



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0132041
(43) 공개일자 2016년11월16일

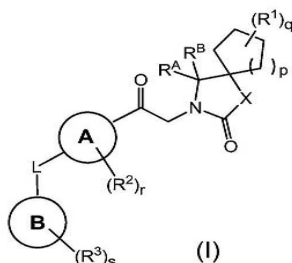
- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 235/06</i> (2006.01) <i>A61K 31/4164</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/4178</i> (2006.01) <i>A61K 31/422</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/427</i> (2006.01) <i>A61K 31/437</i> (2006.01)
 <i>C07D 235/26</i> (2006.01) <i>C07D 263/52</i> (2006.01)
 <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>C07D 403/14</i> (2006.01)
 <i>C07D 413/14</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 235/06</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/4164</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7027045
 (22) 출원일자(국제) 2015년03월16일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년09월29일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2015/001454
 (87) 국제공개번호 WO 2015/136947
 국제공개일자 2015년09월17일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/953,521 2014년03월14일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 라퀼리아 파마 인코포레이티드
 일본 아이치 4500003 나고야시 나카무라구
 1-21-19 메이에키 미나미</p> <p>(72) 발명자
 시시도 유지
 일본 450-0003 아이치켄 나고야시 나카무라구 메
 이에키 미나미 1-21-19 라퀼리아 파마 인코포레이
 티드 내</p> <p>오미 마사시
 일본 450-0003 아이치켄 나고야시 나카무라구 메
 이에키 미나미 1-21-19 라퀼리아 파마 인코포레이
 티드 내</p> <p>안도 가즈오
 일본 450-0003 아이치켄 나고야시 나카무라구 메
 이에키 미나미 1-21-19 라퀼리아 파마 인코포레이
 티드 내</p> <p>(74) 대리인
 특허법인에이아이피</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **TRPM8 길항제로 사용되는 아자스피로 유도체**

(57) 요약

본 발명은 식 (I)의 아자스피로 유도체 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그, 이들을 조제하는 방법, 이들을 함유하는 의약조성물 및 각종 TRPM8 수용체 매개성 질병의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/4178 (2013.01)
A61K 31/422 (2013.01)
A61K 31/427 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
C07D 235/26 (2013.01)
C07D 263/52 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)

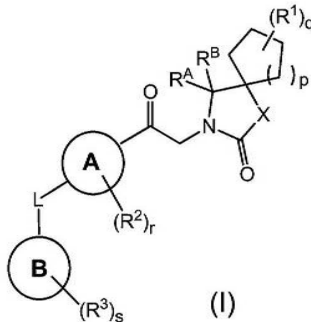
명세서

청구범위

청구항 1

하기 식 (1)의 화합물에 있어서,

[화합식 1]



A는 아릴 및 헤테로아릴이고,

B는 아릴 및 헤테로아릴이고,

L은 화학결합, 산소, 유황, -NR⁴-, -(CR^CR^D)_t-, -O(CR^CR^D)_t-, -(CR^CR^D)_tO-, -N(R⁴)(CR^CR^D)_t-, -(CR^CR^D)_tN(R⁴)-, -N(R⁴)(CR^CR^D)_tO- 및 -O(CR^CR^D)_tN(R⁴)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

X는 -CH₂-, 산소, 유황 및 NH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

R^A 및 R^B는 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) (C₁-C₁₀)알킬, (4) (C₃-C₁₀)시클로알킬 및 (5) (C₁-C₁₀)할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 혹은 R^A는 R^B 옥소기(=O)를 형성해도 좋고, 혹은 R^A 및 R^B는 산소, 유황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 함유하는 3~8원환을 형성해도 좋고, 상기 환은 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 히드록시, (4) (C₁-C₁₀)알킬, (5) (C₃-C₁₀)시클로알킬, (6) (C₁-C₁₀)할로알킬, (7) (C₁-C₁₀)알콕시 및 (8) (C₁-C₁₀)할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1~6개의 치환기로 필요에 따라 치환되고,

R^C 및 R^D는 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) (C₁-C₁₀)알킬, (4) (C₃-C₁₀)시클로알킬 및 (5) (C₁-C₁₀)할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 혹은 R^C 및 R^D는 산소, 유황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 함유하는 3~8원환을 형성해도 좋고, 상기 환은 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 히드록시, (4) (C₁-C₁₀)알킬, (5) (C₃-C₁₀)시클로알킬, (6) (C₁-C₁₀)할로알킬, (7) (C₁-C₁₀)알콕시 및 (8) (C₁-C₁₀)할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1~6개의 치환기로 필요에 따라 치환되고,

R¹은 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 아미노, (4) 시아노, (5) 히드록실, (6) (C₁-C₁₀)알킬, (7) (C₃-C₁₀)시클로알킬, (8) (C₁-C₁₀)할로알킬, (9) (C₁-C₁₀)알콕시 및 (10) (C₁-C₁₀)할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 동일 탄소 혹은 상이한 탄소 상의 2개의 R₁은 산소, 유황 및 질소로부터 선택된 원자를 함유하는 3~8원환을 형성해도 좋고, 상기 환은 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 히드록시, (4) (C₁-C₁₀)알킬, (5) (C₃-C₁₀)시클로알킬, (6) (C₁-C₁₀)할로알킬, (7) (C₁-C₁₀)알콕시 및 (8) (C₁-C₁₀)할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1~6개의 치환기로 필요에 따라 치환되고,

R²는 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 아미노, (4) -NH(C₁-C₆)알킬, (5) -N[(C₁-C₆)알킬]₂ (알킬은 동일 또는 상이

함), (6) 시아노, (7) 히드록실, (8) 니트로, (9) (C₁-C₆)알킬티오, (10) (C₁-C₁₀)알킬, (11) (C₃-C₁₀)시클로알킬, (12) (C₁-C₁₀)알콕시, (13) (C₁-C₁₀)할로알킬 및 (14) (C₁-C₁₀)할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

R³은 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 시아노, (4) 니트로, (5) 히드록실, (6) (C₁-C₆)알킬티오, (7) (C₁-C₆)알킬술포닐, (8) (C₁-C₆)알킬술포닐, (9) -NR⁵R⁶, (10) -C(=O)NR⁵R⁶, (11) 트리(C₁-C₆)알킬실릴, (12) (C₁-C₁₀)알킬, (13) (C₃-C₁₀)시클로알킬, (14) (C₁-C₆)알콕시(C₀-C₆)알킬, (15) (C₃-C₁₀)시클로알콕시, (16) -C(=O)(C₁-C₆)알킬, (17) -C(=O)O(C₁-C₆)알킬 및 (18) -C(=O)OH 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기한 (C₁-C₁₀)알킬, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₁-C₆)알콕시(C₀-C₆)알킬 및 (C₃-C₁₀)시클로알콕시는 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 히드록실, (4) 시아노, (5) (C₃-C₁₀)시클로알킬, (6) (C₁-C₁₀)할로알킬, (7) (C₁-C₁₀)알콕시, (8) (C₁-C₁₀)할로알콕시 및 (9) -NR⁶R⁵로부터 독립적으로 선택된 1~6개의 치환기로 필요에 따라 치환되고,

여기서 R⁵ 및 R⁶은 이들이 결합해 있는 질소원자와 함께, 산소, 유황 및 질소로부터 선택된 원자를 함유하는 3원 환~10원환을 형성해도 좋고, 상기 환은 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 히드록시, (4) (C₁-C₁₀)알킬, (5) (C₃-C₁₀)시클로알킬, (6) (C₁-C₁₀)할로알킬, (7) (C₁-C₁₀)알콕시 및 (8) (C₁-C₁₀)할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1~6개의 치환기로 필요에 따라 치환되고,

R⁴, R⁵ 및 R⁶은 (1) 수소, (2) (C₁-C₁₀)알킬, (3) (C₃-C₁₀)시클로알킬, (4) (C₁-C₁₀)할로알킬, (5) 히드록실(C₁-C₁₀)알킬, (6) (C₁-C₁₀)알콕시(C₁-C₁₀)알킬, (7) H₂N-(C₁-C₁₀)알킬, (8) [(C₁-C₁₀)알킬]NH-(C₁-C₁₀)알킬, (9) [(C₁-C₁₀)알킬]₂N-(C₁-C₁₀)알킬, (10) (C₁-C₁₀)알킬카르보닐 및 (11) (C₁-C₁₀)알킬술포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고

p는 1, 2, 3 또는 4이고,

q는 1, 2, 3 또는 4이며, q가 2 이상일 경우 R¹은 동일하거나 상이하고,

r은 1, 2, 3 또는 4이며, r이 2 이상일 경우 R²은 동일하거나 상이하고,

s는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이며, s가 2 이상일 경우 R³은 동일하거나 상이하고,

t는 1, 2 또는 3이며, t가 2 이상일 경우 R^c 및 R^d는 동일하거나 상이한 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

A는 6원 아릴 또는 5~6원 헤테로아릴인 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서,

A는 벤젠, 피리딘, 피리다진, 피라진, 피리미딘, 트리아진, 티오펜, 푸란, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸 및 트리아졸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그.

청구항 4

청구항 1~3 중 어느 한 항에 있어서,

3-(2-(2,5-디메틸-1-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1H-피롤-3-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(2,5-디메틸-1-페닐-1H-이미다졸-4-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

6-(4-(2-(2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)피콜리노니트릴;

3-(2-(1-(3-클로로페닐)-2,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(1-(3-플루오로페닐)-2,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(1,4-디메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(6-메틸피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

6-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)피콜리노니트릴;

8,8-디플루오로-3-(2-(2'-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(3-메틸피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(2,5-디메틸-1-페닐-1H-이미다졸-4-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-(히드록시메틸)피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(4-(히드록시메틸)피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(2,5-디메틸-1-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1H-피롤-3-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(5-(2-(히드록시메틸)페닐)-4-메틸티오펜-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(3-(히드록시메틸)피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(1,4-디메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(4-메틸피리다진-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)피라진-2-카르보니트릴;

3-(2-(1,4-디메틸-5-페닐-1H-피롤-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(3-(히드록시메틸)피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(6-(메틸(피리딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)피콜리노니트릴;

8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(퀴놀린-8-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(1H-인돌-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(퀴놀린-2-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(이소퀴놀린-8-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(이소퀴놀린-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(푸로[3,2-c]피리딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(6-(메틸(피리딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(6-(메틸(페닐)아미노)피리딘-3-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)이소니코티노니트릴;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-메톡시피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(4-메톡시피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(2-옥소인돌린-4-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(3-클로로피리딘-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(1H-인다졸-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(6-(1H-인다졸-4-일)피리딘-3-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(5-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-1,3-디메틸-1H-피롤-2-일)벤조니트릴;

3-(2-(4-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(3-플루오로-4-(퀴놀린-8-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(5-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-1-메틸-1H-피롤-2-일)벤조니트릴;

3-(5-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-3-메틸티오펜-2-일)벤조니트릴;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-(2-히드록시에톡시)피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(5-(3-클로로페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(5-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-1,3-디메틸-1H-피롤-2-일)벤즈아미드;

8,8-디플루오로-3-(2-(5-(2-플루오로페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(1H-인다졸-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(피리딘-2-일록시)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(5-(3,5-디플루오로페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(2'-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(6-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)피리딘-3-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(3-(2-히드록시에톡시)피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(프탈라진-1-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-4-메틸티아졸-5-일)벤조니트릴;

3-(2-(1,4-디메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-1,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴;

8,8-디플루오로-3-(2-(5-(이소퀴놀린-8-일)-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(5-(2-(히드록시메틸)페닐)-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-(히드록시메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-1,3-디메틸-1H-피롤-2-일)벤조니트릴;

3-(2-(5-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피라진-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(2,7-나프티리딘-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로

[4.5] 데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(5-(2-(히드록시메틸)페닐)피라진-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)피라진-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

3-(5-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-3-일)아세틸)-2,4-디메틸티오펜-3-일)벤즈아미드;

3-(2-(5-(3,5-디플루오로페닐)-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(피리다진-3-일록시)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(2-옥소-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-3(2H)-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

3-(2-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4-메틸티아졸-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

4'-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-3-일)아세틸)-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-2-카르보니트릴;

2-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-3-일)아세틸)페녹시)니코티노니트릴;

3-(2-(4-((3-클로로피리딘-2-일)옥시)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(3-(히드록시메틸)피리딘-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

3-(2-(2'-(아미노메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(6-(퀴놀린-8-일)피리딘-3-일)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(5-(2-메틸피리딘-3-일)피라진-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(2,7-나프티리딘-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1-옥사-3-아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-3-일)아세틸)페닐)-2-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-카르보니트릴;

8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(2,5-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(5-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피라진-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-메톡시-5-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(5-메틸-2-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

3-(2-(4-(2-(디플루오로메틸)-5-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(5-메틸-2-옥소-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-3(2H)-일)페닐)-2-옥소에틸)1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

6-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페녹시)피콜리노니트릴;
 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(5-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(3-메톡시피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
 3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-3-플루오로페닐)피라진-2-카르보니트릴;
 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
 8,8-디플루오로-3-(2-(2'-(2-히드록시에틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
 2-(4'-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-[1,1'-비페닐]-2-일)아세트니트릴;
 3-(2-(4-(1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(4-메틸피리다진-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
 3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페녹시)피리다진-4-카르보니트릴;
 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-(히드록시메틸)-5-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
 4-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)니코티노니트릴;
 8,8-디플루오로-3-(2-(2-플루오로-4-(4-메틸피리다진-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
 8,8-디플루오로-3-(2-(2-플루오로-4-(3-(히드록시메틸)피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
 2-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)니코티노니트릴로부터 선택된 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그.

청구항 5

청구항 1~4 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그의, TRPM8수용체 길항활성 매개질환 또는 질병을 치료하는 약제 제조에서의 용도.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

상기 질환 또는 질병은, 만성통증; 저온 이질통 및 당뇨병성 신경병증을 포함하는 신경병증성 통증; 수술후통증; 골관절염; 류마티스 관절통; 암성통증; 신경통; 신경장애; 통각과민; 치아과민증; 신경손상; 편두통; 군발성 및 긴장성 두통증후군; 허혈; 과민성 대장증후군; 레이노 증후군; 신경변성; 섬유근육통; 뇌졸중; 가려움증; 불안신경증 및 우울증을 포함하는 정신질환; 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환을 포함하는 염증성질환; COPD 및 폐성 고혈압을 포함하는 기도질환; 기타 스트레스관련질환을 포함하는 불안장애; 배뇨근 과활동 또는 과민성 방광증후군, 요실금, 신경성 배뇨근 과활동 또는 신경성 배뇨근 반사항진증, 특발성 배뇨근 과활동 또는 특발성 배뇨근 불안정증, 양성전립선비대증, 하부요로증상을 포함하는 비뇨기질환 또는 질병, 혹은 이들의 조합을 포함하는 염증, 통증 및 비뇨기질환 또는 질병 중 1종 이상인, 용도.

청구항 7

인간을 포함하는 포유류 피험체의 TRPM8수용체 길항활성 매개질환 또는 질병을 치료하는 방법에 있어서,

청구항 1~4 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그의 치료유효량을 상기 치료를 요하는 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서,

상기 질환 또는 질병은, 만성통증; 저온 이질통 및 당뇨병성 신경병증을 포함하는 신경병증성 통증; 수술후통증; 골관절염; 류마티스 관절통; 암성통증; 신경통; 신경장애; 통각과민; 치아과민증; 신경손상; 편두통; 군발성 및 긴장성 두통증후군; 허혈; 과민성 대장증후군; 레이노 증후군; 신경변성; 섬유근육통; 뇌졸중; 가려움증; 불안신경증 및 우울증을 포함하는 정신질환; 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환을 포함하는 염증성질환; COPD 및 폐성 고혈압을 포함하는 기도질환; 기타 스트레스관련질환을 포함하는 불안장애; 배뇨근 과활동 또는 과민성 방광증후군, 요실금, 신경성 배뇨근 과활동 또는 신경성 배뇨근 반사항진증, 특발성 배뇨근 과활동 또는 특발성 배뇨근 불안정증, 양성전립선비대증, 하부요로증상을 포함하는 비뇨기질환 또는 질병, 혹은 이들의 조합을 포함하는 염증, 통증 및 비뇨기질환 또는 질병 중 1종 이상인, 방법.

청구항 9

청구항 1~4 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 의약조성물.

청구항 10

청구항 9에 있어서,

또 다른 약리활성제를 추가로 포함하는, 의약조성물.

청구항 11

TRPM8수용체 길항활성 매개질환 또는 질병의 치료용으로 사용되는 청구항 1~4 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그.

청구항 12

의약조성물의 제조공정에 있어서,

청구항 1~4 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 혼합하는 단계를 포함하는, 공정.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 TRPM8 수용체 조절인자로서 작용하는 아자스피로 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 신규 아자스피로 유도체의 제조공정과 광범위한 질병, 증후군 및 질환의 치료, 특히 염증, 통증 및 비뇨기질환 또는 질병의 치료에서의 용도에 관한다.

배경 기술

[0002] 일과성수용체전위(TRP)통로는 이온통로의 가장 큰 그룹 중 하나로, 6개의 서브패밀리로 나뉘어진다(TRPV, TRPM, TRPA, TRPC, TRPP, TRPML). TRP통로는 다양한 물리적 자극(예: 온도 자극, 물삼투압농도 자극, 기계적 자극) 및 화학적 자극에 의해 활성화되는 양이온선택성통로이다. TRPM8는 TRP통로 패밀리의 구성원이다. 2002년(NPL1 및 NPL2)에 수용체의 클론화에 성공하였으며, 실험 결과 저온과 멘톨에 민감하다는 사실이 밝혀져 저온멘톨수용체-1(CMR-1)이라 명명하였다. TRPM8은 멘톨 및 이실린(icilin) 등의 화학약제를 사용할 때와 마찬가지로, 무해한 수준의 저온(15~28° C)와 유해한 수준의 저온(<15° C) 양쪽의 범위 내에서 온도 변화를 감지할 수 있다.

[0003] TRPM8은 A-d섬유 및 C섬유를 포함하는 주침해수용뉴런(primary nociceptive neuron) 상에 위치하며, 또한 염증 매개성 2차전달자신호(second messenger signal)에 의해 조절된다(NPL3 및 NPL4). A-d섬유 및 C섬유 양측에

TRPM8가 위치하면 이들 뉴런이 변형되는 병태에서 저온감수성 이상을 초래할 수 있으며, 통증, 흔히 타는 듯한 통증을 유발하게 된다(NPL5, NPL6, NPL7, NPL8, NPL9). Gauchan 외는 마우스의 옥살리플리탄(oxaliplatin) 유발성 저온 이질통 모델에서 일차구심성섬유(primary afferent) 내의 TRPM8 발현이 증가했음을 보고하였다(NPL10). 제 3세대 백금계 화학치료제인 옥살리플라틴은 환자에게 있어서 심각한 감각신경독성(sensory neurotoxicity)을 초래하며, 이는 저온 노출에 의해 더욱 악화된다. 최근, Glenmark 그룹은 소분자 TRPM8 길항제가 마우스의 옥사플라틴 유발성 저온 이질통에 있어서 침해방어적(nocifensive) 발바닥 활기에 대한 투여량의 존성 저해반응을 나타내었다고 보고하였다(NPL11).

- [0004] 화학냉각 또는 열냉각의 유사 증상(chemical or thermal cooling closely parallel symptoms)이 유발하는 추위 과민증 및(cold intolerance) 및 기이성 작열감(paradoxical burning sensation)은 광범위한 임상질환에서 나타나며, 그로 인해 신구의 항통각과민제 또는 항이질통제에 해당하는 TRPM8 조절제를 개발해야 할 강력한 근거를 제공하고 있다. TRPM8은 또한 뇌, 상아 아세포, 폐, 방광, 소화관, 혈관, 전립선 및 면역세포에서 발현하는 것으로 알려져 있어, 광범위한 질병(malady)에 있어서 치료성 조절(therapeutic modulation)의 가능성이 열려 있는 셈이다.
- [0005] 국제특허출원 WO2006/040136(PTL1)은 비뇨기질환 치료에 사용되는 저온멘틀수용체-1(CMR-1) 길항제인 치환 4-벤질옥시-페닐메틸아미드 유도체를 설명하고 있다. 국제특허출원 WO2006/040103(PTL2)은 호흡기질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방에 사용되는 방법 및 의약조성물을 설명한다. 최근에는, Amgen사의 국제특허출원 WO2014/025651(PTL3)이 편두통 및 신경병증성 통증 치료에 사용되는 TRPM8 저해제로서 크로만 화합물 및 유도체를 설명하고 있다.
- [0006] TRPM8 수용체 길항활성을 가진 본 발명의 화합물은, 종래기술과는 구조적으로 매우 상이하다.
- [0007] WO2010/037081(PTL4) 및 US005739336A(PTL5)는 스피로피페리딘 유도체를 개시하고 있다. 그러나 양측 특허에 개시된 화합물의 화학구조는 본 발명의 화합물과는 상이하다. 아울러, 양측 특허에 개시된 화합물은 각각 멜라노코르틴 수용체 저해제 및 선택성 5HT_{2c} 수용체 길항제에 관련된 것으로, TRPM8 수용체 길항제와는 완전히 다르다.
- [0008] WO2012/174342(PTL6) 및 WO2011/148962(PTL7)는 스피로[시클로헥산-옥사졸리디논] 유도체를 개시하고 있다. 그러나 양측 특허에 개시된 화합물의 화학구조는 본 발명의 화합물과는 상이하다. 아울러, 양측 특허에 개시된 화합물은 각각 TRPV4 길항제 및 항생물질에 관련된 것으로, TRPM8 수용체 길항제와는 완전히 다르다. WO2005/044978(PTL8)의 발명은 활성화 aIIB3 수용체 길항제에 관련된 스피로 유도체를 개시하고 있는데, 화학구조와 생물활성의 양태에서 본 발명과는 상이한 물질이다.
- [0009] 따라서, TRPM8 수용체 길항활성을 가진 본 발명의 아자스피로 유도체는 종래기술에서 개시된 적이 없다.
- [0010] [특허문헌]
- [0011] [PTL 1] WO 2006/040136
- [0012] [PTL 2] WO 2006/040103
- [0013] [PTL 3] WO 2014/025651
- [0014] [PTL 4] WO 2010/037081
- [0015] [PTL 5] US005739336A
- [0016] [PTL 6] WO 2012/174342
- [0017] [PTL 7] WO 2011/148962
- [0018] [PTL 8] WO 2005/044978
- [0019] [비특허문헌]
- [0020] [NPL 1] McKemy, D.D., et al., Nature 416, 52-58, 2002
- [0021] [NPL 2] Peier, A.D., Cell 108, 705-715, 2002
- [0022] [NPL 3] Abe, J., et al., Neurosci Lett, 397(1-2), 140-144, 2006

- [0023] [NPL 4] Premkumar, L.S., et al., J. Neurosci, 25(49), 11322-11329, 2005
- [0024] [NPL 5] Kobayashi, K., et al., J Comp Neurol, 493(4), 596-606, 2005
- [0025] [NPL 6] Roza, C, et al., Pain, 120(1-2), 24-35, 2006
- [0026] [NPL 7] Xing, H., et al., J Neurophysiol, 95(2), 1221-30, 2006
- [0027] [NPL 8] European Journal of Pharmacology, Volume 716, Issues 1-3, 61-76, 2013
- [0028] [NPL 9] PAIN, Volume 152, Issue 10, 2211-2223, 2011
- [0029] [NPL 10] Gauchan, P., et al., Neurosci Lett, 458, 93-95, 2009
- [0030] [NPL 11] Sachin, S. Chaudhari, et al., Bioorg. Med. Chem, 21, 6542-6553, 2013

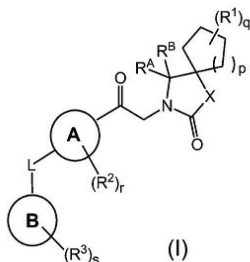
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0031] 본 기술분야에서는, 포유류의 질환, 증후군 또는 질병으로서 TRPM8 수용체 조절에 영향을 받는 질환, 증후군 또는 질병, 예를 들어 만성통증; 저온 이질통 및 당뇨병성 신경병증을 포함하는 신경병증성 통증; 수술후통증; 골관절염; 류마티스 관절통; 암성통증; 신경통; 신경장애; 통각과민; 치아과민증; 신경손상; 편두통; 군발성 및 긴장성 두통증후군; 허혈; 과민성 대장증후군; 레이노 증후군; 신경변성; 섬유근육통; 뇌졸중; 가려움증; 불안 신경증 및 우울증을 포함하는 정신질환; 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환을 포함하는 염증성질환; COPD 및 폐성 고혈압을 포함하는 기도질환; 기타 스트레스관련질환을 포함하는 불안장애; 배뇨근 과활동 또는 과민성 방광증후군, 요실금, 신경성 배뇨근 과활동 또는 신경성 배뇨근 반사항진증, 특발성 배뇨근 과활동 또는 특발성 배뇨근 불안정증, 양성전립선비대증, 하부요로증상을 포함하는 비뇨기질환 또는 질병, 혹은 이들의 조합을 포함하는 염증, 통증 및 비뇨기질환 또는 질병 중 1종 이상의 치료에 사용될 수 있는 TRPM8 길항제를 필요로 하고 있다.
- [0032] TRPM8 길항제는 소화관에서 잘 흡수되어야 하고, 대사적으로 안정적이며 우수한 약물동태특성을 가져야 한다. 또한 무독성이어야 한다. 아울러, 이상적인 약물 후보는 안정성이 뛰어나고 비흡습성이며 제제가 용이한 물리적 형상으로 존재해야 한다. 구체적으로는, 해당 화합물은 TRPM8 수용체와 강력하게 결합하고 길항제로서의 기능활성을 가져야 하는 것이다. 본 발명은 우수한 TRPM8 길항활성을 가진 신규 화합물을 제공한다.
- [0033] 본 분야에서 개시되어 있는 다른 화합물에 대하여, 본 발명의 화합물은 보다 낮은 독성, 우수한 흡수율 및 배분율, 뛰어난 가용성, 낮은 혈장단백질 친화성, 적은 약물간 상호작용, 높은 대사안정성, HERG통로에서의 저해활성 저감 및/또는 QT간격연장 감소와 같은 성질을 가질 수 있다.

과제의 해결 수단

- [0034] 본 발명은 다음을 제공한다.
- [0035] [1] 하기 식 (1)의 화합물에 있어서,
- [0036] [화학식 1]



$-N(R^4)(CR^C R^D)_t O-$ 및 $-O(CR^C R^D)_t N(R^4)-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0041] X는 $-CH_2-$, 산소, 유황 및 NH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0042] R^A 및 R^B 는 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) (C_1-C_{10}) 알킬, (4) (C_3-C_{10}) 시클로알킬 및 (5) (C_1-C_{10}) 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 혹은 R^A 는 R^B 옥소기($=O$)를 형성해도 좋고, 혹은 R^A 및 R^B 는 산소, 유황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 함유하는 3~8원환을 형성해도 좋고, 상기 환은 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 히드록시, (4) (C_1-C_{10}) 알킬, (5) (C_3-C_{10}) 시클로알킬, (6) (C_1-C_{10}) 할로알킬, (7) (C_1-C_{10}) 알콕시 및 (8) (C_1-C_{10}) 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1~6개의 치환기로 필요에 따라 치환되고,

[0043] R^C 및 R^D 는 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) (C_1-C_{10}) 알킬, (4) (C_3-C_{10}) 시클로알킬 및 (5) (C_1-C_{10}) 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 혹은 R^C 및 R^D 는 산소, 유황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 함유하는 3~8원환을 형성해도 좋고, 상기 환은 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 히드록시, (4) (C_1-C_{10}) 알킬, (5) (C_3-C_{10}) 시클로알킬, (6) (C_1-C_{10}) 할로알킬, (7) (C_1-C_{10}) 알콕시 및 (8) (C_1-C_{10}) 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1~6개의 치환기로 필요에 따라 치환되고,

[0044] R^1 은 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 아미노, (4) 시아노, (5) 히드록실, (6) (C_1-C_{10}) 알킬, (7) (C_3-C_{10}) 시클로알킬, (8) (C_1-C_{10}) 할로알킬, (9) (C_1-C_{10}) 알콕시 및 (10) (C_1-C_{10}) 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 동일 탄소 혹은 상이한 탄소 상의 2개의 R_1 은 산소, 유황 및 질소로부터 선택된 원자를 함유하는 3~8원환을 형성해도 좋고, 상기 환은 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 히드록시, (4) (C_1-C_{10}) 알킬, (5) (C_3-C_{10}) 시클로알킬, (6) (C_1-C_{10}) 할로알킬, (7) (C_1-C_{10}) 알콕시 및 (8) (C_1-C_{10}) 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1~6개의 치환기로 필요에 따라 치환되고,

[0045] R^2 는 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 아미노, (4) $-NH(C_1-C_6)$ 알킬, (5) $-N[(C_1-C_6)알킬]_2$ (알킬은 동일 또는 상이함), (6) 시아노, (7) 히드록실, (8) 니트로, (9) (C_1-C_6) 알킬티오, (10) (C_1-C_{10}) 알킬, (11) (C_3-C_{10}) 시클로알킬, (12) (C_1-C_{10}) 알콕시, (13) (C_1-C_{10}) 할로알킬 및 (14) (C_1-C_{10}) 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0046] R^3 은 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 시아노, (4) 니트로, (5) 히드록실, (6) (C_1-C_6) 알킬티오, (7) (C_1-C_6) 알킬술포닐, (8) (C_1-C_6) 알킬술포닐, (9) $-NR^5 R^6$, (10) $-C(=O)NR^5 R^6$, (11) 트리 (C_1-C_6) 알킬실릴, (12) (C_1-C_{10}) 알킬, (13) (C_3-C_{10}) 시클로알킬, (14) (C_1-C_6) 알콕시 (C_0-C_6) 알킬, (15) (C_3-C_{10}) 시클로알콕시, (16) $-C(=O)(C_1-C_6)$ 알킬, (17) $-C(=O)O(C_1-C_6)$ 알킬 및 (18) $-C(=O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기한 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, (C_1-C_6) 알콕시 (C_0-C_6) 알킬 및 (C_3-C_{10}) 시클로알콕시는 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 히드록실, (4) 시아노, (5) (C_3-C_{10}) 시클로알킬, (6) (C_1-C_{10}) 할로알킬, (7) (C_1-C_{10}) 알콕시, (8) (C_1-C_{10}) 할로알콕시 및 (9) $-NR^6 R^5$ 로부터 독립적으로 선택된 1~6개의 치환기로 필요에 따라 치환되고,

[0047] 여기서 R^5 및 R^6 은 이들이 결합해 있는 질소원자와 함께, 산소, 유황 및 질소로부터 선택된 원자를 함유하는 3원환~10원환을 형성해도 좋고, 상기 환은 (1) 수소, (2) 할로젠, (3) 히드록시, (4) (C_1-C_{10}) 알킬, (5) (C_3-C_{10}) 시클로알킬, (6) (C_1-C_{10}) 할로알킬, (7) (C_1-C_{10}) 알콕시 및 (8) (C_1-C_{10}) 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1~6개의 치환기로 필요에 따라 치환되고,

[0048] R^4 , R^5 및 R^6 은 (1) 수소, (2) (C_1-C_{10}) 알킬, (3) (C_3-C_{10}) 시클로알킬, (4) (C_1-C_{10}) 할로알킬, (5) 히드록실 (C_1-C_{10}) 알킬, (6) (C_1-C_{10}) 알콕시 (C_1-C_{10}) 알킬, (7) $H_2N-(C_1-C_{10})$ 알킬, (8) $[(C_1-C_{10})알킬]NH-(C_1-C_{10})알킬$, (9) $[(C_1-C_{10})알킬]_2N-(C_1-C_{10})알킬$, (10) $(C_1-C_{10})알킬카르보닐$ 및 (11) $(C_1-C_{10})알킬술포닐$ 로 이루어진 군으로부터 독립적

으로 선택되고,

- [0049] p는 1, 2, 3 또는 4이고,
- [0050] q는 1, 2, 3 또는 4이며, q가 2 이상일 경우 R^1 은 동일하거나 상이하고,
- [0051] r은 1, 2, 3 또는 4이며, r이 2 이상일 경우 R^2 은 동일하거나 상이하고,
- [0052] s는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이며, s가 2 이상일 경우 R^3 은 동일하거나 상이하고,
- [0053] t는 1, 2 또는 3이며, t가 2 이상일 경우 R^C 및 R^D 는 동일하거나 상이한 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그.
- [0054] [2] [1]에 있어서,
- [0055] A는 6원 아릴 또는 5~6원 헤테로아릴인 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그.
- [0056] [3] [1] 또는 [2]에 있어서,
- [0057] A는 벤젠, 피리딘, 피리다진, 피라진, 피리미딘, 트리아진, 티오펜, 푸란, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸 및 트리아졸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그.
- [0058] [4] [1]~[3] 중 어느 하나에 있어서,
- [0059] 3-(2-(2,5-디메틸-1-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1H-피롤-3-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0060] 3-(2-(2,5-디메틸-1-페닐-1H-이미다졸-4-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0061] 6-(4-(2-(2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)피콜리노니트릴;
- [0062] 3-(2-(1-(3-클로로페닐)-2,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0063] 8,8-디플루오로-3-(2-(1-(3-플루오로페닐)-2,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0064] 3-(2-(1,4-디메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0065] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(6-메틸피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0066] 6-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)피콜리노니트릴;
- [0067] 8,8-디플루오로-3-(2-(2'-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0068] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(3-메틸피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0069] 3-(2-(2,5-디메틸-1-페닐-1H-이미다졸-4-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0070] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-(히드록시메틸)피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0071] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(4-(히드록시메틸)피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0072] 3-(2-(2,5-디메틸-1-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1H-피롤-3-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0073] 8,8-디플루오로-3-(2-(5-(2-(히드록시메틸)페닐)-4-메틸티오펜-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

- [0074] 3-(2-(4-(3-(히드록시메틸)피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0075] 3-(2-(1,4-디메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0076] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(4-메틸피리다진-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0077] 3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)피라진-2-카르보니트릴;
- [0078] 3-(2-(1,4-디메틸-5-페닐-1H-피롤-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0079] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(3-(히드록시메틸)피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0080] 3-(2-(6-(메틸(피리딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0081] 3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)피콜리노니트릴;
- [0082] 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(퀴놀린-8-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0083] 3-(2-(4-(1H-인돌-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0084] 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(퀴놀린-2-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0085] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(이소퀴놀린-8-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0086] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(이소퀴놀린-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0087] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(푸로[3,2-c]피리딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0088] 8,8-디플루오로-3-(2-(6-(메틸(피리딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0089] 8,8-디플루오로-3-(2-(6-(메틸(페닐)아미노)피리딘-3-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0090] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0091] 3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)이소니코티노니트릴;
- [0092] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-메톡시피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0093] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(4-메톡시피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0094] 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(2-옥소인돌린-4-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0095] 3-(2-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0096] 3-(2-(4-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0097] 3-(2-(4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0098] 3-(2-(4-(3-클로로피리딘-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0099] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0100] 3-(2-(4-(1H-인다졸-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0101] 3-(2-(6-(1H-인다졸-4-일)피리딘-3-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0102] 3-(2-(4-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0103] 3-(5-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-1,3-디메틸-1H-피롤-2-일)벤조니트릴;

- [0104] 3-(2-(4-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0105] 8,8-디플루오로-3-(2-(3-플루오로-4-(퀴놀린-8-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0106] 3-(5-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-1-메틸-1H-피롤-2-일)벤조니트릴;
- [0107] 3-(5-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-3-메틸티오펜-2-일)벤조니트릴;
- [0108] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-(2-히드록시에톡시)피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0109] 8,8-디플루오로-3-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0110] 3-(2-(5-(3-클로로페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0111] 3-(5-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-1,3-디메틸-1H-피롤-2-일)벤즈아미드;
- [0112] 8,8-디플루오로-3-(2-(5-(2-플루오로페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0113] 3-(2-(4-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0114] 3-(2-(4-(1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0115] 3-(2-(4-(1H-인다졸-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0116] 8,8-디플루오로-3-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0117] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0118] 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(피리딘-2-일록시)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0119] 3-(2-(5-(3,5-디플루오로페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0120] 8,8-디플루오로-3-(2-(2'-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0121] 3-(2-(4-(1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0122] 3-(2-(6-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)피리딘-3-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0123] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(3-(2-히드록시에톡시)피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0124] 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(프탈라진-1-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0125] 3-(2-(4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0126] 3-(2-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-4-메틸티아졸-5-일)벤조니트릴;
- [0127] 3-(2-(1,4-디메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

- [0128] 8,8-디플루오로-3-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0129] 3-(2-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-3-일)아세틸)-1,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴;
- [0130] 8,8-디플루오로-3-(2-(5-(이소퀴놀린-8-일)-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0131] 8,8-디플루오로-3-(2-(5-(2-(히드록시메틸)페닐)-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0132] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-(히드록시메틸)-1H-벤조[d] 이미다졸-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0133] 8,8-디플루오로-3-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0134] 3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-3-일)아세틸)-1,3-디메틸-1H-피롤-2-일)벤조니트릴;
- [0135] 3-(2-(5-(1H-벤조[d] 이미다졸-1-일)피라진-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0136] 3-(2-(4-(2,7-나프티리딘-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0137] 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d] 이미다졸-1-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0138] 8,8-디플루오로-3-(2-(5-(2-(히드록시메틸)페닐)피라진-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0139] 8,8-디플루오로-3-(2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)피라진-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0140] 3-(5-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-3-일)아세틸)-2,4-디메틸티오펜-3-일)벤즈아미드;
- [0141] 3-(2-(5-(3,5-디플루오로페닐)-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0142] 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(피리다진-3-일록시)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0143] 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(2-옥소-1H-이미다조[4,5-b] 피리딘-3(2H)-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0144] 3-(2-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4-메틸티아졸-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0145] 4'-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-3-일)아세틸)-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-2-카르보니트릴;
- [0146] 2-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-3-일)아세틸)페녹시)니코티노니트릴;
- [0147] 3-(2-(4-((3-클로로피리딘-2-일)옥시)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0148] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(3-(히드록시메틸)피리딘-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0149] 3-(2-(2'-(아미노메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0150] 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(6-(퀴놀린-8-일)피리딘-3-일)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;
- [0151] 8,8-디플루오로-3-(2-(5-(2-메틸피리딘-3-일)피라진-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-2,4-디온;

- [0152] 3-(2-(4-(2,7-나프티리딘-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0153] 3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)-2-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-카르보니트릴;
- [0154] 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0155] 3-(2-(4-(2,5-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0156] 8,8-디플루오로-3-(2-(5-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피라진-2-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0157] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-메톡시-5-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0158] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(5-메틸-2-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0159] 3-(2-(4-(2-(디플루오로메틸)-5-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0160] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(5-메틸-2-옥소-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-3(2H)-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0161] 6-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페녹시)피콜리노니트릴;
- [0162] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(5-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0163] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(3-메톡시피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0164] 3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-3-플루오로페닐)피라진-2-카르보니트릴;
- [0165] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0166] 8,8-디플루오로-3-(2-(2'-(2-히드록시에틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0167] 2-(4'-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-[1,1'-비페닐]-2-일)아세토니트릴;
- [0168] 3-(2-(4-(1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0169] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(4-메틸피리다진-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0170] 3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페녹시)피리다진-4-카르보니트릴;
- [0171] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-(히드록시메틸)-5-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0172] 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0173] 4-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)니코티노니트릴;
- [0174] 8,8-디플루오로-3-(2-(2-플루오로-4-(4-메틸피리다진-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0175] 8,8-디플루오로-3-(2-(2-플루오로-4-(3-(히드록시메틸)피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

5] 데칸-2,4-디온;

[0176] 2-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)니코티노니트릴로부터 선택된 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그.

[0177] [5] [1]~[4] 중 어느 하나의 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그의, TRPM8 수용체 길항활성 매개질환 또는 질병을 치료하는 약제 제조에서의 용도.

[0178] [6] [5]에 있어서,

[0179] 상기 질환 또는 질병은, 만성통증; 저온 이질통 및 당뇨병성 신경병증을 포함하는 신경병증성 통증; 수술후통증; 골관절염; 류마티스 관절통; 암성통증; 신경통; 신경장애; 통각과민; 치아과민증; 신경손상; 편두통; 군발성 및 긴장성 두통증후군; 허혈; 과민성 대장증후군; 레이노 증후군; 신경변성; 섬유근육통; 뇌졸중; 가려움증; 불안신경증 및 우울증을 포함하는 정신질환; 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환을 포함하는 염증성질환; COPD 및 폐성 고혈압을 포함하는 기도질환; 기타 스트레스관련질환을 포함하는 불안장애; 배뇨근 과활동 또는 과민성 방광증후군, 요실금, 신경성 배뇨근 과활동 또는 신경성 배뇨근 반사항진증, 특발성 배뇨근 과활동 또는 특발성 배뇨근 불안정증, 양성전립선비대증, 하부요로증상을 포함하는 비뇨기질환 또는 질병, 혹은 이들의 조합을 포함하는 염증, 통증 및 비뇨기질환 또는 질병 중 1종 이상인, 용도.

[0180] [7] 인간을 포함하는 포유류 피험체의 TRPM8 수용체 길항활성 매개질환 또는 질병을 치료하는 방법에 있어서,

[0181] [1]~[4] 중 어느 하나의 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그의 치료유효량을 상기 치료를 요하는 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0182] [8] [7]에 있어서,

[0183] 상기 질환 또는 질병은, 만성통증; 저온 이질통 및 당뇨병성 신경병증을 포함하는 신경병증성 통증; 수술후통증; 골관절염; 류마티스 관절통; 암성통증; 신경통; 신경장애; 통각과민; 치아과민증; 신경손상; 편두통; 군발성 및 긴장성 두통증후군; 허혈; 과민성 대장증후군; 레이노 증후군; 신경변성; 섬유근육통; 뇌졸중; 가려움증; 불안신경증 및 우울증을 포함하는 정신질환; 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환을 포함하는 염증성질환; COPD 및 폐성 고혈압을 포함하는 기도질환; 기타 스트레스관련질환을 포함하는 불안장애; 배뇨근 과활동 또는 과민성 방광증후군, 요실금, 신경성 배뇨근 과활동 또는 신경성 배뇨근 반사항진증, 특발성 배뇨근 과활동 또는 특발성 배뇨근 불안정증, 양성전립선비대증, 하부요로증상을 포함하는 비뇨기질환 또는 질병, 혹은 이들의 조합을 포함하는 염증, 통증 및 비뇨기질환 또는 질병 중 1종 이상인, 방법.

[0184] [9] [1]~[4] 중 어느 하나의 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 의약조성물.

[0185] [10] [9]에 있어서,

[0186] 또 다른 약리활성제를 추가로 포함하는, 의약조성물.

[0187] [11] TRPM8 수용체 길항활성 매개질환 또는 질병의 치료용으로 사용되는 [1]~[4] 중 어느 하나의 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그.

[0188] [12] 의약조성물의 제조공정에 있어서,

[0189] [1]~[4] 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 프로드러그, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 혼합하는 단계를 포함하는, 공정.

[0190] TRPM8 수용체 활성 매개 질환 또는 질병의 예로는 TRPM8 관련질환을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

발명의 효과

[0191] 본 발명의 화합물은 TRPM8 수용체 길항활성을 가진다. 본 발명의 화합물은 보다 낮은 독성, 우수한 흡수율 및 배분율, 뛰어난 가용성, 낮은 혈장단백질 친화성, 적은 약물간 상호작용, 높은 대사안정성 등의 성질을 나타낼 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0192] 예를 들어 알콕시기 또는 히드록시알킬기의 전체 또는 일부에 해당하는, 본 명세서에서 사용되는 용어 <알킬>은

직쇄 또는 분지쇄 알킬기의 모든 이성질체를 가리킨다. <C₁-C₄ 알킬>은 상기에서 정의한 알킬기로, 적어도 1개, 최대 4개의 탄소원자를 함유하는 알킬기를 말한다. 해당 알킬기의 예로는, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸을 들 수 있다. 해당 알콕시기의 예에는, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소-프로폭시, 부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시 및 tert-부톡시가 포함된다.

[0193] 본 명세서에서 사용되는 용어 <시클로알킬>은 단일환 또는 이중환을 의미하며, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 노르보르닐기, 아다만틸기 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0194] 시클로프로필메틸 및 시클로펜일메틸은 다음과 같다.

[0195] [화학식 2]



[0196] 시클로프로필메틸 시클로펜틸메틸

[0197] 용어 <할로겐>은 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 또는 요오드(I)를 가리키며, 용어 <할로(halo)>는 할로젠에서 플루오로(-F), 클로로(-Cl), 브로모(-Br) 및 요오도(-I)를 의미한다.

[0198] 본 명세서에서 사용되는 용어 <할로알킬>은 상기에서 정의된 할로겐 원자로 치환된 알킬 라디칼을 가리키며, 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 2-플루오로에틸기, 2,2-디플루오로에틸기, 2,2,2-트리플루오로에틸기, 2,2,2-트리클로로에틸기, 3-플루오로프로필기, 4-플루오로부틸기, 클로로메틸기, 트리클로로메틸기, 요오도메틸기, 브로모메틸기 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0199] 본 명세서에서 사용되는 용어 <할로알콕시>는 할로알킬-0-를 가리키며, 플루오로메톡시기, 디플루오로메톡시기, 트리플루오로메톡시기, 2-플루오로에톡시기, 2,2-디플루오로에톡시기, 2,2,2-트리플루오로에톡시기, 2,2,2-트리클로로에톡시기, 3-플루오로프로폭시기, 4-플루오로부톡시기, 클로로메톡시기, 트리클로로메톡시기, 요오도메톡시기 및 브로모메톡시기 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0200] 본 명세서에서 사용되는 용어 <알콕시>는 0-알킬기를 의미하며, 여기서 말하는 <알킬>은 상기에서 정의된 바를 따른다.

[0201] 본 명세서에서 사용되는 용어 <헤테로시클릴>은 질소, 산소 및 유황으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 3~16원환을 의미한다. 본 발명의 목적에 따라, 헤테로시클릴은 단일환계, 이중환계 또는 삼중환계여도 좋으며, 축합환계, 가교환계 또는 스피로환계를 포함해도 좋다. 상기 헤테로시클릴기는 아제티디닐, 1,4-디옥사닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 티오모르폴리닐, 테트라히드로티에닐, 2-옥소-피롤리디닐, 2-옥소-피페리디닐, 2-옥소-이미다졸리디닐, 2-옥소-옥사졸리디닐, 퀴누클리디닐, 아자비시클로[3.2.1]옥틸, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥틸 및 이들의 N-옥시드 및 S-옥시드를 포함한다.

[0202] 본 명세서에서 사용되는 용어 <아릴>은 탄소원자로 이루어진 불포화 또는 부분포화 6~15원환을 가리킨다.

[0203] 불포화 아릴의 예로는 페닐, 나프틸, 인다닐, 인테닐, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 1,2-디히드로나프틸을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0204] 본 명세서에서 사용되는 용어 <헤테로아릴>은 방향족 헤테로원자 함유환이 비방향족환, 예를 들어 헤테로시클릴 환 또는 시클로알킬환에 융합되어 있는 5~15원환, 바람직하게는 6~15원환을 의미하며, 혹은 아릴환이 헤테로시클릴환 등의 비방향족 헤테로원자 함유환에 융합되어 있는 5~15원환, 바람직하게는 6~15원환을 의미하기도 한다.

[0205] 다시 말해, 본 명세서에서 사용되는 용어 <헤테로아릴>은, 다음을 가리킨다.

[0206] 1) 질소, 인, 산소 및 유황으로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자와 탄소원자로 이루어진 불포화 및 부분포화 5~15원화, 바람직하게는 6~15원화.

[0207] 2) 헤테로시클릴환 또는 시클로알킬환 등의 비방향족환이 상기에서 정의된 헤테로아릴에 융합되어 있는, 불포화 및 부분포화 5~15원환, 바람직하게는 6~15원환.

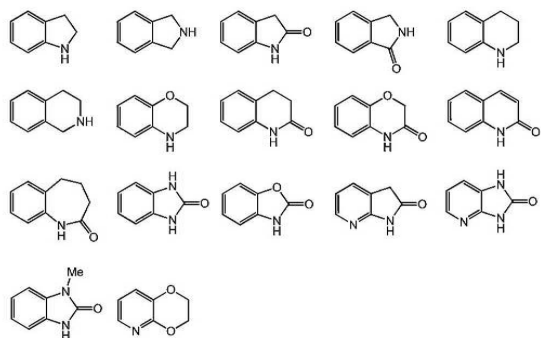
[0208] 3) 아릴화이 헤테로시클릴화에 융합되어 있는 불포화 및 부분포화 5~15원환, 바람직하게는 6~15원환.

[0209] 헤테로아릴의 예로는 티오펜릴, 티아졸릴, 이소옥사졸릴, 피라졸릴, 테트라졸릴, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴,

옥사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 벤조이미다졸릴, 피롤로피리딜, 피롤로피리디미닐, 피라졸로피리딜, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리디닐, 푸로피리딜, 벤조이소옥사졸릴, 이미다조피라지닐, 이미다조피리다지닐, 이미다조피리미디닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 피리도피리미디닐 및 이들의 N-옥시드 및 S-옥시드를 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0210] 상기 헤테로아릴의 예에는 다음의 환으로 이루어진 헤테로아릴환 라디컬도 포함된다.

[0211] [화학적식 3]



[0212]

[0213] 본 명세서에서 사용되는 용어 <C₀>는 직접결합을 의미한다.

[0214] 본 발명의 화합물의 환이 포함하는 치환기는, 화학적으로 허용될 경우 원자 상에 존재해도 좋다.

[0215] 본 명세서에서 사용되는 용어 <보호기>는 Protective Groups in Organic Synthesis Forth Edition edited by T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 2006)에 기재되어 있는 일반적인 히드록시 보호기 또는 아미노 보호기로부터 선택된 히드록시 보호기 또는 아미노 보호기를 의미한다.

[0216] 본 명세서에서 사용되는 용어 <치료(treating)> 또는 <치료행위(treatment)>는, 상술한 용어가 적용되는 질병 또는 질환, 또는 상기 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상 진행을 정지, 경감 및 저해하거나 예방하는 행위를 가리킨다.

[0217] 본 명세서에서 사용되는 부정관사 <a> 및 <an>은, 별도로 기재사항이 없는 한 대상의 단수형과 복수형을 모두 포함하는 것으로 간주한다.

[0218] 기호문자는 본 명세서에서 해당 영어단어로 기재하였다.

[0219] 예를 들어, a, b, d는 각각 알파, 베타, 델타로 기재되었다.

[0220] <본 발명의 화합물>의 범주에는 식 (I)의 화합물의 염, 용매화물, 수화물, 착체, 다형체, 프로드러그, 방사성표식 유도체, 입체이성질체, 광학이성질체가 모두 포함된다.

[0221] 식 (I)의 화합물 중 특정 화합물은 해당 화합물의 산부가염을 형성할 수 있다. 식 (I)의 화합물의 염을 의학분야에서 사용하기 위해서는, 해당 염이 약학적으로 허용 가능해야 한다. 약학적으로 허용가능한 염의 적합한 예로는 당업자에게는 이미 주지의 사실로, J. Pharm. Sci, 1977, 66, 1-19에 기재되어 있다. 산부가염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 또는 인산 등의 무기산, 및 호박산, 말레산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 푸마르산, 구연산, 타르타르산, 벤조산, p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산 또는 나프탈렌술폰산 등의 유기산으로 형성할 수 있다. 식 (I)의 화합물 중 일부는 산의 1종 이상의 등가물로 산부가염을 형성할 수 있다. 본 발명의 범주에는 가능한 정비형(stoichiometric form)과 부정비형(non-stoichiometric form)이 모두 포함된다. 아울러, 카르복시 등의 산성관능기를 함유하는 특정 화합물은 무기염의 형태로 분리가 가능하며, 상기 무기염에 있어서, 반대이온(counter ion)은 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘 등으로부터 선택할 수도 있고 유기염기로부터 선택해도 좋다.

[0222] 본 발명의 범주에는 식 (I)의 화합물의 소위 <프로드러그>도 포함된다. 따라서, 자체적으로는 약리활성이 극히 적거나 거의 없는 식 (I)의 화합물의 특정 유도체는, 신체에 투여될 때, 예를 들어 가수분해개릴 등에 의해 필요 활성을 가진 식 (I)의 화합물로 전환되어도 좋다. 상기 유도체는 <프로드러그>라고 한다. 프로드러그의 사용에 관한 보다 상세한 정보는, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T

Higuchi and W Stella) 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association) 을 참조할 것.

- [0223] 본 발명에 따른 프로드러그는 예를 들어, 식 (I)의 화합물에 존재하는 적당한 관능기를 당업자에게는 <수식기 (pro-moieties)>로 알려져 있는 특정부위, 예를 들자면 H. Bundgaard의 Design of Prodrugs(Elsevier, 1985)에 기재되어 있는 수식기로 대체함으로써 생성할 수 있다. 본 발명에 따른 프로드러그의 예에는 다음이 포함된다.
- [0224] (i) 식 (I)의 화합물로, 알코올관능기(-OH)를 함유하며, 히드록시기는 체내에서 히드록시기로 전환가능한 부위로 대체되는 화합물. 여기서 체내에서 히드록시기로 전환가능한 상기 부위는, 가수분해 및/ 또는 에스테라아제 등의 효소에 의해 체내에서 히드록실기로 변형되는 부위를 가리킨다. 상기 부위의 예로는, 체내에서 용이하게 가수분해되는 에스테르기 또는 에테르기를 들 수 있으나, 이들에 한정되지는 않는다. 히드록시기의 수소를 아실록시알킬, 1-(알콕시카르보닐록시)알킬, 프탈리딜, 피발로일록시메틸록시카르보닐 등의 아실록시알킬록시카르보닐로 대체하는 부위가 가장 바람직하다.
- [0225] (ii) 식 (I)의 화합물이 아미노기를 함유할 경우, 이를 적합한 산할로겐화물 또는 적합한 산무수물과 반응시켜 제조한 아마이드 유도체를 프로드러그로 정의할 수 있다. 프로드러그로서 특히 바람직한 아마이드 유도체는 $-NHCO(CH_2)_2OCH_3$, $-NHCOCH(NH_2)CH_3$ 등이다.
- [0226] 상기의 예에 따른 대체기의 또다른 사례와 기타 프로드러그 타입의 사례는 상술한 인용문헌에서 찾아볼 수 있다.
- [0227] 식 (I)의 화합물과 그 염 및 그 프로드러그는 결정형 또는 비결정형으로 조제할 수 있다. 결정형일 경우, 필요에 따라 수화 또는 용매화된다. 본 발명의 범주에는 정비 수화물 또는 용매화물, 아울러 가변량의 수분 및/또는 용매를 함유하는 화합물도 포함된다.
- [0228] 약학적으로 허용가능하지 않은 반대이온 또는 연관 용매를 가지는 염 및 용매화물 또한 본 발명의 범주, 예를 들어 식 (I)의 기타 화합물과 그 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용되는 중간체로서의 용도에 포함된다.
- [0229] 아울러, 식 (I)의 화합물은 프로드러그로서 투여되어도 좋다. 본 명세서에서 식 (I)의 화합물의 <프로드러그>는 환자에게 투여할 시 체내에서 식 (I)의 화합물을 최종적으로 유리시키는 화합물의 관능성 유도체이다. 식 (I)의 화합물을 프로드러그로서 투여하는 것에 의해 당업자는 (a) 체내에서의 화합물 작용 발현 개선, (b) 체내에서의 화합물 작용 지속시간 개선, (c) 체내에서의 화합물 운송 및 배분의 개선, (d) 체내에서의 화합물 가용성 개선, (e) 화합물에 의한 부작용 또는 기타 위험 요소의 극복 중 하나 이상을 실현할 수 있다. 프로드러그 조제에 사용되는 일반적인 관능성 유도체는 체내에서 화학적 또는 효소적으로 개탈되는 화합물의 수식(modification)을 포함한다. 상기 수식에는 인산염, 아마이드, 에스테르, 티오에스테르, 탄산염, 카르바민산염의 조제가 포함되며, 당업자에게는 주지의 사실이다.
- [0230] 식 (I)의 화합물 중 일부에는, 1개 이상의 키랄탄소원자가 포함될 수도 있다. 그 경우, 식 (I)의 화합물은 입체이성질체로서 존재하게 된다. 본 발명은 거울상이성질체, 디아스테레오이성질체 및 그 혼합물, 이를테면 라세미산염인 식 (I)의 화합물의 입체이성질체와 같은, 모든 광학이성질체를 범주에 포함한다. 상이한 입체이성질체를 종래의 방식으로 상호 분리 또는 분해하여도 좋고, 종래의 입체선택성 또는 비대칭 합성에 의해 임의의 이성질체를 얻어도 좋다.
- [0231] 본 명세서에 기재된 화합물의 일부는 다양한 호변이성형으로 존재할 수 있으며, 본 발명은 상기 호변이성형을 모두 범주에 포함하는 것으로 간주된다.
- [0232] 본 발명은 또한 동위체표식 화합물을 포함한다. 상기 동위체표식 화합물은 본 명세서에 기재된 화합물과 동일하지만, 1개 이상의 원자가 자연 상태에서 흔히 볼 수 있는 원자질량 또는 질량수와는 다른 원자질량 또는 질량수를 가진 원자로 대체되어 있다. 본 발명의 화합물에 병합 가능한 동위체의 예로는, ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I 및 ^{125}I 등과 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 요오드, 염소의 동위체를 들 수 있다. 상기 동위체 및/또는 상이한 원자를 가진 상이한 동위체를 함유하는 본 발명의 화합물은 본 발명의 범주에 속한다. 본 발명의 동위체표식 화합물, 예를 들어 ^3H , ^{14}C 등의 방사성표식 동위체가 병합된 화합물은, 약물 및/또는 기질조직배분측정 (substrate tissue distribution assay)에 유용하다. 트리튬화된 동위체, 즉 ^3H , 및 탄소-14 동위체, 즉 ^{14}C 는 조제하기 용이하고 검출성이 높아 특히 바람직하다. ^{11}C 및 ^{18}F 동위체는 PET(양전자단층촬영법)에 특히

유용하고, ¹²⁵I 동위체는 SPECT(단일광자방사단층촬영법)에 특히 유용하며, 이들은 모두 뇌촬영에 유용하게 쓰인다. 나아가, 중수소(²H)와 같이 보다 무거운 동위체로 치환하는 경우, 대사적 안정성이 보다 높아져 특정한 치료 효과, 예를 들어 체내 반감기의 증가 또는 투여필요량의 감소와 같은 결과를 가져올 수 있고, 따라서 일부 경우에 특히 바람직해진다. 본 발명의 동위체표식 화합물은 일반적으로 후술하는 방법 및/또는 실시예에 개시된 절차를 실시하고, 비동위체표식 시약을 시판되는 동위체표식 시약으로 대체하여 조제할 수 있다.

[0233] 본 발명의 화합물의 TRPM8에 대한 효능 및 유효성은 본 명세서에서 기술된 인간클론화수용체(human cloned receptor)에 리포터 검정(reporter assay)을 실시함으로써 판정할 수 있다. 식 (I)의 화합물은 본 명세서에서 기술된 기능검정(functional assay)을 이용한 결과, TRPM8 수용체에서 길항활성을 나타내었다.

[0234] 따라서 식 (I)의 화합물 및 그 약학적으로 허용 가능한 염은, TRPM8 수용체를 매개로 하는 질병 또는 질환의 치료에 사용된다. 식 (I)의 화합물 및 그 약학적으로 허용 가능한 염은 특히 광범위한 질병, 증후군 및 질환의 치료, 구체적으로는 염증, 통증 및 비뇨기질환 또는 질병의 치료에 사용되며, 상기 질병 또는 질환은, 만성통증; 저온 이질통 및 당뇨병성 신경병증을 포함하는 신경병증성 통증; 수술후통증; 골관절염; 류마티스 관절통; 암성 통증; 신경통; 신경장애; 통각과민; 치아과민증; 신경손상; 편두통; 군발성 및 긴장성 두통증후군; 허혈; 과민성 대장증후군; 레이노 증후군; 신경변성; 섬유근육통; 뇌졸중; 가려움증; 불안신경증 및 우울증을 포함하는 정신질환; 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환을 포함하는 염증성질환; COPD 및 폐성 고혈압을 포함하는 기도질환; 기타 스트레스관련질환을 포함하는 불안장애; 배뇨근 과활동 또는 과민성 방광증후군, 요실금, 신경성 배뇨근 과활동 또는 신경성 배뇨근 반사항진증, 특발성 배뇨근 과활동 또는 특발성 배뇨근 불안정증, 양성전립선비대증, 하부 요로증상을 포함하는 비뇨기질환 또는 질병, 혹은 이들의 조합을 포함하는 염증, 통증 및 비뇨기질환 또는 질병 중 1종 이상을 가리킨다.

[0235] 상기의 각 질병, 증후군 및 질환에 대한 화합물 (I)의 활성을 당업자에게는 주지의 적합한 모델에서 확인할 수 있다. 예를 들어, 신경병증성 통증에 대한 식 (I) 화합물의 활성은, 저온 이질통 모델 및 정적 이질통 모델 등의 만성신경압박 모델(CCI)에서 확인하였다.

[0236] 본 명세서에서 사용되는 용어 <치료행위(treatment)>에는 상기 발현 증상의 경감 및 예방도 포함된다.

[0237] 혼합으로 조제가 가능하며, 대기온도 및 기압에 적합한 본 발명의 의약조성물은, 일반적으로 경구투여, 비경구투여 또는 직장투여에 사용되며, 정제, 캡슐, 경구용 액체제제, 분말, 과립, 약용 드롭스, 재구성형 분말(reconstitutible powders), 주사제 또는 주입제, 현탁제, 혹은 좌약의 형태를 띠고 있어도 좋다. 일반적으로는 경구투여용 조성물이 바람직하다. 경구투여용 정제 및 캡슐은 단위투여제형이어도 좋으며, 종래의 부형제, 예를 들어 결합제(예: 알과옥수수전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스), 충전제(예: 락토오스, 미결정 셀룰로오스, 인산수소칼슘), 정제화 윤활제(예: 스테아린산 마그네슘, 활석 또는 실리카), 붕괴제(예: 감자전분 또는 전분 글리코산 나트륨), 적합한 습윤제(예: 라우릴황산나트륨) 등을 함유해도 좋다. 정제를 일반적인 약무(pharmaceutical practice)에서 주지의 방법으로 코팅해도 좋다.

