(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월26일
(11) 등록번호 10-2698413
(24) 등록일자 2024년08월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/22 (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 498/22* (2006.01)
C07D 513/22 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 491/22 (2013.01)
A61K 31/439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7042343
(22) 출원일자(국제) 2021년05월05일
심사청구일자 2024년05월02일
(85) 번역문제출일자 2022년12월01일
(65) 공개번호 10-2023-0005987
(43) 공개일자 2023년01월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/030940
(87) 국제공개번호 WO 2021/226269
국제공개일자 2021년11월11일
(30) 우선권주장
PCT/CN2020/088589 2020년05월05일 중국(CN)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140137414 A
EP03415518 A1
EP03415518 A1

(73) 특허권자
뉴베일런트, 아이엔씨.
미국 매사추세츠 02142 캠브리지 원 브로드웨이 14티에이치 플로어
(72) 발명자
호란, 조슈아, 코트니
미국 매사추세츠 02144 서머빌 채플 스트리트 16 #1
멘티, 스코트, 리차드
미국 매사추세츠 02476 알링턴 아를몬트 스트리트 48
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

전체 청구항 수 : 총 3 항 심사관 : 윤경원

(54) 발명의 명칭 **헤테로방향족 거대환식 에터 화학치료제**

(57) 요 약

복소환식 헤테로방향족 거대환식 에터 화합물, 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이의 약제학적 조성물이 개시된다. 또한 복소환식 헤테로방향족 거대환식 에터 화합물, 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이의 약제학적 조성물을 이용하여 암을 치료 또는 예방하는 방법이 개시된다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 498/22 (2013.01)
C07D 513/22 (2013.01)

(72) 발명자
펠리쉬, 헨리, 에프렘
미국 매사추세츠 02459 뉴턴 스틸스 테라스 24
셰어, 매튜, 디.
미국 매사추세츠 02421 렉싱턴 스트래텀 로드 6
탕, 신싱
중국 201323 상하이 푸동 주퀴아오 타운 퀴안후이 로드 엔오. 1000 빌딩 엔오. 80 룸 202
탕피라차이쿨, 아누퐁
미국 매사추세츠 02169 퀸시 프레지덴셜 에스티. 64 #6

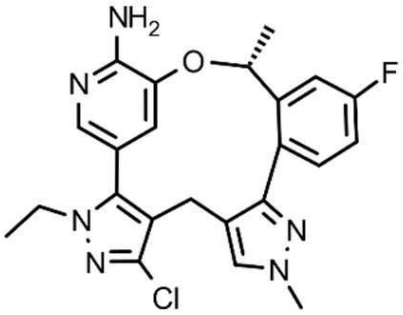
(30) 우선권주장
63/060,331 2020년08월03일 미국(US)
63/125,747 2020년12월15일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 식의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염:

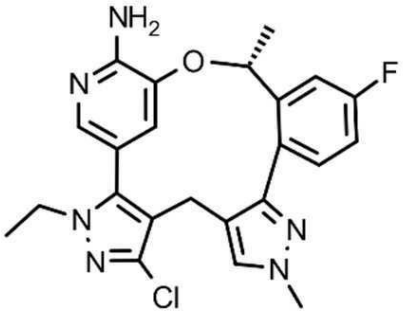


.

청구항 2

제1항에 있어서,

하기 식의 화합물:

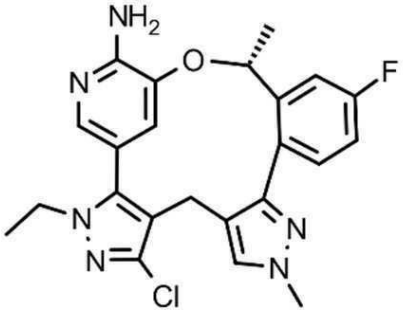


.

청구항 3

제1항에 있어서,

하기 식의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2020년 5월 5일자로 출원된 국제특허출원 PCT/CN2020/088589; 및 2020년 12월 15일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/125,747호; 및 2020년 8월 3일자로 출원된 제63/060,331호에 대한 우선권의 유익을 주장하며; 이들 모두는 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

배 경 기 술

[0003] 수용체 타이로신 키나제(receptor tyrosine kinase: RTK)는 성장하는지 분할되는지의 여부와 같은 외부 신호를 받고 키나제 활성을 통해 해당 신호를 세포에서 전송하는 세포 표면 효소이다. 다수의 RTK는 원종양유전자이고; 비정상적 RTK 활성은 암 및 관련 장애를 야기하는 세포 생존, 성장 및 증식을 유발할 수 있다. 이런 비정상적 키나제 활성은 키나제 도메인에서의 활성화 돌연변이, 무손상 키나제 도메인을 함유하는 융합 단백질을 초래하는 유전자 재배열, 증폭 및 기타 수단과 같은 돌연변이에 의해 야기될 수 있다. RTK 원종양유전자는 *ROS1*, 역형성 림프종 키나제(*ALK*), *NTRK1*(TRKA를 암호화), *NTRK2*(TRKB를 암호화) 및 *NTRK3*(TRKC를 암호화)을 포함한다.

[0004] *ROS1*은 비소세포 폐암(NSCLC), 교모세포종, 염증성 근섬유모세포 종양(IMT), 담관암종, 난소암, 위암, 결장직장암, 혈관육종 및 스피트조이드 흑색종(spitzoid melanoma)에서 검출되는 *ROS1* 재배열을 갖는, RTK 원종양유전자이다. 종양형성 *ROS1* 유전자 융합은 다양한 상대 유전자의 5' 영역에 융합된 *ROS1*(3' 영역)의 키나제 도메인을 포함한다. NSCLC에서 관찰되는 *ROS1* 융합 상대 유전자의 예는 *SLC34A2*, *CD74*, *TPM3*, *SDC4*, *EZR*, *LRIG3*, *KDELR2*, *CEP72*, *CLTL*, *CTNND2*, *GOPC*, *GPRC6A*, *LIMA1*, *LRIG3*, *MSN*, *MYO5C*, *OPRM1*, *SLC6A17*(추정), *SLMAP*, *SRSF6*, *TFG*, *TMEM106B*, *TPD52L1*, *ZCCHC8* 및 *CCDC6*을 포함한다. 다른 융합 상대는 *CAPRIN1*, *CEP85L*, *CHCHD3*, *CLIP1*(추정), *EEF1G*, *KIF21A*(추정), *KLC1*, *SART3*, *ST13*(추정), *TRIM24*(추정), *ERC1*, *FIP1L1*, *HLAA*, *KIAA1598*, *MYO5A*, *PPFIBP1*, *PWWP2A*, *FN1*, *YWHAE*, *CCDC30*, *NCOR2*, *NFKB2*, *APOB*, *PLG*, *RBP4* 및 *GOLGB1*을 포함한다.

[0005] *ALK*는 NSCLC, 역형성 대세포 림프종(ALCL), IMT, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 식도 편평세포암종(ESCC), 신추체 암종, 신세포 암종, 유방암, 결장암, 심각한 난소 암종, 유두갑상선암 및 스피트조이드 종양을 포함하는 다수의 암에서 검출된 *ALK* 재배열, 및 신경아세포종에서 검출된 *ALK* 활성화 돌연변이를 갖는 RTK 원종양유전자이다. 종양형성 *ALK* 유전자 융합은 20가지 초과의 상이한 상대 유전자(가장 통상적인 것은 NSCLC의 *EML4* 및 ALCL의 *NPM*임)의 5' 영역에 융합된 *ALK*의 키나제 도메인(3' 영역)을 포함한다. 다른 상대 유전자는 *TMP1*, *WDCP*, *GTF2IRD1*, *TPM3*, *TPM4*, *CLTC*, *LMNA*, *PRKAR1A*, *RANBP2*, *TFG*, *FN1*, *KLC1*, *VCL*, *STRN*, *HIP1*, *DCTN1*, *SQSTM1*, *TPR*, *CRIM1*, *PTPN3*, *FBXO36*, *ATIC* 및 *KIF5B*를 포함한다.

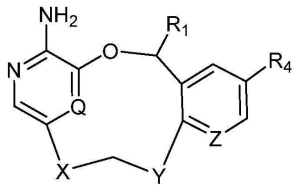
[0006] *NTRK1*, *NTRK2* 및 *NTRK3*은 TRK-패밀리 키나제를 암호화하는 RTK 원종양유전자이고, *NTRK1*, *NTRK2* 및 *NTRK3* 염색체 재배열은 다수의 암에서 낮은 빈도로 검출된다. 그러나, *ROS1*-양성 또는 *ALK*-양성 환자의 치료를 위해, TRK 저해는, 특히 중추 신경계(CNS)에서, 어지럼증/운동실조/보행장애, 지각이상, 체중증가 및 인지 변화를 포함하는 이상반응과 연관되었다.

