 94%.

#### [1307] 중간체 145 - *tert*-부틸 N-{2-[4'-(2-{비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일]에틸}카바메이트의 합성



[1308]

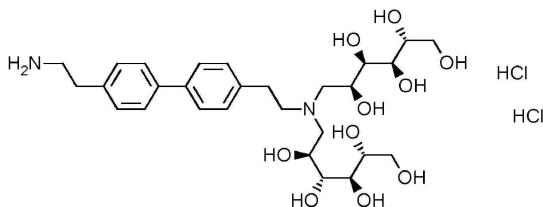
[1309] AcOH (0.33 ml, 5.8 mmol)를 MeOH (50 ml) 중 *tert*-부틸 N-{2-[4'-(2-아미노에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일]에틸}카바메이트, 중간체 144 (94%, 515 mg, 1.42 mmol) 및 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (1.58 g, 5.89

mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 50분 동안 교반시킨 후, NaCNBH<sub>3</sub> (370 mg, 5.89 mmol)을 25분 간 나누어 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 24시간 동안 교반하였다. 추가 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (790 mg, 2.94 mmol), AcOH (0.17 mL, 3.0 mmol) 및 MeOH (50 mL)를 첨가하고, 반응물을 RT에서 40분 동안 교반시켰다. NaCNBH<sub>3</sub> (185 mg, 2.94 mmol)을 20분 간 나누어 첨가하고, 반응물을 RT에서 68시간 동안 교반시켰다. 추가 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (790 mg, 2.94 mmol), AcOH (0.17 mL, 3.0 mmol) 및 MeOH (50 mL)를 첨가하고, 반응물을 RT에서 30분 동안 교반시켰다. NaCNBH<sub>3</sub> (185 mg, 2.94 mmol)을 20분 간 나누어 첨가하고, 반응물을 RT에서 18시간 동안 교반시켰다. 추가 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (790 mg, 2.94 mmol) 및 MeOH (25 mL)를 첨가하고, 반응물을 40 °C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (40 mL)을 15분 간 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반하고, 고체를 여과로 수집한 다음, 물 (10 mL)로 헹구고, 진공에서 건조시켰다. 이렇게 얻은 조 고체 물질을 C18 (120 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% NH<sub>4</sub>OH로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10–59%, 10 CV; 59%, 2 CV; 59–100%, 8 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (932 mg, 78%).

[1310] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 6H), 7.34 – 7.29 (m, 6H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 6.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.14 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.50 – 4.40 (m, 4H), 4.12 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 4H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 3.67 – 3.60 (m, 2H), 3.50 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.21 – 3.10 (m, 2H), 2.82 – 2.65 (m, 8H), 2.57 (dd, J = 12.9, 8.9 Hz, 2H), 1.43 – 1.29 (m, 9H).

[1311] LC/MS (시스템 B): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 845 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 4.80분, UV 순도 = 100%.

[1312] 중간체 146 – (2R,3R,4R,5S)-6-{[2-[4'-(2-아미노에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일]에틸]}[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노)헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드의 합성



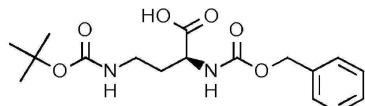
[1313]

[1314] HCl 수용액 (2 M, 8.5 mL, 17 mmol) 중 *tert*-부틸 N-{2-[4'-(2-{비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일]에틸}카바메이트, 중간체 145 (932 mg, 1.10 mmol)의 혼탁액을 RT에서 24시간 동안 교반하고, 추가 HCl 수용액 (2 M, 8.5 mL, 17 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 40 °C에서 4시간 동안 가열한 뒤, 진공에서 농축시켰다. 얻은 잔류물을 물 (15 mL)에 용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 백색 수지로 수득하였다 (753 mg, 94% 추정 순도에 기초한 정량).

[1315] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.77 – 7.70 (m, 4H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 4.30 – 4.19 (m, 2H), 3.87 – 3.61 (m, 12H), 3.61 – 3.45 (m, 4H), 3.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 3.07 (t, J = 7.4 Hz, 2H).

[1316] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 569 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.15분, ELS 순도 = 100%.

[1317] 중간체 147 – (2S)-2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}-4-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}부탄산의 합성



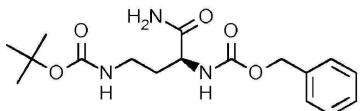
[1318]

[1319] NaHCO<sub>3</sub> (3.13 g, 37.3 mmol)을 THF (50 ml) 및 물 (50 ml) 중 (2S)-4-아미노-2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}부탄산 (4.70 g, 18.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 5분 동안 교반한 후, THF (50 ml) 중 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (4.88 g, 22.4 mmol)의 용액을 10분 간 적가하였다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켜 THF 대부분을 제거하였다. 2 M HCl 수용액을 적가하여 잔류 수용액을 pH 2로 산성화 시킨 뒤, EtOAc로 추출하였다 (100 ml에 이어 50 ml). 합쳐진 유기상을 물 (50 ml) 및 염수 (50 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 무색 오일로 수득하였다 (6.65 g, 98%).

[1320] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.60 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 5H), 6.87 – 6.76 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.06 – 2.90 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

[1321] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 375 [M+Na<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.06분, UV 순도 = 97%.

[1322] 중간체 148 - *tert*-부틸 N-[(3S)-3-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}-3-카바모일프로필]카바메이트의 합성



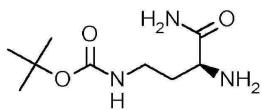
[1323]

[1324] 이소부틸 카보노클로리데이트 (2.94 ml, 22.7 mmol)를 THF (100 ml) 중 (2S)-2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}-4-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}부탄산, 중간체 147 (6.15 g, 17.5 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (2.88 ml, 26.2 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액에 적가하였다. 반응물을 RT로 가온한 후, RT에서 17시간 동안 교반하였다. 용액을 0 °C로 냉각시킨 후, MeOH 중 암모니아 용액 (7 M, 12 ml, 84 mmol)을 5분 간 적가하였다. 반응 혼합물을 RT로 가온한 후, RT에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (200 ml) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (100 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기층을 물 (50 ml)로 세척하였다. 유기상을 진공에서 농축시켜 회백색 고체를 얻었다. 얻은 고체를 MeCN (50 ml)에 혼탁시킨 다음, 여과하였다. 고체를 진공에서 건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (2.56 g, 40%).

[1325] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.42 – 7.24 (m, 7H), 7.08 – 6.97 (m, 1H), 6.80 – 6.68 (m, 1H), 5.09 – 4.92 (m, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 1H), 1.67 – 1.54 (m, 1H), 1.44 – 1.30 (m, 9H).

[1326] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 374 [M+Na<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.52분, UV 순도 = 97%.

[1327] 중간체 149 - *tert*-부틸 N-[(3S)-3-아미노-3-카바모일프로필]카바메이트의 합성



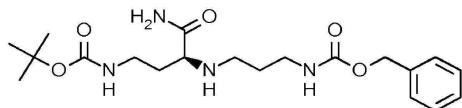
[1328]

[1329] THF (12 ml) 및 EtOH (12 ml) 중 *tert*-부틸 N-[(3S)-3-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}-3-카바모일프로필]카바메이트, 중간체 148 (2.06 g, 5.85 mmol) 및 10% Pd/C (50% 습윤, 0.31 g) (50% 습윤)의 혼합물을 수소 분위기 하에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 유리섬유 여과지를 통해 여과한 뒤, 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (1.27 g, 정량적).

[1330] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.26 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 – 6.69 (m, 1H), 3.11 – 2.92 (m, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.46 – 1.32 (m, 10H).

[1331] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 218 [MH<sup>+</sup>].

[1332] 중간체 150 - *tert*-부틸 N-[(3S)-3-{(3-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}프로필)아미노}-3-카바모일프로필]카바메이트의 합성



[1333]

[1334] 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (2.37 g, 11.2 mmol)를 THF (40 ml) 중 *tert*-부틸 *N*-(3S)-3-아미노-3-카바모일프로필]카바메이트, 중간체 149 (1.62 g, 7.46 mmol) 및 벤질 *N*-(3-옥소프로필)카바메이트 (1.55 g, 7.46 mmol)의 용액에 5분 간 나누어 첨가하였다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반한 뒤, 물 (50 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다 ( $4 \times 50 \text{ ml}$ ). 합쳐진 유기상을 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액 ( $2 \times 50 \text{ ml}$ ) 및 염수 (10 ml)로 세척한 후,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 무색 오일로 수득하였다 (2.89 g, 85%).

[1335]

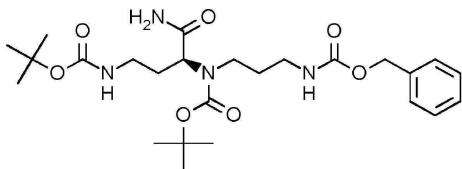
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 3.25 – 3.06 (m, 5H), 2.69 – 2.45 (m, 2H), 1.85 – 1.61 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

[1336]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 409 [ $\text{MH}^+$ ],  $R_t$  = 0.87분, UV 순도 = 90%.

[1337]

중간체 151 – *tert*-부틸 *N*-(3-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}프로필)-*N*[(1*S*)-3-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-1-카바모일프로필]카바메이트의 합성



[1338]

[1339] THF (10 ml) 중 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (1.85 g, 8.49 mmol)의 용액을 THF (30 ml) 중 *tert*-부틸 *N*-(3S)-3-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}-3-카바모일프로필]카바메이트, 중간체 150 (2.89 g, 7.07 mmol) 및 트리에틸아민 (1.47 ml, 10.6 mmol)의 용액에 5분 간 적가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반시킨 뒤, 진공에서 농축시켰다. 생성된 오일을 EtOAc (50 ml) 및 물 (50 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액 (50 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 이렇게 얻은 조 물질을 실리카 컬럼 (50 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 15 CV에 대해 100:0 – 92:8로 구배를 선형적으로 증가시키면서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 이렇게 얻은 물질을 C18 (120 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여  $\text{MeCN:H}_2\text{O} + 0.1\%$  포름산으로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5–100%, 20 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 오렌지색 오일로 수득하였다 (0.42 g, 12%).

[1340]

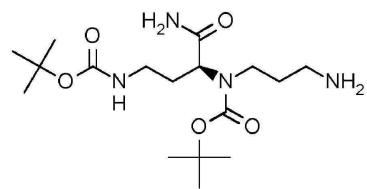
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.42 – 7.28 (m, 5H), 7.27 – 6.96 (m, 3H), 6.92 – 6.61 (m, 1H), 5.08 – 4.93 (m, 2H), 4.43 – 3.93 (m, 1H), 3.21 – 2.78 (m, 6H), 2.03 – 1.52 (m, 4H), 1.46 – 1.30 (m, 18H).

[1341]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 509 [ $\text{MH}^+$ ],  $R_t$  = 1.16분, UV 순도 = 95%.

[1342]

중간체 152 – *tert*-부틸 *N*-(3-아미노프로필)-*N*[(1*S*)-3-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-1-카바모일프로필]카바메이트의 합성



[1343]

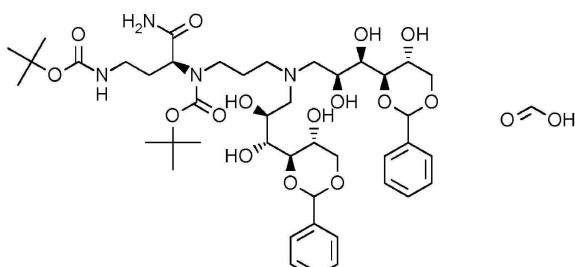
[1344] EtOH (20 ml) 중 *tert*-부틸

*N*-(3-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}프로필)-*N*-(1*S*)-3-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-1-카바모일프로필]카바메이트, 중간체 151 (780 mg, 1.47 mmol) 및 10% Pd/C (50% 습윤, 80 mg)의 혼합물을 수소 분위기하에 RT에서 40시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 유리섬유 여과지를 통해 여과한 뒤, 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 포말로 수득하였다 (580 mg, 95% 추정 순도에 기초한 정량).

[1345]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.19 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 – 6.66 (m, 1H), 4.40 – 3.85 (m, 1H), 3.18 – 2.83 (m, 5H), 2.49 – 2.37 (m, 2H + solvent), 2.05 – 1.82 (m, 1H), 1.74 – 1.30 (m, 22H).

[1346] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 375 [MH $^+$ ],  $R_t$  = 0.80분, UV 순도 = 100%.

[1347] 중간체 153 – 포름산; *tert*-부틸 *N*-(3-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시]-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}프로필)-*N*-(1*S*)-3-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-1-카바모일프로필]카바메이트의 합성



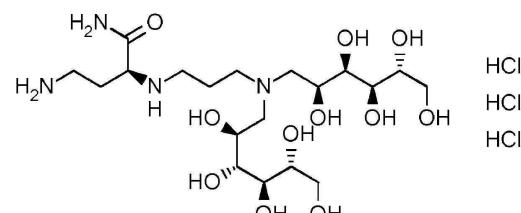
[1348]

[1349] 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (1.60 g, 5.96 mmol)를 MeOH (25 ml) 중 *tert*-부틸 *N*-(3-아미노프로필)-*N*-(1*S*)-3-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-1-카바모일프로필]카바메이트, 중간체 152 (0.558 g, 1.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 15분 동안 교반한 후, AcOH (0.341 ml, 5.96 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 15분 더 교반한 다음, NaCNBH<sub>3</sub> (0.375 g, 5.96 mmol)을 5분 간 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 64시간 동안 교반하였다. 반응물을 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (1.6 g, 5.96 mmol)로 재처리하고, RT에서 24시간 더 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액 (25 ml)을 5분 간 적가하였다. EtOAc (20 ml)를 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 RT에서 15분 동안 교반시켰다. 상을 분리한 후, 유기상을 포화 중탄산나트륨 수용액 (4×50 ml) 및 염수 (25 ml)로 세척하였다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (120 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10–46%, 8 CV; 46–52%, 1 CV; 52%, 2 CV; 52–97, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (690 mg, 50%).

[1350]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 4H), 7.41 – 7.26 (m, 6H), 5.59 – 5.47 (m, 2H), 4.33 – 4.13 (m, 4H), 4.02 – 3.87 (m, 5H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 6H + solvent), 3.20 – 2.99 (m, 4H), 1.98 – 1.78 (m, 4H), 1.52 – 1.33 (m, 18H).

[1351] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 879 [MH $^+$ ],  $R_t$  = 0.95분, UV 순도 = 100%.

[1352] 중간체 154 – (2*S*)-4-아미노-2-{(3-{비스[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로필)아미노}부탄아미드 트리하이드로클로라이드의 합성



[1353]

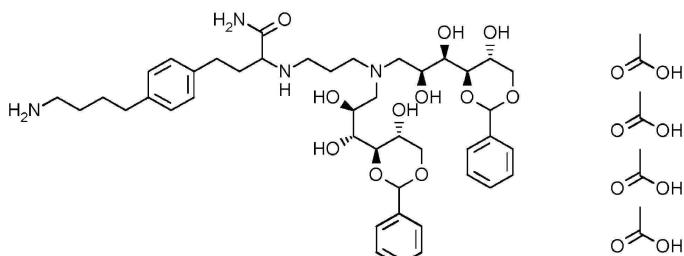
[1354] HCl 수용액 (2.0 M, 7.5 ml, 15 mmol) 중 포름산; *tert*-부틸 *N*-(비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-

[*(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}프로필]-*N*-[(1*S*)-3-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-1-카바모일프로필]카바메이트, 중간체 153 (690 mg, 0.746 mmol)의 혼탁액을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN/물에 용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (500 mg, 91% 추정 순도에 기초한 정량).*

[1355]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.31 – 4.21 (m, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 3.91 – 3.74 (m, 6H), 3.73 – 3.61 (m, 4H), 3.58 – 3.42 (m, 6H), 3.29 – 3.10 (m, 4H), 2.43 – 2.20 (m, 4H).

[1356] LC/MS (시스템 A): m/z ( $\text{ESI}^+$ ) = 503 [ $\text{MH}^+$ ],  $R_t$  = 0.13분, ELS 순도 = 100%.

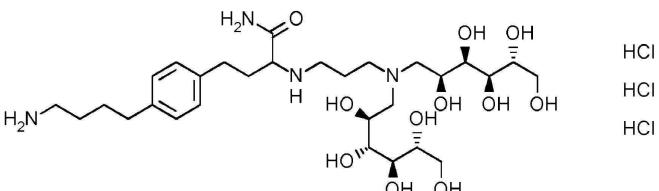
[1357] 중간체 155 – 4-[4-(4-아미노부틸)페닐]-2-[3-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}프로필]아미노]부탄아미드; 테트라키스(아세트산)의 합성



[1358]

[1359] 중간체 155를 문현 절차 (WO2014/099673 A1)에 따라 합성하였다

[1360] 중간체 156 – 4-[4-(4-아미노부틸)페닐]-2-[3-{비스[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로필]아미노]부탄아미드 트리하이드로클로라이드의 합성



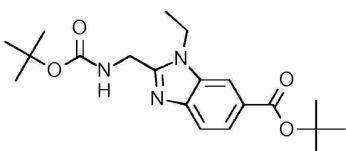
[1361]

[1362] HCl 수용액 (2 M, 5 ml, 10 mmol) 중 4-[4-(4-아미노부틸)페닐]-2-[3-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}아미노]부탄아미드; 테트라키스(아세트산), 중간체 155 (96%, 140 mg, 0.13 mmol)의 용액을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 동결건조시켜 생성물을 베이지색 고체로 수득하였다 (107 mg, 88% 추정 순도에 기초한 정량).

[1363]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.22 – 7.14 (m, 4H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 6H), 3.63 – 3.39 (m, 6H), 3.23 – 3.08 (m, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 2H), 2.76 – 2.60 (m, 4H), 2.39 – 2.13 (m, 4H), 1.75 – 1.62 (m, 4H).

[1364] LC/MS (시스템 A): m/z ( $\text{ESI}^+$ ) = 635 [ $\text{MH}^+$ ],  $R_t$  = 0.16분, ELS 순도 = 100%.

[1365] 중간체 157 – *tert*-부틸 2-({[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실레이트의 합성



[1366]

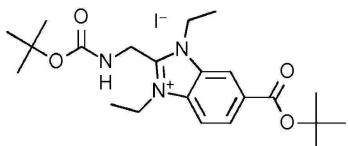
[1367] *N,N*-디메틸포름아미드 디-*tert*-부틸 아세탈 (3.00 ml, 12.5 mmol)을 툴루엔 (10 ml) 중 2-({[(*tert*-부톡시)카

보닐]아미노}메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실산, 중간체 78 (1.00 g, 3.13 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응물을 80 °C에서 2시간 동안 가열한 뒤, RT로 냉각시켰다. *N,N*-디메틸포름아미드 디-*tert*-부틸 아세탈 (3.00 ml, 12.5 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 80 °C에서 16시간 동안 가열하였다. *N,N*-디메틸포름아미드 디-*tert*-부틸 아세탈 (3.00 ml, 12.5 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 100 °C에서 6시간 동안 가열하고, RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 ml)로 희석한 다음, 물 (2×20 ml), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (2×20 ml) 및 염수 (10 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 오렌지색 고체를 얻었다 (1.6 g). 조 물질을 실리카 컬럼 (25 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%EtOAc, 컬럼 부피)를 사용하여 EtOAc:헵탄으로 용리시켰다: 0%, 3 CV; 0-53%, 10.5 CV; 53%, 4.5 CV; 53-100%, 9.5 CV. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 회백색 고체로 수득하였다 (460 mg, 37%).

[1368] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.08 - 8.05 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.45 - 1.23 (m, 12H).

[1369] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 376 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.14분, UV 순도 = 94%.

[1370] 중간체 158 - 6-[(*tert*-부톡시)카보닐]-2-({[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 요오다이드의 합성



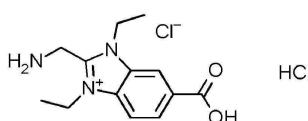
[1371]

[1372] 요오도에탄 (219 μl, 2.67 mmol)을 MeCN (2.5 ml) 중 *tert*-부틸 2-({[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실레이트, 중간체 157 (250 mg, 0.670 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응물을 마이크로파 조사하에 120 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 별도의 바이알에서, 요오도에탄 (175 μl, 2.14 mmol)을 MeCN (2 ml) 중 *tert*-부틸 2-({[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-6-카복실레이트, 중간체 157 (200 mg, 0.532 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 마이크로파하에 120 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 두 반응물을 합하고 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 (25 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 12 CV에 대해 0:100 - 8:92로 구배를 선형적으로 증가시키면서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 핑크색 포말을 얻었다 (550 mg). 이렇게 얻은 물질을 실리카 컬럼 (25 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 14 CV에 대해 100 - 5:95로 구배를 선형적으로 증가시키면서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 핑크색 포말로 수득하였다 (240 mg, 38%).

[1373] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.01 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.71 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.64 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.51 - 1.18 (m, 15H).

[1374] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 404 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 2.56분, UV 순도 = 100%.

[1375] 중간체 159 - 2-(아미노메틸)-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 하이드로클로라이드 클로라이드의 합성



[1376]

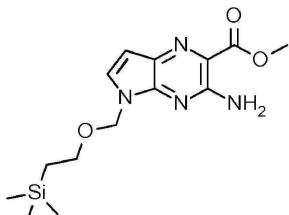
[1377] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 1.1 ml, 4.4 mmol)을 MeCN (5 ml) 중 6-[(*tert*-부톡시)카보닐]-2-({[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}메틸)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 요오다이드, 중간체 158 (465 mg, 0.870 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반시켰다. 디옥

산 중 HCl 용액 (4.0 M, 0.20 ml, 0.80 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, MeCN과 공비시켰다 ( $2\times10$  ml). 잔류물을 MeCN (5 ml)에 혼탁시키고, 여과한 뒤, 진공에서 건조시켜 생성물을 암갈색 고체로 수득하였다 (335 mg, 84% 추정 순도에 기초한 정량).

[1378]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.24 – 8.50 (m, 4H), 8.32 – 8.21 (m, 2H), 4.88 – 4.66 (m, 6H), 1.56 – 1.41 (m, 6H).

[1379] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 248 [M $^+$ ], R<sub>t</sub> = 0.14분, ELS 순도 = 100%.

[1380] 중간체 160 – 메틸 3-아미노-5-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-카복실레이트의 합성



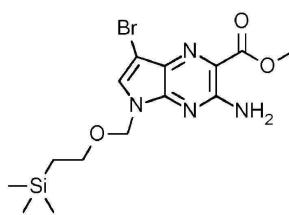
[1381]

광유 중 NaH 분산액 (60%, 458 mg, 11.5 mmol)을 DMF (30 ml) 중 메틸 3-아미노-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-카복실레이트, 중간체 2 (2.00 g, 10.4 mmol)의 냉각 (0 °C) 혼합물에 10분 간 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 20분 동안 교반한 후, DMF (5 ml) 중 2-(클로로메톡시)에틸-트리메틸-실란 (2.21 ml, 12.5 mmol)의 용액을 3분 간 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 15분 동안 교반한 후, 물 (100 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (100 ml)로 추출한 뒤, 유기상을 물 ( $2\times100$  ml) 및 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 (100 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%EtOAc, 컬럼 부피)를 사용하여 EtOAc:헵탄으로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0–60%, 10 CV; 60–100%, 1.5 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (1.87 g, 56%).