[0238] 경구용 액체제제는 예를 들어, 수성현탁액 또는 유성현탁액, 용액, 유액, 시럽, 엘릭서의 형태여도 좋고, 복용 전에 물 또는 기타 적합한 용매로 재구성이 가능한 건조제제의 형태여도 좋다. 상기 액체제제는, 현탁화제(예: 소르비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체 또는 경화유지), 유화제(예: 레시틴, 아카시아), 비수성용매(아몬드 오일, 유성 에스테르, 에틸 알코올, 식물성 오일 등의 식용유를 포함해도 좋다), 방부제(예: 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트, 소르브산) 등과 같은 종래의 첨가제를 함유해도 좋으며, 필요에 따라, 종래의 향미제, 착색제, 완충염, 감미제를 첨가할 수 있다. 경구투여용 제제는 활성화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염을 제어방출할 수 있도록 조제되어도 좋다.

[0239] 비경구성 투여용으로, 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 및 살균 용매를 이용하여 유동성 단위투여제제를 조제할 수 있다. 주사용 제제는, 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 및 살균 용매를 이용하여 조제하고, 필요에 따라 방부제를 첨가한 앰플 또는 반복투여용 약병에 담은 단위투여제제여도 좋다. 조성물은 유성 혹은 수성용매를 이용한 현탁액, 용액 또는 유액의 형태를 해도 좋고, 현탁제, 안정제 및/또는 분산제 등의 조제제를 함유해도 좋다. 아울러, 활성성분은 복용하기 전에 적합한 용매, 예를 들어 멸균주사용 증류수에 풀 수 있는 분말형태여도 좋다. 화합물은 사용 용매와 농도에 따라, 용매에서 현탁되거나 용해된다. 용액 조제 과정에서, 화합물을 적절한 약병 또는 앰플에 충전 및 봉입하기에 앞서, 주사용으로 용해하고 필터로 살균한다. 국소마취제, 방부제 및 완충제와 같은 보조제를 용매에 용해시킨다. 안정성을 높이기 위해, 조성물을 약병에 채워넣은 후에 동결하고 진공 하에서 수분을 제거해도 좋다. 비경구성 현탁액은 거의 비슷

한 수법으로 조제한다. 단, 화합물을 용매에 용해하는 대신에 현탁시키며, 여과로는 살균할 수 없다. 화합물은 살균용매에 현탁시키기 전에 에틸렌옥시드에 노출시켜 살균한다. 화합물에 계면활성제 또는 습윤제를 포함시켜 화합물의 균일분포를 촉진할 수 있다.

- [0240] 수성기제 또는 유성기제로 로션을 조제하여도 좋다. 로션은 일반적으로 1종 이상의 유화제, 안정제, 분산제, 현탁제, 증점제 또는 착색제를 함유한다. 점적제는 수성기제 또는 비수성기제로 조제되어도 좋고, 1종 이상의 분산제, 안정제, 가용화제 또는 현탁제를 추가로 함유한다. 또한, 방부제를 함유해도 좋다.
- [0241] 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어 코코아 버터 혹은 기타 글리세리드와 같은 종래의 좌약기제를 함유하는 좌약 또는 정류관장제와 같은 직장투여용 조성물로서 조제되어도 좋다.
- [0242] 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염을 지효성제제(depot preparation)로 조제해도 좋다. 이러한 지속성제제는 이식(피하 또는 근육), 혹은 근육주사로 투여할 수 있다. 그 결과, 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염은 이를 테면 적합한 고분자재료 또는 소수성재료(예를 들어, 적합한 오일을 사용한 유액) 또는 이온교환수지를 이용하여 조제되거나, 난용성 유도제, 예를 들어 난용성 염으로서 조제되어도 좋다.
- [0243] 경비투여의 경우, 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염을 적절한 정량장치 또는 단위량장치를 통해 투여하는 용액으로 조제하거나, 적절한 전달장치를 이용하여 투여 가능한, 적합한 담지체와의 분말혼합물로 조제하여도 좋다. 따라서 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염은, 경구투여, 구강투여, 비경구투여, 국소성 투여(점안투여 및 경비투여를 포함), 주입투여(depot administration) 및 직장투여용으로 조제되어도 좋고, 흡입(코 또는 입을 포함)으로 투여하는 데 적합한 형태로 조제되어도 좋다. 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염은 연고, 크림, 젤, 로션, 페서리, 에어로졸 및 점적제(예: 안구, 귀 혹은 비강용)의 형태를 한 국소성 투여용 제제로 조제할 수도 있다. 연고와 크림은, 예를 들자면, 수성기제 또는 유성기제를 이용하고 적합한 증점제 및/또는 젤화제를 첨가하여 조제해도 좋다. 안구투여용 연고는 살균성분을 이용하여 살균 상태로 제조하기도 한다.
- [0244] TRPM8 길항제는, 특히 염증, 통증, 비뇨기질환 또는 질병의 치료에 있어서 기타 약리학적 활성화합물, 혹은 2종 이상의 기타 약리학적 활성화합물과 조합하는 것이 유용하다. 예를 들어, TRPM8 길항제, 특히 상술한 식 (I)의 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 혹은 그 용매화물을 다음으로부터 선택한 1종 이상의 약제와 조합하여 동시에, 연이어서 혹은 별개로 투여해도 좋다.
- [0245] - 모르핀, 헤로인, 히드로모르폰, 옥시모르폰, 레보파놀, 레발로판, 메타돈, 메테리딘, 펜타닐, 코카인, 코데인, 디히드로코데인, 옥시코돈, 히드로코돈, 프로폭시펜, 날메펜, 날로르핀, 날록손, 날트렉손, 부프레노르핀, 부토르파놀, 날부핀 또는 펜타조신 등의 아편유사진통제;
- [0246] - 아스피린, 디클로페낙, 디플루시날(diflusal), 에토돌락, 펜부펜, 페노프로펜, 플루페니살, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토틴락, 메클로페남산, 메페남산, 멜록시캄, 나부메톤, 나프록센, 니메술리드, 니트로플루르비프로펜, 올살라진, 옥사프로진, 페닐부타존, 피록시캄, 술파살라진, 숀린다, 톨메틴 또는 조메피락 등의 비스테로이드성 항염제(NSAID);
- [0247] - 아모바르비탈, 아프로바르비탈, 부타바르비탈, 부탈비탈, 메포바르비탈, 메타르비탈, 메토헤시탈, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 세코바르비탈, 탈부탈, 티아밀랄 또는 티오펜탈 등의 바르비투르산염계 진정제;
- [0248] - 클로르디아제폭시드, 클로라제프산, 디아제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 옥사제팜, 테마제팜 또는 트리아졸람 등의 진정작용을 가지는 벤조디아제핀;
- [0249] - 디펜히드라민, 피릴라민, 프로메타진, 클로르페니라민 또는 클로르시클리진 등의 진정작용을 가지는 H1 길항제;
- [0250] - 글루테티미드, 메프로바메이트, 메타칼론 또는 디클로랄페나존 등의 진정제;
- [0251] - 바클로펜, 카리소프로돌, 클로르족사존, 시클로벤자프린, 메토카르바몰 또는 오르펜나드린 등의 골격근이완제;
- [0252] - 텍스트로메토르판 ((+)-3-메톡시-N-메틸모르피난) 또는 그 대사물질인 텍스트로르판 ((+)-3-히드록시-N-메틸모르피난), 케타민, 메만틴, 피롤로퀴놀린 퀴닌, 시스-4-(포스포노메틸)-2-피페리딘카복시산, 부디핀, EN-3231 (MorphiDex[등록상표], 모르핀과 텍스트로메토르판의 조합제제), 토피라메이트, 네라맥산, 또는 이펜프로딜, 트락소프로딜 혹은 (-)-(R)-6-{2-[4-(3-플루오로페닐)-4-히드록시-1-피페리디닐]-1-히드록시에틸}-3,4-디히

드로-2(1H)-퀴놀리논과 같은 NR2B 길항제를 포함하는 페르진포텔 등의 NMDA 수용체길항제;

- [0253] - 독사조신, 탐솔로신, 클로니딘, 구안파신, 텍스메테토미딘, 몰다피닐, 또는 4-아미노-6,7-디메톡시-2-(5-메탄-술포아미도-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀-2-일)-5- (2-피리딜) 퀴나졸린 등의 α-아드레날린 수용체차단제;
- [0254] - 데시프라민, 이미프라민, 아미트리프틸린, 또는 노르트리프틸린 등의 삼환계 항우울제;
- [0255] - 카르바마제핀, 라모트리진, 토피라트메이트, 또는 발프로에이트 등의 항경련제;
- [0256] - aR,9R)-7-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질]-8,9,10,11-테트라히드로-9-메틸-5-(4 -메틸페닐)-7H-[1,4]디아조시노[2,1-g][1,7]-나프티리딘-6-13-디온 (TAK-637), 5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]에톡시-3-(4-플루오로페닐)-4 -모르폴리닐]-메틸]-1,2-디히드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온 (MK-869, 아프레피탄트), 라네피탄트, 다피탄트 또는 3-[[2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐] 메틸아미노]-2-페닐피페리딘 (2S,3S) 등의 타키키닌 (NK) 길항제, 특히 NK-3, NK-2 또는 NK-1 길항제;
- [0257] - 옥시부티딘, 톨테로딘, 프로피베린, 염화 트로스피움, 다리페나신, 솔리페나신, 테미베린, 또는 이프라트로피움 등의 무스카린 길항제;
- [0258] - 셀레콕시브, 로페콕시브, 파레콕시브, 발데콕시브, 데라콕시브, 에토리콕시브, 또는 루미라콕시브 등의 COX-2 선택성 억제제;
- [0259] - 파라세타몰 등의 콜타르계 진통제;
- [0260] - 드로페리돌, 클로르프로마진, 할로페리돌, 페페나진, 티오리다진, 메소리다진, 트리플루오페라진, 플루페나진, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 퀘티아핀, 세르틴돌, 아리피프라졸, 소네피프라졸, 블로난세린, 일로페리돈, 페로스피론, 라클로프리드, 조테핀, 비페프루녹스, 아세나핀, 루라시돈, 아미술프리드, 발라페리돈, 팔린도르(palindore), 에플리반세린, 오사네탄트, 리모나반트, 메클리네르탄트, 미락시온(등록상표) 또는 사리조탄 등의 신경이완제;
- [0261] - 바닐로이드 수용체작용제(예: 레시니페라톡신) 또는 바닐로이드 수용체길항제(예: 캡사제핀);
- [0262] - 일과성수용체 전위양이온통로 서브타입 (V1, V2, V3, V4, M8, M2, A1) 작용제 또는 길항제;
- [0263] - 프로프라놀롤 등의 β-아드레날린 수용체차단제;
- [0264] - 맥실레틴 등의 국소마취제;
- [0265] - 텍사메타손 등의 코르티코스테로이드;
- [0266] - 엘레트립판, 수마트립판, 나라트립판, 졸미트립판 또는 리자트립판 등의 5-HT 수용체작용제 또는 길항제, 특히 5-HT1B/1D 작용제;
- [0267] - R(+)-α-(2,3-디메톡시-페닐)-1-[2-(4-플루오로페닐에틸)]-4-피페리딘메탄올 (MDL-100907) 등의 5-HT2A 수용체길항제;
- [0268] - 이스프로니클린 (TC-1734), (E)-N-메틸-4-(3-피리디닐)-3-부텐-1-아민 (RJR-2403), (R)-5-(2-아제티디닐메톡시)-2-클로로피리딘 (ABT-594) 또는 니코틴 등의 항콜린계 (니코틴계) 진통제;
- [0269] - 트라마돌(등록상표);
- [0270] - 5-[2-에톡시-5-(4-메틸-1-피페라지닐술포닐)페닐]-1-메틸-3-n-프로필-1,6-디히드로-7H -피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (실테나필), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-헥사히드로-2-메틸-6-(3,4-메틸렌디옥시페닐)피라지노[2',1':6,1]피리도[3,4-b]인돌-1,4-디온 (IC-351 또는 타달라필), 2-[2-에톡시-5-(4-에틸-피페라진-1-일-술포닐)페닐]-5-메틸-7-프로필-3H-이미다조[5,1 -f][1,2,4]트리아진-4-온 (바데나필), 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 5-(5-아세틸-2-프로폭시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-이소프로필-3-아제티디닐)-2,6-디히드로-7H -피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘-3-일]-3-에틸-2-[2-메톡시에틸]-2,6 -디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 4-[(3-클로로-4-메톡시벤질)아미노]-2-[(2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-N-(피리미딘-2-일메틸)피리미딘-5-카르복사미드, 3-(1-메틸-7-옥소-3-프로필-6,7-디히드로-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일)-N-[2-(1 -메틸피롤리딘-2-일)에틸]-4-프로폭시벤젠술포아미드 등의 PDEV 억제제;
- [0271] - 가바펜틴, 프레가발린, 3-메틸가바펜틴, (3-(아미노메틸)-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)아세트산, (3S,5R)-3-(아

미노메틸)-5-메틸헵탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸헵탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸옥탄산, (2S,4S)-4-(3-클로로페녹시)프롤린, (2S,4S)-4-(3-플루오로벤질)프롤린, [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산, 3-((1-(아미노메틸)시클로헥실)메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온, C-[1-((1H-테트라졸-5-일)메틸)시클로헵틸]메틸아민, (3S,4S)-(1-(아미노메틸)-3,4-디메틸시클로헵틸)아세트산, (3S,5R)-3-(아미노메틸)-5-메틸옥탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸노난산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸옥탄산, (3R,4R,5R)-3-아미노-4,5-디메틸헵탄산, 또는 (3R,4R,5R)-3-아미노-4,5-디메틸옥탄산 등의 a-2-d 배위자;

[0272] - 카나비노이드;

[0273] - 대사형 글루타민 서브타입 1 수용체 (mGluR1) 길항제;

[0274] - 서트랄린, 서트랄린 대사물질 데메틸서트랄린, 플루옥세틴, 노르플루옥세틴(플루옥세틴 데스메틸 대사물), 플루복사민, 파록세틴, 시탈로프람, 시탈로프람 대사물질 데스메틸시탈로프람, 에스키탈로프람, d,l-펜플루라민, 페목세틴, 이폭세틴, 시아노도티에핀, 리복세틴, 다폭세틴, 네파조돈, 세리클라민 또는 트라조돈 등의 세로토닌재흡수억제제;

[0275] - 마프로틸린, 로페프라민, 미르타자핀, 옥사프로틸린, 페졸라민, 토목세틴, 미안세린, 부프로피온, 부프로피온 대사물질 히드록시부프로피온, 노미펜신 및 빌록사진 (Vivalan[등록상표]), 특히 레복세틴 등의 선택성 노르아드레날린 재흡수억제제이며, 그 중에서도 특히 (S,S)-레복세틴인, 노르아드레날린 (노르에피네프린) 재흡수억제제;

[0276] - 벤라팍신, 벤라팍신 대사물질 O-데스메틸벤라팍신 대사물, 클로미프라민, 클로미프라민 대사물질 데스메틸클로미프라민, 둘록세틴, 밀나시프란, 또는 이미프라민 등의 세로토닌-노르아드레날린 재흡수억제제;

[0277] - S-[2-[(1-이미노에틸)아미노]에틸]-L-호모시스테인, S-[2-[(1-이미노에틸)-아미노]에틸]-4,4-디옥소-L-시스테인, S-[2-[(1-이미노에틸)아미노]에틸]-2-메틸-L-시스테인, (2S,5Z)-2-아미노-2-메틸-7-[(1-이미노에틸)아미노]-5-헵탄산, 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-히드록시-1-(5-티아졸릴)-부틸]티오]-5-클로로-3-피리딘카르보니트릴; 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-히드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-4-클로로벤조니트릴, (2S,4R)-2-아미노-4-[[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]티오]-5-티아졸부타놀, 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-히드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르보니트릴, 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-히드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-5-클로로벤조니트릴, N-[4-[2-(3-클로로벤질아미노)에틸]페닐]티오펜-2-카르복사미딘 또는 구아니디노에틸 디설파이드 등의 유도형일산화질소합성효소 (iNOS) 억제제;

[0278] 도네페질 등의 아세틸콜린에스테라아제 억제제;

[0279] N-[(2-[4-(2-에틸-4,6-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)페닐]에틸)아미노]-카르보닐]-4-메틸벤젠술폰아미드 또는 4-[(1S)-1-([5-클로로-2-(3-플루오로페녹시)피리딘-3-일]카르보닐)아미노]에틸]벤조산 등의 프로스타글란딘 E2 서브타입 4 (EP4) 길항제;

[0280] - 1-(3-비페닐-4-일메틸-4-히드록시-크로만-7-일)-시클로헵탄카르복시산 (CP-105696), 5-[2-(2-카르복시에틸)-3-[6-(4-메톡시페닐)-5E-헥세닐]옥시페녹시]-발레르산 (ONO-4057) 또는 DPC-11870 등의 류코트리엔 B4 길항제;

[0281] - 질루톤, 6-[(3-플루오로-5-[4-메톡시-3,4,5,6-테트라히드로-2H-피란-4-일])페녹시-메틸]-1-메틸-2-퀴놀론 (ZD-2138), 2,3,5-트리메틸-6-(3-피리딜메틸), 1,4-벤조퀴논 (CV-6504) 등의 5-리폭시게나아제 억제제;

[0282] - 리도카인 등의 나트륨통로 차단제;

[0283] - 지코노티드, 조니사미드, 미베프라딜 등의 칼슘통로 차단제;

[0284] - 온단세트론 등의 5-HT3 길항제;

[0285] - 옥살리플라틴, 5-플루오로라실, 류코볼린, 파클리탁셀 등의 화학요법제;

[0286] - 칼시토닌 유전자 관련 펩티드 (CGRP) 길항제;

[0287] - 브라디키닌 (BK1 및 BK2) 길항제;

[0288] - 전위개구형 나트륨의존통로 차단제 (Na_{v1.3}, Na_{v1.7}, Na_{v1.8});

[0289] - 전위의존형 칼슘통로차단제 (N형, T형);

- [0290] - P2X (이온통로형 ATP 수용체) 길항제;
- [0291] - 산민감성 이온통로 (ASIC1a, ASIC3) 길항제;
- [0292] - 안지오텐신 AT2 길항제;
- [0293] - 케모카인 CCR2B 수용체길항제;
- [0294] - 카텝신 (B, S, K) 억제제;
- [0295] - 시그마1 수용체작용제 또는 길항제;
- [0296] - 칼슘/마그네슘;
- [0297] - 우차신기환(牛車腎丸); 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.
- [0298] 상기의 조합은 치료에 있어서 상승활성을 포함하는 현저한 이점을 가져다준다.
- [0299] 상기 조성물은 활성물질을 0.1~99중량%, 바람직하게는 10~60중량% 함유할 수 있으며, 함유량은 투여방법에 따라 달라진다. 상술한 질환의 치료에 사용되는 화합물의 투여량은 통상적으로 질환의 중증도, 환자의 체중 및 기타 유사한 요인에 의해 변동한다.
- [0300] 식 (I)의 화합물 또는 그 의약조성물의 치료유효량은, 평균체중(70kg)의 인간일 경우, 활성성분 약 0.05mg~약 3000mg, 바람직하게는 약 1mg~약 1000mg, 보다 바람직하게는 약 10mg~약 500mg 범위의 투여량을 포함하며, 해당 투여량을 1일에 1회, 혹은 수 차례, 예를 들어 3회 혹은 4회로 나누어 투여해도 좋다. 본 분야의 당업자는 본 발명의 활성 화합물에 대한 치료유효량이 치료 대상인 질병, 증후군, 질환 및 장애의 종류에 따라 달라진다는 사실을 쉽게 추론할 수 있을 것이다.
- [0301] 경구투여의 경우, 의약조성물을 본 발명의 화합물을 활성성분으로서 약 0.01mg, 약 10mg, 약 50mg, 약 100mg, 약 150mg, 약 200mg, 약 250mg, 약 500mg 함유하는 정제의 형태로 제공하는 것이 바람직하다.
- [0302] 식 (I)의 화합물은 일일 투여량을 1회에 전부 투여하거나, 일일 총 투여량을 2회, 3회 및 4회로 분할해서 투여할 수 있다.
- [0303] 식 (I)의 화합물의 적정 투여량은 용이하게 결정할 수 있으며, 사용 화합물의 종류, 투여방식, 제제의 농도, 질환, 증후군, 질병 또는 장애의 진행상태에 따라 좌우된다. 그 밖에도, 치료 대상인 특정 피험체에 관련된 요인, 즉 피험체의 연령, 체중, 섭취음식 및 투여시간 등의 요인에 따라 적절한 치료 레벨을 달성할 수 있도록 투여량을 조절해야 할 필요가 있다.
- [0304] 상기의 투여량은 평균적 피험체를 대상으로 하는 예시이므로, 개인에 따라서 보다 많거나 적은 투여량이 효과적일 수 있으며, 그 또한 본 발명의 범주에 속한다.
- [0305] 식 (I)의 화합물을 상술한 조성물에 혼입하여 상기 투여량으로 투여하거나 상기 조성물에 의해서 투여해도 좋다. 또한, 식 (I)의 화합물을 사용할 경우 본 분야에서 확립되어 있는 투여계획을 그를 필요로 하는 피험체에게 적용하도록 한다.
- [0306] TRPM8 이온통로의 길항제로서, 식 (I)의 화합물은 동물, 포유류 및 인간을 포함하는 피험체의 질환, 증후군, 질병 또는 장애를 치료 및 예방하는 방법에 유용하다. 상기 질환, 증후군, 질병 또는 장애는 TRPM8 수용체의 조절에 영향을 받는다. 해당 방법은 치료 또는 예방을 필요로 하는 동물, 포유류 및 인간을 포함하는 피험체에게 식 (I)의 화합물, 염 또는 용매화물을 치료유효량만큼 투여하는 단계를 포함하거나, 해당 단계로 구성된다. 구체적으로, 식 (I)의 화합물은 통증, 혹은 해당 통증 및 폐기능부전/혈관기능부전을 유발하는 질환, 증후군, 질병 또는 장애의 치료 및 예방에 유용하다. 보다 구체적으로는, 식 (I)의 화합물은, 염증성 통증, 염증성 통각과민증, 신경병증성 통증, 불안증후군, 우울증 및 저온을 악화 요인으로 하는 심장혈관계 질환, 예를 들어 말초혈관질환, 혈관성 고혈압, 폐성 고혈압, 레이노병, 심장동맥질환 등의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에게 식 (I)의 화합물의 치료유효량을 투여함으로써 예방 및 치료하는 데 유용하다.
- [0307] 염증성 통증의 예로는, 질환, 질병, 증후군, 장애 또는 통증 상태에서 유발되는 통증을 들 수 있으며, 여기에는 염증성 대장염, 내장통, 편두통, 수술후통증, 골관절염, 류마티스 관절염, 배부통(back pain), 요통, 관절통, 복통, 흉통, 진통, 근골격계 질환, 피부질환, 치통, 가슴앓이, 화상, 일광화상(sunburn), 사교상(snake bite), 사교증(poisonous snake bite, 蛇咬症), 거미교상(spider bite), 곤충자상(insect sting), 신경인성 방광, 간

질성 방광염, 요로감염, 비염, 접촉성 피부염/과민증, 가려움증, 습진, 인두염, 점막염, 장염, 과민성 대장증후군, 레이노 증후군, 담낭염, 궤장염, 유방절제후 통증증후군, 생리통, 자궁내막증, 부비강두통, 긴장성 두통증후군 또는 지주막염 등이 포함된다.

[0308] 염증성 통증의 유형으로는 염증성 통각과민증을 들 수 있으며, 염증성 통각과민증은 다시 염증성 체외자극과민증(inflammatory somatic hyperalgesia)과 염증성 내장과민증(inflammatory visceral hyperalgesia)으로 나뉘어진다. 염증성 체외자극과민증의 특징은 열 자극, 기계적 자극 및/또는 화학적 자극에 과민반응하는 염증성 과민상태이다. 염증성 내장과민증의 특징은 내장의 자극민감성이 강화되는 염증성 과민상태를 보이는 것이다.

[0309] 염증성 통각과민증의 예로는 질환, 질병, 증후군, 장애 또는 통증 상태를 들 수 있으며, 여기에는 염증성 대장염, 골관절염, 류마티스 관절염, 배부통, 관절통, 복통, 근골격계 질환, 피부질환, 수술후통증, 두통, 치통, 화상, 일광화상, 곤충자상, 신경인성 방광, 요실금, 간질성 방광염, 요로감염, 기침, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 비염, 접촉성 피부염/과민증, 가려움증, 습진, 인두염, 장염, 과민성 대장증후군, 레이노 증후군, 크론병 또는 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 대장염 등이 포함된다.

[0310] 본 발명의 한 실시형태는 열 자극, 기계적 자극 및/또는 화학적 자극에 과민반응하는 염증성 체외자극과민증의 치료방법에 관하며, 해당 방법은 해당 치료를 필요로 하는 포유류에게 식 (I)의 화합물, 염 또는 용매화물을 치료유효량만큼 투여하는 단계를 포함한다.

[0311] 본 발명의 또다른 실시형태는 내장의 자극민감성이 강화되는 염증성 내장과민증의 치료방법에 관하며, 해당 방법은 해당 치료를 필요로 하는 포유류에게 식 (I)의 화합물, 염 또는 용매화물을 치료유효량만큼 투여하는 단계를 포함하거나, 상기 단계로 이루어진다.

[0312] 본 발명의 또다른 실시형태는 저온 자극에 과민반응하는 신경장애성 저온 이질통의 치료방법에 관하며, 해당 방법은 해당 치료를 필요로 하는 포유류에게 식 (I) 화합물, 염 또는 용매화물을 치료유효량만큼 투여하는 단계를 포함하거나, 상기 단계로 이루어진다.

[0313] 염증성 통각과민상태의 예로는 요실금, 양성전립선비대증, 기침, 천식, 비염 및 비강과민증, 가려움, 접촉성 피부염 및/또는 피부 알레르기, 만성 폐쇄성 폐질환을 들 수 있다.

[0314] 신경병증성 통증의 예로는, 질환, 질병, 증후군, 장애 또는 통증 상태에서 유발되는 통증을 들 수 있으며, 여기에는 압, 신경장애, 경추신경수술 및 말초신경수술, 뇌종양, 외상성뇌손상(TBI), 척수손상, 만성통증증후군, 섬유근육통, 만성피로증후군, 신경통(삼차신경통, 설인신경통, 대상포진후 신경통, 작열통), 낭창, 유육종증, 말초신경장애, 양측성 말초신경장애, 당뇨병성 신경병증, 중추성통증, 척수손상 관련 신경장애, 뇌졸중, 근위축성 측색경화증(ALS), 파킨슨병, 다발성경화증, 좌골신경염, 악관절신경통, 말초신경염, 다발신경염, 단지통(stump pain), 환지통, 골절, 구강내 신경병증성 통증, 샤르코 관절통(Charcot's pain), 복합부위통증증후군 I 및 II(CRPS I/II), 신경근병증, 길랑-바레 증후군, 지각이상성대퇴신경통, 구강작열증후군, 시신경염, 발열후 신경염, 주유성 신경염(migrating neuritis), 분절성 신경염(segmental neuritis), 곰보 신경염(Gombault's neuritis), 신경세포염, 경상완신경통(cervicobrachial neuralgia), 뇌신경통, 슬상관절신경통, 설인신경통, 편두통성 신경통, 특발성 신경통, 늑간신경통, 유방신경통, 모턴신경통(Morton's neuralgia), 코섬모체신경통(nasociliary neuralgia), 후두신경통, 홍신경통(red neuralgia), 구개신경통(Sluder's neuralgia), 익구개신경통, 안와상신경통, 외음부통, 비디안신경통(vidian neuralgia)이 포함된다.

[0315] 신경병증성 통증의 유형에는 저온 자극에 대한 과민반응을 보이는 신경장애 관련 이질통 상태를 특징으로 하는 신경장애성 저온 이질통이 포함된다. 신경장애성 저온 이질통의 예로는 질환, 질병, 증후군, 장애 또는 통증 상태에서 유발되는 이질통을 들 수 있으며, 여기에는 신경병증성 통증 또는 신경통, 경추신경수술 및 말초신경수술 또는 외상에서 발생하는 통증, 외상성뇌손상(TBI), 삼차신경통, 대상포진후 신경통, 작열통, 말초신경장애, 당뇨병성 신경병증, 중추성 통증, 뇌졸중, 말초신경염, 다발신경염, 복합부위통증증후군 I 및 II(CRPS I/II), 신경근병증이 포함된다.

[0316] 불안증후군의 예로는 사회불안장애, 외상후스트레스장애, 공포증, 사회공포증, 특정 공포증, 공황장애, 강박장애, 급성스트레스장애, 분리불안장애, 전반성불안장애를 들 수 있다.

[0317] 우울증의 예로는 주요우울증(major depression), 양극성장애, 계절성 정동장애, 산후우울증, 조울증, 양극성 우울증을 들 수 있다.

[0318] **일반합성**

- [0319] 본원 전문에 있어서, 다음의 약자는 하기의 의미로 사용된다.
- [0320] AcOH: 아세트산
- [0321] aq.: 수성(aqueous)
- [0322] BINAP: 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸
- [0323] tBuXPhos: 2-디-tert-부틸포스피노-2',4',6'-트라이소프로필비페닐
- [0324] CDI: 카르보닐디이미다졸
- [0325] Cs₂CO₃: 탄산세슘
- [0326] DABCO: 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄
- [0327] DavePhos: 2-디시클로헥실포스피노-2'-(*N,N*-디메틸아미노)비페닐
- [0328] DABCO: 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄
- [0329] DBU: 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔
- [0330] DCM: 디클로로메탄
- [0331] DEAD: 아조디카르복시산 디에틸
- [0332] DIPEA: 디이소프로필에틸아민
- [0333] DMF: *N,N*-디메틸포름아미드
- [0334] DMA : *N,N*-디메틸아세트아미드
- [0335] DME: 1,2-Di메톡시에탄
- [0336] DMSO: 디메틸설폭사이드
- [0337] 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin Periodinane): 1,1,1-트리스(아세틸록시)-1,1-디히드로-1,2-벤즈요독솔 -3-(1H)-온
- [0338] ESI: 전기방사이온화(Electrospray Ionization)
- [0339] Et: 에틸
- [0340] EtOAc: 아세트산 에틸
- [0341] EtOH: 에탄올
- [0342] eq.: 등가물(equivalent)
- [0343] HPLC: 고속액체크로마토그래피
- [0344] INT: 중간체
- [0345] IPE: 이소프로필 에테르
- [0346] K₂CO₃: 탄산칼륨
- [0347] K₃PO₄: 인산칼륨
- [0348] KO *t*-Bu: 칼륨 *tert*-부톡시드
- [0349] LC: 액체 크로마토그래피
- [0350] LDA: 리튬 디이소프로필아미드
- [0351] LG: 탈리기(Leaving Group)
- [0352] tR: 체류시간

[0353]	Me: 메틸
[0354]	MeCN: 아세토니트릴
[0355]	MeOH: 메탄올
[0356]	min: 분(分)
[0357]	NaHCO ₃ : 중탄산나트륨
[0358]	Na ₂ SO ₄ : 황산나트륨
[0359]	Na ₂ S ₂ O ₃ : 티오 황산나트륨
[0360]	NaO <i>t</i> -Bu: 나트륨 <i>tert</i> -부톡시드
[0361]	MHz: 메가헤르츠
[0362]	mp: 용융점
[0363]	MS: 질량분석
[0364]	NMP: N-메틸-2-피롤리돈
[0365]	NMR: 핵자기공명
[0366]	Oxone (등록상표): 페르옥시일 황산칼륨(칼륨 peroxymonosulfate)
[0367]	PG: 보호기
[0368]	Pd ₂ (dba) ₃ : 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
[0369]	Pd(OAc) ₂ : 아세트산 팔라듐(II)
[0370]	PdCl ₂ (dppf) CH ₂ Cl ₂ : [1, 1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II), 디클로로메탄 부가물
[0371]	PdCl ₂ (Amphos) ₂ : 비스(디- <i>tert</i> -부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)
[0372]	PEPPSI(등록상표)-IPr: [1,3-비스(2,6-Di이소프로필페닐)이미다졸-2-일이텐] (3-클로로피리딜)이염화팔라듐(II)
[0373]	Pd(PPh ₃) ₄ : 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0)
[0374]	POCl ₃ : 옥시염화인(V)
[0375]	정량적수율: 정량
[0376]	rt: 실온
[0377]	sat.: 포화
[0378]	TEA: 트리에틸아민
[0379]	TFA: 트리플루오로아세트산
[0380]	THF: 테트라히드로푸란
[0381]	THP: 2-테트라히드로피라닐
[0382]	p-TsOH: p-톨루엔술폰산
[0383]	XPhos: 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필비페닐
[0384]	Xantphos: 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐
[0385]	용어 <염기(base)>의 경우, 염기의 성질에 대한 특정한 제한은 없으며, 이런 종류의 반응에서 일반적으로 쓰이는 염기라면 어느 것이든 동등하게 사용이 가능하다. 염기의 예로는, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화바륨 등 의 알칼리금속수산화물; 수소화리튬, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등 의 알칼리금속수소화물; 나트

륨메톡시드, 나트륨메톡시드, 칼륨 t-부톡시드 등의 알칼리금속알콕시드; 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등의 알칼리금속탄산염; 탄산수소리튬, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등의 알칼리금속탄산수소염; N-메틸모르폴린, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리부틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸피페리딘, 피리딘, 4-피롤리디노피리딘, 피롤린, 2,6-디(t-부틸)-4-메틸피리딘, 퀴놀린, N,N-디메틸분, N,N-디에틸분, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (DABCO), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-엔 (DBU), 루티딘 및 콜리딘 등의 아민; 리튬아미드, 나트륨아미드, 칼륨아미드, 리튬디이소프로필아미드, 칼륨디이소프로필아미드, 나트륨디이소프로필아미드, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 및 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 등의 알칼리금속 아미드를 들 수 있으나, 이들에 한정되지는 않는다. 이들 중에서는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, DBU, DBN, DABCO, 피리딘, 루티딘, 콜리딘, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소칼륨, 수산화칼륨, 인산칼륨, 수산화바륨 및 탄산세슘이 바람직하다.

[0386] 해당 반응은 비활성용제의 존재 하에서 효력을 가지는 것이 보통이며 또한 바람직하다. 용제의 성질에 대한 특정한 제한은 없으나, 반응 혹은 관련 시약에 대하여 해당 시약을 최소한 일부 용해시키는 것과 같은 악영향을 미치지 않아야 한다. 적합한 용제로는, DCM, 클로로포름, 사염화탄소 및 디클로로에탄등의 할로젠화 탄화수소; 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, THF 및 디옥산 등의 에테르; 벤젠, 톨루엔 및 니트로벤젠 등의 방향족 탄화수소; DMF, DMA 및 헥사메틸인산 트리아미드 등의 아미드; N-메틸모르폴린, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리부틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸피페리딘, 피리딘, 4-피롤리디노피리딘, N,N-디메틸분 및 N,N-디에틸분 등의 아민; 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올 및 부타놀 등의 알코올; 아세토니트릴 및 벤조니트릴 등의 니트릴; 디메틸설폭시드 (DMSO) 및 술포란 등의 설폭시드; 아세톤 및 디에틸케톤 등의 케톤을 들 수 있으나, 이들에 한정되지는 않는다. 이들 중에서는 DMF, DMA, DMSO, THF, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 디메톡시에탄, 아세토니트릴, DCM, 디클로로에탄 및 클로로포름 등이 바람직하나, 이들에 한정되지는 않는다.

[0387] 실시예

[0388] 별도의 기재가 없는 한, 한정성을 가지지 않는 하기의 실시예로 본 발명을 설명한다. 시약은 시판제품이며, 모든 작용은 실온 또는 대기온도에서 행해진다. 즉, 18-25° C의 범위 내에서는, 회전증발기(rotary evaporator)를 사용하여 감압 하에서 욕온(bath temperature)으로부터 최대 약 60° C에 달하는 온도에서 용제를 증발시킨다. 박층 크로마토그래피(TLC)로 반응을 모니터링한다. 반응시간은 설명을 위해서만 제시되었다. 단리화합물의 구조 및 순도를 TCL (Merck의 실리카겔 60 F₂₅₄로 사전 코팅한 TLC 플레이트 또는 Merck NH₂ F₂₅₄로 사전코팅한 HPTLC 플레이트), 질량분석법 또는 핵자기공명(NMR) 중 적어도 한 가지 수법에 따라 확인하였다. 마이크로파 반응은 Initiator(등록상표) Sixty (Biotage)로 실시한다. 수율은 설명을 위해서만 제시되었다. 컬럼 크로마토그래피를 Yamazen의 플래쉬 크로마토그래피와 Biotage (SP1, Isolera one)로 실시한다. Merck의 실리카겔 60 (230-400 mesh ASTM), Fuji의 Silysia Chromatorex (등록상표) DM2035 (아미노형, 30-50마이크로미터), Biotage의 실리카 (32-63 mm, KP-Sil),

[0389] Biotage의 아미노 결합 실리카 (45-75 mm, KP-NH), Wakogel (등록상표) C-300HGT, Hi-Flash (등록상표) 컬럼 (YAMAZEN, 실리카겔, 40마이크로미터, 60옹스트롬), Hi-Flash (등록상표) 컬럼 (YAMAZEN, 아미노, 40마이크로미터, 60옹스트롬)을 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 실시한다.

[0390] 중간체 및 실시예를 대상으로 LC-MS 분석을 ZQ 2000 질량분석계와 2996 PDA 검출기를 장비한 Waters의 2695 Alliance HPLC로 실시한다. 분석조건(방법 A, 방법 B, 방법 C, 방법 D, 방법 E, 방법 F)은 다음과 같다.

[0391] **방법 A, 방법 B, 방법 C의 실행조건**

컬럼	Waters의 XTerra C18 2.1x30mm, 3.5마이크로미터		
컬럼 온도	45°C		
유속	0.5mL/min		
PDA 검출	210-400 nm 스캔 (추출 파장: 254nm)		
MS 검출	ESI 양성&음성모드		
이동상	A:	MeCN (HPLC급)	
	B:	0.5% HCO ₂ H 수용액	
	C:	0.2% NH ₃ 수용액	
	D:	H ₂ O (초순수)	

[0392]

방법 A				
시간(분)	A(%)	B(%)	C(%)	D(%)
0	4	4.8	4.8	86.4
2	96	0.2	0.2	3.6
실행시간: 4 분				

[0393]

방법 B				
시간(분)	A(%)	B(%)	C(%)	D(%)
0	4	0	4.8	91.2
2	96	0	0.2	3.8
실행시간: 4 분				

[0394]

방법 C				
시간(분)	A(%)	B(%)	C(%)	D(%)
0	32	3.4	3.4	61.2
2	96	0.2	0.2	3.6
실행시간: 4 분				

[0395]

[0396] **방법 D 및 방법 E의 실행조건**

컬럼	Waters의 SunFire C18 4.6x50mm, 5마이크로미터		
컬럼 온도	45°C		
유속	0.8mL/min		
PDA 검출	210-400 nm 스캔 (추출 파장: 215nm)		
MS 검출	ESI 양성&음성모드		
이동상	A:	MeCN (HPLC급)	
	B:	0.5% HCO ₂ H 수용액	
	C:	0.2% NH ₃ 수용액	
	D:	H ₂ O (초순수)	

[0397]

방법 D				
시간(분)	A(%)	B(%)	C(%)	D(%)
0	5	2.5	2.5	90
0.5	5	2.5	2.5	90
3.5	95	2.5	2.5	0
4	95	2.5	2.5	0
실행시간: 4.5 분				

[0398]

방법 E				
시간(분)	A(%)	B(%)	C(%)	D(%)
0	5	0	5	90
0.5	5	0	5	90
3.5	95	0	5	0
4	95	0	5	0
실행시간: 4.5 분				

[0399]

[0400] HPLC (조제용 LC-MS)를 사용한 화합물의 정제는 하기의 장치와 조건으로 실시한다.

[0401] 장치: Waters의 MS-trigger AutoPurification(상표) 시스템

[0402] 컬럼: Waters의 XTerra C18, 19X50 mm, 입경 5마이크로미터

[0403] 조건 A: 메탄올 또는 아세토니트릴 / 0.01%(v/v) 암모니아 수용액

[0404] 조건 B: 메탄올 또는 아세토니트릴 / 0.05%(v/v) 포름산 수용액

[0405] 저해상도 질량 스펙트럼 데이터(ESI)는 다음의 장치와 조건으로 얻는다.

[0406] 장치: ZQ 또는 ZMD 질량분석계 및 UV 검출기를 장비한 Waters의 Alliance HPLC 시스템. LC/MS/MS/데이터는 HPLC(Agilent 1100 시리즈)와 오토샘플러(AMR CTC-PAL)를 갖춘 삼련사중극형질량분석계(triple quadrupole mass spectrometry)(AB SCIEX API4000)에서 구한다. NMR 데이터는 별도의 지시가 없는 한 중수소 클로로포름 (99.8% D) 또는 디메틸설폭시드(99.9% D)를 용제로 사용하고, 테트라메탈실란 (TMS)을 내부기준으로 하고 ppm 단위로 270MHz (JEOL JNM-LA 270 분광계), 300 MHz (JEOL JNM-LA300), 또는 600MHz (Bruker Avance 600)에서 구한다. 일반적인 약어인 s = 단중선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선, br = 광폭(broad) 등을 그대로 사용한다. M (mol(s) per liter), L(liter(s)), mL (milliliter(s)), g (gram(s)), mg(milligram(s)), mol (moles),mmol (millimoles) 등의 화학기호는 일반적인 의미로 사용된다.

[0407] 조제한 각 화합물은 일반적으로 ChemBioDraw (Ultra, version 12.0, CambridgeSoft)에 의해 명명한다.

[0408] HPLC 체류시간 환경조건

[0409] 방법: QC1

[0410] 장치: TUV 검출기와 ZQ 질량분석계를 장비한 Waters의 ACQUITY Ultra Performance LC

[0411] 컬럼: Waters의 ACQUITY C18, 2.1 x 100 mm, 입경 1.7마이크로미터

[0412] 컬럼 온도: 60° C

[0413] 유속: 0.7 mL/min

[0414] 실행시간: 3분

[0415] UV 검출: 210 nm

[0416] MS 검출: ESI 양성/음성모드

[0417] 이동상:

[0418] A1: 10 mM 아세트산암모늄

[0419] B1: 아세토니트릴

[0420] 구배 프로그램(gradient program): (QC_neutral_full_3min)

시간(분)	A1(%)	B1(%)
0	95	5
0.1	95	5
1.8	5	95
2.3	95	5

[0421]

[0422] 방법: QC2

[0423] 장치: ZQ2000 질량분석계 및 2996 PDA 검출기를 장비한 Waters의 2795 Alliance HPLC

[0424] 컬럼: XBridge C18, 2.1 x 50 mm, 입경 3.5마이크로미터

[0425] 컬럼 온도: 45° C

[0426] 유속: 1.2 mL/min

[0427] 실행시간: 4.5분

[0428] UV 검출: 210-400 nm 스캔

[0429] MS 검출: ESI 양성/음성모드

[0430] 이동상:

[0431] A: 물

[0432] B: MeCN

[0433] C: 1% HCO₂H 수용액

[0434] D: 1% NH₃ 수용액

[0435] 구배 프로그램:

시간(분)	A(%)	B(%)	C(%)	D(%)
0	85	10	2.5	2.5
0.2	85	10	2.5	2.5
3.2	0	95	2.5	2.5
3.7	0	95	2.5	2.5
3.71	85	10	2.5	2.5
4.5	85	10	2.5	2.5

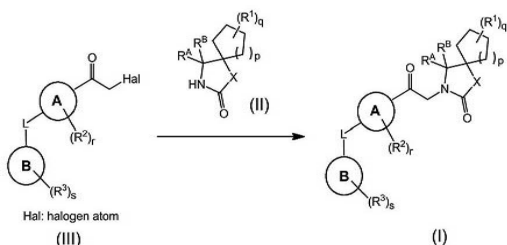
[0436]

[0437] 식 (I)의 아자스피로 유도체는 모두 후술하는 일반적 방법의 절차, 혹은 실시예의 합성 또는 중간체 합성에서 설명하는 특수한 방법, 또는 이들을 변형한 절차로 조제하는 것이 가능하다. 본 발명은 식 (I)의 아자스피로 유도체를 조제하는 하나 이상의 이들 공정은 물론, 그에 쓰이는 신규 중간체도 망라한다.

[0438] 다음의 일반적 방법에서, 표현자(descriptor)는 별도의 기재가 없는 한 식 (I)의 아자스피로 유도체에 대해서 사전에 정의된 바를 그대로 따른다.

[0439] 절차 1: 식 (III)의 화합물을 통한 식 (I)의 화합물의 합성

[0440] [화학식 4]



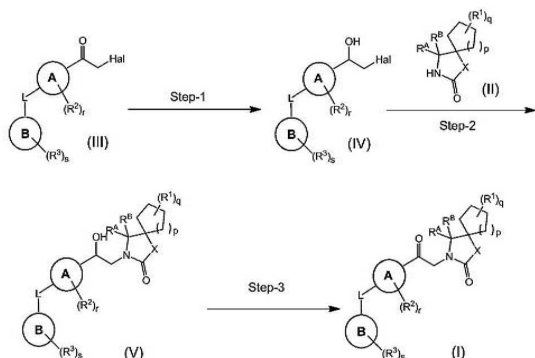
[0441]

[0442] 절차 1에서, 일반식 (I)의 아자스피로 화합물은 식 (II)의 아자스피로 화합물과 식 (III)의 α-할로케톤 화합물의 N-알킬화 반응에 의해 비활성용제의 존재 하에서 조제된다. 바람직한 염기는 예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드, 칼륨 *tert*-부톡사이드, 탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 인산칼륨, 플루오르화칼륨, 수소화나트륨 또는 수소화칼륨 등의 알칼리금속 또는 알칼리토류금속의 수산화물, 알콕사이드, 탄산염, 할로겐화물 또는 수소화물; 혹은 TEA, 트리부틸아민, 디이소프로필에틸아민, 2,6-루티딘, 피리딘 또는

4-디메틸아미노피리딘 등의 아민으로부터 선택되나 이들에 한정되지는 않는다. 적합한 비활성 수성유기용제 또는 비수성유기용제는, THF 또는 1,4-디옥산 등의 에테르; 아세톤; *N,N*-디메틸포름아미드; DMSO; DCM, 1,2-디클로로에탄 또는 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소; 피리딘; 혹은 이들의 혼합물을 포함한다. 반응은 -80°C ~ 200°C 범위, 바람직하게는 -10°C ~ 150°C 범위의 온도에서 실시할 수 있다. 반응시간은 일반적으로 10분~4일, 보다 바람직하게는 10분~24시간이다. 반응율을 증가시키기 위해 필요에 따라 마이크로와 오븐을 사용할 수 있다.

[0443] 절차 2: 식 (III)의 화합물을 통한 식 (I)의 화합물의 합성

[0444] [화학식 5]

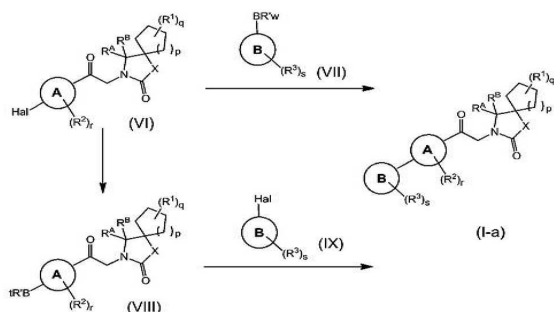


[0445]

[0446] 절차 2에서, 일반식 (IV)의 화합물은 비활성용제(예: 메탄올) 내의 적절한 환원제(예: 수소화붕소나트륨)를 사용하여 화합물 (III)로부터 조제할 수 있다. 이어서, 일반식 (V)의 화합물을 절차 1의 일반합성방법에 기재된 N-알킬화에 따라 조제한다. 최종적으로, 일반식 (I)의 화합물을 비활성용제(예: 디클로로메탄) 내의 적절한 산화제(예: 데스-마틴 시약)를 사용하여 조제할 수 있다.

[0447] 절차 3: 식 (VI)의 화합물을 통한 식 (I-a)의 화합물을 합성

[0448] [화학식 6]



[0449]

[0450] 절차 3에서, 일반식 (I-a)의 화합물은, 염기의 존재 혹은 비존재 하에, 아울러 적합한 전이금속촉매의 존재 하에, 유기용제 또는 물-유기공용제 혼합물 내에서, 결합조건 하에 식 (VI)의 할로젠화화합물과 식 (VII)의 붕소 (또는 보론산 에스테르) 화합물의 가교반응에 의해 조제할 수 있다. R'B_w, R'는 OH, O-저알킬 또는 불소를 의미하고, w는 2 또는 3이며, B는 붕소원자이다. B(OH)₂, B(O-저알킬)₂, B(저알킬)₂, 트리플루오로붕산화 칼륨 (BF₃⁻)(K⁺)이 환원기로서 기술되어 있으나, B(O-저알킬)₂일 경우, 저알킬기 사이에서 환(cyclic ring)을 형성해도 좋다. 나아가, 일반식 (I-a)의 화합물은 식 (IX)의 할로젠화화합물과, 식 (VI)의 할로젠화화합물로부터 전환한 식 (VIII)의 붕소 (또는 보론산 에스테르) 화합물에 의한 동일 가교반응에 의해서도 조제할 수 있다. 식 (VII) 및 (VIII)의 붕소 (또는 보론산 에스테르) 화합물은 가교반응에 있어서, 단리시약(isolated reagent) 또는 현장 발생 시약(reagents generated in *in situ*)으로 활용된다.

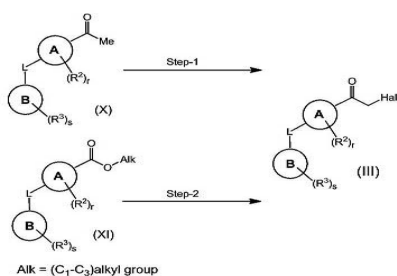
[0451]

적합한 전이금속촉매의 예에는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 염화비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 구리(0), 아세트산구리(II), 브롬화구리(II), 염화구리(II), 요오드화구리(II), 산화구리(II), 트리플루오로메탄술폰산구리(II), 아세트산구리(II), 브롬화구리(II), 염화구리(II), 요오드화구리(II), 산화구리(II), 트리플루오로메탄술폰산구리(II), 아세트산팔라듐(II), 염화팔라듐(II), 비스(아세토니트릴)디클로로팔라듐(II), 비스(디벤질

리텐아세톤)팔라듐(0), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) 및 이염화[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 팔라듐(II)이 포함되나, 이들에 한정되지는 않는다. 바람직한 촉매로는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 염화비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 아세트산팔라듐(II), 염화팔라듐(II), 비스(아세토니트릴)디클로로팔라듐(0), 비스(디벤질리텐아세톤)팔라듐(0), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) 및 이염화[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)을 들 수 있다. 무수용제 및 물-유기공용제 혼합물로 적합한 유기용제의 예로는 THF; 1,4-디옥산; DME; DMF; 아세토니트릴; 메탄올 또는 에탄올 등의 알코올; DCM, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 또는 사염화탄소 등의 할로젠화탄화수소; 및 디에틸에테르를 들 수 있다. 해당 반응은 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨 및 인산칼륨 등의 염기의 존재 또는 비존재 하에서 실시할 수 있다. 또한 해당 반응은 적합한 첨가제의 존재 하에서 실시하는 것이 가능하다. 상기 첨가제의 예로는 트리페닐포스핀, 트리-*tert*-부틸포스핀, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센, 트리-2-푸틸포스핀, 트리-*o*-톨릴포스핀, 2-(디클로로헥실포스피노)비페닐, 트리페닐아르신, 염화 테트라부틸암모늄, 플루오르화 테트라부틸암모늄, 아세트산리튬, 염화리튬, 트리에틸아민, 칼륨 메톡사이드 또는 나트륨 메톡사이드, 수산화나트륨, 탄산세슘, 인산삼칼륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨 및/또는 요오드화나트륨을 들 수 있다. 반응은 0° C~200° C 범위, 보다 바람직하게는 20° C~150° C 범위의 온도에서 실시할 수 있다. 반응시간은 일반적으로 5분~96시간, 보다 바람직하게는 30분~24시간이다. 혹은, 해당 반응을 비활성용제 내에서 염기의 존재 하에 마이크로파 시스템에서 실시해도 좋다. 반응은 100° C~200° C 범위, 바람직하게는 120° C~150° C 범위의 온도에서 실시할 수 있다. 반응시간은 일반적으로 10분~3시간, 보다 바람직하게는 15분~1시간이다. 상술한 스킴-미야우라 가교반응 외에, R'₂B 환원기 대신 트리알킬틴을 사용하는 스틸 가교반응, R'₂B 환원기 대신 아연-할로젠(할로젠으로는 염소, 브롬, 요오드를 인용)을 사용하는 네기시 결합 반응을 적용해도 좋다.

[0452] 절차 4: 식 (X) 및 (XI)의 화합물을 통한 식 (III)의 화합물의 합성

[0453] [화학식 7]



[0454]

[0455] 절차 4의 1단계에서, 일반식 (III)의 α-할로케톤 화합물은 적합한 할로젠화 시약을 사용하는 화합물 (X)의 α-할로젠화 반응(Hal = Cl, Br, I)에 의해 조제할 수 있다. 적합한 할로젠화 시약으로는, 예를 들어, 브롬, 염소, 요오드, 염화 술폰, 브롬화수소, N-브로모숙신이미드 (NBS), 브롬화구리(II), 5,5-디브로모-2,2-디메틸-4,6-디옥소-1,3-디옥산, 삼브롬화 트리메틸페닐암모늄, 삼브롬화 벤질트리메틸암모늄 및 디클로로요오드산 벤질트리메틸암모늄을 들 수 있다. 적합한 유기용제로는, 예를 들어, 아세트산, 25% 브롬화수소-아세트산 용액, 48% 브롬화수소 용액, 이황화탄소, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화탄화수소가 사용된다. 반응시간은 약 5분~96시간, 일반적으로 약 30분~24시간이다. 반응온도는 약 0°C~250°C, 일반적으로 약 30°C~150°C이다. 나아가, 절차 4의 2단계에서, 일반식 (III)의 α-할로케톤 화합물은 *Tetrahedron Letters*, 38, 3175, 1997에 기술된 수순을 따라 에스테르 화합물 (XI)로부터 조제할 수 있다. 통상적으로 식 (III)의 화합물은 온도 -78°C에서, 테트라히드로푸란 (THF) 내에 리튬 디이소프로필아미드 (LDA) 및 요오도클로로메탄이 존재하는 조건 하에, 에스테르 화합물 (XI)을 반응시켜서 조제한다.

[0456] 절차 5: 식 (XII)의 화합물을 통한 식 (XIII)의 화합물의 합성

[0457] [화학식 8]

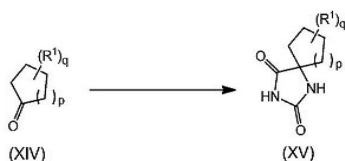


[0458]

[0459] 절차 5에서, 일반식 (XIII)의 α-할로케톤 화합물은 비활성용제(예: 디클로로메탄) 내에서 염화 클로로아세틸과 적합한 루이스산(예: 염화 알루미늄)을 사용하는 피롤 화합물 (XII)의 프리델-크라프트스 반응(Friedel-Crafts reaction)에 의해 조제할 수 있다.

[0460] 절차 6: 식 (XIV)의 화합물을 통한 식 (XV)의 화합물의 합성

[0461] [화학식 9]

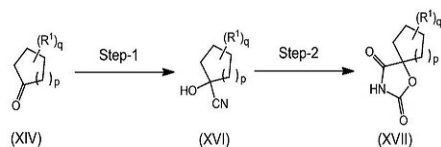


[0462]

[0463] 절차 6에서, 일반식 (XV)(일반식 (II): R^A 및 R^B는 옥소, X는 NH)의 화합물은 인용문헌(예: *Chem. Rev.*, 46 (3), pp 403-470, 1950)에 기재된 방법(부헤러-베르크스 반응[Bucherer-Bergs reaction])에 의해 일반식 (XIV)의 화합물로부터 조제할 수 있다. 통상적으로, 식 (XV)의 화합물은, 70° C에서 에탄올/물 (1:1 v/v) 내에 시안화칼륨(또는 시안화 트리메틸실릴) 및 탄산암모늄이 존재한다는 조건 하에, 20시간 동안 식 (XIV)의 케톤 화합물을 반응시켜 조제한다.

[0464] 절차 7: 식 (XIV)의 화합물을 통한 식 (XVII)의 화합물의 합성

[0465] [화학식 10]

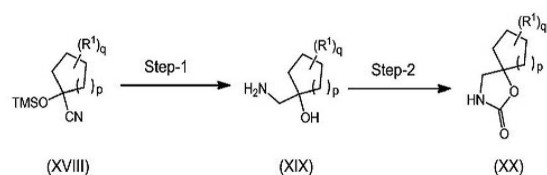


[0466]

[0467] 절차 7에서, 식 (XVII)(일반식 (II): R^A 및 R^B는 옥소, X는 O)의 화합물은 일반식 (XVI)의 시아노히드린 화합물로부터 조제할 수 있다. 1단계에서, 식 (XVI)의 화합물을 일반식 (XIV)의 케톤화합물로부터, 시안화 트리메틸실릴과 촉매성 요오드화아연(II)이 존재하는 상태에서 산성조건 하에 O-트리메틸실릴 부분을 탈보호함으로써 조제한다. 아울러, 식 (XVI)의 화합물을 *Synthesis*, p 697 (1991)에 기재된 수순을 따라 식 (XVII)의 2,4-옥사졸리딘디온 유도체로 전환할 수 있다. 2단계에서, 식 (XVII)의 화합물은 통상적으로 식 (XVI)의 화합물과 이소시아산 클로로술포닐과의 반응 및 산가수분해를 통해 조제한다.

[0468] 절차 8: 식 (XVIII)의 화합물을 통한 식 (XX)의 화합물의 합성

[0469] [화학식 11]



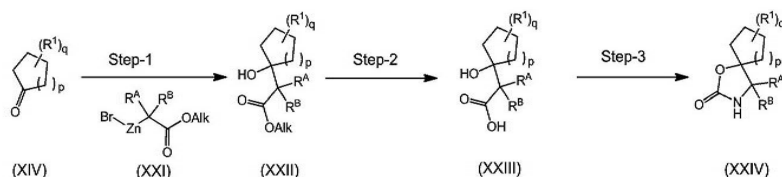
[0470]

[0471] 절차 8에서, 식 (XX)(일반식 (II): R^A 및 R^B는 옥소, X는 O)의 화합물은 일반식 (XVIII)의 화합물(식 (XVI)의 중간화합물)로부터 조제할 수 있다. 1단계에서, 일반식 (XIX)의 화합물을 보란-디메틸설피드 착체 등의 환원제

를 사용하여 환원반응 조건 하에서 조제한다. 아울러 2단계에서, 일반식 (XIX)의 화합물을 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI)과의 반응에 의해 식 (XX)의 옥사졸리딘-2-온 유도체로 전환한다.

[0472] 절차 9: 식 (XIV)의 화합물을 통한 식 (XXIV)의 화합물의 합성

[0473] [화학식 12]

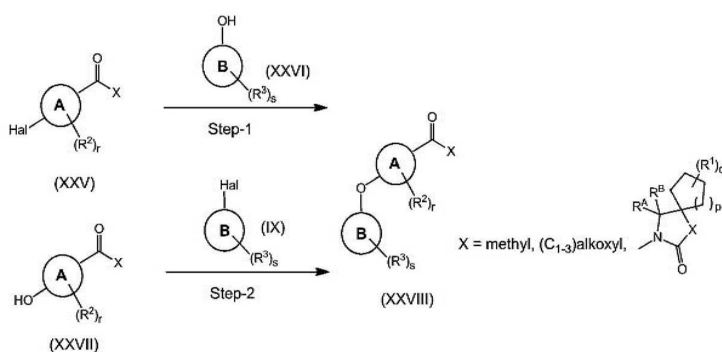


[0474]

[0475] 절차 9에서, 일반식 (XXIV)(일반식 (II)): R^A 는 알킬, R^B 는 수소 또는 알킬, X는 O)의 화합물은 일반식 (XIV)의 화합물로부터 조제할 수 있다. 1단계에서, 일반식 (XXIII)의 화합물을, 아연금속과 α -브로모아세트산 에스테르 유도체로부터 얻은 활성시약(XXI)과 일반식 (XIV)의 화합물 간에 레포르마트스키 반응(Reformatsky reaction)을 일으키고, 이어서 일반식 (XXII)의 화합물을 알칼리 가수분해함으로써 조제한다. 아울러 2단계에서, 일반식 (XXIII)의 화합물을 디페닐포스포릴 아지드(DPPA)와의 반응에 의해 식 (XXIV)의 옥사졸리딘-2-온 유도체로 전환한다.