[0007] 종양형성 *ROS1* 및 *ALK*를 치료하기 위해 사용되는 선행기술의 제제는 상당한 결함을 갖는다. 이들 결함은 다음 중 하나 이상을 나타낼 수 있다: 연관된 TRK 저해, 제한된 CNS 활성 및 내성 돌연변이에 대한 부적절한 활성. TRK 저해를 수반한 *ROS1*-양성 또는 *ALK*-양성 환자의 치료는, 특히 CNS에서 어지럼증/운동실조/보행장애, 지각이상, 체중증가 및 인지 변화를 포함하는 이상반응과 연관되었다. 추가적으로, G2032R, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S, L2032K 및 L2086F를 포함하는, 개개로 또는 조합하여 생기는 획득 내성 돌연변이를 갖는 ROS1 및 야생형 ROS1 키나제 도메인의 CNS-침투제 및 TRK-보존 저해제에 대한 요구가 있다. 마찬가지로, 획득 내성 돌연변이를 갖는 ALK의 CNS-침투제 및 TRK-보존 저해제에 대한 요구가 있다. G1202R, L1196M, G1269A, C1156Y, I1171T, I1171N, I1171S, F1174L, V1180L, S1206Y, E1210K, 1151Tins,

F1174C, G1202del, D1203N, S1206Y, S1206C, L1152R, L1196Q, L1198P, L1198F, R1275Q, L1152P, C1156T 및 F1245V를 포함하는, 개개로 또는 조합하여 생기는 대양한 ALK 약물 내성 돌연변이가 보고되었다.

발명의 내용

[0008] 본 명세서에 개시된 양상은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



(I)

[0009]

[0010] 식 중,

[0011] Q는 CH 또는 N이고;

[0012] Z는 CR_5 또는 N이며;

[0013] X는 질소, 황 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴렌이되; 5-원 헤테로아릴렌은 R_2의 0, 1 또는 2개의 존재로 치환되고;

[0014] Y는 2*,3-치환된-퓨란일렌, 2,3*-치환된-퓨란일렌, 3*,4-치환된-퓨란일렌, 1*,2-치환된-이미다졸릴렌, 1*,5-치환된-이미다졸릴렌, 1,5*-치환된-이미다졸릴렌, 4,5*-치환된-1,2,3-옥사다이아졸릴렌, 3,4*-치환된-1,2-옥사졸릴렌, 4*,5-치환된-1,2-옥사졸릴렌, 4,5*-치환된-1,2-옥사졸릴렌, 4,5*-치환된-1,3-옥사졸릴렌, 1*,2-치환된-페닐렌, 1,5*-치환된-피라졸릴렌, 4*,5-치환된-피라졸릴렌, 3,4*-치환된-피리다진일렌, 4*,5-치환된-피리다진일렌, 2,3*-치환된-피리딘일렌, 3*,4-치환된-피리딘일렌, 3,4*-치환된-피리딘일렌, 4,5*-치환된-피리미딘일렌, 1*,2-치환된-피롤릴렌, 1,2*-치환된-피롤릴렌, 2,3*-치환된-피롤릴렌, 3*,4-치환된-피롤릴렌, 4,5*-치환된-1,2,3-티아다이아졸릴렌, 3,4*-치환된-1,2-티아졸릴렌, 4*,5-치환된-1,2-티아졸릴렌, 4,5*-치환된-1,2,3-티아다이아졸릴렌, 3,4*-치환된-1,2-티아졸릴렌, 4*,5-치환된-1,2-티아졸릴렌, 4,5*-치환된-1,2-티아졸릴렌, 4,5*-치환된-1,3-티아졸릴렌, 2*,3-치환된-티오페닐렌, 2,3*-치환된-티오페닐렌, 3*,4-치환된-티오페닐렌, 4,5*-치환된-1,2,3-트라이아진일렌, 1,5*-치환된-1,2,3-트라이아졸릴렌 및 3,4*-치환된-1,2,4-트라이아졸릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴렌이되; 헤테로아릴렌의 R_3의 0, 1 또는 2개의 존재로 치환되며;

[0015] *는 X 및 Y에 결합된 메틸렌기에 대한 X 또는 Y의 부착지점을 나타내고;

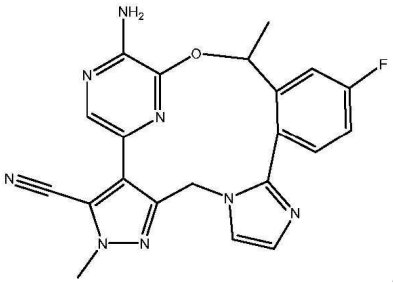
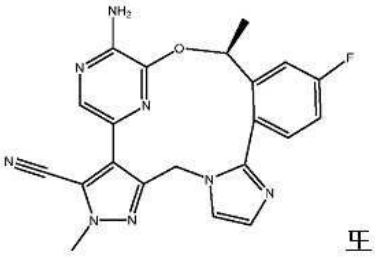
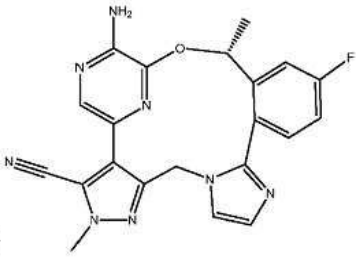
[0016] Y에서 메틸렌기에 대한 부착지점에 대해 알파이고 Z를 포함하는 방향족 고리에 대한 부착지점에 대해 베타인 헤테로아릴렌 고리 원자는 탄소, 산소 또는 황이며;

[0017] R_1은 H, 메틸 및 하이드록시메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0018] R_2의 각 예는 CN, 할로, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 할로-C_{1-4} 알킬, C_{3-4} 사이클로알킬메틸, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{3-6} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0019] R_3의 각 예는 H, 할로, CN, C_{1-4} 알콕시, 할로-C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[0020] R_4 및 R_5의 각각은 독립적으로 H 또는 F이며;

[0021] 단, 화합물은 ,  또는  이 아니다.

[0022] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 본 명세서에 기재된 임의의 화합물(예를 들어, 본 개시내용의 화합물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 암의 치료 또는 예방에서 대상체에서 사용하기에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제제는 본 명세서에 기재된 바와 같은 병태 또는 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0023] 본 개시내용의 양상은 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 본 명세서에 개시된 이들의 임의의 실시형태)을 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, *ROS1* 또는 *ALK* 유전자에서의 하나 이상의 돌연변이를 특징으로 하는 암 치료 방법이다. 특정 실시형태에서, 화합물은 ROS1의 저해제이고, 다른 실시형태에서, 화합물은 ALK의 저해제이며, 추가 실시형태에서, 화합물은 ROS1 및 ALK의 저해제이다. 특정 양상에서, 인간 대상체는 이러한 치료를 필요로 한다.

[0024] 이들 암은 비소세포 폐암, 염증성 근섬유모세포 종양, 난소암, 스피트조이드 흑색종, 교모세포종, 담관암종, 위암, 결장직장암, 혈관육종, 역형성 대세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 식도 편평세포암종, 신추체 암종, 신세포 암종, 유방암, 유두갑상선암 및 신경아세포종을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0025] 일부 실시형태에서, 암을 치료 또는 예방하는 방법은 화학식 (I)의 화합물을 1종 이상의 다른 화학치료제(들)와 공동으로 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 정의

[0027] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용의 당업자가 통상적으로 이해하는 의미를 갖는다. 다음의 참고문헌은 본 개시내용에서 사용되는 다수의 용어의 일반적 정의를 당업자에게 제공한다: 문헌[Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); 및 Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)]. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 다음의 용어는 달리 구체화되지 않는 한 아래에서 이들에 대해 주어진 의미를 갖는다.

[0028] 일부 실시형태에서, 화학적 구조는 대응하는 화학명과 함께 개시된다. 상충되는 경우에, 화학적 구조는 명칭보다는 의미를 제어한다.

[0029] 본 개시내용에서, "포함하다(comprises)", "포함하는(comprising)", "함유하는(containing)" 및 "갖는" 등은 미국 특허법에서 이들에 대해 주어진 의미를 가질 수 있고, "포함하다(includes)", "포함하는(including)" 등을 의미할 수 있으며; 마찬가지로 "본질적으로 이루어진" 또는 "본질적으로 이루어지다"는 미국 특허법에 주어진 의미를 갖고, 용어는 제약을 두지 않으며, 열거된 것의 기본적 또는 신규한 특성이 열거된 것보다 많은 것의 존재에 의해 실질적으로 변화되지 않지만 선행기술 실시형태를 제외하지 않는 한, 열거된 것보다 많은 것의 존재

를 허용한다.

[0030] 문맥으로부터 구체적으로 언급되거나 분명하지 않다면, 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다. 문맥으로부터 달리 구체적으로 언급되거나 분명하지 않다면, 본 명세서에 사용되는 바와 같은 단수의 용어는 단수 또는 복수인 것으로 이해된다.

[0031] 용어 "아실"은 당업계에서 인식되고, 일반식 하이드로카빌C(O)-, 바람직하게는 알킬C(O)-로 나타내는 기를 지칭한다.

[0032] 용어 "아실아미노"는 당업계에서 인식되며, 아실기로 치환되는 아미노기를 지칭하고, 예를 들어, 화학식 하이드로카빌C(O)NH-으로 나타낼 수 있다.

[0033] 용어 "아실옥시"는 당업계에서 인식되며, 일반식 하이드로카빌C(O)O-, 바람직하게는 알킬C(O)O-기로 나타내는 기를 지칭한다.

[0034] 용어 "알콕시"는 산소기가 부착된 알킬기, 바람직하게는 저급 알킬기를 지칭한다. 대표적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, tert-뷰톡시 등을 포함한다.