[1383]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.53 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 0.85 – 0.79 (m, 2H), -0.07 – -0.11 (m, 9H).

[1384] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 323 [MH $^+$ ], R<sub>t</sub> = 1.21분, UV 순도 = 100%.

[1385] 중간체 161 – 메틸 3-아미노-7-브로모-5-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-카복실레이트의 합성



[1386]

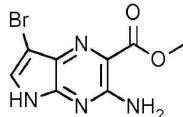
[1387] NBS (0.773 g, 4.34 mmol)를 MeCN (30 ml) 중 메틸 3-아미노-5-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-카복실레이트, 중간체 160 (1.56 g, 4.82 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액에 5분 간 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 50분 동안 교반하였다. 추가의 NBS (0.100 g, 0.562 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 0 °C에서 90분 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 ml) 및 물 (100 ml) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물 (100 ml) 및 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 (100 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%EtOAc, 컬럼 부피)를 사용하여 EtOAc:헵탄으로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0–44%, 7 CV. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켰다. 이렇게 얻은 물질을 C18 (120 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10–76%,

18 CV; 76–96%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (584 mg, 30%).

[1388]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54 – 3.48 (m, 2H), 0.86 – 0.80 (m, 2H), -0.08 (s, 9H).

[1389] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 401 [M( $^{79}\text{Br}$ )H $^+$ ], 403 [M( $^{81}\text{Br}$ )H $^+$ ], R<sub>t</sub> = 1.33분, UV 순도 = 100%.

#### 중간체 162 – 메틸 3-아미노-7-브로모-5H-피롤로[2,3-*b*]파라진-2-카복실레이트의 합성



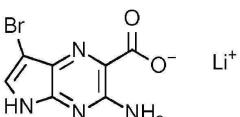
[1391]

TFA (2.97 mL, 38.9 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 중 메틸 3-아미노-7-브로모-5-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-5H-피롤로[2,3-*b*]파라진-2-카복실레이트, 중간체 161 (520 mg, 1.30 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 2.5시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH (2:1:0.5, 5 mL)에 용해시키고, RT에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 (100 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeOH, 컬럼 부피)를 이용하여 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0–7.5%, 9 CV; 7.5–100% 0.5 CV. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 황/오렌지색 고체로 수득하였다 (309 mg, 83%).

[1393]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

[1394] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 271 [M( $^{79}\text{Br}$ )H $^+$ ], 273 [M( $^{81}\text{Br}$ )H $^+$ ], R<sub>t</sub> = 0.89분, UV 순도 = 94%.

#### 중간체 163 – 리튬(1<sup>+</sup>) 이온 3-아미노-7-브로모-5H-피롤로[2,3-*b*]파라진-2-카복실레이트의 합성



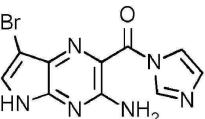
[1396]

LiOH 수용액 (1.0 M, 2.7 mL, 2.7 mmol)을 MeOH (5 mL) 중 메틸 3-아미노-7-브로모-5H-피롤로[2,3-*b*]파라진-2-카복실레이트, 중간체 162 (361 mg, 1.33 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 2.5시간 동안 교반한 후, RT로 냉각시켰다. 생성된 혼탁액을 여과하였다. 고체를 수집하고 물로 헹군 뒤, 흡인하에 건조시켜 황색 고체를 얻었다 (195 mg). 여액을 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류물을 물 (3 mL)에 혼탁시켰다. 고체를 여과로 수집하고, 제1 고체 배치와 합한 뒤, 진공에서 건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (243 mg, 67%).

[1398]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.45 (s, 1H), 8.35 – 6.86 (m, 3H).

[1399] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 257 [M( $^{79}\text{Br}$ )H $^+$ ], 259 [M( $^{81}\text{Br}$ )H $^+$ ], R<sub>t</sub> = 0.82분, UV 순도 = 96%.

#### 중간체 164 – 7-브로모-2-(1H-이미다졸-1-카보닐)-5H-피롤로[2,3-*b*]파라진-3-아민의 합성



[1401]

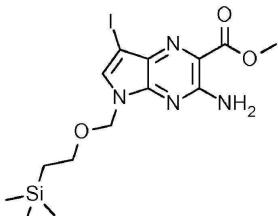
[1402] DMF (3 mL) 중 리튬(1<sup>+</sup>) 이온 3-아미노-7-브로모-5H-피롤로[2,3-*b*]파라진-2-카복실레이트, 중간체 163 (243 mg, 0.924 mmol), CDI (300 mg, 1.85 mmol) 및 이미다졸 하이드로클로라이드 (116 mg, 1.11 mmol)의 혼합물을 RT에서 1시간 15분 동안 교반하였다. 추가의 CDI (100 mg, 0.617 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 1시간 더

교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (5 ml)로 희석한 다음, RT에서 10분 동안 교반하였다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 고체를 수집하여 물로 세척하고 (2×5 ml), 진공에서 건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (218 mg, 77%).

[1403]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.05 (s, 1H), 8.89 – 8.82 (m, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 1H).

[1404] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 307 [M( $^{79}\text{Br}$ )H $^+$ ], 309 [M( $^{81}\text{Br}$ )H $^+$ ], R<sub>t</sub> = 0.81분, ELS 순도 = 100%.

[1405] 중간체 165 – 메틸 3-아미노-7-요오도-5-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-5*H*-피롤로[2,3-*b*]파라진-2-카복실레이트의 합성



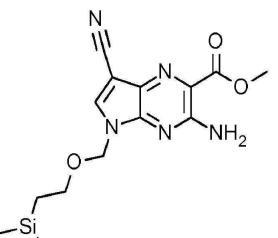
[1406]

[1407] 광유 중 NaH 분산액 (60%, 240 mg, 6.00 mmol)을 DMF (25 ml) 중 메틸 3-아미노-7-요오도-5*H*-피롤로[2,3-*b*]파라진-2-카복실레이트, 중간체 10 (95%, 1.82 g, 5.44 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액에 5분 간 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 20분 동안 교반한 후, DMF (8 ml) 중 2-(클로로메톡시)에틸-트리메틸-실란 (1.01 ml, 5.72 mmol)의 용액을 5분 간 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 5분 동안 교반한 후, 물 (1 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 (340 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%EtOAc, 컬럼 부피)를 사용하여 EtOAc:헵탄으로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0-40%, 6.5 CV. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (1.85 g, 75%).

[1408]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.62 – 3.56 (m, 2H), 0.94 – 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1409] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 449 [MH $^+$ ], R<sub>t</sub> = 1.37분, UV 순도 = 99%.

[1410] 중간체 166 – 메틸 3-아미노-7-시아노-5-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-5*H*-피롤로[2,3-*b*]파라진-2-카복실레이트의 합성



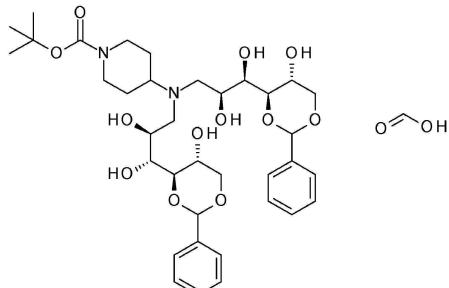
[1411]

[1412] 메틸 3-아미노-7-요오도-5-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-5*H*-피롤로[2,3-*b*]파라진-2-카복실레이트, 중간체 165 (316 mg, 0.705 mmol), 폐로시안화칼륨 (149 mg, 0.353 mmol), Xphos (17 mg, 0.035 mmol), Xphos Pd G3 (30 mg, 0.035 mmol) 및 KOAc (14 mg, 0.14 mmol)를 함유한 플라스크에 탈기된 디옥산 (3 ml) 및 물 (3 ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 °C에서 2시간 20분 동안 가열한 뒤, RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물 (20 ml) 및 EtOAc (20 ml) 사이에 분배한 후, 상을 분리하였다. 유기상을 물 (2×20 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 (25 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%EtOAc, 컬럼 부피)를 사용하여 EtOAc:헵탄으로 용리시켰다: 0%, 1 CV; 0-60%, 10 CV; 60-100%, 1.5 CV. 목적하는 분획을 합하고, 증발시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (183 mg, 72%).

[1413]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 0.88 – 0.79 (m, 2H), -0.08 (s, 9H).

[1414] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 348 [MH $^+$ ], R<sub>t</sub> = 1.25분, UV 순도 = 97%.

[1415] 중간체 167 – tert-부틸 4-[비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노]피페리딘-1-카복실레이트; 포름산의 합성

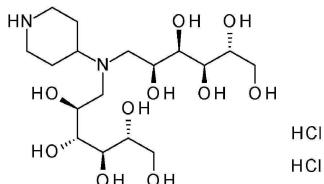


[1416]  $\alpha$ -피콜린 보란 복합체 (0.801 g, 7.49 mmol)를 MeOH (5 mL) 중 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (0.500 g, 2.50 mmol) 및 4,6-O-벤질리덴-D-글루코파라노스 (2.68 g, 9.99 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 18시간 동안 가열한 후, RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류물을 EtOAc (15 mL) 및 물 (15 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CVs; 10–40%, 10 CVs; 40–100%, 2 CVs; 100%, 2 CVs. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류 수용액을 동결건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (1.07 g, 57%).

[1417] LC/MS (시스템 B): m/z (ESI $^+$ ) = 705 [MH $^+$ ], R<sub>t</sub> = 2.28분, ELS 순도 = 100%

[1419]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.42 (s, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 4H), 7.40 – 7.29 (m, 6H), 5.53 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.14 – 3.89 (m, 8H), 3.76 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.27 – 2.96 (m, 5H), 2.74 – 2.34 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 10H), 1.37 – 1.26 (m, 1H).

[1420] 중간체 112 (방법 B) – (2R,3R,4R,5S)-6-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]-(4-피페리딜)아미노]헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드의 합성;

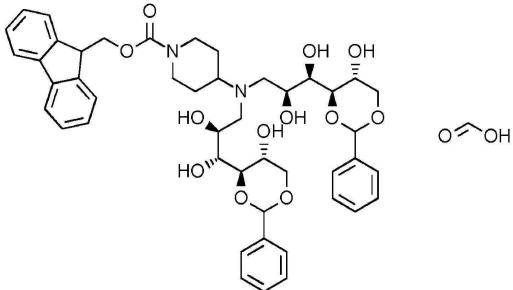


[1421] 수성 HCl (2 M, 10 mL, 20 mmol) 중 tert-부틸 4-[비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노]피페리딘-1-카복실레이트; 포름산 (290 mg, 0.38 mmol)의 혼탁액을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 흡습성 고체로 수득하였다 (225 mg). 잔여 물로 인해 수율은 >100%. 잔여 물을 고려해 순도는 85%로 조정.

[1423] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI $^+$ ) = 429 [MH $^+$ ], R<sub>t</sub> = 0.14분, ELS 순도 = 100%

[1424]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 산화증수소)  $\delta$  4.31 – 4.20 (m, 2H), 4.09 – 3.97 (m, 1H), 3.92 – 3.74 (m, 6H), 3.74 – 3.38 (m, 10H), 3.25 – 3.13 (m, 2H), 2.53 – 2.33 (m, 2H), 2.24 – 1.97 (m, 2H).

[1425] 중간체 168 – (9H-플루오렌-9-일)메틸 4-[비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노]피페리딘-1-카복실레이트; 포름산의 합성



[1426]

[1427]

MeOH (110 ml) 중 9H-플루오렌-9-일메틸 4-아미노페리딘-1-카복실레이트 하이드로클로라이드 (7.80 g, 21.7 mmol) 및 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (23.3 g, 86.9 mmol)의 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. NaCNBH<sub>3</sub> (5.46 g, 86.9 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 60 °C로 가열하였다. 반응물을 60 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물에 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (23.3 g, 86.9 mmol)를 다시 채우고 60 °C에서 6시간 더 교반시켰다. 반응물을 RT로 냉각시킨 다음, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (200 ml) 및 EtOAc (200 ml)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 세척하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 염수:물 (1:1, 2×200 ml), 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN (200 ml) 및 tBME (250 ml)에 혼탁시킨 다음, 여과하였다. 얻은 고체를 MeOH에 혼탁시킨 뒤, 여과하였다. 합해진 여액을 진공에서 농축시켰다. 이렇게 얻은 조 물질을 C18 (400 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 20%, 1 CV; 20–50%, 10 CV; 50–100%, 2 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 대부분의 MeCN과 일부 물을 제거하고, 잔류 수용액을 동결건조시켜 생성물을 회백색 고체로 수득하였다 (12.6 g, 66%).

[1428]

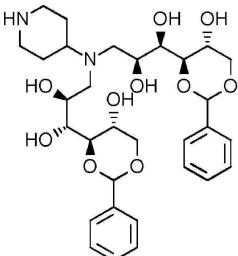
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.16 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.45 – 7.27 (m, 14H), 5.46 (s, 2H), 5.23 – 5.07 (m, 2H), 4.88 – 4.21 (m, 6H), 4.13 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 2H), 4.02 – 3.67 (m, 9H), 3.61 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 3H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 1.69 – 1.51 (m, 2H), 1.31 – 0.90 (m, 2H).

[1429]

LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 827 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.08분, UV 순도 = 100%.

[1430]

중간체 111 (방법 B) – (1*R*,2*S*)-3-{{(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필}(피페리딘-4-일)아미노}-1-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로판-1,2-디올의 합성



[1431]

[1432]

피페리딘 (9.01 ml, 91.2 mmol)을 THF (150 ml) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 4-{비스[(2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-[(4*R*,5*R*)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}피페리딘-1-카복실레이트, 포름산, 중간체 112 (12.6 g, 14.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반시킨 뒤, 진공에서 농축시켰다. 조 고체 물질을 MeOH (100 ml)에 혼탁시키고, 가열하여 용해시켰다. 용액을 냉각시킨 다음 진공에서 고체가 판찰될 때까지 농축시켰다. 생성된 혼탁액을 RT에서 15분 동안 교반한 후, 여과하였다. 여액을 진공에서 고체가 판찰될 때까지 농축시켰다. 생성된 혼탁액을 RT에서 15분 동안 교반한 후, 여과하였다. 여액을 C18 (400 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 1 CVs; 10–25%, 6 CVs; 25%, 2 CVs; 25–50%, 1 CV; 50–100%, 1 CVs; 100%, 2 CVs. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 용매 대부분을 제거하였다. 이렇게 얻은 잔류 용액을 동결

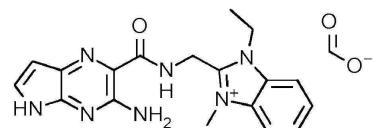
건조시켜 연황색 고체를 얻었다 (6.35 g). 얻은 고체를 EtOAc (100 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (100 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리한 후, 수성상을 CHCl<sub>3</sub>:IPA (2:1, 100 mL) 및 n-BuOH (2×100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1:2 MeCN:물에 용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (5.81 g, 67%).

[1433] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.48 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 4H), 7.38 – 7.28 (m, 6H), 5.50 (s, 2H), 4.23 (dd, *J* = 10.6, 5.4 Hz, 2H), 4.00 – 3.88 (m, 4H), 3.85 (dd, *J* = 5.5, 2.4 Hz, 2H), 3.70 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.09 – 3.02 (m, 1H), 3.00 – 2.91 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 13.4, 3.7 Hz, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.59 (dd, *J* = 13.4, 8.8 Hz, 2H), 2.54 – 2.47 (m, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.55 – 1.49 (m, 1H), 1.42 – 1.35 (m, 1H).

[1434] LC/MS (시스템 A): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 605 [MH<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.77분, UV 순도 = 100%.

#### [1435] 실시예 화합물의 합성

[1436] 실시예 1 – 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성

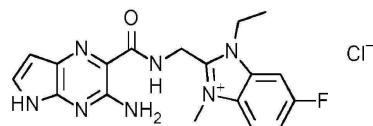


[1437] [1438] 요오도메탄 (26 μL, 0.42 mmol)을 DMSO (1 mL) 중 3-아미노-N-[(1-에틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-5H-페롤로[2,3-b]파라진-2-카복사미드, 중간체 84 (79%, 35 mg, 0.082 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 48시간 동안 교반하였다. 추가의 요오도메탄 (30 μL, 0.48 mmol)을 첨가하고, 반응물을 RT에서 48시간 더 교반하였다. 추가의 요오도메탄 (40 μL, 0.64 mmol)을 첨가하고, 반응물을 RT에서 72시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 MeCN으로 최종 부피가 1.5 mL로 되도록 희석한 후, 분취용 HPLC (방법 A)로 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (12 mg, 36%).

[1439] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.59 (s, 1H), 9.68 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.10 – 7.98 (m, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.41 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.69 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1440] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 350 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.46분, UV 순도 = 98%.

[1441] 실시예 2 – 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-플루오로-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 클로라이드의 합성

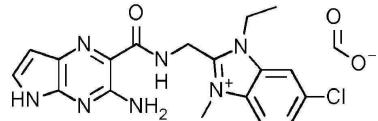


[1442] [1443] DMF (1.5 mL) 중 2-(아미노메틸)-1-에틸-6-플루오로-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 요오다이드, 중간체 19 (182 mg, 0.489 mmol) 및 DIPEA (170 μL, 0.98 mmol)의 용액을 DMF (0.5 mL) 중 리튬(1)<sup>+</sup> 이온 3-아미노-5H-페롤로[2,3-6]파라진-2-카복실레이트, 중간체 3 (90 mg, 0.49 mmol), HBTU (204 mg, 0.538 mmol) 및 DIPEA (170 μL, 0.98 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 72시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 이렇게 얻은 조 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5-69%, 13 CV; 69-100%, 2 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 녹/갈색 고체를 얻었다 (30 mg). 얻은 고체를 2:1 DMSO:MeCN에 용해시키고, 분취용 HPLC (방법 A)로 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (11 mg, 6%).

[1444]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.51 (s, 1H), 9.66 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 2H), 7.62 (td,  $J$  = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.41 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 5.02 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 4.65 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 1.37 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

[1445] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 368 [ $M^+$ ], Rt = 1.48분, UV 순도 = 99%.

[1446] 실시예 3 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-클로로-1-에틸-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성



[1447]

[1448] DMF (2 mL) 중 리튬(1<sup>+</sup>) 이온 3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-카복실레이트, 중간체 3 (90 mg, 0.49 mmol), 2-(아미노메틸)-6-클로로-1-에틸-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 22 (172 g, 0.489 mmol), EDC · HC1 (187 mg, 0.978 mmol) 및 HOAt (66 mg, 0.49 mmol)의 혼탁액을 RT에서 16시간 동안 교반시킨 뒤, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 5%, 6 CV; 10–100%, 20 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (38 mg, 18%).

[1449]

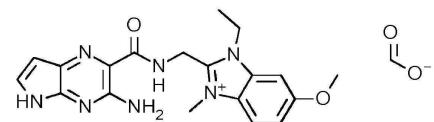
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.65 (s, 1H), 9.67 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J$  = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.40 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 5.03 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 4.68 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 1.37 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

[1450]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 384 [ $M(^{35}\text{Cl})^+$ ], 386 [ $M(^{37}\text{Cl})^+$ ], Rt = 1.69분, UV 순도 = 100%.

[1451]

실시예 4 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성



[1452]

[1453] DMF (3 mL) 중 2-(1H-이미다졸-1-카보닐)-5H-피롤로[2,3-b]파라진-3-아민, 중간체 4 (230 mg, 1.01 mmol) 및 2-(아미노메틸)-1-에틸-6-메톡시-3-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 25 (350 mg, 1.01 mmol)의 혼탁액을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼탁액을 진공하에 여과하였다. 얻은 고체를 MeCN으로 세척하였다. 합쳐진 여액을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5–20%, 5 CV; 20% 1 CV; 20–25%, 2 CV; 25–39%, 1 CV; 39–100%, 1 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 분말로 수득하였다 (173 mg, 40%).

[1454]

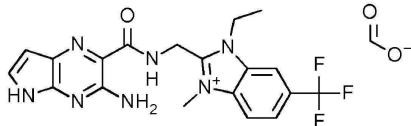
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.56 (s, 1H), 9.65 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J$  = 3.7, 2.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 5.00 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 4.64 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.37 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

[1455]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 380 [ $M^+$ ], Rt = 1.61분, UV 순도 = 100%.

[1456]

실시예 5 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성



[1457]

[1458] DMF (1 ml) 중 2-(1*H*-이미다졸-1-카보닐)-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-3-아민, 중간체 4 (64 mg, 0.28 mmol) 및 2-(아미노메틸)-1-에틸-3-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 하이드로클로라이드 요오다이드, 중간체 28 (94%, 120 mg, 0.27 mmol)의 용액을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 후, C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5-24%, 4 CV; 24%, 3 CV; 24-52%, 6 CV; 52-100%, 4 CV; 100% 3 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (60 mg, 48%).

[1459]

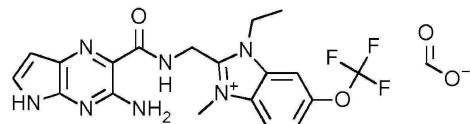
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.65 (s, 1H), 9.68 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.79 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1460]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 418 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.84분, UV 순도 = 100%.

[1461]

실시예 6 - 2-[({3-아미노-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 포르메이트의 합성



[1462]

[1463] DMF (1 ml) 중 2-(1*H*-이미다졸-1-카보닐)-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-3-아민, 중간체 4 (55 mg, 0.24 mmol) 및 2-(아미노메틸)-1-에틸-3-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 하이드로클로라이드 요오다이드, 중간체 32 (87%, 105 mg, 0.209 mmol)의 용액을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5-28%, 5 CV; 28%, 2 CV; 28-43% 3 CV; 43-92%, 2 CV; 100% 3 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN (5 ml)에 혼탁시킨 다음, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시킨 뒤, C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5-9%, 1 CV; 9% 1 CV; 9-23%, 3 CV; 23%, 4 CV; 23-32% 1 CV; 32-100%, 2 CV, 100% 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 갈색 고체로 수득하였다 (38 mg, 38%).

[1464]

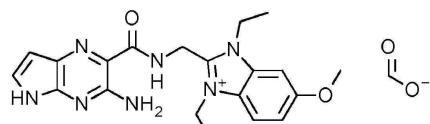
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.77 (s, 1H), 9.69 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 1H), 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.51 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.40 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.72 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1465]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 434 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.97분, UV 순도 = 100%.