[0476] 절차 10: 식 (XXV) 및 (XXVII)의 화합물을 통한 식 (XXVIII)의 화합물의 합성

[0477] [화학식 13]



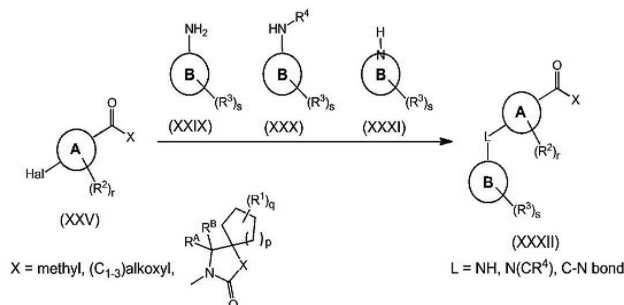
[0478]

[0479] 절차 10에서, 일반식 (XXVIII)의 화합물은 식 (XXV)의 할로젠화화합물과 식(XXVI)의 화합물의 반응에 의해 조제할 수 있다(1단계). 일반식 (XXVIII)의 화합물은 또한, 식 (XXVII)의 페놀화합물과 식 (IX)의 화합물의 반응에 의해서도 조제할 수 있으며(2단계), 상기 반응은, 팔라듐 결합 반응, 구핵치환반응 및 울만 반응으로부터 선택된다. 결합반응은 유기용제 또는 물-유기공용제 혼합물 내에서 적합한 팔라듐 촉매, 배위자 및 염기를 조합함으로써 실시할 수 있다. 적합한 전이금속촉매의 예로는, 아세트산팔라듐(II), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), [1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)이염화팔라듐(II)을 들 수 있다. 무수용제 및 물-유기공용제 혼합물로 적합한 유기용제의 예로는 THF; DME; 1,4-디옥산; DMF; 아세토니트릴; 메탄올, 에탄올 및 *tert*-부틸 알코올 등의 알코올을 들 수 있다. 적합한 염기의 예로는, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 인산칼륨, 나트륨 *tert*-부톡사이드 및 칼륨 *tert*-부톡사이드를 들 수 있다. 해당 반응은 적합한 시약의 존재 하에서 실시하는 것이 가능하다. 상기한 시약의 예로는, 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(BINAP), 2-디시클로헥실포스포노-2'-(*N,N*-디메틸아미노)비페닐(DavePhos), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(Xantphos) 및 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(XPhos)을 들 수 있다. 구핵치환반응은 염기의 존재 하에서 결합 조건 하에 유기용제 또는 물-유기공용제 혼합물 내에서 실시할 수 있다. 적합한 유기용제의 예로는 *N,N*-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드 및 *N*-메틸-2-피롤리돈을 들 수 있다. 적합한 염기의 예로는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 인산칼륨, 수산화나트륨, 나트륨 *tert*-부톡사이드 및 칼륨 *tert*-부톡사이드를 들 수 있다. 아울러 울만 반응은, 유기용제 내의 적합한 구리시약, 배위자 및 염기를 사용하는 결합조건 하에서 실시할 수 있다. 적합한 구리시약으로는, 예를 들어, 요오드화구리(I), 브롬화구리(I), 염화구리(I)를 사용할 수 있다. 적합한 배위자 및 염기로는, 예를 들어, *N,N*-디메틸글리신, L-프롤린, *N,N'*-디메틸에틸렌디아민 및 트랜스-*N,N'*-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 등의 배위자와, 탄산나트륨, 탄산칼륨 및 탄산세슘 등의 염기를 사용할 수 있다. 적합한 유기용제의 예에는 THF, 1,4-디옥산, *N,N*-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드

및 N-메틸-2-피롤리디논이 포함된다. 해당 반응은 20°C~200°C 범위, 보다 바람직하게는 100°C~160°C 범위의 온도에서 실시할 수 있다. 반응시간은 일반적으로 5분~96분, 보다 바람직하게는 30분~24시간이다. 혹은, 해당 반응을 비활성용제 내에서 염기의 존재 하에 마이크로파 시스템에서 실시해도 좋다. 반응은 100°C~200°C 범위, 바람직하게는 120°C~150°C 범위의 온도에서 실시할 수 있다. 반응시간은 일반적으로 10분~3시간, 바람직하게는 15분~1시간이다.

[0480] 절차 11: 식 (XXV)의 화합물을 통한 식 (XXXII)의 화합물의 합성

[0481] [화학식 14]



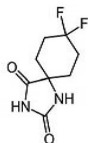
[0482]

[0483] 절차 11에서, 일반식 (XXXII)의 화합물은 식 (XXV)의 할로젠화화합물과 식 (XXIX), (XXX) 또는 (XXXI)의 화합물을, 절차 10에 기술된 일반합성방법에 따라, 절차 10에 기술된 일반합성방법에 따라 팔라듐 결합 반응, 구핵치환반응 및 올만 반응으로부터 선택된 수순을 이용하여 반응시킴으로써 조제할 수 있다.

[0484] **중간체의 조제**

[0485] 중간체 1-1-A (INT-1-1-A): 8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0486] [화학식 15]



[0487]

[0488] 에탄올/물 (1:1 v/v, 90 mL)에 4,4-디플루오로시클로헥산 (3.00 g, 22.37mmol), 시안화칼륨 (2.91 g, 44.7mmol) 및 탄산암모늄 (8.60 g, 89.0mmol) 을 혼합한 혼합물을 70°C에서 20시간 가열한다. 실온으로 냉각한 후, 유기용제 (에탄올)를 용적이 절반으로 줄어들 때까지 진공내에서 증발시킨다. 잔류기를 냉수(250mL)로 희석하고 60분간 교반한다. 침전고체를 여과하고 오산화인을 이용해 진공펌프 내에서 40°C(내부 온도)로 건조하여 표제화합물을 얻는다(3.75 g, 회색을 띤 고체).

[0489] ¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆): delta 10.77 (br.s, 1H), 8.53 (s, 1H), 2.20-1.65 (m, 8H).

[0490] 하기의 히단토인 유도체 (INT-1-2-A)를 표 1에 기재된 기준 또는 합성 케톤유도체로부터 수순(INT-1-1-A)을 따라 조제한다.

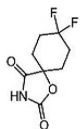
[0491] 표 1

케톤	히단토인	수율 및 분석 데이터
 INT-1-2	 INT-1-2-A	수율 4.7% (흰색 고체) ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): delta 10.50 (br.s, 1H), 8.37 (s, 1H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.05-1.35 (m, 12H).

[0492]

[0493] 중간체 1-3-A (INT-1-3-A): 8,8-디플루오로-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0494] [화학식 16]



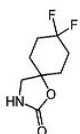
[0495]

[0496] 표제화합물은 무수 벤젠 (10 mL) 내의 4,4-디플루오로-1-히드록시시클로헥산카르보닐트릴 (495mg, 3.07mmol), 이소시아산 클로로술포닐 (281 microL, 3.23mmol) 및 트리에틸아민 (450 microL, 3.23mmol)으로부터 *Synthesis*, p 697 (1991)에 기재된 수순을 따라 조제하여 노란색을 띤 고체인 생성물 (600mg, 95% 수율)을 얻는다.

[0497] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.01 (br.s, 1H), 2.25-1.85 (m, 8H).

[0498] 중간체 1-4-A (INT-1-4-A): 8,8-디플루오로-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[0499] [화학식 17]



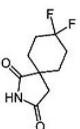
[0500]

[0501] THF (100 mL) 에 1-(아미노메틸)-4,4-디플루오로시클로헥사놀 히드록로리드 (5.15 g, 25.5mmol), CDI (12.42 g, 77mmol) 및 트리에틸아민 (7.68 mL, 51.1mmol)을 혼합한 혼합물을 75°C에서 20시간 가열한다. 여기에 2M NaOH 수용액 (6 eq.)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한다. 혼합물을 DCM (x 3)로 추출하고 조합 유기추출물을 진공내에서 증발시켜 노란색 오일을 얻는다. 원생성물(crude product)을 DCM (300 mL)에 용해시키고 2M HCl 수용액 (x 1), 이어서 포화 NaHCO_3 용액, 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조한 다음, 여과한 후 진공내에서 농축하여 원생성물 (노란색을 띤 고체)을 얻는다. 해당 원생성물을 헥산 내의 65-100% 아세트산 에틸로 용리한 실리카겔 (100g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 흰색 고체인 표제화합물 (3.34 g, 68% 수율)을 얻는다.

[0502] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 5.79 (br.s, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.35-1.75 (m, 8H).

[0503] 중간체 1-5-A (INT-1-5-A): 8,8-디플루오로-2-아자스피로[4.5]데칸-1,3-디온

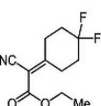
[0504] [화학식 18]



[0505]

[0506] <1단계>: 중간체 1-5-1 (INT-1-5-1): 에틸 2-시아노-2-(4,4-디플루오로시클로헥실리덴) 아세테이트

[0507] [화학식 19]



[0508]

[0509] DCM (10 mL) 에 4,4-디플루오로시클로헥사논 (1.00 g, 7.46mmol), 2-시아노아세트산 에틸 (1.10 g, 9.69mmol), 분자체 4 옹스트롬 (1.00 g) 및 Et_3N (2.08 mL, 14.91mmol)을 혼합한 혼합물을 실온에서 1일간 교반한다. 혼합물을 여과하고 농축한다. 잔류오일(residual oil)은 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용된다.

[0510] MS (ESI) m/z: 228.3 (M-H)⁻.

[0511] <2단계>: 중간체 1-5-2 (INT-1-5-2): 1-(시아노메틸)-4,4-디플루오로시클로헥산카르보니트릴

[0512] [화학식 20]



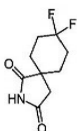
[0513]

[0514] EtOH (20 mL)-H₂O (4 mL)에 INT-1-5-1 (7.46mmol, 4,4-디플루오로시클로헥사논으로부터 얻은 원혼합물) 및 시안화칼륨 (1.46 g, 22.38mmol)을 혼합한 혼합물을 75 °C에서 1일간 교반하였다. 용제를 제거한 후, 잔류오일을 포화 NaHCO₃ 용액으로 희석하고 EtOAc로 추출한다. 조합 유기용액을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 농축한다. 잔류오일을 헥산 내의 0-20% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 회백색고체인 표제화합물(1.01 g, 2개 단계로 74% 수율)을 얻는다.

[0515] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 2.75 (s, 2H), 2.32-2.05 (m, 6H), 2.92-2.77 (m, 2H).

[0516] <3단계>: 중간체 1-5-A (INT-1-5-A): 8,8-디플루오로-2-아자스피로[4.5]데칸-1,3-디온

[0517] [화학식 21]



[0518]

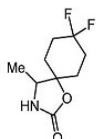
[0519] H₂SO₄ (0.3 mL) 및 AcOH (1.5 mL) 에 INT-1-5-2 (200mg, 1.09mmol)를 혼합한 혼합물을 125 °C에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 얼음물에 붓는다. 이어서 혼합물을 2 M NaOH 수용액으로 중화하고 DCM로 추출한다. 조합 유기용액을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 후 농축한다. 잔류오일을 헥산 내 0-50% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 회백색고체인 표제화합물 (80mg, 36% 수율)을 얻는다.

[0520] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 8.08 (br s, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.41-2.06 (m, 4H), 1.96-1.69 (m, 4H).

[0521] MS (ESI) m/z: 202.2 (M-H)⁻.

[0522] 중간체 1-6-A (INT-1-6-A): 8,8-디플루오로-4-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[0523] [화학식 22]

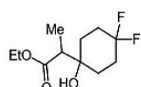


[0524]

[0525] <1단계>: 중간체 1-6-1 (INT-1-6-1):

[0526] 에틸 2-(4,4-디플루오로-1-히드록시시클로헥실)프로파노에이트

[0527] [화학식 23]



[0528]

[0529] 디옥산 (20 mL) 내에 4,4-디플루오로시클로헥사논 (1.00 g, 7.46mmol), 에틸 2-브로모프로파노에이트 (1.35 g, 7.46mmol), 아연분말 (561mg, 8.57mmol)을 혼합한 혼합물을 100 °C에서 1일간 교반한다. 혼합물을 셀라이트 패

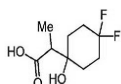
드로 여과한다. 용제를 제거한 후, 잔류오일을 헥산 내 0-30% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연노란색 오일인 표제화합물 (1.50 g, 85% 수율) 을 얻는다.

[0530] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 4.19 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.75-1.82 (m, 6H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0531] <2단계>: 중간체 1-6-2 (INT-1-6-2):

[0532] 2-(4,4-디플루오로-1-히드록시시클로헥실)프로판산

[0533] [화학식 24]



[0534]

[0535] THF (10 mL)에 of INT-1-6-1 (1.50 g, 6.35mmol), 2 M NaOH 수용액 (5 mL, 10mmol)을 혼합한 혼합물을 60 °C에서 5시간 동안 교반한다. 혼합물을 2 M HCl 수용액으로 산성화하고 DMC로 추출한다. 조합 유기용액을 Na_2SO_4 로 건조하고 여과한 후 농축하여 천연오일(crude oil)인 표제화합물 (1.43 g)을 얻는다.

[0536] MS (ESI) m/z : 207.1 (M-H^-).

[0537] <3단계>: 중간체 1-6-A (INT-1-6-A): 8,8-디플루오로-4-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

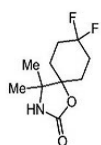
[0538] 톨루엔(30 mL)에 INT-1-6-2 (1.43 g, 원혼합물), 아지드인산 디페닐 (2.27 g, 8.24mmol), TEA (1.44 mL, 10.3mmol)를 혼합한 혼합물을 100 °C에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 2 M NaOH 수용액으로 급랭하고 EtOAc로 추출한다. 유기층을 물과 소금물로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류오일을 헥산 내 0-70% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연노란색 고체인 표제화합물 (507mg, 2개 단계로 39% 수율)을 얻는다.

[0539] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 5.61 (br s, 1H), 3.66 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.38-1.95 (m, 6H), 1.88-1.59 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0540] MS (ESI) m/z : 206.1 (M+H^+).

[0541] 중간체 1-7-A (INT-1-7-A): 8,8-디플루오로-4,4-디메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[0542] [화학식 25]

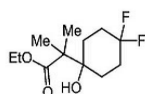


[0543]

[0544] <1단계>: 중간체 1-7-1 (INT-1-7-1):

[0545] 에틸 2-(4,4-디플루오로-1-히드록시시클로헥실)-2-메틸프로파노에이트

[0546] [화학식 26]



[0547]

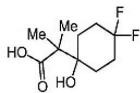
[0548] 디옥산 (20 mL)에 4,4-디플루오로시클로헥사논 (1.00 g, 7.46mmol), 에틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트 (1.45 g, 7.46mmol), 아연분말 (561mg, 8.57mmol)을 혼합한 혼합물을 85 °C에서 2일간 교반한다. 혼합물을셀라이트 패드로 여과한다. 용제를 제거한 후, 잔류오일을 헥산 내 0-30% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크

로마토그래피로 정제하여 연노란색 오일인 표제화합물 (1.14 g, 61% 수율)을 얻는다.

[0549] MS (ESI) m/z : 249.1 (M-H)⁻.

[0550] <2단계>: 중간체 1-7-2 (INT-1-7-2): 2-(4,4-디플루오로-1-히드록시시클로헥실)-2-메틸프로판산

[0551] [화학식 27]



[0552]

[0553] THF (5 mL)에 INT-1-7-1 (1.14 g, 4.55mmol), 4 M NaOH 수용액 (5 mL, 20mmol)을 혼합한 혼합물을 90 °C에서 2일간 교반한다. IPE로 불필요한 물질을 제거한 후, 수성층을 2 M HCl 수용액으로 산성화하고 DCM로 추출한다. 조합 유기용액을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 후 진공내에서 농축하여 천연고체(crude solid)인 표제화합물 (0.77 g, 76% 수율)을 얻는다.

[0554] MS (ESI) m/z : 221.1 (M-H)⁻.

[0555] <3단계>: 중간체 1-7-A (INT-1-7-A): 8,8-디플루오로-4,4-디메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

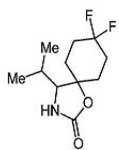
[0556] 톨루엔(15 mL)에 INT-1-7-2 (770mg, 3.46mmol), 아지드인산 디페닐 (1.14 g, 4.16mmol), TEA (0.724 mL, 5.20mmol)를 혼합한 혼합물을 85 °C에서 1일간 교반한다. 혼합물을 2 M NaOH 수용액으로 급랭하고 EtOAc로 추출한다. 유기층 물과 소금물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류오일을 헥산 내 0-70% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연노란색 고체인 표제화합물 (567mg, 75% 수율)을 얻는다.

[0557] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 5.80 (br s, 1H), 2.33-2.02 (m, 6H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

[0558] MS (ESI) m/z : 220.2 (M+H)⁺.

[0559] 중간체 1-8-A (INT-1-8-A): 8,8-디플루오로-4-이소프로필-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[0560] [화학식 28]

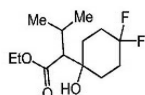


[0561]

[0562] <1단계>: 중간체 1-8-1 (INT-1-8-1):

[0563] 에틸 2-(4,4-디플루오로-1-히드록시시클로헥실)-3-메틸부타노에이트

[0564] [화학식 29]



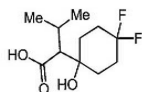
[0565]

[0566] 디옥산 (20 mL)에 4,4-디플루오로시클로헥사논 (1.00 g, 7.46mmol), 에틸 2-브로모-3-메틸부타노에이트 (1.56 g, 7.46mmol), 아연분말 (561mg, 8.57mmol)을 혼합한 혼합물을 85 °C에서 2일간 교반한다. 용제를 제거한 후, 여과물을 진공내에서 농축한다. 잔류오일을 헥산 내 0-30% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연노란색 오일인 표제화합물 (1.46 g, 74% 수율)을 얻는다.

[0567] <2단계>: 중간체 1-8-2 (INT-1-8-2):

[0568] 2-(4,4-디플루오로-1-히드록시시클로헥실)-3-메틸부탄산

[0569] [화학식 30]



[0570]

[0571] EtOH (5 mL)에 INT-1-8-1 (1.25 g, 4.73mmol), 6 M NaOH 수용액 (5 mL, 30mmol)을 혼합한 혼합물을 80 °C에서 1일간 교반한다. IPE로 불필요한 물질을 제거한 후, 수성층을 2 M HCl 수용액으로 산성화하고 DCM로 추출한다. 조합 유기용액을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 천연고체인 표제화합물 (0.88 g, 68% 수율)을 얻는다.

[0572] MS (ESI) m/z: 235.1 (M-H)⁻.

[0573] <3단계>: 중간체 1-8-A (INT-1-8-A): 8,8-디플루오로-4-이소프로필-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

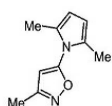
[0574] 톨루엔(15 mL)에 INT-1-8-2 (880mg, 3.72mmol), 아지드인산 디페닐 (1.23 g, 4.47mmol), TEA (0.779 mL, 5.59mmol)을 혼합한 혼합물을 85 °C에서 1일간 교반한다. 혼합물을 2 M NaOH 수용액으로 급랭하고 EtOAc로 추출한다. 유기층을 물과 소금물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류오일을 헥산 내 0-70% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연노란색 고체인 표제화합물 (476mg, 55% 수율)을 얻는다.

[0575] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 6.37 (br s, 1H), 3.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.35-2.18 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 5H), 1.98-1.73 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0576] MS (ESI) m/z: 234.2 (M+H)⁺.

[0577] 중간체 2-1-A (INT-2-1-A): 5-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-3-메틸이소옥사졸

[0578] [화학식 31]



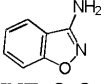
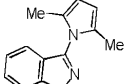
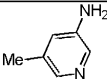
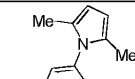
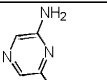
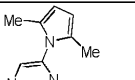
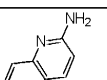
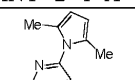
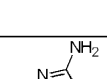
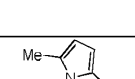
[0579]

[0580] 에탄올 (25 mL)에 3-메틸이소옥사졸-5-아민 (1.50 g, 15.29mmol), 헥산-2,5-디온 (1.75 g, 15.29mmol) 및 p-TsOH 일수화물 (291mg, 1.53mmol)을 혼합한 혼합물을 80 °C로 15시간 동안 가열한다. 용제를 제거한 후, 잔류기를 포화 중탄산나트륨 용액으로 급랭한다. 수성층을 아세트산에틸 (2회)로 추출하고 조합 용액을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 원생성물을 얻는다. 원생성물을 헥산 내 5-10% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (100g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 검붉은색 고체인 표제화합물 (2.13 g, 79% 수율)을 얻는다.

[0581] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 5.92 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 6H).

[0582] 하기의 피롤 유도체 (INT-2-2-A 및 INT-2-6-A)를 표 2에 기재된 기준 또는 합성 아닐린 유도체로부터 중간체 2-1-A의 수순을 따라 조제한다.

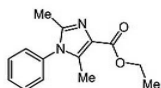
[0583] 표 2

아닐린	생성물	수율 및 분석 데이터
 INT-2-2	 INT-2-2-A	수율 90% (연노란색 고체) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.63 (m, 2H), 7.54(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 2.15 (s, 6H). MS (ESI) m/z : 213.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
 INT-2-3	 INT-2-3-A	수율 54% (노란색을 띤 고체) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (s, 6H) MS (ESI) m/z : 187.33 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
 INT-2-4	 INT-2-4-A	수율 72% (노란색 오일) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.45 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.16 (s, 6H) MS (ESI) m/z : 188.24 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
 INT-2-5	 INT-2-5-A	수율 12% (노란색 오일) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 8.33-8.23 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83-7.70 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 2.21 (s, 6H) MS (ESI) m/z : 223.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
 INT-2-6	 INT-2-6-A	수율 95% (무색 무정형고체) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.92 (s, 2H), 4.39 (s, 3H), 2.26 (s, 6H). MS (ESI) m/z : 178.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0584]

[0585] 중간체 3-1-A (INT-3-1-A): 에틸 2,5-디메틸-1-페닐-1H-이미다졸-4-카르복실레이트

[0586] [화합식 32]



[0587]

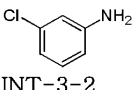
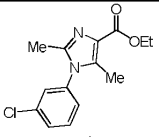
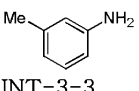
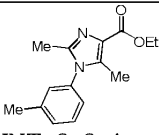
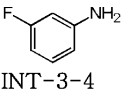
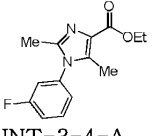
[0588] 표제화합물은 WO 2011/005052에 기재된 수순을 따라 분 (3.73 g, 40.1mmol) 및 에틸 2-아세트아미도-3-옥소부타노에이트 (2.50 g, 13.4mmol)로부터 조제한다. 정제를 헥산-EtOAc (1:3 v/v)로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 실시하여 갈색을 띤 고체인 생성물(4.06 g, 62% 수율)을 얻는다.

[0589] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 7.60-7.50 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0590] MS (ESI) m/z : 245.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0591] 하기의 이미다졸 유도체 (INT-3-2-A~INT-3-4-A) 를 표 3에 기재된 기존 또는 합성 분 유도체 및 에틸 2-아세트아미도-3-옥소부타노에이트로부터 중간체 3-1-A의 수순을 따라 조제한다.

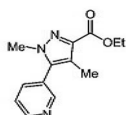
[0592] 표 3

아닐린	생성물	수율 및 분석 데이터
 INT-3-2	 INT-3-2-A	수율 51% (연노란색 고체) ¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 7.52-7.49 (m, 2H), 7.22 (br, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
 INT-3-3	 INT-3-3-A	수율 72% (연노란색 고체) ¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 7.48 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.37(d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.28-7.17(m, 2H), 4.22 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.27 (t, J = 6.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 259.3 (M+H) ⁺ .
 INT-3-4	 INT-3-4-A	수율 56% (무색 무정형고체) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.58-7.50 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 263.3 (M+H) ⁺ .

[0593]

[0594] 중간체 3-5-A (INT-3-5-A): 에틸 1,4-디메틸-5-((피리딘-3-일)-1H-피라졸-3-카르복실레이트

[0595] [화학식 33]



[0596]

[0597] DME (5 mL)에 에틸 1,4-디메틸-5-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (500mg, 1.58mmol), 피리딘-3-일 보론산 (214mg, 1.74mmol), Pd(PPh₃)₄ (183mg, 0.158mmol) 및 2M Na₂CO₃ 수용액 (3.2 mL, 6.32mmol)을 혼합한 혼합물에 마이크로파를 120 °C에서 30분간 조사한다. 냉각한 후, 반응혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 필터케이크를 EtOAc로 세정한다. 여과물과 세정물을 물과 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 헥산 내 10-100% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (25g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 갈색 무정형고체인 표제화합물 (136mg, 35% 수율)을 얻는다.

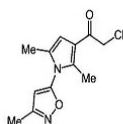
[0598] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 9.07 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H).

[0599] MS (ESI) m/z: 246.3 (M+H)⁺.

[0600] 중간체 4-1-A (INT-4-1-A):

[0601] 2-클로로-1-(2,5-디메틸-1-(3-메틸이소옥사졸-5-일)-1H-피롤-3-일)에타논

[0602] [화학식 34]



[0603]

[0604] DCM (40 mL) 내 5-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-3-메틸이소옥사졸 (2120mg, 12.03mmol)(INT-2-1-A)의 교반용액에 염화 2-클로로아세틸 (1.15 mL, 14.44mmol)을 얼음으로 냉각하면서 주사기로 첨가한다. 여기에 으깬 염화알루미늄 (3210mg, 24.06mmol)을 같은 온도로 일부 첨가하고 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 얼음물로 급랭하고 포화 중탄산나트륨 용액을 사용하여 pH > 8로 조정된 후, 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 필터케이크를 DCM로 세정한다. 유기층을 분리하고 수성층을 DCM로 추출한다 (2회). 조합 유기용액을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 원생성물을 얻는다. 해당 원생성물을 헥산 내 1-40% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (100g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 목표생성물을 얻는다. 마지

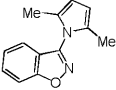
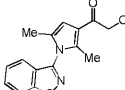
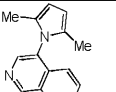
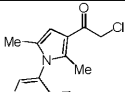
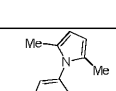
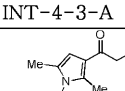
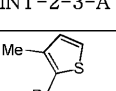
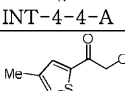
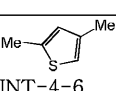
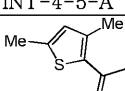
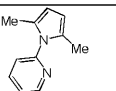
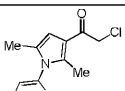
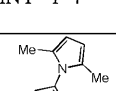
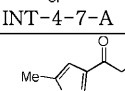
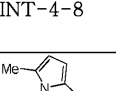
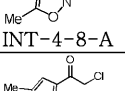
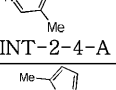
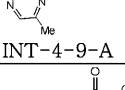
막으로, 생성물을 아세트산에틸-헥산으로부터 재결정화하여 연황갈색 고체인 표제화합물 (983mg, 32% 수율)을 얻는다.

[0605] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 6.31 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

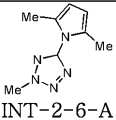
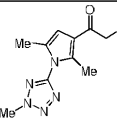
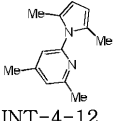
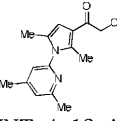
[0606] MS (ESI) m/z : 253.17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0607] 하기의 a-클로로아세틸 유도체 (INT-4-2-A~INT-4-12-A)를 표 4에 기재된 기존 또는 합성 기존 또는 합성피롤 유도체로부터 중간체 4-1-A의 수순을 따라 조제한다.

[0608] 표 4

피롤	생성물	수율 및 분석 데이터
 INT-2-2-A	 INT-4-2-A	수율 47% (연노란색 무정형고체) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 7.75-7.66 (m, 2H), 7.50-7.39 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 289.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 INT-4-3	 INT-4-3-A	수율 56% (노란색 무정형고체) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 9.40 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.80-6.98 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 299.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 INT-2-3-A	 INT-4-4-A	수율 78% (흰색 고체) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.58 (br.s, 1H), 8.31 (br.s, 1H), 7.37 (br.s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 263.23 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 INT-4-5	 INT-4-5-A	수율 39% $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): δ 7.47 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).
 INT-4-6	 INT-4-6-A	수율 42% $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 6.69 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).
 INT-4-7	 INT-4-7-A	수율 63% (연노란색 무정형고체) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.15 (td, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.73(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62(d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 283.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 INT-4-8	 INT-4-8-A	수율 40% (연노란색 고체) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.31 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 253.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 INT-2-4-A	 INT-4-9-A	수율 72% (갈색 무정형고체) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 8.58 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 264.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 INT-2-5-A	 INT-4-10-A	수율 70% (노란색 오일) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 8.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 299.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0609]

 INT-2-6-A	 INT-4-11-A	수율 53% (흰색 고체) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 6.33 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 254.2 (M+H) ⁺ .
 INT-4-12	 INT-4-12-A	수율 77% (연보라색 고체) ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): delta 7.10 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 277.23 (M+H) ⁺ .

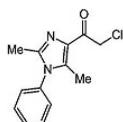
[0610]

[0611]

중간체 5-1-A (INT-5-1-A): 2-클로로-1-(2,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일)에탄논

[0612]

[화학식 35]



[0613]

[0614]

무수 THF (20 mL) 내의 에틸 2, 5-디메틸-1-페닐-1H-이미다졸-4-카르복실레이트 (INT-3-1-A)(600mg, 2.46mmol) 및 클로로요오도메탄 (1300mg, 7.37mmol) 용액에 LDA (THF 용액 내 1.09 M; 6.76 mL, 7.34mmol)를 -80° C에서 첨가하고, 그 결과로 혼합물을 같은 온도에서 1.5시간 동안 교반한다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액 (20 mL)으로 급랭하고 DCM로 추출한다 (3회). 조합 유기층을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공 내에서 농축하여 원생성물을 얻는다. 해당 원생성물을 헥산 내 30-40% EtOAc로 용리한 실리카겔 (45g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색을 띤 고체인 표제화합물 (385mg, 63% 수율)을 얻는다.

[0615]

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 7.62-7.52 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

[0616]

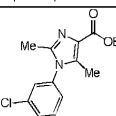
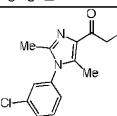
MS (ESI) m/z: 249.2 (M+H)⁺.

[0617]

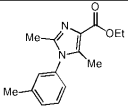
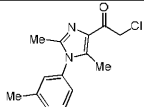
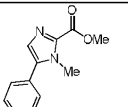
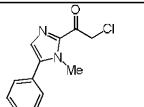
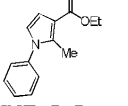
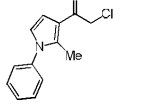
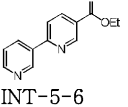
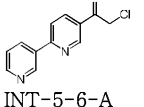
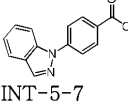
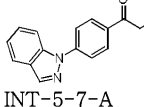
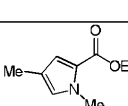
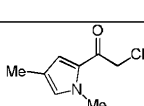
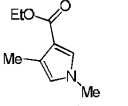
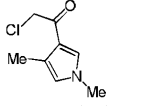
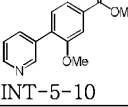
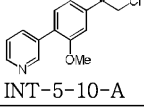
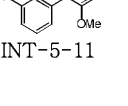
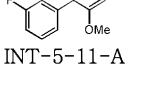
하기의 α-클로로메틸 케톤 유도체 (INT-5-2-A~INT-5-19-A)를 표 5에 기재된 기존 또는 합성 에스테르 유도체로부터 중간체 5-1-A의 수순을 따라 조제한다.

[0618]

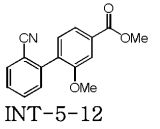
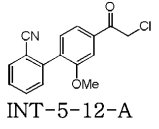
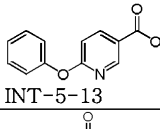
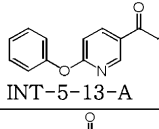
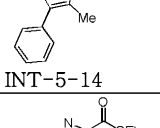
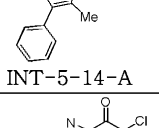
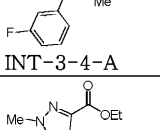
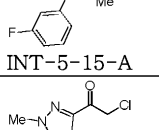
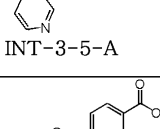
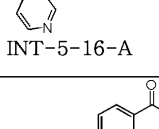
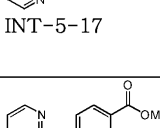
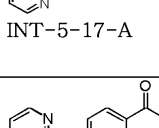
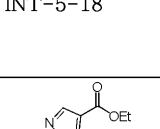
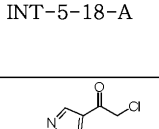
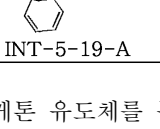
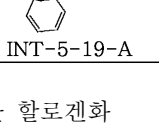
표 5

에스테르	생성물	수율 및 분석 데이터
		수율 56% ¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃): delta 7.57-7.48 (m, 2H), 7.32-7.21(m, 1H), 7.11(ddd, 1H, J = 6.6, 2.0, 2.0 Hz), 4.87 (s, 2H), 2.36 (s, 3H),

[0619]

INT-3-2-A 	INT-5-2-A 	2.23 (s, 3H). 수율 31% (갈색 무정형고체) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.44 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 263.2 (M+H) ⁺ .
INT-3-3-A 	INT-5-3-A 	수율 45% (노란색을 띤 고체) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.56-7.36 (m, 5H), 4.98 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 235.26 (M+H) ⁺ .
INT-5-4 	INT-5-4-A 	수율 48% (갈색 무정형고체) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.52-7.44 (m, 4H), 7.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.48 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 234.2 (M+H) ⁺ .
INT-5-5 	INT-5-5-A 	수율 32% (갈색 고체) ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): delta 9.33-9.25 (m, 2H), 8.73 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.48-8.35 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H). MS (ESI) m/z: 233.1 (M+H) ⁺ .
INT-5-6 	INT-5-6-A 	수율 41% (어두운 노란색을 띤 고체) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.27 (s, 1H), 8.20-8.12 (m, 2H), 8.00-7.80 (m, 4H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 4.75 (s, 2H). MS (ESI) m/z: 271.18 (M+H) ⁺ .
INT-5-7 	INT-5-7-A 	수율 75% ¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃): delta 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).
INT-5-8 	INT-5-8-A 	수율 39% ¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃): delta 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.40 (br.s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
INT-5-9 	INT-5-9-A 	수율 45% MS (ESI) m/z: 262 (M+H) ⁺ .
INT-5-10 	INT-5-10-A 	수율 80% ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.63-7.57 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 277 (M-H) ⁻ .
INT-5-11 	INT-5-11-A 	

[0620]

 INT-5-12	 INT-5-12-A	수율 47% ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68-7.75 (m, 3H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 286 (M+H) ⁺ , 284 (M-H) ⁻
 INT-5-13	 INT-5-13-A	수율 49% (연갈색 오일) MS (ESI) m/z: 248.1 (M+H) ⁺ .
 INT-5-14	 INT-5-14-A	수율 39% (노란색을 띤 고체) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.56-7.42 (m, 3H), 7.34-7.25 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 249.2 (M+H) ⁺ .
 INT-3-4-A	 INT-5-15-A	수율 52% (갈색 고체) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.60-7.52 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.04-6.94 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 267.2 (M+H) ⁺ .
 INT-3-5-A	 INT-5-16-A	정량적수율 (갈색 무정형고체) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.75-8.73 (m, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 250.2 (M+H) ⁺ .
 INT-5-17	 INT-5-17-A	수율 53% (노란색을 띤 고체) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.19-8.13 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66-7.54 (m, 3H), 6.95-6.81 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.71 (s, 2H). MS (ESI) m/z: 262.0 (M+H) ⁺ .
 INT-5-18	 INT-5-18-A	수율 37% (갈색 오일) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.53 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H). MS (ESI) m/z: 265.0 (M+H) ⁺ .
 INT-5-19-A	 INT-5-19-A	수율 67% (연노란색 오일) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.07 (s, 1H), 7.48-7.17 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 249.2 (M+H) ⁺ .

[0621]

[0622]

[0623]

[0624]

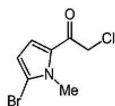
[0625]

케톤 유도체를 통한 할로겐화

(방법 A): 디클로로요오드산 벤질트리메틸암모늄을 이용한 염소화

중간체 6-1-A (INT-6-1-A: 1-(5-브로모-1-메틸-1H-피롤-2-일)-2-클로로에탄논

[화학식 36]



[0626]

[0627]

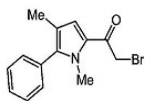
THF (8 mL) 내 1-(5-브로모-1-메틸-1H-피롤-2-일)에탄논 (480mg, 2.38mmol) 교반용액에 디클로로요오드산 벤질트리메틸암모늄 (1.24 g, 3.56mmol)을 일부 실온에서 첨가한다. 혼합물을 70 °C에서 2시간 동안 가열한다(노란색 내지 깊은 갈색 현탁액). 냉각 후, 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고 2 M HCl 수용액, 포화 티오황산나트륨 용액 및 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 원생성물을 얻는다. 해당 원생성물을 헥산 내 10-50% EtOAc로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (498mg, 89 % 수율)을 얻는다.

[0628]

(방법 B) 브롬화구리(II)를 이용한 브롬화

[0629] 중간체 6-3-A (INT-6-3-A): 2-브로모-1-(1,4-디메틸-5-페닐-1H-피롤-2-일)에타논

[0630] [화학식 37]



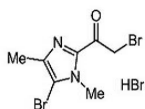
[0631]

[0632] 아세트산에틸 (10 mL)에 브롬화구리(II) (1.05 g, 4.69mmol) 및 1-(1,4-디메틸-5-페닐-1H-피롤-2-일)에타논 (500mg, 2.34mmol)을 혼합한 혼합물을 4시간 동안 환류 하에서 가열한다. 실온으로 냉각한 후 혼합물을 실리카 겔 패드로 여과하고 필터케이크를 아세트산에틸로 세정하였다. 조합 유기유분을 증발시켜 표제화합물 (41mg, 6% 수율)을 얻는다.

[0633] (방법 C) 25% HBr-아세트산 용액 내 브롬을 이용한 브롬화

[0634] 중간체 6-4-A (INT-6-4-A): 2-브로모-1-(5-브로모-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논 히드로브로미드

[0635] [화학식 38]



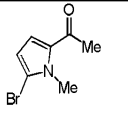
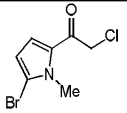
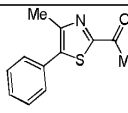
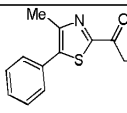
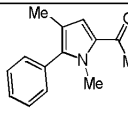
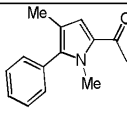
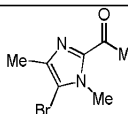
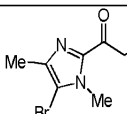
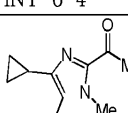
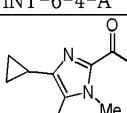
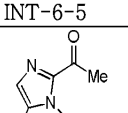
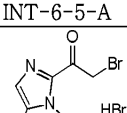
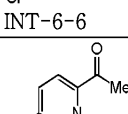
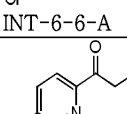
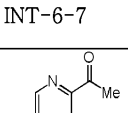
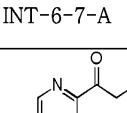
[0636]

[0637] AcOH (5 mL)에 1-(5-브로모-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논 (260mg, 1.20mmol)과 25% HBr 내 브롬(201mg, 1.26mmol)을 혼합한 혼합물을 60 °C에서 2시간 동안 교반하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류고체를 IPE로 분쇄하여 표제화합물 (451mg, 정량적수율)을 얻는다.

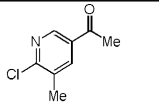
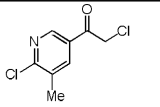
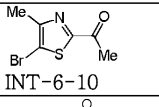
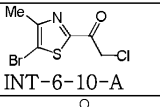
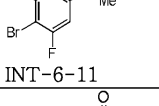
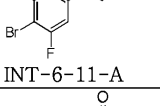
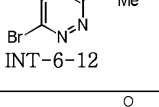
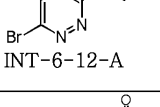
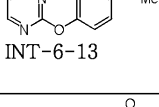
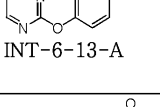
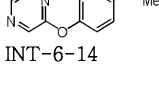
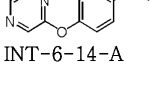
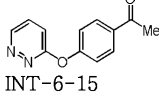
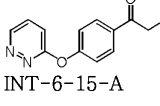
[0638] 하기의 α-할로메틸 케톤 유도체 (INT-6-1-A~ INT-6-15-A)를 표 6에 기재된 기준 또는 합성 메틸 케톤 유도체로부터 상술한 방법(A-C)의 수순을 따라 조제한다.

[0639]

표 6

케톤	α -할로케톤	수율 및 분석 데이터
 INT-6-1	 INT-6-1-A	수율 89% (방법 A) $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): delta 7.00 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).
 INT-6-2	 INT-6-2-A	수율 67% (방법 A) $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): delta 7.50-7.42 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).
 INT-6-3	 INT-6-3-A	수율 6% (방법 B) $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): delta 7.46-7.28 (m, 6H), 4.22 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
 INT-6-4	 INT-6-4-A	수율 100% (연노란색 고체)(방법 C) $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$): delta 4.77 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 296.9 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
 INT-6-5	 INT-6-5-A	수율 100% (연노란색 고체)(방법 C) MS (ESI) m/z: 322.9 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
 INT-6-6	 INT-6-6-A	수율 87% (연노란색 고체)(방법 C) MS (ESI) m/z: 239.1 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
 INT-6-7	 INT-6-7-A	수율 100% (회백색 고체)(방법 A) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): delta 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.06 (s, 2H). MS (ESI) m/z: 234.1 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
 INT-6-8	 INT-6-8-A	수율 100% (갈색 고체)(방법 C) MS (ESI) m/z: 280.9 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

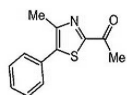
[0640]

 INT-6-9	 INT-6-9-A	수율 88% (연노란색 고체)(방법 A) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): delta 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.47 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 204.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 INT-6-10	 INT-6-10-A	수율 75% (방법 A) $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): delta 4.89 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).
 INT-6-11	 INT-6-11-A	수율 89% (방법 A) $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): delta 7.58-7.52 (m, 2H), 4.62 (s, 2H).
 INT-6-12	 INT-6-12-A	수율 80% (회백색 고체)(방법 C) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): delta 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 281.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 INT-6-13	 INT-6-13-A	수율 60% (흰색 고체) (방법 A) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): delta 8.69 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41-7.32 (m, 3H), 5.24 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 249.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 INT-6-14	 INT-6-14-A	수율 69% (흰색 고체) (방법 A) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): delta 8.65 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.6, 1.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 249.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 INT-6-15	 INT-6-15-A	수율 47% (연노란색 고체) (방법 A) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): delta 9.08 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 249.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0641]

[0642] 중간체 6-2 (INT-6-2): 1-(4-메틸-5-페닐티아졸-2-일)에타논

[0643] [화학식 39]



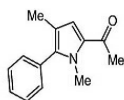
[0644]

[0645] 탄산칼륨 (1.47g, 10.62mmol), 아세트산 팔라듐 (2mmol %)(32mg, 0.142mmol), 트리시클로헥실포스핀 테트라플루오로보레이트 (4 mol %)(104mg, 0.283mmol) 및 피발산 (30 mol %)(217mg, 2.13mmol)를 공기에 대해 계량하고 (weigh to air) 자기 교반자(magnetic stir bar)를 장비한 나사마개 약병에 재치한다. 약병을 아르곤으로 퍼지하고 DMA (24 mL)를 첨가한다. 1-(4-메틸티아졸-2-일)에타논 (1.00 g, 7.08mmol) 및 브로모벤젠(1.11 g, 7.08mmol)을 첨가한다. 반응혼합물을 100 °C에서 16시간 동안 교반한다. 용액을 실온까지 냉각하고, EtOAc로 희석하고, H₂O로 세정하고, MgSO₄로 건조한 후, 여과하고 감압 하에서 증발시킨다. 원생성물을 헥산 내 10-50% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 대응생성물을 얻는다. 해당 대응생성물을 아세트산에틸-헥산 혼합물로 세정하여 표제화합물 (586mg, 38% 수율)을 얻는다.

[0646] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): delta 7.48-7.40 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

[0647] 중간체 6-3 (INT-6-3): 1-(1,4-디메틸-5-페닐-1H-피롤-2-일)에타논

[0648] [화학식 40]



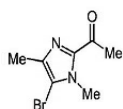
[0649]

[0650] N,N-디메틸 아세토아미드 (0.714 mL, 7.71mmol)를 0-5°C에서 냉각시키고 여기에 삼염화포스포릴 (0.699 mL, 7.71mmol)을 서서히 점적하여 첨가한다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 20분간 교반한다. 이후 반응혼합물을 1, 2-디클로로에탄 (30 mL)으로 희석하고 0 °C로 냉각하였다. 냉각한 반응혼합물에 1, 2-디클로로에탄 (30 mL) 내의 1, 3-디메틸-1H-피롤 (1.20 g, 7.01mmol) 용액을 점적하여 첨가한다. 반응혼합물을 30분간 가열환류한다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온으로 냉각시키고 아세트산 나트륨 삼수화물 수용액 (물 25 mL 에 10g)으로 희석한다. 혼합물을 재차 30분간 가열환류하고 두 개 층을 분리한다. 수성층은 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출한다. 조합 유기층을 물 (1 x 50 mL)로 세정하고 무수 Na₂SO₄로 건조한다. 용제를 감압 하에 반응혼합물로부터 증발시켜 원생성물을 얻는다. 해당 원생성물을 헥산 내 0-30% 아세트산 에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (1.23 g, 83 % 수율)을 얻는다.

[0651] ¹H-NMR (270MHz, CDCl₃): delta 7.51-7.37 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

[0652] 중간체 6-4 (INT-6-4): 1-(5-브로모-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논

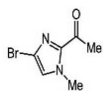
[0653] [화학식 41]



[0654]

[0655] <1단계>: 중간체 6-4-1(INT-6-4-1): 1-(4-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논

[0656] [화학식 42]



[0657]

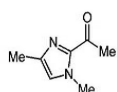
[0658] MeCN (50 mL) 내의 1-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논 (3.67 g, 29.6mmol) 용액에 N-브로모숙신이미드 (5.52 g, 31.0mmol)를 첨가한다. 혼합물을 60 °C에서 1일간 교반한다. 용제를 제거한 후, 잔류고체를 헥산 내 0-50% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 고체인 표제화합물 (3.83 g, 64% 수율)을 얻는다.

[0659] ¹H-NMR (270MHz, CDCl₃): delta 7.00 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

[0660] MS (ESI) m/z: 205.1 (M+H)⁺.

[0661] <2단계>: 중간체 6-4-2 (INT-6-4-2): 1-(1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논

[0662] [화학식 43]



[0663]

[0664] 1,4-디옥산 (10 mL)-포화 NaHCO₃ 용액 (10 mL)에 1-(4-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논 (INT-6-4-1) (500mg, 2.46mmol), 트리메틸보록신 (1.55 g, 12.3mmol), 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클

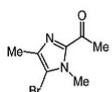
로로팔라듐(II) (101mg, 0.12mmol)을 혼합한 혼합물을 80 °C에서 1일간 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한다. 조합 유기용액을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 농축한다. 잔류오일을 헥산 내 0-30% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 오일인 표제화합물 (140mg, 41% 수율)을 얻는다.

[0665] ¹H-NMR (270MHz, CDCl₃): delta 6.77 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

[0666] MS (ESI) m/z: 139.2 (M+H)⁺.

[0667] <3단계>: 중간체 6-4 (INT-6-4): 1-(5-브로모-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논

[0668] [화학식 44]



[0669]

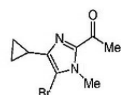
[0670] MeCN (5 mL) 내의 1-(1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논 (INT-6-4-2)(220mg, 1.59mmol) 용액에 N-브로모숙신 이미드 (312mg, 1.75mmol)를 첨가한다. 혼합물을 60 °C에서 1시간 동안 교반한다. 용제를 제거한 후 진공내에서, 잔류고체를 헥산 내 0-25% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연노란색 오일인 표제화합물 (270mg, 78% 수율)을 얻는다.

[0671] ¹H-NMR (270MHz, CDCl₃): delta 3.96 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

[0672] MS (ESI) m/z: 219.1 (M+H)⁺.

[0673] 중간체 6-5 (INT-6-5): 1-(5-브로모-4-시클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논

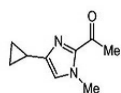
[0674] [화학식 45]



[0675]

[0676] <1단계>: 중간체 6-5-1 (INT-6-5-1): 1-(4-시클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논

[0677] [화학식 46]



[0678]

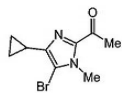
[0679] 디옥산 (10 mL)-포화 NaHCO₃ 용액(10 mL)에 1-(4-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논 (INT-6-4-1) (500mg, 2.46mmol), 시클로프로필보론산 (635mg, 7.39mmol), 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II) (101mg, 0.12mmol)를 혼합한 혼합물을 2일간 환류시킨다. 혼합물을 H₂O로 희석하고 EtOAc로 추출한다 (2회). 조합 유기용액을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 농축한다. 잔류오일을 헥산 내 0-50% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 오일인 표제화합물 (103mg, 26% 수율)을 얻는다.

[0680] ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): delta 6.70 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 1H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H).

[0681] MS (ESI) m/z: 165.2 (M+H)⁺.

[0682] <2단계>: 중간체 6-5 (INT-6-5): 1-(5-브로모-4-시클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논

[0683] [화학식 47]



[0684]

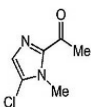
[0685] MeCN (5 mL) 내의 1-(4-시클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논 (INT-6-5-1)(103mg, 0.63mmol) 용액에 N-브로모숙신이미드 (128mg, 0.72mmol)를 첨가한다. 혼합물을 60 °C에서 30분간 교반한다. 진공 내에서 용제를 제거한 후, 잔류고체를 헥산 내 0-25% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연노란색 오일인 표제화합물 (96mg, 63% 수율)을 얻는다.

[0686] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): delta 3.94 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 4H).

[0687] MS (ESI) m/z: 243.1 (M+H) $^+$.

[0688] 중간체 6-6 (INT-6-6): 1-(5-클로로-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)에타논

[0689] [화학식 48]



[0690]

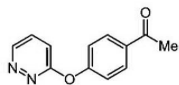
[0691] DCM (30 mL) 내의 5-클로로-1-메틸-1H-이미다졸 (500mg, 4.29 mmol) 및 염화아세틸 (0.31 mL, 4.29mmol) 용액에 DIPEA (1.50 mL, 8.58mmol)를 0 °C에서 첨가한다. 혼합물을 실온에서 1일간 교반한다. 혼합물을 2 M NaOH 수용액으로 급랭하고 DCM로 추출한다. 조합 유기용액을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 후 농축한다. 잔류오일을 헥산 내 0-30% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 회백색고체인 표제화합물 (172mg, 25% 수율)을 얻는다.

[0692] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): delta 7.11 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

[0693] MS (ESI) m/z: 159.2 (M+H) $^+$.

[0694] 중간체 6-15 (INT-6-15): 1-(4-(피리다진-3-일록시)페닐)에타논

[0695] [화학식 49]



[0696]

[0697] DMF (5 mL)에 1-(4-히드록시페닐)에타논 (283mg, 2.08mmol), 3-클로로피리다진 (238mg, 2.08mmol) 및 탄산칼륨 (574mg, 4.16mmol)을 혼합한 혼합물을 마이크로파 반응기(Biotage Initiator)내에서 60분간 140 °C로 조사하였다. 냉각 후, 반응혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 필터케이크를 EtOAc로 세정하였다. 여과물과 세정물을 물 및 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 DCM 내 10-80% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (25g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 흰색 고체인 표제화합물 (58mg, 13% 수율)을 얻는다.

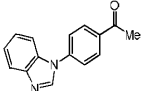
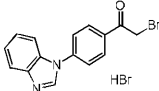
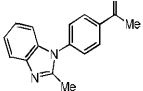
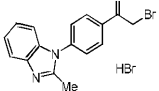
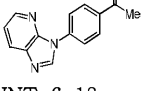
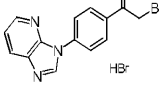
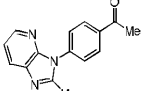
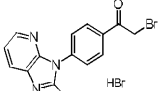
[0698] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): delta 9.07 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H).

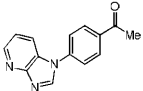
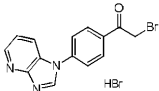
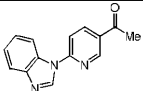
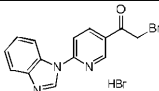
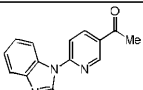
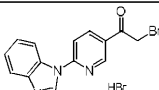
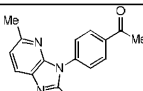
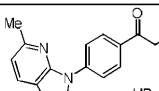
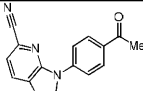
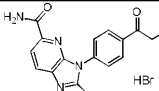
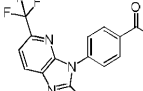
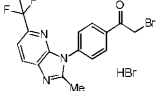
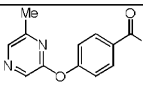
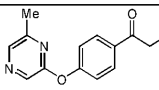
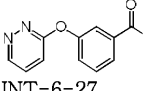
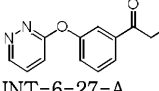
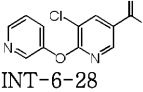
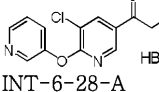
[0699] MS (ESI) m/z: 215.1 (M+H) $^+$.

[0700] 하기의 a-브로모메틸 케톤 유도체 (INT-6-16-A~ INT-6-31-A)를 표 7에 기재된 기존 또는 합성 메틸 케톤 유도체

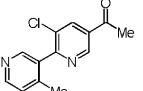
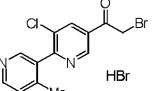
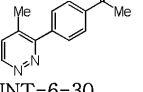
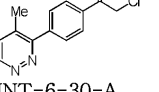
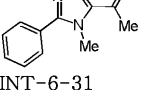
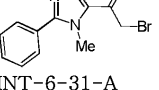
로부터 중간체 6-4-A (방법 C) 또는 중간체 6-1-A (방법 A) 의 수순을 따라 조제한다.

표 7

Ketones	α -할로케톤	수율 및 분석 데이터
 INT-6-16	 INT-6-16-A	정량적수율 (HBr염) (주황색 고체)(방법 C) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD): delta 9.85 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.00-7.96 (m, 3H), 7.76-7.73 (m, 3H), 4.76 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 317.2 ($\text{M} + \text{H}$) ⁺ .
 INT-6-17	 INT-6-17-A	수율 95% (HBr염) (주황색 고체)(방법 C) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD): delta 8.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.68-7.58 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 2.79 (s, 3H) MS (ESI) m/z : 331.1 ($\text{M} + \text{H}$) ⁺ .
 INT-6-18	 INT-6-18-A	수율 96% (HBr염) (연노란색 고체)(방법 C) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): delta 9.35 (s, 1H), 8.55 (dd, $J = 4.6, 1.3$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.25 (s, 4H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 4.6$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H) MS (ESI) m/z : 316.1 ($\text{M} + \text{H}$) ⁺ .
 INT-6-19	 INT-6-19-A	수율 97% (HBr염) (노란색 고체)(방법 C) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): delta 8.51 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.72 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 331.9 ($\text{M} + \text{H}$) ⁺ .

		수율 82% (HBr염)(연노란색 고체)(방법 C) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.17 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 5.03 (s, 2H)
		정량적수율 (HBr염)(연분홍색 고체)(방법 C) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.57 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 5.07 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 318.0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
		정량적수율 (HBr염)(노란색 고체)(방법 C) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.84 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 331.9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
		정량적수율 (HBr염)(황갈색 고체)(방법 C) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.36-8.26 (m, 3H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 344.0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
		정량적수율 (HBr염)(노란색을 띤 고체)(방법 C) MS (ESI) m/z : 373.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
		정량적수율 (HBr염)(갈색 무정형고체)(방법 C) MS (ESI) m/z : 398.0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
		수율 29% (흰색 고체)(방법 A) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 263.0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
		수율 35% (주황색 고체)(방법 A) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.04 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.69-7.53 (m, 3H), 5.24 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 215.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
		수율 85% (HBr염)(연노란색 고체)(방법 C) MS (ESI) m/z : 329.0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0703]

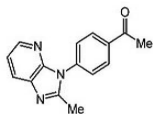
		수율 87% (HBr염)(연노란색 고체) (방법 C) MS (ESI) m/z : 327.0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
		수율 8% (주황색 고체)(방법 A) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 247.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
		수율 90% (흰색 고체) (방법 C) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.99 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 279.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0704]

[0705] 케톤 유도체의 합성

[0706] 중간체 6-19 (INT-6-19): 1-(4-(2-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)에타논

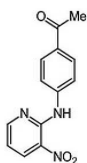
[0707] [화학식 50]



[0708]

[0709] <1단계>: 중간체 6-19-1 (INT-6-19-1): 1-(4-((2-nitro페닐)아미노)페닐)에타논

[0710] [화학식 51]



[0711]

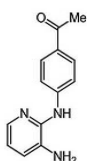
[0712] 톨루엔(30 mL)에 2-클로로-3-니트로피리딘 (951mg, 6.00mmol), 1-(4-아미노페닐)에타논 (811mg, 6.00mmol), 요오드화나트륨 (90mg, 0.60mmol), 라세미-BINAP (224mg, 0.36mmol), 아세트산팔라듐 (81mg, 0.36mmol) 및 탄산칼륨 (1659mg, 12.0mmol)을 혼합한 혼합물을 100 °C에서 20시간 동안 가열한다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고 셀라이트 패드로 여과한다. 필터케이크를 EtOAc로 세정하고, 여과물 및 세정물을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 원생성물을 얻는다. 해당 원생성물을 DCM 내 3-5% 아세트산 에틸로 용리한 실리카겔 (100g) 컬럼 로마토그래피(Biotage)로 정제하여 붉은색이 감도는 노란색 고체인 표제화합물 (1273mg, 82% 수율)을 얻는다.

[0713] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 10.36 (br.s, 1H), 8.62-8.54 (m, 2H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 1H), 2.61 (s, 3H).

[0714] MS (ESI) m/z : 258.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0715] <2단계>: 중간체 6-19-2 (INT-6-19-2): 1-(4-((2-아미노페닐)아미노)페닐)에타논

[0716] [화학식 52]



[0717]

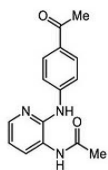
[0718] EtOH/물 (4/1 v/v)(50 mL)에 INT-6-19-1 (2.6 g, 10.11mmol), 철 (3.39 g, 60.6mmol) 및 고체염화암모늄 (1.62 g, 30.3mmol)을 혼합한 혼합물을 2.5시간 동안 가열환류한다. 실온까지 냉각한 후, 반응혼합물 셀라이트 패드로 여과하고, 여과물을 농축한다. 잔류기를 EtOAc과 2 M NaOH 수용액 사이에서 분할한다. 유기층을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 갈색 고체인 표제화합물 (2.22 g, 97% 수율)을 얻는다.

[0719] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.28 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

[0720] MS (ESI) m/z : 228.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0721] <3단계>: 중간체 6-19-3 (INT-6-19-3): N-(2-((4-아세틸페닐)아미노)페닐)아세트아미드

[0722] [화학식 53]



[0723]

[0724] DCM (40 mL)에 INT-6-19-2 (2.22 g, 9.77mmol), 무수 아세트산 (1.05 g, 10.26mmol) 및 트리에틸아민 (2.97 g, 29.3mmol)을 혼합한 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 진공내에서 농축하여 표제화합물을 얻는다. 이 물질은 다음 단계에서 추가 정제없이 사용된다.

[0725] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): delta 9.56 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.76-7.71 (m, 3H), 6.95 (dd, $J = 7.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

[0726] MS (ESI) m/z : 270.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0727] <4단계>: 중간체 6-19 (INT-6-19): 1-(4-(2-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)에타논

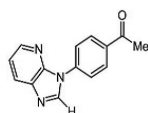
[0728] 아세트산 (40 mL) 내의 INT-6-19-3 (2.63 g, 9.77mmol) 용액을 100 °C에서 15시간 동안 교반한다. 냉각 후, 반응혼합물을 진공내에서 농축한다. 잔류오일을 EtOAc로 희석하고 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액으로 pH > 10까지 염기성화한다. 추출한 유기층을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류고체를 DCM 내 10-100% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (100g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 연갈색 고체인 표제화합물 (2.32 g, 95% 수율)을 얻는다.

[0729] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): delta 8.25 (dd, $J = 5.3, 1.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.06 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 7.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

[0730] MS (ESI) m/z : 252.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0731] 중간체 6-18 (INT-6-18): 1-(4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)에타논

[0732] [화학식 54]



[0733]

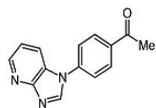
[0734] INT-6-19-2 (1.49 g, 6.56mmol) 및 트리에톡시메탄 (30 mL, 180mmol)의 혼합물을 15시간 동안 가열환류한다. 냉각 후, 반응혼합물을 EtOAc 및 물로 희석한다. 유기층을 분리하고 수성층을 EtOAc로 추출한다. 조합 유기용액을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류오일을 DCM 내 10-80% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (50g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 연갈색고체인 표제화합물 (1.32 g, 85% 수율)을 얻는다.

[0735] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): delta 9.07 (s, 1H), 8.49 (dd, $J = 4.6, 1.3$ Hz, 1H), 8.27-8.17 (m, 5H), 7.44 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H).

[0736] MS (ESI) m/z : 238.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0737] 중간체 6-20 (INT-6-20): 1-(4-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)페닐)에타논

[0738] [화학식 55]



[0739]

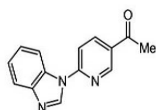
[0740] DMF (15 mL)에 60% 수산화나트륨 (170mg, 4.34mmol)을 혼합한 혼합물에 1H-이미다조[4,5-b]피리딘 (310mg, 2.61mmol)을 0 °C에서 첨가한다. 첨가 후, 혼합물에 1-(4-플루오로페닐)에타논 (300mg, 2.17mmol)을 0 °C에서 첨가하고, 60 °C에서 하룻밤 동안 교반한다. 냉각 후, 반응혼합물을 물로 급랭하고 EtOAc로 추출한다. 조합 유기층을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 DCM 내 20% MeOH로 용리한 실리카겔 (25g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 노란색 고체인 표제화합물 (100mg, 19% 수율)을 얻는다.

[0741] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): delta 8.99 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.22-8.19 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz), 2.67 (s, 3H).

[0742] MS (ESI) m/z: 238.3 (M+H)⁺.

[0743] 중간체 6-21 (INT-6-21): 1-(6-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피리딘-3-일)에타논

[0744] [화학식 56]



[0745]

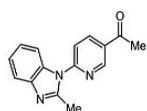
[0746] DMSO (10 mL)에 1-(6-클로로피리딘-3-일)에타논 (593mg, 3.81mmol), 1H-벤조[d]이미다졸 (150mg, 1.27mmol) 및 K₂CO₃ (702mg, 5.08mmol)을 혼합한 혼합물을 마이크로파 반응기(Biotage Initiator)내에서 30분간 180 °C로 조사하였다. 냉각한 후, 반응혼합물을 물로 급랭하고 EtOAc로 추출한다. 조합 유기층을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 DCM 내 10-100% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (25g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 노란색고체인 표제화합물 (217mg, 72% 수율)을 얻는다.

[0747] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): delta 9.19 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 2.68 (s, 3H).

[0748] MS (ESI) m/z: 238.1 (M+H)⁺.

[0749] 중간체 6-22 (INT-6-22): 1-(6-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피리딘-3-일)에타논

[0750] [화학식 57]



[0751]

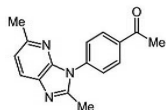
[0752] 표제화합물을 1-(6-클로로피리딘-3-일)에타논 (200mg, 1.29mmol) 및 2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (57mg, 0.428mmol)로부터 INT-6-21의 수순을 따라 조제하여 노란색 고체인 생성물 (43mg, 40% 수율)을 얻는다.

[0753] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): delta 9.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

[0754] MS (ESI) m/z: 252.0 (M+H)⁺.