[0035] 용어 "알콕시알킬"은 알콜시기로 치환된 알킬기를 지칭하고, 일반식 알킬-O-알킬로 나타낼 수 있다.

[0036] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "알켄일"은 적어도 1개의 이중결합을 포함하는 지방족기를 지칭하고, "비치환 알켄일"과 "치환된 알켄일"을 둘 다 포함하는 것으로 의도되며, 이 중 후자는 알켄일기의 하나 이상의 탄소 상에서 수소를 대체하는 치환체를 갖는 알켄일 모이어티를 지칭한다. 이러한 치환체는 하나 이상의 이중 결합을 포함하거나 또는 포함하지 않는 하나 이상의 탄소 상에서 생길 수 있다. 게다가, 이러한 치환체는 안정성이 금지되는 경우를 제외하고, 아래에 논의되는 바와 같이, 알킬기에 대해 고려되는 것을 모두 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기에 의한 알켄일기의 치환이 상정된다.

[0037] "알킬"기 또는 "알칸"은 완전히 포화된 직쇄 또는 분지쇄 비-방향족 탄화수소이다. 전형적으로, 직쇄 또는 분지쇄 알킬기는, 달리 정의되지 않는 한, 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 약 10개를 갖는다. 직쇄 및 분지쇄 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-뷰틸, sec-뷰틸, tert-뷰틸, 펜틸, 헥실, 펜틸 및 옥틸을 포함한다. C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기는 또한 "저급 알킬"기로 지칭된다.

[0038] 게다가, 본 명세서, 실시예 및 청구범위 전체적으로 사용되는 용어 "알킬"(또는 "저급 알킬")은 "비치환 알킬"과 "치환된 알킬"을 둘 다 포함하는 것으로 의도되며, 이 중 후자는 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소 상에서 수소를 대체하는 치환체를 갖는 알킬 모이어티를 지칭한다. 이러한 치환체는, 달리 구체화되지 않는 한, 예를 들어, 할로겐, 하이드록실, 카보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카보닐, 폼일 또는 아실), 티오카보닐(예컨대, 티오에스터, 티오아세테이트 또는 티오포메이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 사이아노, 나이트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파모일, 설폰아미도, 설폰일, 헤테로사이클릴, 아랄킬 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 당업자는 탄화수소 쇄 상에서 치환된 모이어티가, 적절한 경우 그 자체가 치환될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 치환된 알킬의 치환체는 아미노, 아지도, 이미노, 아미도, 포스포릴(포스포네이트 및 포스피네이트를 포함), 설폰일(설페이트, 설폰아미도, 설파모일 및 설포네이트를 포함) 및 실릴기뿐만 아니라 에터, 알킬티오, 카보닐(케톤, 알데하이드, 카복실레이트 및 에스터를 포함), $-CF_3$, -CN 등의 치환 및 비치환 형태를 포함할 수 있다. 예시적인 치환된 알킬은 아래에 기재된다. 사이클로알킬은 알킬, 알켄일, 알콕시, 알킬티오, 아미노알킬, 카보닐-치환된 알킬, $-CF_3$, -CN 등으로 추가로 치환될 수 있다.

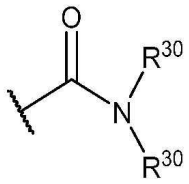
[0039] 용어 "C_{x-y}"는 화학적 모이어티, 예컨대, 아실, 아실옥시, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 알콕시와 함께 사용될 때, 사슬에서 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "C_{x-y}알킬"은 할로알킬기, 예컨대, 트라이플루오로메틸 및 2,2,2-트라이플루오로에틸 등을 포함하는, 사슬에서 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬기를 포함하는 치환 또는 비치환된 포화 탄화수소기를 지칭한다. C_0 알킬은 기가 말단 위치에 있는 경우 수소, 내부인 경우 결합을 나타낸다. 용어 "C_{2-y}알켄일" 및 "C_{2-y}알킨일"은 길이가 유사하고 위에서 기재한 알킬에 대해 가능한 치환이 유사하지만, 각각 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 불포화 지방족기를 지칭한다.

[0040] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "알킬아미노"는 적어도 하나의 알킬기로 치환된 아미노기를 지칭한다.

[0041] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "알킬티오"는 알킬기로 치환된 티올기를 지칭하고, 일반식 알킬S-로 나타낼 수 있다.

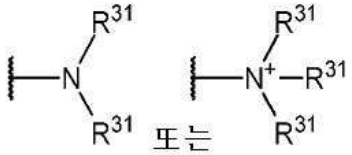
[0042] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "알킨일"은 적어도 1개의 삼중결합을 포함하는 지방족기를 지칭하고, "비치환 알킨일"과 "치환된 알킨일"을 둘 다 포함하는 것으로 의도되며, 이 중 후자는 알킨일기의 하나 이상의 탄소 상에서 수소를 대체하는 치환체를 갖는 알킨일 모이어티를 지칭한다. 이러한 치환체는 하나 이상의 삼중 결합을 포함하거나 또는 포함하지 않는 하나 이상의 탄소 상에서 생길 수 있다. 게다가, 이러한 치환체는 안정성이 금지되는 경우를 제외하고, 위에서 논의된 바와 같이, 알킬기에 대해 고려되는 것을 모두 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기에 의한 알킨일기의 치환이 상정된다.

[0043] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "아마이드"는 하기 기를 지칭하되,

[0044] 

[0045] 각각의 R^{30}은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기를 나타내거나, 또는 2개의 R^{30}은 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완전하게 한다.

[0046] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당업계에서 인식되며, 비치환 아민과 치환된 아민 둘 다 및 이들의 염, 예를 들어,

[0047] 

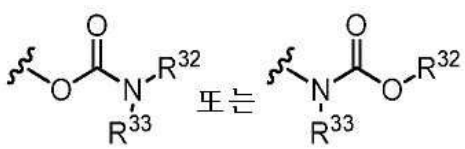
로 나타낼 수 있는 모이어티를 지칭하되,

[0048] 각각의 R^{31}은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기를 나타내거나, 또는 2개의 R^{31}은 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완전하게 한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "아미노알킬"은 아미노기로 치환되는 알킬기를 지칭한다.

[0049] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "아랄킬"은 아릴기로 치환되는 알킬기를 지칭한다.

[0050] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "아릴"은 고리의 각 원자가 탄소인 치환 또는 비치환된 단일-고리 방향족기를 포함한다. 바람직하게는, 고리는 5- 내지 7-원 고리, 더 바람직하게는 6-원 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 둘 이상의 탄소가 두 인접한 고리에서 공통되는 둘 이상의 환식 고리를 갖는 다환식 고리계를 포함하되, 고리 중 적어도 하나는 방향족이고, 예를 들어, 다른 하나의 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 아릴기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다.

[0051] 용어 "카바메이트"는 당업계에 인식되며,

[0052] 

기를 지칭하되,

[0053] R^{32} 및 R^{33}은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기, 예컨대, 알킬기를 나타내거나, 또는 R^{32} 및 R^{33}은 개재 원자(들)와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완전하게 한다.

[0054] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "카보사이클" 및 "탄소환식"은 고리의 각 원자가 탄소인 포화 또는 불포화 고리를 지칭한다. 용어 카보사이클은 방향족 카보사이클과 비방향족 카보사이클을 둘 다 포함한다. 비방향족

카보사이클은 모든 탄소 원자가 포화된 사이클로알칸, 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 사이클로알켄 고리를 둘 다 포함한다.

[0055] 용어 "카보사이클"은 5 내지 7원 단환식 및 8 내지 12원 이환식 고리를 포함한다. 이환식 카보사이클의 각 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 카보사이클은 1, 2 또는 3개 이상의 원자가 두 고리 사이에 공유되는 이환식 분자를 포함한다. 용어 "축합된 카보사이클"은 고리 각각이 다른 고리와 두 인접한 원자를 공유하는 이환식 카보사이클을 지칭한다. 축합된 카보사이클의 각 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 예시적인 실시형태에서, 방향족 고리, 예를 들어, 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들어, 사이클로헥산, 사이클로펜탄 또는 사이클로헥센에 축합될 수 있다. 포화, 불포화 및 방향족 이환식 고리의 임의의 조합은, 원자가가 허용되는 경우에, 탄소환식의 정의에 포함된다. 예시적인 "카보사이클"은 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 1,5-사이클로옥타다이엔, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥트-3-엔, 나프탈렌 및 아다만탄을 포함한다. 예시적인 축합된 카보사이클은 데칼린, 나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥탄, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인덴 및 바이사이클로[4.1.0]헵트-3-엔을 포함한다. "카보사이클"은 수소 원자를 보유할 수 있는 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있다.

[0056] "사이클로알킬"기는 완전히 포화되는 환식 탄화수소이다. "사이클로알킬"은 단환식 및 이환식 고리를 포함한다. 전형적으로, 단환식 사이클로알킬기는 달리 정의되지 않는 한, 3 내지 약 10개의 탄소 원자, 더 전형적으로는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 이환식 사이클로알킬의 두 번째 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 사이클로알킬은 1, 2 또는 3개 이상의 원자가 두 고리 사이에 공유되는 이환식 분자를 포함한다. 용어 "축합된 사이클로알킬"은 고리 각각이 다른 고리와 두 인접한 원자를 공유하는 이환식 사이클로알킬을 지칭한다. 축합된 이환식 사이클로알킬의 두 번째 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. "사이클로알켄일" 기는 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 환식 탄화수소이다.