[1466]

실시예 7 - 2-[({3-아미노-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-메톡시-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 포르메이트의 합성



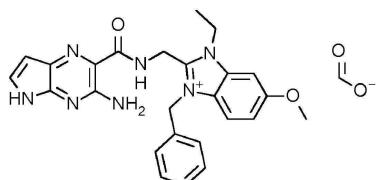
[1467]

[1468] DMF (1 mL) 중 리튬( $\text{Li}^+$ ) 이온 3-아미노-5H-피롤로[2,3-6]페라진-2-카복실레이트, 중간체 3 (40 mg, 0.22 mmol), 2-(아미노메틸)-1,3-디에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 36 (92%, 78 mg, 0.20 mmol), EDC · HC1 (83 mg, 0.43 mmol) 및 HOAt (30 mg, 0.22 mmol)의 혼탁액을 RT에서 72시간 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 5%, 6 CV; 10-100%, 20 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 녹색 고체로 수득하였다 (52 mg, 58%).

[1469]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.65 (s, 1H), 9.69 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.32 - 7.12 (m, 3H), 6.40 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.08 - 4.98 (m, 2H), 4.65 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 3.90 (s, 3H), 1.39 (td,  $J = 7.1, 1.6$  Hz, 6H).

[1470] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 394 [ $\text{M}^+$ ], Rt = 1.75분, UV 순도 = 98%.

[1471] 실시예 8 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-벤질-1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성



[1472]

[1473] DMF (2 mL) 중 리튬( $\text{Li}^+$ ) 이온 3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]페라진-2-카복실레이트, 중간체 3 (90 mg, 0.49 mmol), 2-(아미노메틸)-3-벤질-1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 중간체 38 (56%, 260 mg, 0.39 mmol), EDC · HC1 (190 mg, 0.98 mmol) 및 HOAt (67 mg, 0.49 mmol)의 혼탁액을 RT에서 5시간 동안 교반하였다. DMF (2 mL)를 첨가한 다음, 반응물을 16시간 더 교반하고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 2:1 DMSO:MeCN에 용해시키고, 분취용 HPLC (방법 A)로 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (91 mg, 47%).

[1474]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.55 (s, 1H), 9.59 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 3.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.30 - 7.04 (m, 8H), 6.36 (dd,  $J = 3.7, 1.3$  Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.13 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.72 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.44 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[1475] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 456 [ $\text{M}^+$ ], Rt = 2.13분, UV 순도 = 100%.

[1476] 실시예 9 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드의 합성



[1477]

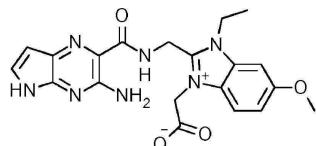
[1478] 2-(아미노메틸)-1-에틸-6-메톡시-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 브로마이드, 중간체 41 (65%, 165 mg, 0.272 mmol)을 DMF (1 mL) 중 리튬( $\text{Li}^+$ ) 이온 3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]페라진-2-카복실레이트, 중간체 3 (50 mg, 0.27 mmol), DIPEA (189  $\mu\text{l}$ , 1.09 mmol) 및 HBTU (134 mg, 0.353 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1.5시간 교반한 다음, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-21%, 7 CV; 21%, 1 CV; 21-31%, 7 CV; 31-100%, 6 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 갈색 고체를 얻었다 (16 mg). 얻은 고체를 2:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (5

m1)에 용해시키고, Dowex 1X2 클로라이드 형태와 5분 동안 교반하였다. 수지를 여과하여 제거한 뒤, 2:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH로 행구었다. 여액을 진공에서 농축시켜 생성물을 황/오렌지색 고체로 수득하였다 (10 mg, 7%).

[1479] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.52 (s, 1H), 9.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.41 (dd, J = 3.7, 1.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.03 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.77 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1480] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 438 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.69분, UV 순도 = 98%.

[1481] 실시예 10 - 2-[({3-아미노-5H-파롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-(카복실레이트메틸)-1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움의 합성

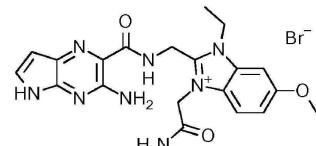


[1482] [1483] 1.0 M LiOH 수용액 (86 μl, 0.086 mmol)을 MeOH (0.5 ml) 중 2-[({3-아미노-5H-파롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 9 (32 mg, 0.062 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 질소 흐름 하에 농축시켰다. 잔류물을 1:1 DMSO:MeCN에 혼탁시키고, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 여액을 MeOH로 철저히 세척하였다. 합해진 MeOH 세척물을 농축하여 오렌지색 오일을 얻었다. 이렇게 얻은 조 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-23%, 6 CV; 23%, 1 CV; 23-29%, 3 CV; 29-100%, 5 CV; 100%, 3 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 연황색 고체로 수득하였다 (3 mg, 12%).

[1484] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.47 (s, 1H), 9.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 3.8, 2.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 3H), 6.36 (dd, J = 3.8, 1.5 Hz, 1H), 4.97 - 4.91 (m, 4H), 4.60 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1485] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 424 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.56분, UV 순도 = 100%.

[1486] 실시예 11 - 2-[({3-아미노-5H-파롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-(카바모일메틸)-1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드의 합성



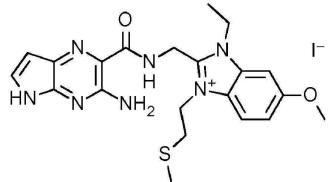
[1487] [1488] 2-(아미노메틸)-3-(카바모일메틸)-1-에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 브로마이드, 중간체 43 (78%, 265 mg, 0.544 mmol)을 DMF (2 ml) 중 리튬(1<sup>+</sup>) 이온 3-아미노-5H-파롤로[2,3-b]파라진-2-카복실레이트, 중간체 3 (60 mg, 0.33 mmol), DIPEA (230 μl, 1.3 mmol) 및 HBTU (160 mg, 0.42 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켜 농후 적색 오일을 얻었다. 이렇게 얻은 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-34%, 13 CV; 34-100%, 6 CV; 100%, 3 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 연갈색 고체로 수득하였다 (36 mg, 21%).

[1489] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.50 (s, 1H), 9.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 3.7, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.39 (dd, J = 3.7, 1.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.99 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.71 (q, J = 7.1 Hz, 2H),

3.91 (s, 3H), 1.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[1490] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 423 [ $M^+$ ], Rt = 1.39분, UV 순도 = 94%.

[1491] 실시예 12 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-[2-(메틸설파닐)에틸]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



[1492]

[1493] DMF (1 mL) 중 2-(아미노메틸)-1-에틸-6-메톡시-3-[2-(메틸설파닐)에틸]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 45 (80%, 370 mg, 0.73 mmol)의 용액을 DMF (1 mL) 중 리튬( $\text{Li}^+$ ) 이온 3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-카복실레이트, 중간체 3 (100 mg, 0.54 mmol), DIPEA (380  $\mu\text{l}$ , 2.2 mmol) 및 HBTU (270 mg, 0.71 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 21시간 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시켜 점성의 적색 오일을 얻었다. 조 물질을 2:1 DMSO:MeCN에 최종 1.5 mL 부피가 되도록 용해시키고, 분취용 HPLC (방법 A)로 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 베이지색 고체를 얻었다 (47 mg). 이렇게 얻은 물질을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)에 혼탁시켰다. 피펫으로 상등액을 고체로부터 경사분리하였다. 연마 과정을 3회 더 반복한 다음, 고체를 진공하에 건조시켜 생성물을 갈색 고체로 수득하였다 (23 mg, 7%).

[1494]

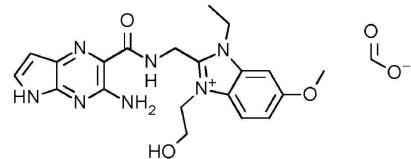
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.52 (s, 1H), 9.68 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 3.7, 2.5$  Hz, 1H), 7.38 – 7.11 (m, 3H), 6.40 (dd,  $J = 3.8, 1.7$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.84 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.67 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[1495]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 440 [ $M^+$ ], Rt = 1.96분, UV 순도 = 96%.

[1496]

[1496] 실시예 13 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-(2-하이드록시에틸)-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성



[1497]

[1498] DMF (2 mL) 중 2-(1H-아미다졸-1-카보닐)-5H-피롤로[2,3-b]파라진-3-아민, 중간체 4 (92%, 70 mg, 0.28 mmol) 및 2-(아미노메틸)-1-에틸-3-(2-하이드록시에틸)-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 브로마이드, 중간체 47 (125 mg, 0.341 mmol)의 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 생성된 고체를 MeCN (5 mL)에 초음파처리하에 혼탁시켰다. 고체를 여과로 수집하고, MeCN (15 mL)으로 세척한 후, 진공하에 건조시켜 황색 고체를 얻었다 (85 mg). 얻은 고체를 DMSO에 용해시키고, 분취용 HPLC (방법 A, 4 분리 주입)로 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (43 mg, 33%).

[1499]

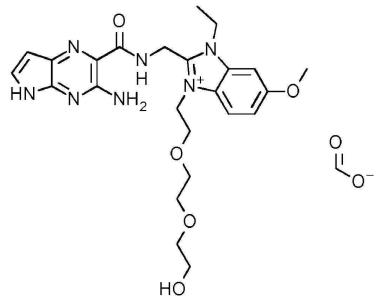
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.70 (s, 1H), 9.63 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.34 – 7.04 (m, 3H), 6.39 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.79 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 4.65 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 1.37 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[1500]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 410 [ $M^+$ ], Rt = 1.51분, UV 순도 = 99%.

[1501]

[1501] 실시예 14 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-3-{2-[2-(2-하이드록시에톡

시)에톡시]에틸}-6-메톡시-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 포르메이트의 합성

[1502]

[1503] DMF (5 mL) 중 2-(1*H*-이미다졸-1-카보닐)-5*H*-페롤로[2,3-*b*]파라진-3-아민, 중간체 4 (92%, 200 mg, 0.806 mmol) 및 2-(아미노메틸)-1-에틸-3-{2-[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]에틸}-6-메톡시-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 요오다이드, 중간체 49 (84%, 554 mg, 1.00 mmol)의 혼합물을 RT에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10~36%, 17 CV; 36~100%, 1 CV; 100%, 3 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 갈/황색 오일을 얻었다. 이렇게 얻은 물질을 다음 방법을 사용하여 분취용 HPLC로 추가 정제하였다: 용매 A: 물 + 0.1% 포름산; 용매 B: MeCN + 0.1% 포름산; 컬럼: Waters Sunfire 30 mm × 100 mm, 5 μm; 유속 = 40 mL/분; 구배 (시간, 용매 B): 0분, 2%; 2.5 분, 2%; 20.5분, 15%; 21분, 100%; 23분, 100%; 23.5분, 5%. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황/오렌지색 고체로 수득하였다 (79 mg, 18%).

[1504]

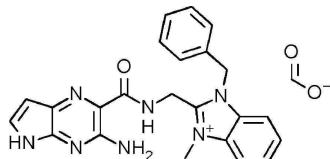
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.60 (s, 1H), 9.61 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.32 ~ 7.13 (m, 3H), 6.40 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.90 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.66 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.53 ~ 3.46 (m, 2H), 3.41 ~ 3.38 (m, 4H), 3.38 ~ 3.20 (m, 2H + HDO), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1505]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 498 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.63분, UV 순도 = 98%.

[1506]

실시예 15 - 2-[({3-아미노-5*H*-페롤로[2,3-*b*]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-벤질-3-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 포르메이트의 합성



[1507]

[1508] 요오도메탄 (22 μL, 0.35 mmol)을 DMSO (1 mL) 중 3-아미노-*N*[(1-벤질-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]-5*H*-페롤로[2,3-*b*]파라진-2-카복사미드, 중간체 85 (35 mg, 0.088 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 5시간 동안 교반하였다. 추가의 요오도메탄 (40 μL, 0.64 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 RT에서 16시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 MeCN으로 최종 부피가 1.5 mL가 되도록 희석한 다음, 분취용 HPLC (방법 A)로 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (9.1 mg, 22%).

[1509]

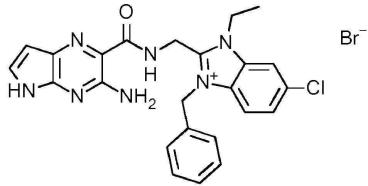
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.55 (s, 1H), 9.59 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 7.27 ~ 7.11 (m, 7H), 6.36 (dd, *J* = 3.7, 1.3 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H).

[1510]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 412 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.82분, UV 순도 = 98%.

[1511]

실시예 16 - 2-[({3-아미노-5*H*-페롤로[2,3-*b*]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-벤질-6-클로로-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이음 브로마이드의 합성



[1512]

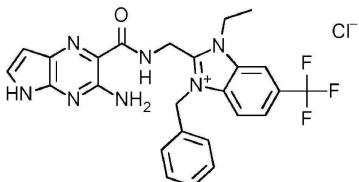
[1513] DMF (2 ml) 중 2-(1*H*-이미다졸-1-카보닐)-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-3-아민, 중간체 4 (60 mg, 0.26 mmol) 및 2-(아미노메틸)-3-벤질-6-클로로-1-에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 중간체 51 (85%, 110 mg, 0.25 mmol)의 용액을 RT에서 72시간 동안 교반하였다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 고체를 수집하고 진공하에 건조시켰다. 고체를 MeCN (5 ml)에 재현탁시키고, 여과로 수집한 뒤, 진공하에 건조시켜 고체를 얻었다 (70 mg). 고체를 MeOH/MeCN/물 (1:1:1, 3 ml)에 재현탁시킨 뒤, 여과하였다. 얻은 고체를 진공하에 건조시켜 오렌지색 고체를 얻었다 (40 mg). 생성된 고체를 DMSO:MeCN (2:1, 0.5 ml)에 혼탁시킨 뒤, MeOH (0.5 ml)를 첨가하였다. 고체를 여과로 수집하고, 진공하에 건조시켜 오렌지색 고체를 얻었다 (11 mg). 이렇게 얻은 고체를 MeCN:물 (1:1, 1 ml)에 용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (9 mg, 7%).

[1514]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.47 (s, 1H), 9.57 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J$  = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J$  = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.08 (m, 7H), 6.35 (dd,  $J$  = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.15 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 4.74 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

[1515] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 460 [ $\text{M}^{35\text{Cl}}\text{+}$ ], 462 [ $\text{M}^{37\text{Cl}}\text{+}$ ], Rt = 2.23분, UV 순도 = 98%.

[1516] 실시예 17 -

2-[({3-아미노-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-벤질-1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 클로라이드의 합성



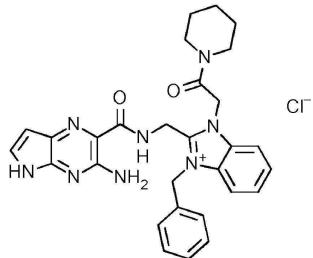
[1517]

[1518] DMF (1 ml) 중 2-(1*H*-이미다졸-1-카보닐)-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-3-아민, 중간체 4 (50 mg, 0.22 mmol) 및 2-(아미노메틸)-3-벤질-1-에틸-6-(트리플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 브로마이드, 중간체 53 (110 mg, 0.24 mmol)의 용액을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, MeCN:물 (1:1, 2 ml)에 용해시켰다. 형성된 침전을 여과로 수집하고, MeCN:물 (1:1)로 세척한 후, 진공하에 건조시켜 생성물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (45 mg, 39%).

[1519]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.48 (s, 1H), 9.58 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.48 (dd,  $J$  = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.02 (m, 7H), 6.35 (dd,  $J$  = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.20 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 4.86 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.47 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

[1520] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 494 [ $\text{M}^+$ ], Rt = 2.34분, UV 순도 = 100%.

[1521] 실시예 18 - 2-[({3-아미노-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-3-벤질-1-[2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 클로라이드의 합성



[1522]

DMF (1 mL) 중 2-(아미노메틸)-1-벤질-3-[2-옥소-2-(페페리딘-1-일)에틸]-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로 클로라이드 브로마이드, 중간체 57 (76%, 191 mg, 0.303 mmol)의 용액을 DMF (2 mL) 중 리튬(1<sup>+</sup>) 이온 3-아미노-5*H*-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-카복실레이트, 중간체 3 (60 mg, 0.33 mmol), DIPEA (230  $\mu$ L, 1.3 mmol) 및 HBTU (160 mg, 0.42 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시켜 점성의 적색 오일을 얻었다. 조 물질을 2:1 DMSO:MeCN에 최종 부피가 1.5 mL가 되도록 용해시킨 뒤, 분취용 HPLC (방법 A)로 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 연베이지색 고체로 수득하였다 (48 mg, 26%).

[1524]

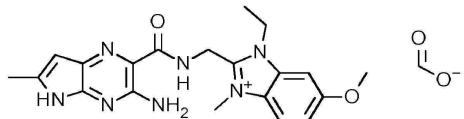
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.46 (s, 1H), 9.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.00 (m, 7H), 6.36 (dd, *J* = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 5.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.55 – 3.49 (m, 2H), 3.17 – 3.12 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.61 – 1.48 (m, 2H), 1.25 – 1.17 (m, 2H).

[1525]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 523 [M<sup>+</sup>], Rt = 2.21분, UV 순도 = 99%.

[1526]

실시예 19 - 2-[({3-아미노-6-메틸-5*H*-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1-에틸-6-메톡시-3-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성



[1527]

CDI (61 mg, 0.37 mmol)를 DMF (2 mL) 중 3-아미노-6-메틸-5*H*-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-카복실산, 중간체 9 (90%, 60 mg, 0.28 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 2-(아미노메틸)-1-에틸-6-메톡시-3-메틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 25 (108 mg, 0.312 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 16시간 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 0%, 3 CV; 0-20%, 14 CV; 20-60% 3 CV; 60-100%, 1 CV, 100% 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (35 mg, 28%).

[1529]

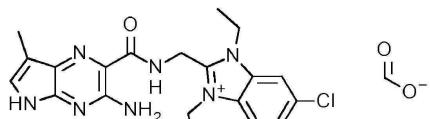
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.42 (s, 1H), 9.57 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.64 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.37 – 2.34 (m, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1530]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 394 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.80분, UV 순도 = 100%.

[1531]

실시예 20 - 2-[({3-아미노-7-메틸-5*H*-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-클로로-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성



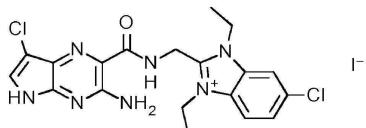
[1532]

[1533] DMF (3 mL) 중 2-(1*H*-이미다졸-1-카보닐)-7-메틸-5*H*-피롤로[2,3-*b*]페라진-3-아민, 중간체 13 (95%, 83 mg, 0.33 mmol) 및 2-(아미노메틸)-6-클로로-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 34 (97%, 140 mg, 0.37 mmol)의 혼합물을 RT에서 64시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-34%, 16 CV; 34-65%, 4 CV; 65-100%, 2 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 대부분의 MeCN을 제거한 뒤, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (44 mg, 25%).

[1534]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.21 - 11.16 (m, 1H), 9.49 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 5.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.75 - 4.67 (m, 4H), 2.24 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.43 - 1.38 (m, 6H).

[1535] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 412 [M(<sup>35</sup>Cl)<sup>+</sup>], 414 [M(<sup>37</sup>Cl)<sup>+</sup>], Rt = 2.07분, UV 순도 = 96%.

[1536] 실시예 21 - 2-[({3-아미노-7-클로로-5*H*-피롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-클로로-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



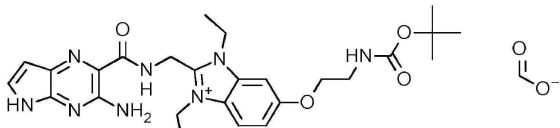
[1537]

[1538] DMF (4 mL) 중 7-클로로-2-(1*H*-이미다졸-1-카보닐)-5*H*-피롤로[2,3-*b*]페라진-3-아민, 중간체 16 (95%, 160 mg, 0.58 mmol) 및 2-(아미노메틸)-6-클로로-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 34 (97%, 220 mg, 0.58 mmol)의 혼합물을 RT에서 64시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-33%, 13 CV; 33-41%, 2 CV; 41-70%, 5 CV; 70%, 3 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 대부분의 MeCN을 제거한 뒤, 동결건조시켜 생성물을 황/오렌지색 고체로 수득하였다 (161 mg, 48%).

[1539]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.80 (s, 1H), 9.51 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 5.12 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.77 - 4.61 (m, 4H), 1.44 - 1.37 (m, 6H).

[1540] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 432 [M(<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 434 [M(<sup>35</sup>Cl<sup>37</sup>Cl)<sup>+</sup>], 436 [M(<sup>37</sup>Cl<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], Rt = 2.14분, UV 순도 = 97%.

[1541] 실시예 22 - 2-[({3-아미노-5*H*-피롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(2-[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에톡시)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성



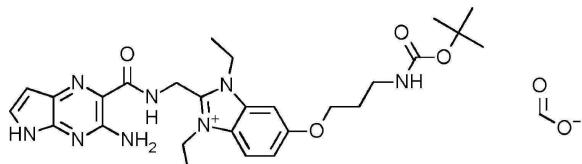
[1542]

[1543] DMF (8 mL) 중 2-(1*H*-이미다졸-1-카보닐)-5*H*-피롤로[2,3-*b*]페라진-3-아민, 중간체 4 (98%, 369 mg, 1.59 mmol) 및 2-(아미노메틸)-6-(2-[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노)에톡시)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 59 (82%, 819 mg, 1.37 mmol)의 혼합물을 RT에서 90시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (120 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-32%, 11 CV; 32-100%, 3 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 대부분의 MeCN을 제거한 뒤, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (382 mg, 47%).

[1544]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.57 (s, 1H), 9.70 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.31 – 7.13 (m, 3H), 7.08 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 6.42 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 5.04 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 4.66 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 4H), 4.12 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H + HDO), 1.41 – 1.37 (m, 15H).

[1545] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 523 [M $^+$ ], Rt = 2.26분, UV 순도 = 95%.

[1546] 실시예 23 – 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성



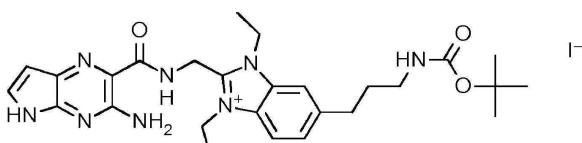
[1547]

[1548] DMF (5 mL) 중 2-(1H-이미다졸-1-카보닐)-5H-페롤로[2,3-b]페라진-3-아민, 중간체 4 (98%, 295 mg, 1.27 mmol) 및 2-(아미노메틸)-6-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 64 (91%, 710 mg, 1.28 mmol)의 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 DMF (3 mL)를 첨가한 다음, 반응물을 72시간 동안 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10–34%, 16 CV; 34–100%, 3 CV; 100% 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 점성 오렌지색 오일로 수득하였다 (345 mg, 46%).