[0755] 중간체 6-23 (INT-6-23): 1-(4-(2,5-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)에타논

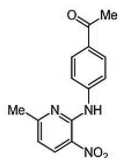
[0756] [화학식 58]



[0757]

[0758] <1단계>: 중간체 6-23-1 (INT-6-23-1): 1-(4-((6-메틸-3-니트로피리딘-2-일)아미노)페닐)에타논

[0759] [화학식 59]



[0760]

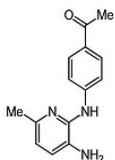
[0761] 표제화합물을 톨루엔(30 mL) 내의 2-클로로-6-메틸-3-니트로피리딘 (951mg, 5.51mmol), 1-(4-아미노페닐)에타논 (745mg, 5.51mmol), 요오드화나트륨 (83mg, 0.551mmol), 라세미-BINAP (206mg, 0.331mmol), 아세트산팔라듐 (74mg, 0.331mmol) 및 탄산칼륨 (1659mg, 12.0mmol)으로부터 INT-6-19-1의 수순을 따라 조제하여 붉은색이 감도는 노란색 고체인 생성물(1290mg, 86% 수율)을 얻는다.

[0762] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 10.46 (br. s, 1H), 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.93-7.85 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

[0763] MS (ESI) m/z : 272.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0764] <2단계>: 중간체 6-23-2 (INT-6-23-2): 1-(4-((3-아미노-6-메틸피리딘-2-일)아미노)페닐)에타논

[0765] [화학식 60]



[0766]

[0767] 표제화합물을 EtOH (12 mL)-물 (3 mL) 내의 INT-6-23-1 (400mg, 1.47mmol) 염화암모늄 (237mg, 4.42mmol) 및 철분 (494mg, 8.85mmol)으로부터 INT-6-19-2의 수순을 따라 조제하여 어두운 노란색 무정형고체인 생성물 (369mg, 정량적수율)을 얻는다.

[0768] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.65 (br.s, 1H), 3.33 (br.s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

[0769] MS (ESI) m/z : 242.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0770] <3단계>: 중간체 6-23 (INT-6-23): 1-(4-(2,5-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)에타논

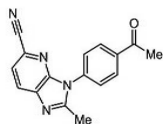
[0771] 표제화합물을 INT-6-23-2 (350mg, 1.45mmol)로부터 INT-6-19-3 및 INT-6-19의 수순을 따라 조제하여 어두운 노란색 고체인 생성물 (179mg, 2개 단계로 47% 수율)을 얻는다.

[0772] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 8.22-8.14 (m, 2H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.48 (s, 6H).

[0773] MS (ESI) m/z : 266.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0774] 중간체 6-24 (INT-6-24): 3-(4-아세틸페닐)-2-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-카르보니트릴

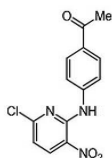
[0775] [화학식 61]



[0776]

[0777] <1단계>: 중간체 6-24-1 (INT-6-24-1): 1-(4-((6-클로로-3-니트로피리딘-2-일)아미노)페닐)에탄논

[0778] [화학식 62]



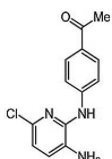
[0779]

[0780] 1,4-디옥산 (16 mL)에 2, 6-디클로로-3-니트로피리딘 (1500mg, 7.77mmol), 1-(4-아미노페닐)에탄논 (525mg, 3.89mmol) 및 탄산칼륨 (1343mg, 9.72mmol)을 혼합한 혼합물에 마이크로파를 170 °C에서 60분간 조사한다. 통상적인 절차 후, 원생성물을 DCM만을 이용해 실리카겔 (100g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체인 표제화합물 (817mg, 72% 수율)을 얻는다.

[0781] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 10.45 (br.s, 1H), 8.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08-7.97 (m, 2H), 7.87-7.75 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).

[0782] <2단계>: 중간체 6-24-2 (INT-6-24-2): 1-(4-((3-아미노-6-클로로피리딘-2-일)아미노)페닐)에탄논

[0783] [화학식 63]



[0784]

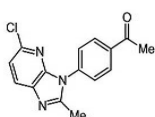
[0785] 표제화합물을 에탄올 (60 mL)-물 (15 mL) 내의 INT-6-24-1 (1640mg, 5.62mmol), 염화암모늄 (902mg, 16.87mmol) 및 철(1884mg, 33.7mmol)로부터 INT-6-19-2의 수순을 따라 조제하여 초록색 고체인 생성물 (1100mg, 72% 수율)을 얻는다.

[0786] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.45 (br.s, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

[0787] MS (ESI) m/z : 262.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0788] <3단계>: 중간체 6-24-3 (INT-6-24-3): 1-(4-(5-클로로-2-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)에탄논

[0789] [화학식 64]



[0790]

[0791] 표제화합물을 INT-6-24-2 (1100mg, 4.20mmol)로부터 INT-6-19-3 (무수 아세트산 대신 염화아세트산을 사용) 및 INT-6-19 (마이크로파 시스템 내에서 170 °C로 1시간 동안 조사)의 수순을 따라 조제하여 황갈색을 띤 고체인 생성물 (1111mg, 2개 단계로 93% 수율)을 얻는다.

[0792] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): delta 8.24-8.13 (m, 2H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

[0793] MS (ESI) m/z: 286.2 (M+H) $^+$.

[0794] <4단계>: 중간체 6-24 (INT-6-24): 3-(4-아세틸페닐)-2-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-카르보닐트릴

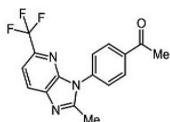
[0795] DMF (16 mL)에 INT-6-24-3 (555mg, 1.94mmol), 시안화아연 (456mg, 3.88mmol) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (449mg, 0.388mmol)를 혼합한 혼합물에 마이크로파를 140 $^\circ\text{C}$ 에서 30분간 조사한다. 통상적인 절차 후, 생성물을 DCM 내 45-50% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (100g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색을 띤 고체인 표제화합물 (820mg, 76% 수율)을 얻는다.

[0796] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): delta 8.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

[0797] MS (ESI) m/z: 277.3 (M+H) $^+$.

[0798] 중간체 6-25 (INT-6-25): 1-(4-(2-메틸-5-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)에탄논

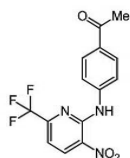
[0799] [화학식 65]



[0800]

[0801] <1단계>: 중간체 6-25-1 (INT-6-25-1): 1-(4-((3-니트로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)페닐)에탄논

[0802] [화학식 66]



[0803]

[0804] 표제화합물을 톨루엔(30 mL) 내의 2-클로로-3-니트로-6-(트리플루오로메틸)피리딘 (827mg, 3.47mmol), 1-(4-아미노페닐)에탄논 (469mg, 3.47mmol), 요오드화나트륨 (52mg, 0.347mmol), 라세미-BINAP (130mg, 0.208mmol), 아세트산팔라듐 (46.7mg, 0.208mmol) 및 탄산칼륨 (959mg, 6.94mmol)으로부터 INT-6-19-1의 수순을 따라 조제하여 황토색 고체인 생성물 (1072mg, 95% 수율)을 얻는다.

[0805] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): delta 10.37 (br.s, 1H), 8.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08-7.98 (m, 2H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).

[0806] <2단계>: 중간체 6-25-2 (INT-6-25-2): 1-(4-((3-아미노-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)페닐)에탄논

[0807] [화학식 67]



[0808]

[0809] 표제화합물을 에탄올 (40 mL)-물 (10 mL) 내의 INT-6-25-1 (1060mg, 3.26mmol), 염화암모늄 (523mg, 9.78mmol) 및 철 (1092mg, 19.55mmol)로부터 INT-6-19-2의 수순을 따라 조제하여 검붉은색 고체인 생성물 (962mg, 정량적 수율)을 얻는다.

[0810] MS (ESI) m/z: 296.2 (M+H)⁺.

[0811] <3단계>: 중간체 6-25-A (INT-6-25-A): 1-(4-(2-메틸-5-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)에타논

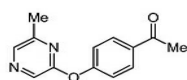
[0812] 표제화합물을 INT-6-25-2 (~3.26mmol)로부터 INT-6-19-3 무수 아세트산 대신 염화아세트산을 사용) 및 INT-6-19 (마이크로파 시스템 내에서 170 °C로 1시간 동안 조사)의 수순을 따라 조제하여 갈색을 띤 고체인 생성물 (699mg, 2개 단계로 67% 수율)을 얻는다.

[0813] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 8.24-8.16 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

[0814] MS (ESI) m/z: 320.1 (M+H)⁺.

[0815] 중간체 6-26 (INT-6-26): 1-(4-((6-메틸피라진-2-일)옥시)페닐)에타논

[0816] [화학식 68]



[0817]

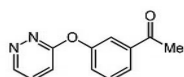
[0818] 표제화합물을 1-(4-히드록시페닐)에타논 (200mg, 1.47mmol), 2-클로로-6-메틸피라진 (264mg, 2.06mmol) 및 탄산칼륨 (406mg, 2.94mmol)으로부터 INT-6-15의 수순을 따라 조제하여 연노란색 고체인 생성물 (190mg, 57% , 화학적순도 40%)을 얻는다.

[0819] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 3H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[0820] MS (ESI) m/z: 229.13 (M+H)⁺.

[0821] 중간체 6-27 (INT-6-27): 1-(3-(피리다진-3-일록시)페닐)에타논

[0822] [화학식 69]



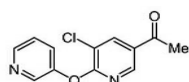
[0823]

[0824] 1,4-디옥산 (15 mL)에 1-(3-히드록시페닐)에타논 (466mg, 3.42mmol), 3-클로로피리다진 (784 mg, 6.85mmol), tBuXPhos (495mg, 1.17mmol), Pd₂(dba)₃ (313mg, 0.342mmol) 및 K₃PO₄ (2180mg, 10.27mmol)를 혼합한 혼합물에 마이크로파를 160 °C에서 90분간 조사한다. 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 필터케이크를 EtOAc (50 mL)로 세정한다. 여과물과 세정물을 소금물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 DCM 내 5-60% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (25g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연갈색 고체인 표제화합물 (513mg, 70% 수율)을 얻는다.

[0825] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): delta 9.04 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 2.61 (s, 3H).

[0826] 중간체 6-28 (INT-6-28): 1-(5-클로로-6-(피리딘-3-일록시)피리딘-3-일)에타논

[0827] [화학식 70]



[0828]

[0829] DMSO (0.5 mL)에 1-(5,6-디클로로피리딘-3-일)에타논 (100mg, 0.526mmol), 피리딘-3-올 (60mg, 0.631mmol), 탄

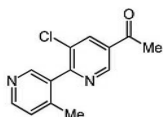
산세슘 (343mg, 1.052mmol)을 혼합한 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출한다. 진공 내에서 용제를 제거한 후 잔류오일을 헥산 내 0-100% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연노란색 고체인 표제화합물 (120mg, 92% 수율)을 얻는다.

[0830] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 8.58-8.54 (m, 3H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H).

[0831] MS (ESI) m/z : 249.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0832] 중간체 6-29 (INT-6-29): 1-(3-클로로-4'-메틸-[2,3'-비피리딘]-5-일)에타논

[0833] [화학식 71]



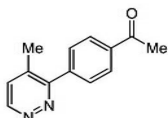
[0834]

[0835] 1,4-디옥산 (0.6 mL)에 1-(5,6-디클로로피리딘-3-일)에타논 (75mg, 0.395mmol), (4-메틸피리딘-3-일)보론산 (81mg, 0.592mmol), 포화 NaHCO_3 용액 (0.6 mL) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (32mg, 0.039mmol)을 혼합한 혼합물에 마이크로파를 120°C에서 20분간 조사한다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM-MeOH로 추출한다. 조합 유기용액을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류오일을 헥산 내 0-100% 아세트산에틸로 용리한 아미노 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연노란색 고체인 표제화합물 (64mg, 66% 수율)을 얻는다.

[0836] MS (ESI) m/z : 247.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0837] 중간체 6-30 (INT-6-30): 1-(4-(4-메틸피리다진-3-일)페닐)에타논

[0838] [화학식 72]



[0839]

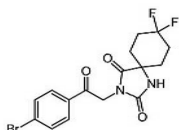
[0840] 1,4-디옥산 (5 mL) 및 포화 NaHCO_3 용액(5 mL)에 (4-아세틸페닐)보론산 (561mg, 3.42mmol), 3-클로로-4-메틸피리다진 (440mg, 3.42mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (279mg, 0.342 mol)를 혼합한 혼합물을 80 °C에서 3시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 급랭하고 EtOAc로 추출한다. 유기상을 소금물로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 검은색 고체를 얻는다. 원생성물을 DCM 내 0-80% EtOAc로 용리한 실리카겔 (50g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연갈색고체인 표제화합물 (265mg, 36% 수율)을 얻는다.

[0841] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

[0842] MS (ESI) m/z : 213.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0843] 중간체 7-1-A (INT-7-1-A): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0844] [화학식 73]



[0845]

[0846] 무수 DMF (110 mL) 내 8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온 (INT-1-1-A)(10.2 g, 49.9mmol) 및 무수 탄산칼륨 (20.59 g, 149.0mmol)의 교반용액에 질소분위기 하에서 2,4'-디브로모아세트페논 (13.84 g, 49.9mmol)을 10분에 걸쳐 점적하여 첨가한다. 80 °C에서 2시간 동안 방치한 후, 혼합물을 으깬 얼음에 붓고 DCM 로 추출한다 (2 x 100 mL). 조합 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 증발시켜 원생성물을 얻는다. 해당 원생성물을 DCM 내 10-20% EtOAc로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 불순화합물을 미량 함유하는 생성물을 얻는다. 최종적으로 이 화합물을 *tert*-부틸 메틸 에테르로 분쇄하여 황백색 고체인 표제화합물 (17.0 g, 79% 수율) 을 얻는다.

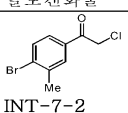
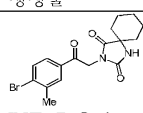
[0847] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆): delta 9.03 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.25-1.75 (m, 8H).

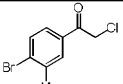
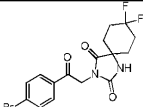
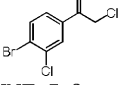
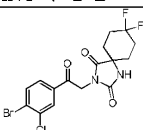
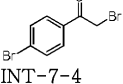
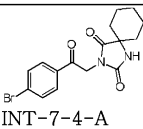
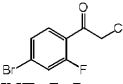
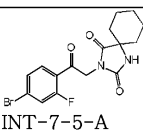
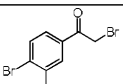
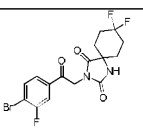
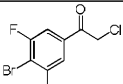
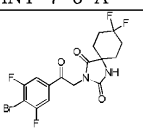
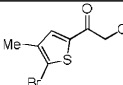
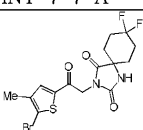
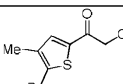
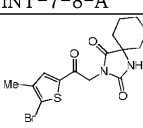
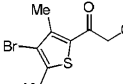
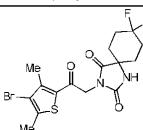
[0848] MS (ESI) m/z: 399.0 (M-H)⁻.

[0849] 하기의 히단토인 유도체 (INT-7-2-A~INT-7-20-A) 를 표 8에 기재된 기존 또는 합성 α-할로아세틸 유도체 및 아자스피로 유도체로부터 중간체 7-1-A의 수순을 따라 조제한다.

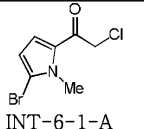
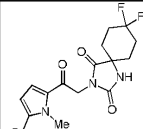
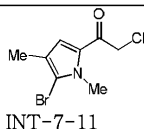
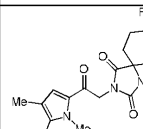
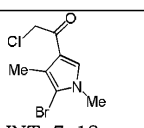
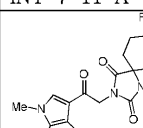
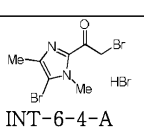
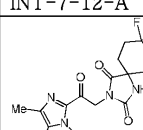
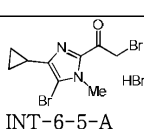
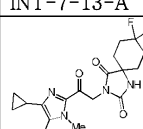
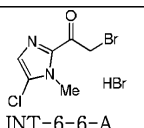
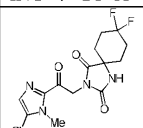
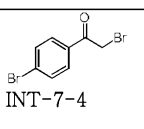
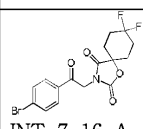
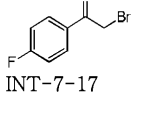
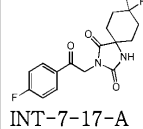
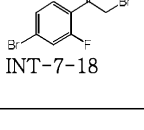
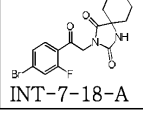
[0850] 표 8

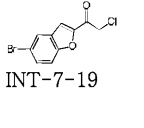
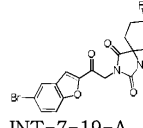
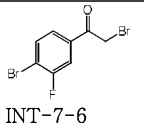
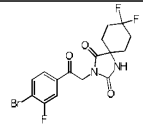
[0851]

할로겐화물	생성물	수율 및 분석 데이터
 INT-7-2	 INT-7-2-A	수율 53% ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.81 (s, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 5.98 (br.s, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.50-1.30 (m, 2H).

 INT-7-2	 INT-7-2-B	수율 79% ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 7.81 (s, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 6.42 (br.s, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.5-2.18 (m, 4H), 2.10-1.88 (m, 4H).
 INT-7-3	 INT-7-3-A	수율 58% ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (br.s, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.5-2.18 (m, 4H), 2.10-1.88 (m, 4H).
 INT-7-4	 INT-7-4-A	수율 66% (갈색 고체) ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): delta 8.87 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 1.78-1.46 (m, 9H), 1.38-1.20 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 367.0 (M+H)⁺.
 INT-7-5	 INT-7-5-A	수율 22% (연노란색 오일) ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7.85 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 6.12 (br s, 1H), 4.82 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 2.02-1.66 (m, 8H), 1.52-1.32 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 384.9 (M+H)⁺.
 INT-7-6	 INT-7-6-A	수율 57% (흰색 고체) ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): delta 9.04 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.18-1.85 (m, 8H). MS (ESI) m/z: 417.1 (M-H)⁻.
 INT-6-11-A	 INT-7-7-A	수율 29% ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 7.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 2.55-1.82 (m, 8H).
 INT-4-5-A	 INT-7-8-A	수율 27% ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 7.48 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.50-1.90 (m, 8H) <u>NH</u>로 인한 신호는 미관측.
 INT-4-5-A	 INT-7-8-B	수율 33% ¹H-NMR (270MHz, CDCl₃): delta 7.46 (s, 1H), 5.80 (br.s, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.00-1.70 (m, 8H), 1.40-1.20 (m, 2H).
 INT-7-9	 INT-7-9-A	수율 82% ¹H-NMR (270MHz, CDCl₃): delta 6.44 (br.s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.50-1.80 (m, 8H).

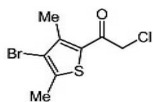
[0852]

 INT-6-1-A	 INT-7-10-A	수율 60% ¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃): delta 7.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.81 (br.s, 1H), 6.30 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.50-1.90 (m, 8H).
 INT-7-11	 INT-7-11-A	수율 97% ¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃): delta 6.92 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.50-1.80 (m, 8H), NH로 인한 신호는 미관측.
 INT-7-12	 INT-7-12-A	수율 83% ¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃): delta 7.42 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.45-2.3 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.18-1.85 (m, 4H).
 INT-6-4-A	 INT-7-13-A	수율 72% (연노란색 고체) ¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃): delta 7.13 (br s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.45-2.17 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.10-1.87 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 420.9 (M+H) ⁺ .
 INT-6-5-A	 INT-7-14-A	수율 35% (연노란색 고체) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 6.43 (br s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.49-2.15 (m, 4H), 2.08-1.80 (m, 5H), 0.98-0.86 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 446.9 (M+H) ⁺ .
 INT-6-6-A	 INT-7-15-A	수율 100% (연노란색 고체) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.59 (br s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.32-1.73 (m, 8H). MS (ESI) m/z: 361.1 (M+H) ⁺ .
 INT-7-4	 INT-7-16-A	수율 71% (노란색 고체) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 2.41-2.00 (m, 8H). MS (ESI) m/z: 401.8 (M-H) ⁻ .
 INT-7-17	 INT-7-17-A	수율 72% (흰색 고체) ¹ H-NMR (270MHz, DMSO-d ₆): delta 9.02 (br.s, 1H), 8.20-8.10 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.28-1.74 (m, 8H). MS (ESI) m/z: 341.1 (M+H) ⁺ .
 INT-7-18	 INT-7-18-A	수율 92% (노란색 고체) ¹ H-NMR (270 MHz, DMSO-d ₆): delta 9.01 (br.s, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 2.27-1.72 (8H, m). MS (ESI) m/z: 421.0 (M+H) ⁺ .

 INT-7-19	 INT-7-19-A	수율 49% (노란색 고체) ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 6.43 (br.s, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.50-2.15 (m, 4H), 2.08-1.80 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 440.9 (M-H) ⁻ .
 INT-7-6	 INT-7-20-A	수율 57% (회백색 고체) ¹ H-NMR (270MHz, DMSO-d ₆): delta 9.03 (br.s, 1H), 8.05-7.91 (m, 2H), 7.86-7.77 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.30-1.70 (m, 8H). MS (ESI) m/z: 417.2 (M-H) ⁻ .

중간체 7-9 (INT-7-9): 1-(4-브로모-3,5-디메틸티오펜-2-일)-2-클로로에탄논

[0856] [화학식 74]



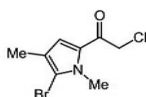
[0857]

[0858] 클로로포름 (10 mL) 내 삼염화알루미늄 (1.09 g, 8.16mmol)의 교반현탁액을 실온에서 2-클로로-1-(3,5-디메틸티오펜-2-일)에탄논 (INT-4-6-A)(700mg, 3.71mmol) 및 브롬 (623mg, 3.90mmol)으로 순서대로 처리하고 17시간 동안 교반한 후, 얼음물에 붓고 DCM로 희석한다. 유기상을 분리하고 수상을 DCM로 추출한다. 조합 유기층을 물과 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조한 후 농축한다. 원생성물을 헥산 내 0-30% EtOAc로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (890mg, 90 % 수율)을 얻는다.

[0859] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): delta 4.48(s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

[0860] 중간체 7-11 (INT-7-11): 1-(5-브로모-1,4-디메틸-1H-피롤-2-일)-2-클로로에탄논

[0861] [화학식 75]



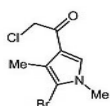
[0862]

[0863] N-브로모숙신이미드 (674mg, 3.79mmol)를 THF (50 mL) 내의 INT-5-8-A (500mg, 2.91mmol) 용액에 -10°C 에서 조금씩 첨가한다. 혼합물을 같은 온도에서 2시간 동안 교반한다. 용제를 제거한 후 감압 하에서, 잔류기를 DCM (100 mL)에 용해하고 유기상을 물 (3 x 50 mL) 및 소금물로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 헥산 내 10-50 % EtOAc로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (597mg, 82% 수율)을 얻는다.

[0864] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): delta 6.88 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

[0865] 중간체 7-12 (INT-7-12): 1-(5-브로모-1,4-디메틸-1H-피롤-3-일)-2-클로로에탄논

[0866] [화학식 76]



[0867]

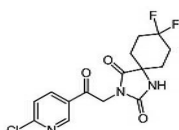
[0868] 표제화합물을 INT-5-9-A (193mg, 1.13mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (200mg, 1.13mmol)로부터 중간체 7-11 (INT-7-11)의 수순을 따라, -78°C 에서 대기온도까지의 온도로 조제하여 생성물 (229mg, 81% 수율)을 얻는다.

[0869] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): delta 7.38 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

[0870] 중간체 8-1-A (INT-8-1-A):

[0871] 3-(2-(6-클로로피리딘-3-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0872] [화학식 77]



[0873]

[0874] 표제화합물을 DMF (15 mL) 내의 8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온 (INT-1-1-A)(1.62 g, 5.22mmol), 2-클로로-1-(6-클로로피리딘-3-일)에탄논 (991mg, 5.22mmol) 및 K_2CO_3 (2.16 g, 15.6mmol)으로부터 중간체 7-1-A의 N-알킬화에 기술된 수순을 따라 조제한다. DCM 내 10-80% EtOAc로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마

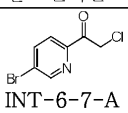
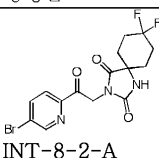
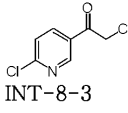
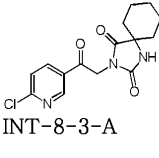
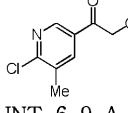
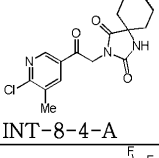
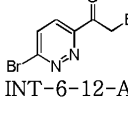
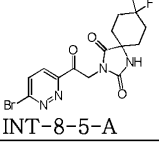
토그래피로 정제를 실시하여 연노란색 고체인 생성물 (856mg, 46% 수율) 을 얻는다.

[0875] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.25-1.65 (m, 8H).

[0876] MS (ESI) m/z : 358.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0877] 하기의 히단토인 유도체 (INT-8-2-A~INT-8-5-A) 를 표 9에 기재된 기존 또는 합성 α -할로아세틸 유도체 및 히단토인 유도체로부터 중간체 8-1-A의 수순을 따라 조제한다.

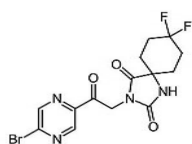
[0878] 표 9

할로겐화물	생성물	수율 및 분석 데이터
 INT-6-7-A	 INT-8-2-A	수율 17% (갈색 고체) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.50-2.16 (m, 4H), 2.10-1.88 (m, 4H), NH로 인한 신호는 미관측. MS (ESI) m/z : 404.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 INT-8-3	 INT-8-3-A	수율 64% (주황색 고체) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.55 (br.s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.53-1.33 (m, 2H). MS (ESI) m/z : 322.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 INT-6-9-A	 INT-8-4-A	수율 57% (연갈색 고체) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.97-1.65 (m, 10H). MS (ESI) m/z : 336.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 INT-6-12-A	 INT-8-5-A	수율 15% (연노란색 고체) $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.50-2.14 (m, 2H), 2.14-1.90 (m, 4H). MS (ESI) m/z : 405.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0879]

[0880] 중간체 9-1-A (INT-9-1-A): 3-(2-(5-브로모피라진-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

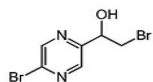
[0881] [화합식 78]



[0882]

[0883] <1단계>: 중간체 9-1-1 (INT-9-1-1): 2-브로모-1-(5-브로모피라진-2-일)에탄올

[0884] [화합식 79]



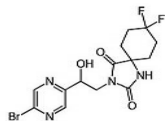
[0885]

[0886] MeOH (15 mL) 내의 2-브로모-1-(5-브로모피라진-2-일)에탄올 히드로브로미드 (INT-6-8-A)(천연고체, 3.35mmol) 용액에 수소화붕소나트륨 (317mg, 8.38mmol)을 0 °C에서 첨가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 급랭하고 DCM로 추출한다. 조합 유기용액을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 후 농축하여 노란색 천연오일인 표제화합물 (740mg, 78% 수율)을 얻는다.

[0887] MS (ESI) m/z : 282.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0888] <2단계>: 중간체 9-1-2 (INT-9-1-2): 3-(2-(5-브로모피라진-2-일)-2-히드록시에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0889] [화학식 80]



[0890]

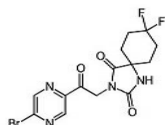
[0891] DMSO (5 mL)에 8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온 (INT-1-1-A)(536mg, 2.62mmol), 2-브로모-1-(5-브로모피라진-2-일)에탄올 (INT-9-1-1)(740mg, 2.62mmol) 및 Cs₂CO₃ (1.28 g, 3.94mmol)을 혼합한 혼합물을 60 °C에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 H₂O로 희석하고 DCM로 추출한다. 조합 유기용액을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류오일을 헥산 내 0-70% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 연노란색 고체인 표제화합물 (490mg, 46% 수율)을 얻는다.

[0892] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆): delta 8.82 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 6.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.87 (td, J = 6.6, 5.3 Hz, 1H), 3.64 (ABqd, J = 13.8, 6.6 Hz, 2H), 2.20-1.65 (m, 8H).

[0893] MS (ESI) m/z: 406.8 (M+H)⁺.

[0894] <3단계>: 중간체 9-1-A (INT-9-1-A): 3-(2-(5-브로모피라진-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0895] [화학식 81]



[0896]

[0897] MeCN (10 mL)에 INT-9-1-2 (560mg, 1.38mmol), 칼륨 2-요오도-5-메틸벤젠설포네이트 (23mg, 0.069mmol), OXONE (등록상표) (552mg, 0.898mmol)을 혼합한 혼합물을 60 °C에서 1일간 교반한다. 혼합물을 5% Na₂S₂O₃ 수용액-포화 NaHCO₃ 용액 (1:1 v/v)으로 급랭하고 DCM로 추출한다. 조합 유기용액을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 농축한다. 잔류고체를 헥산 내 0-50% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 황백색 고체인 표제화합물 (397mg, 71% 수율)을 얻는다.

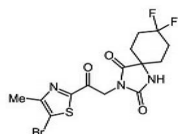
[0898] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆): delta 9.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.25-1.78 (m, 8H).

[0899] MS (ESI) m/z: 404.9 (M+H)⁺.

[0900] 중간체 9-2-A (INT-9-2-A):

[0901] 3-(2-(5-브로모-4-메틸티아졸-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

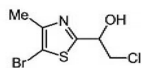
[0902] [화학식 82]



[0903]

[0904] <1단계>: 중간체 9-2-1 (INT-9-2-1): 1-(5-브로모-4-메틸티아졸-2-일)-2-클로로에탄올

[0905] [화학식 83]



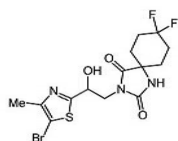
[0906]

[0907] 표제화합물을 INT-6-10-A (1.0 g, 3.93mmol)로부터 INT-9-1-1의 수순을 따라 제조하여 생성물 (796mg, 79% 수율)을 얻는다.

[0908] MS (ESI) m/z: 258.0 (M+H)⁺.

[0909] <2단계>: 중간체 9-2-2 (INT-9-2-2): 3-(2-(5-브로모-4-메틸티아졸-2-일)-2-히드록시에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0910] [화학식 84]



[0911]

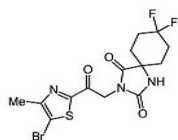
[0912] 표제화합물을 INT-9-2-1 (796mg, 3.90mmol)로부터 INT-9-1-2의 수순을 따라 조제하여 생성물 (968mg, 59% 수율)을 얻는다.

[0913] ¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆): delta 8.84 (br.s, 1H), 6.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.95 (td, J = 7.2, 5.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 7.2, 1.3 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.25-1.3 (m, 8H).

[0914] <3단계> 중간체 9-2-A (INT-9-2-A):

[0915] 3-(2-(5-브로모-4-메틸티아졸-2-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0916] [화학식 85]



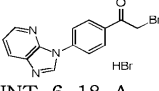
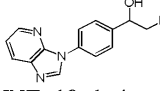
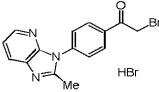
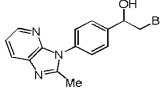
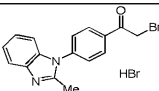
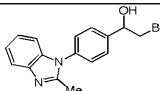
[0917]

[0918] DCM (5 mL) 내 INT-9-2-2 (600mg, 1.41mmol)의 현탁액에 1,1,1-트리아세톡시-1,1-디히드로-1,2-벤즈요오독솔-3(1H)-온 (데스-마틴 시약)(1.02 g, 2.40mmol)을 실온에서 첨가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 5% Na₂S₂O₃ 수용액 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 급랭한다. 그 결과 얻은 혼합물을 DCM로 추출하고, 조합 유기용액을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 농축한다. 잔류고체를 아세트산에틸 (6 mL)로 재결정화하여 흰색 고체인 표제화합물 (230mg, 38.5% 수율)을 얻는다. 모액을 농축하고 그 결과 얻은 고체를 헥산 내 20-80% EtOAc로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체인 표제화합물 (279mg, 46.7% 수율)을 두 번째로 얻는다.

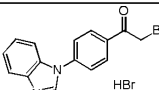
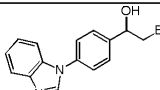
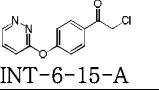
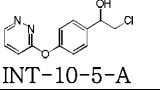
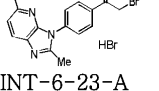
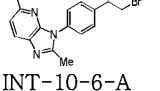
[0919] ¹H-NMR (270MHz, CDCl₃): delta 6.36 (br.s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.50-2.15 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 4H).

[0920] 하기의 알코올 유도체 (INT-10-1-A~INT-10-6-A) 를 표 10에 기재된 합성 α-할로아세틸 유도체로부터 중간체 9-1-1의 수순을 따라 조제한다.

[0921] 표 10

할로젠화물	생성물	수율 및 분석 데이터
 INT-6-18-A	 INT-10-1-A	(천연: 노란색 오일) MS (ESI) m/z: 318.2 (M+H) ⁺ .
 INT-6-19-A	 INT-10-2-A	(천연: 노란색 무정형고체) MS (ESI) m/z: 252.2 (M+H) ⁺ . (identified as the epoxide derivative)
 INT-6-20-A	 INT-10-3-A	(천연: 노란색 무정형고체) MS (ESI) m/z: 332.9 (M+H) ⁺ . A mixture of product and epoxide derivative (2:1)

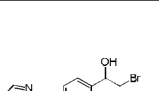
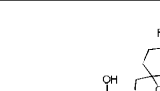
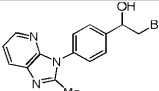
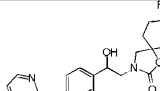
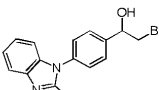
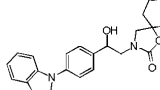
[0922]

 INT-6-17-A	 INT-10-3-A	수율 95% (천연: 노란색 오일) MS (ESI) m/z: 319.0 (M+H) ⁺ . 1H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): 8.11 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60-7.49 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 5.10-5.03 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 10.6, 3.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.6, 9.1 Hz, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 319.0 (M+H) ⁺ .
 INT-6-15-A	 INT-10-5-A	(천연: 갈색 무정형고체) MS (ESI) m/z: 251.1 (M+H) ⁺ .
 INT-6-23-A	 INT-10-6-A	(천연: 무색 무정형고체) MS (ESI) m/z: 346.0 (M+H) ⁺ .

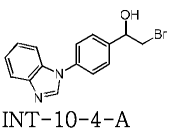
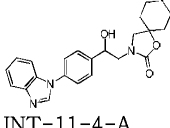
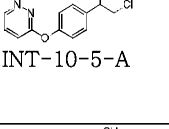
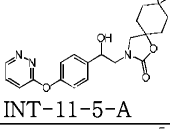
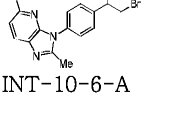
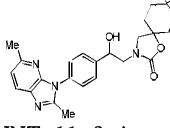
[0923]

[0924] 하기의 알코올 유도체 (INT-11-1-A~INT-11-6-A) 를 표 11에 기재된 합성한 2-할로 유도체 및 INT-1-4-A로부터 중간체 9-1-2의 수순을 따라 조제한다.

[0925] 표 11

할로젠화물	생성물	수율 및 분석 데이터
 INT-10-1-A	 INT-11-1-A	수율 37% (2개 단계)(연노란색 무정형고체) 1H-NMR (270 MHz, DMSO-d ₆): delta 8.92 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.91-4.83 (m, 1H), 3.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.00-1.80 (m, 8H). MS (ESI) m/z: 429.1 (M+H) ⁺ .
 INT-10-2-A	 INT-11-2-A	수율 18% (2개 단계) (연노란색 무정형고체) MS (ESI) m/z: 443.1 (M+H) ⁺ .
 INT-10-3-A	 INT-11-3-A	수율 40% (2개 단계)(무색 무정형고체) 1H-NMR (270 MHz, DMSO-d ₆): delta 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 5.8 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.00-1.85 (m, 8H). MS (ESI) m/z: 442.1 (M+H) ⁺ .

[0926]

 INT-10-4-A	 INT-11-4-A	수율 74% (2개 단계)(노란색 겔) MS (ESI) m/z: 428.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 7.97 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60-7.45 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 3.63-3.37 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.32-1.70 (m, 8H).
 INT-10-5-A	 INT-11-5-A	수율 57% (2개 단계) (연노란색 무정형고체) MS (ESI) m/z: 406.0 (M+H)⁺.
 INT-10-6-A	 INT-11-6-A	천연 51 mg (2개 단계) MS (ESI) m/z: 457.0 (M+H)⁺.

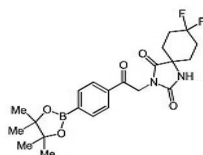
[0927]

[0928]

중간체 12-1-A (INT-12-1-A): 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0929]

[화학식 86]



[0930]

[0931]

1,4-디옥산 (20 mL)에 3-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온 (INT-7-1-A) (2.00 g, 4.99mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (1.46 g, 5.73mmol), 아세트산 칼륨 (1.22 g, 12.5mmol) 및 PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (204mg, 0.249mmol)를 혼합한 혼합물을 80 °C에서 3시간 동안 교반한다. 실온까지 냉각한 다음, 반응혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 필터 패드를 1, 4-디옥산으로 세정한다. 여과물과 세정물을 진공내에서 농축하여 잔류오일을 얻는다. 해당 잔류오일을 DCM/헥산으로 분쇄하여 연노란색 고체인 표제화합물 (2.03 g, 91% 수율)을 얻는다.

[0932]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): delta 9.02 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.25-1.75 (m, 8H), 1.32 (s, 12H).

[0933]

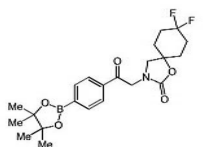
MS (ESI) m/z: 449.2 (M+H)⁺.

[0934]

중간체 12-2-A (INT-12-2-A): 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)에틸)-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[0935]

[화학식 87]

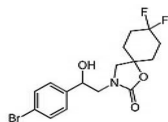


[0936]

[0937]

<1단계>: 중간체 12-2-1 (INT-12-2-1): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-히드록시에틸)-8,8-디플루오로-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[0938] [화학식 88]



[0939]

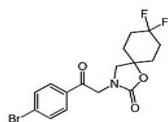
[0940] DMSO (5 mL)에 INT-1-4-A (500mg, 2.62mmol), 탄산세슘 (1.70 g, 5.23mmol) 및 2-(4-브로모페닐)옥시란 (599mg, 3.01mmol)을 혼합한 혼합물을 75 °C에서 5시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc-헥산 (2:1)으로 추출한다. 조합 유기용액을 소금물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 농축한다. 헥산 내 0-70% EtOAc의 구배(gradient)로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제를 실시하여 회백색고체인 표제화합물 (972mg, 95% 수율)을 얻는다.

[0941] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.03-4.92 (m, 1H), 3.59-3.23 (m, 4H), 2.90 (br.s, 1H), 2.31-1.95 (m, 6H), 1.83-1.68 (m, 2H).

[0942] MS (ESI) m/z: 390.1 (M+H)⁺.

[0943] <2단계>: 중간체 12-2-2 (INT-12-2-2): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1-옥사-3-아자스피로 [4.5]데칸-2-온

[0944] [화학식 89]



[0945]

[0946] DCM (20 mL) 내의 INT-12-2-1 (390mg, 0.999mmol) 용액에 테스-마틴 페리오디난 (721mg, 1.699mmol)을 실온에서 첨가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 5% Na₂S₂O₃ 수용액, 이어서 포화 NaHCO₃ 용액으로 급랭하고 EtOAc로 추출한다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 농축한다. 헥산 내 0-50% EtOAc의 구배 (gradient)로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제를 실시하여 회백색 고체인 표제화합물 (315mg, 81% 수율)을 얻는다.

[0947] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.38-2.00 (m, 6H), 2.00-1.80 (m, 2H).

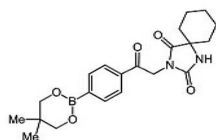
[0948] MS (ESI) m/z: 390.1 (M+H)⁺.

[0949] <3단계>: 중간체 12-2-A (INT-12-2-A): 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)에틸)-1-옥사-3-아자스피로 [4.5]데칸-2-온

[0950] 1,4-디옥산 (3 mL)에 INT-12-2-2 (200mg, 0.515mmol), 비스(피나콜라토)디브로론(150mg, 0.592mmol), PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (21mg, 0.026mmol) 및 아세트산 칼륨 (126mg, 1.288mmol)을 혼합한 혼합물을 80 °C에서 3시간 동안 교반한다. 반응혼합물 (3 mL in 디옥산)을 다음의 스크리-미야우라 가교반응에 사용한다.

[0951] 중간체 12-3-A (INT-12-3-A): 3-(2-(4-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리란-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로 [4.5]데칸-2,4-디온

[0952] [화학식 90]

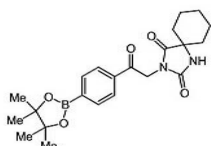


[0953]

[0954] DMSO (10 mL)에 INT-7-4-A (1.15 g, 3.15mmol), PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (203mg, 0.252mmol), 아세트산 칼륨 (1.24 g, 12.6mmol) 및 5,5,5',5'-테트라메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보리란) (854mg, 3.78mmol)을 혼합한 혼합물을 80 °C에서 1.5시간 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc-헥산(2:1)으로 추출한다. 조합 유기용액을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 농축한다. 헥산 내 0-70% EtOAc의 구배(gradient)로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제를 실시하여 연노란색 고체인 표제화합물 (475mg, 38% 수율)을 얻는다.

[0955] 중간체 12-4-A (INT-12-4-A): 3-(2-옥소-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0956] [화학식 91]

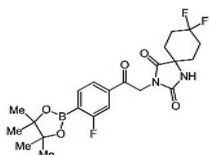


[0957]

[0958] DMSO (1 mL)에 INT-7-4-A (120mg, 0.329mmol), PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (21mg, 0.026mmol), 아세트산 칼륨 (97mg, 0.986mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론 (100mg, 0.394mmol)을 혼합한 혼합물을 80 °C에서 4시간 동안 교반한다. 반응이 완료된 후, 반응혼합물을 추가 정제 없이 다음의 스텝-미야우라 가교반응에 사용한다.

[0959] 중간체 12-5-A (INT-12-5-A): 8,8-디플루오로-3-(2-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0960] [화학식 92]



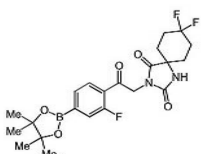
[0961]

[0962] 1, 4-디옥산 (2 mL)에 INT-7-6-A (50mg, 0.119mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (36mg, 0.143mmol), PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (8mg, 0.0095mmol) 및 아세트산 칼륨 (35mg, 0.358mmol)을 혼합한 혼합물을 80 °C에서 3시간 동안 교반한다. 냉각한 후, 반응혼합물은 다음 단계에서 추가 정제없이 사용된다.

[0963] MS (ESI) m/z: 383.2 (M-H)⁺ (보론산 유도체).

[0964] 중간체 12-6-A (INT-12-6-A): 8,8-디플루오로-3-(2-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

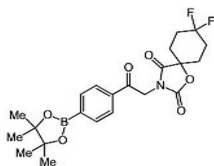
[0965] [화학식 93]



[0966]

[0967] DMF (0.9 mL)에 INT-7-18-A (120mg, 0.286mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (84mg, 0.329mmol), PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (19mg, 0.023mmol) 및 아세트산 칼륨 (84mg, 0.859mmol)을 혼합한 혼합물을 80 °C에서 1.5시간 동안 교반한다. 냉각한 후, 반응혼합물은 다음 단계에서 추가 정제없이 사용된다.

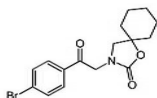
[0968] 중간체 12-7-A (INT-12-7-A): 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)에틸)-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온



[0971] 1,4-디옥산 (3 mL)에 INT-7-16-A (303mg, 0.753mmol), 비스(피니콜라토)디보론 (230mg, 0.904mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (49mg, 0.060mmol) 및 아세트산 칼륨 (222mg, 2.26mmol) 을 혼합한 혼합물을 80 °C에서 1.5 시간 동안 교반한다. 냉각한 후, 반응혼합물을 진공내에서 농축한다. 잔류오일을 헥산 내 0-30% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체의 표제화합물 (332mg, 98%)을 얻는다.

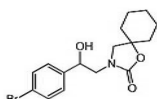
[0973] 중간체 13-1-A (INT-13-1-A): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[0974] [화학식 95]



[0976] <1단계>: 중간체 13-1-1 (INT-13-1-1): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-히드록시에틸)-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[0977] [화학식 96]



[0979] DMSO (2 mL)에 1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온 (200mg, 1.29mmol), 탄산세슘 (840mg, 2.58mmol) 및 2-(4-브로모페닐)옥시란 (385mg, 1.93mmol)을 혼합한 혼합물을 75 °C에서 3시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc-헥산(2:1)으로 추출한다. 조합 유기용액을 소금물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 농축한다. 헥산 내 0-80% EtOAc의 구배(gradient)로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제를 실시하여 회백색 고체인 표제화합물 (441mg, 97% 수율)을 얻는다.

[0980] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.97 (dt, J = 7.9, 3.3 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 15.2, 3.3 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 15.2, 7.9 Hz, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.20-3.14 (m, 1H), 1.85-1.63 (m, 4H), 1.60-1.32 (m, 6H).

[0981] MS (ESI) m/z: 356.0 (M+H)⁺.

[0982] <2단계>: 중간체 13-1-A (INT-13-1-A): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[0983] DCM (5 mL) 내의 INT-13-1-1 (116mg, 0.327mmol) 용액에 데스-마틴 페리옥시디난 (278mg, 0.655mmol)을 실온에서 첨가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 혼합물을 5% Na₂S₂O₃ 수용액, 이어서 포화 NaHCO₃ 용액으로 급랭하고 EtOAc로 추출한다. 조합 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 농축한다. 헥산 내 0-50% EtOAc의 구배(gradient)로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제를 실시하여 회백색 고체인 표제화합물 (106mg, 92% 수율)을 얻는다.

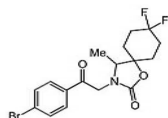
[0984] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.39

(s, 2H), 2.00-1.32 (m, 10H).

[0985] MS (ESI) m/z: 354.0 (M+H)⁺.

[0986] 중간체 13-2-A (INT-13-2-A): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-4-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

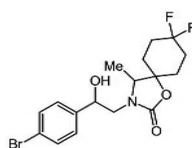
[0987] [화학식 97]



[0988]

[0989] <1단계>: 중간체 13-2-1 (INT-13-2-1): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-히드록시에틸)-8,8-디플루오로-4-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[0990] [화학식 98]



[0991]

[0992] DMSO (5 mL)에 INT-1-6-A (150mg, 0.731mmol), 2-(4-브로모페닐)옥시란 (145mg, 0.731mmol) 및 탄산세슘 (476mg, 1.462mmol)을 혼합한 혼합물을 75 °C에서 5시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc-헥산 (2:1)으로 추출한다. 유기층을 소금물로 세정하고, Na₂SO₄을 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 헥산 내 0-70% EtOAc의 구배(gradient)로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제를 실시하여 회백색 고체인 표제 화합물 (245mg, 83% 수율, 부분입체이성질체의 혼합물)을 얻는다.

[0993] MS (ESI) m/z: 387.9 (M+H-OH)⁺.

[0994] <2단계>: 중간체 13-2-A (INT-13-2-A): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-4-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

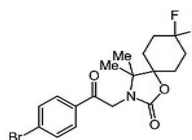
[0995] DCM (10 mL) 내의 INT-13-2-1 (245mg, 0.606mmol) 용액에 테스-마틴 페리오디난 (450mg, 1.061mmol)을 실온에서 첨가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 5% Na₂S₂O₃ 수용액, 이어서 포화 NaHCO₃ 용액으로 급랭하고 DCM로 추출한다. 조합 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 헥산 내 0-50% EtOAc의 구배(gradient)로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제를 실시하여 회백색 고체인 표제 화합물 (217mg, 89% 수율)을 얻는다.

[0996] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.40-1.98 (m, 6H), 1.93-1.66 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0997] MS (ESI) m/z: 403.8 (M+H)⁺.

[0998] 중간체 13-3-A (INT-13-3-A): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-4,4-디메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

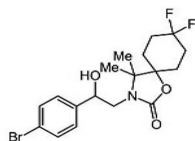
[0999] [화학식 99]



[1000]

[1001] <1단계>: 중간체 13-3-1 (INT-13-3-1): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-히드록시에틸)-8,8-디플루오로-4,4-디메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[1002] [화학식 100]



[1003]

[1004] DMSO (2 mL)에 INT-1-7-A (175mg, 0.798mmol), 2-(4-브로모페닐)옥시란 (159mg, 0.798mmol) 및 탄산세슘 (520mg, 1.597mmol)을 혼합한 혼합물을 85 °C에서 1일간 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc-헥산(2:1)으로 추출한다. 조합 유기용액을 소금물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 천연오일인 표제화합물을 얻는다.

[1005] MS (ESI) m/z: 419.8 (M+H)⁺.

[1006] <2단계>: 중간체 13-3-A (INT-13-3-A): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-4,4-디메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

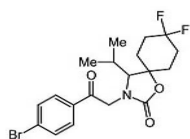
[1007] DCM (10 mL) 내의 INT-13-3-1 (천연) 용액에 데스-마틴 페리오디난 (592mg, 1.397mmol)을 실온에서 첨가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 5% Na₂S₂O₃ 수용액, 이어서 포화 NaHCO₃ 용액으로 급랭하고 DCM로 추출한다. 조합 유기용액을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 헥산 내 0-40% EtOAc의 구배(gradient)로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제를 실시하여 연노란색 고체인 표제화합물 (265mg, 2개 단계로 80% 수율)을 얻는다.

[1008] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.39-2.02 (m, 6H), 1.85-1.64 (m, 2H), 1.17 (s, 6H).

[1009] MS (ESI) m/z: 417.8 (M+H)⁺.

[1010] 중간체 13-4-A (INT-13-4-A): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-4-이소프로필-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

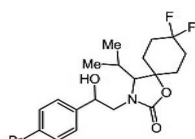
[1011] [화학식 101]



[1012]

[1013] <1단계>: 중간체 13-4-1 (INT-13-4-1): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-히드록시에틸)-8,8-디플루오로-4-이소프로필-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[1014] [화학식 102]



[1015]

[1016] DMSO (2 mL)에 INT-1-8-A (186mg, 0.798mmol), 2-(4-브로모페닐)옥시란 (159mg, 0.798mmol) 및 탄산세슘 (520mg, 1.597mmol)을 혼합한 혼합물을 85 °C에서 1일간 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc-헥산(2:1)으로 추출한다. 조합 유기용액을 소금물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 천연 오

일인 표제화합물을 얻는다.

[1017] MS (ESI) m/z: 433.8 (M+H)⁺.

[1018] <2단계>: 중간체 13-4-A (INT-13-4-A): 3-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-4-이소프로필-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2-온

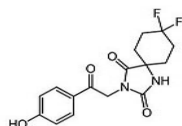
[1019] DCM (10 mL) 내의 INT-13-4-1 (천연) 용액에 데스-마틴 페리오디난 (592mg, 1.397mmol) 실온에서 첨가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 5% Na₂S₂O₃ 수용액, 이어서 포화 NaHCO₃ 용액으로 급랭하고 DCM 로 추출한다. 조합 유기용액을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 헥산 내 0-40% EtOAc의 구배 (gradient)로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제를 실시하여 연노란색 고체인 표제화합물 (268mg, 2 개 단계로 78% 수율)을 얻는다.

[1020] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.22 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.41-1.72 (m, 8H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[1021] MS (ESI) m/z: 431.8 (M+H)⁺.

[1022] 중간체 14-1-A (INT-14-1-A): 8,8-디플루오로-3-(2-(4-히드록시페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1023] [화학식 103]



[1024]

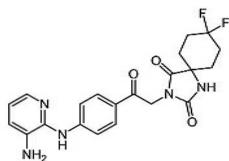
[1025] DMF (30 mL) 내 2-브로모-1-(4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)페닐)에탄논 (1295mg, 2.86mmol)의 교반용액에 INT-1-1-A (612mg, 3.00mmol) 및 탄산칼륨 (987mg, 7.14mmol)을 첨가한다. 혼합물을 85 °C에서 3.5시간 동안 가열한다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 1 M HCl 수용액으로 급랭하고 아세트산에틸-톨루엔(8:1)으로 추출한다. 조합 유기용액을 물과 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 원생성물 (연노란색 오일)을 얻는다. 해당 원생성물을 헥산 내 30-70% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (100g) 컬럼 크로마토그래피로 정제를 실시하여 흰색 고체인 표제화합물 (789mg, 82% 수율)을 얻는다.

[1026] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): delta 10.58 (br.s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.25-1.70 (m, 8H).

[1027] MS (ESI) m/z: 339.06 (M+H)⁺.

[1028] 중간체 15-1-A (INT-15-1-A): 3-(2-(4-((3-아미노피리딘-2-일)아미노)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

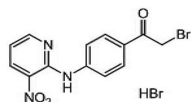
[1029] [화학식 104]



[1030]

[1031] <1단계>: 중간체 15-1-1 (INT-15-1-1): 2-브로모-1-(4-((3-니트로피리딘-2-일)아미노)페닐)에탄논

[1032] [화학식 105]



[1033]

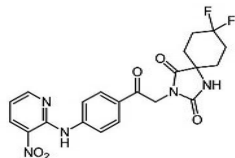
[1034] 25% HBr-AcOH (20 mL)에 1-(4-((3-니트로피리딘-2-일)아미노)페닐)에타논 (INT-6-19-1)(1.0 g, 3.89mmol) 및 브롬 (0.621 g, 3.89mmol)을 혼합한 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 반응혼합물을 질소류로 농축한다. 잔류기를 IPE 및 MeOH (2/1 v/v)의 혼합물로 분쇄하여 노란색고체인 표제화합물의 일브롬수소산염 (1.56 g, 정량적수율)을 얻는다.

[1035] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): delta 10.1 (s, 1H), 8.63-8.59 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H).

[1036] MS (ESI) m/z: 337.9 (M+H) $^+$.

[1037] <2단계>: 중간체 15-1-2 (INT-15-1-2): 8,8-디플루오로-3-(2-(4-((3-니트로피리딘-2-일)아미노)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1038] [화학식 106]



[1039]

[1040] DMF (5 mL)에 INT-1-1-A (104mg, 0.507mmol), INT-15-1-1 (235mg, 0.563mmol) 및 탄산칼륨 (234mg, 1.69mmol)을 혼합한 혼합물을 마이크로파를 조사하면서 120 °C에서 20분간 교반한다. 냉각한 후, 반응혼합물을 물로 급랭하고 EtOAc로 추출한다. 조합 유기층을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 DCM 내의 10-80% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (10g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 연노란색 고체인 표제화합물 (0.138 g, 53% 수율)을 얻는다.

[1041] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): delta 10.2 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.62-8.57 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.18-1.81 (m, 8H).

[1042] MS (ESI) m/z: 460.0 (M+H) $^+$.

[1043] <3단계>: 중간체 15-1-A (INT-15-1-A): 3-(2-(4-((3-아미노피리딘-2-일)아미노)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

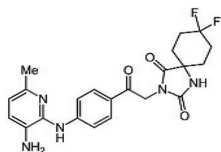
[1044] EtOH/물 (4/1 v/v)(10 mL)에 INT-15-1-2 (138mg, 0.300mmol), 철 (101mg, 1.80mmol) 및 고체 염화암모늄 (48mg, 0.901mmol)을 혼합한 혼합물을 2.5시간 동안 가열환류한다. 실온까지 냉각한 후, 반응혼합물 셀라이트 패드로 여과하고 여과물과 세정물을 진공내에서 농축한다. 잔류기를 EtOAc 및 2 M NaOH 수용액 사이에서 분할한다. 분리한 유기층을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 갈색 고체인 표제화합물 (75mg, 58% 수율)을 얻는다.

[1045] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): delta 8.98 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.17-1.85 (m, 8H).

[1046] MS (ESI) m/z: 430.1 (M+H) $^+$.

[1047] 중간체 15-2-A (INT-15-2-A): 3-(2-(4-((3-아미노-6-메틸피리딘-2-일)아미노)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

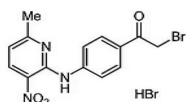
[1048] [화학식 107]



[1049]

[1050] <1단계>: 중간체 15-2-1 (INT-15-2-1): 2-브로모-1-(4-((6-메틸-3-니트로피리딘-2-일)아미노)페닐)에탄논 히드로브로미드

[1051] [화학식 108]



[1052]

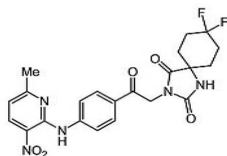
[1053] 표제화합물을 25% HBr-AcOH (20 mL) 내의 INT-6-23-1 (740mg, 2.73mmol), 브롬 (126 microL, 2.46mmol)으로부터 INT-15-1-1의 수순을 따라 조제하여 노란색 고체인 생성물(1232mg, 정량적수율, 모노브로모 생성물의 화학적 순도: 90%)을 얻는다. 이 물질은 다음 단계에서 추가 정제없이 사용된다.

[1054] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.23 (br.s, 1H), 8.53-8.45 (m, 1H), 8.06-7.92 (m, 4H), 7.04-6.96 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

[1055] MS (ESI) m/z : 350.1 (M+H) $^+$.

[1056] <2단계>: 중간체 15-2-2 (INT-15-2-2): 8,8-디플루오로-3-(2-(4-((6-메틸-3-니트로피리딘-2-일)아미노)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1057] [화학식 109]



[1058]

[1059] 표제화합물을 DMF (15 mL) 내의 INT-15-2-1 (700mg, 1.62mmol), INT-1-1-A (298mg, 1.46mmol) 및 탄산칼륨 (786mg, 5.68mmol)으로부터 INT-15-1-2의 수순을 따라 조제하여 노란색 고체인 생성물 (314mg, 41% 수율)을 얻는다.

[1060] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.25 (br.s, 1H), 9.02 (br.s, 1H), 8.53-8.46 (m, 1H), 8.10-7.95 (m, 4H), 7.05-6.97 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.27-1.75 (m, 8H).

[1061] MS (ESI) m/z : 474.0 (M+H) $^+$.

[1062] <3단계>: 중간체 15-2-A (INT-15-2-A): 3-(2-(4-((3-아미노-6-메틸피리딘-2-일)아미노)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

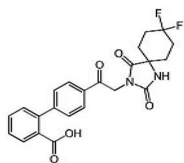
[1063] 표제화합물을 에탄올-물 (4:1)(20 mL) 내의 INT-15-2-2 (310mg, 0.655mmol), 염화암모늄 (105mg, 1.96mmol) 및 철 (219mg, 3.93mmol)로부터 INT-15-1-A (3단계)의 수순을 따라 조제하여 어두운 노란색 고체인 생성물 (281mg, 97% 수율)을 얻는다.

[1064] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.98 (br.s, 1H), 8.37 (br.s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.98 (br.s, 2H), 4.84 (br.s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26-1.75 (m, 8H).

[1065] MS (ESI) m/z : 444.0 (M+H)⁺.

[1066] 중간체 16-1-A (INT-16-1-A): 4'-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-[1,1'-비페닐]-2-카르복시산

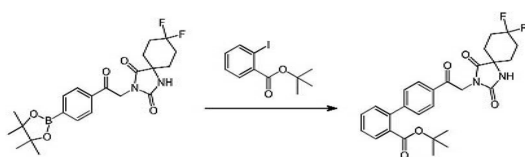
[1067] [화학식 110]



[1068]

[1069] <1단계>: 중간체 16-1-1 (INT-16-1-1): tert-부틸 4'-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-[1,1'-비페닐]-2-카르복실레이트

[1070] [화학식 111]



[1071]

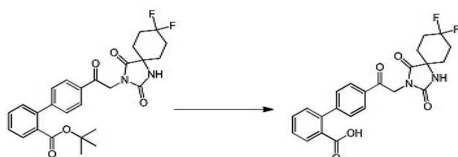
[1072] DMF (8 mL)에 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온 (INT-12-1-A) (300mg, 0.67mmol), tert-부틸 2-요오도벤조에이트 (244mg, 0.80mmol), 인산칼륨 (284mg, 1.34mmol) 및 PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (109mg, 0.134mmol)를 혼합한 혼합물을 100 °C에서 2시간 동안 교반한다. 실온까지 냉각한 후, 반응혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세정한다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 헥산 내의 50% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (25g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 흰색 고체인 표제화합물 (245mg, 73% 수율)을 얻는다.

[1073] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 4H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.48-2.21 (m, 4H), 2.12-1.90 (m, 4H), 1.29 (s, 9H).

[1074] MS (ESI) m/z : 497.2 (M-H)⁻.

[1075] <2단계>: 중간체 16-1-A (INT-16-1-A): 4'-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-[1,1'-비페닐]-2-카르복시산

[1076] [화학식 112]



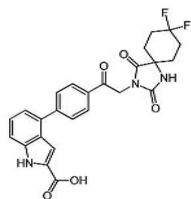
[1077]

[1078] DCM (4 mL)에 INT-16-1-1 (245mg, 0.491mmol), TFA (2 mL)를 혼합한 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 용제를 진공내에서 농축하여 흰색 고체인 표제화합물 (217mg, >99% 수율)을 얻는다.

[1079] MS (ESI) m/z : 441.2 (M-H)⁻.

[1080] 중간체 16-2-A (INT-16-2-A): 4-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)-1H-인돌-2-카르복시산

[1081] [화학식 113]



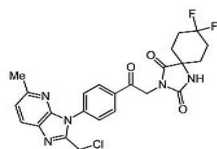
[1082]

[1083] 1,4-디옥산 (0.6 mL)에 INT-12-1-A (150mg, 0.335mmol), 4-브로모-1H-인돌-2-카르복시산 (80mg, 0.335mmol), 포화 NaHCO₃ 용액 (0.6 mL) 및 PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (27mg, 0.033mmol)를 혼합한 혼합물을 마이크로파 시스템 내에서 120 °C로 20분간 조사한다. 혼합물을 2 M HCl 수용액으로 산성화하고 DCM로 추출한다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류오일을 PE-AX로 정제하여 갈색 고체인 표제화합물 (100mg, 62%)을 얻는다.

[1084] MS (ESI) m/z: 480.3 (M-H)⁻.