[0057] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "카보사이클릴알킬"은 카보사이클기로 치환되는 알킬기를 지칭한다.

[0058] 본 명세서에서 용어 "C_{3-4} 사이클로알킬메틸"은 3 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 카보사이클기로 치환되는 메틸기를 지칭한다.

[0059] 용어 "카보네이트"는 당업계에 인식되고, $-OCO_2-R^{34}$ 기를 지칭하되, R^{34}는 하이드로카빌기를 나타낸다.

[0060] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "카복시"는 식 $-CO_2H$로 나타내는 기를 지칭한다.

[0061] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "에스터"는 $-C(O)OR^{35}$ 기를 지칭하되, R^{35}는 하이드로카빌기를 나타낸다.

[0062] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "에터"는 산소를 통해 다른 하이드로카빌기에 연결된 하이드로카빌기를 지칭한다. 따라서, 하이드로카빌기의 에터 치환체는 하이드로카빌-O-일 수 있다. 에터는 대칭적 또는 비대칭적일 수 있다. 에터의 예는 헤테로사이클-O-헤테로사이클 및 아릴-O-헤테로사이클을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 에터는 일반식 알킬-O-알킬로 나타낼 수 있는 "알콕시알킬"기를 포함한다.

[0063] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "할로" 및 "할로겐"은 할로겐을 의미하고, 클로로, 플루오로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

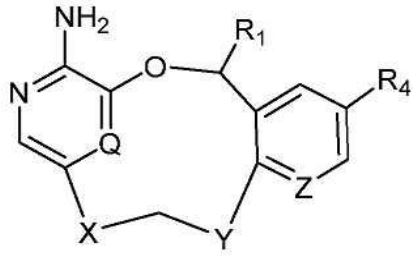
[0064] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "헤트아랄킬" 및 "헤테로헤테로아랄킬"은 헤트아릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0065] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로알킬"은 탄소 원자 및 적어도 1개의 헤테로원자의 포화 또는 불포화 쇄를 지칭하되, 2개의 헤테로원자는 인접하지 않는다.

[0066] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤트아릴"은 치환 또는 비치환된 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-원 고리, 더 바람직하게는 5- 내지 6-원 고리를 포함하며, 이의 고리 구조는 적어도 1개의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 더 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤트아릴"은 또한 둘 이상의 탄소가 두 인접한 고리에서 공통되는 둘 이상의 환식 고리를 갖는 다환식 고리계를 포함하되, 고리 중 적어도 하나는 헤테로방향족이고, 예를 들어, 다른 하나의 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로아릴기는, 예를 들어, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을

포함한다.

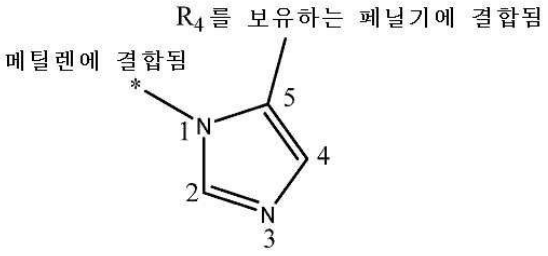
[0067] 화학식 (I)의 화합물에서 X 또는 Y에 대응하는 헤테로아릴렌 고리 모이어티 상의 별표(*) 기호는 아래에 예시하는 바와 같이 X와 Y 사이의 메틸렌기에 결합된 모이어티의 고리 원자를 식별한다:



화학식 (I)

[0068] .

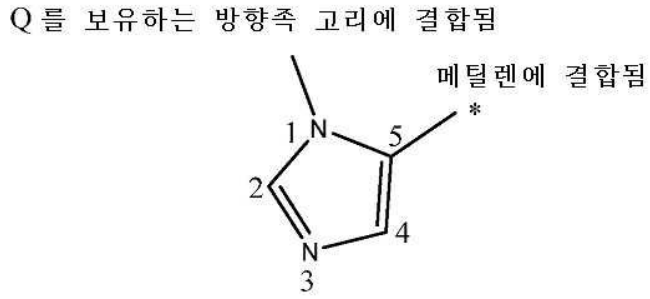
[0069] 예를 들어, Y에 대해 "1*,5-치환된-이미다졸릴렌"은 하기로 치환된 것을 의미한다:



[0070] .

[0071] 헤테로아릴렌 고리에 대한 IUPAC 넘버링 규칙은 위에 나타낸 바와 같이 고리 원자 위치를 표시하기 위해 본 명세서 전체적으로 사용된다. 본 실시예에서, 이미다졸릴렌의 1-위치는 메틸렌기에 결합되고, 따라서, 별표로 표시된다. 별표 기호는 X 및 Y에 대한 헤테로아릴렌의 명칭과 구조 둘 다에서 사용된다. 본 명세서에서, Y에 대해, 변수 R_4를 보유하는 페닐기에 결합되기 때문에 5-위치에서 고리 원자는 표시되지 않는다.

[0072] X의 경우, 예시적인 고리는 아래에 나타내는 "1,5*-치환된-이미다졸릴렌"일 것이다.



[0073] .

[0074] 메틸렌기(본 실시예에서 5-위치)에 결합된 고리 원자는 고리 X 헤테로아릴렌의 명칭과 구조 둘 다에서 별표로 나타낸다. Q를 보유하는 방향족 고리에 결합된 고리 원자는 표시되지 않는다.

[0075] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소가 아닌 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황이다.

[0076] 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클" 및 "복소환식"은 치환 또는 비치환된 비방향족 고리 구조, 바람직하게는 3- 내지 10-원 고리, 더 바람직하게는 3- 내지 7-원 고리를 지칭하며, 이의 고리 구조는 적어도 1개의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 더 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로사이클릴" 및 "복소환식"은 또한 둘 이상의 탄소가 두 인접한 고리에서 공통되는 둘 이상의 환식 고리를 갖는 다환식 고리계를 포함하되, 고리 중 적어도 하나는 복소환식이고, 예를 들어, 다른 하나의 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로사이클릴기는, 예를 들어, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 몰폴린, 락톤, 락탐 등을 포함한다.

[0077] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 헤테로사이클기로 치환되는 알킬기를 지칭한다.

[0078] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "하이드로카빌"은 =O 또는 =S 치환체를 갖지 않는 탄소 원자를 통해 결합되고, 전형적으로 적어도 1개의 탄소-수소 결합 및 주로 탄소 골격을 갖지만, 선택적으로 헤테로원자를 포함할 수 있는 기를 지칭한다. 따라서, 메틸, 에톡시에틸, 2-피리딜 및 트라이플루오로메틸과 같은 기는 본 출원의 목적을 위해 하이드로카빌인 것으로 간주되지만, 치환체, 예컨대, 아세틸(연결 탄소 상에 =O 치환체를 가짐) 및 에톡시(탄소가 아닌 산소를 통해 연결됨)는 그렇지 않다. 하이드로카빌기는 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클, 헤테로사이클릴, 알킬, 알켄일, 알킨일 및 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0079] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "하이드록시알킬"은 하이드록시기로 치환되는 알킬기를 지칭한다.

[0080] 용어 "저급"은 화학적 모이어티, 예컨대, 아실, 아실옥시, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 알콕시와 함께 사용될 때, 치환체에 10개 이하의 비수소 원자, 바람직하게는 6개 이하가 있는 기를 포함하는 것을 의미한다. "저급 알킬"은, 예를 들어, 10개 이하의 탄소 원자, 바람직하게는 6개 이하를 포함하는 알킬기를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 정의된 아실, 아실옥시, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 알콕시 치환체는, 이들이 단독이든 또는 다른 치환체, 예컨대, 설명에서 하이드록시알킬 및 아랄킬과 조합되어 나타나든, 각각 저급 아실, 저급 아실옥시, 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 알킨일 또는 저급 알콕시이다(이 경우에, 예를 들어, 알킬 치환체에서 탄소 원자를 계수할 때 아릴기 내의 원자는 계수되지 않는다).

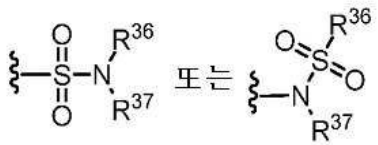
[0081] 용어 "폴리사이클릴", "폴리사이클" 및 "다환식"은 2개 이상의 고리(예를 들어, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴)을 지칭하며, 이때 2개 이상의 원자는 2개의 인접한 고리에 공통되고, 예를 들어, 고리는 "축합된 고리"이다. 폴리사이클 고리 각각은 치환 또는 비치환될 수 있다. 특정 실시형태에서, 폴리사이클의 각 고리는 고리에 3 내지 10개의 원자, 바람직하게는 5 내지 7개를 함유한다.

[0082] 용어 "실릴"은 3개의 하이드로카빌 모이어티가 부착된 규소 모이어티를 지칭한다.