[1549]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.53 (s, 1H), 9.69 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J$  = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.93 – 6.88 (m, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 5.03 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 4.72 – 4.58 (m, 4H), 4.12 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 3.11 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 1.89 (p,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 1.41 – 1.35 (m, 15H).

[1550] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 537 [M $^+$ ], Rt = 2.39분, UV 순도 = 100%.

[1551] 실시예 24 – 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로필)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성



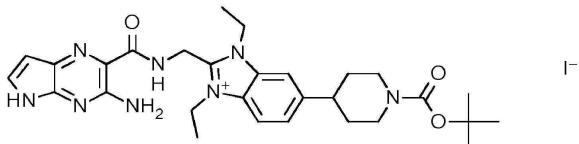
[1552]

[1553] 2-(1H-이미다졸-1-카보닐)-5H-페롤로[2,3-b]페라진-3-아민, 중간체 4 (252 mg, 1.11 mmol)를 DMF (12 mL) 중 2-(아미노메틸)-6-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로필)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 69 (80%, 540 mg, 0.884 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 16시간 동안 교반한 뒤, 30 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10–34%, 16 CV; 34–100%, 3 CV, 100% 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 밝은 갈색 고체로 수득하였다 (235 mg, 40%).

[1554]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.55 (s, 1H), 9.70 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.89 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 5.05 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 4.66 (dd,  $J$  = 7.1, 2.5 Hz, 4H), 2.94 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 2H), 1.40 (dt,  $J$  = 7.1, 3.7 Hz, 6H), 1.38 (s, 9H).

[1555] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 521 [M<sup>+</sup>], Rt = 2.34분, UV 순도 = 97%.

[1556] 실시예 25 - 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{1-[(tert-부톡시)카보닐]페페리딘-4-일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드의 합성



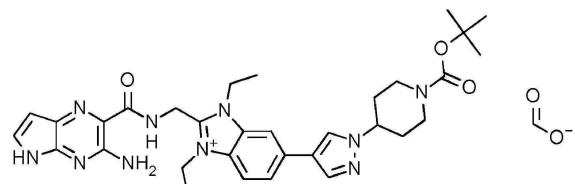
[1557]

[1558] 2-(1H-이미다졸-1-카보닐)-5H-페롤로[2,3-b]페라진-3-아민, 중간체 4 (251 mg, 1.10 mmol)를 DMF (15 ml) 중 2-(아미노메틸)-6-{1-[(tert-부톡시)카보닐]페페리딘-4-일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 73 (72%, 605 mg, 0.847 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 0%, 2 CV; 0-17%, 5 CV; 17-39%, 6 CV; 39%, 2 CV; 39-100%, 4 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (315 mg, 52%).

[1559] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.56 (s, 1H), 9.70 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.41 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.73-4.62 (m, 4H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.85 (br. s, 2H), 1.81 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.65 (qd, J = 12.8, 4.3 Hz, 2H), 1.47 – 1.36 (m, 15H).

[1560] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 547 [M<sup>+</sup>], Rt = 2.66분, UV 순도 = 95%.

[1561] 실시예 26 - 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(1-{1-[(tert-부톡시)카보닐]페페리딘-4-일}-1H-페라졸-4-일)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성



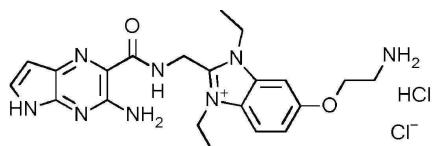
[1562]

[1563] 2-(1H-이미다졸-1-카보닐)-5H-페롤로[2,3-b]페라진-3-아민, 중간체 4 (312 mg, 1.33 mmol)를 DMF (10 ml) 중 2-(아미노메틸)-6-(1-{1-[(tert-부톡시)카보닐]페페리딘-4-일}-1H-페라졸-4-일)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 76 (83%, 880 mg, 1.26 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 64시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 0%, 2 CV; 0-11%, 5 CV; 11-40%, 9 CV; 40%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (525 mg, 60%).

[1564] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.58 (s, 1H), 9.72 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.41 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.68 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 4.39 (ddt, J = 11.4, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 4.06 (br. s, 2H), 2.94 (br. s, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.47 – 1.38 (m, 15H).

[1565] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 613 [M<sup>+</sup>], Rt = 2.59분, UV 순도 = 94%.

[1566] 실시예 27 - 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(2-아미노에톡시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드의 합성



[1567]

[1568] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 140  $\mu\text{l}$ , 0.56 mmol)을 MeCN (1 mL) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(2-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}에톡시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트, 실시예 22 (95%, 39 mg, 0.065 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 50분 동안 교반한 다음, 질소 흐름하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 MeCN (1 mL)에 혼탁시켰다. 고체를 여과로 수집하고 MeCN으로 세척한 후, 진공하에 건조시켜 생성물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (20 mg, 64%).

[1569]

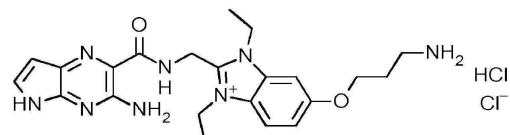
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.54 (s, 1H), 9.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 3H), 8.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.72-4.56 (m, 5H), 4.40 - 4.31 (m, 3H), 1.42 - 1.38 (m, 6H).

[1570]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 423 [M<sup>+</sup>], Rt = 0.94분, ELS 순도 = 100%.

[1571]

실시예 28 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-아미노프로폭시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드의 합성



[1572]

[1573] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 1.6 mL, 6.4 mmol)을 MeCN (10 mL) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트, 실시예 23 (382 mg, 0.656 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 45분 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시켜 생성물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (292 mg, 84%).

[1574]

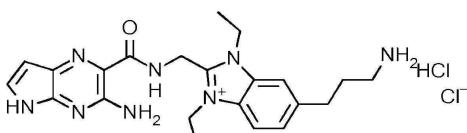
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.55 (s, 1H), 9.70 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 3H), 7.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 6.41 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.70 - 4.63 (m, 4H), 4.24 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.09 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[1575]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 437 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.02분, UV 순도 = 96%.

[1576]

실시예 29 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-아미노프로필)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드의 합성



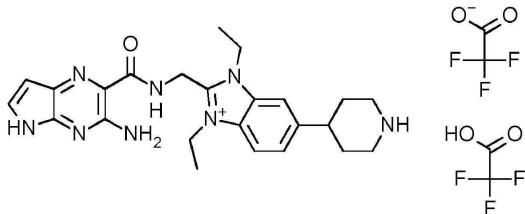
[1577]

[1578] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 31  $\mu\text{l}$ , 0.12 mmol)을 MeCN (1 mL) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}프로필)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 실시예 24 (40 mg, 0.06 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반한 뒤, 추가의 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 15  $\mu\text{l}$ , 0.060 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 20분 더 교반한 다음, 질소 흐름하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 진공하에 건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (27 mg, 84%).

[1579]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.92 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 (dd,  $J$  = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 6.45 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.82 – 4.75 (m, 4H), 3.04 – 2.96 (m, 4H), 2.08 (p,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 6H).

[1580] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 421 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.03분, UV 순도 = 95%.

[1581] 실시예 30 – 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1582]

[1583] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 0.27 mL, 1.1 mmol)을 MeCN (15 mL) 중 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{1-[(tert-부톡시)카보닐]피페리딘-4-일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 실시예 25 (95%, 300 mg, 0.42 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 16시간 동안 교반한 뒤, 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 0.27 mL, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 4시간 더 교반한 다음, 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류물을 MeCN과 공비시켰다 ( $2 \times 30$  mL). 생성된 고체를 MeCN (30 mL)에 혼탁시키고, 여과한 뒤, MeCN으로 헹구고, 진공하에 건조시켜 생성물을 갈색 고체로 수득하였다 (90 mg). 여과지 상의 잔류 물질을 MeOH에 용해시키고, 여액과 합치고 진공에서 농축시켜 갈색 점성 오일을 얻었다 (125 mg). 이렇게 얻은 오일을 분취용 HPLC (방법 B)로 추가 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 갈색 고체를 얻었다 (35 mg). 이렇게 얻은 물질을 여과하여 얻은 고체 (90 mg)와 합하고, 합쳐진 물질을 MeCN:물 (1:9, 3 mL)에 용해시키고, 동결건조시켜 갈색 고체를 얻었다 (125 mg). 물질을 MeCN:물 (1:9, 3 mL)에 재용해시키고, 한 번 더 동결건조시켜 갈색 고체를 얻었다 (110 mg). 이렇게 얻은 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% TFA로 용리시켰다: 0%, 2 CV; 0–5%, 2 CV; 5–15%, 3 CV; 15–25%, 3 CV; 25–51%, 3 CV; 51–100%, 2 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 황색 고체를 얻었다 (70 mg). 이렇게 얻은 물질을 HPLC (방법 C)로 추가 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 오렌지색 고체를 얻었다 (63 mg). 이렇게 얻은 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% TFA로 용리시켰다: 5%, 3 CV; 5–14%, 7 CV; 14%, 4 CV; 14–20%, 5 CV; 20–26%, 1 CV; 26–100%, 2 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (27 mg, 9%).

[1584]

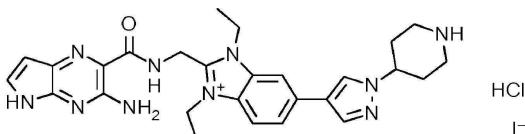
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.54 (s, 1H), 9.72 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.73 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (dd,  $J$  = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.42 (dd,  $J$  = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.07 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 4.75–4.65 (m, 4H), 3.49–3.40 (m, 2H + HDO), 3.16 – 2.99 (m, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.90 (qd,  $J$  = 13.4, 3.8 Hz, 2H), 1.40 (t, 6H).

[1585]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 447 [M<sup>+</sup>], Rt = 0.98분, UV 순도 = 100%.

[1586]

실시예 31 – 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-[1-(피페리딘-4-일)-1H-페라졸-4-일]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 요오다이드의 합성



[1587]

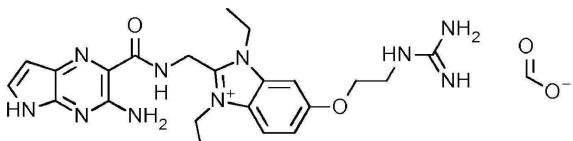
[1588] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 420  $\mu$ L, 1.7 mmol)을 MeCN 중 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아

미도)메틸]-6-(1-{1-[*tert*-부톡시)카보닐]피페리딘-4-일}-1*H*-파라졸-4-일)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트, 실시예 26 (94%, 500 mg, 0.71 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 40시간 동안 교반한 뒤, 추가의 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 200  $\mu$ l, 0.80 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2시간 더 교반하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN으로부터 공비시킨 뒤, 진공하에 건조시켰다. 얻은 잔류물을 MeCN (20 ml)에 재현탁시킨 다음, 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 420  $\mu$ l, 1.7 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 88시간 동안 교반하였다. 생성된 혼탁액을 여과한 다음, 고체를 진공하에 건조시키고, 1:1 MeCN:물 (4 ml)에 재용해시킨 뒤, 동결건조시켜 생성물을 갈색 고체로 수득하였다 (450 mg, 90%).

[1589]  $^1$ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.57 (s, 1H), 9.71 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 9.40-9.31 (m, 1H), 9.30-9.20 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.51 (dd, *J* = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.73 - 4.66 (m, 4H), 4.57-4.50 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.10 (dd, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 4H), 1.43 (dt, *J* = 12.1, 7.2 Hz, 6H).

[1590] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 513 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.20분, UV 순도 = 97%.

[1591] 실시예 32 - 2-[({3-아미노-5*H*-파롤로[2,3-*b*]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(2-카밤이미드아미도에톡시)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성



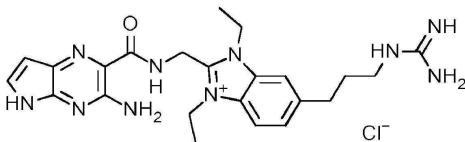
[1592]

[1593] DIPEA (18  $\mu$ l, 0.10 mmol)를 DMF (1 ml) 중 2-[({3-아미노-5*H*-파롤로[2,3-*b*]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(2-아미노에톡시)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드, 실시예 27 (18 mg, 0.036 mmol) 및 1*H*-1,2,4-트리아졸-1-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (1:1) (5.5 mg, 0.037 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 3.5시간 동안 교반하였다. 추가의 1*H*-1,2,4-트리아졸-1-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (1:1) (5.5 mg, 0.037 mmol)를 첨가하고, 반응을 18시간 더 진행시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 0%, 2 CV; 0-1%, 1 CV; 1-70%, 6 CV; 70%, 1 CV; 70-100% 3 CV; 100% 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 오렌지색 고체를 얻었다 (17 mg). 이렇게 얻은 물질을 분취용 HPLC (방법 A)로 추가 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (1.7 mg, 9%).

[1594]  $^1$ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.55 (s, 1H), 9.70 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 4H), 7.51 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.09 (m, 3H), 6.41 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.70 - 4.62 (m, 4H), 4.21 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 6H).

[1595] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 465 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.07분, UV 순도 = 100%.

[1596] 실시예 33 - 2-[({3-아미노-5*H*-파롤로[2,3-*b*]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-카밤이미드아미도프로필)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 클로라이드의 합성



[1597]

[1598] 1*H*-1,2,4-트리아졸-1-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (1:1) (13 mg, 0.090 mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) 중 2-[({3-아미노-5*H*-파롤로[2,3-*b*]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-아미노프로필)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드, 실시예 29 (50 mg, 0.10 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. DIPEA (22

$\mu\text{l}$ , 0.13 mmol)를 첨가한 다음, 생성된 혼탁액을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 질소 흐름하에 농축시킨 뒤, DMF (4 ml)를 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 추가 분량의 1*H*-1,2,4-트리아졸-1-카복스아미드 하이드로클로라이드 (1:1) (13 mg, 0.090 mmol) 및 DIPEA (22  $\mu\text{l}$ , 0.13 mmol)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 16시간 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 0%, 5 CV; 0-42%, 17 CV; 42-65%, 3 CV; 65-100% 1 CV; 100% 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 이렇게 얻은 물질을 분취용 HPLC (방법 A)로 추가 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (10 mg, 19%).

[1599]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.56 (s, 1H), 9.73 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.52 (dd, *J* = 3.7, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.44 - 6.39 (m, 1H), 5.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.68 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H), 3.10 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.40 (td, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 6H).

[1600] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 463 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.16분, UV 순도 = 98%.

[1601] 실시예 34 - 2-[({3-아미노-5*H*-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드의 합성

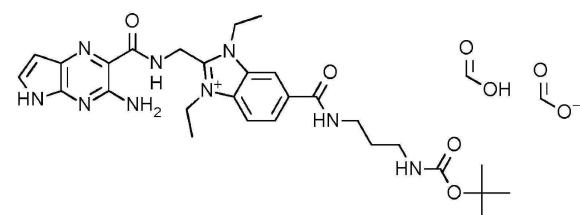


[1602] [1603] DMF (11 ml) 중 2-(1*H*-이미다졸-1-카보닐)-5*H*-페롤로[2,3-*b*]페라진-3-아민, 중간체 4 (1.26 g, 5.52 mmol) 및 2-(아미노메틸)-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로브로마이드 브로마이드, 중간체 83 (2.26 g, 5.52 mmol)의 혼탁액을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤, 생성된 고체를 MeCN으로 세척하고, 진공하에 건조시켜 황색 고체를 얻었다 (0.89 g). 여액을 여과한 뒤, 생성된 고체를 진공하에 건조시켜 황색 고체를 얻었다 (0.42 g). 여액을 진공에서 농축시킨 뒤, 잔류물을 MeCN:물 (4:1, 5 ml)에 혼탁시키고, 여과한 다음, 생성된 고체를 진공하에 건조시켜 황색 고체를 얻었다 (1.15 g). 이렇게 얻은 고체를 MeCN 혼탁액으로서 합하고 진공에서 농축시킨 다음, 진공하에 건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (2.46 g, 91%).

[1604]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.50 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 9.72 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 3.8, 2.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[1605] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 408 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.39분, UV 순도 = 100%.

[1606] 실시예 35 - 2-[({3-아미노-5*H*-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[({3-{{(tert-부톡시)카보닐}아미노}프로필)카바모일]-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 포름산 포르메이트의 합성



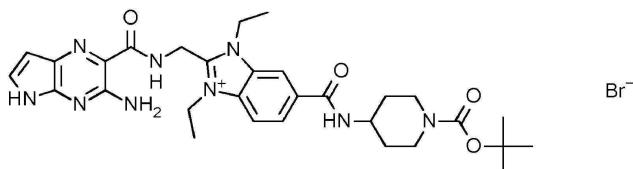
[1607] [1608] *tert*-부틸 N-(3-아미노프로필)카바메이트 (89 mg, 0.51 mmol)를 DMF (2.5 ml) 중 2-[({3-아미노-5*H*-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (250 mg, 0.51 mmol), HBTU (210 mg, 0.56 mmol), 및 4-메틸모르폴린 (0.13 ml, 1.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (30 g) 상

에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5-21%, 3 CV; 21%, 1 CV; 21-29%, 2 CV; 29%, 3 CV; 29-100%, 14 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (205 mg, 60%).

[1609]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.54 (s, 1H), 9.72 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.73 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.84 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 6.47 - 6.38 (m, 1H), 5.09 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 4.81 - 4.61 (m, 4H), 3.37 - 3.21 (m, 2H + HDO), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.51 - 1.31 (m, 15H).

[1610] LC/MS (시스템 D): m/z (ESI+) = 564 [M $^+$ ], Rt = 2.35분, UV 순도 = 98%.

[1611] 실시예 36 - 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-({1-[tert-부톡시]카보닐}페페리딘-4-일)카바모일)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드의 합성



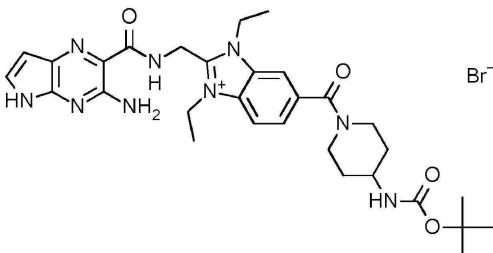
[1612]

[1613] *tert*-부틸 4-아미노페페리딘-1-카복실레이트 (82 mg, 0.41 mmol)를 DMF (2 ml) 중 2-[[(3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-카보닐]아미노]메틸]-1,3-디에틸-벤즈이미다졸-1-이움-5-카복실산 브로마이드, 실시예 34 (200 mg, 0.410 mmol), HBTU (171 mg, 0.450 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (104  $\mu\text{l}$ , 0.820 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 5%, 3 CV; 5-20%, 3 CV; 20%, 4 CV; 20-46%, 5 CV; 46%, 3 CV; 46-56%, 2 CV; 56-94%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (240 mg, 87%).

[1614]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.53 (s, 1H), 9.72 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.51 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.32 - 7.07 (m, 2H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 5.10 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 4.80 - 4.65 (m, 4H), 4.13 - 3.86 (m, 3H), 2.97 - 2.78 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.52 - 1.36 (m, 17H).

[1615] LC/MS (시스템 D): m/z (ESI+) = 590 [M $^+$ ], Rt = 2.75분, UV 순도 = 100%.

[1616] 실시예 37 - 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(4-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}페페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드의 합성



[1617]

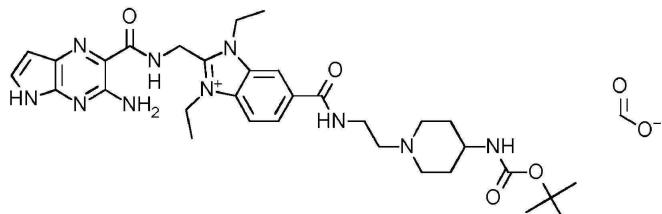
[1618] DMF (2 ml) 중 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (200 mg, 0.410 mmol), HBTU (171 mg, 0.451 mmol), 및 4-메틸모르폴린 (104  $\mu\text{l}$ , 0.819 mmol)의 용액을 RT에서 5분 동안 교반하였다. *tert*-부틸 N-(페페리딘-4-일)카바메이트 (82 mg, 0.41 mmol)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% TFA로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5-25%, 4 CV; 25%, 1 CV; 25-48%, 5 CV; 48%, 1 CV; 48-57%, 2 CV; 57-100%, 2 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을

황색 고체로 수득하였다 (135 mg, 48%).

[1619]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.53 (s, 1H), 9.78 – 9.65 (m, 1H), 8.52 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.46 – 6.36 (m, 1H), 5.16 – 5.01 (m, 2H), 4.80 – 4.65 (m, 4H), 4.13 – 3.86 (m, 3H), 2.89 (s, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.52 – 1.34 (m, 17H).

[1620] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 590 [M $^+$ ], Rt = 2.20분, UV 순도 = 98%.

[1621] 실시예 38 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{[2-(4-{{[(tert-부특시)카보닐]아미노}피페리딘-1-일)에틸]카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성



[1622]

[1623] DMF (5 mL) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (220 mg, 0.45 mmol), 및 CDI (100 mg, 0.68 mmol)의 용액을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 추가의 CDI (40 mg, 0.25 mmol)를 첨가하고, 반응물을 RT에서 0.5시간 더 교반하였다. DMF (5 mL) 중 tert-부틸 N-[1-(2-아미노에틸)-4-피페리딜]카바메이트 (139 mg, 0.57 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 RT에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10–27%, 13 CV; 27–34%, 3 CV; 34–59%, 4 CV; 59–100%, 1 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (261 mg, 85%).

[1624]

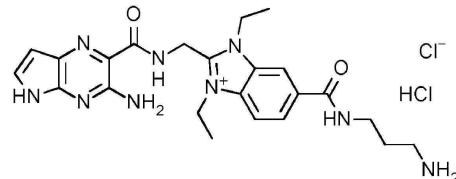
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.54 (s, 1H), 9.72 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.84 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.14 (s, 2H), 7.51 (dd,  $J$  = 3.7, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.45 – 6.38 (m, 1H), 5.09 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 4.79 – 4.65 (m, 4H), 3.82 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 3.48–3.41 (m, 2H + HDO), 2.84 – 2.74 (m, 4H), 2.68 – 2.64 (m, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.47 – 1.40 (m, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.18 – 1.08 (m, 2H).

[1625]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 633 [M $^+$ ], Rt = 1.43분, UV 순도 = 99%.