[1085] 중간체 17-1-A (INT-17-1-A): 3-(2-(4-(2-(클로로메틸)-5-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1086] [화학식 114]



[1087]

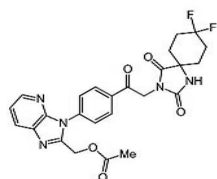
[1088] THF (2.5 mL) 내 INT-15-2-A (70mg, 0.158mmol) 및 트리에틸아민 (88 microL, 0.631mmol)의 교반용액에 THF (0.5 mL) 내의 염화 클로로아세틸 (23mg, 0.205mmol) 용액을 주사기를 이용해 실온에서 첨가한다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 출발물질을 TLC로 무산시킨다. 용제를 제거한 후, 원생성물을 AcOH (3 mL)에 용해시키고 100 °C에서 2시간 동안 가열한다. 용제를 제거한 후, 잔류기를 DCM에 용해시키고 포화 NaHCO₃ 용액 (pH > 10) 및 소금물로 세정한다. 유기용액을 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 원생성물을 얻는다. 해당 원생성물을 DCM 내의 40-100% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (12g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 주황색을 띤 무정형고체인 표제화합물 (53.1mg, 67% 수율)을 얻는다.

[1089] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): delta 9.05 (br.s, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.09 (br.s, 2H), 4.96 (br.s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.28-1.78 (m, 8H).

[1090] MS (ESI) m/z: 502.2 (M+H)⁺.

[1091] 중간체 17-2-A (INT-17-2-A): (3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)메틸아세테이트

[1092] [화학식 115]



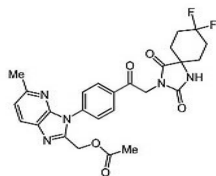
[1093]

[1094] 표제화합물을 INT-15-1-A (50mg, 0.116mmol) 및 아세트시염화아세틸 (25.4mg, 0.186mmol)로부터 INT-17-1의 수순을 따라 조제하여 노란색 무정형고체인 생성물 (55mg, 92% 수율)을 얻는다.

[1095] MS (ESI) m/z: 512.0 (M+H)⁺.

[1096] 중간체 17-3-A (INT-17-3-A): (3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)-5-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)메틸아세테이트

[1097] [화학식 116]



[1098]

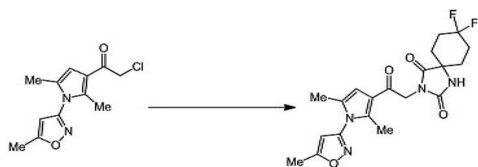
[1099] 표제화합물을 INT-15-2-A (70mg, 0.158mmol) 및 아세톡시염화아세틸 (43.1mg, 0.316mmol)로부터 INT-17-1의 수순을 따라 조제하여 주황색을 띤 무정형고체인 생성물 (75.9mg, 91% 수율)을 얻는다.

[1100] MS (ESI) m/z: 526.3 (M+H)⁺.

[1101] **실시예**

[1102] 실시예 1-1: 3-(2-(2,5-디메틸-1-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1H-피롤-3-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1103] [화학식 117]



[1104]

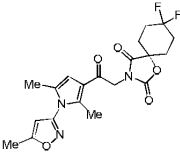
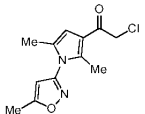
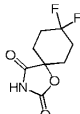
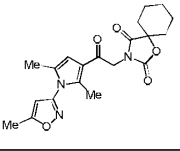
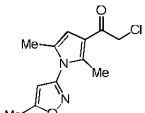
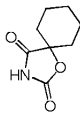
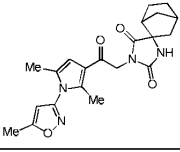
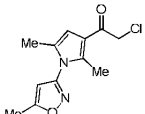
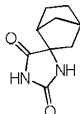
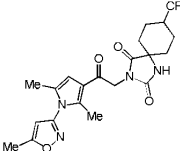
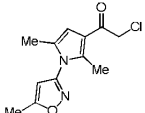
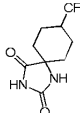
[1105] DMF (8 mL)에 2-클로로-1-(2,5-디메틸-1-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1H-피롤-3-일)에탄논 (INT-4-8-A)(200mg, 0.791mmol), 8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온 (INT-1-1-A)(170mg, 0.831mmol) 및 무수 K₂CO₃ (273mg, 1.98mmol)을 혼합한 혼합물을 마이크로파 반응기 (Biotage Initiator, 등록상표) 내에서 15분간 160 °C로 조사한다. 혼합물을 EtOAc 및 물 내의 10% 톨루엔으로 희석한다. 유기층을 분리하고 수성층을 EtOAc 및 물 내의 10% 톨루엔으로 추출한다(2회). 조합 유기추출물을 물로 세정하고(2회), 이어서 소금물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 원생성물을 얻는다. 해당 원생성물을 헥산 내 50-65% EtOAc로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 무정형고체인 표제화합물 (257mg, 77% 수율)을 얻는다.

[1106] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): delta 8.95 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.25-1.70 (m, 8H).

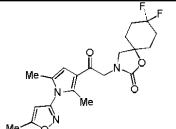
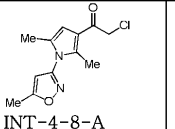
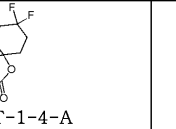
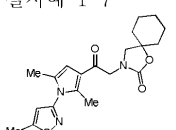
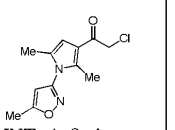
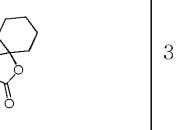
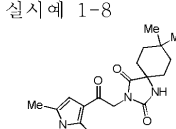
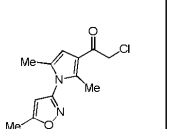
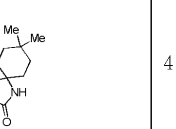
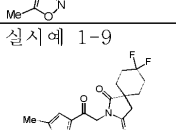
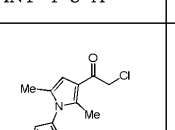
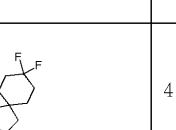
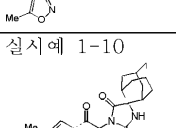
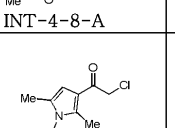
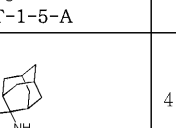
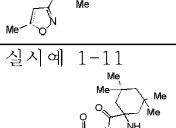
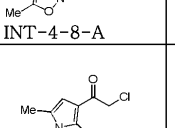
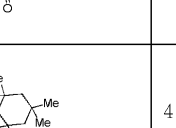
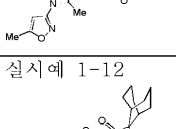
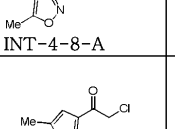
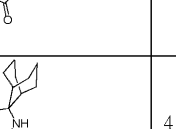
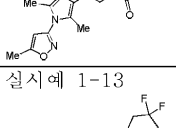
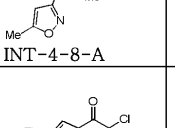
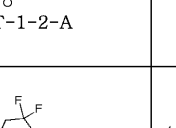
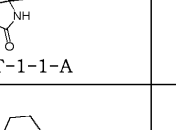
[1107] MS (ESI) m/z: 421.3 (M+H)⁺.

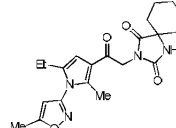
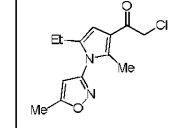
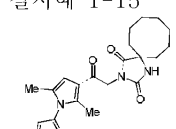
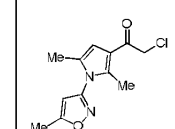
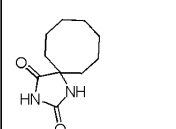
[1108] 하기의 실시예 (1-2~1-15)는 중간체 4-8-A (INT-4-8-A) 또는, 표 12에 기재된 기존 α-할로케톤 유도체 및 기존 또는 합성 아자스피로 유도체로부터 실시예 1의 수순을 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 (preparative) LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 12에 기재하였다.

[1109] 표 12

실시예	α -할로케톤	아자스피로 유도체	관측 MS	체류시간/법
실시예 1-2 	 INT-4-8-A	 INT-1-3-A	420.2	1.76분 (QC1)
실시예 1-3 	 INT-4-8-A	 INT-1-3-A	386.1	1.82 분 (QC1)
실시예 1-4 	 INT-4-8-A	 INT-1-3-A	397.3	1.64 분 (QC1)
실시예 1-5 	 INT-4-8-A	 INT-1-3-A	453.2	1.68 분 (QC1)
실시예 1-6			406.3	2.27min (QC2)

[1110]

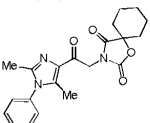
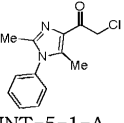
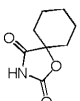
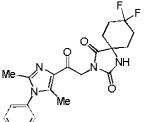
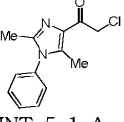
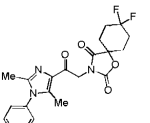
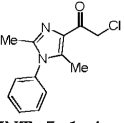
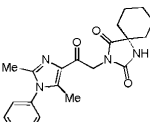
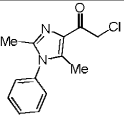
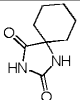
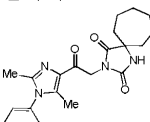
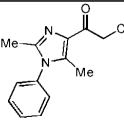
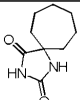
	 INT-4-8-A	 INT-1-4-A		
실시예 1-7		 INT-4-8-A		372.2 1.73 분 (QC1)
실시예 1-8		 INT-4-8-A		413.3 1.75 분 (QC1)
실시예 1-9		 INT-4-8-A	 INT-1-5-A	418.5 1.70 분 (QC1)
실시예 1-10		 INT-4-8-A		437.2 1.84 분 (QC1)
실시예 1-11		 INT-4-8-A		441.3 1.91 분 (QC1)
실시예 1-12		 INT-4-8-A	 INT-1-2-A	425.2 1.81 분 (QC1)
실시예 1-13		 INT-4-8-A	 INT-1-1-A	435.2 1.67 분 (QC1)
실시예 1-14				399.3 1.67 분 (QC1)

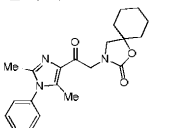
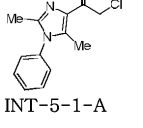
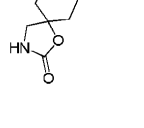
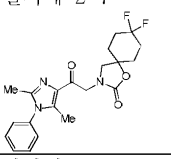
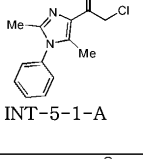
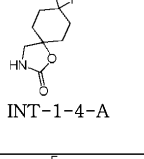
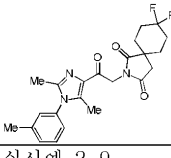
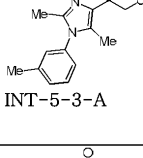
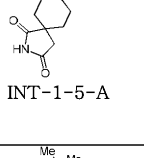
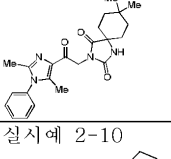
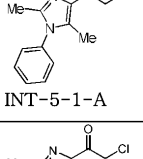
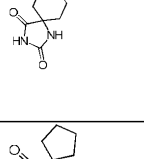
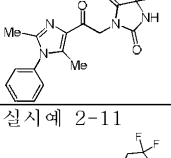
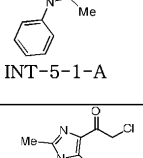
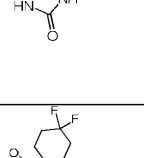
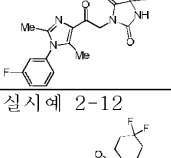
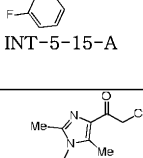
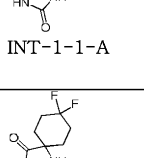
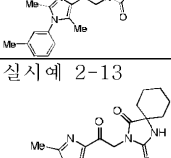
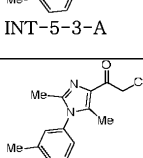
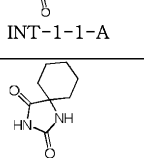
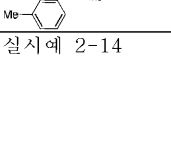
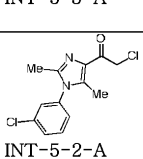
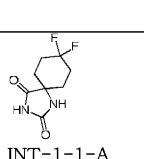
	 INT-4-8-A			
실시예 1-15		 INT-4-8-A		413.4 1.73 분 (QC1)

하기의 실시예 (2-1~2-18)는 표 13에 기재된 기존 또는 합성 -할로케톤 유도체 및 아자스피로 유도체로부터 실시예 1의 수순을 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-

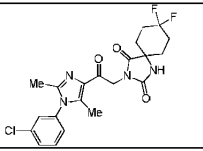
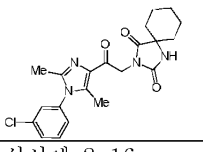
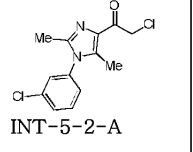
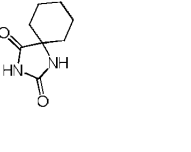
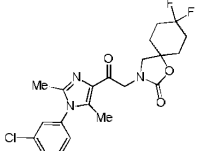
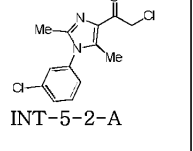
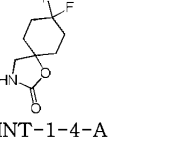
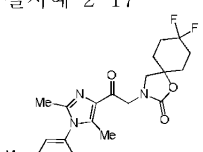
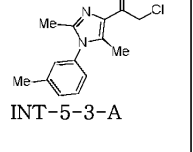
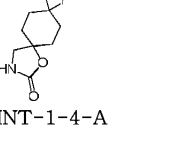
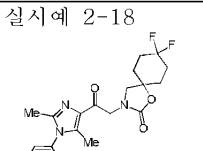
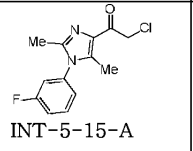
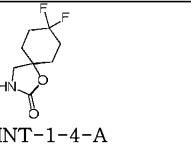
QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 13에 기재하였다.

표 13

실시예	α -할로케톤	아자스피로 유도체	관측 MS	체류시간/법
실시예 2-1 	 INT-5-1-A		382.1	1.78 분 (QC1)
실시예 2-2 	 INT-5-1-A	 INT-1-1-A	417.2	1.55 분 (QC1)
실시예 2-3 	 INT-5-1-A	 INT-1-3-A	418.1	1.72 분 (QC1)
실시예 2-4 	 INT-5-1-A		381.2	1.53 분 (QC1)
실시예 2-5 	 INT-5-1-A		393.5	1.60 분 (QC1)

실시예 2-6 	 INT-5-1-A		368.3	1.67 분 (QC1)
실시예 2-7 	 INT-5-1-A	 INT-1-4-A	404.1	2.19 분 (QC2)
실시예 2-8 	 INT-5-3-A	 INT-1-5-A	430.2	1.74 분 (QC1)
실시예 2-9 	 INT-5-1-A		407.3	1.69 분 (QC1)
실시예 2-10 	 INT-5-1-A		365.5	1.45 분 (QC1)
실시예 2-11 	 INT-5-15-A	 INT-1-1-A	433.3	1.56 분 (QC1)
실시예 2-12 	 INT-5-3-A	 INT-1-1-A	429.2	2.19 분 (QC2)
실시예 2-13 	 INT-5-3-A		393.2	2.14 분 (QC2)
실시예 2-14 	 INT-5-2-A	 INT-1-1-A	449.3	1.64 분 (QC1)

[1116]

				
실시예 2-15 	 INT-5-2-A		413.3	1.63 분 (QC1)
실시예 2-16 	 INT-5-2-A	 INT-1-4-A	436.3	1.69 분 (QC1)
실시예 2-17 	 INT-5-3-A	 INT-1-4-A	418.1	2.34 분 (QC2)
실시예 2-18 	 INT-5-15-A	 INT-1-4-A	420.3	1.61 분 (QC1)

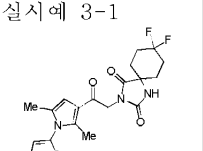
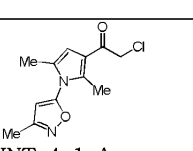
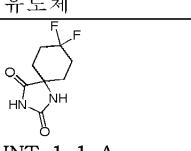
[1117]

[1118]

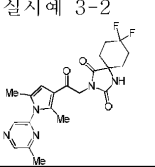
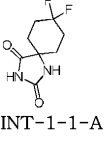
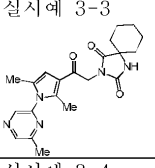
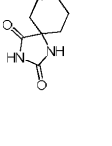
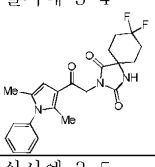
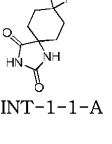
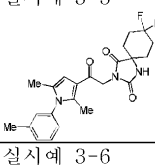
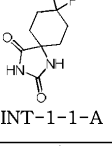
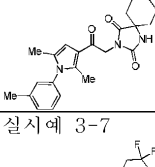
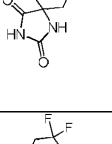
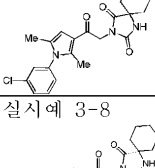
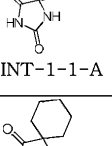
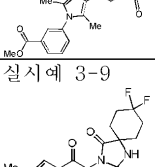
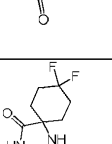
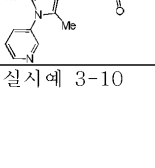
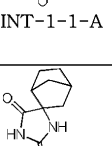
하기의 실시예 (3-1~3-27)는 표 14에 기재된 기존 또는 합성 α -할로케톤 유도체 및 아자스피로 유도체로부터 실시예 1의 수순을 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 14에 기재하였다.

[1119]

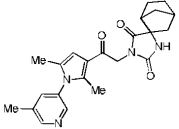
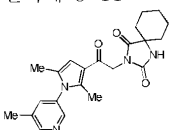
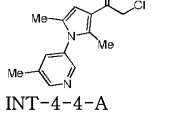
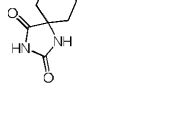
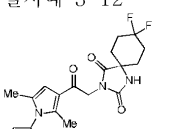
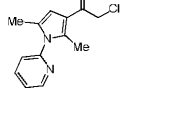
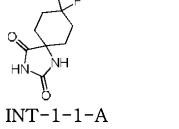
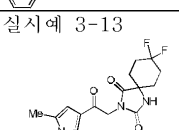
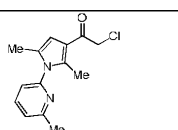
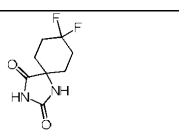
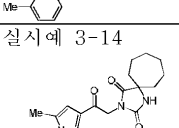
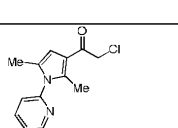
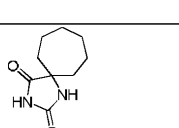
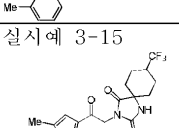
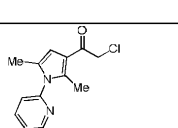
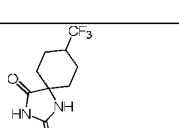
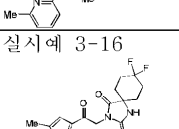
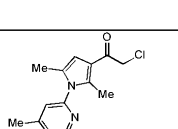
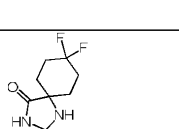
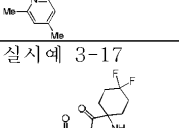
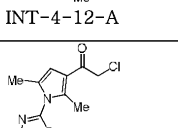
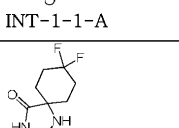
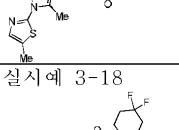
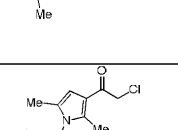
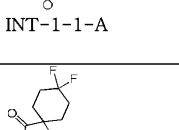
표 14

실시예	α -할로케톤	아자스피로 유도체	관측 MS	체류시간/법
실시예 3-1 	 INT-4-1-A	 INT-1-1-A	419.2	1.57 분 (QC1)

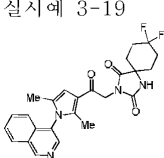
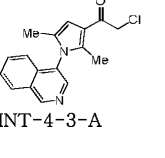
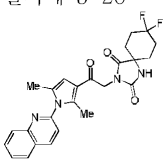
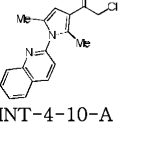
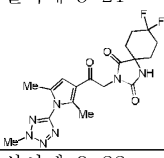
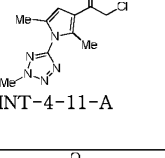
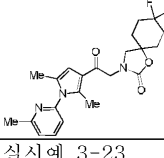
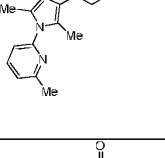
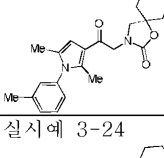
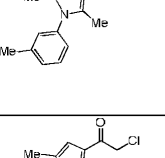
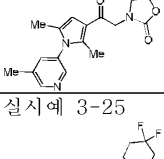
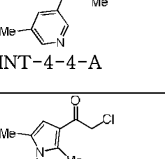
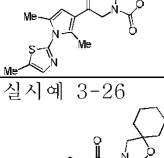
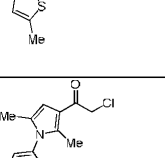
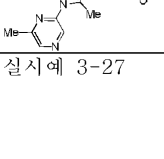
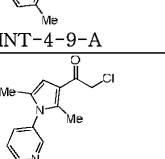
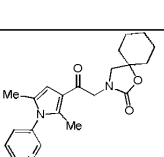
[1120]

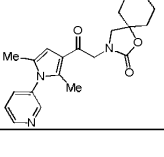
실시예 3-2	 INT-4-9-A	 INT-1-1-A	430.2	1.96 분 (QC2)
실시예 3-3	 INT-4-9-A	 INT-1-1-A	396.2	1.50 분 (QC1)
실시예 3-4	 INT-4-9-A	 INT-1-1-A	414.2	2.34 분 (QC2)
실시예 3-5	 INT-4-9-A	 INT-1-1-A	430.2	1.83 분 (QC1)
실시예 3-6	 INT-4-9-A	 INT-1-1-A	394.3	1.83 분 (QC1)
실시예 3-7	 INT-4-9-A	 INT-1-1-A	448.5	1.82 분 (QC1)
실시예 3-8	 INT-4-9-A	 INT-1-1-A	438.2	1.71 분 (QC1)
실시예 3-9	 INT-4-9-A	 INT-1-1-A	415.2	1.88min (QC2)
실시예 3-10	 INT-4-4-A	 INT-1-1-A	407.3	1.57 분 (QC1)

[1121]

				
실시예 3-11 	 INT-4-4-A		395.3	1.51 분 (QC1)
실시예 3-12 	 INT-1-1-A		415.2	1.96 분 (QC2)
실시예 3-13 	 INT-1-1-A		431.2	1.59 분 (QC1)
실시예 3-14 	 INT-1-1-A		409.3	1.66 분 (QC1)
실시예 3-15 	 INT-1-1-A		463.2	1.67 분 (QC1)
실시예 3-16 	 INT-4-12-A		445.3	1.67 분 (QC1)
실시예 3-17 	 INT-1-1-A		435.5	1.64 분 (QC1)
실시예 3-18 	 INT-4-2-A		455.3	1.74 분 (QC1)

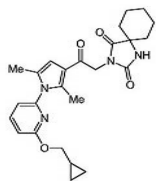
[1122]

실시예 3-19	 INT-4-3-A	 INT-1-1-A	465.3	1.62 분 (QC1)
실시예 3-20	 INT-4-10-A	 INT-1-1-A	465.3	1.73 분 (QC1)
실시예 3-21	 INT-4-11-A	 INT-1-1-A	420.3	1.49 분 (QC1)
실시예 3-22	 INT-4-11-A	 INT-1-4-A	418.1	2.24 분 (QC2)
실시예 3-23	 INT-4-4-A	 INT-1-4-A	381.3	1.97 분 (QC1)
실시예 3-24	 INT-4-4-A	 INT-1-4-A	382.3	1.66 분 (QC1)
실시예 3-25	 INT-4-4-A	 INT-1-4-A	424.3	1.70 분 (QC1)
실시예 3-26	 INT-4-9-A	 INT-1-4-A	381.2	2.13 분 (QC2)
실시예 3-27	 INT-4-9-A	 INT-1-4-A	368.3	1.58 분 (QC1)

				
---	--	--	--	--

실시예 3-28: 3-(2-(1-(6-(시클로프로필메톡시)피리딘-2-일)-2,5-디메틸-1H-피롤-3-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

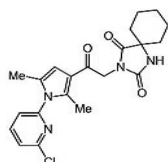
[1126] [화학식 118]



[1127]

[1128] <1단계>: 중간체 3-28-1 (INT-3-28-1): 3-(2-(1-(6-클로로피리딘-2-일)-2,5-디메틸-1H-피롤-3-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]테칸-2,4-디온

[1129] [화학식 119]



[1130]

[1131] 표제화합물을 DMF (20 mL) 내의 INT-4-7-A (1.00 g, 3.53mmol), 1,3-디아자스피로[4.5]테칸-2,4-디온 (624mg, 3.71mmol) 및 탄산칼륨 (1.22 g, 8.83mmol)으로부터 실시예 1의 수순을 따라 조제하고 마이크로파 조사 시스템 내에서 160 °C로 10분간 조사한다. 잔류기를 DCM 내 10-80% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (100g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 연노란색 무정형고체인 화합물(1.33 g, 91% 수율)을 얻는다.

[1132] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆): delta 8.79 (s, 1H), 8.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 6.6 Hz 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.72-1.57 (m, 8H).

[1133] MS (ESI) m/z: 415.2 (M+H)⁺.

[1134] <2단계>: 실시예 3-28: 3-(2-(1-(6-(시클로프로필메톡시)피리딘-2-일)-2,5-디메틸-1H-피롤-3-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]테칸-2,4-디온

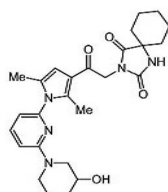
[1135] DMA (2 mL) 내의 60% 수산화나트륨 (14mg, 0.362mmol) 용액에 시클로프로필메탄올 (10mg, 0.133mmol)을 0 °C에서 첨가한다. 첨가를 완료한 후, 해당 혼합물에 INT-3-28-1 (50mg, 0.121mmol)을 0 °C에서 첨가하고 실온에서 5 시간 동안 교반한다. 반응혼합물을 포화 NH₄Cl 용액 (pH = 5~6)으로 급랭하고 EtOAc로 추출한다. 조합 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 헥산 내의 10-80% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (10g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 연갈색 무정형체인 표제화합물 (9mg, 16% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

[1136] 관측 MS: 451.2

[1137] tR/범: 1.86분/(QC1)

[1138] 실시예 3-29: 3-(2-(1-(6-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2,5-디메틸-1H-피롤-3-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]테칸-2,4-디온

[1139] [화학식 120]



[1140]

[1141] DMSO (1 mL) 내 INT-3-28-1 (20mg, 0.048mmol) 용액에 피페리딘-3-올 (8mg, 0.096mmol) 및 탄산세슘 (79mg,

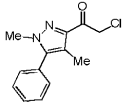
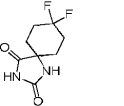
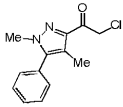
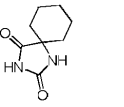
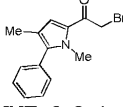
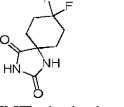
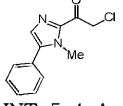
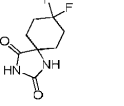
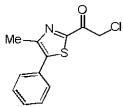
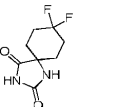
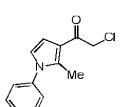
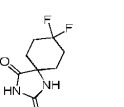
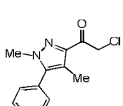
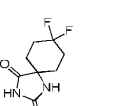
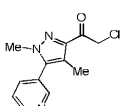
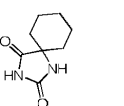
0.241mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80 °C에서 15시간 동안 교반한다. 반응혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 EtOAc로 세정한다. 여과물과 세정물을 물과 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 헥산 내의 10-100% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (10g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 연노란색 무정형고체인 표제화합물 (8mg, 35% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

[1142] 관측 MS: 480.2

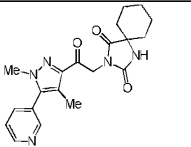
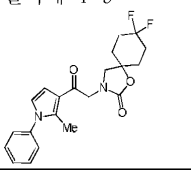
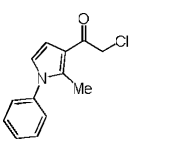
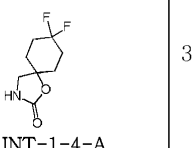
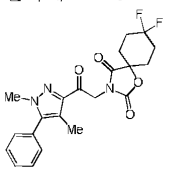
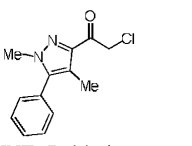
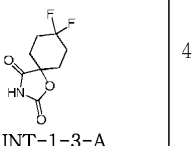
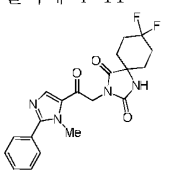
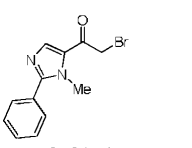
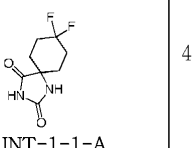
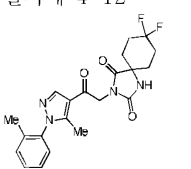
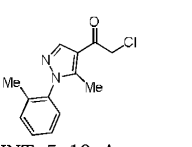
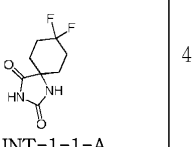
[1143] tR/법: 1.58분/(QC1)

[1144] 하기의 실시예 (4-1~4-12)는 표 15에 기재된 기존 또는 합성 α-할로케톤 유도체 및 아자스피로 유도체로부터 실시예 1의 수순을 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 15에 기재하였다.

[1145] 표 15

실시예	α-할로케톤	아자스피로 유도체	관측 MS	체류시간/법
실시예 4-1	 INT-5-14-A	 INT-1-1-A	415.2	1.73 분 (QC1)
실시예 4-2	 INT-5-14-A	 INT-1-1-A	379.3	1.72 분 (QC1)
실시예 4-3	 INT-6-3-A	 INT-1-1-A	414.3	2.28 분 (QC2)
실시예 4-4	 INT-5-4-A	 INT-1-1-A	401.4	1.61 분 (QC1)
실시예 4-5	 INT-6-2-A	 INT-1-1-A	418.3	1.81 분 (QC1)
실시예 4-6	 INT-5-5-A	 INT-1-1-A	400.5	1.67 분 (QC1)
실시예 4-7	 INT-5-16-A	 INT-1-1-A	416.3	1.42 분 (QC1)
실시예 4-8	 INT-5-14-A	 INT-1-1-A	380.4	1.40 분 (QC1)

[1146]

	INT-5-16-A			
실시예 4-9 	 INT-5-5-A	 INT-1-4-A	389.3	1.73 분 (QC1)
실시예 4-10 	 INT-5-14-A	 INT-1-3-A	416.3	1.90 분 (QC1)
실시예 4-11 	 INT-6-31-A	 INT-1-1-A	403.1	1.46 분 (QC1)
실시예 4-12 	 INT-5-19-A	 INT-1-1-A	417.1	1.59 분 (QC1)

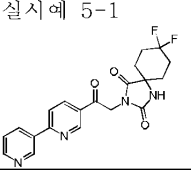
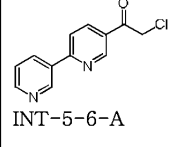
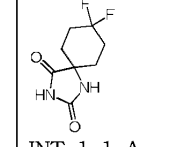
[1147]

[1148]

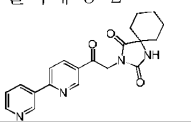
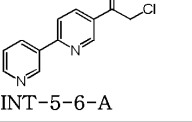
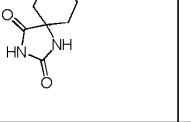
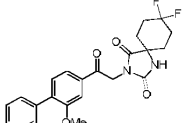
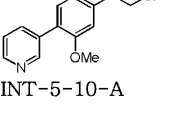
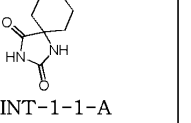
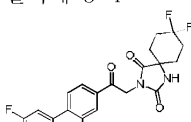
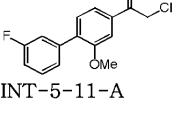
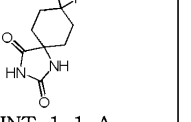
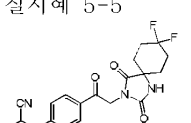
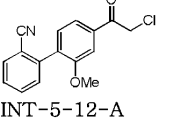
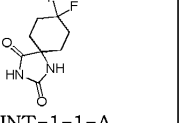
하기의 실시예 (5-1~5-5)는 표 16에 기재된 기준 또는 합성 α -할로케톤 유도체 및 히단토인 유도체로부터 실시예 1의 수순을 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 16에 기재하였다.

[1149]

표 16

실시예	α -할로케톤	아자스피로 유도체	관측 MS	체류시간/법
실시예 5-1 	 INT-5-6-A	 INT-1-1-A	399.4	1.34 분 (QC1)

[1150]

실시예 5-2 	 INT-5-6-A		365.3	1.34 분 (QC1)
실시예 5-3 	 INT-5-10-A	 INT-1-1-A	428.4	1.48 분 (QC1)
실시예 5-4 	 INT-5-11-A	 INT-1-1-A	445.5	1.80 분 (QC1)
실시예 5-5 	 INT-5-12-A	 INT-1-1-A	452.2	1.66 분 (QC1)

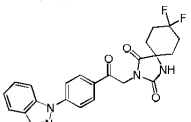
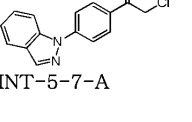
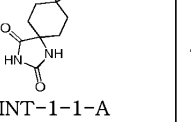
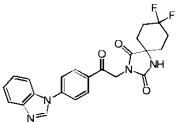
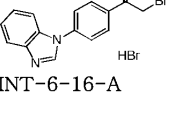
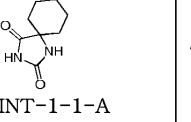
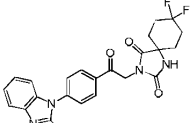
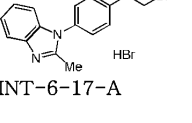
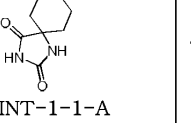
[1151]

[1152]

하기의 실시예 (5-6~5-14)는 표 17에 기재된 기존 또는 합성 α -할로케톤 유도체 및 히단토인 유도체로부터 실시예 1의 수순을 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 17에 기재하였다.

[1153]

표 17

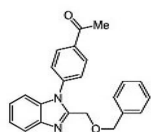
실시예	α -할로케톤	아자스피로 유도체	관측 MS	체류시간/법
실시예 5-6 	 INT-5-7-A	 INT-1-1-A	437.3	1.73 분 (QC1)
실시예 5-7 	 INT-6-16-A	 INT-1-1-A	437.3	1.51 분 (QC1)
실시예 5-8 	 INT-6-17-A	 INT-1-1-A	451.3	1.51 분 (QC1)

[1154]

[1164] MS (ESI) m/z: 375.1 (M+H)⁺.

[1165] <2단계>: 중간체 5-15-2 (INT-5-15-2): 1-(4-(2-((벤질옥시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)페닐)에타논

[1166] [화학식 123]



[1167]

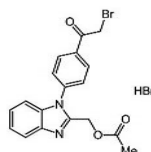
[1168] 아세트산 (5 mL) 내 INT-5-15-1 (289mg, 0.772mmol) 용액을 60 °C에서 15시간 동안 가열한다. 반응혼합물을 진공내에서 농축하여 원생성물을 얻는다. 해당 원생성물을 DCM 내의 10-100% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (25g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 노란색 무정형고체인 표제화합물 (246mg, 92% 수율) 을 얻는다.

[1169] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): delta 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.80-7.75 (m, 3H), 7.34-7.25 (m, 6H), 7.14-7.11 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

[1170] MS (ESI) m/z: .357.1 (M+H)⁺.

[1171] <3단계>: 중간체 5-15-3 (INT-5-15-3): (1-(4-(2-브로모아세틸)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸아세테이트 히드로브로미드

[1172] [화학식 124]



[1173]

[1174] 25% HBr-AcOH (5 mL)에 INT-5-15-2 (246mg, 0.690mmol) 및 브롬 (110mg, 0.690mmol)을 혼합한 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 반응혼합물을 질소류로 농축한다. 잔류기를 IPE 및 MeOH (2/1 v/v)의 혼합물로 분쇄하여 어두운 노란색 무정형고체인 표제화합물 (352mg, 화학적순도 of 80%) 의 혼합물을 얻는다.

[1175] MS (ESI) m/z: 270.1 (M+H)⁺.

[1176] <4단계>: 실시예 5-15: 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-(히드록시메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

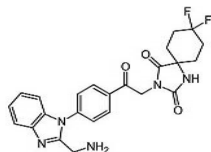
[1177] DMF (5 mL)에 INT-1-1-A (154mg, 0.752mmol), INT-5-15-3 (352mg, 2.26mmol) 및 탄산칼륨 (312mg, 2.26mmol)을 혼합한 혼합물을 80 °C에서 3시간 동안 가열한다. 냉각한 후, 반응혼합물에 물을 첨가하고 혼합물을 10분 동안 교반한다. EtOAc로 추출한 후, 조합 유기층을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 DCM 내의 10-80% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (25g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 연노란색 고체인 표제화합물 (209mg, 59% 수율)을 얻는다.

[1178] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): delta 9.06 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 4H), 5.61 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.65 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.19-1.76 (m, 8H).

[1179] MS (ESI) m/z: 469.1 (M+H)⁺.

[1180] 실시예 5-16: 3-(2-(4-(2-(아미노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

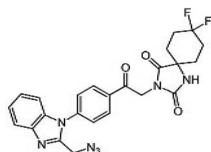
[1181] [화학식 125]



[1182]

[1183] <1단계>: 중간체 5-16-1 (INT-5-16-1): 3-(2-(4-(2-(아지도메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1184] [화학식 126]



[1185]

[1186] THF (2 mL) 내 실시예 5-15 (50mg, 0.107mmol)의 용액에 아지트인산 디페닐 (DPPA)(41mg, 0.149mmol)을 0 °C에서 첨가한다. 5분이 경과한 후, DBU (19mg, 0.128mmol)를 첨가하고 반응혼합물 0 °C에서 2시간 동안 교반한다. 실온에서 5시간이 경과한 후, 반응혼합물을 물로 급랭하고 EtOAc로 추출한다. 조합 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 DCM 내의 10-80% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (10g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 무색 무정형고체인 표제화합물 (32mg, 61% 수율)을 얻는다.

[1187] MS (ESI) m/z: 493.9 (M+H)⁺.

[1188] <2단계>: 실시예 5-16: 3-(2-(4-(2-(아미노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1189] THF (1 mL) 내 INT-5-16-1 (32mg, 0.065mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (24mg, 0.091mmol) 및 물 (0.17 mL)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 이어서, 25% 수산화암모늄 수용액 (0.17 mL)으로 처리하고 실온에서 1시간 더 교반한다. 반응혼합물을 물로 급랭하고 EtOAc로 추출한다. 조합 층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 MeOH 1mL로 컨디셔닝하고 MeOH 5mL로 행군 후 1M NH₃/MeOH 5mL로 용리한 SCX 카트리지(Biotage, ISOLUTE SCX-2; 1 g/6 mL x 2)에 채운다. 휘발성물질을 질소류로 제거하고 무색 무정형체의 표제화합물 (23mg, 76% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

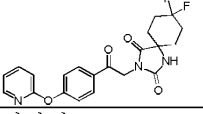
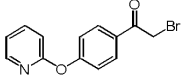
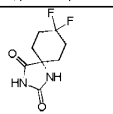
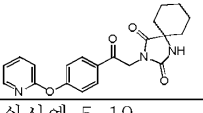
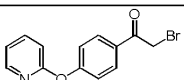
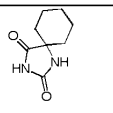
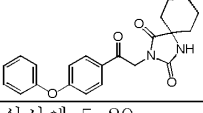
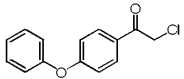
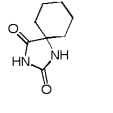
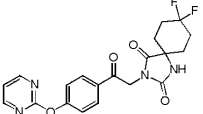
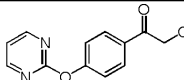
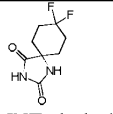
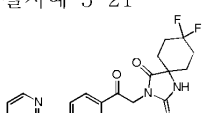
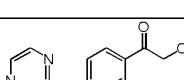
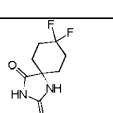
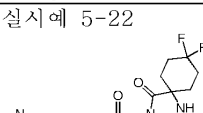
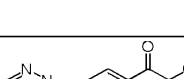
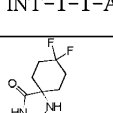
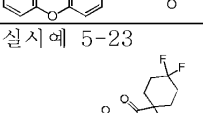
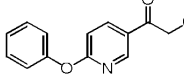
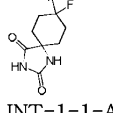
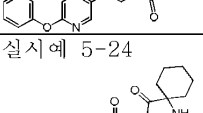
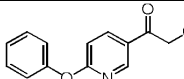
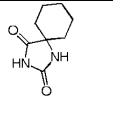
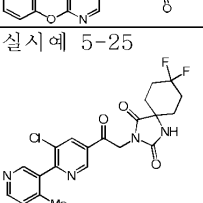
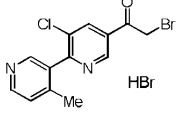
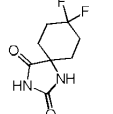
[1190] 관측 MS: 466.5

[1191] tR/범: 1.37분/(QC1)

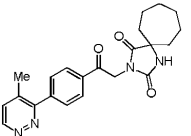
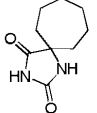
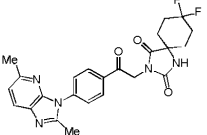
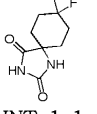
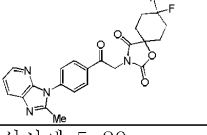
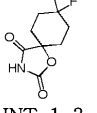
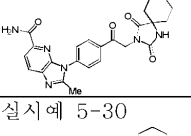
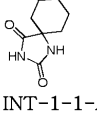
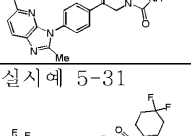
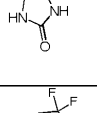
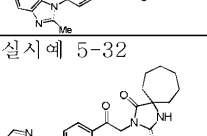
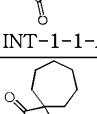
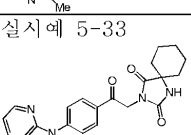
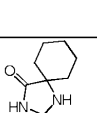
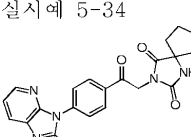
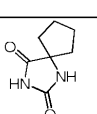
[1192] 하기의 실시예 (5-17~5-42)는 표 18에 기재된 기준 또는 합성 α-할로케톤 유도체 및 아자스피로 유도체로부터 실시예 1의 수순을 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 18에 기재하였다.

[1193]

표 18

실시예	α -할로케톤	아자스피로 유도체	관측 MS	체류시간/법
실시예 5-17 		 INT-1-1-A	414.2	1.57 분 (QC1)
실시예 5-18 			378.3	1.56 분 (QC1)
실시예 5-19 			379.2	1.78 분 (QC1)
실시예 5-20 	 INT-6-13-A	 INT-1-1-A	415.5	1.39 분 (QC1)
실시예 5-21 	 INT-6-14-A	 INT-1-1-A	415.5	1.46 분 (QC1)
실시예 5-22 	 INT-6-15-A	 INT-1-1-A	415.2	1.35 분 (QC1)
실시예 5-23 	 INT-5-13-A	 INT-1-1-A	416.2	1.64 분 (QC1)
실시예 5-24 	 INT-5-13-A		380.2	1.64 분 (QC1)
실시예 5-25 	 INT-6-29-A HBr	 INT-1-1-A	449.6	1.44 분 (QC1)

[1194]

실시예 5-26	 INT-6-30-A		393.7	1.40 분 (QC1)
실시예 5-27	 INT-6-23-A	 INT-1-1-A	468.2	1.44 분 (QC1)
실시예 5-28	 INT-6-19-A	 INT-1-3-A	455.4	1.54 분 (QC1)
실시예 5-29	 INT-6-24-A	 INT-1-1-A	497.2	1.69 분 (QC2)
실시예 5-30	 INT-6-23-A		460.4	1.60 분 (QC1)
실시예 5-31	 INT-6-25-A	 INT-1-1-A	522.5	1.58 분 (QC1)
실시예 5-32	 INT-6-19-A		432.6	1.43 분 (QC1)
실시예 5-33	 INT-6-19-A		418.7	1.34 분 (QC1)
실시예 5-34	 INT-6-19-A		404.6	1.26 분 (QC1)

[1195]

실시예 5-35 	INT-6-26-A 	INT-1-1-A 	431.3	1.52 분 (QC1)
실시예 5-36 	INT-6-27-A 	INT-1-1-A 	417.3	1.36 분 (QC1)
실시예 5-37 	INT-6-28-A 	INT-1-1-A 	451.5	1.51 분 (QC1)
실시예 5-38 	INT-5-17-A 	INT-1-1-A 	430.3	1.65 분 (QC1)
실시예 5-39 	INT-5-18-A 	INT-1-1-A 	433.1	2.03 분 (QC2)
실시예 5-40 	INT-6-15-A 		381.6	1.33 분 (QC1)
실시예 5-41 	INT-6-15-A 		395.6	1.41 분 (QC1)
실시예 5-42 	INT-6-15-A 		367.6	1.24 분 (QC1)

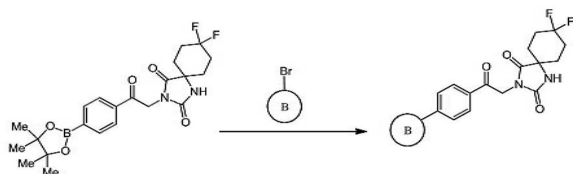
[1196]

[1197]

[1198]

일반적 수순 (조건 A)

[화합식 127]



[1199]

[1200]

1,4-디옥산 (1 mL) 내 INT-12-1-A (0.067mmol)의 용액에 할로젠화물 유도체 (0.067mmol), 포화 NaHCO_3 용액 (0.5 mL) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 (10% mol)를 첨가한다. 혼합물을 표 19에 기재된 조건 하에 유속(유속) 내에서 100°C 로 3~15시간 동안 교반하거나, 마이크로파 시스템 (MW) (Biotage, initiator)에서 조사한다. 반응혼합물에 물과 아세트산에틸을 첨가하고 혼합물을 셀라이트 패드로 여과한다. 분리한 유기용액을 소금물로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조한 후 진공내에서 농축한다.

[1201]

중성화합물의 정제: 아민실리카겔을 사용하는 단기 여과 또는 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제

[1202]

염기성화합물의 정제: 잔류기를 MeOH 1mL로 컨디셔닝하고 MeOH 5mL로 행균 후 1M NH_3/MeOH 5mL로 용리한 SCX 카

트리지(Varian Bond Elute, 1 g/6 mL)에 채운다. 휘발성물질을 질소류로 제거해 천연 표제화합물을 얻는다. 필요할 경우, SCX를 사용하는 정제에 앞서 컬럼크로마토그래피에 의한 정제를 실시한다.

[1203] 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 20에 기재하였다.

[1204] 상술한 조건 A 외에, 하기 조건 (B-F)를 표 19에 기재한다.

[1205] 표 19

조건	Pd 촉매	염기	용제	온도/시간
A	$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	NaHCO_3	1,4-디옥산-물	80-150°C/3-15시간 (유욕) 100-150°C/20-60분 (MW)
B	$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	K_3PO_4	DMF	80-150°C/3-15시간 (유욕) 100-150 °C/20-60분 (MW)
C	$\text{Pd}(\text{Amphos})_2\text{Cl}_2$	NaHCO_3	1,4-디옥산-물	80-150°C/3-15 h (유욕) 100-150 °C/20-60분 (MW)
D	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	NaHCO_3	1,4-디옥산-물	100-120°C/20-60분 (MW)
E	$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	CsOAc	1,4-디옥산	170°C/20분 (MW)
F	$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	CuI	DMF	120°C/20분 (MW)

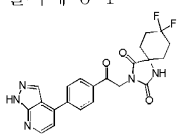
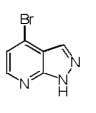
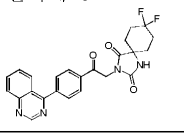
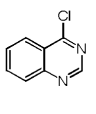
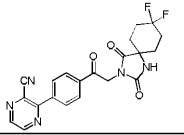
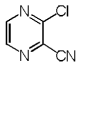
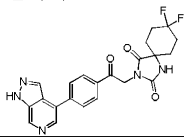
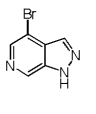
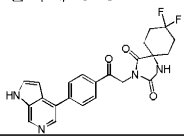
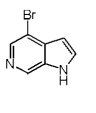
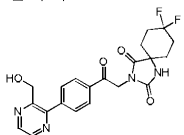
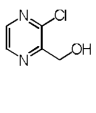
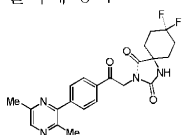
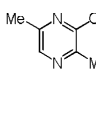
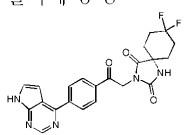
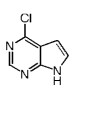
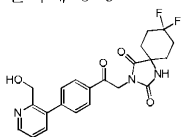
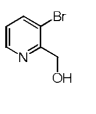
[1206]

[1207] 하기의 실시예 (6-1~6-53)는 표 20에 기재된 합성 아틸보론산 유도체(INT-12-1-A) 및 기존 또는 합성 할로젠화 유도체로부터 표 19에 기재된 조건 A-F를 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 20에 기재하였다.

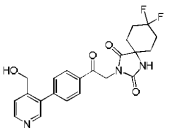
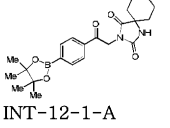
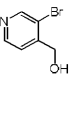
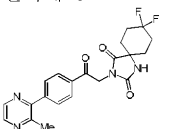
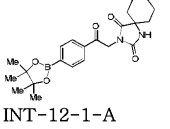
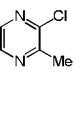
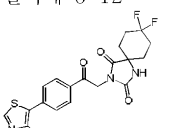
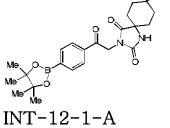
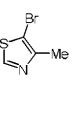
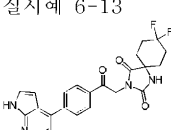
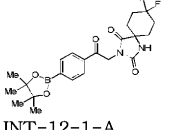
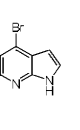
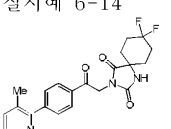
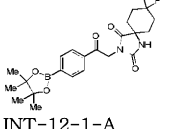
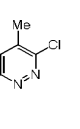
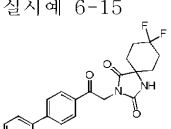
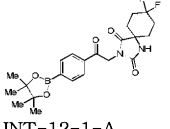
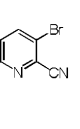
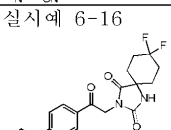
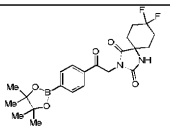
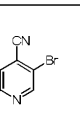
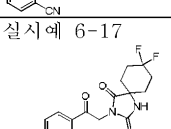
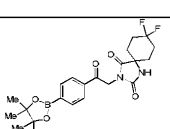
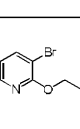
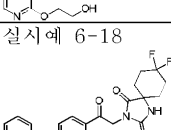
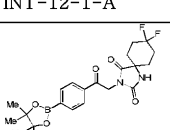
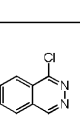
[1208] 표 20

실시예	보론산 유도체	할로젠화물	조건	관측 MS	체류시간/법
-----	---------	-------	----	-------	--------

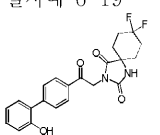
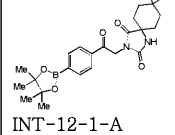
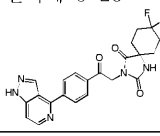
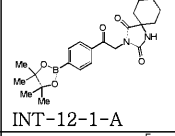
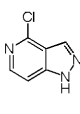
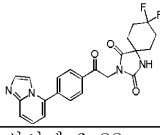
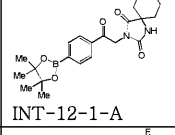
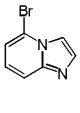
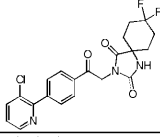
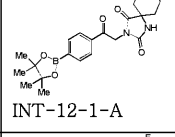
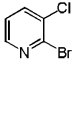
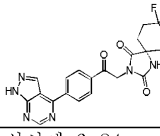
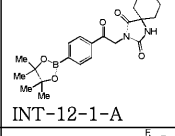
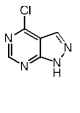
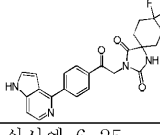
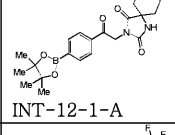
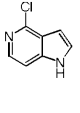
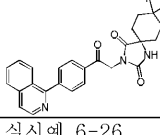
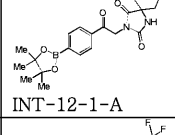
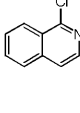
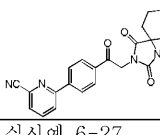
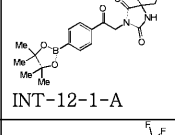
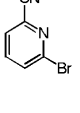
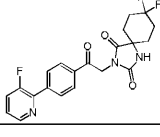
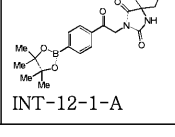
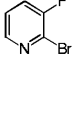
[1209]

실시예 6-1	 INT-12-1-A		A	438.3	1.39 분 (QC1)
실시예 6-2	 INT-12-1-A		A	449.3	1.53 분 (QC1)
실시예 6-3	 INT-12-1-A		A	424.2	1.93 분 (QC2)
실시예 6-4	 INT-12-1-A		A	438.3	1.33 분 (QC1)
실시예 6-5	 INT-12-1-A		A	437.3	1.38 분 (QC1)
실시예 6-6	 INT-12-1-A		A	429.3	1.59 분 (QC2)
실시예 6-7	 INT-12-1-A		A	427.2	1.50 분 (QC1)
실시예 6-8	 INT-12-1-A		A	438.3	1.36 분 (QC1)
실시예 6-9	 INT-12-1-A		A	428.3	1.36 분 (QC1)

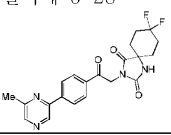
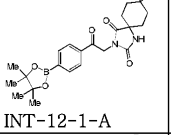
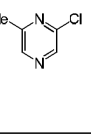
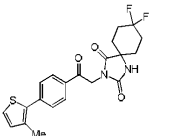
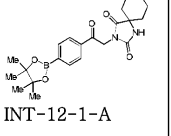
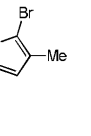
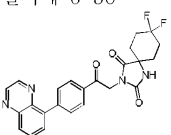
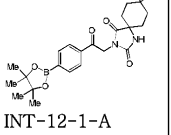
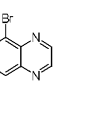
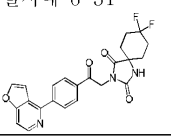
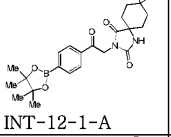
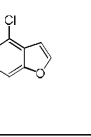
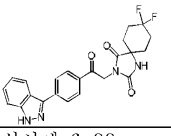
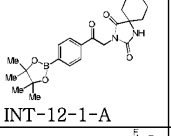
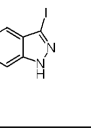
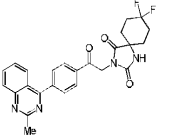
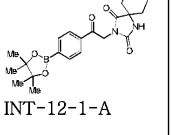
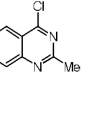
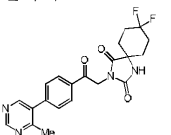
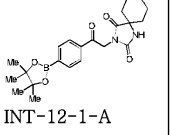
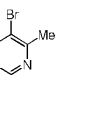
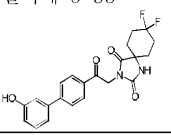
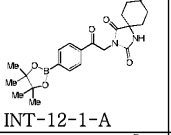
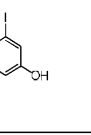
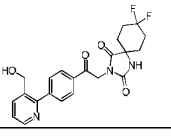
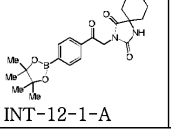
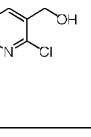
[1210]

실시예 6-10 	 INT-12-1-A		A	428.3	1.28 분 (QC1)
실시예 6-11 	 INT-12-1-A		A	413.2	1.43 분 (QC1)
실시예 6-12 	 INT-12-1-A		A	418.3	1.51 분 (QC1)
실시예 6-13 	 INT-12-1-A		A	437.3	1.47 분 (QC1)
실시예 6-14 	 INT-12-1-A		A	413.2	1.71 분 (QC2)
실시예 6-15 	 INT-12-1-A		A	423.3	1.50 분 (QC1)
실시예 6-16 	 INT-12-1-A		A	423.3	1.47 분 (QC1)
실시예 6-17 	 INT-12-1-A		A	458.3	1.47 분 (QC1)
실시예 6-18 	 INT-12-1-A		C	449.3	1.43 분 (QC1)

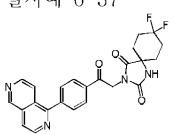
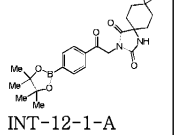
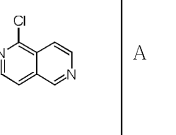
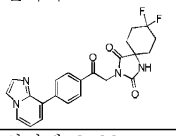
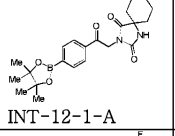
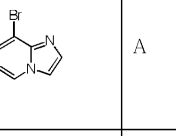
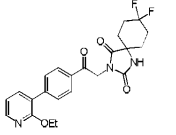
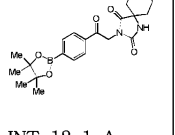
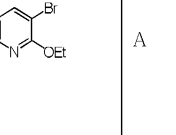
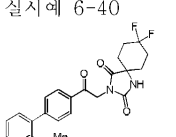
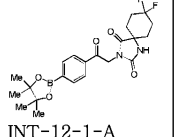
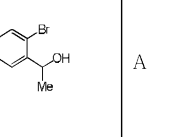
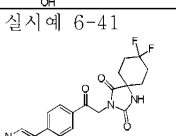
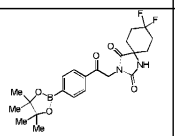
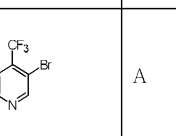
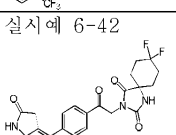
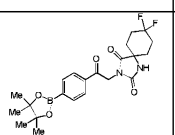
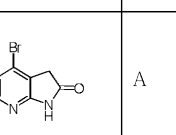
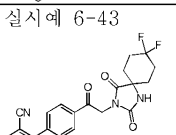
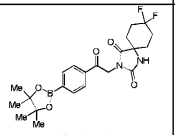
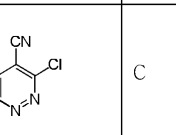
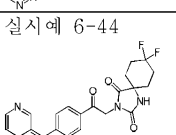
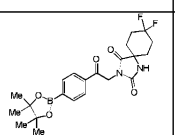
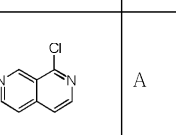
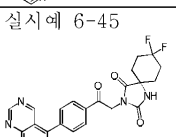
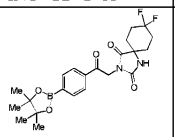
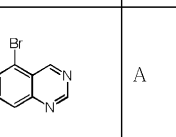
[1211]

실시예 6-19				A	413.4	1.59 분 (QC1)
실시예 6-20				A	438.3	1.35 분 (QC1)
실시예 6-21				A	437.3	1.43 분 (QC1)
실시예 6-22				A	432.3	1.61 분 (QC1)
실시예 6-23				A	439.4	1.33 분 (QC1)
실시예 6-24				A	437.3	1.40 분 (QC1)
실시예 6-25				A	448.4	1.67 분 (QC1)
실시예 6-26				A	423.2	1.59 분 (QC1)
실시예 6-27				A	416.3	1.58 분 (QC1)

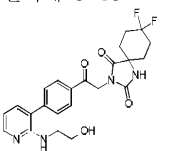
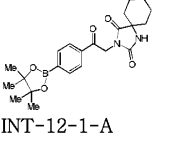
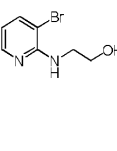
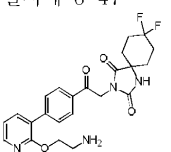
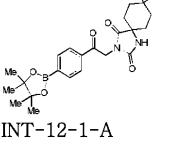
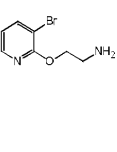
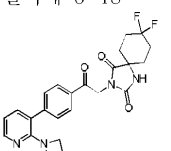
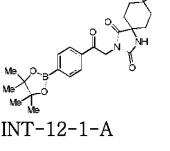
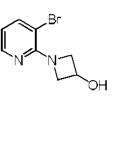
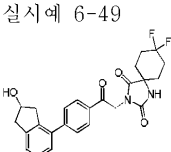
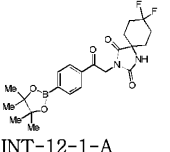
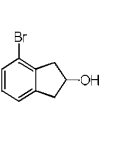
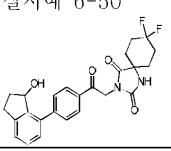
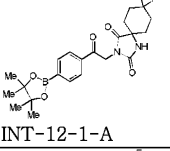
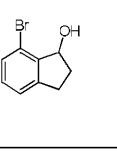
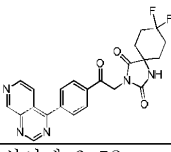
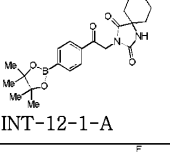
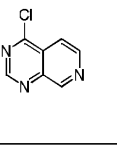
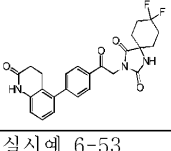
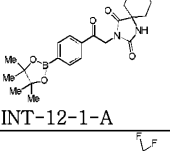
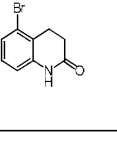
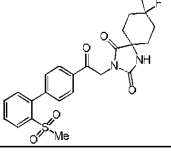
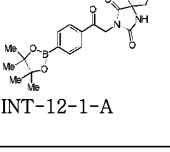
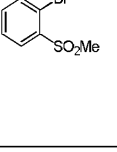
[1212]

실시예 6-28				A	413.2	1.52 분 (QC1)
실시예 6-29				A	417.3	1.81 분 (QC1)
실시예 6-30				A	449.3	1.58 분 (QC1)
실시예 6-31				A	438.4	1.58 분 (QC1)
실시예 6-32				A	437.3	1.58 분 (QC1)
실시예 6-33				A	463.3	1.57 분 (QC1)
실시예 6-34				A	413.4	1.37 분 (QC1)
실시예 6-35				A	413.3	1.54 분 (QC1)
실시예 6-36				A	428.3	1.29 분 (QC1)

[1213]

실시예 6-37 	 INT-12-1-A		A	449.3	1.43 분 (QC1)
실시예 6-38 	 INT-12-1-A		A	437.3	1.47 분 (QC1)
실시예 6-39 	 INT-12-1-A		A	442.3	1.75 분 (QC1)
실시예 6-40 	 INT-12-1-A		A	441.4	1.58 분 (QC1)
실시예 6-41 	 INT-12-1-A		A	466.3	1.62 분 (QC1)
실시예 6-42 	 INT-12-1-A		A	453.4	1.32 분 (QC1)
실시예 6-43 	 INT-12-1-A		C	424.5	1.38 분 (QC1)
실시예 6-44 	 INT-12-1-A		A	449.5	1.42 분 (QC1)
실시예 6-45 	 INT-12-1-A		A	449.5	1.49 분 (QC1)

[1214]

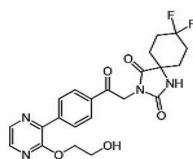
실시예 6-46				A	457.3	1.43 분 (QC1)
실시예 6-47				A	457.4	1.32 분 (QC1)
실시예 6-48				A	469.3	1.41 분 (QC1)
실시예 6-49				A	453.3	1.58 분 (QC1)
실시예 6-50				A	453.4	1.65 분 (QC1)
실시예 6-51				A	450.3	1.40 분 (QC1)
실시예 6-52				A	466.3	1.46 분 (QC1)
실시예 6-53				A	475.3	1.54 분 (QC1)

[1215]

[1216] 실시예 6-54: 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(3-(2-히드록시에톡시)피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로 [4.5] 데칸-2,4-디온

[1217]

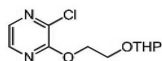
[화학식 128]



[1218]

[1219] <단계>: 중간체 6-54-1 (INT 6-54-1): 2-클로로-3-(2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)피라진

[1220] [화학식 129]



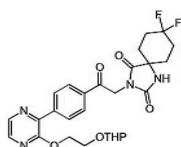
[1221]

[1222] DMSO (2 mL) 내 2,3-디클로로피라진 (397mg, 2.67mmol) 및 2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)에탄올 (300mg, 2.05mmol)의 용액에 *t*-BuOK (299mg, 2.67mmol)을 0 °C에서 첨가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc-헥산(2:1, x 2)로 추출한다. 조합 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 농축한다. 헥산 내 0-30% EtOAc의 구배(gradient)로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제를 실시하여 연노란색 오일인 표제화합물 (350mg, 66% 수율)을 얻는다.