[0083] 용어 "치환된"은 골격의 하나 이상의 탄소 상에서 수소를 대체하는 치환체를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "~로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용되는 원자가에 따른다는 것과, 치환이, 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 등에 의하는 것과 같은 전환을 자발적으로 겪지 않는 안정한 화합물을 초래한다는 함축을 포함한다는 것이 이해될 것이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환체를 포함하는 것으로 상정된다. 광범위 양상에서, 허용 가능한 치환체는 유기 화합물의 비환식 및 환식, 분지 및 비분자, 탄소환식 및 복소환식, 방향족 및 비-방향족 치환체를 포함한다. 허용 가능한 치환체는 하나 이상이며, 적절한 유기 화합물에 대해 동일 또는 상이할 수 있다. 본 개시내용의 목적을 위해, 헤테로원자, 예컨대, 질소는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본 명세서에 기재된 유기 화합물의 치환체 및/또는 임의의 허용 가능한 치환체를 가질 수 있다. 치환체는 본 명세서에 기재된 임의의 치환체, 예를 들어, 할로겐, 하이드록실, 카보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카보닐, 폼일 또는 아실), 티오카보닐(예컨대, 티오에스터, 티오아세테이트 또는 티오포메이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 사이아노, 나이트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파모일, 설폰아미도, 설폰일, 헤테로사이클릴, 아랄킬 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 당업자는 치환체가 적절한 경우 그 자체가 치환될 수 있다는 것을 이해할 것이다. "비치환된"으로서 구체적으로 언급되지 않는 한, 본 명세서의 화학적 모이어티에 대한 언급은 치환된 변형을 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "아릴"기 또는 모이어티에 대한 언급은 치환된 변형과 비치환된 변형을 둘 다 분명하게 포함한다.

[0084] 용어 "설페이트"는 당업계에 인식되며, $-OSO_3H$ 기 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 지칭한다.

[0085] 용어 "설폰아마이드"는 당업계에서 인식되며, 하기 일반식으로 나타내는 기를 지칭하되,

[0086] 

[0087] R^{36} 및 R^{37}은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌, 예컨대, 알킬을 나타내거나, 또는 R^{36} 및 R^{37}은 개재 원자(들)와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완전하게 한다.

[0088] 용어 "설폭사이드"는 당업계에서 인식되며, -S(O)-R^{38}기를 지칭하되, R^{38}은 하이드로카빌을 나타낸다.

[0089] 용어 "설포네이트"는 당업계에서 인식되며, SO_3H 기 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 지칭한다.

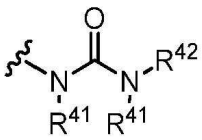
[0090] 용어 "설폰"은 당업계에서 인식되며, -$S(O)_2$-R^{39} 기를 지칭하되, R^{39}는 하이드로카빌을 나타낸다.

[0091] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "티오알킬"은 티올기로 치환되는 알킬기를 지칭한다.

[0092] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "티오에스터"는 -C(O)SR^{40} 또는 -SC(O)R^{40} 기를 지칭하되, R^{10}은 하이드로카빌을 나타낸다.

[0093] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "티오에터"는 산소가 황으로 대체된 에터와 동등하다.

[0094] 용어 "유레아"는 당업계에서 인식되며, 하기 일반식으로 나타낼 수 있되,

[0095] 

[0096] R^{41} 및 R^{42}는 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌, 예컨대, 알킬을 나타내거나, 또는 R^{42}와 함께 취해진 R^{41} 및 개재 원자(들)의 경우는 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완전하게 한다.

[0097] 용어 "보호기"는 분자에서 반응성 작용기에 부착될 때, 작용기의 반응성을 마스킹하거나, 감소 또는 막는 원자의 기를 지칭한다. 전형적으로, 보호기는 요망되는 경우 합성 과정 동안 선택적으로 제거될 수 있다. 보호기의 예는 문헌[Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry,* 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY 및 Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY]에서 찾을 수 있다. 대표적인 질소 보호기는 폼일, 아세틸, 트라이플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카보닐("CBZ"), tert-뷰톡시카보닐("Boc"), 트라이메틸실릴("TMS"), 2-트라이메틸실릴-에탄설폰일("TES"), 트라이틸 및 치환된 트라이틸기, 알릴옥시카보닐, 9-플루오렌일메틸옥시카보닐("FMOC"), 나이트로-베라트릴옥시카보닐("NVOC") 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 대표적인 하이드록실 보호기는 하이드록실기가 아실화(에스터화) 또는 알킬화된 것, 예컨대, 벤질 및 트라이틸 에터뿐만 아니라 알킬 에터, 테트라하이드로피란일 에터, 트라이알킬실릴 에터(예를 들어, TMS 또는 TIPS기), 글리콜 에터, 예컨대, 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜 유도체 및 알릴 에터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

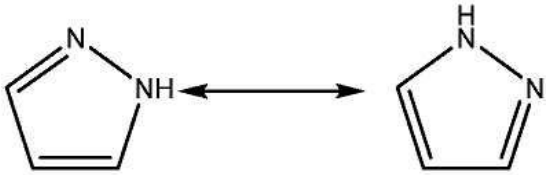
[0098] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 라세미체일 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 하나의 거울상 이성질체가 풍부할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 약 30% ee, 약 40% ee, 약 50% ee, 약 60% ee, 약 70% ee, 약 80% ee, 약 90% ee 초과, 또는 심지어 약 95% 이상의 ee를 가질 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 하나 초과의 입체중심을 가질 수 있다. 특정 이러한 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 부분입체이성질체가 풍부할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 약 30% de, 약 40% de, 약 50% de, 약 60% de, 약 70% de, 약 80% de, 약 90% de 초과, 또는 심지어 약 95% 이상의 de를 가질 수 있다.

[0099] 특정 실시형태에서, 치료제는 (예를 들어, 화학식 (I)의) 화합물의 하나의 거울상이성질체를 우세하게 제공하도록 풍부화될 수 있다. 거울상 이성질체가 풍부한 혼합물은, 예를 들어, 적어도 약 60㏖%의 하나의 거울상이성질체, 또는 더 바람직하게는 적어도 약 75, 약 90, 약 95, 또는 심지어 약 99㏖%를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 하나의 거울상이성질체가 풍부한 화합물은 다른 거울상이성질체가 실질적으로 없되, 당해 물질이, 예를 들어, 조성물 또는 화합물 화합물에서 다른 거울상이성질체의 양에 비해서 약 10% 미만, 또는 약 5% 미만, 또는 약 4% 미만, 또는 약 3% 미만, 또는 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만을 구성한다는 것을 실질적으로 의미한다. 예를 들어, 조성물 또는 화합물 혼합물이 약 98 그램의 제1 거울상이성질체 및 약 2그램의 제2 거울상이성질체를 함유하는 경우, 약 98㏖%의 제1 거울상이성질체 및 약 2%만의 제2 거울상이성질체를 함유하는 것으로 언급될 것이다.

[0100] 특정 실시형태에서, 치료제는 (예를 들어, 화학식 (I)의) 화합물의 하나의 부분입체이성질체를 우세하게 제공하

도록 풍부화될 수 있다. 부분입체이성질체가 풍부한 혼합물은, 예를 들어, 적어도 약 60㏖%의 하나의 부분입체이성질체, 또는 더 바람직하게는 적어도 약 75, 약 90, 약 95, 또는 심지어 약 99㏖%를 포함할 수 있다.

[0101] 일부 실시형태에서, 화합물에서 모이어티는 호변이성질체의 혼합물로서 존재한다. "호변이성질체"는 다른 구조적 이성질체로 용이하게 상호전환되는 모이어티 또는 화합물의 구조적 이성질체이다. 예를 들어, 피라졸 고리는 2개의 호변이성질체를 갖는다:

[0102] 

,

[0103] 이는 파이-결합 및 수소 원자의 위치가 다르다. 달리 분명하게 언급되지 않는 한, 모이어티 또는 화합물의 하나의 호변이성질체의 도시는 가능한 호변이성질체를 모두 포함한다.

[0104] 투여가 고려되는 "대상체"라는 용어는 인간(즉, 임의의 연령 그룹, 예를 들어, 소아 대상체(예를 들어, 영아, 소아, 청소년) 또는 성인 대상체(예를 들어, 젊은 성인, 중년 성인 또는 노인 성인)의 남성 또는 여성) 및/또는 기타 영장류(예를 들어, 사이노몰거스 원숭이, 레서스 원숭이); 상업적으로 관련된 포유류, 예컨대, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 및/또는 개를 포함하는 포유류; 및/또는 상업적으로 관련된 조류, 예컨대, 닭, 오리, 거위, 메추라기 및/또는 칠면조를 포함하는 조류를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 바람직한 대상체는 인간이다.

[0105] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 장애 또는 병태를 "예방하는" 치료제는 통계학적 샘플에서, 비처리 대조군 샘플에 비해 처리 샘플에서 장애 또는 병태 발생을 감소시키거나, 또는 비처리 대조군 샘플에 비해 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키거나 또는 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭한다. 이들 효과는 "예방적" 효과로도 불린다. 따라서, 본 명세서에 사용되거나 달리 구체화되지 않는 한, 용어 "예방" 및 "예방하는"은 예방적 이점을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 유리한 또는 목적하는 결과를 얻기 위한 접근을 지칭한다. 예방적 이점을 위해, 치료제는 특정 질환이 발생할 위험에 있는 환자에게, 또는 이런 질환의 진단이 이루어지지 않을 수도 있지만, 질환의 생리학적 증상 중 하나 이상을 보고하는 환자에게 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 치료제는 예방적 유익을 위해 원치않는 병태(예를 들어, 대상체의 질환 또는 다른 원치않는 상태)의 임상적 징후 전에 투여된다(예를 들어, 이는 원치않는 병태가 발생하는 것에 대해 대상체를 보호함).