[1626]

실시예 39 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{(3-아미노프로필)카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드의 합성



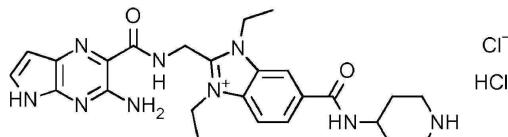
[1627]

[1628] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 0.35 mL, 1.4 mmol)을 MeCN (3 mL) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{(3-{{[(tert-부특시)카보닐]아미노}프로필)카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포름산 포르메이트, 실시예 35 (180 mg, 0.275 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 1시간 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN으로부터 공비시켜 ( $\times 2$ ) 오렌지색 고체를 얻었다. 얻은 고체를 1:1 MeCN:물에 용해시키고, 동결건조시켜 황색 고체를 얻었다. 동결건조된 고체를 MeCN (1 mL)에 초음파처리하여 혼탁시켰다. 생성된 혼탁액을 가라앉힌 뒤, 피펫으로 상등액을 경사분리하였다. 연마 과정을 한 번 더 반복한 뒤, 고체를 진공하에 건조시켜 생성물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (110 mg, 75%).

[1629]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.54 (s, 1H), 9.73 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 9.18 – 9.08 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.23 – 8.12 (m, 2H), 8.05 – 7.81 (m, 3H), 7.59 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 6.95 (m, 1H), 6.48 – 6.38 (m, 1H), 5.21 – 5.02 (m, 2H), 4.87 – 4.62 (m, 4H), 3.47 – 3.27 (m, 2H + HDO), 2.98 – 2.81 (m, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.54 – 1.36 (m, 6H).

[1630] LC/MS (시스템 D): m/z (ESI+) = 464 [M $^+$ ], Rt = 1.17분, UV 순도 = 100%.

[1631] 실시예 40 – 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-[({피페리딘-4-일)카바모일]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드의 합성



[1632]

[1633] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 0.37 ml, 1.5 mmol)을 MeCN (3 ml) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[1-[(tert-부톡시)카보닐]피페리딘-4-일]카바모일)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 36 (210 mg, 0.313 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, MeCN과 공비시켰다 ( $\times 2$ ). 잔류물을 MeCN:물에 재용해시킨 다음, 동결건조시켰다. 이렇게 얻은 물질을 MeCN (1 ml)에 초음파처리하에 혼탁시켰다. 상등액을 경사분리한 뒤, 추가의 MeCN (1 ml)으로 과정을 반복하였다. 얻은 고체를 진공하에 건조시켜 생성물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (85 mg, 48%).

[1634]

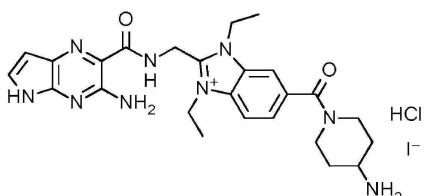
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.55 (s, 1H), 9.73 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 9.00 – 8.80 (m, 3H), 8.63 (s, 1H), 8.24 – 8.09 (m, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.47 – 6.91 (m, 1H), 6.46 – 6.37 (m, 1H), 5.16 – 5.04 (m, 2H), 4.82 – 4.66 (m, 4H), 4.20 – 4.04 (m, 1H), 3.56 – 3.19 (m, 2H + HDO), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.52 – 1.36 (m, 6H).

[1635]

LC/MS (시스템 D): m/z (ESI+) = 490 [M $^+$ ], Rt = 1.34분, UV 순도 = 100%.

[1636]

실시예 41 – 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(4-아미노피페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 요오다이드의 합성



[1637]

[1638] 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 0.25 ml, 1.0 mmol)을 MeCN (3 ml) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[4-[(tert-부톡시)카보닐]아미노]피페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 37 (135 mg, 0.201 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 20분 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN으로부터 공비시킨 뒤 ( $\times 2$ ) 물에 재용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (123 mg, 99%).

[1639]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.55 (s, 1H), 9.73 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.99 – 8.76 (m, 3H), 8.62 (s, 1H), 8.25 – 8.10 (m, 2H), 7.52 (dd,  $J$  = 3.8, 2.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.47 – 6.37 (m, 1H), 5.10 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 4.74 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 3.40 – 3.25 (m, 2H + HDO), 3.14 – 2.94 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.43 (m, 6H).

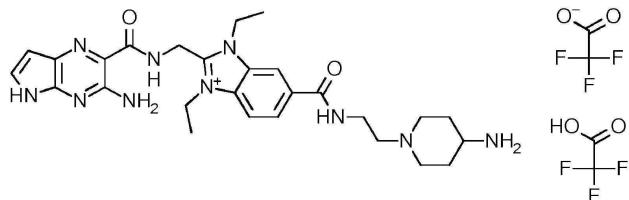
[1640]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 490 [M $^+$ ], Rt = 0.98분, UV 순도 = 97%.

실시예

42

2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[2-(4-아미노페리딘-1-일)에틸]카바모일)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1642]

[1643]

디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 1.6 ml, 6.4 mmol)을 디옥산 (4 ml) 중 2-[(3-아미노-5H-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{[2-(4-[(tert-부톡시)카보닐]아미노)페페리딘-1-일)에틸]카바모일}-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트 실시에 38 (99%, 250 mg, 0.36 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반한 뒤, 45분 간 40 °C로 가열하였다. MeCN (10 ml)을 첨가한 다음, 반응물을 40 °C에서 45분 동안 가열하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 디옥산 (4 ml)에 혼탁시키고, 디옥산 중 HCl 용액 (4.0 M, 1.6 ml, 6.4 mmol)을 첨가하였다. MeOH를 혼탁액이 균질 용액으로 될 때까지 적가하였다. 생성된 용액을 RT에서 1시간 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN (15 ml)에 초음파처리하에 혼탁시킨 다음, 고체를 가라앉혔다. 피펫으로 상등액을 경사분리한 뒤, 연마 과정을 반복하였다 ( $\times 3$ ). 잔류 고체를 진공하에 건조시킨 다음, C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% TFA로 용리시켰다: 0%, 2 CV; 0-20%, 20 CV; 20-30%, 2 CV; 30-100%, 2 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 물:MeCN (9:1)에 재용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (190 mg, 68%).

[1644]

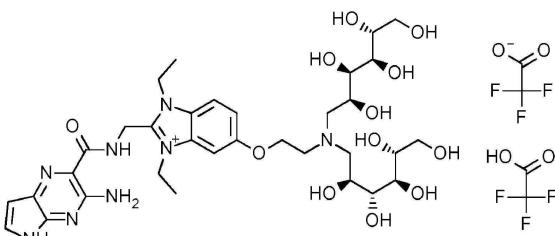
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.55 (s, 1H), 9.73 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 9.25 – 9.11 (m, 3H), 8.95 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.79 – 8.65 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 2H), 7.80 – 6.80 (m, 2H), 6.42 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.77 – 4.68 (m, 4H), 3.65 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 12.5 Hz, 3H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 2.94 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.20 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 6H).

[1645]

LC/MS (시스템 D):  $m/z$  (ESI+) = 533 [ $M^+$ ]. Rt = 1.31분. UV 투과율 = 99%.

[1646]

실시예 43 - 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-5-(비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노)에톡시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1647]

[1648]

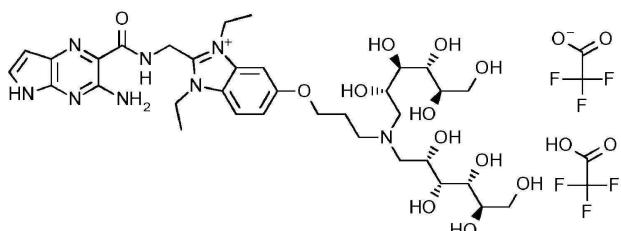
DMF (14 mL) 중 2-(아미노메틸)-5-(2-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}에톡시)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 디하이드로클로라이드 클로라이드, 중간체 89 (70%, 1.53 g, 1.53 mmol), (3-아미노-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-일)-이미다졸-1-일-메타논, 중간체 4 (734 mg, 3.22 mmol) 및 이미다졸하이드로클로라이드 (336 g, 3.22 mmol)의 용액을 RT에서 44시간 동안 교반하였다. 추가의 (3-아미노-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진-2-일)-이미다졸-1-일-메타논, 중간체 4 (150 mg, 0.657 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 72시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석한 다음, 여과하였다. 고체를 물로 행구었다 ( $2 \times 10$  mL). 여액을 진공에서 농축시켜 갈/황색 오일을 얻었다. 조 물질을 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% TFA로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-18%, 15 CV; 18-25%, 2 CV; 25-30%, 1 CV; 30%, 1 CV; 30-36%, 1 CV; 36-40%, 1 CV; 40-100%, 4 CV;

100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 황색 고체를 얻었다 (524 mg). 이렇게 얻은 물질의 샘플 (120 mg)을 HPLC (방법 D)로 추가 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 오렌지색 고체를 얻었다 (54 mg). 이렇게 얻은 물질을 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% TFA로 용리시켰다: 0%, 7 CV; 0-20%, 17 CV; 20%, 3 CV; 20-100%, 3 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (14 mg, 1%).

[1649]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.89 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J$  = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 6.44 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.76 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 4H), 4.57 (s (br), 2H), 4.22 (s (br), 2H), 4.01 - 3.41 (m, 16H), 1.58 - 1.51 (m, 6H).

[1650] LC/MS (시스템 D): m/z (ESI+) = 751 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.42분, UV 순도 = 98%.

[1651] 실시예 44 - 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-5-(3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



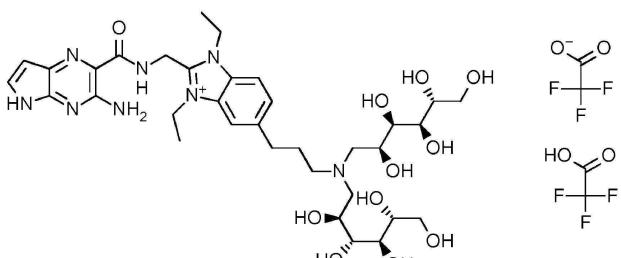
[1652]

[1653] DMF (2.5 mL) 중 2-(아미노메틸)-5-(3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로폭시)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드, 중간체 93 (80%, 200 mg, 0.24 mmol), 2-(1H-이미다졸-1-카보닐)-5H-페롤로[2,3-b]페라진-3-아민, 중간체 4 (95%, 120 mg, 0.50 mmol) 및 1H-이미다졸 하이드로클로라이드 (1:1) (52 mg, 0.50 mmol)의 혼합물을 RT에서 64시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 희석한 다음, 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척하였다 ( $2 \times 5$  mL). 합쳐진 여액을 진공에서 농축시켜 조 생성물을 황/갈색 오일로 얻었다. 조 물질을 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% TFA로 용리시켰다: 10%, 2 CV; 10-19%, 11 CV; 19-25%, 3 CV; 25-100%, 2 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (40 mg, 15%).

[1654]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.88 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 6.46 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.78 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 4H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 4.25 (s (br), 2H), 3.86 (s, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.51 (m, 10H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.38 (s (br), 2H), 1.56 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H).

[1655] LC/MS (시스템 D): m/z (ESI+) = 765 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.36분, UV 순도 = 95%.

[1656] 실시예 45 - 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-5-(3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로필)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1657]

[1658]

단계 1: MeOH (30 ml) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(3-아미노프로필)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드, 실시예 29 (350 mg, 0.55 mmol), 4,6-O-벤질리텐-D-글루코피라노스 (571 mg, 2.13 mmol) 및 AcOH (122  $\mu$ l, 2.13 mmol)의 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. NaCNBH<sub>3</sub> (134 mg, 2.13 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 4,6-O-벤질리텐-D-글루코피라노스 (591 mg, 2.20 mmol) 및 NaCNBH<sub>3</sub> (138 mg, 2.20 mmol)을 다시 채우고 RT에서 24시간 더 교반시켰다. 반응 혼합물에 4,6-O-벤질리텐-D-글루코피라노스 (295 mg, 1.10 mmol) 및 NaCNBH<sub>3</sub> (69 mg, 1.1 mmol)을 다시 채우고 RT에서 96시간 더 교반시켰다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (30 ml)을 5분 간 적가한 후, 생성된 혼탁액을 초음파처리하고, 여과하였다. 고체를 수집하여 물 (20 ml)로 세척한 뒤, 진공하에 건조시켰다. 이렇게 얻은 조 고체를 C18 (60 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물로 용리시켰다: 0%, 2 CV; 0-100%, 12 CV; 100-5%, 2 CV. 이어 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물, + 0.1% TFA로 추가 용리시켰다: 0%, 2 CV; 0-50%, 8 CV; 50%, 3 CV; 50-100%, 5 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 보호된 생성물을 황색 오일로 얻었다 (85 mg). 단계 2: 2.0 M HCl 수용액 (0.53 ml)을 EtOH:물 (1:1, 2 ml) 중 단계 1로부터의 중간체, 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-5-(3-{비스[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]아미노}프로필)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드 (80%, 70 mg, 0.053 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 분취용 HPLC (방법 E)로 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (20 mg, 2 단계에 걸쳐 38%).

[1659]

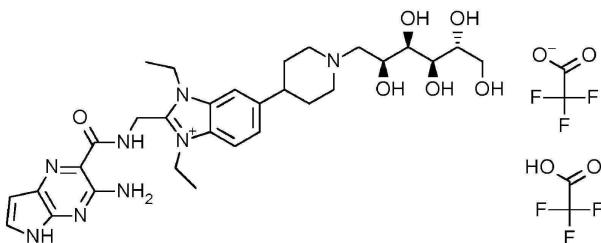
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.93 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J$  = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 4H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 3.84 (dd,  $J$  = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 3.79 (dd,  $J$  = 11.0, 3.4 Hz, 2H), 3.75 - 3.62 (m, 6H), 3.52 - 3.37 (m, 4H), 3.10 - 2.92 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.57 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 6H), 1.32 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H).

[1660]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 749 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.43분, UV 순도 = 98%.

[1661]

실시예 46 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-{1-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]피페리딘-4-일}-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1662]

[1663]

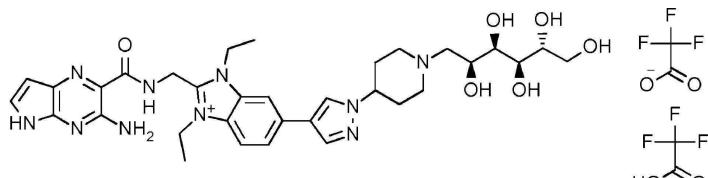
2.0 M HCl 수용액 (4.7 ml, 9.4 mmol)을 물 (3 ml) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{1-[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]피페리딘-4-일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 99 (390 mg, 0.470 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 5분동안 초음파처리한 뒤, RT에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% TFA로 용리시켰다: 0%, 2 CV; 0-6%, 4 CV; 6-13%, 4 CV; 13-25%, 8 CV; 25-42%, 2 CV; 42-52%, 1 CV; 52-100%, 1 CV; 100% 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (120 mg, 30%).

[1664]

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, 353 K, DMSO-*d*<sub>6</sub> 중 5% D<sub>2</sub>O)  $\delta$  7.97 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.75 - 4.60 (m, 4H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 3.77 - 3.41 (m, 8H), 3.36 - 3.00 (m, 4H + HDO), 2.11 (s, 4H), 1.44 (dt,  $J$  = 7.1, 3.5 Hz, 6H).

[1665] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 611 [M<sup>+</sup>], Rt = 0.91분, UV 순도 = 100%.

[1666] 실시예 47 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-(1-{[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]파페리딘-4-일}-1H-파라졸-4-일)-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



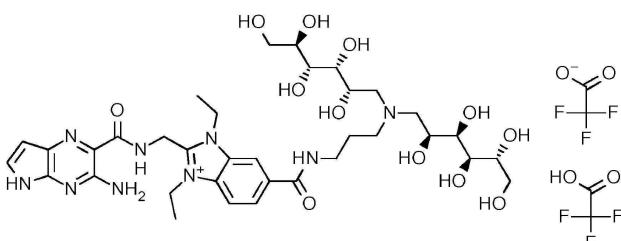
[1667]

[1668] 단계 1: MeOH (20 mL) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-[1-(파페리딘-4-일)-1H-파라졸-4-일]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 요오다이드, 실시예 31 (360 mg, 0.53 mmol), 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (417 mg, 1.55 mmol) 및 AcOH (89 μL, 1.56 mmol)의 용액을 RT에서 20분 동안 교반하였다. NaCNBH<sub>3</sub> (98 mg, 1.56 mmol)를 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 RT에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물에 4,6-O-벤질리텐-D-글루코파라노스 (142 mg, 0.53 mmol) 및 AcOH (81 μL, 0.53 mmol)를 채우고, 반응물을 RT에서 4시간 더 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (40 mL)을 5분 간 적가하고, 생성된 혼탁액을 여과하였다. 고체를 수집하여 물 (40 mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 보호된 중간체를 황색 고체로 얻었다. 단계 2: HCl 수용액 (2.0 M, 10 mL, 20 mmol)을 물 (5 mL) 중 단계 1로부터의 중간체, 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(1-{[(2S,3R)-2,3-디하이드록시-3-[(4R,5R)-5-하이드록시-2-페닐-1,3-디옥산-4-일]프로필]파페리딘-4-일}-1H-파라졸-4-일)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 클로라이드 (70%, 275 mg, 0.251 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 5분 동안 교반한 뒤, THF (5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물로 용리시켰다: 0%, 3 CV; 2-10%, 2 CV; 10-21%, 3 CV; 21-42%, 1 CV; 42-50%, 1 CV. 이어 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% 포름산으로 용리시켰다: 0%, 2 CV; 0-10%, 4 CV; 10-29%, 1 CV; 29-57%, 1 CV; 29-57%, 1 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 검은색 검을 얻었다 (280 mg). 이렇게 얻은 물질을 분취용 HPLC (방법 E)로 추가 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (18 mg, 8%).

[1669] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.53 (s, 1H), 9.72 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.57-8.43 (m, 1H), 8.45 (s, 0.75 H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.42 (dd, J = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.07 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 45.4 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 4.61 (s, 2H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 4.09-3.95 (m, 1H), 3.73 - 3.57 (m, 4H), 3.56 - 3.39 (m, 4H), 3.28-3.13 (m, 5H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 1.43 (dt, J = 10.8, 7.2 Hz, 6H).

[1670] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI+) = 677 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.20분, UV 순도 = 100%.

[1671] 실시예 48 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[({3-비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로필)카바모일]-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



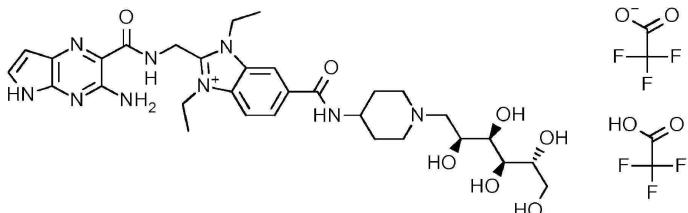
[1672]

[1673] DMF (2 ml) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (200 mg, 0.410 mmol) 및 CDI (100 mg, 0.614 mmol)의 용액을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 (2R,3R,4R,5S)-6-[({3-아미노프로필}[({2S,3R,4R,5R}-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노]헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드, 중간체 104 (234 mg, 0.490 mmol)에 첨가하고, DMF로 반응 플라스크로 헹구었다 ( $2\times 1$  ml). 생성된 용액을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% TFA로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5-25%, 11 CV; 25%, 2 CV; 25-34%, 1 CV; 34-100%, 2 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (160 mg, 38%).

[1674]  $\delta$  (ppm):  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 8.18 (dd,  $J = 8.8, 1.4$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 2H), 4.94 - 4.74 (m, 4H + HDO), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.38 (m, 14H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 1.67 - 1.51 (m, 6H).

[1675] LC/MS (시스템 D): m/z (ESI+) = 792 [ $\text{M}^+$ ], Rt = 1.24분, UV 순도 = 100%.

[1676] 실시예 49 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-[{1-[({2S,3R,4R,5R}-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노]페페리딘-4-일}카바모일]-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



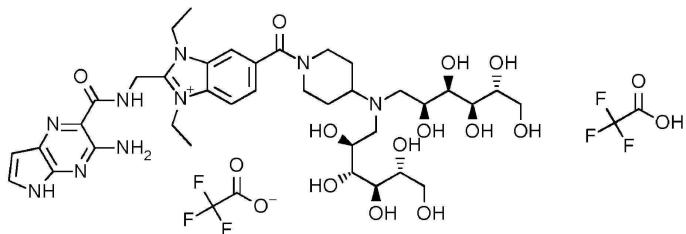
[1677]

[1678] DMF (8 ml) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (150 mg, 0.31 mmol) 및 CDI (75 mg, 0.46 mmol)의 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반한 후, (2R,3R,4R,5S)-6-(4-아미노페페리딘-1-일)헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드, 중간체 109 (140 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 64시간 동안 교반시킨 후, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% TFA로 용리시켰다: 0%, 2 CV; 0-8%, 6 CV; 8-9%, 1 CV; 9-20%, 5 CV; 20-25%, 2 CV; 25-44%, 3 CV; 44-51%, 1 CV; 51-100%, 1 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (46 mg, 17%).

[1679]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  중 5%  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.46 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.75 - 4.61 (m, 4H), 4.19 - 3.97 (m, 2H), 3.68 - 3.30 (m, 8H), 3.20 - 2.99 (m, 3H) (m, 3H), 2.19 - 1.74 (m, 4H), 1.40 (dt,  $J = 15.9, 7.4$  Hz, 6H).

[1680] LC/MS (시스템 D): m/z (ESI+) = 654 [ $\text{M}^+$ ], Rt = 1.38분, UV 순도 = 100%.

[1681] 실시예 50 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(4-{비스[({2S,3R,4R,5R}-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노]페페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1682]

DMF (2 ml) 중 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (210 mg, 0.43 mmol) 및 CDI (105 mg, 0.65 mmol)의 용액을 RT에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실](페페리딘-4-일)아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드, 중간체 112 (260 mg, 0.52 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반시킨 뒤, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% TFA로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5-12%, 6 CV; 12%, 3 CV; 12-20%, 6 CV; 20-51%, 3 CV; 25-93%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (114 mg, 25%).

[1684]

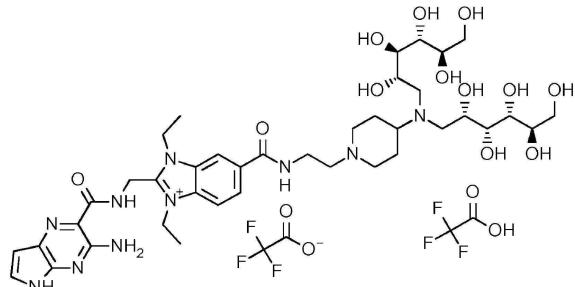
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.54 (s, 1H), 9.74 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.34 - 8.07 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.32 - 7.06 (m, 2H), 6.46 - 6.38 (m, 1H), 5.64 - 5.44 (m, 2H), 5.14 - 5.02 (m, 2H), 4.94 - 4.33 (m, 12H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.33 (15H + HDO), 2.95 - 2.74 (m, 1H), 2.27 - 1.55 (m, 4H), 1.49 - 1.36 (m, 6H).