[1223] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.19-4.05 (m, 1H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 1.89-1.48 (m, 6H).

[1224] <2단계>: 중간체 6-54-2 (INT 6-54-2): 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(3-(2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)피라진-2-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스포로[4.5]데칸-2,4-디온

[1225] [화학식 130]



[1226]

[1227] 표제화합물을 INT 12-1-A (30mg, 0.067mmol), INT 6-54-1 (17mg, 0.067mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 을 대체하는 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II) (5.5mg, 0.0067mmol)으로부터 조건 C의 스즈키-미야우라 가교반응에 기술된 수순을 따라 조제하여 마이크로파 조사시스템 내에서 120°C 로 20분간 조사한다. 그 결과 얻은 천연갈색오일 (36 mg)을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용한다.

[1228] MS (ESI) m/z : 545.2 (M+H)⁺.

[1229] <3단계>: 실시예 6-54: 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(3-(2-히드록시에톡시)피라진-2-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1230] THF (1 mL) 내 INT 6-54-2 (실시예 6-54의 2단계에서 조제한 천연오일)의 용액에 2 M HCl 수용액 (1 mL)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 혼합물을 포화 탄산나트륨 용액으로 급랭하고 DCM로 추출한다. 조합 유기층 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 후 농축한다. 헥산 내 30-100% EtOAc의 구배(gradient)로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제를 실시하여 연노란색 고체인 표제화합물 (20mg, 2개 단계로 66% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

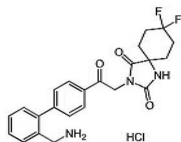
[1231] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 8.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.05 (br.s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.65-4.57 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 2H), 2.58-2.19 (m, 5H), 2.12-1.90 (m, 4H).

[1232] 관측 MS: 459.3

[1233] tR/법: 1.41분/(QC1)

[1234] 실시예 6-55: 3-(2-(2'-(아미노메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온 히드로클로리드

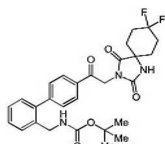
[1235] [화학식 131]



[1236]

[1237] <1단계>: 중간체 6-55-1 (INT-6-55-1): tert-부틸 ((4'-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)카바메이트

[1238] [화학식 132]



[1239]

[1240] 표제화합물을 INT-12-1-A (838mg, 1.87mmol), *tert*-부틸 2-브로모벤질카바메이트 (642mg, 2.24mmol)으로부터 조건 A의 스즈키-미야우라 가교반응에 기술된 수순을 따라, 120 °C 20분간의 마이크로 파 조사 하에서 조제한다. 반응혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 셀라이트 패드를 EtOAc로 세정한다. 여과물과 세정물 EtOAc로 추출하고, 조합 유기용액을 물과 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 DCM 내의 10-80% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (50g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 흰색 고체인 표제화합물 (756mg, 77% 수율) 을 얻는다.

[1241] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50-7.35 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.94 (br.s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.68 (br.s, 1H), 4.29 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.38-2.24 (m, 4H), 2.04-1.98 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

[1242] MS (ESI) m/z: 526.4 (M-H)⁻.

[1243] <2단계>: 실시예 6-55: 3-(2-(2'-(아미노메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온 히드로클로리드

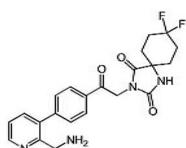
[1244] 1,4-디옥산 (3 mL) 내 INT-6-55-1 (756mg, 1.43mmol) 용액에 4 M HCl-디옥산 (10 mL)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 침전고체를 여과로 채집하여 흰색 고체인 표제화합물 (600mg, 90% 수율)을 얻는다.

[1245] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): delta 9.05 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62-7.48 (m, 4H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.19-1.81 (m, 8H).

[1246] MS (ESI) m/z: 428.3 (M+H)⁺.

[1247] 실시예 6-56: 3-(2-(4-(2-(아미노메틸)피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1248] [화학식 133]



[1249]

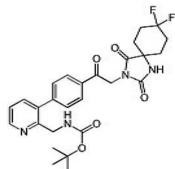
[1250] <1단계>: 중간체 6-56 -1 (INT-6-56-1): 3-(2-(4-(2-(아미노메틸)피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1251] 표제화합물을 INT-12-1-A 및 (3-브로모피리딘-2-일)메탄아민으로부터 조건 A의 스즈키-미야우라 가교반응에 기술된 수순을 따라 조제하여 검붉은색 고체인 생성물(173mg, 21% 수율; 화학적순도 73%)을 얻는다.

[1252] MS (ESI) m/z: 429.29 (M+H)⁺.

[1253] <2단계>: 중간체 6-56-2 (INT-6-56-2): tert-부틸 ((3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)피리딘-2-일)메틸)카바메이트

[1254] [화학식 134]



[1255]

[1256] THF (5 mL) 내 천연 INT-6-56-1 (178mg, 0.415mmol) 및 트리에틸아민 (116 microL, 0.831mmol)의 교반용액에 di-tert-부틸 디카보네이트 (90 microL, 0.416mmol)를 실온에서 첨가한다. 혼합물을 실온에서 3일간 교반한다. 용제를 제거한 후, 원생성물을 DCM 내의 3-20% 메탄올로 용리한 실리카겔 (45g) 컬럼 크로마토그래피, 이어서 예비 TLC (1mm x 4) 및 MeOH-DCM (1:20)(DCM 내 10% MeOH로 용리)으로 정제하여 표제화합물 (103.6mg, 노란색 무정형고체)을 얻는다.

[1257] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 8.64-8.58 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.00 (br.s, 1H), 6.00 (br.s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.38 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 2.50-1.90 (m, 8H), 1.65 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

[1258] MS (ESI) m/z: 529.41 (M+H)⁺.

[1259] <3단계>: 실시예 6-56: 3-(2-(4-(2-(아미노메틸)피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1260] MeOH (3 mL)에 INT-6-56-2 (98mg, 0.185mmol)를 혼합한 혼합물을 10% HCl-메탄올 (8 mL)로 처리한다. 50 °C에서 2.5시간이 경과한 후, 용제를 진공 내에서 증발시킨다. 잔류기를 포화 중탄산나트륨 용액으로 pH > 8이 되도록 염기성화하고 DCM로 추출한다 (3회). 조합 용액을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 연갈색~노란색 고체인 표제화합물 (74.3mg, 94% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

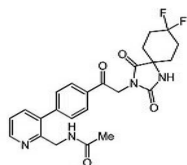
[1261] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): delta 9.03 (br.s, 1H), 8.65-8.60 (m, 1H), 8.18-8.10 (m, 2H), 7.75-7.40 (m, 3H), 7.44-7.35 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.30-1.75 (m, 8H). (NH로 인한 신호는 미관측)

[1262] 관측 MS: 427.3

[1263] tR/법: 1.23분/(QC1)

[1264] 실시예 6-57의 합성: N-((3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)피리딘-2-일)메틸)아세트아미드

[1265] [화학식 135]



[1266]

[1267] DCM (3 mL)-THF (1 mL) 내 실시예 6-56 (38.1mg, 0.089mmol)의 교반현탁액에 트리에틸아민 (25 microL, 0.179mmol), 이어서 무수 아세트산 (10 microL, 0.107mmol)을 실온에서 첨가한다. 혼합물을 실온에서 5시간 동

안 교반한다. 용제를 제거한 후, 잔류기를 헥산 내의 50-100% EtOAc로 용리한 아민실리카겔 (10g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 무색 무정형고체인 표제화합물 (38.6mg, 92% 수율) 을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

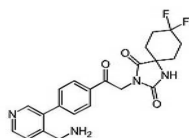
[1268] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$): delta 9.03 (s, 1H), 8.65-8.60 (m, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 8.18-8.10 (m, 2H), 7.75-7.60 (m, 3H), 7.48-7.40 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.32 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 2.30-1.75 (m, 8H), 1.80 (s, 3H).

[1269] 관측 MS: 469.4

[1270] tR/법: 1.33분/(QC1)

[1271] 실시예 6-58: 3-(2-(4-(4-(아미노메틸)피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

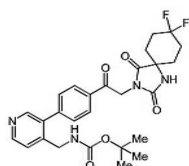
[1272] [화학식 136]



[1273]

[1274] <1단계>: 중간체 6-58-1 (INT-6-58-1): tert-부틸 ((3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)피리딘-4-일)메틸)카바메이트

[1275] [화학식 137]



[1276]

[1277] 표제화합물을 INT-12-1-A (60mg, 0.134mmol), tert-부틸 ((3-브로모피리딘-4-일)메틸)카바메이트 (46mg, 0.161mmol)로부터 조건 A의 스즈키-미야우라 가교반응에 기술된 수순을 따라 조제하고 마이크로파 조사 시스템 내에서 120°C로 20분간 조사한다. 잔류기를 DCM 내의 10-80% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (10g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 연노란색 고체인 생성물 (63mg, 89% 수율)을 얻는다.

[1278] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): delta 9.02 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.11 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.17-1.86 (m, 8H), 1.36 (s, 9H).

[1279] MS (ESI) m/z: 529.3 (M-H)⁻.

[1280] <2단계>: 실시예 6-58: 3-(2-(4-(4-(아미노메틸)피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1281] DCM (1 mL) 내 INT-6-58-1 (63mg, 0.119mmol) 용액에 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응혼합물을 질소류로 농축한다. 잔류기를 MeOH 1mL로 컨디셔닝하고 MeOH 5mL로 행균 후 1M NH_3/MeOH 5mL로 용리한 SCX 카트리지(Biotage, ISOLUTE SCX-2; 1 g/6 mL)에 채운다. 휘발성물질을 질소류로 제거하여 연노란색 무정형고체인 표제화합물 (41mg, 76% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

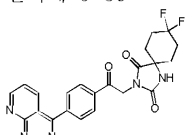
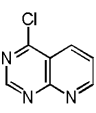
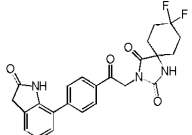
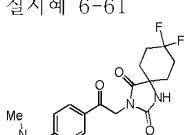
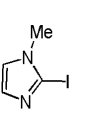
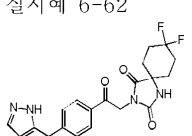
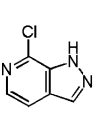
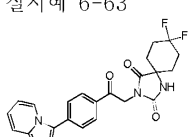
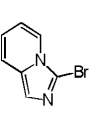
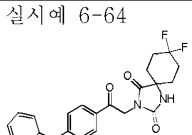
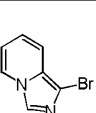
[1282] 관측 MS: 427.4

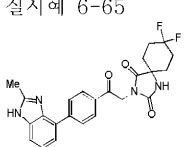
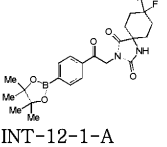
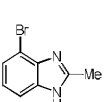
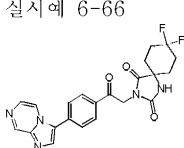
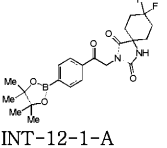
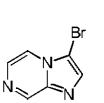
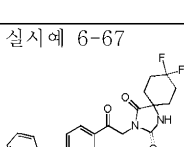
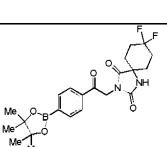
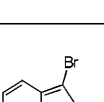
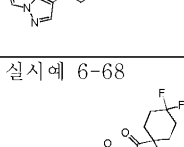
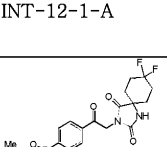
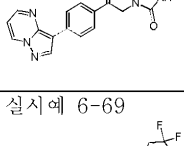
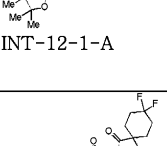
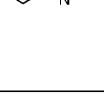
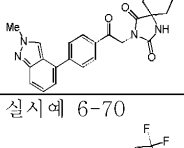
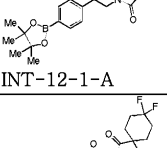
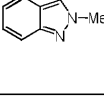
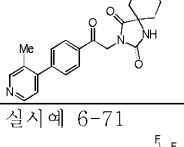
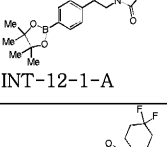
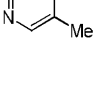
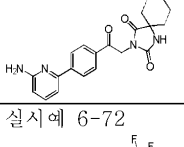
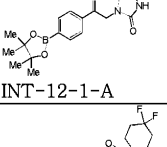
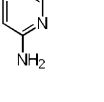
[1283] tR/법: 1.19분/(QC1)

[1284] 하기의 실시예 (6-59~6-123)는 표 21에 기재된 합성 아릴보론산 유도체(INT-12-1-A) 및 기존 또는 합성 할로젠

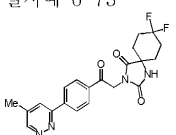
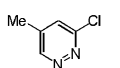
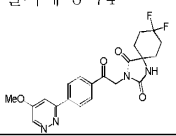
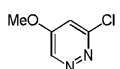
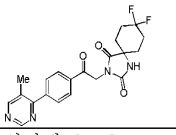
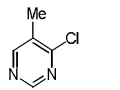
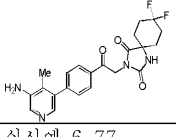
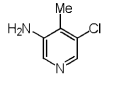
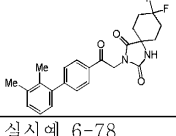
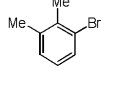
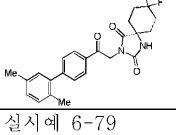
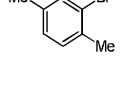
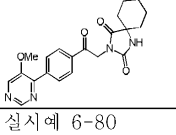
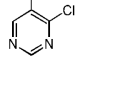
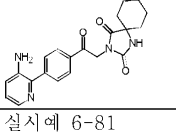
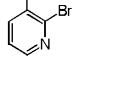
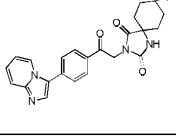
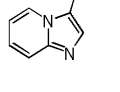
화 유도체로부터 표 19에 기재된 조건 A~F를 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 21에 기재하였다.

표 21

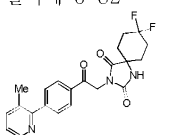
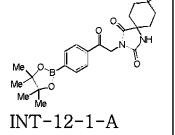
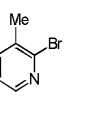
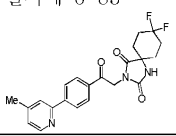
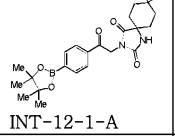
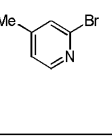
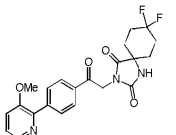
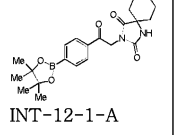
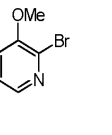
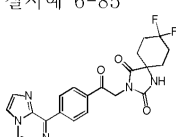
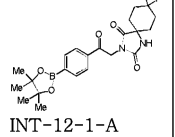
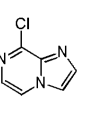
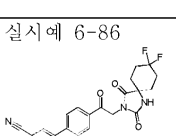
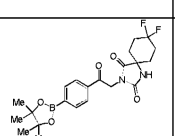
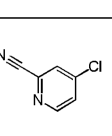
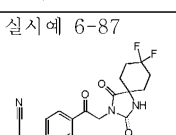
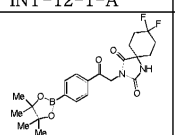
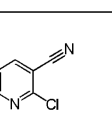
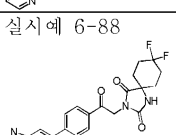
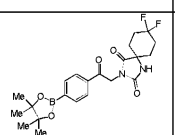
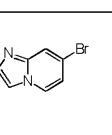
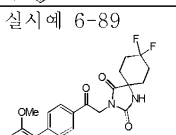
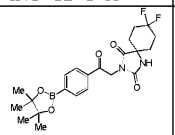
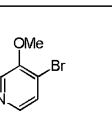
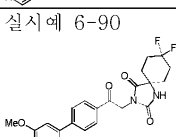
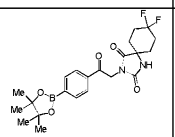
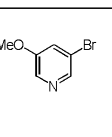
실시예	보론산 유도체	할로겐화물	조건	관측 MS	체류시간/ 법
실시예 6-59	 INT-12-1-A		C	452.2	1.30 분 (QC1)
실시예 6-60	 INT-12-1-A		A	454.1	1.51 분 (QC1)
실시예 6-61	 INT-12-1-A		A	403.3	1.32 분 (QC1)
실시예 6-62	 INT-12-1-A		A	440.1	1.41 분 (QC1)
실시예 6-63	 INT-12-1-A		A	439.2	2.09 분 (QC2)
실시예 6-64	 INT-12-1-A		A	439.1	2.05 분 (QC2)

실시예 6-65 	 INT-12-1-A		A	453.6	1.45 분 (QC1)
실시예 6-66 	 INT-12-1-A		A	440.6	1.30 분 (QC1)
실시예 6-67 	 INT-12-1-A		A	439.6	1.55 분 (QC1)
실시예 6-68 	 INT-12-1-A		A	440.6	1.47 분 (QC1)
실시예 6-69 	 INT-12-1-A		A	453.5	1.47 분 (QC1)
실시예 6-70 	 INT-12-1-A		A	414.8	1.48 분 (QC1)
실시예 6-71 	 INT-12-1-A		A	415.1	1.47 분 (QC1)
실시예 6-72 	 INT-12-1-A		C	440.8	1.60 분 (QC1)

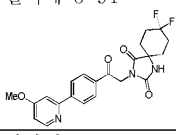
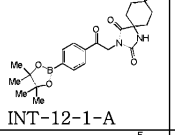
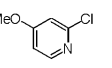
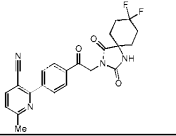
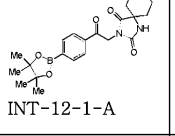
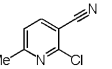
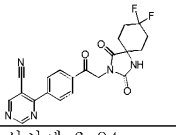
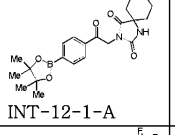
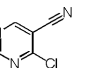
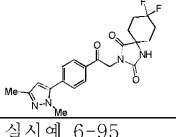
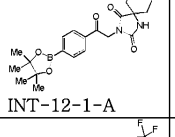
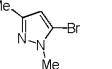
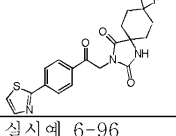
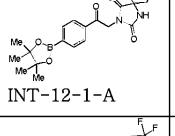
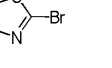
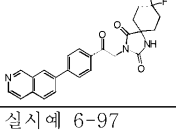
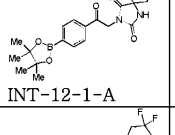
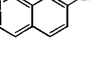
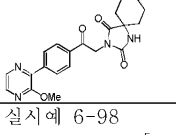
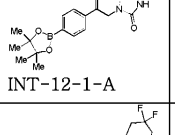
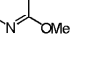
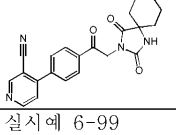
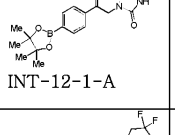
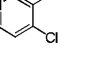
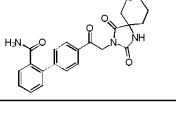
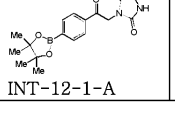
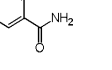
[1287]

실시예 6-73	 INT-12-1-A		A	415.3	2.82 분 (Metod-E)
실시예 6-74	 INT-12-1-A		B	431.6	1.36 분 (QC1)
실시예 6-75	 INT-12-1-A		B	415.6	1.38 분 (QC1)
실시예 6-76	 INT-12-1-A		C	429.6	1.33 분 (QC1)
실시예 6-77	 INT-12-1-A		A	427.6	1.89 분 (QC1)
실시예 6-78	 INT-12-1-A		A	427.6	1.90 분 (QC1)
실시예 6-79	 INT-12-1-A		C	431.7	1.41 분 (QC1)
실시예 6-80	 INT-12-1-A		C	415.7	1.33 분 (QC1)
실시예 6-81	 INT-12-1-A		C	439.7	1.41 분 (QC1)

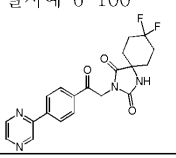
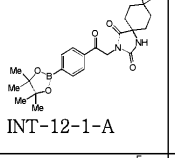
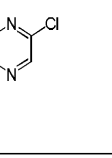
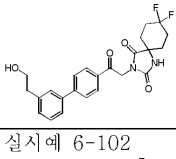
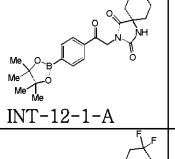
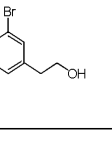
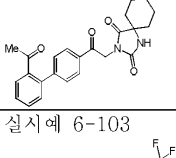
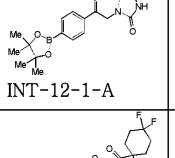
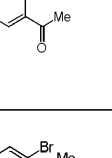
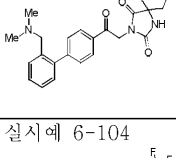
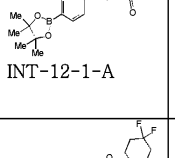
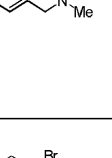
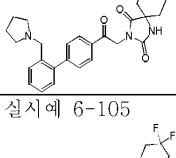
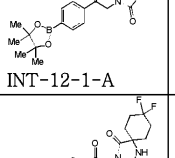
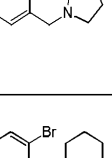
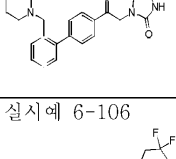
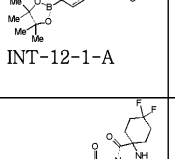
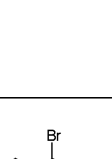
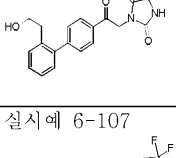
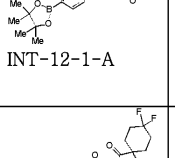
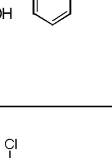
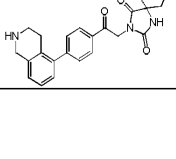
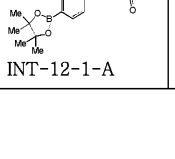
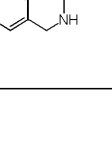
[1288]

실시예 6-82				A	414.8	1.53 분 (QC1)
실시예 6-83				A	414.8	1.59 분 (QC1)
실시예 6-84				A	430.6	1.51 분 (QC1)
실시예 6-85				A	440.7	1.39 분 (QC1)
실시예 6-86				A	425.7	1.51 분 (QC1)
실시예 6-87				A	425.7	1.46 분 (QC1)
실시예 6-88				A	439.7	1.38 분 (QC1)
실시예 6-89				A	430.8	1.45 분 (QC1)
실시예 6-90				A	430.8	1.49 분 (QC1)

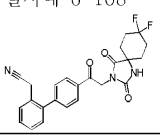
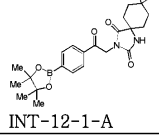
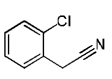
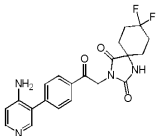
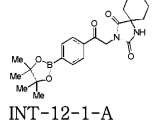
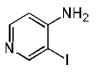
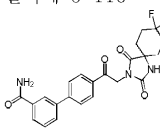
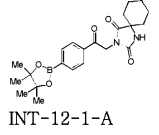
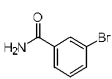
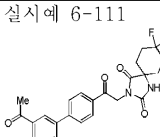
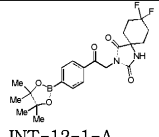
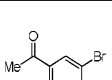
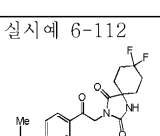
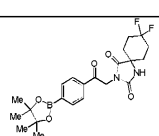
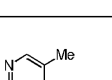
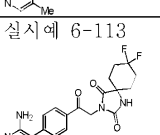
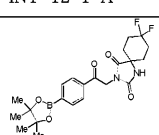
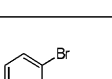
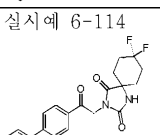
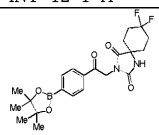
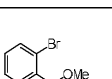
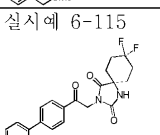
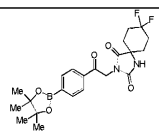
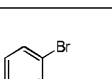
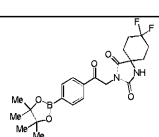
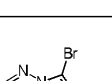
[1289]

실시예 6-91				A	430.7	1.53 분 (QC1)
실시예 6-92				A	439.8	1.56 분 (QC1)
실시예 6-93				C	426.8	1.43 분 (QC1)
실시예 6-94				C	417.8	1.48 분 (QC1)
실시예 6-95				C	406.7	1.53 분 (QC1)
실시예 6-96				A	450.7	1.57 분 (QC1)
실시예 6-97				A	431.6	1.59 분 (QC1)
실시예 6-98				B	425.6	1.44 분 (QC1)
실시예 6-99				A	442.6	1.36 분 (QC1)

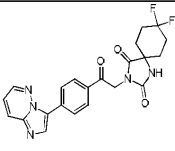
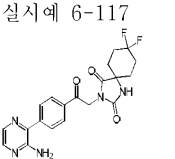
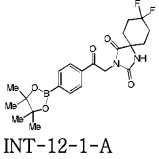
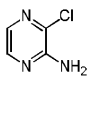
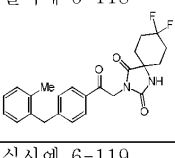
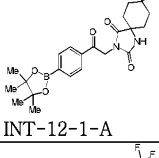
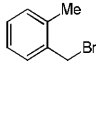
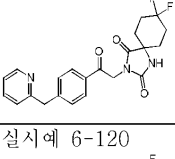
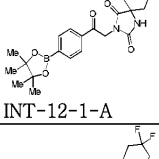
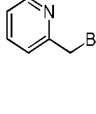
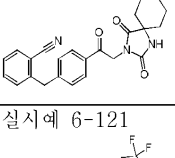
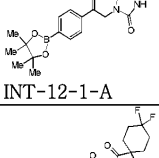
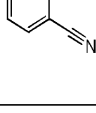
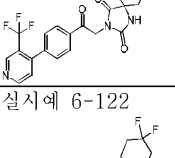
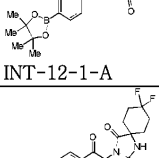
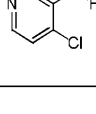
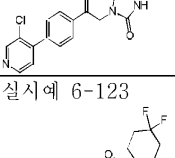
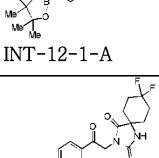
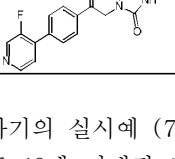
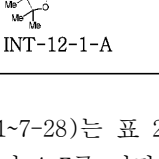
[1290]

실시예 6-100 	 INT-12-1-A		C	401.7	1.42 분 (QC1)
실시예 6-101 	 INT-12-1-A		A	443.7	1.52 분 (QC1)
실시예 6-102 	 INT-12-1-A		A	441.8	1.63 분 (QC1)
실시예 6-103 	 INT-12-1-A		A	456.7	1.57 분 (QC1)
실시예 6-104 	 INT-12-1-A		A	482.7	1.56 분 (QC1)
실시예 6-105 	 INT-12-1-A		A	496.7	1.83 분 (QC1)
실시예 6-106 	 INT-12-1-A		A	443.7	1.56 분 (QC1)
실시예 6-107 	 INT-12-1-A		C	454.8	1.31 분 (QC1)

[1291]

실시예 6-108				C	438.7	1.64 분 (QC1)
실시예 6-109				C	415.8	1.20 분 (QC1)
실시예 6-110				C	442.7	1.37 분 (QC1)
실시예 6-111				C	441.8	1.63 분 (QC1)
실시예 6-112				C	428.8	1.52 분 (QC1)
실시예 6-113				A	415.7	1.40 분 (QC1)
실시예 6-114				C	443.7	1.74 분 (QC1)
실시예 6-115				A	440.3	1.33 분 (QC1)
실시예 6-116				A	440.2	1.91 분 (QC2)

[1292]

	INT-12-1-A				
실시예 6-117 	 INT-12-1-A		A	416.6	1.30 분 (QC1)
실시예 6-118 	 INT-12-1-A		A	427.7	1.84 분 (QC1)
실시예 6-119 	 INT-12-1-A		A	414.7	1.47 분 (QC1)
실시예 6-120 	 INT-12-1-A		A	438.7	1.66 분 (QC1)
실시예 6-121 	 INT-12-1-A		A	468.6	1.59 분 (QC1)
실시예 6-122 	 INT-12-1-A		A	434.8	1.55 분 (QC1)
실시예 6-123 	 INT-12-1-A		A	418.7	1.48 분 (QC1)

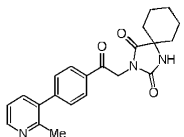
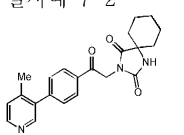
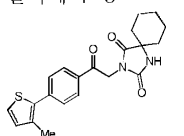
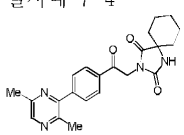
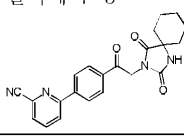
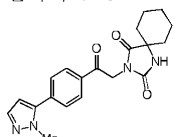
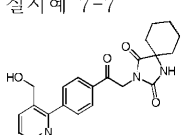
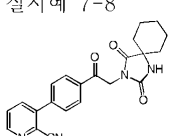
[1293]

[1294]

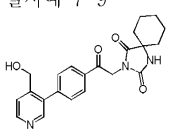
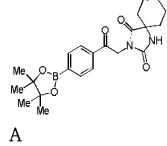
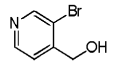
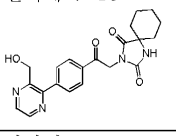
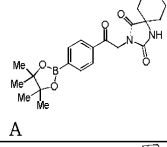
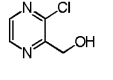
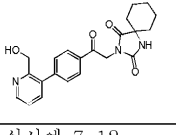
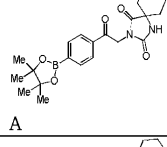
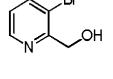
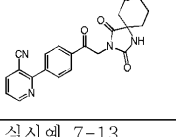
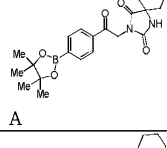
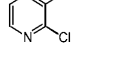
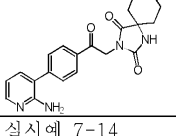
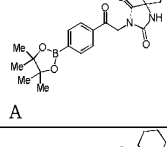
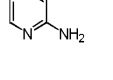
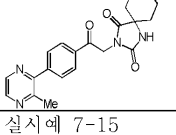
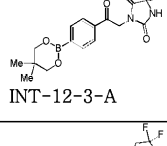
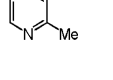
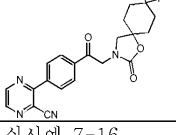
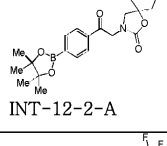
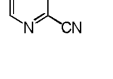
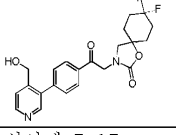
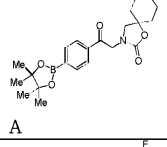
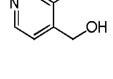
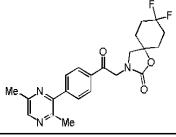
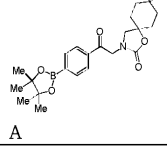
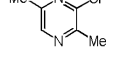
하기의 실시예 (7-1~7-28)는 표 22에 기재된 합성 아릴보론산 유도체 및 기존 또는 합성 할로젠화 유도체로부터 표 19에 기재된 조건 A-F를 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 22에 기재하였다.

[1295]

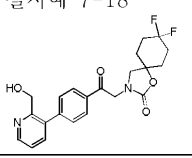
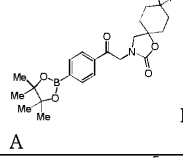
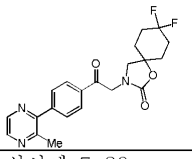
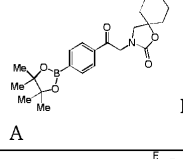
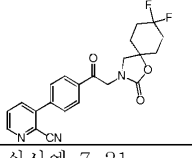
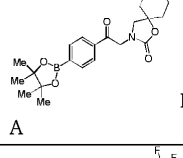
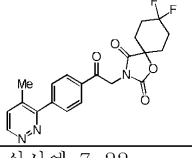
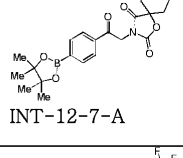
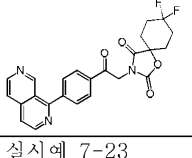
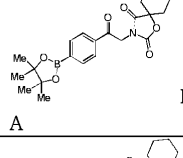
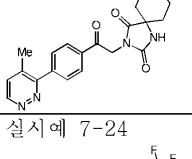
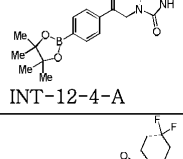
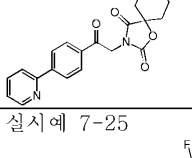
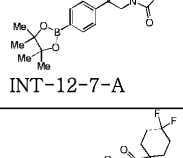
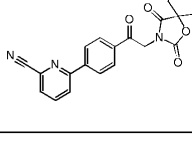
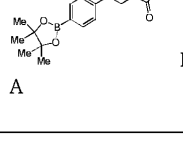
표 22

실시예	보론산 유도체	할로젠화물	조건	관측 MS	체류시간/법
실시예 7-1	 INT-12-3-A		A	376.4	1.48 분 (QC1)
실시예 7-2	 A		A	376.4	1.49 분 (QC1)
실시예 7-3	 A		A	381.3	1.81 분 (QC1)
실시예 7-4	 A		A	391.4	1.49 분 (QC1)
실시예 7-5	 A		A	387.4	1.59 분 (QC1)
실시예 7-6	 A		A	365.5	1.43 분 (QC1)
실시예 7-7	 A		A	392.1	1.28 분 (QC1)
실시예 7-8	 INT-12-4-A		A	387.3	1.49 분 (QC1)

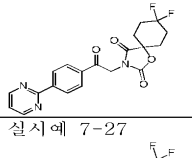
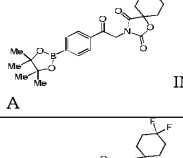
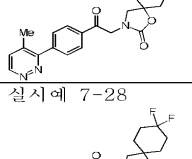
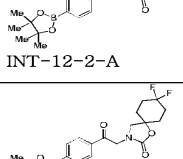
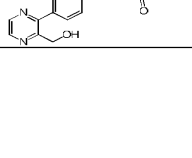
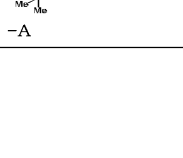
[1296]

실시예 7-9 	 A INT-12-4-		A	392. 2	1.27 분 (QC1)
실시예 7-10 	 A INT-12-4-		A	393. 3	1.25 분 (QC1)
실시예 7-11 	 A INT-12-4-		A	392. 3	1.35 분 (QC1)
실시예 7-12 	 A INT-12-4-		A	387. 2	1.48 분 (QC1)
실시예 7-13 	 A INT-12-4-		A	377. 2	1.41 분 (QC1)
실시예 7-14 	 A INT-12-3-A		A	377. 5	1.41 분 (QC1)
실시예 7-15 	 A INT-12-2-A		A	411. 3	1.56 분 (QC1)
실시예 7-16 	 A INT-12-2-		A	415. 3	1.35 분 (QC1)
실시예 7-17 	 A INT-12-2-		A	414. 3	1.55 분 (QC1)

[1297]

실시예 7-18	 A	 INT-12-2-		A	415. 3	1.43 분 (QC1)
실시예 7-19	 A	 INT-12-2-		A	400. 3	1.49 분 (QC1)
실시예 7-20	 A	 INT-12-2-		A	410. 4	1.56 분 (QC1)
실시예 7-21	 A	 INT-12-7-A		C	416. 1	1.51 분 (QC1)
실시예 7-22	 A	 INT-12-7-		C	452. 4	1.59 분 (QC1)
실시예 7-23	 A	 INT-12-4-A		A	379. 7	1.31 분 (QC1)
실시예 7-24	 A	 INT-12-7-A		A	401. 1	1.72 분 (QC1)
실시예 7-25	 A	 INT-12-7-		A	426. 0	1.75 분 (QC1)

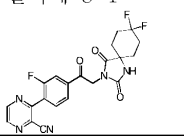
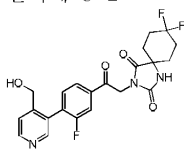
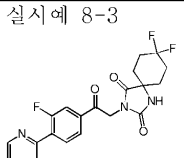
[1298]

실시예 7-26	 A	 INT-12-7-		A	402. 1	1.67 분 (QC1)
실시예 7-27	 A	 INT-12-2-A		A	402. 2	1.40 분 (QC1)
실시예 7-28	 -A	 INT-12-2		A	418. 2	1.33 분 (QC1)

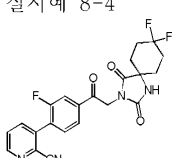
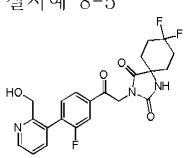
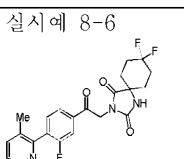
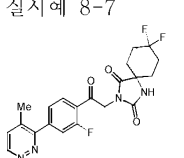
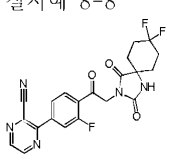
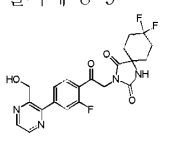
[1299]

[1300] 하기의 실시예 (8-1~8-9)는 표 23에 기재된 천연의 아릴보론산 유도체 및 기존 또는 합성 할로겐화 유도체로부터 표 19에 기재된 조건 A-F를 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 23에 기재하였다.

[1301] 표 23

실시예	보론산 유도체	할로겐화물	조건	관측 MS	체류시간/법
실시예 8-1	 INT-12-5-A		A	442.3	1.52 분 (QC1)
실시예 8-2	 INT-12-5-A		A	446.3	1.32 분 (QC1)
실시예 8-3	 INT-12-5-A		A	431.3	1.47 분 (QC1)

[1302]

실시예 8-4	 INT-12-5-A		A	441.3	1.54 분 (QC1)
실시예 8-5	 INT-12-5-A		A	446.3	1.39 분 (QC1)
실시예 8-6	 INT-12-5-A		C	433.8	1.37 분 (QC1)
실시예 8-7	 INT-12-6-A		C	433.8	1.37 분 (QC1)
실시예 8-8	 INT-12-6-A		C	444.5	1.52 분 (QC1)
실시예 8-9	 INT-12-6-A		C	449.5	1.31 분 (QC1)

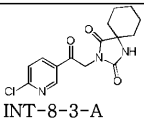
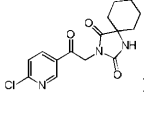
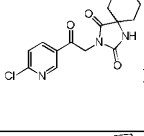
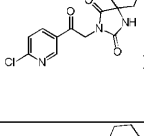
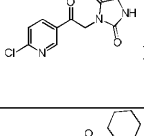
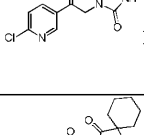
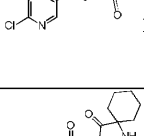
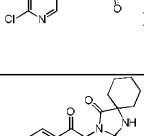
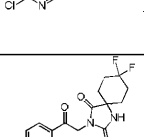
[1303]

[1304] 하기의 실시예 (9-1~13-72)는 표 24~28에 기재된 합성 할로젠화 유도체 및 기존 또는 합성 보론산 유도체로부터 표 19에 기재된 조건 A~F를 따라 조제한다(실시예 9-22~9-27의 보론산 유도체는 대응하는 브로모 유도체로부터 현장에서 조제한다). 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 24~28에 기재하였다.

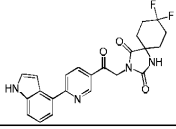
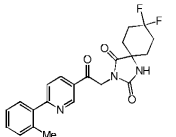
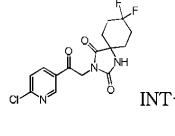
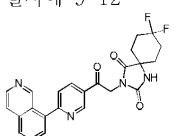
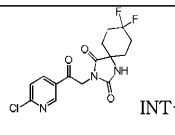
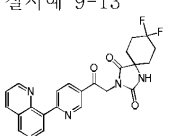
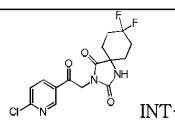
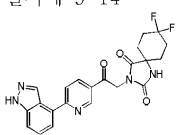
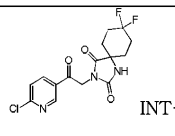
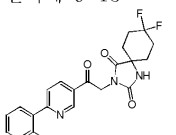
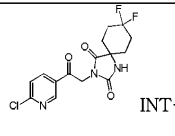
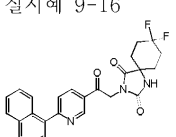
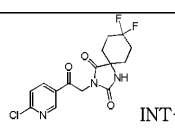
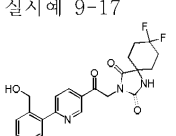
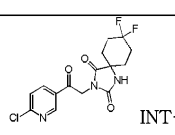
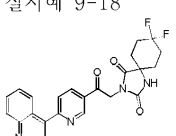
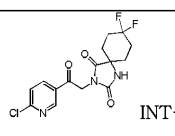
[1305] 표 24

[1306]

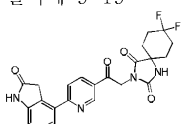
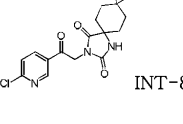
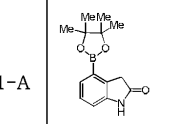
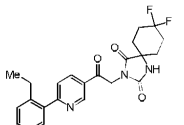
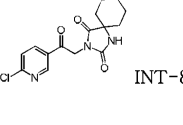
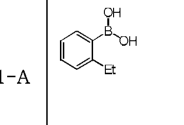
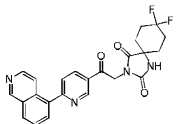
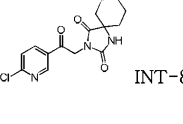
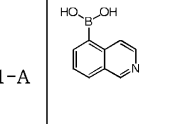
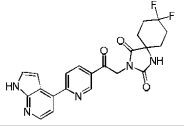
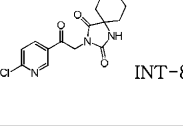
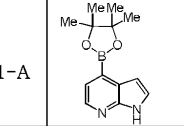
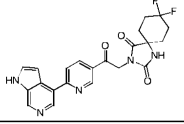
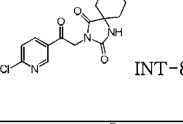
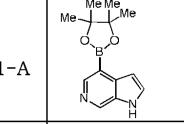
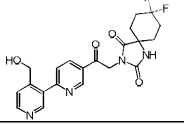
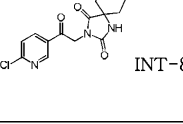
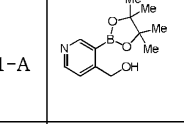
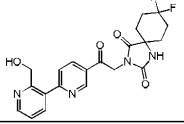
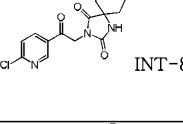
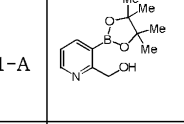
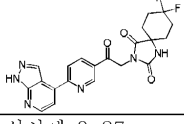
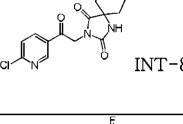
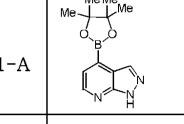
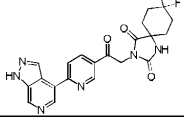
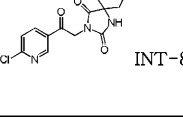
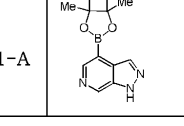
실시예	할로젠화물	보론산 유도체	조건	관측 MS	체류시간/법
-----	-------	------------	----	----------	--------

실시예 9-1			A	377.1	1.35 분 (QC1)
실시예 9-2			A	376.2	1.65 분 (QC1)
실시예 9-3			A	392.1	1.61 분 (QC1)
실시예 9-4			A	380.3	1.63 분 (QC1)
실시예 9-5			A	392.1	1.43 분 (QC1)
실시예 9-6			A	430.2	1.68 분 (QC1)
실시예 9-7			A	377.1	1.32 분 (QC1)
실시예 9-8			A	387.3	1.51 분 (QC1)
실시예 9-9			A	387.1	1.57 분 (QC1)
실시예 9-10			A	437.3	1.51 분 (QC1)

[1307]

	INT-8-1-A				
실시예 9-11 	 INT-8-1-A		A	412.3	2.16 분 (QC2)
실시예 9-12 	 INT-8-1-A		A	449.3	1.48 분 (QC1)
실시예 9-13 	 INT-8-1-A		A	449.3	1.55 분 (QC1)
실시예 9-14 	 INT-8-1-A		A	438.3	1.40 분 (QC1)
실시예 9-15 	 INT-8-1-A		A	413.3	1.34 분 (QC1)
실시예 9-16 	 INT-8-1-A		A	449.3	1.48 분 (QC1)
실시예 9-17 	 INT-8-1-A		A	428.3	1.44 분 (QC1)
실시예 9-18 	 INT-8-1-A		A	449.3	1.47 분 (QC1)

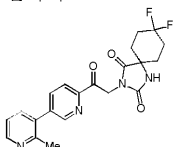
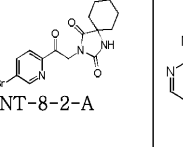
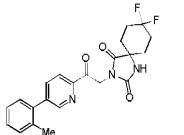
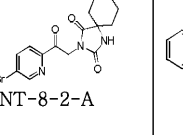
[1308]

실시예 9-19				A	453.3	1.37 분 (QC1)
실시예 9-20				A	426.3	2.33 분 (QC2)
실시예 9-21				A	449.3	1.44 분 (QC1)
실시예 9-22				A	438.4	1.37 분 (QC1)
실시예 9-23				A	438.4	1.30 분 (QC1)
실시예 9-24				A	429.2	1.21 분 (QC1)
실시예 9-25				A	429.3	1.26 분 (QC1)
실시예 9-26				A	439.4	1.41 분 (QC1)
실시예 9-27				A	439.3	1.27 분 (QC1)

[1309]

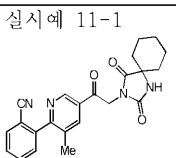
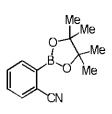
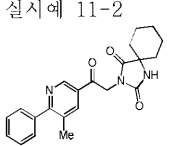
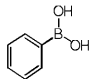
[1310]

표 25

실시예	할로겐화물	보론산 유도체	조건	관측 MS	체류시간/법
실시예 10-1			A	413.4	1.44 분 (QC1)
실시예 10-2			A	412.3	1.80 분 (QC1)

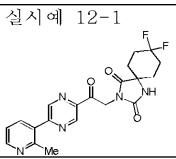
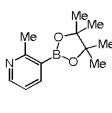
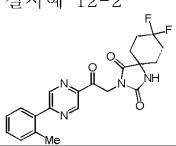
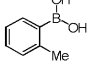
[1311]

[1312] 표 26

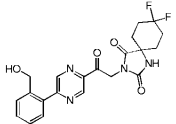
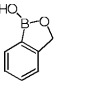
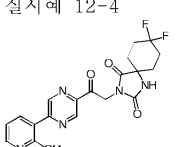
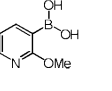
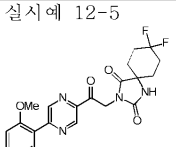
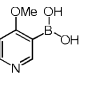
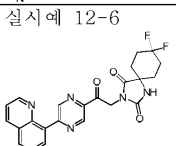
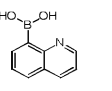
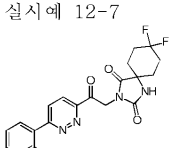
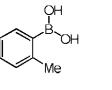
실시예	할로겐화물	보론산 유도체	조건	관측 MS	체류시간/ 법
실시예 11-1	 INT-8-4-A		B	401.3	1.53 분 (QC1)
실시예 11-2	 INT-8-4-A		A	376.3	1.63 분 (QC1)

[1313]

[1314] 표 27

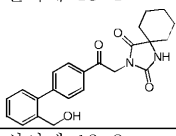
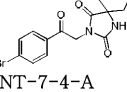
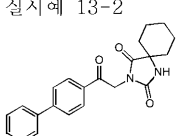
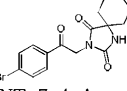
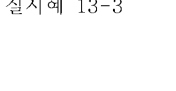
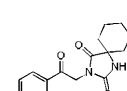
실시예	할로겐화물	보론산 유도체	조건	관측 MS	체류시간/ 법
실시예 12-1	 INT-9-1-A		C	414.2	1.39 분 (QC1)
실시예 12-2	 INT-9-1-A		C	413.2	1.73 분 (QC1)

[1315]

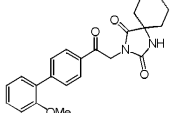
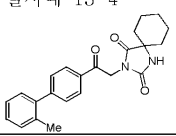
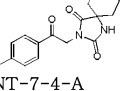
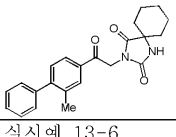
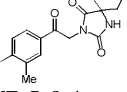
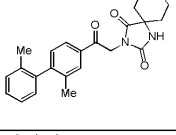
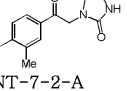
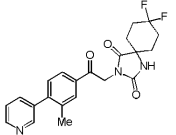
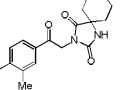
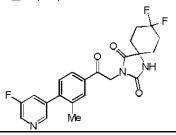
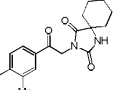
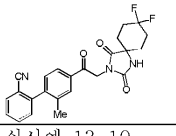
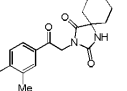
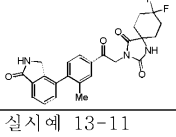
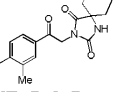
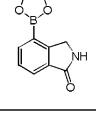
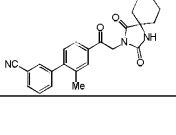
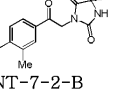
실시예 12-3	 INT-9-1-A		A	429.5	1.45 분 (QC1)
실시예 12-4	 INT-9-1-A		A	430.5	1.62 분 (QC1)
실시예 12-5	 INT-9-1-A		A	430.5	1.37 분 (QC1)
실시예 12-6	 INT-9-1-A		A	450.5	1.65 분 (QC1)
실시예 12-7	 INT-8-5-A		C	413.3	1.64 분 (QC1)

[1316]

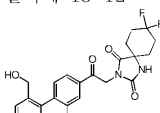
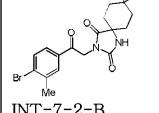
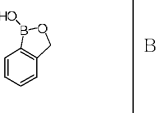
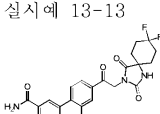
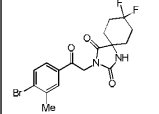
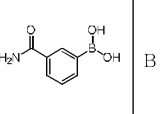
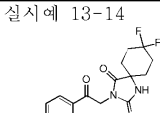
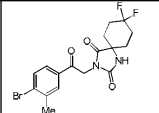
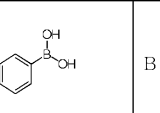
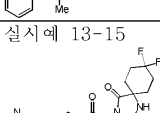
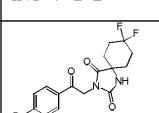
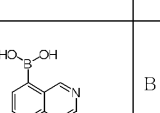
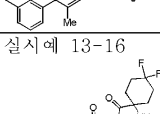
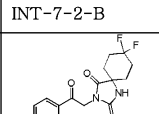
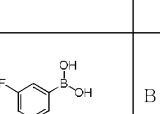
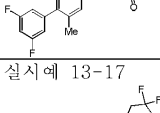
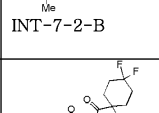
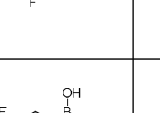
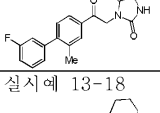
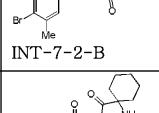
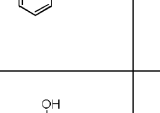
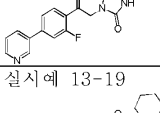
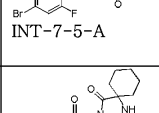
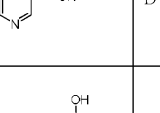
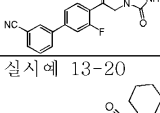
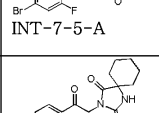
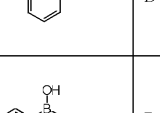
[1317] 표 28

실시예	할로겐화물	보론산 유도체	조건	관측 MS	체류시간/ 법
실시예 13-1 	INT-7-4-A 		A	391.5	1.53 분 (QC1)
실시예 13-2 	INT-7-4-A 		D	364.3	1.44 분 (QC1)
실시예 13-3 			A	391.5	1.77 분 (QC1)

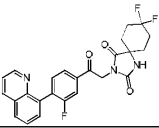
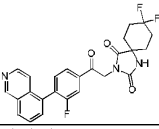
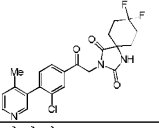
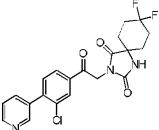
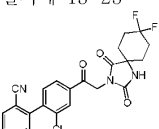
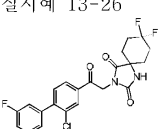
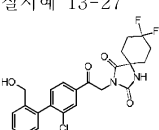
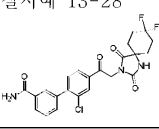
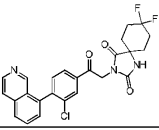
[1318]

	INT-7-4-A				
실시예 13-4 	INT-7-4-A 		A	375.5	1.85 분 (QC1)
실시예 13-5 	INT-7-2-A 		D	375.3	1.85 분 (QC1)
실시예 13-6 	INT-7-2-A 		A	389.3	1.92 분 (QC1)
실시예 13-7 	INT-7-2-B 		B	412.4	1.50 분 (QC1)
실시예 13-8 	INT-7-2-B 		B	430.4	1.59 분 (QC1)
실시예 13-9 	INT-7-2-B 		B	436.4	1.69 분 (QC1)
실시예 13-10 	INT-7-2-B 		B	466.4	1.44 분 (QC1)
실시예 13-11 	INT-7-2-B 		B	436.4	1.71 분 (QC1)

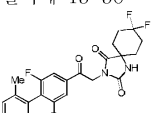
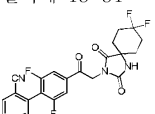
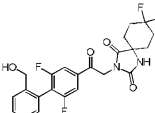
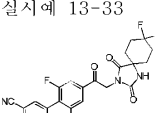
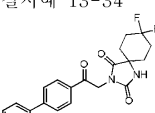
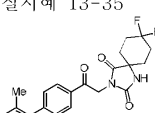
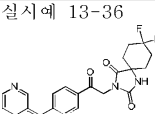
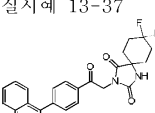
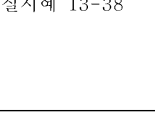
[1319]

실시예 13-12		 INT-7-2-B		B	441.4	1.59 분 (QC1)
실시예 13-13		 INT-7-2-B		B	454.4	1.44 분 (QC1)
실시예 13-14		 INT-7-2-B		B	411.4	1.83 분 (QC1)
실시예 13-15		 INT-7-2-B		B	462.4	1.68 분 (QC1)
실시예 13-16		 INT-7-2-B		B	447.4	1.86 분 (QC1)
실시예 13-17		 INT-7-2-B		B	429.4	1.83 분 (QC1)
실시예 13-18		 INT-7-5-A		D	382.2	1.48 분 (QC1)
실시예 13-19		 INT-7-5-A		D	406.2	1.70 분 (QC1)
실시예 13-20		 INT-7-5-A		D	381.3	1.82 분 (QC1)

[1320]

실시예 13-21	 INT-7-6-A		A	466.3	1.70 분 (QC1)
실시예 13-22	 INT-7-6-A		A	466.3	1.61 분 (QC1)
실시예 13-23	 INT-7-3-A		B	446.2	1.58 분 (QC1)
실시예 13-24	 INT-7-3-A		B	432.2	1.53 분 (QC1)
실시예 13-25	 INT-7-3-A		B	456.2	1.70 분 (QC1)
실시예 13-26	 INT-7-3-A		B	450.1	1.63 분 (QC1)
실시예 13-27	 INT-7-3-A		B	461.2	1.60 분 (QC1)
실시예 13-28	 INT-7-3-A		B	474.2	1.46 분 (QC1)
실시예 13-29	 INT-7-3-A		B	482.2	1.68 분 (QC1)

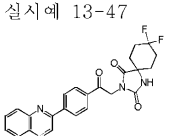
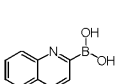
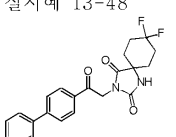
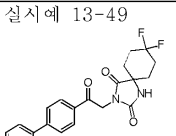
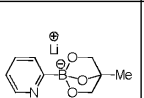
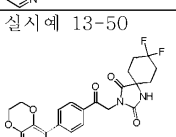
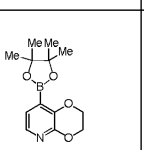
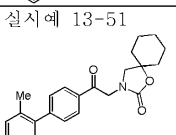
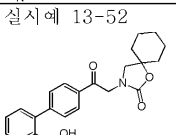
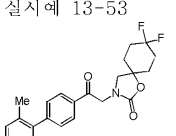
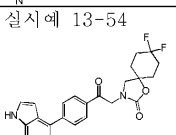
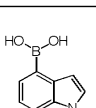
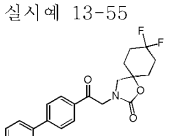
[1321]

실시예 13-30	 INT-7-7-A		B	448.4	1.56 분 (QC1)
실시예 13-31	 INT-7-7-A		B	458.5	1.68 분 (QC1)
실시예 13-32	 INT-7-7-A		B	463.1	1.58 분 (QC1)
실시예 13-33	 INT-7-7-A		B	458	1.69 분 (QC1)
실시예 13-34	 INT-7-1-A		A	427.2	1.54 분 (QC1)
실시예 13-35	 INT-7-1-A		A	412.3	1.50 분 (QC1)
실시예 13-36	 INT-7-1-A		A	448.4	1.62 분 (QC1)
실시예 13-37	 INT-7-1-A		A	448.3	1.62 분 (QC1)
실시예 13-38	 INT-7-1-A		A	412.3	1.48 분 (QC1)

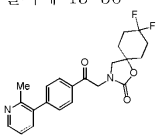
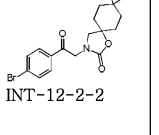
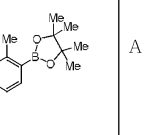
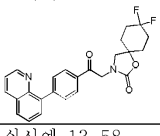
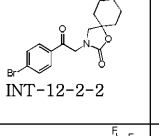
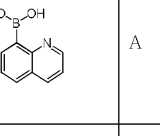
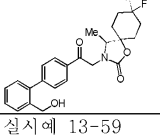
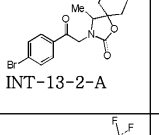
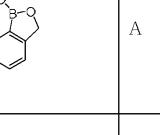
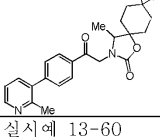
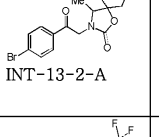
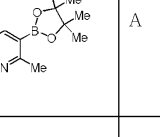
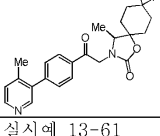
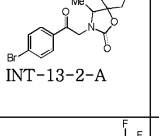
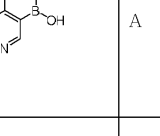
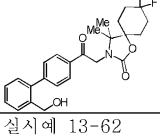
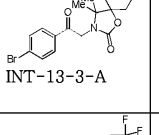
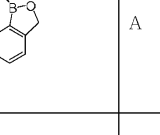
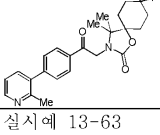
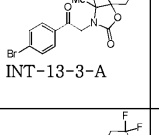
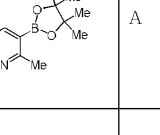
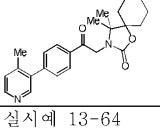
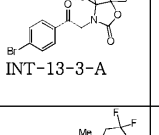
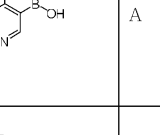
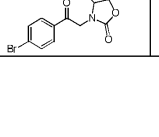
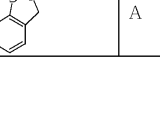
[1322]

실시예 13-39			A	428.3	1.44 분 (QC1)
실시예 13-40			A	437.3	1.51 분 (QC1)
실시예 13-41			A	448.3	1.60 분 (QC1)
실시예 13-42			A	436.3	1.63 분 (QC1)
실시예 13-43			A	448.3	1.61 분 (QC1)
실시예 13-44			A	452.3	1.45 분 (QC1)
실시예 13-45			A	428.3	1.66 분 (QC1)
실시예 13-46			A	448.3	1.71 분 (QC1)

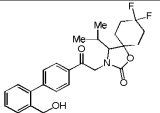
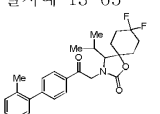
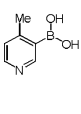
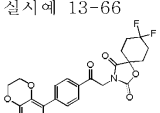
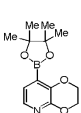
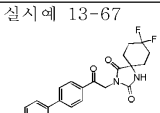
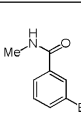
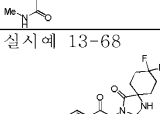
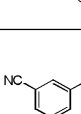
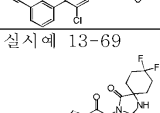
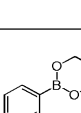
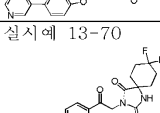
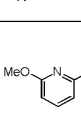
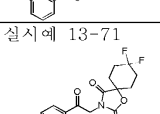
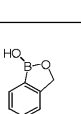
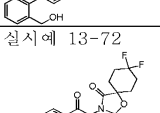
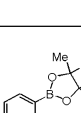
[1323]

실시예 13-47	 INT-7-1-A		A	448.3	1.71 분 (QC1)
실시예 13-48	 INT-7-1-A		A	398.4	1.44 분 (QC1)
실시예 13-49	 INT-7-1-A		F	398.4	1.54 분 (QC1)
실시예 13-50	 INT-7-1-A		A	456.3	1.46 분 (QC1)
실시예 13-51	 INT-13-1-A		A	363.2	1.62 분 (QC1)
실시예 13-52	 INT-13-1-A		A	378.3	1.66 분 (QC1)
실시예 13-53	 INT-12-2-2		A	399.3	1.55 분 (QC1)
실시예 13-54	 INT-12-2-2		A	423.4	1.70 분 (QC1)
실시예 13-55	 INT-12-2-2		A	414.2	1.59 분 (QC1)

[1324]

실시예 13-56				A	399.3	1.54 분 (QC1)
실시예 13-57				A	435.4	1.76 분 (QC1)
실시예 13-58				A	430.4	1.64 분 (QC1)
실시예 13-59				A	415.4	1.60 분 (QC1)
실시예 13-60				A	415.3	1.61 분 (QC1)
실시예 13-61				A	444.2	1.67 분 (QC1)
실시예 13-62				A	429.1	1.63 분 (QC1)
실시예 13-63				A	429.1	1.63 분 (QC1)
실시예 13-64				A	458.1	1.77 분 (QC1)

[1325]

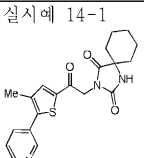
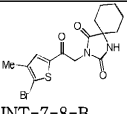
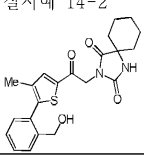
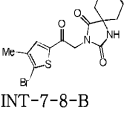
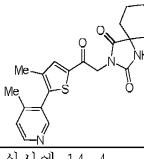
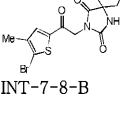
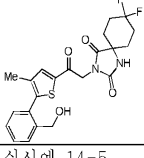
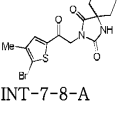
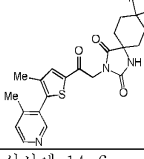
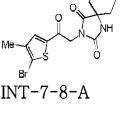
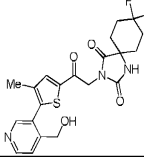
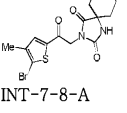
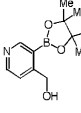
	INT-13-4-A				
실시예 13-65 	INT-13-4-A		A	443.2	1.74 분 (QC1)
실시예 13-66 	INT-7-16-A		E	459.3	1.63 분 (QC1)
실시예 13-67 	INT-7-1-A		C	456.7	1.43 분 (QC1)
실시예 13-68 	INT-7-3-A		B	458.1	1.73 분 (QC1)
실시예 13-69 	INT-7-19-A		A	440.2	1.50 분 (QC1)
실시예 13-70 	INT-7-1-A		B	430.7	1.74 분 (QC1)
실시예 13-71 	INT-7-16-A		A	430.2	1.70 분 (QC1)
실시예 13-72 	INT-7-16-A		A	415.1	1.66 분 (QC1)

[1326]

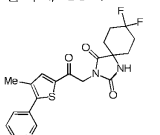
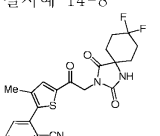
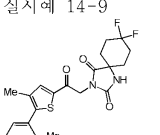
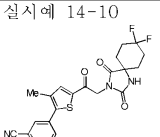
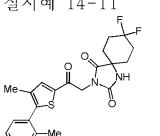
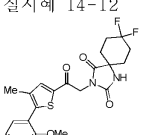
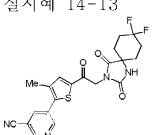
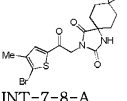
[1327]

하기의 실시예 (14-1~18-13)는 표 29~33에 기재된 합성 할로젠화 유도체 및 기존 또는 합성 보론산 유도체로부터 표 19에 기재된 조건 A-F를 따라 조제한다(실시예 14-6의 보론산 유도체는 대응하는 브로모 유도체로부터 현장에서 조제한다). 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 29~33에 기재하였다.