[0106] 달리 구체화되지 않는 한 본, 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "치료" 및 "치료하는"은 치료적 또는 완화적 척도를 지칭한다. 유리한 또는 목적하는 임상 결과는 검출 가능하든 검출 가능하지 않든, 질환 또는 장애 또는 병태와 연관된 증상의 전체적 또는 부분적 경감, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 호전 또는 완화(예를 들어, 질환의 하나 이상의 증상) 및 (부분적이든 전체적이든) 관해를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는 경우에 예상되는 생존에 비해서 생존을 연장시키는 것을 의미할 수 있다. 일 실시형태에서, "치료"는 원치않는 병태의 징후 후의 치료제의 투여를 포함한다(즉, 이는 존재하는 원치않는 병태 또는 이의 부작용을 감소, 개선 또는 안정화시키는 것으로 의도된다).

[0107] 용어 "프로드러그"는 생리적 조건 하에서, 본 개시내용의 치료적 활성제로 전환되는 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)을 포함하는 것으로 의도된다. 프로드러그의 제조를 위한 통상적인 방법은 목적하는 분자를 나타내기 위해 생리적 조건 하에서 가수분해되는 하나 이상의 선택된 모이어티를 포함하는 것이다. 다른 실시형태에서, 프로드러그는 대상체의 효소 활성에 의해 전환된다. 예를 들어, 에스터 또는 카보네이트(예를 들어, 알코올 또는 카복실산의 에스터 또는 카보네이트)는 본 개시내용의 바람직한 프로드러그이다. 특정 실시형태에서, 위에 나타낸 제형에서 화학식 (I)의 화합물의 일부 또는 모두는 대응하는 적합한 프로드러그로 대체될 수 있되, 예를 들어, 모 화합물에서 하이드록실은 에스터 또는 카보네이트 또는 카복실산으로서 제시된다.

[0108] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "유효량"은 목적하는 생물학적 효과를 달성하는 데 충분한 양을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "치료적 유효량"은 목적하는 치료적 효과를 달성하는 데 충분한 양을 지칭한다. 예를 들어, 치료적 유효량은 암의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 개선시키는 데 충분한 양을 지칭할 수 있다.

[0109] 치료 방법에 대한 "반응"은 특히 부정적 증상의 감소 또는 호전, 질환 또는 이의 증상 진행의 감소, 유익한 증

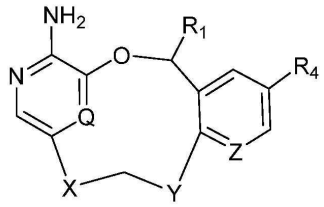
상 또는 임상 결과의 증가, 부작용이 줄어듬, 질환의 안정화, 질환의 부분적 또는 완전한 치료를 포함할 수 있다.

[0110] 달리 표시되지 않는 한 본 명세서에 사용되는 용어 "재발된"은 사전 치료에 반응하고(예를 들어, 완전한 반응이 달성되고), 이어서, 진행된 장애, 질환 또는 병태를 지칭한다. 사전 치료는 한 가지 이상의 요법 계통을 포함할 수 있다.

[0111] 달리 표시되지 않는 한 본 명세서에 사용되는 용어 "난치성"은 한 가지 이상의 요법 계통을 포함할 수 있는 사전 치료에 반응하지 않은 장애, 질환 또는 병태를 지칭한다.

[0112] 화합물

[0113] 일 양상에서, 본 명세서에서 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



(I)

[0114]

[0115] 식 중,

[0116] Q는 CH 또는 N이고;

[0117] Z는 CR_5 또는 N이며;

[0118] X는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴렌이되; 5-원 헤테로아릴렌은 R_2의 0, 1 또는 2개의 존재로 치환되고;

[0119] Y는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴렌이되; 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴렌은 R_3의 0, 1 또는 2개의 존재로 치환되고;

[0120] Y에서, X 및 Y에 결합된 메틸렌기의 부착지점 및 Z를 포함하는 방향족 고리에 대한 부착지점은 인접한 원자 상에 있고, 메틸렌기에 대한 부착지점에 대해 알파이고 Z를 포함하는 방향족 고리에 대한 부착지점에 대해 베타인 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴렌 고리 원자는 탄소, 산소 또는 황이며;

[0121] R_1은 H, 메틸 및 하이드록시메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

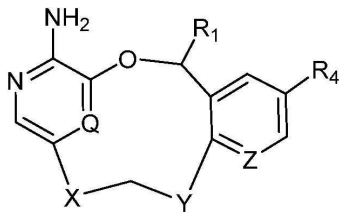
[0122] R_2의 각 예는 H, CN, 할로, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 할로-C_{1-4} 알킬, C_{3-4} 사이클로알킬메틸, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{3-6} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0123] R_3의 각 예는 H, 할로, CN, C_{1-4} 알콕시, 할로-C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[0124] R_4 및 R_5의 각각은 독립적으로 H 또는 F이며;

[0125] 단, X는 3*,4-치환된-피라졸릴렌이 아니며, *는 X 및 Y에 결합된 메틸렌기에 대한 X 또는 Y의 부착지점을 나타낸다.

[0126] 일 양상에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



[0127] (I)

[0128] 식 중,

[0129] Q는 CH 또는 N이고;

[0130] Z는 CR_5 또는 N이며;

[0131] X는 질소, 황 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴렌이되; 5-원 헤테로아릴렌은 R_2의 0, 1 또는 2개의 존재로 치환되고;

[0132] Y는 2*,3-치환된-퓨란일렌, 2,3*-치환된-퓨란일렌, 3*,4-치환된-퓨란일렌, 1*,2-치환된-이미다졸릴렌, 1*,5-치환된-이미다졸릴렌, 1,5*-치환된-이미다졸릴렌, 4,5*-치환된-1,2,3-옥사다이아졸릴렌, 3,4*-치환된-1,2-옥사졸릴렌, 4*,5-치환된-1,2-옥사졸릴렌, 4,5*-치환된-1,2-옥사졸릴렌, 4,5*-치환된-1,3-옥사졸릴렌, 1*,2-치환된-페닐렌, 1,5*-치환된-피라졸릴렌, 4*,5-치환된-피라졸릴렌, 3,4*-치환된-피리다진일렌, 4*,5-치환된-피리다진일렌, 2,3*-치환된-피리딘일렌, 3*,4-치환된-피리딘일렌, 3,4*-치환된-피리딘일렌, 4,5*-치환된-피리미딘일렌, 1*,2-치환된-피롤릴렌, 1,2*-치환된-피롤릴렌, 2,3*-치환된-피롤릴렌, 3*,4-치환된-피롤릴렌, 4,5*-치환된-1,2,3-티아다이아졸릴렌, 3,4*-치환된-1,2-티아졸릴렌, 4*,5-치환된-1,2-티아졸릴렌, 4,5*-치환된-1,2-티아졸릴렌, 4,5*-치환된-1,3-티아졸릴렌, 2*,3-치환된-티오페닐렌, 2,3*-치환된-티오페닐렌, 3*,4-치환된-티오페닐렌, 4,5*-치환된-1,2,3-트라이아진일렌, 1,5*-치환된-1,2,3-트라이아졸릴렌 및 3,4*-치환된-1,2,4-트라이아졸릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴렌이되; 헤테로아릴렌은 R_3의 0, 1 또는 2개의 존재로 치환되며;

[0133] *는 X 및 Y에 결합된 메틸렌기에 대한 X 또는 Y의 부착지점을 나타내고;

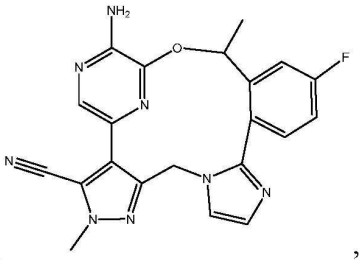
[0134] Y에서 메틸렌기에 대한 부착지점에 대해 알파이고 Z를 포함하는 방향족 고리에 대한 부착지점에 대해 베타인 헤테로아릴렌 고리 원자는 탄소, 산소 또는 황이며;

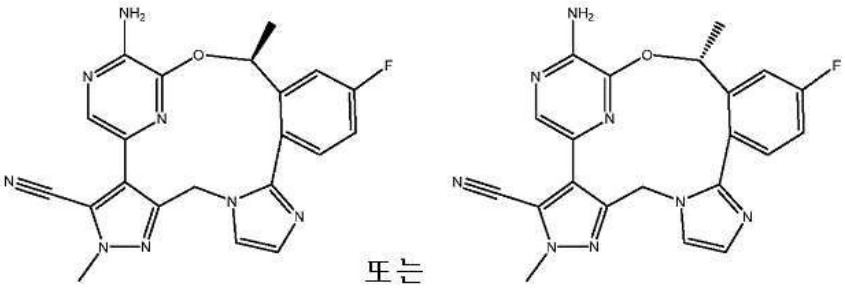
[0135] R_1은 H, 메틸 및 하이드록시메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0136] R_2의 각 예는 H, CN, 할로, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 할로-C_{1-4} 알킬, C_{3-4} 사이클로알킬메틸, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{3-6} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0137] R_3의 각 예는 H, 할로, CN, C_{1-4} 알콕시, 할로-C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[0138] R_4 및 R_5의 각각은 독립적으로 H 또는 F이며;

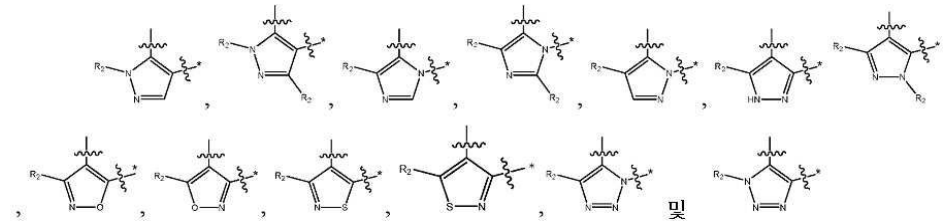
[0139] 단, 화합물은  ,

[0140]  또는 이 아니다.