[1685]

LC/MS (시스템 D): m/z (ESI+) = 818 [M<sup>+</sup>], Rt = 1.33분, UV 순도 = 100%.

[1686]

실시예 51 - 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{[2-(4-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}페페리딘-1-일)에틸]카바모일}-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1687]

DMF (5 ml) 중 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (210 mg, 0.43 mmol) 및 CDI (98 mg, 0.60 mmol)의 용액을 RT에서 45분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[1-(2-아미노에틸)페페리딘-4-일][(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 트리하이드로클로라이드, 중간체 116 (88%, 500 mg, 0.76 mmol)에 첨가하고, DMF (0.5 ml)로 플라스크로 행구었다. 생성된 반응 혼합물을 RT에서 64시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:물 + 0.1% TFA로 용리시켰다: 0%, 2 CV; 0-20%, 20 CV; 20%, 2 CV; 20-100%, 2 CV; 100% 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (216 mg, 46%).

[1689]

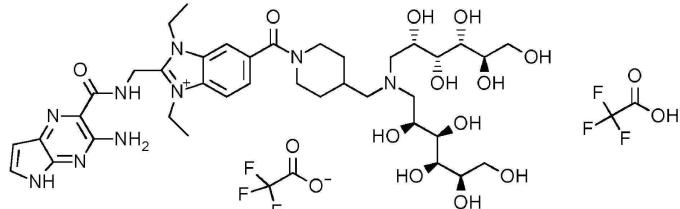
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.93-4.84 (m, 4H + HDO), 4.22 (s, 2H), 4.10 - 3.63 (m, 16H), 3.55 - 3.38 (m, 5H), 3.22 - 3.05 (m, 2H), 2.50 - 2.09 (m, 4H), 1.68 - 1.56 (m, 6H)..

[1690]

LC/MS (시스템 D): m/z (ESI+) = 431.5 [(M<sup>+</sup>) + H<sup>+</sup>], Rt = 1.31분, UV 순도 = 100%.

[1691]

실시예 52 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-5-[4-(비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노)메틸]피페리딘-1-카보닐]-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1692]

[1693]

DMF (1.5 mL) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음 브로마이드, 실시예 34 (196 mg, 0.402 mmol) 및 CDI (98 mg, 0.60 mmol)의 용액을 RT에서 3.5시간 동안 교반하였다. (2R,3R,4R,5S)-6-{[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실][(피페리딘-4-일)메틸]아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드, 중간체 121 (93%, 248 mg, 0.448 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% TFA로 용리시켰다: 5%, 1.5 CV; 5-25%, 10.5 CV; 25%, 2 CV; 25-34%, 1 CV; 34-100%, 2 CV; 100% 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (72 mg, 17%).

[1694]

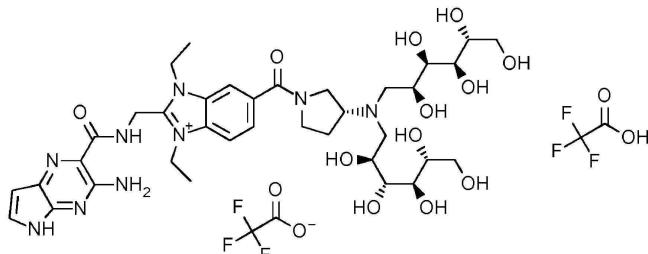
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.55 (s, 1H), 9.75 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 – 8.09 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.48 – 6.38 (m, 1H), 5.73 – 5.48 (m, 2H), 5.18 – 5.01 (m, 2H), 4.97 – 4.40 (m, 13H), 4.09 – 3.87 (m, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.65 – 3.06 (m, 16H), 2.97 – 2.73 (m, 1H), 2.27 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.52 (m, 2H), 1.52 – 1.36 (m, 6H), 1.35 – 1.13 (m, 2H).

[1695]

LC/MS (시스템 D): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 832 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.33분, UV 순도 = 99%.

[1696]

실시예 53 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{(3R)-3-비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}피롤리딘-1-카보닐]-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1697]

[1698]

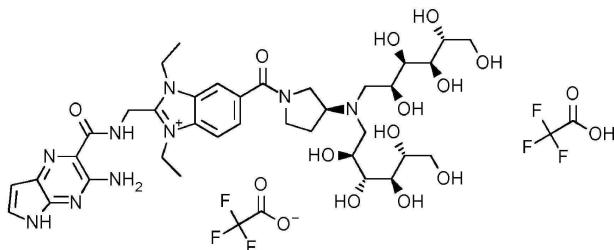
DMF (2 mL) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음 브로마이드, 실시예 34 (200 mg, 0.410 mmol) 및 CDI (100 mg, 0.61 mmol)의 혼탁액을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. (2R,3R,4R,5S)-6-{[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실][(3R)-피롤리딘-3-일]아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드, 중간체 123 (83%, 289 mg, 0.492 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 64시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 질소 흐름하에 농축시킨 뒤, 조물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 2 CV; 2-25%, 15 CV; 25-100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시킨 뒤, 동결건조시켜 황색 고체를 얻었다 (140 mg). 이렇게 얻은 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 1 CV; 2-20%, 10 CV; 20-100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시킨 뒤, 동결건조시켜 황색 고체를 수득하였다

(65 mg, 15%).

[1699]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.54 (s, 1H), 9.74 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 9.33 – 8.80 (m, 1H), 8.29 – 8.21 (m, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 1H), 7.85 – 7.76 (m, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 3.7, 2.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.05 (m, 2H), 6.42 (dd,  $J$  = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 5.62 – 5.21 (m, 2H), 5.09 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 4.94 – 3.45 (m, 33H), 2.34 – 2.04 (m, 2H), 1.46 – 1.35 (m, 6H).

[1700] LC/MS (시스템 D): m/z (ESI $^+$ ) = 804 [M $^+$ ],  $R_t$  = 1.27분, UV 순도 = 98%.

[1701] 실시예 54 – 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[({3S)-3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}파롤리딘-1-카보닐]-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



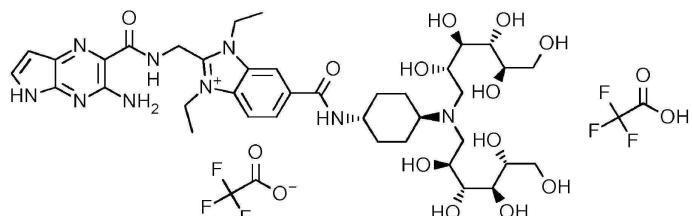
[1702]

[1703] DMF (2 mL) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (200 mg, 0.410 mmol) 및 CDI (100 mg, 0.61 mmol)의 혼탁액을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. (2R,3R,4R,5S)-6-[{[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]-(3S)-파롤리딘-3-일]아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드, 중간체 125 (240 mg, 0.492 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 질소 흐름하에 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 2 CV; 2-20%, 10 CV; 20-100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시킨 뒤, 동결건조시켜 황색 고체를 얻었다 (140 mg). 이렇게 얻은 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 1 CV; 2-20%, 10 CV; 20-100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시킨 뒤, 동결건조시켜 황색 고체를 수득하였다 (232 mg, 54%).

[1704]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$  + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  9.79 – 9.68 (m, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 6.43 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 5.12 – 4.97 (m, 2H), 4.77 – 4.59 (m, 4H), 4.41 – 4.19 (m, 1H), 4.13 – 3.95 (m, 2H), 3.79 – 3.20 (m, 17H), 2.47 – 2.34 (m, 2H), 2.29 – 2.12 (m, 1H), 1.45 – 1.32 (m, 6H).

[1705] LC/MS (시스템 D): m/z (ESI $^+$ ) = 804 [M $^+$ ],  $R_t$  = 1.27분, UV 순도 = 99%.

[1706] 실시예 55 – 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-[{[(1r,4r)-4-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}사이클로헥실]카바모일}-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1707]

[1708]

DMF (4 mL) 중 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (400 mg, 0.819 mmol) 및 CDI (199 mg, 1.23 mmol)의 혼탁액을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실][(1*r*,4*r*)-4-아미노사이클로헥실]아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로글로라이드, 중간체 127 (90%, 550 mg, 0.960 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 질소 흐름하에 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 2 CV; 2-25%, 15 CV; 25-100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시켜 황/오렌지색 고체를 얻었다 (292 mg). 이렇게 얻은 물질을 물 (3 mL)에 용해시키고, 분취량 (1 mL)을 C4 (12 g) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5-22%, 10 CV; 22-100%, 2 CV, 100%, 2 CV. 제2 분취량 (1 mL)을 시아노 컬럼 (13 g) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 2 CV; 2-4%, 2 CV; 4-8%, 2 CV; 8-100%, 2 CV, 100%, 2 CV. 추가 분취량 (1 mL)을 C18 (12 g) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 2 CV; 2-15%, 11 CV; 15-20%, 1 CV; 20-100%, 2 CV, 100%, 2 CV. 세 컬럼으로부터의 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시킨 뒤, 동결건조시켜 황색 고체의 두 배치를 얻었다 (77 mg 및 163 mg). 이렇게 얻은 두 고체 배치를 C18 (12 g) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 2 CV; 2-15%, 10 CV; 15-100%, 2 CV, 100%, 2 CV. 두 컬럼으로부터의 목적하는 분획물을 합하고, 진공에서 농축시킨 다음, 동결건조시켜 황색 고체를 얻었다 (53 mg). 이렇게 얻은 물질을 다음 조건하에서 HPLC 정제에 의해 추가 정제하였다: 고정상: XSelect CSH C18 30 × 100 mm, 5 μm; 검출 UV 220 nm; 이동상 A: 물 + 0.1% TFA; B: MeCN + 0.1% TFA; 구배: 18분 간 1-15% 용매 B; 유속: 42 mL/분. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시킨 뒤, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (26 mg, 3.0%).

[1709]

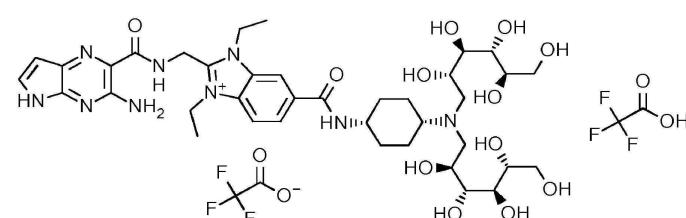
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 9.73 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.65 – 8.54 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.49 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.79 – 4.62 (m, 4H), 4.29 – 3.76 (m, 6H), 3.56 – 3.10 (m, 11H), 2.23 – 1.56 (m, 7H), 1.50 – 1.32 (m, 8H).

[1710]

LC/MS (시스템 D): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 832 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.38분, UV 순도 = 99%.

[1711]

실시예 56 - 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-{[(1*s*,4*s*)-4-{비스[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}사이클로헥실]카바모일}-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1712]

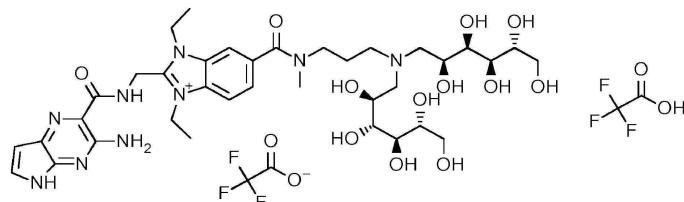
DMF (1.5 mL) 중 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (185 mg, 0.379 mmol) 및 CDI (92 mg, 0.57 mmol)의 혼탁액을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실][(1*s*,4*s*)-4-아미노사이클로헥실]아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨, 중간체 132 (210 mg, 0.475 mmol)에 첨가하고, DMF (1 mL)로 헹구었다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 2 CV; 2-20%, 15 CV; 20-100%, 2 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 황색 고체를 얻었다 (42 mg). 이렇게 얻은 물질의 샘플 (31 mg)을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 2 CV; 2-20%, 10 CV; 20-100%, 2 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고,

진공에서 농축시킨 뒤, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (30 mg, 7.4%).

[1714]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.59 – 11.50 (m, 1H), 9.74 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 3.7, 2.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.02 (m, 2H), 6.45 – 6.40 (m, 1H), 5.77 – 5.47 (m, 2H), 5.19 – 5.07 (m, 2H), 5.01 – 3.68 (m, 25H), 3.26 – 3.12 (m, 4H), 2.14 – 1.36 (m, 16H).

[1715] LC/MS (시스템 D): m/z (ESI $^+$ ) = 832 [M $^+$ ],  $R_t$  = 1.38분, UV 순도 = 99%.

[1716] 실시예 57 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[({비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로필)(메틸)카바모일]-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1717]

[1718] DMF (2 mL) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (200 mg, 0.410 mmol) 및 CDI (100 mg, 0.61 mmol)의 혼탁액을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. ( $2R,3R,4R,5S$ )-6-[3-(메틸아미노)프로필][(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드, 중간체 134 (241 mg, 0.492 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 질소 흐름하에 농축시킨 뒤, 조물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 2 CV; 2-20%, 10 CV; 20-100%, 2 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시킨 뒤, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (35 mg, 8.0%).

[1719]

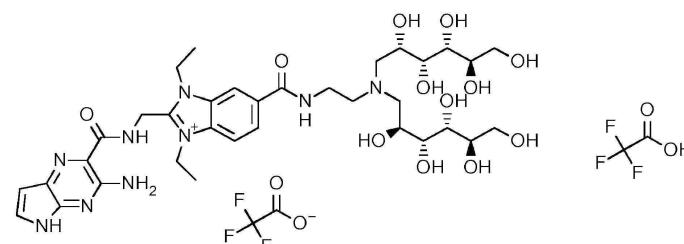
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$  + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  9.79 – 9.71 (m, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 2H), 7.74 – 7.59 (m, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 6.43 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 5.13 – 4.98 (m, 2H), 4.80 – 4.63 (m, 4H), 4.09 – 3.81 (m, 2H), 3.66 – 3.14 (m, 17H), 3.05 – 2.85 (m, 3H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.13 – 1.83 (m, 2H), 1.47 – 1.33 (m, 6H).

[1720]

LC/MS (시스템 D): m/z (ESI $^+$ ) = 806 [M $^+$ ],  $R_t$  = 1.30분, UV 순도 = 97%.

[1721]

[1721] 실시예 58 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-[({비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}에틸)카바모일]-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1722]

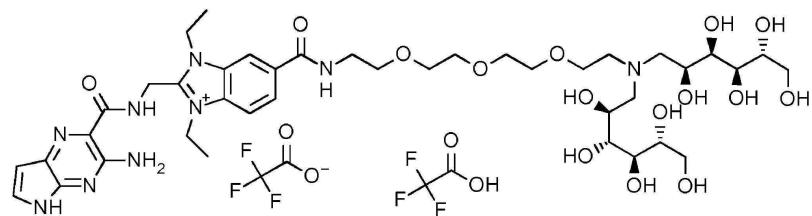
[1723] DMF (3 mL) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (200 mg, 0.410 mmol) 및 CDI (100 mg, 0.61 mmol)의 혼탁액을 RT에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 ( $2R,3R,4R,5S$ )-6-[({2-아미노에틸})[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노]헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드, 중간체 136 (94%, 227 mg, 0.462 mmol)에 첨가하고, DMF (1.5 mL)로 플라스크로 행구었다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시키고, 조

물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5-25%, 10.5 CV; 25%, 2 CV; 25-34%, 1 CV; 34-100%, 2 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시킨 뒤, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (101 mg, 24%).

[1724] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.51 - 8.43 (m, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.19 - 5.08 (m, 2H), 4.86 - 4.75 (m, 4H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 3.99 - 3.47 (m, 18H), 1.67 - 1.49 (m, 6H).

[1725] LC/MS (시스템 D): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 778 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.32분, UV 순도 = 98%.

[1726] 실시예 59 - 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-5-{[(14*S*,15*R*,16*R*,17*R*)-14,15,16,17,18-펜타하이드록시-12-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]-3,6,9-트리옥사-12-아자옥타데칸-1-일]카바모일}-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



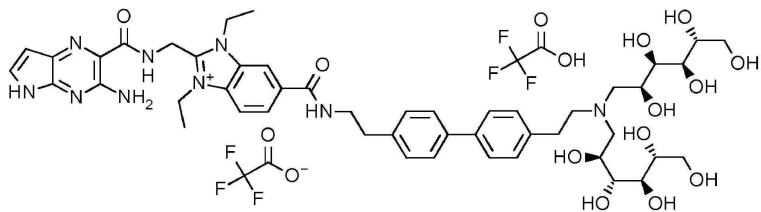
[1727]

[1728] CDI (99 mg, 0.61 mmol)를 DMF (1.5 ml) 중 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (217 mg, 0.444 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 4시간 동안 교반시킨 후, (14*S*,15*R*,16*R*,17*R*)-1-아미노-12-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]-3,6,9-트리옥사-12-아자옥타데칸-14,15,16,17,18-펜톨 디하이드로클로라이드, 중간체 141 (96%, 289 mg, 0.467 mmol)에 첨가하고, DMF (1 ml)로 헹구었다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 조물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 2 CV; 2-6%, 3 CV; 6%, 1 CV; 6-13%, 6 CV; 13%, 5 CV; 13-20%, 5 CV; 20%, 2 CV; 20-100%, 2 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 황색 고체를 얻었다 (101 mg). 이렇게 얻은 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 1.5 CV; 2-10%, 3 CV; 10-12%, 1 CV; 12%, 6 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (77 mg, 15%).

[1729] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.58 - 11.46 (m, 1H), 9.73 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 - 8.03 (m, 3H), 7.52 (dd, *J* = 3.7, 2.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.12 (m, 2H), 6.42 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.50 - 5.28 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.90 - 4.62 (m, 5H), 4.61 - 4.34 (m, 5H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 3.81 - 3.33 (m, 33H), 1.50 - 1.34 (m, 6H).

[1730] LC/MS (시스템 D): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 910 [M<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.50분, UV 순도 = 99%.

[1731] 실시예 60 - 2-[({3-아미노-5H-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{2-[4'-(2-{비스[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일]에틸}카바모일)-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1732]

CDI (93 mg, 0.57 mmol)를 DMF (1.5 ml) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (187 mg, 0.38 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 5시간 동안 교반시킨 후, (2R,3R,4R,5S)-6-{(2-[4'-(2-아미노에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일]에틸)[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드, 중간체 146 (94%, 459 mg, 0.672 mmol) 및 DMF (0.5 ml)를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 17시간 동안 더 교반시켰다. 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 2 CV; 2-9%, 6 CV; 9%, 3 CV; 9-16%, 6 CV; 16-17%, 1 CV; 17%, 16 CV. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (156 mg, 33%).

[1734]

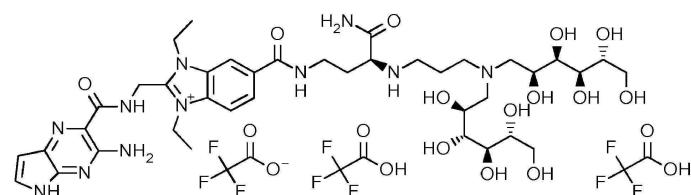
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.61 – 11.47 (m, 1H), 9.73 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.92 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.82 – 8.65 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 – 8.09 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 4H), 7.52 (dd, J = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.03 (m, 6H), 6.42 (dd, J = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 5.70 – 5.30 (m, 2H), 5.17 – 5.00 (m, 3H), 4.77 – 4.67 (m, 5H), 4.14 – 4.00 (m, 4H), 3.75 – 3.25 (m, 22H + HDO), 3.10 – 3.01 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 6H).

[1735]

LC/MS (시스템 D): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 480 [(M+H)<sup>2+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.50분, UV 순도 = 99%.

[1736]

실시예 61 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{[(3S)-3-[(3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노]프로필)아미노]-3-카바모일프로필]카바모일}-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 비스(트리플루오로아세트산) 트리플루오로아세테이트의 합성



[1737]

DMF (2 ml) 중 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (200 mg, 0.410 mmol) 및 CDI (100 mg, 0.614 mmol)의 혼탁액을 RT에서 5시간 동안 교반한 뒤, (2S)-4-아미노-2-[({3-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노]프로필)아미노]부탄아미드 트리하이드로클로라이드, 중간체 154 (91%, 323 mg, 0.480 mmol)에 첨가하고, DMF (1 ml)로 헹구었다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 5%, 2 CV; 5-25%, 10.5 CV; 25%, 2 CV; 25-34%, 1 CV; 34-100%, 1 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합하고, 진공에서 농축시킨 뒤, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (95 mg, 18%).

[1739]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.53 – 8.45 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.86 – 4.77 (m, 4H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.89 – 3.84 (m, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 2H), 3.73 – 3.38 (m, 14H), 3.24 – 3.11 (m, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 4H), 1.65 – 1.53 (m, 6H).

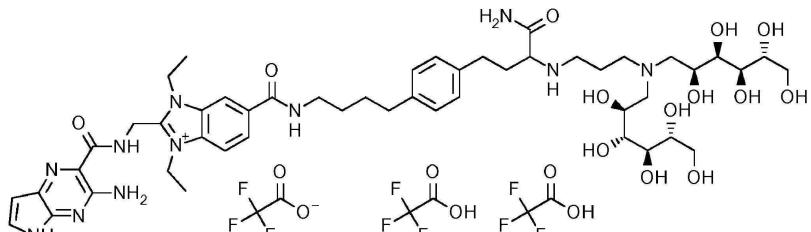
[1740]

LC/MS (시스템 D): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 447 [(M+H)<sup>2+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.32분, UV 순도 = 95%.

[1741]

실시예 62 - 2-[({3-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-{[4-(4-{3-[(3-{비스

[*(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로필]아미노]-3-카바모일프로필}페닐]부틸]카바모일]-1,3-디에틸-1*H*-3-벤조디아졸-3-이움 비스(트리플루오로아세트산) 트리플루오로아세테이트의 합성*



[1742]

CDI (30 mg, 0.19 mmol)를 DMF (1 mL) 중 2-[({3-아미노-5*H*-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 34 (61 mg, 0.12 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 1.5시간 동안 교반시킨 후, 추가의 CDI (4 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 1시간 더 교반시킨 후, DMF (1 mL) 중 4-[4-(4-아미노부틸)페닐]-2-[3-{비스[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}프로필]아미노]부탄아미드 트리하이드로클로라이드, 중간체 156 (88%, 106 mg, 0.125 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 추가의 DMF (1 mL)를 사용하여 반응 혼합물을 플라스크로 행구었다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반시킨 뒤, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 4 CV; 2-20%, 30 CV; 20-100%, 4 CV; 100%, 4 CV. 목적하는 분획을 합한 뒤, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (11 mg, 6.2%).