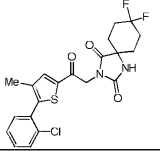
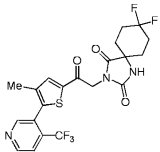
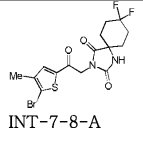
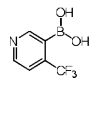
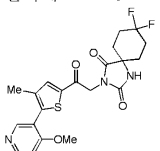
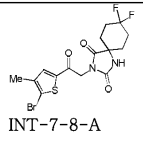
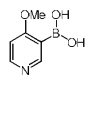
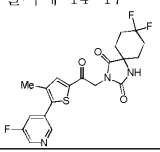
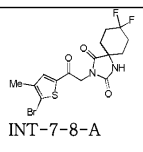
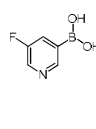
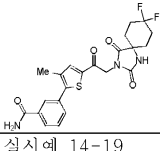
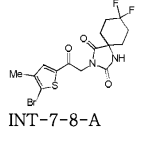
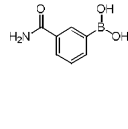
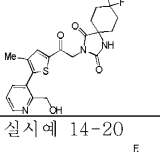
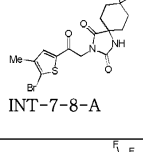
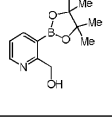
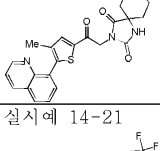
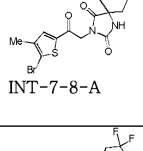
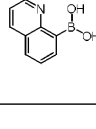
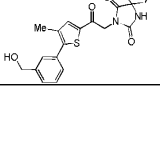
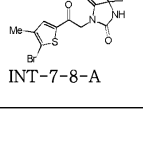
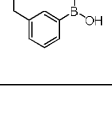
[1328] 표 29

실시예	할로겐화물	보론산 유도체	조건	관측 MS	채류시간/ 법
실시예 14-1 	 INT-7-8-B		D	382.3	1.50 분 (QC1)
실시예 14-2 	 INT-7-8-B		B	411.3	1.58 분 (QC1)
실시예 14-3 	 INT-7-8-B		B	396.2	1.54 분 (QC1)
실시예 14-4 	 INT-7-8-A		B	447.2	1.58 분 (QC1)
실시예 14-5 	 INT-7-8-A		A	432.3	1.55 분 (QC1)
실시예 14-6 	 INT-7-8-A		A	448.3	1.33 분 (QC1)

[1329]

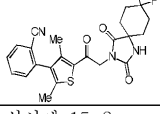
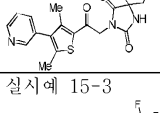
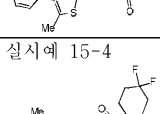
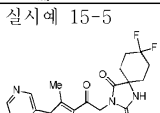
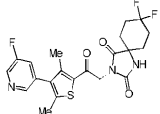
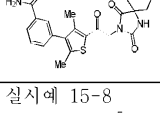
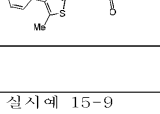
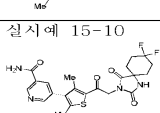
실시예 14-7	 INT-7-8-A		A	418.2	1.50 분 (QC1)
실시예 14-8	 INT-7-8-A		A	442.3	1.70 분 (QC1)
실시예 14-9	 INT-7-8-A		A	432.3	1.54 분 (QC1)
실시예 14-10	 INT-7-8-A		B	442.3	1.70 분 (QC1)
실시예 14-11	 INT-7-8-A		B	431.2	1.89 분 (QC1)
실시예 14-12	 INT-7-8-A		A	447.2	1.79 분 (QC1)
실시예 14-13	 INT-7-8-A		B	443.3	1.55 분 (QC1)
실시예 14-14	 INT-7-8-A		A	451.3	1.87 분 (QC1)

[1330]

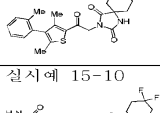
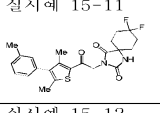
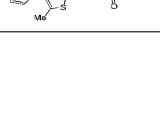
					
실시예 14-15 	 INT-7-8-A		A	486.3	1.66 분 (QC1)
실시예 14-16 	 INT-7-8-A		A	448.3	1.47 분 (QC1)
실시예 14-17 	 INT-7-8-A		B	436.4	1.59 분 (QC1)
실시예 14-18 	 INT-7-8-A		B	460.4	1.42 분 (QC1)
실시예 14-19 	 INT-7-8-A		A	450.1	1.41 분 (QC1)
실시예 14-20 	 INT-7-8-A		A	470.1	1.73 분 (QC1)
실시예 14-21 	 INT-7-8-A		B	449.0	1.55 분 (QC1)

[1331]

[1332] 표 30

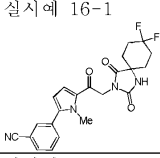
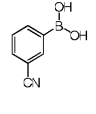
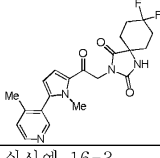
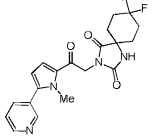
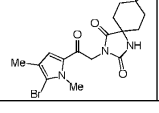
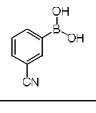
실시예	할로겐화물	보론산 유도체	조건	관측 MS	채류시간/ 법
실시예 15-1	 NT-7-9-A	 I	B	456.2	1.74 분 (QC1)
실시예 15-2	 INT-7-9-A		A	432.3	1.54 분 (QC1)
실시예 15-3	 INT-7-9-A		B	456.3	1.75 분 (QC1)
실시예 15-4	 INT-7-9-A		B	446.3	1.58 분 (QC1)
실시예 15-5	 INT-7-9-A		B	433.3	1.44 분 (QC1)
실시예 15-6	 INT-7-9-A		B	450.4	1.62 분 (QC1)
실시예 15-7	 INT-7-9-A		B	474.5	1.48 분 (QC1)
실시예 15-8	 INT-7-9-A		A	433.1	1.88 분 (QC1)

[1333]

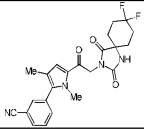
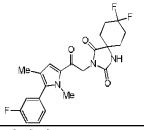
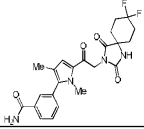
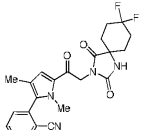
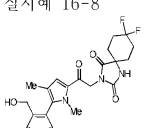
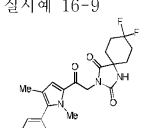
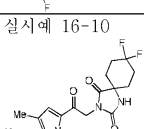
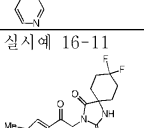
실시예 15-9	 INT-7-9-A		B	447.2	1.94 분 (QC1)
실시예 15-10	 INT-7-9-A		B	477.2	1.32 분 (QC1)
실시예 15-11	 INT-7-9-A		A	447.1	1.96 분 (QC1)
실시예 15-12	 INT-7-9-A		B	463.1	1.60 분 (QC1)

[1334]

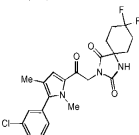
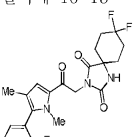
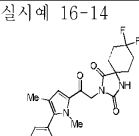
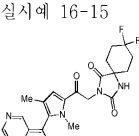
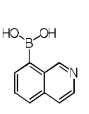
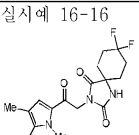
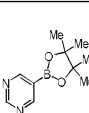
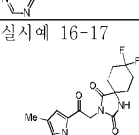
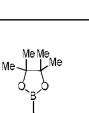
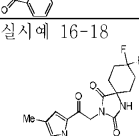
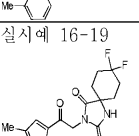
[1335] 표 31

실시예	할로겐화물	보론산 유도체	조건	관측 MS	체류시간/ 범
실시예 16-1	 INT-7-10-A		A	425.3	1.63 분 (QC1)
실시예 16-2	 INT-7-10-A		A	415.4	1.47 분 (QC1)
실시예 16-3	 INT-7-10-A		A	401.4	1.41 분 (QC1)
실시예 16-4	 INT-7-10-A		B	439.4	1.69 분 (QC1)

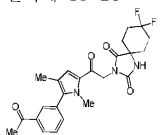
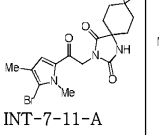
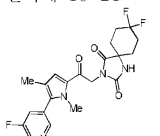
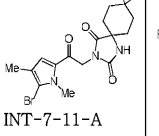
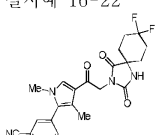
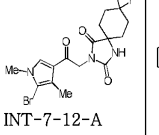
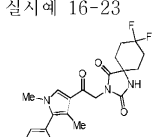
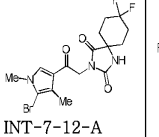
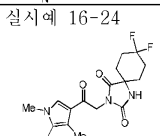
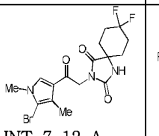
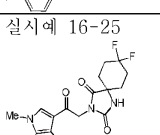
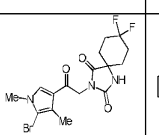
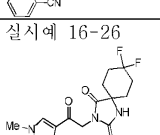
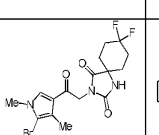
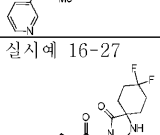
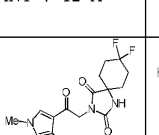
[1336]

	INT-7-11-A				
실시예 16-5 	INT-7-11-A		B	432.3	1.81 분 (QC1)
실시예 16-6 	INT-7-11-A		B	457.3	1.42 분 (QC1)
실시예 16-7 	INT-7-11-A		B	439.3	1.69 분 (QC1)
실시예 16-8 	INT-7-11-A		B	444.3	1.60 분 (QC1)
실시예 16-9 	INT-7-11-A		B	450.3	1.84 분 (QC1)
실시예 16-10 	INT-7-11-A		B	429.4	1.53 분 (QC1)
실시예 16-11 	INT-7-11-A		B	415.4	1.48 분 (QC1)

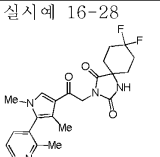
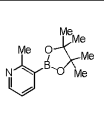
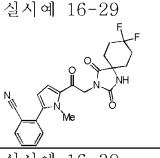
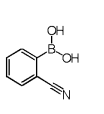
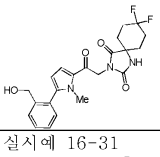
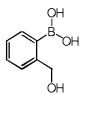
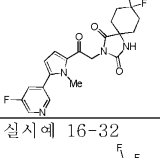
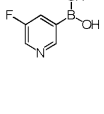
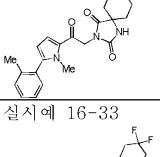
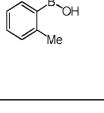
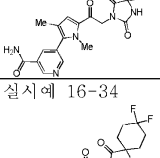
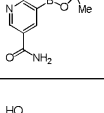
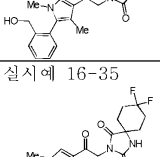
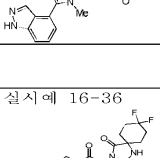
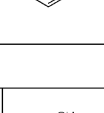
[1337]

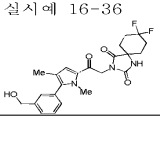
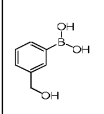
실시예 16-12	 INT-7-11-A		B	448.3	1.90 분 (QC1)
실시예 16-13	 INT-7-11-A		B	432.3	1.80 분 (QC1)
실시예 16-14	 INT-7-11-A		B	444.4	1.80 분 (QC1)
실시예 16-15	 INT-7-11-A		B	465.3	1.64 분 (QC1)
실시예 16-16	 INT-7-11-A		B	416.3	1.40 분 (QC1)
실시예 16-17	 INT-7-11-A		B	469.4	1.43 분 (QC1)
실시예 16-18	 INT-7-11-A		B	428.4	1.89 분 (QC1)
실시예 16-19	 INT-7-11-A		B	428.3	1.89 분 (QC1)

[1338]

실시예 16-20	 INT-7-11-A		B	456.4	1.69 분 (QC1)
실시예 16-21	 INT-7-11-A		B	433.4	1.57 분 (QC1)
실시예 16-22	 INT-7-12-A		B	439.5	1.60 분 (QC1)
실시예 16-23	 INT-7-12-A		B	433.6	1.48 분 (QC1)
실시예 16-24	 INT-7-12-A		B	432.7	1.70 분 (QC1)
실시예 16-25	 INT-7-12-A		B	439.6	1.58 분 (QC1)
실시예 16-26	 INT-7-12-A		B	415.6	1.39 분 (QC1)
실시예 16-27	 INT-7-12-A		B	465.3	1.55 분 (QC1)

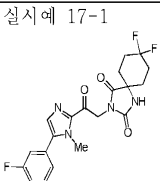
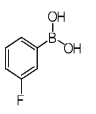
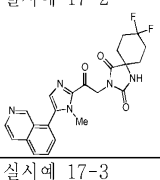
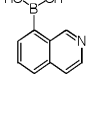
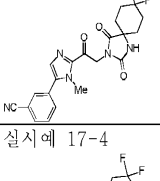
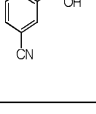
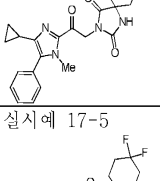
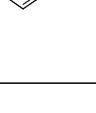
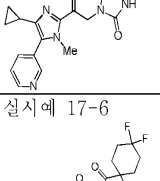
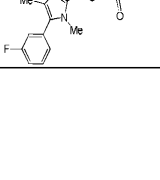
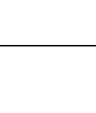
[1339]

실시예 16-28	 INT-7-12-A		B	429.3	1.41 분 (QC1)
실시예 16-29	 INT-7-10-A		B	427.1	1.63 분 (QC1)
실시예 16-30	 INT-7-10-A		A	432.2	1.50 분 (QC1)
실시예 16-31	 INT-7-10-A		B	421.1	1.50 분 (QC1)
실시예 16-32	 INT-7-10-A		A	416.2	1.80 분 (QC1)
실시예 16-33	 INT-7-11-A		B	460.3	1.28 분 (QC1)
실시예 16-34	 INT-7-12-A		B	446.4	1.48 분 (QC1)
실시예 16-35	 INT-7-11-A		B	456.0	1.54 분 (QC1)

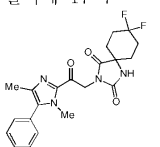
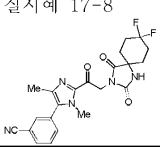
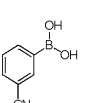
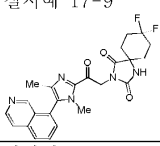
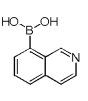
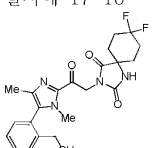
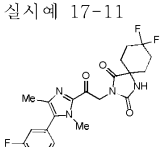
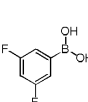
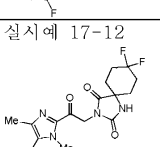
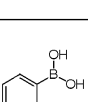
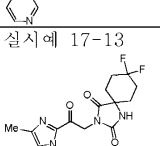
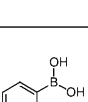
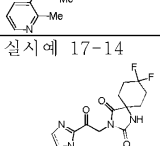
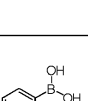
실시예 16-36	 INT-7-11-A		B	446.1	1.53 분 (QC1)
-----------	---	---	---	-------	-----------------

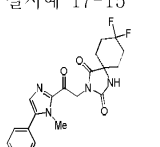
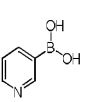
[1340]

[1341] 표 32

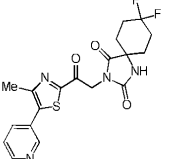
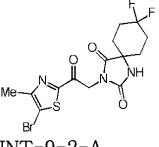
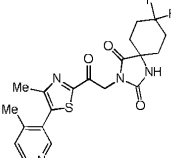
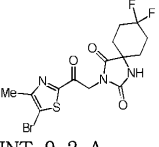
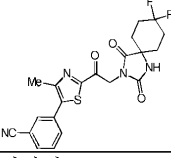
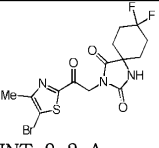
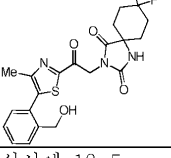
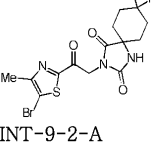
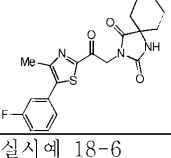
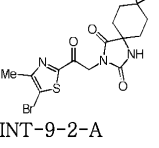
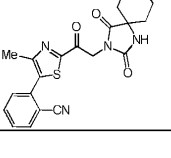
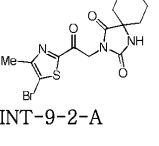
실시예	할로겐화물	보론산 유도체	조건	관측 MS	체류시간/ 법
실시예 17-1	 INT-7-15-A		C	419.3	1.64 분 (QC1)
실시예 17-2	 INT-7-15-A		A	452.4	1.48 분 (QC1)
실시예 17-3	 INT-7-15-A		C	426.4	1.53 분 (QC1)
실시예 17-4	 INT-7-14-A		C	441.4	1.84 분 (QC1)
실시예 17-5	 NT-7-14-A		C	442.4	1.53 분 (QC1)
실시예 17-6	 NT-7-13-A		C	433.4	1.67 분 (QC1)

[1342]

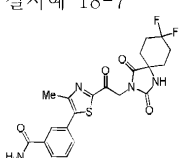
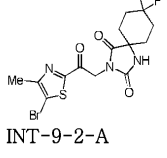
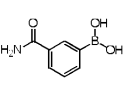
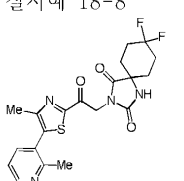
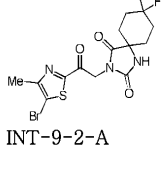
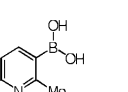
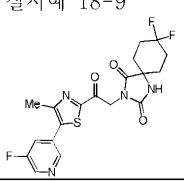
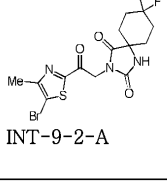
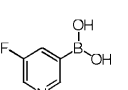
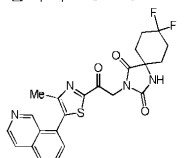
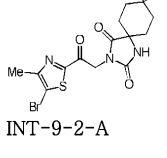
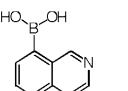
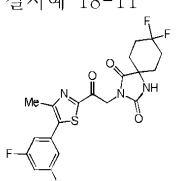
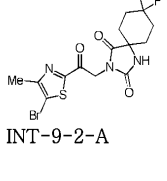
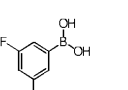
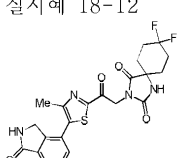
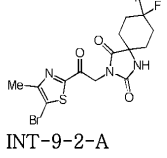
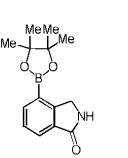
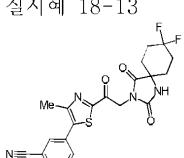
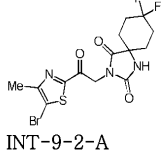
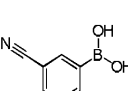
실시예 17-7	 NT-7-13-A		C	415.4	1.65 분 (QC1)
실시예 17-8	 NT-7-13-A		C	440.4	1.56 분 (QC1)
실시예 17-9	 NT-7-13-A		C	466.4	1.50 분 (QC1)
실시예 17-10	 NT-7-13-A		C	445.4	1.44 분 (QC1)
실시예 17-11	 NT-7-13-A		C	451.4	1.70 분 (QC1)
실시예 17-12	 NT-7-13-A		C	418.1	1.35 분 (QC1)
실시예 17-13	 NT-7-13-A		C	432.2	1.38 분 (QC1)
실시예 17-14	 INT-7-15-A		C	417.1	1.71 분 (QC1)

실시예 17-15	 INT-7-15-A		C	404.1	1.32 분 (QC1)
-----------	---	---	---	-------	-----------------

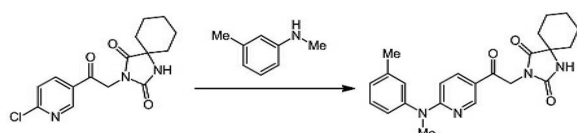
[1345] 표 33

실시예	할로겐화물	보론산 유도체	조건	관측 MS	체류시간/ 법
실시예 18-1 	 INT-9-2-A		B	419.3	1.49 분 (QC1)
실시예 18-2 	 INT-9-2-A		B	433.3	1.52 분 (QC1)
실시예 18-3 	 INT-9-2-A		B	443.2	1.68 분 (QC1)
실시예 18-4 	 INT-9-2-A		B	448.3	1.56 분 (QC1)
실시예 18-5 	 INT-9-2-A		B	436.3	1.81 분 (QC1)
실시예 18-6 	 INT-9-2-A		B	443.2	1.66 분 (QC1)

[1346]

실시예 18-7				B	461.3	1.41 분 (QC1)
실시예 18-8				B	433.3	1.51 분 (QC1)
실시예 18-9				B	437.3	1.57 분 (QC1)
실시예 18-10				B	469.2	1.64 분 (QC1)
실시예 18-11				B	454.2	1.84 분 (QC1)
실시예 18-12				B	473.2	1.41 분 (QC1)
실시예 18-13				B	446.1	1.52 분 (QC1)

[1347]
[1348] 실시예 19-1: 3-(2-(6-(메틸(*m*-톨릴)아미노)피리딘-3-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온
[1349] [화합식 138]



[1350]
[1351] 조건 A

[1352] DME (1 mL) 내 INT-8-3-A (30mg, 0.093mmol) 용액에 *N*-메틸-*m*-톨루이딘 (12mg, 0.103mmol), 칼륨 *tert*-부톡사이드 (16mg, 0.140mmol) 및 Pd-PEPPSI(등록상표)-IPr (1.3mg, 1.86mmol)을 첨가한다. 혼합물을 마이크로파 반응기 (Biotage Initiator) 내에서 30분간 140 °C로 조사한다 (혹은 유욕에서 3~15시간 동안 100~150 °C로 가열한다). 혼합물을 물로 급랭하고 셀라이트 패드로 여과한다. 필터케이크를 EtOAc로 세정하고, 여과물과 세정물을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후, 진공내에서 농축한다. 잔류기를 헥산 내 10~100%

EtOAc로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (13mg, 34% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

[1353] 관측 MS: 405.4

[1354] tR/법: 1.76분/(QC1)

[1355] 상술한 조건 A 외에, 하기 조건 (B-I)를 표 34에 기재한다.

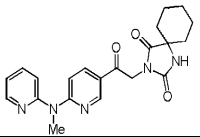
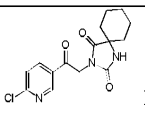
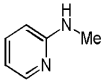
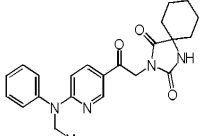
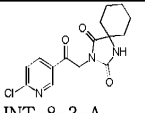
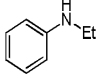
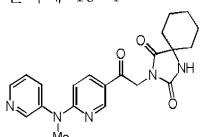
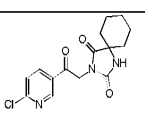
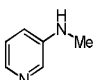
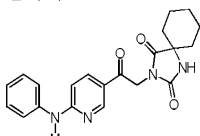
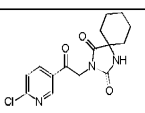
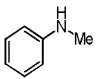
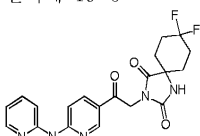
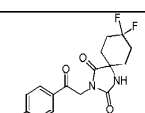
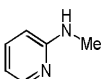
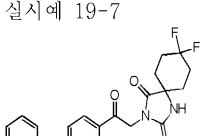
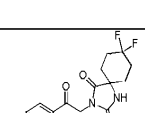
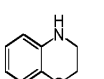
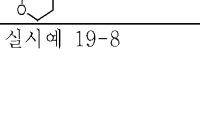
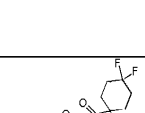
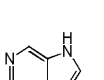
[1356] 표 34

조건	촉매	배위자	염기	용제	시간/온도
A	Pd-PEPPSI (등록상표)-IPr		KO <i>t</i> -Bu	DME	30분/140° C
B	Pd(OAc) ₂	racemic-BINAP	Cs ₂ CO ₃	1,4-디옥산	20분/120° C
C	Pd ₂ (dba) ₃	DavePhos	K ₃ PO ₄	1,4-디옥산	30분/140° C
D	Pd ₂ (dba) ₃	Xantphos	K ₃ PO ₄	1,4-디옥산	20분/140° C
E	Pd ₂ (dba) ₃	DavePhos	NaO <i>t</i> -Bu	1,4-디옥산	30분/140° C
F	Pd(OAc) ₂	XPhos	NaO <i>t</i> -Bu	1,4-디옥산- tert-BuOH	30분/120° C
G			Cs ₂ CO ₃	DMSO	60분/실온
H			K ₂ CO ₃	DMF	24 시간/100-120° C
I			Cs ₂ CO ₃	NMP	50분/160° C

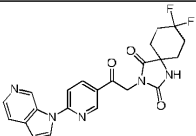
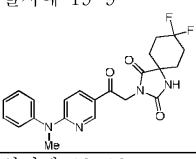
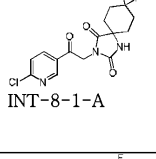
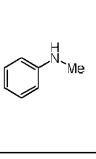
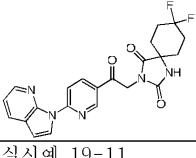
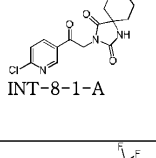
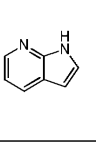
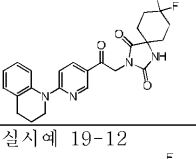
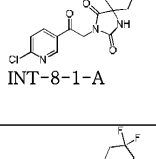
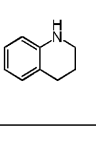
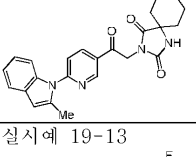
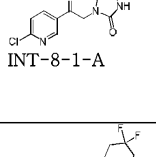
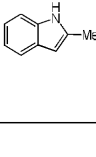
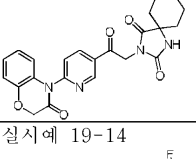
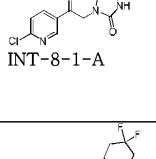
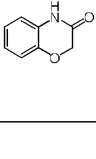
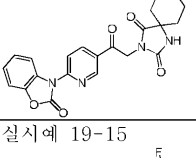
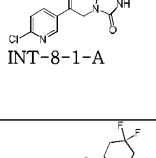
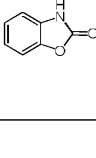
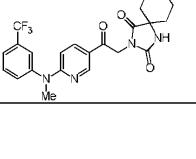
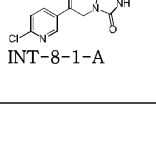
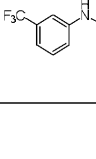
[1357]

[1358] 하기의 실시예 (19-2~19-40)는 표 35에 기재된 합성 할로젠화물 유도체 및 기존 또는 합성 아민 유도체로부터 표 34에 기재된 조건 A~I를 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 35에 기재하였다.

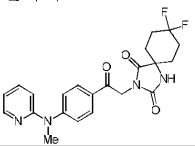
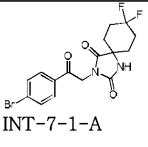
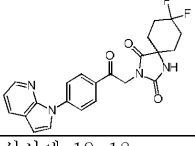
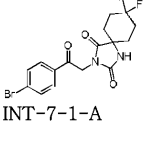
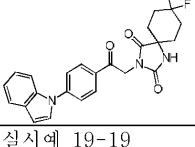
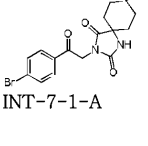
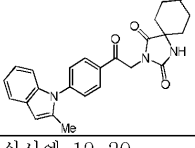
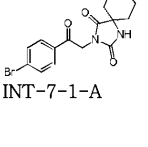
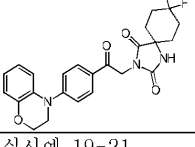
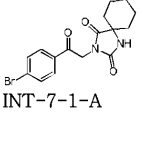
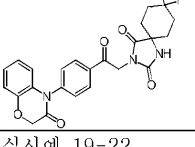
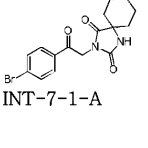
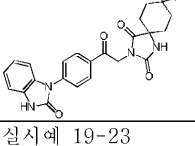
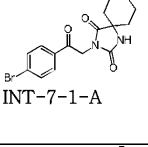
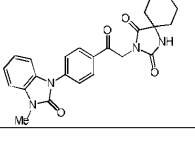
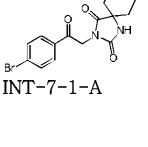
[1359] 표 35

실시예	할로겐화물	아민	조건	관측 MS	채류시간/ 법
실시예 19-2 	 NT-8-3-A		A	392.3	1.79 분 (QC2)
실시예 19-3 	 INT-8-3-A		A	405.4	1.76 분 (QC1)
실시예 19-4 	 INT-8-3-A		A	392.3	1.71 분 (QC2)
실시예 19-5 	 INT-8-3-A		B	391.3	1.66 분 (QC1)
실시예 19-6 	 INT-8-1-A		A	428.3	1.45 분 (QC1)
실시예 19-7 	 INT-8-1-A		A	455.3	1.68 분 (QC1)
실시예 19-8 	 INT-8-1-A		C	438.4	1.44 분 (QC1)

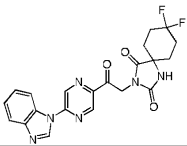
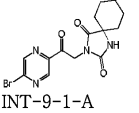
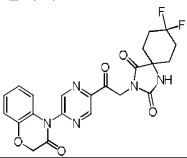
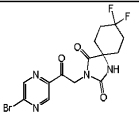
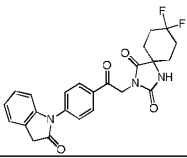
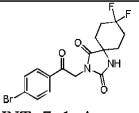
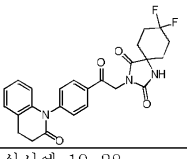
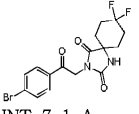
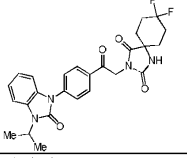
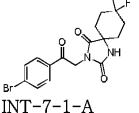
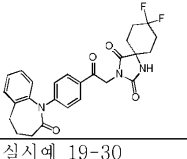
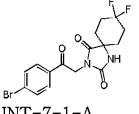
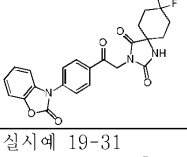
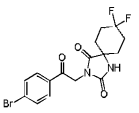
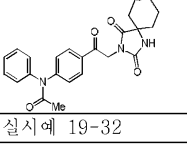
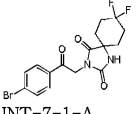
[1360]

					
실시예 19-9 	 INT-8-1-A		A	427.3	1.67 분 (QC1)
실시예 19-10 	 INT-8-1-A		C	438.4	1.75 분 (QC1)
실시예 19-11 	 INT-8-1-A		A	453.3	2.38 분 (QC2)
실시예 19-12 	 INT-8-1-A		C	451.4	1.79 분 (QC1)
실시예 19-13 	 INT-8-1-A		D	469.4	1.51 분 (QC1)
실시예 19-14 	 INT-8-1-A		A	455.2	1.67 분 (QC1)
실시예 19-15 	 INT-8-1-A		A	495.2	2.43 분 (QC2)

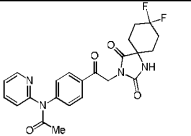
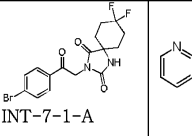
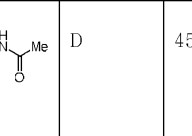
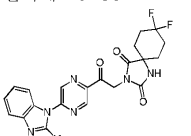
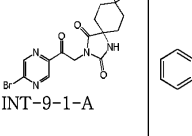
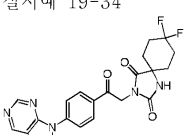
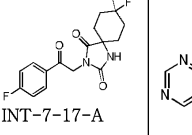
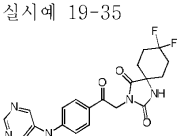
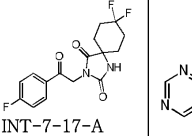
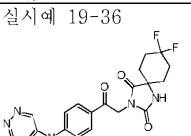
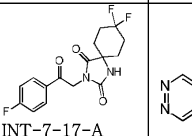
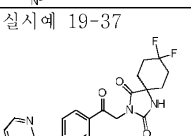
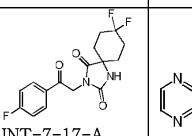
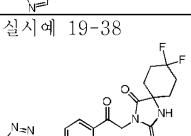
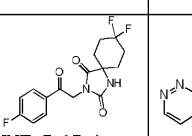
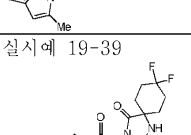
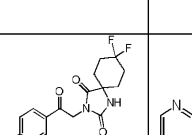
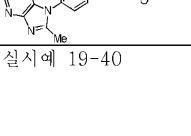
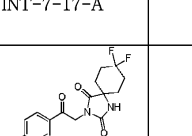
[1361]

실시예 19-16				F	427.3	1.59 분 (QC1)
실시예 19-17				E	437.3	1.71 분 (QC1)
실시예 19-18				E	436.3	1.84 분 (QC1)
실시예 19-19				E	450.4	1.88 분 (QC1)
실시예 19-20				A	454.4	1.75 분 (QC1)
실시예 19-21				D	468.4	1.60 분 (QC1)
실시예 19-22				D	453.5	1.47 분 (QC1)
실시예 19-23				D	467.5	1.58 분 (QC1)

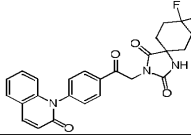
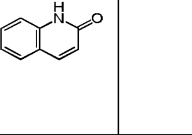
[1362]

실시예 19-24				G	439.4	1.52 분 (QC1)
실시예 19-25				D	470.4	1.58 분 (QC1)
실시예 19-26				D	454.4	1.58 분 (QC1)
실시예 19-27				D	468.4	1.60 분 (QC1)
실시예 19-28				D	497.4	1.73 분 (QC1)
실시예 19-29				D	482.1	1.65 분 (QC1)
실시예 19-30				D	456.4	1.62 분 (QC1)
실시예 19-31				D	456.2	2.09 분 (QC2)
실시예 19-32						

[1363]

			D	457.2	1.79 분 (QC2)
실시예 19-33			D	455.4	1.49 분 (QC1)
실시예 19-34			H	441.0	1.29 분 (QC1)
실시예 19-35			H	441.0	1.21 분 (QC1)
실시예 19-36			H	441.2	1.53 분 (QC2)
실시예 19-37			H	441.2	1.74 분 (QC2)
실시예 19-38			I	454.6	1.33 분 (QC1)
실시예 19-39			H	455.7	1.29 분 (QC1)
실시예 19-40			D	466.2	2.50 분 (QC2)

[1364]

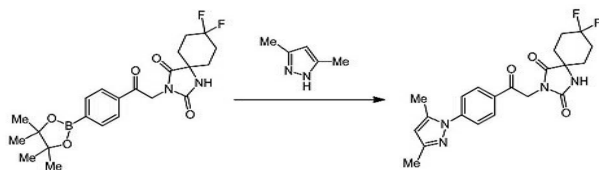
	INT-7-1-A				
---	-----------	---	--	--	--

[1365]

[1366]

실시예 19-41: 3-(2-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1367] [화학식 139]



[1368]

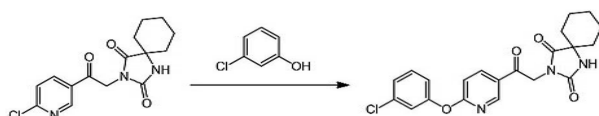
[1369] 피리딘 (1 mL)에 INT-12-1-A (30mg, 0.067mmol), 3,5-디메틸-1H-피라졸 (12.9mg, 0.134mmol) 및 아세트산 구리 (II) (12.2mg, 0.067mmol)를 혼합한 혼합물을 60 °C에서 20시간 동안 교반한다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 2 M HCl 수용액, 물, 소금물로 세정한다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 EtOAc로 용리한 아미노 결합 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 천연 표제화합물을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

[1370] 관측 MS: 417.7

[1371] tR/법: 1.56분/(QC1)

[1372] 실시예 20-1: 3-(2-(6-(3-클로로페녹시)피리딘-3-일)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

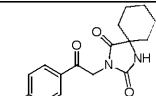
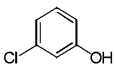
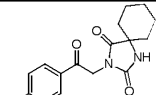
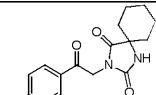
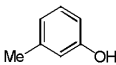
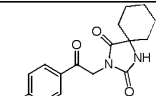
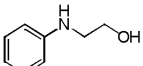
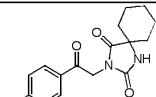
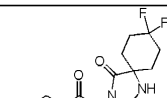
[1373] [화학식 140]

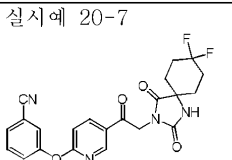
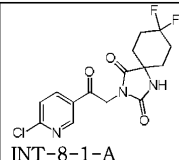
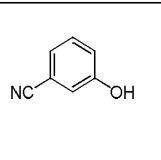
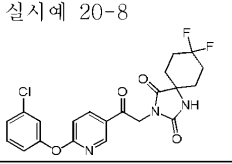
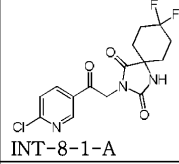
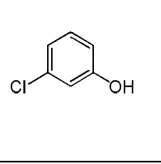
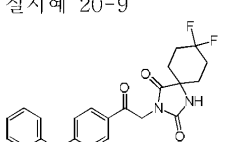
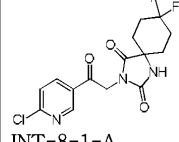
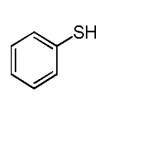


[1374]

[1375] DMSO (1 mL) 내 INT-8-3-A (20mg, 0.062mmol) 용액에 3-클로로페놀 (9.6mg, 0.075mmol) 및 Cs₂CO₃ (61mg, 0.186mmol)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한다. 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 필터케이크를 EtOAc로 세정한다. 여과물과 세정물을 물과 소금물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 헥산 내 10-100% EtOAc로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제를 실시하여 흰색 고체인 표제화합물 (18mg, 70% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

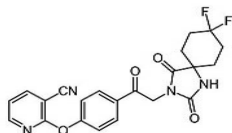
[1376] 하기의 실시예 (20-1~20-9)는 표 36에 기재된 합성 할로젠화물 유도체 및 기존 또는 합성 페놀, 티올 또는 알코올 유도체로부터 실시예 20-1의 수순을 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 36에 기재하였다.

실시예	할로겐화물	페놀 알코올 티올	관측 MS	체류시간/ 법
실시예 20-1	 INT-8-3-A		412.1	1.77 분 (QC1)
실시예 20-2	 INT-8-3-A		379.2	1.37 분 (QC1)
실시예 20-3	 INT-8-3-A		392.2	1.73 분 (QC1)
실시예 20-4	 INT-8-3-A		421.3	2.23 분 (QC2)
실시예 20-5	 INT-8-3-A		412.1	1.72 분 (QC1)
실시예 20-6	 INT-8-1-A		415.2	1.28 분 (QC1)

실시예 20-7				439.2	1.59 분 (QC1)
실시예 20-8				448.2	1.77 분 (QC1)
실시예 20-9				430.2	1.71 분 (QC1)

[1380] 실시예 21-1: 2-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스포로[4.5]테칸-3-일)아세틸)페녹시)니코티노니드릴

[화학식 141]



– 160 –

[1383] DMF (1.5 mL)에 INT-14-1-A (35mg, 0.10mmol), 2-클로로니코티노이트릴 (20mg, 0.145mmol) 및 K_2CO_3 (29mg, 0.207mmol)을 혼합한 혼합물을

[1384] 마이크로파 반응기 (Biotage Initiator) 30분간 140 °C로 조사한다. 반응혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 필터케이크를 EtOAc로 세정한다. 여과물과 세정물을 물과 소금물로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 후 진공 내에서 농축한다. 잔류기를 DCM 내 5-50% EtOAc로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연노란색 무정형고체인 표제화합물 (43mg, 94% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

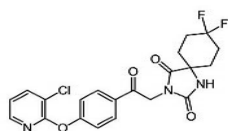
[1385] 관측 MS: 439.3

[1386] tR/범: 1.53분/(QC1)

[1387] 실시예 21-2:

[1388] 3-(2-(4-((3-클로로피리딘-2-일)옥시)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1389] [화합식 142]



[1390]

[1391] 1,4-디옥산 (1.5 mL)에 INT-14-1-A (34mg, 0.101mmol), 2-브로모-3-클로로피리딘 (15mg, 0.078mmol), 2-(디메틸아미노)아세트산 (2.4mg, 0.023mmol), 요오드화구리(I) (4.45mg, 0.023mmol) 및 Cs_2CO_3 (76mg, 0.234mmol)을 혼합한 혼합물에 마이크로파를 170°C에서 1시간 동안 조사한다. 통상적인 절차 후 (물로 급랭, EtOAc로 희석, 셀라이트로 여과, EtOAc로 세정), 잔류기를 DCM 내 0-50% EtOAc로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (10mg, 29% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

[1392] 관측 MS: 448.2

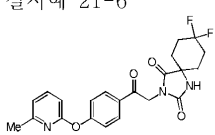
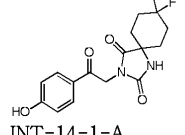
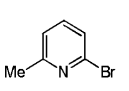
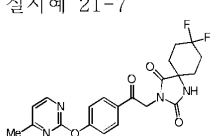
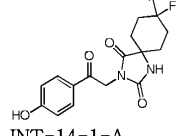
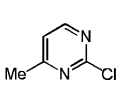
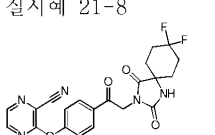
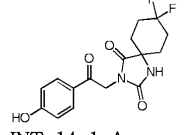
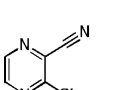
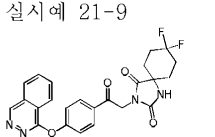
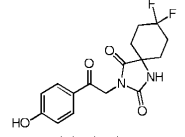
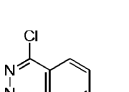
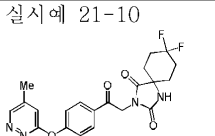
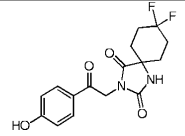
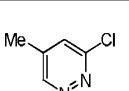
[1393] tR/범: 1.68분/(QC1)

[1394] 하기의 실시예 (21-3~21-10)는 표 37에 기재된 합성 페놀 유도체(INT-14-1-A) 및 기존 또는 합성 할로젠화 유도체로부터 실시예 21-2의 수순을 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 37에 기재하였다.

[1395] 표 37

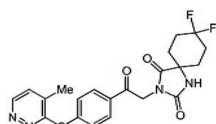
실시예	페놀	할로젠화물	관측 MS	체류시간/범
실시예 21-3			428.3	1.66 분 (QC1)
실시예 21-4			428.3	1.64 분 (QC1)
실시예 21-5			441.3	1.58 분 (QC1)

[1396]

실시예 21-6				430.3	1.64 분 (QC1)
실시예 21-7				431.2	1.45 분 (QC1)
실시예 21-8				442.1	1.54 분 (QC1)
실시예 21-9				467.1	1.53 분 (QC1)
실시예 21-10				431.6	1.41 분 (QC1)

실시예 21-11:

8,8-디플루오로-3-(2-(4-((4-메틸피리다진-3-일)옥시)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온
[화학식 143]



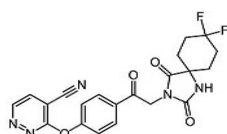
1,4-디옥산 (1.5 mL)에 INT-14-1-A (30mg, 0.089mmol), 3-클로로-4-메틸피리다진 (13.7mg, 0.106mmol), Pd₂(dba)₃ (8.1mg, 0.0089mmol), tBuXPhos (18.8mg, 0.044mmol) 및 K₃PO₄ (56.5mg, 0.266mmol)을 혼합한 혼합물에 마이크로파를 160 °C에서 45분간 조사한다. 통상적인 절차 후 (물로 급랭, EtOAc로 희석, 셀라이트로 여과, EtOAc로 세정), 잔류기를 DCM 내 5-80% EtOAc로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (10mg, 26% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

관측 MS: 431.2

tR/범: 1.43분/(QC1)

실시예 21-12:

3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페녹시)피리다진-4-카르보니트릴
[화학식 144]



표제화합물을 INT-14-1-A (30mg, 0.089mmol) 및 3-클로로피리다진-4-카르보니트릴 (30.9mg, 0.222mmol)로부터

실시에 21-11의 수순을 따라 조제하여 갈색 무정형고체인 생성물 (31mg, 79% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

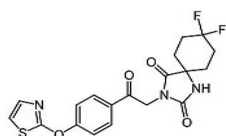
[1410] 관측 MS: 442.2

[1411] tR/법: 1.43분/(QC1)

[1412] 실시예 21-13:

[1413] 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(thiazol-2-일록시)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1414] [화학식 145]



[1415]

[1416] DMF (1.5 mL)에 INT-14-1-A (30mg, 0.089mmol), 2-클로로티아졸 (26.5mg, 0.222mmol), 및 Cs₂CO₃ (87mg, 0.266mmol)을 혼합한 혼합물에 마이크로파를 140 °C에서 0.5시간 동안 조사한다. 통상적인 절차 후 (물로 급랭, EtOAc로 희석, 셀라이트로 여과, EtOAc로 세정), 잔류기를 DCM 내 10-100% EtOAc로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 무정형 고체인 표제화합물 (18mg, 48% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

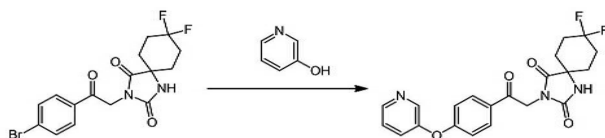
[1417] 관측 MS: 422.1

[1418] tR/법: 1.56분/(QC1)

[1419] 실시예 21-14:

[1420] 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(피리딘-3-일록시)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1421] [화학식 146]



[1422]

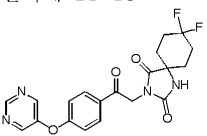
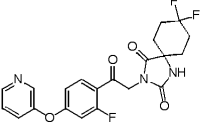
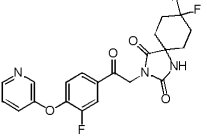
[1423] 표제화합물을 1,4-디옥산 (3 mL) 내의 INT-7-1-A (60mg, 0.15mmol), 피리딘-3-올 (17.1mg, 0.179mmol), *t*-BuXPhos (31.8mg, 0.075mmol), Pd₂(dba)₃ (13.7mg, 0.015mmol) 및 인산칼륨 (95mg, 0.45mmol)으로부터 실시예 21-11의 수순을 따라 조제하여 노란색을 띤 고체인 생성물 (19mg, 30% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

[1424] 관측 MS: 416.4

[1425] tR/법: 1.47분/(QC1)

[1426] 하기의 실시예 (21-15~21-17)는 표 38에 기재된 할로젠화 유도체 (INT-7-1-A, INT-7-18-A 및 INT-7-20-A) 및 기존 페놀 유도체로부터 실시예 21-11의 수순을 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 38에 기재하였다.

[1427] 표 38

실시예	할로겐화물	페놀	관측 MS	체류시간/법
실시예 21-15	 INT-7-1-A		417.4	1.40 분 (QC1)
실시예 21-16	 INT-7-18-A		434.5	1.50 분 (QC1)
실시예 21-17	 INT-7-20-A		434.5	1.49 분 (QC1)

[1428]

[1429]

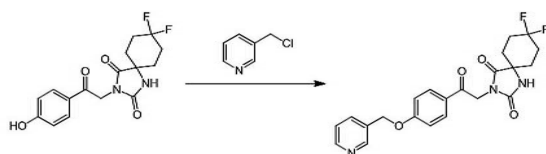
실시예 21-18:

[1430]

8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(피리딘-3-yl메톡시)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1431]

[화학식 147]



[1432]

[1433]

DMF (2 mL) 내 INT-14-1-A (30mg, 0.089mmol) 및 탄산칼륨 (37mg, 0.266mmol)의 용액에 3-(클로로메틸)피리딘 (14mg, 0.089mmol)을 실온에서 첨가한다. 혼합물을 80 °C에서 15시간 동안 교반한다. 여기에 물을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 유기층을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 DCM 내 10-80% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체인 (33mg, 87% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

[1434]

관측 MS: 430.1

[1435]

tR/법: 1.45분/(QC1)

[1436]

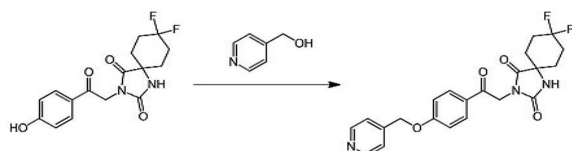
실시예 21-19:

[1437]

8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(피리딘-4-일메톡시)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1438]

[화학식 148]



[1439]

[1440]

THF (2 mL) 내 INT-14-1-A (30mg, 0.089mmol)의 용액에 피리딘-4-일메탄올 (10mg, 0.089mmol), DEAD (2.2 M in 톨루엔solution, 0.060 mL, 0.133mmol) 및 트리페닐포스핀 (35mg, 0.133mmol)을 0 °C에서 첨가한다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응혼합물을 진공내에서 농축한다. 잔류기를 DCM 내 10-100% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 무정형고체인 표제화합물 (44mg, 정량적수율)을 얻는다. 추가적인

정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

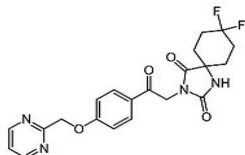
관측 MS: 430.2

tR/법: 1.44분/(QC1)

실시예 21-20:

8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(피리미딘-2-yl)메톡시)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[화학식 149]



표제화합물을 DMF (2 mL) 내의 INT-14-1-A (50mg, 0.148mmol), 2-(클로로메틸)피리미딘 (24mg, 0.148mmol) 및 탄산세슘 (144mg, 0.443mmol)으로부터 실시예 21-17의 수순을 따라 조제하여 무색무정형 고체인 생성물 (28mg, 44% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

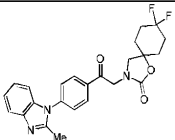
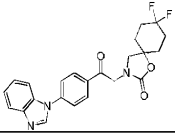
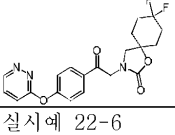
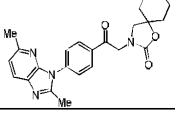
관측 MS: 431.2

tR/법: 1.34분/(QC1)

하기의 실시예 (22-1~22-6)는 표 39에 기재된 합성 알코올 유도체 (INT-11-1-A ~INT-11-6-A)로부터 중간체 9-2-A의 3단계의 수순을 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 39에 기재하였다.

표 39

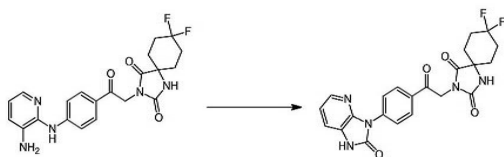
실시예	알코올	관측 MS	체류시간/법
실시예 22-1 	INT-11-1-A 	425.2	1.47 분 (QC1)
실시예 22-2 	INT-11-2-A 	439.2	1.42 분 (QC1)
실시예 22-3 		438.4	1.56 분 (QC1)

	INT-11-3-A		
실시예 22-4 	INT-11-4-A	424.4	1.56 분 (QC1)
실시예 22-5 	INT-11-5-A	404.1	1.41 분 (QC1)
실시예 22-6 	INT-11-6-A	455.2	1.50 분 (QC1)

실시예 23-1:

8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(2-옥소-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-3(2H)-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[화학식 150]



THF (1.5 mL) 내 INT-15-1-A (40mg, 0.093mmol)의 교반용액에 CDI (38mg, 0.233mmol) 및 피리딘 (18mg, 0.233mmol)을 첨가한다. 혼합물을 65 °C에서 4시간 동안 교반한다. 냉각한 후, 반응혼합물을 물로 급랭하고 EtOAc로 추출한다. 조합 유기층을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 DCM 내 10-100% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (10g) 컬럼 크로마토그래피 (Biotage)로 정제하여 무정형 고체인 표제화합물 (27mg, 64% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시하여 표제화합물(6.1 mg)을 얻는다.

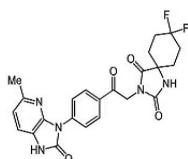
관측 MS: 454.4

tR/범: 1.34분/(QC1)

실시예 23-2:

8,8-디플루오로-3-(2-(4-(5-메틸-2-옥소-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-3(2H)-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[화학식 151]



표제화합물을 THF (3 mL) 내의 INT-15-2-A (80mg, 0.18mmol), CDI (73.1mg, 0.451mmol) 및 피리딘 (36 microL, 0.451mmol)으로부터 실시예 23-1의 수순을 따라 조제하여 어두운 노란색 고체인 생성물 (75mg, 89% 수율)을 얻

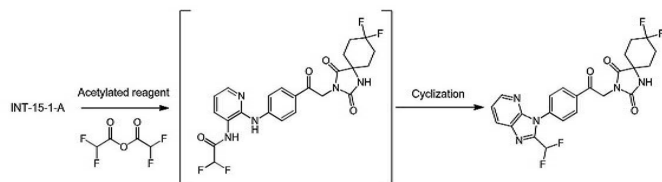
는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

[1466] 관측 MS: 470.4

[1467] tR/범: 1.42분/(QC1)

[1468] 실시예 24-1: 3-(2-(4-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1469] [화합식 152]



[1470] THF (3 mL) 내 INT-15-1-A (50.0mg, 0.116mmol) 및 트리에틸아민 (40 microL, 0.282mmol)의 교반용액에 2,2-디플루오로무수 아세트산 (24, 5mg, 0.141mmol)을 대기온도에서 첨가한다. 실온에서 5시간이 경과한 후, 용제를 진공 내에서 증발시켜 주황색 오일인 원생성물 (~ 0.116mmol)을 얻어 아세트산 (3 mL)에 용해시킨다. 혼합물을 100 °C에서 16시간 동안 가열한다. 용제를 제거한 후, 잔류기를 포화 중탄산나트륨 용액로 pH > 10이 되도록 염기성화하고 아세트산에틸 (2회)로 추출한다. 조합 용액을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 원생성물 (주황색 오일, 146.4 mg)을 얻는다. 해당 원생성물을 DCM 내의 5-60% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (10g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 주황색 고체인 표제화합물 (36.8mg, 65% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

[1472] 관측 MS: 490.1

[1473] tR/범: 2.05분/(QC2)

[1474] 하기의 실시예 (24-2~24-5)는 표 40에 기재된 INT-15-1-A 및 INT-15-2-A로부터 실시예 24-1의 수순을 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 40에 기재하였다.