[0141] 일부 실시형태에서, X는 피라졸릴렌, 아이소옥사졸릴렌, 아이소티아졸릴렌, 이미다졸릴렌 및 트라이아졸릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 5-원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, X는 피라졸릴렌 및 트라이아졸릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, X는 4*,5-치환된-피라졸릴렌, 4,5*-치환된-피라졸릴렌, 1*,5-치환된-피라졸릴렌, 4*,5-치환된-아이소옥사졸릴렌, 3*,4-치환된-아이소옥사졸릴렌, 3*,4-치환된-아이소티아졸릴렌, 4*,5-치환된-아이소티아졸릴렌, 4*,5-치환된-이미다졸릴렌, 1*,5-치환된-이미다졸릴렌, 1*,5-치환된-트라이아졸릴렌 및 4*,5-치환된-트라이아졸릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

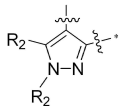
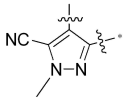
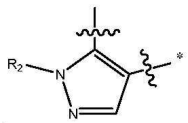
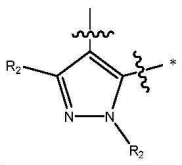
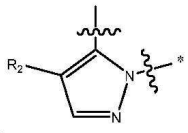
[0142] 일부 실시형태에서, X는 피라졸릴렌, 아이소옥사졸릴렌, 아이소티아졸릴렌, 이미다졸릴렌 및 트라이아졸릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 5-원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, X는 피라졸릴렌 및 트라이아졸릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, X는 4*,5-치환된-피라졸릴렌, 4,5*-치환된-피라졸릴렌, 1*,5-치환된-피라졸릴렌, 4*,5-치환된-아이소옥사졸릴렌, 4,5*-치환된-아이소옥사졸릴렌, 3*,4-치환된-아이소옥사졸릴렌, 3*,4-치환된-아이소티아졸릴렌, 4*,5-치환된-아이소티아졸릴렌, 4,5*-치환된-아이소티아졸릴렌, 4*,5-치환된-이미다졸릴렌, 1*,5-치환된-이미다졸릴렌, 1*,5-치환된-트라이아졸릴렌 및 4*,5-치환된-트라이아졸릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0143] 특정 실시형태에서, X는:

[0144]  및 로 이루어진 군으로부터 선택되되,

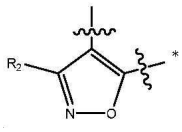
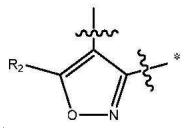
[0145] *는 X 및 Y에 결합된 메틸렌기에 대한 X의 부착지점을 나타내고; 그리고

[0146] R_2는 H, CN, 할로, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 할로-C_{1-4} 알킬, C_{3-4} 사이클로알킬메틸, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{3-6} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

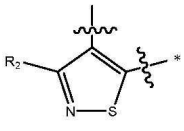
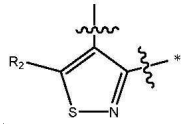
[0147] 일 실시형태에서, X는 피라졸릴렌이다. 일 실시형태에서, X는 3*,4-치환된-피라졸릴렌이 아니다. 일 실시형태에서, X는  이 아니다. 일 실시형태에서, X는  이 아니다. 다른 실시형태에서, X는 3*,4-치환된-피라졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, X는 4*,5-치환된-피라졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, X는 4,5*-치환된-피라졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, X는 1*,5-치환된-피라졸릴렌이다. 일 실시형태에서, X는  이다. 일 실시형태에서, X는  이다. 일 실시형태에서, X는  이다.

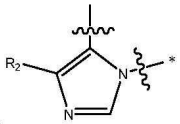
[0148] 일 실시형태에서, X는 아이소옥사졸릴렌이다. 일 실시형태에서, X는 4*,5-치환된-아이소옥사졸릴렌이다. 일 실

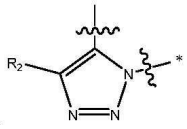
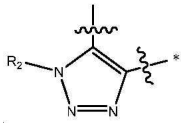
시형태에서, X는 4,5*-치환된-아이소옥사졸릴렌이다. 일 실시형태에서, X는 3*,4-치환된-아이소옥사졸릴렌이다.

일 실시형태에서, X는  이다. 일 실시형태에서, X는  이다.

[0149] 일 실시형태에서, X는 아이소티아졸릴렌이다. 일 실시형태에서, X는 3*,4-치환된-아이소티아졸릴렌이다. 일 실시형태에서, X는 4*,5-치환된-아이소티아졸릴렌이다. 일 실시형태에서, X는 4,5*-치환된-아이소티아졸릴렌이다.

일 실시형태에서, X는  이다. 일 실시형태에서, X는  이다.

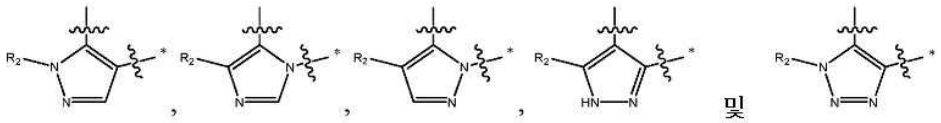
[0150] 일 실시형태에서, X는 이미다졸릴렌이다. 일 실시형태에서, X는 4*,5-치환된-이미다졸릴렌이다. 일 실시형태에서, X는 1*,5-치환된-이미다졸릴렌이다. 일 실시형태에서, X는  이다.

[0151] 일 실시형태에서, X는 트라이아졸릴렌이다. 일 실시형태에서, X는 1*,5-치환된-트라이아졸릴렌이다. 일 실시형태에서, X는 4*,5-치환된-트라이아졸릴렌이다. 일 실시형태에서, X는  이다. 일 실시형태에서, X는  이다.

[0152] 일 실시형태에서, X는 R_2의 0개의 존재로 치환된다(즉, X 상의 모든 개방 위치는 H이다). 일 실시형태에서, X는 H가 아닌 R_2의 1개의 존재로 치환된다. 일 실시형태에서, X는 H가 아닌 R_2의 2개의 존재로 치환된다.

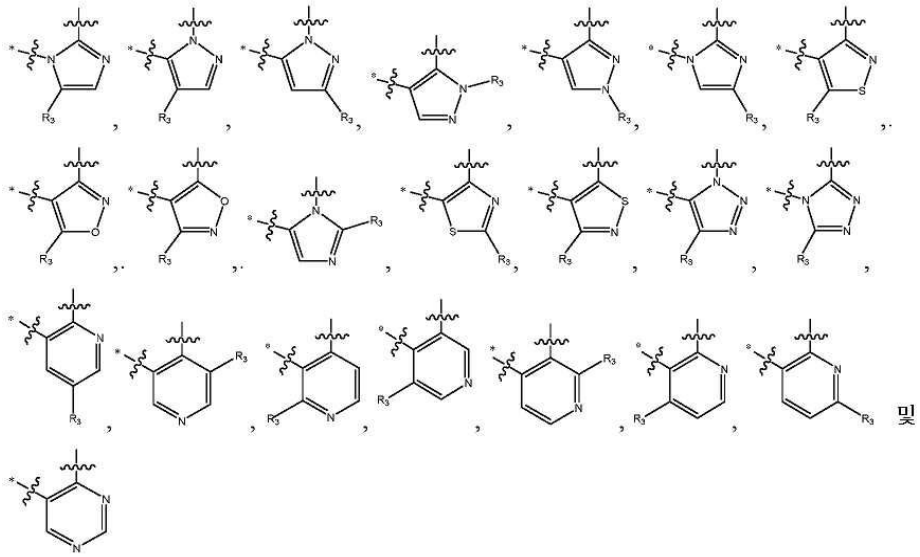
[0153] R_2는 H, 할로, CN, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 할로-C_{1-4} 알킬, C_{3-4} 사이클로알킬메틸, C_{3-6} 사이클로알킬 및C_{3-6} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일 실시형태에서, R_2는 H가 아니다. 일 실시형태에서, R_2는 C_{1-4} 알킬이다. 일 실시형태에서, R_2는 메틸이다. 일 실시형태에서, R_2는 에틸이다. 일 실시형태에서, R_2는 아이소프로필이다. 일 실시형태에서, R_2는 사이클로프로필이다. 일 실시형태에서, R_2는 사이클로뷰틸이다. 일 실시형태에서, R_2는 사이클로프로필메틸이다. 일 실시형태에서, R_2는 $-CHF_2$이다. 일 실시형태에서, R_2는 $-CH_2CHF_2$이다. 일 실시형태에서, R_2는 할로이다. 일 실시형태에서, R_2는 플루오로이다. 일 실시형태에서, R_2는 클로로로이다. 일 실시형태에서, R_2는 CN이다. 일 실시형태에서, R_2는 메톡시이다.