[1744]

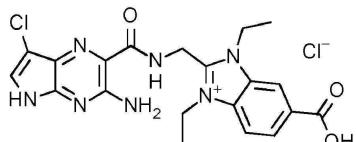
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.28 – 8.24 (m, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.54 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.77 – 4.71 (m, 4H), 4.29 – 4.22 (m, 2H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 2H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 4H), 3.54 – 3.28 (m, 8H), 3.24 – 3.09 (m, 2H), 2.78 – 2.63 (m, 4H), 2.33 – 2.14 (m, 4H), 1.77 – 1.64 (m, 4H), 1.57 – 1.48 (m, 6H).

[1745]

LC/MS (시스템 D): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 513 [(M+H)<sup>2+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.32분, UV 순도 = 95%.

[1746]

실시예 63 - 2-[({3-아미노-7-클로로-5*H*-페롤로[2,3-*b*]페라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 클로라이드의 합성



[1747]

DMF (2.5 mL) 중 2-(아미노메틸)-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드, 중간체 159 (84%, 257 mg, 0.674 mmol) 및 7-클로로-2-(1*H*-이미다졸-1-카보닐)-5*H*-페롤로[2,3-6]페라진-3-아민, 중간체 16 (85%, 248 mg, 0.803 mmol)의 혼탁액을 RT에서 20시간 동안 교반하였다. 추가의 2-(아미노메틸)-6-카복시-1,3-디에틸-1*H*-1,3-벤조디아졸-3-이움 하이드로클로라이드 클로라이드, 중간체 159 (84%, 60 mg, 0.16 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 6시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 포름산으로 용리시켰다: 10%, 1.5 CV; 10-26%, 15 CV; 26-100%, 6 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합한 뒤, 동결건조시켜 생성물을 황/녹색 고체로 수득하였다 (98 mg, 25%).

[1749]

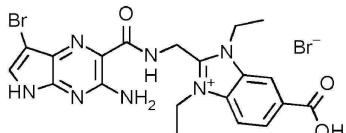
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.89 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.40 – 8.36 (m, 1H), 8.22 – 8.16 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 5.13 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.77 – 4.62 (m, 4H), 1.46 – 1.35 (m, 6H).

[1750]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 442 [M(<sup>35</sup>Cl)<sup>+</sup>], 444 [M(<sup>37</sup>Cl)<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.61분, UV 순도 = 99%.

[1751]

실시예 64 - 2-[({3-아미노-7-브로모-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음 브로마이드의 합성



[1752]

2-(아미노메틸)-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음 하이드로브로마이드 브로마이드, 중간체 83 (388 mg, 0.950 mmol)을 DMF (2.5 ml) 중 7-브로모-2-(1H-이미다졸-1-카보닐)-5H-피롤로[2,3-6]파라진-3-아민, 중간체 164 (243 mg, 0.791 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN: H<sub>2</sub>O + 포름산으로 용리시켰다: 5%, 1.5 CV; 5-27%, 12 CV; 27-50%, 3 CV; 50-83%, 1.5 CV; 83-100%, 0.5 CV; 100%, 1 CV. 목적하는 분획을 합한 뒤, 진공에서 농축시켜 생성물을 황/오렌지색 고체로 수득하였다 (391 mg, 87%).

[1754]

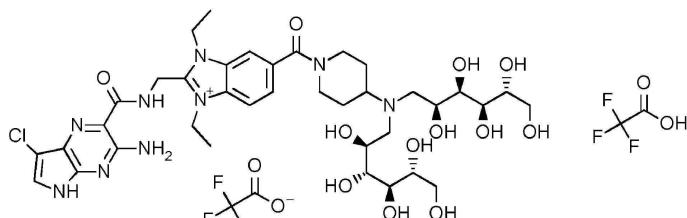
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.91 (s, 1H), 9.49 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.49 – 8.42 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 5.15 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.76 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.70 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.45 – 1.40 (m, 6H).

[1755]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 486 [M(<sup>79</sup>Br)<sup>+</sup>], 488 [M(<sup>81</sup>Br)<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.67분, UV 순도 = 100%.

[1756]

실시예 65 - 2-[({3-아미노-7-클로로-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(4-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}파페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



[1757]

DMF (2 ml) 중 2-[({3-아미노-7-클로로-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이음 클로라이드, 실시예 63 (92 mg, 0.19 mmol) 및 CDI (47 mg, 0.29 mmol)의 혼합물을 RT에서 1.5시간 동안 교반하였다. 추가의 CDI (40 mg, 0.25 mmol) 및 DMF (1 ml)를 첨가하고, 반응물을 RT에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 (2R,3R,4R,5S)-6-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실](파페리딘-4-일)아미노}헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드, 중간체 112 (145 mg, 0.289 mmol)에 첨가하고, DMF (0.5 ml)로 헹구었다. 생성된 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 5%, 1.5 CV; 5-32%, 28 CV; 52-100%, 2 CV; 100%, 2 CV. 목적하는 분획을 합한 뒤, 동결건조시켜 황/갈색 고체를 얻었다 (29 mg). 이렇게 얻은 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 컬럼을 다음 구배를 사용하여 (%MeCN, 컬럼 부피) MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 0%, 1.5 CV; 0-23%, 13 CV; 23-40%, 5 CV. 목적하는 분획을 합한 뒤, 동결건조시켜 황/오렌지색 고체를 수득하였다 (16 mg, 7.6%).

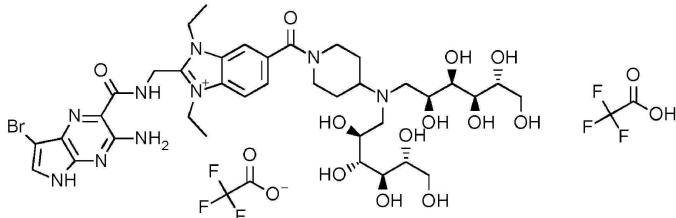
[1759]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.18 – 8.15 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.86 – 4.81 (m, 4H + HDO), 4.37 – 3.36 (m, 20H), 3.08 – 2.92 (m, 1H), 2.40 – 1.66 (m, 4H), 1.64 – 1.55 (m, 6H).

[1760]

LC/MS (시스템 C): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 852 [M(<sup>35</sup>Cl)<sup>+</sup>], 854 [M(<sup>37</sup>Cl)<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 0.99분, UV 순도 = 99%.

[1761] 실시예 66 - 2-[({3-아미노-7-브로모-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-(4-{비스[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노}파페리딘-1-카보닐)-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 트리플루오로아세트산 트리플루오로아세테이트의 합성



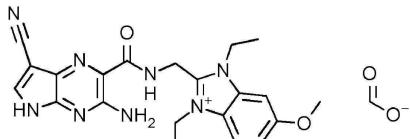
[1762]

[1763] DMF (2 mL) 중 2-[({3-아미노-7-브로모-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-6-카복시-1,3-디에틸-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 브로마이드, 실시예 64 (190 mg, 0.335 mmol) 및 CDI (81 mg, 0.50 mmol)의 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 CDI (60 mg, 0.37 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 (2R,3R,4R,5S)-6-[({(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실}아미노}파페리딘-4-일)헥산-1,2,3,4,5-펜톨 디하이드로클로라이드, 중간체 112 (90%, 224 mg, 0.402 mmol)에 첨가하고, DMF (1 mL)로 헹구었다. 생성된 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 조 물질을 C18 (30 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 두 배치로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA로 용리시켰다: 2%, 1.5 CV; 2-22%, 15 CV; 22-45%, 6 CV; 45-100%, 2 CV. 두 컬럼으로부터의 목적하는 분획을 합한 뒤, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (36 mg, 10%).

[1764] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.51 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.31 – 8.09 (m, 3H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 5.69 – 5.43 (m, 2H), 5.16 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.93 – 4.37 (m, 14H), 4.10 – 3.91 (m, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 3.75 – 3.56 (m, 6H), 3.53 – 3.40 (m, 8H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 2.26 – 1.55 (m, 4H), 1.47 – 1.41 (m, 6H).

[1765] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI<sup>+</sup>) = 896 [M(<sup>79</sup>Br)<sup>+</sup>], 898 [M(<sup>81</sup>Br)<sup>+</sup>], R<sub>t</sub> = 1.02분, UV 순도 = 100%.

[1766] 실시예 67 - 2-[({3-아미노-7-시아노-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-일}포름아미도)메틸]-1,3-디에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 포르메이트의 합성



[1767]

[1768] TFA (991 μL, 13.0 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 중 3-아미노-7-시아노-5-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-5H-피롤로[2,3-b]파라진-2-카복실레이트, 중간체 166 (150 mg, 0.43 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 4.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 뒤, 톤투엔과 공비시키고 (2×5 mL), 진공에서 건조시켜 적/오렌지색 고체를 얻었다 (114 mg). 얻은 고체의 일부 (83 mg)를 MeOH (3 mL)에 용해시켰다. NaOH 수용액 (5.0 M, 0.67 mL, 3.4 mmol)을 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 60 °C에서 1시간 동안 가열하고, 이어 80 °C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시킨 다음, 여과하였다. 고체를 수집하여 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 갈색 고체를 얻었다 (60 mg). 얻은 고체를 DMF (1 mL)에 용해시키고, CDI (78 mg, 0.48 mmol) 및 이미다졸 하이드로클로라이드 (25 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 10분 동안 교반하였다. 물 (3 mL)을 첨가한 다음, 반응물을 RT에서 5분 동안 교반하였다. 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척한 뒤, 진공에서 건조시켜 갈색 고체를 얻었다 (39 mg). 얻은 고체를 DMF (1 mL)에 용해시키고, 2-(아미노메틸)-1,3-디에틸-6-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-3-이움 요오다이드, 중간체 36 (45 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 2.5시간 동안 교반한 뒤, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 (12 g) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 다음 구배 (%MeCN, 컬럼 부피)를 사용하여 MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% TFA로 용리시켰다: 2%, 2 CV; 2-37%, 18 CV; 37-48%, 1 CV; 48-89%, 3 CV; 89-100%, 1 CV; 100% 2 CV. 목적하는 분획

을 합하고, 동결건조시켰다. 이렇게 얻은 물질을 분취용 HPLC (방법 A)로 추가 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 생성물을 황색 고체로 수득하였다 (3.5 mg, 1.7%).

[1769]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.41 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J$  = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 5.01 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 4.66 – 4.56 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 1.38 – 1.28 (m, 6H).

[1770] LC/MS (시스템 C): m/z (ESI $^+$ ) = 419 [M $^+$ ],  $R_t$  = 1.85분, UV 순도 = 99%.

### C. 생물학적 실시예

#### 실시예 68 - 인간 기관지 상피 세포에서 ENaC 차단제 효능을 결정하기 위한 단락 전류 분석

##### 세포 배양

인간 기관지 상피 세포 (HBEC) (Lonza, UK)를 쿠트 등에 의해 기술된 방법 [ Coote et al., (2008)]의 변형을 이용하여 배양하였다. 세포를 플라스틱 T-75 플라스크에 파종하고 소 뇌하수체 추출물 (52 ng/mL), 하이드로코르티손 (0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 인간 재조합 상피 성장 인자 (0.5 ng/mL), 에피네프린 (0.5 ng/mL), 트랜스페린 (10 ng/mL), 인슐린 (5 ng/mL), 레티노산 (0.1 ng/mL), 트리요오도티로닌 (6.5 ng/mL), 젠타마이신 (50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 및 암포테리신-B (50 ng/mL)를 보충한 기관지 상피 세포 성장 배지 (BEGM)(Lonza, UK)에서 증식시켰다. 세포가 90% 융합될 때까지 48시간마다 배지를 교환하였다. 그 다음에, 세포를 상기와 동일한 보충제를 함유하지만 트리요오도티로닌을 함유하지 않고 최종 레티노산 (α11-트랜스 레티노산; Sigma-Aldrich, UK) 농도가 50 nM인 BGEM 중에 50% DMEM을 함유하는 분화 배지에서 폴리카보네이트 Snapwell™ 인서트 (Costar, UK) 상에 계대시키고 파종하였다 ( $8.25 \times 10^5$  세포/인서트). 세포를 배양 첫 7일 동안 잠긴 채로 유지한 후, 나머지 배양 기간 동안에 상부 공기 계면에 노출시켰다. ALI를 수립한 첫째 날에서부터 HBEC에 젠타마이신 (50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 및 암포테리신 B (50 ng/mL)와 함께 2% Ultroser G (Pall BioSeptra, France)를 함유한 DMEM:HAMS F-12 (1:1) 배지를 공급하였다. 이 세포를 ALI 수립 후 14일에서 21일 사이에서의 단락 전류 분석에 사용하였다. 모든 배양 단계에서, 세포는 공기 배양기에서 37 °C에서 5% CO<sub>2</sub>로 유지하였다.

##### 단락 전류 (ISC) 측정

[1776] 스냅웰 (Snapwell) 인서트를 Costar 수직 확산 챔버 (Costar, UK)에 장착하고 120 NaCl, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 3.3 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.8 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1.2 CaCl<sub>2</sub>, 1.2 MgCl<sub>2</sub> 및 10 글루코스를 (mM로) 함유한 37 °C로 유지되는 연속 가스식 링거 용액 (O<sub>2</sub> 중 5% CO<sub>2</sub>, pH 7.4)으로 세척하였다. 용액의 삼투압은 사용된 모든 생리 식염수에 대해 항상 280 내지 300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O 사이였다. 세포를 0 mV로 전압 고정하였다 (모델 EVC4000, WPI). 30초 간격으로 2 mV 펄스를 인가하고 옴 법칙에 따라 상피 저항 (RT)을 계산하여 RT를 측정하였다. 데이터를 PowerLab 워크스테이션 (ADI Instruments, UK)을 사용하여 기록하였다.

[1777] ENaC 차단제 화합물을 1000배 스톡 용액 (DMSO에서 제조됨)에서부터 심첨부 실에 첨가하여 기저 ISC의 억제에 관한 누적 농도 반응을 달성하였다. 농도 반응 완료 시에, 최대 초과 농도의 아밀로라이드 (10  $\mu\text{M}$ )를 첨가하였다. GraphPad Prism v6.05를 사용하여 총 아밀로라이드-민감성 ISC의 50% 억제를 유도한 시험 화합물의 농도 (IC<sub>50</sub>)를 계산하였다. 결과를 표 2에 나타내었고, 이로부터 본 발명의 화합물이 ENaC 억제 활성을 가짐을 알 수 있다.

[1778]

[표 2]

실시예 번호	평균 .ENaC IC <sub>50</sub> (nM) Avg
1	33
2	43
3	19
4	8
5	9
6	5
7	3
8	9
9	48
10	199
11	22
12	5
13	4
14	11
15	198
16	10
17	15
18	5450
19	8
20	4
21	2
22	8
23	4
24	6
25	2
26	1
27	14
28	7
29	5
30	6
31	1
32	3
33	3
34	160
35	5
36	3

[1779]

실시예 번호	평균 .ENaC IC <sub>50</sub> (nM) Avg
37	NR
38	9
39	15
40	7
41	11
42	10
43	51
44	21
45	14
46	8
47	5
48	18
49	7
50	35
51	38
52	69
53	202
54	49
55	78
56	15
57	36
58	78
59	171
60	22
61	43
62	24
63	133
64	244
65	49
66	199
67	54

NR - 기록되지 않음

[1780]

## [1781] 실시예 69 - 기관지 폐포세척 (BAL) 절차

5% 엑스트로오스 중의 ENaC 억제제 0.1 mg/mL 용액을 체중 225~250 g의 랫트에 기관 내 투여하였다. 1 mL/Kg의 부피가 사용되었다. 6시간 후, 폐를 3×4 mL의 멸균 염수로 세척하였다. 이어서 1 mL 분취량을 즉시 동결시켰다. 폐를 절제하여 무게를 재고 즉시 동결시켰다. LC/MS/MS 생체 분석을 사용하여 BAL 및 폐 조직에서의 화합물 수준을 결정하였다.

그 결과가 표 3에 나타나 있고, 투여 6시간 후 상당량의 본 발명의 화합물이 폐에 잔존함이 입증되었다.

[표 3]

실시예 번호	6시간에 BAL (ng/mL)
50	260
52	302
54	139
55	284
56	283
57	283
58	256
59	197
60	176
61	167
62	140

[1785]

## [1786] 실시예 70 - 양의 점액섬모 제거율 (MCC)

의식이 있는 양에서 이전에 기술된 바와 같이 MCC를 측정하였다 (Coote et al., 2009; Hirsh et al., 2008). 간단히 설명하면, 성체 암컷 양 (25~45 kg)을 개량 카트 내의 특수 보디 하네스에서 직립 자세로 제자하였다. 동물의 머리를 고정시키고, 2% 리도카인으로 비강을 통한 국소 마취를 유도한 후, 동물에 표준 기관 내 튜브 (직경 7.5 mm, Mallinckrodt, St. Louis, MO)를 비강 삽관하였다. 시험 화합물 및 비히클을 3 mL의 부피로 기관 내 튜브를 통해 분무 수용액으로 전달하였다. 모든 에어로졸은 대략 1.1  $\mu\text{m}$ 의 공기 역학적 질량 중앙 직경 (MMAD)을 갖는 소적을 생성하는 Raindrop Nebulizer (Nellcor Puritan Bennett, Carlsbad, CA)를 사용하여 생성되었다. 분무기 출구를 한쪽 단부가 인공호흡기 (Harvard Apparatus Inc., Holliston, MA)에 부착된 T-피스에 연결하였다. 1:1의 흡기/호기 비율과 분당 20회 호흡률로 설정된 인공호흡기의 흡기 사이클 시작시에 시스템을 1초간 활성화시켰다. 에어로졸화된 테크네튬 표지 황 콜로이드 ( $99\text{mTc-SC}$ )를 사용하여 MCC에 대한 다양한 용량의 시험 화합물 또는 대조군의 효과를 측정하였다. 총 2 mL 부피 멸균 염수 중 약 20 밀리퀴리의  $99\text{mTc-SC}$ 를 분무기에 넣었다. 1회 호흡량 500 mL를 사용하여 3분 동안  $99\text{mTc-SC}$ 를 전달하였다. 컴퓨터와 통합된 감마 카메라 (Dyna Cam, Picker Corp., Northford, CT)를 사용하여 2시간에 걸쳐  $99\text{mTc-SC}$ 의 제거율을 기록하고 분석하였다.  $99\text{mTc-SC}$  분무 후, 동물에서 즉시 관상 기관을 제거하고 자연스러운 직립 위치에서 이미지 필드가 동물의 척수에 수직이 되도록 감마 카메라 아래에 두었다. 기준 이미지를 획득한 후, 첫 시간 동안 5분 간격으로 2시간에 걸쳐, 그리고 나서 다음 시간 동안 매 15분 마다 연속 이미지를 얻었다. 모든 이미지를 얻은 다음 분석을 위해 컴퓨터에 저장하였다. 동물의 오른쪽 폐에 상응하는 이미지에서 '관심 영역'을 추적하고 계수를 기록하였다. 상응하는 이미지가 위에 겹쳐지고 계수는 삼킨 방사성 표지된 점액에 의해 영향을 받을 수 있기 때문에 왼쪽 폐는 분석에서 제외되었다. 계수를 붕괴에 대해 보정하고 기준 이미지에 대한 제거된 방사능의 백분율 (제거된 %)로 표시하였다. 방사성에어로졸 투여 후 60분과 120분 모두에서  $99\text{mTc-SC}$ 의 제거율 차이를 비교하였다.

[1788] 결과가 도 1 내지 13에 도시되었으며, 이 도면들은 모두 시험한 모든 화합물에 대해서 시험 화합물 투여 4시간 후, 120분의 기간에 걸쳐 제거된  $99\text{mTc-SC}$ 의 양(amount)이 양(sheep)을 물로 처리하였을 때 제거된 양(amount)과 비교하여 유의적으로 증가하였음을 나타내었다. 실시예 50의 화합물에 대해 반복 투여를 수행하였다. 이 경우에는 화합물이 1일 2회 (BiD) 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 12시간 간격으로 총 7회 용량 (즉, 3.5일에 걸쳐)이 투여되었다. 시험 화합물의 최종 용량을 투여하고 4시간 후, 120 분간에 걸쳐 제거된  $99\text{mTc-SC}$ 의 양의 측정을 시작하였다. 결과는 도 3B에 도시되었으며, 13  $\mu\text{g}/\text{kg}$  단일 용량, 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BiD 용량 및 단일 용량의 물이 비교되었다.

[1789] 상술된 양의 점액섬모 제거 모델은 점액의 제거율을 연구하기 위한 모델이며, 따라서 폐에서 점액 증가를 특징으로 하는 질환 및 병태, 예를 들어 낭포성 섬유증, 만성 기관지염, 기관지 확장증, 중증 천식 및 원발성 섬모운동 이상증에서 시험 화합물의 유효성에 대한 모델이다. 따라서, 도 1 내지 13에 제시된 결과는 시험된 화합물

이 상기 유형의 병태뿐만 아니라 ENaC에 의해 매개되는 다른 질환 및 병태의 치료에도 유용할 수 있음을 나타낸다.

[1790] 본 발명자들은 또한 상기 모델에서 본 발명의 특정 화합물을, 피롤로피라진 부분이 전술한 바와 같이 대부분의 선행 기술 화합물에서 나타나는 통상적인 6-클로로-3,5-디아미노피라진 부분으로 대체되었지만 다른 것은 구조적으로 동일한 화합물과 비교하였다. 이로부터 화학식 (I)의 시험 화합물이 양의 MCC 모델에서 상응하는 6-클로로-3,5-디아미노피라진 화합물과 비교하여 점액섬모 제거에 유의적인 증가를 나타내었음을 알 수 있었다. 이는 본 발명의 화합물이 선행 기술의 화합물과 비교하여 생체 내에서 우수한 활성을 가짐을 보여주는 것이다.