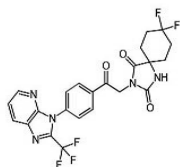
[1475] 표 40

실시예	출발물질	아세틸화 시약	관측 MS	체류시간/범
실시예 24-2	 INT-15-1-A		468.2	1.44 분 (QC1)
실시예 24-3	 INT-15-1-A		480.2	1.49 분 (QC1)
실시예 24-4	 INT-15-1-A		484.5	1.40 분 (QC1)
실시예 24-5	 INT-15-2-A		504.4	1.57 분 (QC1)

[1477] 실시예 24-6:

[1478] 8,8-디플루오로-3-(2-옥소-2-(4-(2-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1479] [화학식 153]



[1480]

[1481] INT-15-1-A (50mg, 0.116mmol)의 혼합물을 트리플루오로아세트산 (1 mL)에 용해시켜 반응물을 70 °C에서 18시간 동안 교반한다. 용제를 제거한 후, 트리에틸아민을 첨가하고 혼합물을 70 °C에서 2시간 동안 교반한다. 용제를 제거한 후, 잔여생성물을 DCM 내의 10-90% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (10g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 주황색 고체인 표제화합물 (53mg, 90% 수율; 화학적순도 40%)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

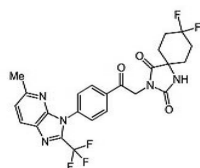
[1482] 관측 MS: 508.6

[1483] tR/범: 1.58분/(QC1)

[1484] 실시예 24-7:

[1485] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(5-메틸-2-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1486] [화학식 154]



[1487]

[1488] 트리플루오로아세트산 (1 mL)에 INT-15-2-A (50mg, 0.113mmol)을 혼합한 혼합물(현탁액)에 마이크로파를 100 °C에서 30분간 조사한다. 실시예 24-6의 수순을 따라 반응물의 처리를 실시하여 주황색 고체인 표제화합물 (58mg, 99% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

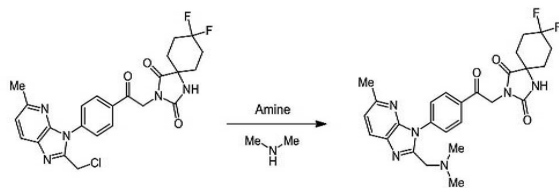
[1489] 관측 MS: 522.7

[1490] tR/범: 1.67분/(QC1)

[1491] 실시예 25-1:

[1492] 3-(2-(4-(2-((디메틸아미노)메틸)-5-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1493] [화학식 155]



[1494]

[1495] THF (1.5 mL)에 INT-17-1-A (30mg, 0.06mmol), THF 용액 내 2 M 디메틸아민 (90 microL, 0.18mmol) 및 탄산칼륨 (41.3mg, 0.299mmol)을 혼합한 혼합물을 45 °C에서 10시간 동안 가열한다. 셀라이트 패드로 여과한 후, 필터

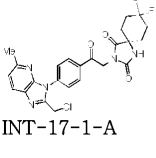
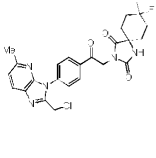
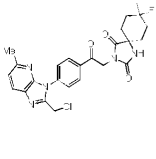
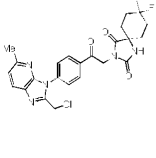
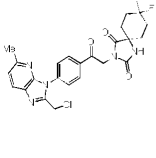
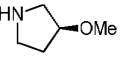
케이크를 THF로 세정한다. 여과물과 세정물을 질소류에서 농축하여 주황색 오일인 표제화합물 (35.1 mg)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

[1496] 관측 MS: 511.7

[1497] tR/법: 1.48분/(QC1)

[1498] 하기의 실시예 (25-2~25-6)는 표 41에 기재된 INT-17-1-A 및 대응 아민으로부터 실시예 25-1의 수순을 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 41에 기재하였다.

[1499] 표 41

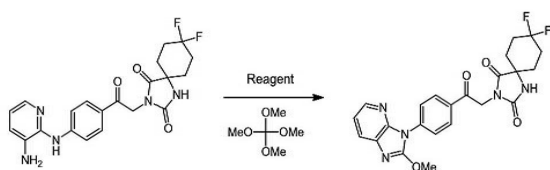
실시예	출발물질	아민	관측 MS	체류시간/법
실시예 25-2	 INT-17-1-A		537.8	1.56 분 (QC1)
실시예 25-3	 INT-17-1-A		551.8	1.69 분 (QC1)
실시예 25-4	 INT-17-1-A		523.8	1.43 분 (QC1)
실시예 25-5	 INT-17-1-A		553.8	1.46 분 (QC1)
실시예 25-6	 INT-17-1-A		567.8	1.51 분 (QC1)

[1500]

[1501] 실시예 26-1:

[1502] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-메톡시-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1503] [화학식 156]



[1504]

[1505] THF (1.5 mL)에 INT-15-1-A (50mg, 0.116mmol), 테트라메톡시메탄 (0.16 mL, 1.199mmol) 및 아세트산 (15 microL)을 혼합한 혼합물을 85 °C에서 18시간 동안 가열한다. 용제를 제거한 후, 잔류기(갈색 오일)를 DCM 내의 5-70% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (10g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 보라색을 띤 고체인 표제화합물

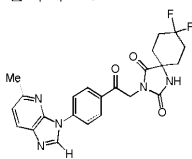
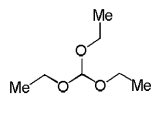
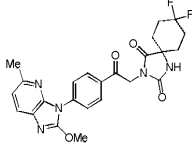
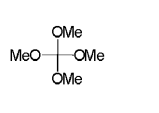
(43mg, 78% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

[1506] 관측 MS: 470.2

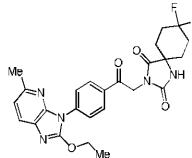
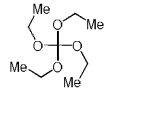
[1507] tR/범: 2.02분/(QC2)

[1508] 하기의 실시예 (26-2~26-4)는 표 42에 기재된 INT-15-2-A로부터 실시예 26-1의 수순을 따라 조제한다. 실시예 26-2는 AcOH 대신 p-TsOH (0.3 eq.)를 사용하는 조건으로 실시한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 42에 기재하였다.

[1509] 표 42

실시예	출발물질	시약	관측 MS	체류시간/범
실시예 26-2	 INT-15-2-A		454.3	1.51 분 (QC1)
실시예 26-3	 INT-15-2-A		484.4	1.57 분 (QC1)

[1510]

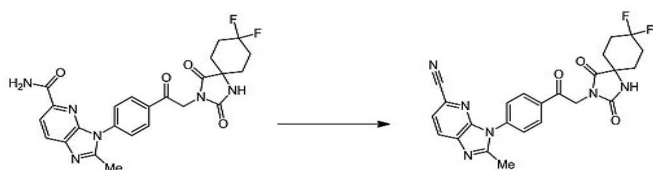
실시예 26-4	 INT-15-2-A		498.6	1.63 분 (QC1)
----------	---	---	-------	--------------

[1511]

[1512] 실시예 27-1:

[1513] 3-(4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)-2-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-카르보닐트릴

[1514] [화합식 157]



[1515]

[1516] 옥시염화인(V) (32 mL)에 실시예 5-29 (660mg, 1.33mmol)을 혼합한 혼합물 (현탁액)에 마이크로파를 120 °C에서 30분간 조사한다. 용제를 진공 내에서 증발시켜 잔여생성물을 얻고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 pH >10이 되도록 염기성화하여 아세트산에틸로 추출한다 (2회). 조합 용액을 물과 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 원생성물을 얻는다. 해당 원생성물을 EtOAc만으로 용리한 실리카겔 (100g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원생성물 (고체)을 얻는다. 생성물을 미량의 AcOEt 및 과다량의 헥산으로 분쇄하여 흰색 고체인 표제화합물 (324mg, 51% 수율)을 얻는다.

[1517] MS (ESI) m/z: 479.3 (M+H)⁺.

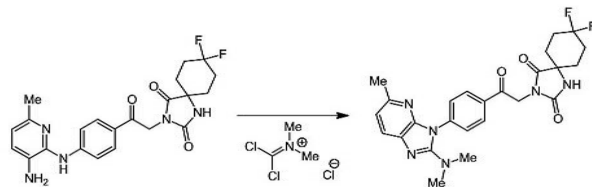
[1518] 검정 샘플 (assay sample)의 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

[1519] 관측 MS: 479.2

[1520] tR/범: 1.96분/(QC2)

[1521] 실시예 28-1: 3-(2-(4-(2-(디메틸아미노)-5-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1522] [화학식 158]



[1523]

[1524] 1,2-디클로로에탄 (3 mL)에 INT-15-2-A (50mg, 0.113mmol), (디클로로메탄)디메틸리미늄 클로리드 (43mg, 0.338mmol) 및 트리에틸아민 (22 microL, 0.451mmol)을 혼합한 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 가열한다. 혼합물을 메탄올로 급랭하고 용제를 진공 내에서 증발시킨다. 잔류기를 DCM (50 mL)에 용해시키고 유기용액을 물과 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 원생성물 (질은 갈색 오일)을 얻는다. 해당 원생성물을 DCM 내의 20-100% 아세트산에틸로 용리한 실리카겔 (10g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연노란색 박막인 표제화합물 (14.2mg, 20% 수율, 화학적순도 80%)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

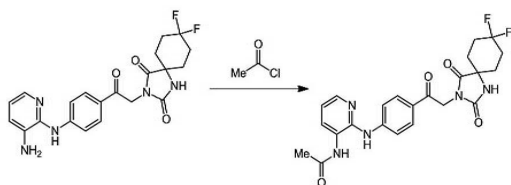
[1525] 관측 MS: 497.8

[1526] tR/범: 1.51분/(QC1)

[1527] 실시예 28-2:

[1528] N-(2-((4-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)아세틸)페닐)아미노)피리딘-3-일)아세트아미드

[1529] [화학식 159]



[1530]

[1531] THF (3 mL) 내 INT-15-1-A (50mg, 0.116mmol) 및 트리에틸아민 (40.6 microL, 0.291mmol)의 교반용액에 실온에서 주사기로 염화아세틸 (13.2mg, 0.169mmol)을 첨가한다. 실온에서 45분이 경과한 후, 혼합물을 물로 급랭하고 아세트산에틸로 추출한다. 조합 유기용액을 소금물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축하여 원생성물을 얻는다. 해당 원생성물을 아세트산에틸만으로 용리한 실리카겔 (10g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황갈색을 띤 고체인 표제화합물 (34.4mg, 62% 수율)을 얻는다.

[1532] ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): delta 9.56 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.82-7.72 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.25-1.75 (m, 11H, delta 2.12 (s, 3H)을 포함).

[1533] MS (ESI) m/z: 472.2 (M+H)⁺.

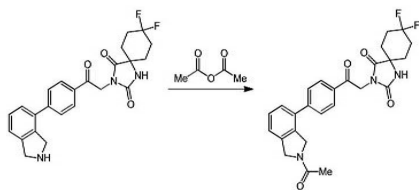
[1534] 검정 샘플의 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

[1535] 관측 MS: 472.7

[1536] tR/범: 1.35분/(QC1)

[1537] 실시예 28-3: 3-(2-(4-(2-아세틸이소인돌린-4-일)페닐)-2-옥소에틸)-8,8-디플루오로-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1538] [화학식 160]



[1539]

[1540] DCM (2 mL) 내 실시예 6-115 (32mg, 0.073mmol)의 용액에 실온에서 무수 아세트산 (0.021 mL, 0.218mmol) 및 TEA (0.030 mL, 0.218mmol)를 첨가한다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 급랭하고 DCM로 추출한다. 유기용액을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 50-100% EtOAc의 구배(gradient), 이어서 EtOAc 내 0-5% MeOH로 용리한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제를 실시하여 연보라색 고체인 표제화합물 (27mg, 77% 수율)을 얻는다.

[1541] ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): delta 8.10-8.06 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.49-7.27 (m, 3H), 6.67 (br s, 1H), 5.00-4.93 (m, 2H), 4.93-4.80 (m, 4H), 2.50-1.90 (m, 11H).

[1542] MS (ESI) m/z: 482.0 (M+H)⁺.

[1543] 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

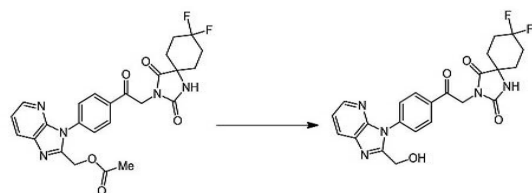
[1544] 관측 MS: 482.3

[1545] tR/법: 1.51분/(QC1)

[1546] 실시예 28-4:

[1547] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-(히드록시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1548] [화학식 161]



[1549]

[1550] 메탄올 (3 mL)에 INT-17-2-A (52mg, 0.102mmol) 및 탄산칼륨 (42mg, 0.305mmol)을 혼합한 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 셀라이트 패드로 여과한 후, 여과물과 세정물을 진공내에서 농축한다. 잔류기를 MeOH 1mL로 컨디셔닝하고 MeOH 5mL로 행군 후 1M NH₃/MeOH 5mL로 용리한 SCX 카트리지(Varian Bond Elute, 1 g/6 mL)에 채운다. 휘발성물질을 질소류로 제거하여 표제화합물 (21mg, 44% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

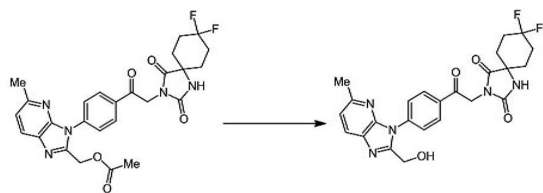
[1551] 관측 MS: 470.3

[1552] tR/법: 1.27분/(QC1)

[1553] 실시예 28-5:

[1554] 8,8-디플루오로-3-(2-(4-(2-(히드록시메틸)-5-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)페닐)-2-옥소에틸)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[1555] [화학식 162]



[1556]

[1557] 표제화합물을 메탄올 (4 mL) 내의 INT-17-3-A (75.9mg, 0.144mmol) 및 탄산칼륨 (60mg, 0.433mmol)으로부터 실시예 28-4의 수순을 따라 제조하여 흰색 고체인 생성물(29mg, 41% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다.

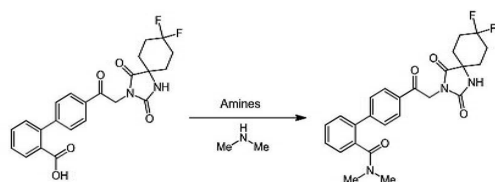
[1558] 관측 MS: 484.6

[1559] tR/법: 1.33분/(QC1)

[1560] 실시예 29-1:

[1561] 4'-(2-(8,8-디플루오로-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]테칸-3-일)아세틸)-N,N-디메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드

[1562] [화학식 163]



[1563]

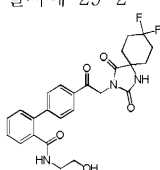
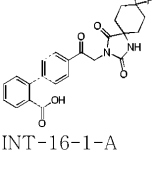
[1564] DMF (1 mL) 내 INT-16-1-A (20mg, 0.045mmol), N,N,N',N'-테트라메틸-O-(벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU) (34mg, 0.090mmol) 및 TEA (0.025 mL, 0.181 mmol)의 교반용액에 실온에서 THF (0.2 mL) 내의 10% 디메틸아민을 첨가한다. 50 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (4 mL)로 희석하고 물 (4 mL x2)로 세정한다. 유기유분을 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 후 진공내에서 농축한다. 잔류기를 아세트산 에틸로 용리한 아미노 결합 실리카겔 (1g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연노란색 겔인 표제화합물 (20mg, 94% 수율)을 얻는다. 추가적인 정제를 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시하여 표제화합물 (12.7 mg)을 얻는다.

[1565] 관측 MS: 470.7

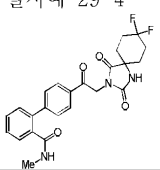
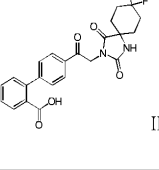
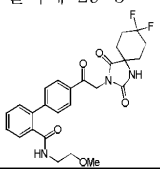
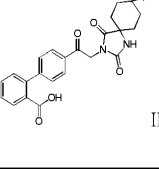
[1566] tR/법: 1.49분/(QC1)

[1567] 하기의 실시예 (29-2~29-7)는 표 43에 기재된 INT-16-1-A /INT-16-2-A 및 대응아민으로부터 실시예 29-1의 수순을 따라 조제한다. 추가적인 정제는 예비 LC-MS계를 이용하여 일반적인 방식으로 실시한다. HPLC-QC법에 따른 관측 MS 및 체류시간을 표 43에 기재하였다.

[1568] 표 43

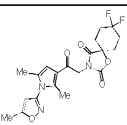
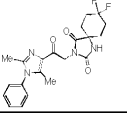
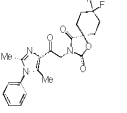
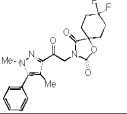
실시예	출발물질	아민	관측 MS	체류시간/범
실시예 29-2	 INT-16-1-A	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	486.8	1.32 분 (QC1)
실시예 29-3	 INT-16-2-A	Me_2NH	509.8	1.55 분 (QC1)

[1569]

실시예 29-4	 INT-16-1-A	Me-NH_2	456.7	1.40 분 (QC1)
실시예 29-5	 INT-16-1-A	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$	500.8	1.44 분 (QC1)
실시예 29-6	 INT-16-2-A	H_2N	481.8	1.47 분 (QC1)
실시예 29-7	 INT-16-2-A	Me-NH_2	495.8	1.52 분 (QC1)

[1570]

[1571] 표 44

실시예	구조	¹ H-NMR Data
실시예 1-2		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 6.70 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.30-1.95 (m, 8H).
실시예 2-2		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 8.94 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.47-7.44 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11-1.80 (m, 8H).
실시예 2-3		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 7.68-7.57 (m, 3H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.30-2.00 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (m, 3H).
실시예 4-10		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 7.62-7.42 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.30-2.00 (m, 11H).

[1572]

실시예 5-6		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.03 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.27-1.75 (m, 8H).
실시예 5-8		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.06 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.18-1.87 (m, 8H).
실시예 5-9		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.12 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.35-8.25 (m, 5H), 7.46 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.19-1.83 (m, 8H).
실시예 5-10		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.06 (s, 1H), 8.30-8.25 (m, 3H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.19-1.83 (m, 8H).
실시예 5-15		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.06 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 4H), 5.61 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.65 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.19-1.76 (m, 8H).
실시예 5-17		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.01 (s, 1H), 8.26-8.19 (m, 1H), 8.15-8.06 (m, 2H), 7.98-7.87 (m, 1H), 7.35-7.12 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 2.26-1.75 (m, 8H).
실시예 5-20		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.03 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 2H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.18-1.82 (m, 8H).
실시예 5-22		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.08 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.17-1.86 (m, 8H).
실시예 5-27		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.05 (br.s, 1H), 8.33-8.24 (m, 2H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.54-2.46 (m, 6H, overlapped with DMSO peak), 2.30-1.75 (m, 8H).
실시예 6-3		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 4H), 7.00 (br s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.48-2.18 (m, 4H), 2.11-1.88 (m, 4H).
실시예 6-6		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.03 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.58 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.26-1.79 (m, 8H).
실시예 6-9		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.03 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.29-1.78 (m, 8H).

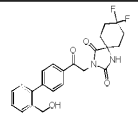
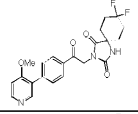
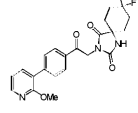
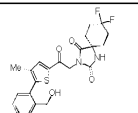
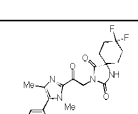
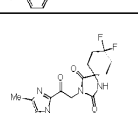
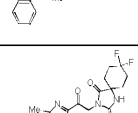
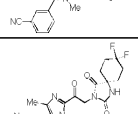
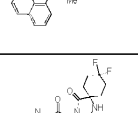
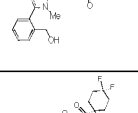
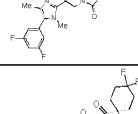
[1573]

실시예 6-10		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.03 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.69-7.60 (m, 3H), 5.84 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.26-1.78 (m, 8H).
실시예 6-11		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.55-8.51 (m, 2H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.99 (br s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.48-2.19 (m, 4H), 2.12-1.89 (m, 4H).
실시예 6-14		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26-1.78 (m, 8H).
실시예 6-15		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.78 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.5-2.2 (m, 4H), 2.1-1.9 (m, 4H).
실시예 6-16		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.29-1.78 (m, 8H).
실시예 6-17		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.17 (dd, J = 5.3, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73-7.66 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 7.3, 5.3 Hz, 1H), 6.55 (br s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.57-4.52 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.51-2.18 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 4H).
실시예 6-22		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.64 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 6.23 (br s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.52-2.19 (m, 4H), 2.11-1.90 (m, 4H).
실시예 6-26		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.06-7.92 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.51-2.19 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 4H).
실시예 6-27		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.58 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 11.2, 7.9 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.51-2.19 (m, 4H), 2.12-1.89 (m, 4H). -NH 미관측.
실시예 6-28		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.90 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.52 (br s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.52-2.19 (m, 4H), 2.11-1.90 (m, 4H).
실시예 6-43		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 9.03 (br.s, 1H), 8.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.30-1.75 (m, 8H).

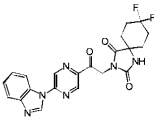
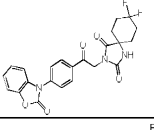
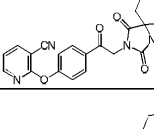
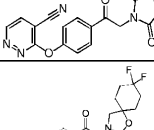
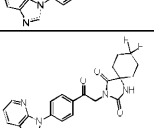
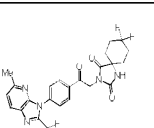
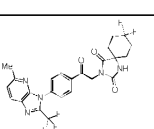
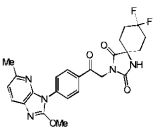
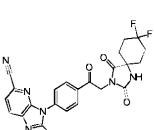
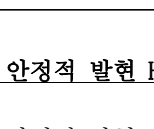
[1574]

실시예 6-44		^1H -NMR (270 MHz, DMSO- d_6): delta 9.38 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.05-7.95 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 2.28-1.80 (m, 8H).
실시예 6-87		^1H -NMR (270 MHz, DMSO- d_6): delta 9.03 (br.s, 1H), 9.01-8.96 (m, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.74-7.65 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.25-1.75 (m, 8H).
실시예 6-97		^1H -NMR (270 MHz, DMSO- d_6): delta 9.03 (br.s, 1H), 8.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.24-8.12 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.25-1.75 (m, 8H).
실시예 6-98		^1H -NMR (270 MHz, DMSO- d_6): delta 9.18 (br.s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.00-8.90 (m, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.30-1.75 (m, 8H).
실시예 7-10		^1H -NMR (270 MHz, CDCl $_3$): delta 8.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.96 (br s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.83 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.04-1.37 (m, 10H).
실시예 8-7		^1H -NMR (270 MHz, DMSO- d_6): delta 9.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 9.04 (br.s, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.80-7.60 (m, 3H), 4.89 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.25-1.70 (m, 8H).
실시예 9-13		^1H -NMR (270 MHz, DMSO- d_6): delta 9.36 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.98 (dd, J = 4.0, 1.9 Hz, 1H), 8.53-8.46 (m, 2H), 8.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.19-1.88 (m, 8H).
실시예 10-1		^1H -NMR (270 MHz, DMSO- d_6): delta 9.04 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.3, 4.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.29-1.79 (m, 8H).
실시예 12-1		^1H -NMR (270 MHz, CDCl $_3$): delta 9.32 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 1H), 6.47 (br.s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.55-1.90 (m, 8H), 1.59 (s, 3H).
실시예 12-3		^1H -NMR (270 MHz, CDCl $_3$): delta 9.24 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.63-7.50 (m, 3H), 7.08 (br s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.74 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.50-2.18 (m, 4H), 2.13-1.91 (m, 4H).
실시예 12-5		^1H -NMR (270 MHz, CDCl $_3$): delta 9.30 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.27 (br s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.55-2.19 (m, 4H), 2.12-1.89 (m, 4H).

[1575]

실시예 13-34		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.02 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.41 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.18-1.82 (m, 8H).
실시예 13-39		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.42-1.86 (m, 8H).
실시예 13-45		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.22 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.3, 4.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.50-2.18 (m, 4H), 2.11-1.88 (m, 4H). -NH 미관측.
실시예 14-4		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.22 (br s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.51-1.88 (m, 8H), 1.67 (t, J = 5.9 Hz, 1H).
실시예 17-6		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.53-7.43 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.35 (br s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.51-2.18 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.10-1.88 (m, 4H).
실시예 17-7		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.55-7.45 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.53-2.18 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.10-1.88 (m, 4H). -NH 미관측.
실시예 17-8		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.76 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.55 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.62 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.50-2.16 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.11-1.88 (m, 4H).
실시예 17-9		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 8.89 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.52-2.20 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.10-1.92 (m, 4H). -NH 미관측.
실시예 17-10		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.9, 7.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.9, 7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.44 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.50-2.15 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.08-1.80 (m, 4H). -OH 미관측.
실시예 17-11		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 6.99-6.89 (m, 1H), 6.89-6.79 (m, 2H), 6.40 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.50-2.17 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.11-1.88 (m, 4H).
실시예 19-21		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): delta 9.04 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13-7.00 (m, 2H), 6.90 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.18-1.87 (m, 8H).

[1576]

실시예 19-24		¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): delta 9.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.41 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.55-2.21 (m, 4H), 2.09-1.91 (m, 4H). -NH 미관측.
실시예 19-30		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO-d ₆): delta 9.05 (br. s, 1H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 2.25-1.80 (m, 8H).
실시예 21-1		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO-d ₆): delta 9.03 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 8.42-8.41 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.18-1.86 (m, 8H).
실시예 21-12		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO-d ₆): delta 9.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 9.01 (br.s, 1H), 8.41 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 2.25-1.75 (m, 8H).
실시예 22-1		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO-d ₆): delta 9.11 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.33-8.21 (m, 5H), 7.48-7.43 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.10-1.91 (m, 8H).
실시예 23-1		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- d ₆): delta 11.6 (br. s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.10-7.96 (m, 3H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.30-1.78 (m, 8H).
실시예 24-5		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- d ₆): delta 9.06 (br.s, 1H), 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 52.1 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.30-1.75 (m, 8H).
실시예 24-7		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- d ₆): delta 9.05 (br.s, 1H), 8.35-8.25 (m, 3H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.30-1.75 (m, 8H).
실시예 26-3		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- d ₆): delta 9.03 (br.s, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.30-1.75 (m, 8H).
실시예 27-1		¹ H-NMR (270 MHz, DMSO- d ₆): delta 9.04 (br.s, 1H), 8.35-8.26 (m, 3H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.30-1.75 (m, 8H).

[1577]

[1578] **인간 TRPM8 안정적 발현 HEK293 세포 내 멘톨 유발성 Ca²⁺ 유입의 측정**

[1579] 인간 TRPM8 안정적 발현 HEK293 세포를 이용한 세포 기반 Ca²⁺ 유입 검정을 통해 화합물의 활성을 특정한다.

[1580] 인간 TRPM8 안정적 발현 HEK293세포를 5% CO₂ 가습배양기와 T175 플라스크, 온도 37° C에서 균집률(confluence)이 약 80%가 될 때까지 성장시킨다. 배지조성물은 Dulbecco의 Modified Eagle Medium (고포도당), 10% 소 태 아 혈청 (FCS), 100 단위/ML의 페니실린, 100마이크로그램/mL의 스트렙토마이신 및 600마이크로그램/mL의 제네티 신으로 구성된다. 검정보다 24시간 앞서, 세포를 폴리-D-리신으로 코팅한 384 웰 플레이트 (BD FALCON)에 배지 내 1웰당 세포 30,000개의 밀도로 파종하고 5% CO₂, 37° C에서 하룻밤 동안 성장시켰다. 검정 실시 당일, 성장 한 배지를 제거하고 1시간 동안 실온에서 검정용 완충액(assay buffer)(Hank's balanced salt solution (HBSS), 19.4 mM HEPES pH7.4, 2.5 mM Probenecid)에 용해시킨 0.5 microM Fluo4-AM (Molecular Probes) 및 0.005% Pluronic F-127과 함께 세포를 도입한다. 검정용 완충액으로 세정한 다음, 세포를 다양한 농도의 화합물 과 5분간 예비배양(preincubate)한다. 30 microM 멘톨의 첨가에 의한 세포 간 칼슘농도의 변화를 Hamamatsu

Photonics Functional Drug Screening System (FDSS)을 이용한 세포촬영기술(cell imaging technology)로 모니터링한다.

[1581] 본 발명의 화합물의 IC₅₀값은 11점 투여량반응(11-point dose-response) 연구로 판정하였다. 각 데이터 포인트당 이중 웰(duplicate well)의 평균을 사용하여 곡선을 그린다. 마지막으로 XLfit (ID Business Solutions Ltd.)로 판정한 최적합 투여량 곡선(best-fit dose curve)으로 IC₅₀값을 산출한다.

[1582] 검정 대상 화합물은 상기의 검정에서 모두 TRPM8에 대하여 약 3 microM 미만의 IC₅₀값을 나타내었다. 바람직한 화합물은 상기의 검정에서 TRPM8에 대하여 약 500nM 미만의 IC₅₀값을 나타내었다. 보다 바람직한 화합물은 상기의 검정에서 TRPM8에 대하여 약 100nM 미만의 IC₅₀값을 나타내었다. 가장 바람직한 화합물은 상기의 검정에서 TRPM8에 대하여 약 10nM 미만의 IC₅₀값을 나타내었다.

[1583] TRPM8에 대하여 <500nM의 IC₅₀값을 가지는 화합물은 다음과 같다.

[1584] 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-13, 1-14, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-13, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 3-21, 3-22, 3-23, 3-24, 3-25, 3-26, 3-27, 3-28, 3-29, 4-1, 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-12, 5-1, 5-2, 5-3, 5-4, 5-5, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 5-12, 5-13, 5-14, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 5-21, 5-22, 5-23, 5-24, 5-25, 5-26, 5-27, 5-28, 5-30, 5-31, 5-32, 5-33, 5-39, 5-40, 5-41, 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-13, 6-14, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18, 6-19, 6-20, 6-21, 6-22, 6-23, 6-24, 6-25, 6-26, 6-27, 6-28, 6-29, 6-30, 6-31, 6-32, 6-33, 6-34, 6-35, 6-36, 6-37, 6-38, 6-39, 6-40, 6-41, 6-42, 6-43, 6-44, 6-45, 6-46, 6-47, 6-48, 6-49, 6-50, 6-51, 6-52, 6-53, 6-54, 6-55, 6-56, 6-57, 6-58, 6-59, 6-62, 6-63, 6-64, 6-65, 6-67, 6-68, 6-69, 6-71, 6-72, 6-76, 6-78, 6-80, 6-81, 6-82, 6-84, 6-85, 6-87, 6-90, 6-92, 6-93, 6-95, 6-96, 6-97, 6-98, 6-99, 6-100, 6-102, 6-104, 6-106, 6-108, 6-110, 6-113, 6-114, 6-116, 6-117, 6-119, 6-120, 6-122, 7-1, 7-2, 7-3, 7-4, 7-5, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 7-20, 7-21, 7-22, 7-23, 7-24, 7-25, 7-26, 8-1, 8-2, 8-3, 8-4, 8-5, 8-6, 8-7, 8-8, 8-9, 9-1, 9-2, 9-3, 9-4, 9-5, 9-6, 9-7, 9-8, 9-9, 9-10, 9-11, 9-12, 9-13, 9-14, 9-15, 9-16, 9-17, 9-18, 9-19, 9-20, 9-21, 9-22, 9-23, 9-24, 9-25, 9-26, 9-27, 10-1, 10-2, 11-1, 11-2, 12-1, 12-2, 12-3, 12-4, 12-5, 12-6, 12-7, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-12, 13-13, 13-14, 13-15, 13-16, 13-17, 13-18, 13-19, 13-20, 13-21, 13-22, 13-23, 13-24, 13-25, 13-26, 13-27, 13-28, 13-29, 13-30, 13-31, 13-32, 13-33, 13-34, 13-35, 13-36, 13-37, 13-38, 13-39, 13-40, 13-41, 13-42, 13-43, 13-44, 13-45, 13-46, 13-47, 13-48, 13-49, 13-50, 13-51, 13-52, 13-53, 13-54, 13-55, 13-56, 13-57, 13-68, 13-69, 13-71, 13-72, 14-1, 14-2, 14-3, 14-4, 14-5, 14-6, 14-7, 14-8, 14-9, 14-10, 14-11, 14-12, 14-13, 14-14, 14-15, 14-16, 14-17, 14-18, 14-19, 14-20, 14-21, 15-1, 15-2, 15-3, 15-4, 15-5, 15-6, 15-7, 15-8, 15-9, 15-10, 15-11, 15-12, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-12, 16-13, 16-14, 16-15, 16-16, 16-17, 16-18, 16-19, 16-20, 16-21, 16-22, 16-23, 16-24, 16-25, 16-26, 16-27, 16-28, 16-29, 16-30, 16-31, 16-32, 16-33, 16-34, 16-35, 16-36, 17-1, 17-2, 17-3, 17-4, 17-5, 17-6, 17-7, 17-8, 17-9, 17-10, 17-11, 17-12, 17-13, 17-14, 17-15, 18-1, 18-2, 18-3, 18-4, 18-5, 18-6, 18-7, 18-8, 18-9, 18-10, 18-11, 18-12, 18-13, 19-1, 19-2, 19-3, 19-4, 19-5, 19-6, 19-7, 19-8, 19-9, 19-10, 19-11, 19-12, 19-13, 19-14, 19-15, 19-16, 19-17, 19-18, 19-19, 19-20, 19-21, 19-22, 19-23, 19-24, 19-25, 19-26, 19-27, 19-30, 19-33, 19-34, 19-35, 19-37, 19-39, 20-1, 20-2, 20-3, 20-4, 20-5, 20-6, 20-7, 20-8, 20-9, 21-1, 21-2, 21-3, 21-4, 21-5, 21-6, 21-7, 21-8, 21-11, 21-12, 21-13, 21-14, 21-15, 21-16, 21-17, 22-1, 22-2, 22-3, 22-4, 22-6, 23-1, 23-2, 24-1, 24-2, 24-3, 24-4, 24-5, 24-6, 24-7, 25-3, 25-4, 26-1, 26-2, 26-3, 26-4, 27-1, 28-4, 28-5.

[1585] TRPM8에 대하여 <100nM의 IC₅₀값을 가지는 화합물은 다음과 같다.

[1586] 1-1, 1-2, 1-3, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-13, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 4-1, 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-10, 5-1, 5-2, 5-3, 5-5, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 5-12, 5-13, 5-14, 5-15, 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 5-22, 5-25, 5-26, 5-27, 5-28, 5-30, 5-31, 5-32, 5-33, 5-39, 5-41, 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-

7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-13, 6-14, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18, 6-19, 6-20, 6-21, 6-22, 6-23, 6-24, 6-25, 6-26, 6-27, 6-28, 6-29, 6-30, 6-31, 6-32, 6-33, 6-34, 6-35, 6-36, 6-37, 6-38, 6-39, 6-40, 6-41, 6-43, 6-44, 6-45, 6-54, 6-55, 6-57, 6-58, 6-63, 6-67, 6-68, 6-76, 6-81, 6-84, 6-87, 6-92, 6-97, 6-98, 6-106, 6-108, 6-114, 6-116, 6-122, 7-1, 7-2, 7-3, 7-4, 7-5, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-14, 7-21, 7-22, 7-24, 7-25, 7-26, 8-1, 8-2, 8-3, 8-4, 8-5, 8-7, 8-8, 8-9, 9-1, 9-2, 9-3, 9-4, 9-5, 9-6, 9-7, 9-8, 9-9, 9-10, 9-11, 9-12, 9-13, 9-14, 9-15, 9-16, 9-17, 9-18, 9-19, 9-20, 9-21, 9-22, 9-23, 9-24, 9-25, 10-1, 10-2, 11-1, 11-2, 12-1, 12-2, 12-3, 12-4, 12-5, 12-6, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-12, 13-13, 13-14, 13-15, 13-16, 13-17, 13-18, 13-19, 13-20, 13-21, 13-22, 13-23, 13-24, 13-25, 13-26, 13-27, 13-28, 13-29, 13-30, 13-31, 13-32, 13-34, 13-35, 13-36, 13-37, 13-38, 13-39, 13-40, 13-41, 13-42, 13-43, 13-44, 13-45, 13-46, 13-47, 13-48, 13-49, 13-51, 13-53, 13-54, 13-55, 13-71, 13-72, 14-1, 14-2, 14-3, 14-4, 14-5, 14-6, 14-7, 14-8, 14-9, 14-10, 14-11, 14-12, 14-13, 14-14, 14-15, 14-16, 14-17, 15-1, 15-2, 15-3, 15-4, 15-5, 15-6, 15-7, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-12, 16-13, 16-14, 16-15, 16-16, 16-17, 16-18, 16-19, 16-20, 16-21, 16-22, 16-23, 16-24, 16-25, 16-27, 17-1, 17-2, 17-3, 17-4, 17-5, 17-6, 17-7, 17-8, 17-9, 17-10, 17-11, 18-1, 18-2, 18-3, 18-4, 18-5, 18-6, 18-9, 18-10, 18-11, 19-1, 19-2, 19-3, 19-4, 19-5, 19-6, 19-7, 19-8, 19-9, 19-10, 19-11, 19-12, 19-13, 19-14, 19-16, 19-17, 19-18, 19-20, 19-21, 19-22, 19-23, 19-24, 19-25, 19-26, 19-30, 19-33, 19-37, 20-1, 20-6, 20-7, 20-8, 21-1, 21-2, 21-5, 21-8, 21-12, 21-13, 21-14, 21-17, 22-1, 22-3, 22-4, 23-1, 23-2, 24-1, 24-5, 24-6, 24-7, 26-1, 26-2, 26-3, 26-4, 27-1, 28-5.

[1587] TRPM8에 대하여 <10nM의 IC₅₀값을 가지는 화합물은 다음과 같다.

[1588] 5-7, 5-9, 5-10, 5-14, 5-27, 5-28, 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-7, 6-8, 7-1, 7-22, 9-1, 9-2, 9-3, 9-10, 9-11, 9-12, 12-1, 13-34, 13-35, 13-36, 13-37, 13-38, 13-71, 14-5, 15-6, 16-4, 17-6, 18-2, 19-14, 19-30, 19-33, 24-5, 24-7, 26-1, 26-3, 27-1.

[1589] **인간 악성흑색종세포주 내 멘톨 유발성 Ca²⁺ 유입의 측정**

[1590] 인간 악성흑색종세포주 G-361(HS연구자원뱅크, 오사카, 일본)에서 TRPM8이 발현하므로, G-361 세포를 체외기능검정(vitro functional assay)에 사용한다.

[1591] G-361 세포를 5% CO₂ 가습배양기와 T175 플라스크, 온도 37° C에서 균집률이 약 80%가 될 때까지 성장시킨다. 배지조성물은 McCoy의 5A 배지와 10% FCS로 구성된다. 검정보다 48시간 앞서, 세포를 폴리-D-리신으로 코팅한 96 웰 플레이트 (Corning)에 배지 내 1웰당 세포 12,000개의 밀도로 파종하고 5% CO₂, 37° C에서 하룻밤 동안 성장시켰다. 검정 실시 당일, 성장한 배지를 제거하고 1시간 동안 실온에서 검정용 완충액(HBSS, 19.4 mM HEPES pH7.4, 2.5 mM Probenecid)에 용해시킨 5 microM Fluo4-AM (Molecular Probes) 및 0.005% Pluronic F-127과 함께 세포를 도입한다. 검정용 완충액으로 세정한 다음, 세포를 다양한 농도의 화합물과 5분간 예비배양한다. 300 microM 멘톨의 첨가에 의한 세포 간 칼슘농도의 변화를 FDSS를 이용한 세포활상기술로 모니터링한다.

[1592] 본 발명의 화합물의 IC₅₀값은 투여량반응(dose-response) 연구로 판정하였다. 각 데이터 포인트 당 이중 웰의 평균을 사용하여 곡선을 그린다. 마지막으로 XLfit (ID Business Solutions Ltd.)로 판정한 최적합 투여량 곡선으로 IC₅₀값을 산출한다.

[1593] 본 발명의 화합물은 우수한 IC₅₀값을 나타내며, 따라서 상술한 용도에 적합하다.

[1594] **신경병증성 통증의 만성신경압박(CCI) 유발성 모델; 저온 이질통**

[1595] Charles River Japan사로부터 수컷 SD(Sprague-Dawley) 래트(실험 개시 당시 7주령, n=7~10/치료 1회)를 구매하여 사용하였다. Bennett GJ 및 Xie YK(Pain 1988, 33: 87-107)의 방법에 따라 CCI 상태를 형성한다. 펜토바르비탈 나트륨을 복강내에 주사하여 래트를 마취시킨다. 좌측 종좌골신경은 대퇴부의 중간쯤에 노출되어 있고, 4-0 명주실(Ethicon Inc.)을 사용하여 4개의 결찰사(ligature)를 약 1mm의 간격을 두고 그 둘레에 느슨하게 묶었다. 좌골신경 결찰을 제외하고 같은 방식으로 의사수술을 실시하였다. CCI 외과수술로부터 1~2주 후, Tanimoto-Mori S *et al.* (Behav Pharmacol., 19: 85-90, 2008)기 기술한 바와 같이 온도 조절기(Mode13300-0, CAL Controls Inc.)를 장비한 냉각관 (LHP-1700CP, TECA)을 사용하여 저온이질통을 평가하였다. 실험동물을 스

테인레스 스틸판(15X33cm) 위의 투명 아크릴 박스(10X12X12cm)로 구성된 장치에 적응시킨다. 냉각판의 표면을 10°C로 유지하고 판의 온도를 0.1°C의 정확도로 연속 모니터링하였다. 실험을 위해, 래트를 냉각판 위에 재치하고 중단시점(cut-off)값 120초로 화합물 투여를 전후하여 다리회피대기시간(PWL)을 측정한다. 본 발명의 화합물 또는 그 용매(vehicle)를 경구투여, 피하투여 또는 복강내 투여로 주입하였다. 저해율(percentages of inhibition)을 다음과 같이 계산한다.

[1596] [수식 1]

$$\text{저해(\%)} = \frac{\text{PWL}_{\text{drug}} - \text{PWL}_{\text{vehicle}}}{\text{PWL}_{\text{sham}} - \text{PWL}_{\text{vehicle}}} \times 100$$

[1597] 본 발명의 화합물은 해당 모델에서 강력한 활성을 나타내며, 따라서 상술한 용도에 적합하다.

[1599] **신경병증성 통증의 만성신경압박(CCI) 유발성 모델; 정적 이질통**

[1600] Charles River Japan사로부터 수컷 SD 래트(실험 개시 당시 7주령, n=7~10/치료 1회)를 구매하여 사용하였다. Bennett GJ 및 Xie YK(Pain 1988, 33: 87-107)의 방법에 따라 CCI 상태를 형성한다. 펜토바르비탈 나트륨을 복강내에 주사하여 래트를 마취시킨다. 좌측 총좌골신경은 대퇴부의 중간쯤에 노출되어 있고, 4-0 명주실(Ethicon Inc.)을 사용하여 4개의 결찰사(ligature)를 약 1mm의 간격을 두고 그 둘레에 느슨하게 묶었다. 좌골신경 결찰을 제외하고 같은 방식으로 의사수술을 실시하였다. CGI 외과수술 후 2~3주째에 정적이질통을 Field MJ *et al.* (Pain 1999, 83: 303-311)에 기술된 바와 같이 von Frey hair (VFH) 시험으로 평가한다. 실험동물을 실험 개시에 앞서 그리드 저부 케이지(grid bottom cage)에 적응시킨다. 뒷발의 발바닥 측면에 VFH를 대고 점차 가하는 힘을 올리는 방식으로 실험한다(0.16g, 0.4g, 0.6g, 1g, 1.4g, 2g, 4g, 6g, 8g, 10g, 15g, 26g). 각 VFH를 같은 발에 6초간, 혹은 회피반응이 나타날 때까지 압박한다. 회피반응이 한 번 나타나면, 그보다 약한 압력으로 VFH를 압박해 반응이 나타나지 않을 때까지 다시 실험한다. 반응을 유발하는 데 필요한 최저압력을 다리회피역치(PWT)로 기록하였다. 실험동물이 무독성 1.4g VFH 이하에서 반응을 보이면 정적 이질통으로 판정된다. 본 발명의 화합물 또는 그 용매를 경구투여, 피하투여 또는 복강내 투여로 주입하였다. 저해율을 다음과 같이 계산한다.

[1601] [수식 2]

$$\text{저해(\%)} = \frac{\log_{10} (\text{PWT}_{\text{drug}}) - \log_{10} (\text{PWT}_{\text{vehicle}})}{\log_{10} (\text{PWT}_{\text{sham}}) - \log_{10} (\text{PWT}_{\text{vehicle}})} \times 100$$

[1602] 본 발명의 화합물은 해당 모델에서 강력한 활성을 나타내며, 따라서 상술한 용도에 적합하다.

[1604] **신경병증성 통증의 옥살리플라틴 유발성 모델; 저온이질통 및 정적이질통**

[1605] Charles River Japan사로부터 수컷 SD 래트(실험 개시 당시 7주령, n=7~10/치료 1회)를 구매하여 사용하였다. Gauchan P *et al.* (NeuroSci Lett, 2009, 458, 93-95)의 방법을 따라 본 연구를 진행한다. 옥살리플라틴(Yakult Co., Ltd.)을 5% 포도당에 용해한다. 2주간, 1주에 2회의 빈도로 옥살리플라틴(4mg/kg)을 복강내투여로 주입하였다. Tanimoto-Mori S *et al.* (Behav Pharmacol., 19: 85-90, 2008)가 기술한 바와 같이 온도 조절기(Model3300-0, CAL Controls Inc.)를 장비한 냉각판 (LHP-1700CP, TECA)을 사용하여 저온이질통을 평가하였다. 실험동물을 스테인레스 스틸판(15X33cm) 위의 투명 아크릴 박스(10X12X12cm)로 구성된 장치에 적응시킨다. 냉각판의 표면을 10°C로 유지하고 판의 온도를 0.1°C의 정확도로 연속 모니터링하였다. 실험을 위해, 래트를 냉각판 위에 재치하고 중단시점값 120초로 화합물 투여를 전후하여 다리회피대기시간을 측정한다. 정적이질통은 VFH를 이용하여 평가한다. 실험동물을 실험 개시에 앞서 그리드 또는 메쉬 저부 케이지에 적응시킨다. 뒷발의 발바닥 측면에 VFH를 대고 점차 가하는 힘을 올리는 방식으로 실험한다(0.16g, 0.4g, 0.6g, 1g, 1.4g, 2g, 4g, 6g, 8g, 10g, 15g, 26g). 회피반응이 한 번 나타나면, 그보다 약한 압력으로 VFH를 압박해 반응이 나타나지 않을 때까지 다시 실험한다. 반응을 유발하는 데 필요한 최저압력을 다리회피역치(PWT)로 기록하였다. 실험을 위해, PWT를 화합물 투입을 전후하여 측정하였다. 본 발명의 화합물 또는 그 용매를 경구투여, 피하투여 또는 복강내 투여로 주입하였다.

- [1606] 본 발명의 화합물은 해당 모델에서 강력한 활성을 나타내며, 따라서 상술한 용도에 적합하다.
- [1607] **신경병증성 통증의 옥살리플라틴 유발성 모델; 저온성 통각과민/저온이질통**
- [1608] Charles River Japan사로부터 수컷 SD 래트(실험 개시 당시 7주령, n=8~10/치료 1회)를 구매하여 사용하였다. 옥살리플라틴(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)을 5% 포도당에 주입용으로 용해하여 4mg/mL 용액을 제조하였다. 2주간, 1주에 2회의 빈도(1일째, 2일째, 8일째, 9일째)로 옥살리플라틴(4mg/kg)을 1mL/kg의 용적으로 복강내투여하였다. 치료 첫째 날을 1일째로 정의한다. 저온성 통각과민증/저온이질통을 아세톤 시험으로 평가하였다. 실험동물을 실험 개시에 앞서 그리드 또는 메쉬 저부 케이지에 적응시킨다. 아세톤(50mL)을 뒷발의 발바닥에 도포하였다. 도포 후, 침해자극반응에 다음과 같이 점수를 매겼다. 0: 무반응, 1: 발구르기 및/또는 발 들어올리기, 2: 발을 한 번 핥기/물기 또는 움찔하기, 3: 반복적으로 발을 핥기/물기 및/또는 움찔하기. 아세톤을 왼쪽 및 오른쪽 뒷발에 반복하여 도포하였다(각 발에 2회, 총 4회 도포). 따라서 총 점수는 최대 12점, 최저 0점이다. 실험을 위해, 화합물 투여를 전후하여 총 점수를 측정하였다. 본 발명의 화합물 또는 그 용매를 경구투여, 피하투여 또는 복강내 투여로 주입하였다.
- [1609] 본 발명의 화합물은 해당 모델에서 강력한 활성을 나타내며, 따라서 상술한 용도에 적합하다.
- [1610] **래트에서의 이실린 유발성 떨림(wet-dog shakes)**
- [1611] 수컷 SD 래트(6~7주령, Charles River Japan, Inc., n=5~8/치료 1회)를 이용하여 본 발명의 화합물이 가지는 이실린 유발성 자발적 떨림(WDS)행동의 차단 효과를 평가하였다. 래트가 이실린 주입에 앞서 관찰용 박스(21.5X26.5X25.0cm)에 익숙해지도록 최소 20분의 시간을 주었다. PEG400에 용해한 이실린(Sigma)을 0.5mg/kg, 1.0mg/kg 또는 2.5mg/kg로 복강내 투여하고 자발적 WDS를 이실린 투여 후 30분 동안 계수하였다. 이실린 주입에 앞서 본 발명의 화합물 또는 그 용매를 경구투여, 피하투여 또는 복강내 투여로 주입하였다. 저해율을 다음과 같이 계산한다.
- [1612] [수식 3]
- [1613] % 저해 = $[1 - (\text{화합물 투여시 WDS 횟수} / \text{용매 투여시 WDS 횟수})] \times 100$
- [1614] 본 발명의 화합물은 해당 모델에서 강력한 활성을 나타내며, 따라서 상술한 용도에 적합하다.
- [1615] **기니피그의 체외 배뇨빈도 측정**
- [1616] 암컷 기니피그(300~450g)를 우레탄으로 마취하였다. 정중앙 개복수술(midline abdominal incision)을 실시하고, 요관 양쪽을 모두 노출시켜 절절하고, 카테터를 방광극(pole)에 이식한 후 복부를 닫았다. 화합물 투여를 위해 경정맥을 노출시켜 카테터로 캐뉼러를 삽입하였다. 해당 수술 후 방광의 카테터를 T형 튜브를 통해 수액 펌프 및 압력 트랜스듀서와 연결하였다. 식염수를 점적하고 방광내압을 기록하였다. 평형화시간이 1시간 경과하고 일정 배뇨 사이클이 성립되면, 멘톨(0.2~0.6mM)을 점적 식염수에 첨가한다. 이 시점에서 용매(대조군) 또는 TRPM8 길항제를 정맥내에 대량 투여한다. 배뇨간격(방광의 용량에 따라 달라진다) 및 배뇨압력에 대한 치료의 효과를 산출하고 용매치료군과 화합물치료군을 비교하였다.
- [1617] 본 발명의 화합물은 해당 모델에서 강력한 활성을 나타내며, 따라서 상술한 용도에 적합하다.
- [1618] **마취된 방광염 환자 래트에서의 방광이상활동 측정**
- [1619] 암컷 SD 래트(7~8주령, Japan SLC)를 이용하였다. 식염수(Otsuka)에 용해한 시클로포스파미드(Wako) 200mg/kg으로 복강내에 투여하였다. 그 다음날, 0.9mg/kg의 우레탄을 피하주사로 투여하여 래트를 마취시켰다. 정중앙 절개로 복부를 열고, 폴리에틸렌 카테터를 등을 통해 방광에 이식하였다. 방광의 카테터를 T형 튜브를 통해 압력 트랜스듀서 및 미량주입펌프에 연결시켰다. 식염수를 실온에서 3mL/시간의 속도로 방광에 점적하였다. 방광내압을 검정 대상 화합물 투여에 앞서 약 1시간 동안 차트 펜 레코더에 연속 기록하였다.
- [1620] WellSolve (Celeste)를 함유하는 PBS에 용해시킨 검정 대상 화합물을 1mg/kg, 3mg/kg, 5mg/kg 또는 10mg/kg으로 정맥내 투여하였다.
- [1621] 검정 대상 화합물 투여 후 60분간의 배뇨간격으로부터 배뇨빈도를 산출하고 방광내압측정 데이터로 분석하였다. 검정 대상 화합물이 매개한 빈도 저해율을 Dunnett의 방법으로 대조군에 비교하여 평가하였다. 5% 미만의 확률 수준을 유의한 차로 간주한다. 데이터를 8~12마리의 래트로부터 평균표준오차법으로 분석하였다.
- [1622] 검정 대상 화합물은 모두 마취된 방광염 환자 래트에서의 방광이상활동에 현저한 영향을 미치는 것으로 나타났

다.

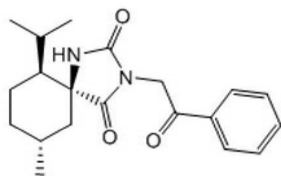
[1623] 인간 도페틸리드 결합(dofetilide binding)정량법

[1624] 인간 HERG 도입 HEK293S 세포를 준비하여 사내에서 성장시켰다. 채집한 세포를 50 mM Tris-HCl(4° C에서 pH 7.4)에 현탁하고 최대 출력으로 설정한 휴대용 Polytron PT 1200 파괴기로 20초간 얼음 위에서 균질화시킨다. 균질현탁액을 20분간 4° C에서 48,000 x g으로 원심기로 분리한다. 펠렛을 같은 방식으로 다시 한 번 재현탁하고, 균질화시키고 원심기로 분리한다. 최종 펠렛을 적당한 용적의 50 mM Tris-HCl, 10 mM KCl, 1 mM MgCl₂ (4° C에서 pH 7.4)에 재현탁하고 균질화시키고 등분한 후 -80° C에서 사용할 때까지 보관한다. 막막유분(membrane fraction)의 분할량은 BCA 단백질 평가키트(PIERCE)와 ARVOsx 플레이트 리더(Wallac)를 사용한 단백질 농도판정에 쓰인다. 384웰 플레이트에서 총 30 microL의 용적으로 결합정량법을 실시한다. 형광편광기술을 사용해 PHERAstar (BMG LABTECH)에 의해 활성을 측정한다. 검정 대상 화합물 10microL을 실온에서 형광배위자 (6 nM Cy3B 표식 도페틸리드 유도체) 10 microL과 박막균질현탁액 (단백질 6마이크로그램) 10 microL로 120분간 배양한다. 최종농도에서 E4031 10 microM에 의해 비특이적 결합을 판정한다.

[1625] 본 발명의 검정 대상 화합물은 상술한 TRPM8 평가 검정에서보다 인간 도페틸리드 결합에서 더 높은 IC₅₀값을 나타내었다.

[1626] W02014/130582의 실시예 2-121에 기술된, 본 발명에 가장 근접한 화합물은 다음과 같다.

[1627] [화학식 164]



[1628]

[1629] 상기 화합물은 인간 도페틸리드 결합정량법에서 IC₅₀ 값 19microM, Ki값 6.5microM을 나타내었으나, 본 발명의 화합물은 인간 도페틸리드 결합정량법에서 보다 높은 IC₅₀값을 보였다. 따라서 심장혈관계에 유해사상이 발생할 위험을 감소시킨다.

[1630] 대사적 안정성 평가

[1631] 인간 간 마이크로솜 (HLM)에서의 반감기

[1632] 검정 대상 화합물(1 microM)을 96웰 플레이트 상에서 37° C 온도 하에 100 mM 인산칼륨 완충액 (pH 7.4) 내의 0.78 mg/mL HLM (HL101) 또는 0.74 mg/mL HLM (Gentest UltraPool 150) 또는 0.61mg/mL HLM (XenoTech XTreme 200)으로 배양한다. 반응혼합물을 두 개의 군, 즉 비P450군과 P450군으로 나눈다. P450군의 반응혼합물에만 NADPH를 첨가한다(NANPH 생성계를 NADPH 대신 사용해도 좋다). P450군의 시료 분할량을 0분, 10분, 30분, 60분 시점에서 채집한다. 0분 시점은 NADPH가 P450군의 반응혼합물에 첨가된 순간을 가리킨다. 비P450군의 시료 분할량을 -10분 및 65분 시점에서 채집한다. 채집한 분할량을 내부표준을 함유하는 아세토니트릴 용액으로 추출한다. 침전단백질을 원심분리기에서 원심시킨다(2000rpm, 15분). 상청액의 화합물 농도는 LC/MS/MS 시스템으로 측정한다.

[1633] 반감기값은 화합물/내부표준 대 시간의 피크면적비의 자연로그(natural logarithm)를 플롯 표기하여 얻는다. 각 점을 통과하는 최적합선의 경사도는 대사율(k)을 나타낸다. 이것은 다음의 수식을 적용하여 반감기값으로 전환할 수 있다.

[1634] [수식 4]

[1635] 반감기 = $\ln 2/k$

[1636] 본 발명의 화합물은 바람직한 안정성을 보여주며, 따라서 상술한 용도에 적합하다.

[1637] W02014/130582의 실시예 2-121에 기술된 근접 화합물은 HLM에서 5분 미만의 반감기를 가지며 고유청소율 (intrinsic clearance)(CL_{int})은 215mL/min/kg을 넘는다. 그에 반해 본 발명의 화합물은 대사적 안정성 평가에

서 HLM에서의 반감기는 5분을 넘고, CL_{int} 은 <100mL/min/kg이므로, 따라서 우수한 약물동태특성이 나타내게 된다.

[1638] 약물간 상호작용 평가

[1639] 해당 방법은 주로, 각 화합물 3microM 또는 0.4~50microM에 대하여, 프로브(probe) (CYP1A2에 대해 타크린 2 microM 또는 페나세틴 50microM, CYP2B6에 대해 부프로피온 3microM, CYP2C8에 대해 아모디아퀸 2microM, CYP2C9에 대해 디클로페낙 5 또는 10microM, CYP2C19에 대해 S-메페니토인 40microM, CYP2D6에 대해 텍스트로 메토르판 5microM 또는 부푸랄롤 5microM, CYP3A4에 대해 미다졸람 2 microM 또는 2.5microM)로부터 대사물질 생성 억제비율을 판정하는 법을 포함한다.

[1640] 구체적으로 해당 평가는 다음과 같은 수순으로 실시된다. 화합물(60 microM, 10 microL)을 인간 간 마이크로솜 0.1 mg 단백질/mL 또는 0.05 mg 단백질/mL, 100mM 인산칼륨 완충액(pH 7.4), 1mM $MgCl_2$ 또는 3mM $MgCl_2$, 및 프로브를 포함하는 혼합물 170microL을 저질(substrate)로 하여 적절한 시간 동안 예비배양한다(5분 또는 30분). 10nM NADPH 20microL 또는 13microM NADPH 10microL를 첨가하여 반응을 개시시킨다. 평가 플레이트를 37° C에서 배양시킨다. 적절한 시점(8분 또는 10분) 배양액에 아세토니트릴과 메탄올을 첨가한다.

[1641] 상청액에서의 대사물질 농도는 LC/MS/MS 시스템으로 측정한다. 약물간 상호작용 등급은 검정 대상 화합물의 존재 또는 비존재 하에서 대사물질의 생성백분율, 혹은 검정 대상 화합물의 농도에 따른 대사물질의 생성백분율에서 산출한 IC_{50} 값에 기반하여 해석한다.

[1642] 본 발명의 화합물은 바람직한 결과를 보여주며, 따라서 상술한 용도에 적합하다.

[1643] 혈장단백질 결합 평가

[1644] 검정 대상 화합물(1microM)의 혈장단백질 결합은 96웰 플레이트형 장치를 사용하는 평형투석법으로 측정한다. HTD96a(등록상표), 재생 셀룰로오스 박막 (분자량 최대치중단시점은 12,000~14,000, 22 mmX120 mm)을 하룻밤 동안 증류수에 담그고, 30% 에탄올에 15분 담근 후, 마지막으로 투석완충액(Dulbecco의 인산완충식염수, $CaCl_2$ 및 $MgCl_2$ 제거)에 20분간 담근다. 인간, SD 래트, 비글개의 냉동 혈장을 사용하였다. 투석장비로 화합물강화 혈장 15microL을 각 웰의 한 면에 첨가하고, 반대면에는 투석완충액 150microL을 첨가한다. 37° C에서 150rpm로 4 시간 동안 배양한 후, 혈장과 완충액의 분할량을 시료로서 채취하였다. 혈장 및 완충액의 화합물을 내부표준 화합물을 함유한 아세토니트릴 또는 아세토니트릴/메탄올(1/1) 300microL를 사용하여 분석용으로 추출하였다. 화합물의 농도는 LC/MS/MS 시스템으로 측정한다.

[1645] 미결합 상태인 화합물의 유분은 다음의 수식 (A) 또는 (B)로 산출할 수 있다.

[1646] [수식 5]

[1647] (A) $f_u = 1 - \{ ([plasma]_{eq} - [buffer]_{eq}) / ([plasma]_{eq}) \}$

[1648] 여기서

[1649] $[plasma]_{eq}$ 및 $[buffer]_{eq}$ 는, 각각 혈장과 완충액의 화합물 농도이다.

[1650] [수식 6]

[1651] (B) $f_u(\%) = \frac{Cb/Cis,b \times 4}{Cp/Cis,p \times \frac{4}{3}} \times 100$

[1652] 여기서 C_p 는 혈장 시료에서의 피크면적,

[1653] $C_{is,p}$ 는 혈장 시료에서의 내부표준 화합물의 피크면적,

[1654] C_b 는 완충액 시료에서의 피크면적,

[1655] $C_{is,b}$ 는 완충액 시료에서의 내부표준 화합물의 피크면적,

[1656] 4 및 4/3은 각각 혈장 및 완충액의 희석율의 역수(reciprocal)이다.

[1657] 본 발명의 화합물은 바람직한 혈장단백질 결합도를 보여주며, 따라서 상술한 용도에 적합하다.

- [1658] 평형수용해도(equilibrium aqueous solubility)의 연구
- [1659] 각 화합물의 DMSO 용액 (2 microL, 30 mM)을 96웰 유리저면(glass bottom) 플레이트의 각 웰에 분산시킨다. 인산칼륨완충액 (50 mM, 198 microL, pH 6.5)을 각 웰에 첨가하고, 혼합물을 37° C에서 24시간 동안 선회진동시키면서 배양한다. 2000g에서 5분 동안 원심분리기로 원심분리한 후, 폴리카보네이트 아이소포어(isopore) 박막으로 상청액을 여과한다. 시료의 농도는 일반화구배(general gradient) HPLC법(J. Pharm. Sci. 2006, 95, 2115-2122)으로 판정한다.
- [1660] 본원에서 인용된 특허, 특허출원, 학술지 기사를 비롯한 모든 출판물은 본문에서 전문을 인용하고 있다. 개시된 실시예를 참조로 하여 본 발명을 설명하고 있으나, 당업자는 특정한 실험의 상세 데이터는 본 발명을 보다 손쉽게 이해하기 위한 목적으로만 쓰이고 있음을 용이하게 이해할 것이다. 본 발명의 취지에서 일탈하지 않는 범위 내라면 개량 및 변형을 얼마든지 실시할 수 있다. 따라서, 본 발명은 후술하는 청구항으로만 한정할 수 있다.