[1791]

#### 참고 문헌

- App EM, King M, Helfesrieder R, Köhler D and Matthys H. Acute and long-term amiloride inhalation in cystic fibrosis lung disease. A rational approach to cystic fibrosis therapy. Am Rev Respir Dis., 1990, 141(3):605-12.
- Botero-Velez M, Curtis JJ and Warnock DG. Brief report: Liddle's syndrome revisited--a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. N Engl J Med., 1994, 330(3):178-81.
- Boucher RC. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. J Intern Med., 2007, 261(1):5-16.
- Bowler IM, Kelman B, Worthington D, Littlewood JM, Watson A, Conway SP, Smye SW, James SL and Sheldon TA. Nebulised amiloride in respiratory exacerbations of cystic fibrosis: a randomised controlled trial. Arch Dis Child., 1995, 73(5):427-30.
- Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rösler A, Mathew PM, Hanukoglu I, Schild L, Lu Y, Shimkets RA, Nelson-Williams C, Rossier BC and Lifton RP. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. Nat Genet., 1996, 12(3):248-53.
- Coote K, Atherton-Watson HC, Sugar R, Young A, MacKenzie-Beevor A, Gosling M, Bhalay G, Bloomfield G, Dunstan A, Bridges RJ, Sabater JR, Abraham WM, Tully D, Pacoma R, Schumacher A, Harris J, Danahay H. Camostat attenuates airway epithelial sodium channel function in vivo through the inhibition of a channel-activating protease. J Pharmacol Exp Ther. 2009 May;329(2):764-74.
- Coote KJ, Atherton H, Young A, Sugar R, Burrows R, Smith NJ, Schlaepi JM, Groot-Kormelink PJ, Gosling M, Danahay H. The guinea-pig tracheal potential difference as an in vivo model for the study of epithelial sodium channel function in the airways. Br J Pharmacol. 2008 Dec;155(7):1025-33.
- Fajac I, Hubert D, Guillemot D, Honoré I, Bienvenu T, Volter F, Dall'Ava-Santucci J and Dusser DJ. Nasal airway ion transport is linked to the cystic fibrosis phenotype in adult patients. Thorax, 2004, 59(11):971-6.
- Frateschi S, Charles R-P, Hummeler E. The Epithelial Sodium Channel ENaC and its Regulators in the Epidermal Permeability Barrier Function. The Open Dermatology Journal, 2010, 4: 27-35.
- Graham A, Hasani A, Alton EW, Martin GP, Marriott C, Hodson ME, Clarke SW and Geddes DM. No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis. Eur Respir J., 1993, 6(9):1243-8.
- Hirsh AJ, Zhang J, Zamurs A, Fleegle J, Thelin WR, Caldwell RA, Sabater JR, Abraham WM, Donowitz M, Cha B, Johnson KB, St George JA, Johnson MR, Boucher RC. Pharmacological properties of N-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)-N'-4-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]butyl-guanidine methanesulfonate (552-02), a novel epithelial

[1792]

sodium channel blocker with potential clinical efficacy for cystic fibrosis lung disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Apr;325(1):77-88.

Kellenberger S and Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev.*, 2002 82(3):735-67.

Kerem E, Bistritzer T, Hanukoglu A, Hofmann T, Zhou Z, Bennett W, MacLaughlin E, Barker P, Nash M, Quittell L, Boucher R and Knowles MR. Pulmonary epithelial sodium-channel dysfunction and excess airway liquid in pseudohypoaldosteronism. *N Engl J Med.*, 1999, 341(3):156-62.

Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, Fischer N, Gatzky JT and Boucher RC. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science*, 1983, 221(4615):1067-70.

Knowles MR, Church NL, Waltner WE, Yankaskas JR, Gilligan P, King M, Edwards LJ, Helms RW and Boucher RC. A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med.*, 1990, 322(17):1189-94.

Leal T, Fajac I, Wallace HL, Lebecque P, Lebacq J, Hubert D, Dall'Ava J, Dusser D, Ganesan AP, Knoop C, Cumps J, Wallemacq P and Southern KW. Airway ion transport impacts on disease presentation and severity in cystic fibrosis. *Clin Biochem.*, 2008, 41(10-11):764-72.

Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW and Boucher RC. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*, 1998, 95(7):1005-15.

Middleton PG, Geddes DM and Alton EW. Effect of amiloride and saline on nasal mucociliary clearance and potential difference in cystic fibrosis and normal subjects. *Thorax*, 1993, 48(8):812-6.

Noone PG, Regnis JA, Liu X, Brouwer KL, Robinson M, Edwards L and Knowles MR. Airway deposition and clearance and systemic pharmacokinetics of amiloride following aerosolization with an ultrasonic nebulizer to normal airways. *Chest*, 1997, 112(5):1283-90.

Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med.*, 2000, 109(4):307-14.

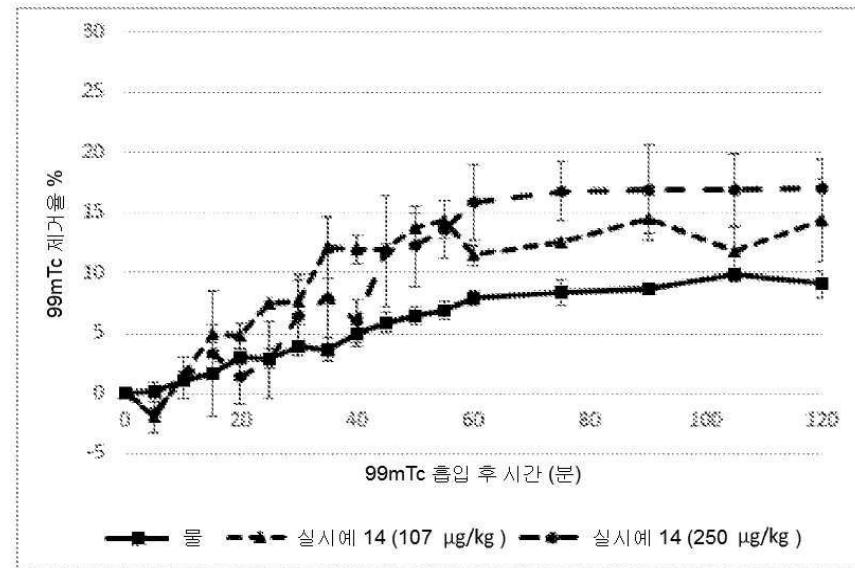
Pons G, Marchand MC, d'Athis P, Sauvage E, Foucard C, Chaumet-Riffaud P, Sautgeau A, Navarro J and Lenoir G. French multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial on nebulized amiloride in cystic fibrosis patients. The Amiloride-AFLM Collaborative Study Group. *Pediatr Pulmonol.*, 2000, 30(1):25-31.

Thelin WR, Johnson MR, Hirsh AJ, Kublin CL, Zoukhri D. Effect of Topically Applied Epithelial Sodium Channel Inhibitors on Tear Production in Normal Mice and in Mice with Induced Tear Deficiency. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(4):433-438.

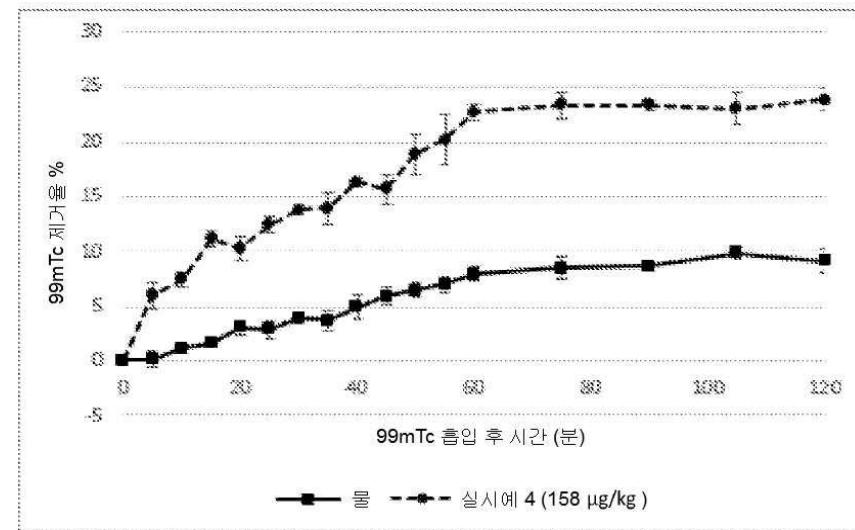
[1793]

## 도면

### 도면1

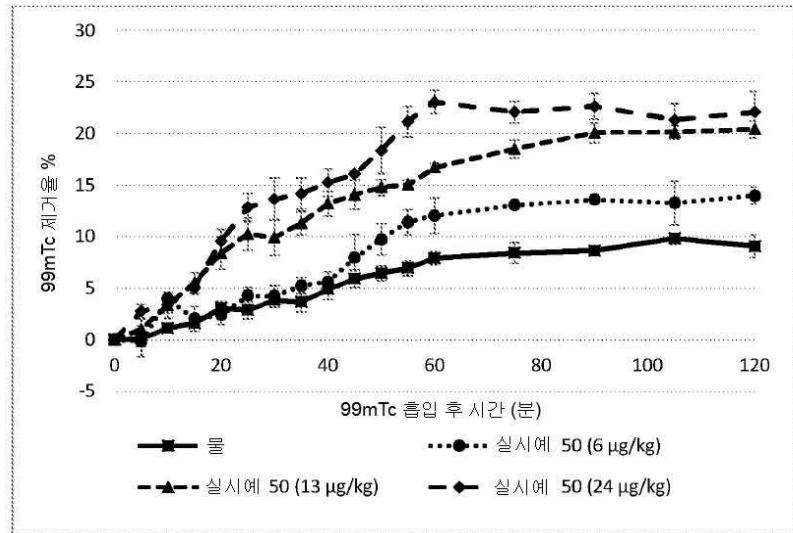


### 도면2

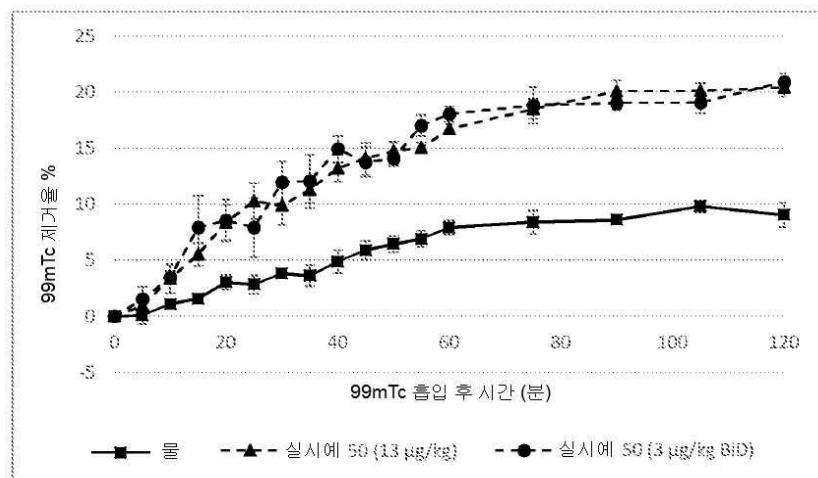


## 도면3

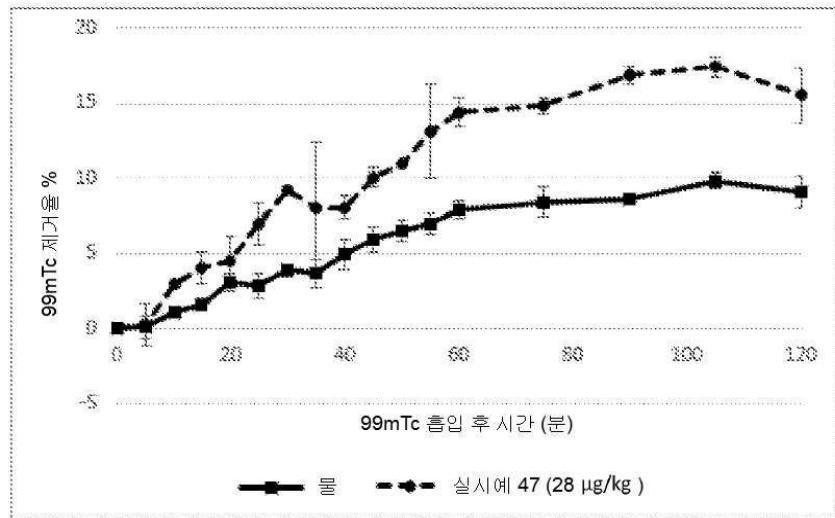
A.



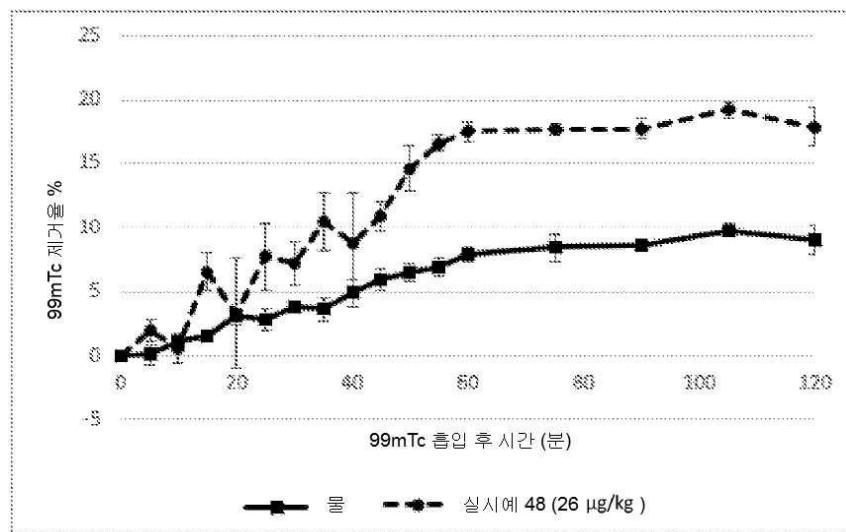
B.



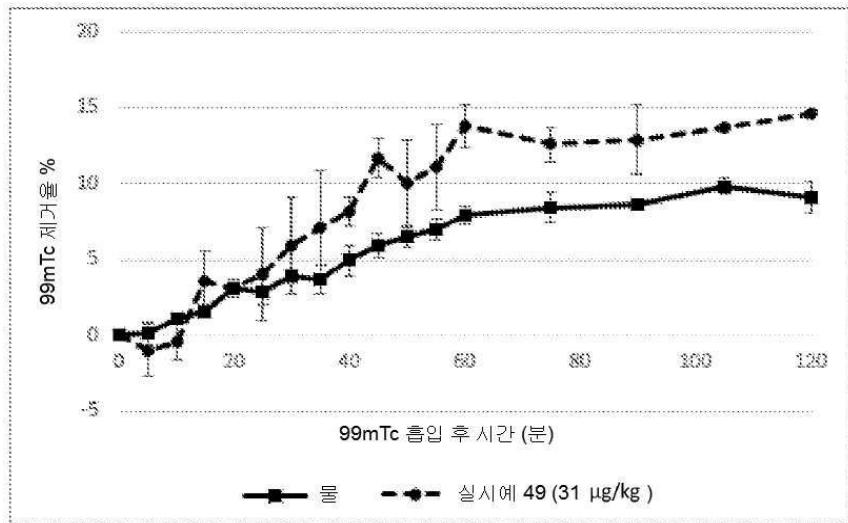
## 도면4



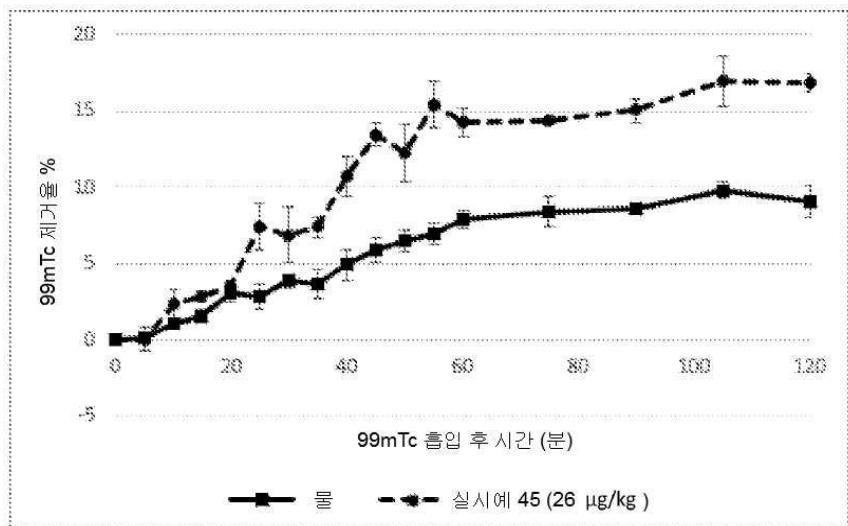
## 도면5



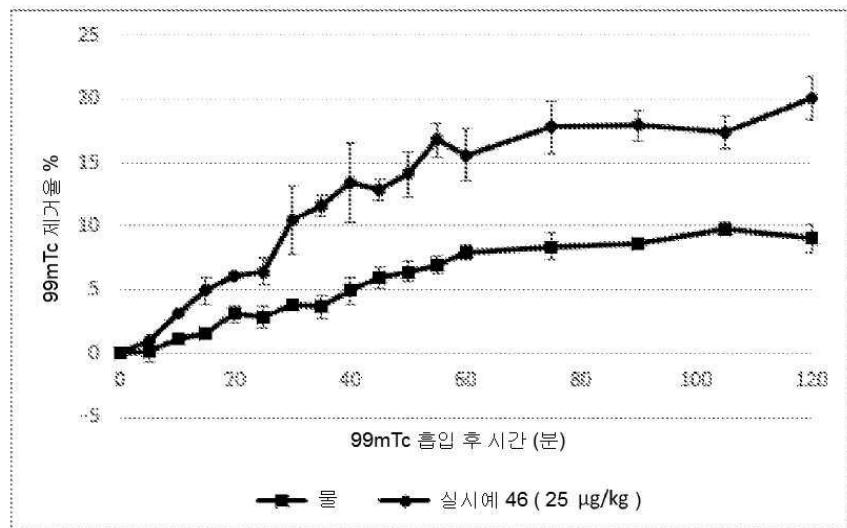
도면6



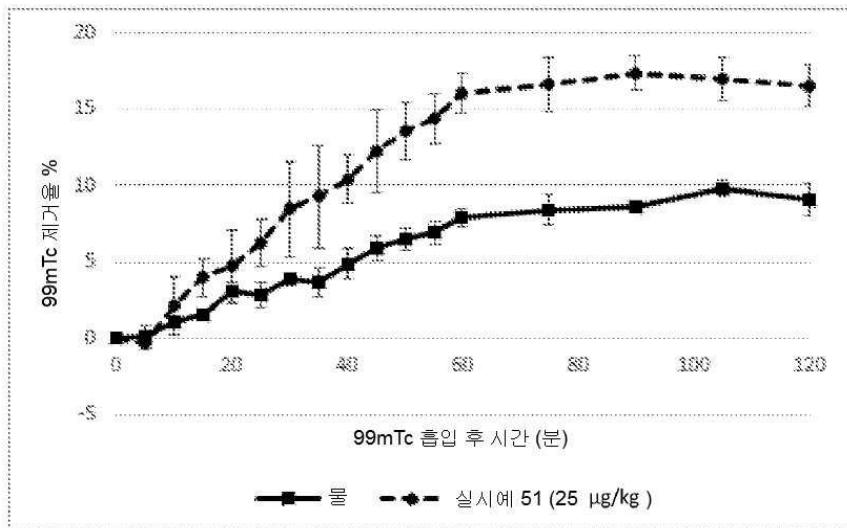
도면7



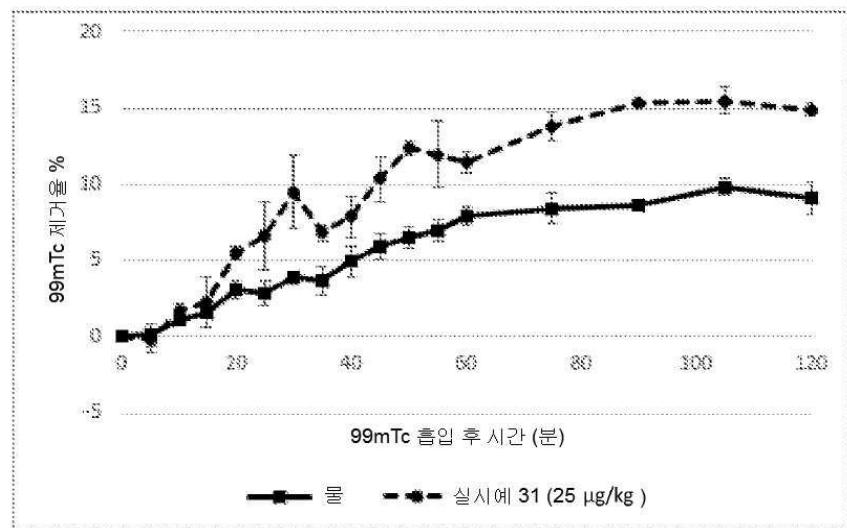
도면8



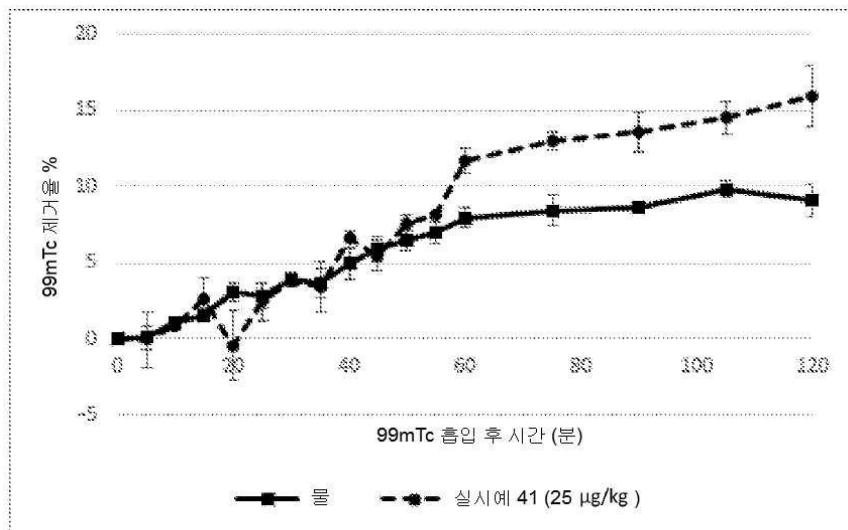
도면9



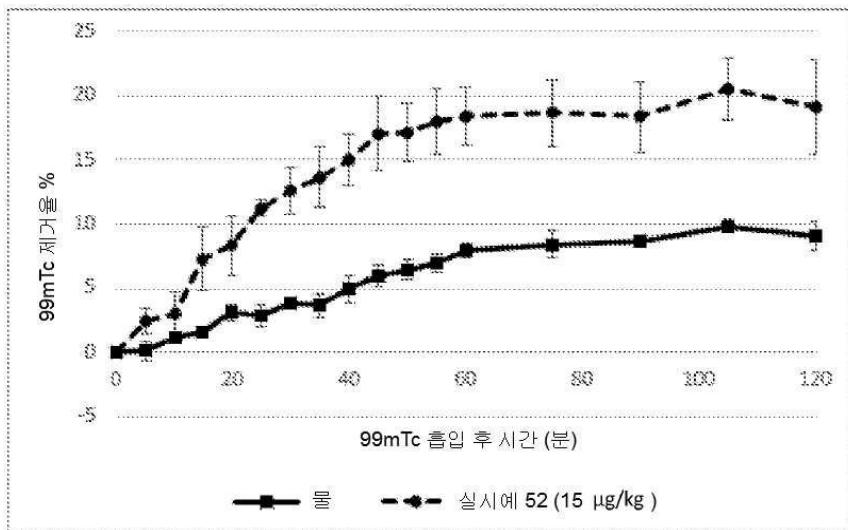
도면10



도면11



도면12



도면13