[0154] 특정 실시형태에서, X는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0155] 

[0156] 일부 실시형태에서, Y는 4*,5-치환된 피라졸릴렌, 1,5*-치환된 피라졸릴렌, 3,4*-치환된 피라졸릴렌, 1*,2-치환된 이미다졸릴렌, 5*,1-치환된 이미다졸릴렌, 4,5*-치환된 1,3-티아졸릴렌, 3,4*-치환된 1,2-옥사졸릴렌, 4*,5-치환된 1,2-옥사졸릴렌, 3,4*-치환된 1,2-티아졸릴렌, 4*,5-치환된 1,2-티아졸릴렌, 2,3*-치환된 피리딘일렌, 3*,4-치환된 피리딘일렌, 4*,3-치환된 피리딘일렌, 4,5*-치환된 피리미딘일렌, 1,5*-치환된 1,2,3-트라이아졸릴렌 및 3,4*-치환된 1,2,4-트라이아졸릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

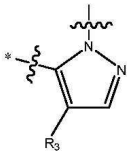
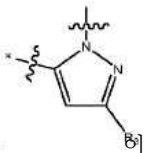
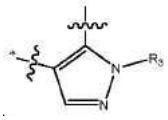
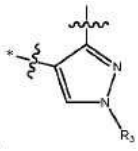
[0157] 특정 실시형태에서, Y는:

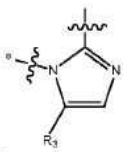
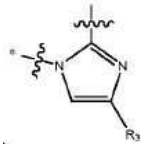
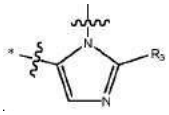


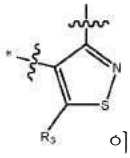
[0158] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

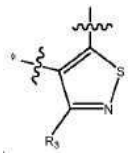
[0159] *는 X 및 Y에 결합된 메틸렌기에 대한 Y의 부착지점을 나타내고; 그리고

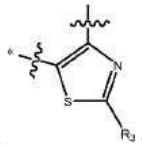
[0160] R_3은 H, 할로, CN, C_{1-4}알콕시, 할로-C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

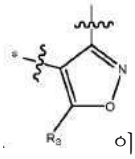
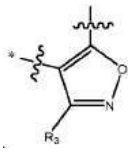
[0161] 일 실시형태에서, Y는 5-원 헤테로아릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 피라졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 1,5*-치환된 피라졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 4*,5-치환된 피라졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 3,4*-치환된 피라졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는  는 이다. 일 실시형태에서, Y는  이다. 일 실시형태에서, Y는  이다. 일 실시형태에서, Y는  이다.

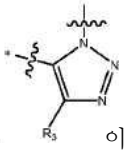
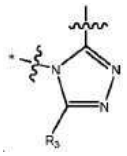
[0162] 일 실시형태에서, Y는 이미다졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 1*,2-치환된 이미다졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 5*,1-치환된 이미다졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는  이다. 일 실시형태에서, Y는  이다. 일 실시형태에서, Y는  이다.

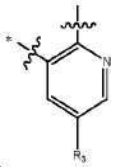
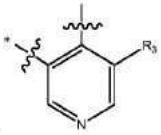
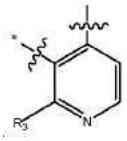
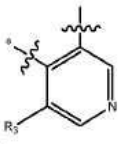
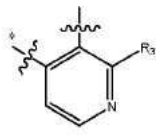
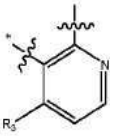
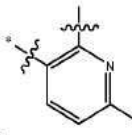
[0163] 일 실시형태에서, Y는 1,2-티아졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 3,4*-치환된 1,2-티아졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 4*,5-치환된 1,2-티아졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는  이다. 일 실시형태에서, Y는


이다.

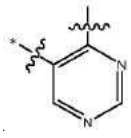
[0164] 일 실시형태에서, Y는 1,3-티아졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 4,5*-치환된 1,3-티아졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 
이다.

[0165] 일 실시형태에서, Y는 1,2-옥사졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 3,4*-치환된 1,2-옥사졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 4*,5-치환된 1,2-옥사졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 
이다. 일 실시형태에서, Y는 
이다.

[0166] 일 실시형태에서, Y는 트라이아졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 1,5*-치환된 1,2,3-트라이아졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 3,4*-치환된 1,2,4-트라이아졸릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 
이다. 일 실시형태에서, Y는 
이다.

[0167] 일 실시형태에서, Y는 6-원 헤테로아릴렌이다. 일 실시형태에서, Y는 피리딘일렌이다. 일 실시형태에서, Y는 2,3*-치환된 피리딘일렌이다. 일 실시형태에서, Y는 3*,4-치환된 피리딘일렌이다. 일 실시형태에서, Y는 4*,3-치환된 피리딘일렌이다. 일 실시형태에서, Y는 
이다. 일 실시형태에서, Y는 
이다. 일 실시형태에서, Y는 
이다. 일 실시형태에서, Y는 
이다. 일 실시형태에서, Y는 
이다. 일 실시형태에서, Y는 
이다. 일 실시형태에서, Y는 
이다.

[0168] 일 실시형태에서, Y는 피리미딘일렌이다. 일 실시형태에서, Y는 4,5*-치환된 피리미딘일렌이다. 일 실시형태에

서, Y는  이다.

[0169] 일 실시형태에서, Y는 R_3의 0개의 존재로 치환된다(즉, Y 상의 모든 개방 위치는 H이다). 일 실시형태에서, Y는 H가 아닌 R_3의 1개의 존재로 치환된다. 일 실시형태에서, Y는 H가 아닌 R_3의 2개의 존재로 치환된다.

[0170] 일 실시형태에서, R_3은 H, 할로, CN, C_{1-4}알콕시, 할로-C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, R_3은 H이다. 일 실시형태에서, R_3은 C_{1-4} 알킬이다. 일 실시형태에서, R_3은 메틸이다. 일 실시형태에서, R_3은 에틸이다. 일 실시형태에서, R_3은 할로이다. 일 실시형태에서, R_3은 플루오로이다. 일 실시형태에서, R_3은 클로로이다. 일 실시형태에서, R_3은 CN이다.

[0171] 일 실시형태에서, X는 본 명세서에 제공된 피라졸릴렌(예를 들어, 본 명세서에 제공된 4*,5-치환된-피라졸릴렌)이고, Y는 본 명세서에 제공된 피라졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 이미다졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,2-티아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,3-티아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,2-옥사졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 트라이아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 피리딘일렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 피리미딘일렌이다.

[0172] 일 실시형태에서, X는 본 명세서에 제공된 아이소옥사졸릴렌이고, Y는 본 명세서에 제공된 피라졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 이미다졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,2-티아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,3-티아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,2-옥사졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 트라이아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 피리딘일렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 피리미딘일렌이다.

[0173] 일 실시형태에서, X는 본 명세서에 제공된 아이소티아졸릴렌이고, Y는 본 명세서에 제공된 피라졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 이미다졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,2-티아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,3-티아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,2-옥사졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 트라이아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 피리딘일렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 피리미딘일렌이다.

[0174] 일 실시형태에서, X는 본 명세서에 제공된 이미다졸릴렌이고, Y는 본 명세서에 제공된 피라졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 이미다졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,2-티아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,3-티아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,2-옥사졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 트라이아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 피리딘일렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 피리미딘일렌이다.

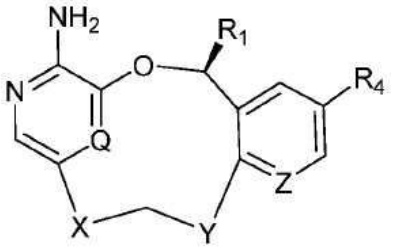
[0175] 일 실시형태에서, X는 본 명세서에 제공된 트라이아졸릴렌이고, Y는 본 명세서에 제공된 피라졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 이미다졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,2-티아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,3-티아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 1,2-옥사졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 트라이아졸릴렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 피리딘일렌이다. 다른 실시형태에서, Y는 본 명세서에 제공된 피리미딘일렌이다.

[0176] 일부 실시형태에서, Q는 CH이다. 다른 실시형태에서, Q는 N이다.

[0177] 일부 실시형태에서, Z는 CR_5이다. 특정 실시형태에서, R_5는 H이다. 특정 실시형태에서, R_5는 F이다. 다른 실시형태에서, Z는 N이다.

[0178] 일부 실시형태에서, R_4는 H이다. 다른 실시형태에서, R_4는 F이다.

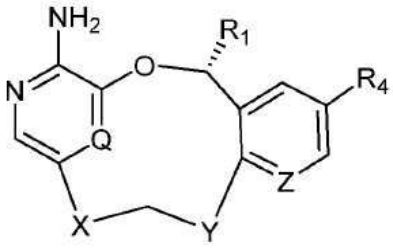
[0179] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조식 (I-A)를 갖는다:



(I-A).

[0180]

[0181] 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조식 (I-B)를 갖는다:

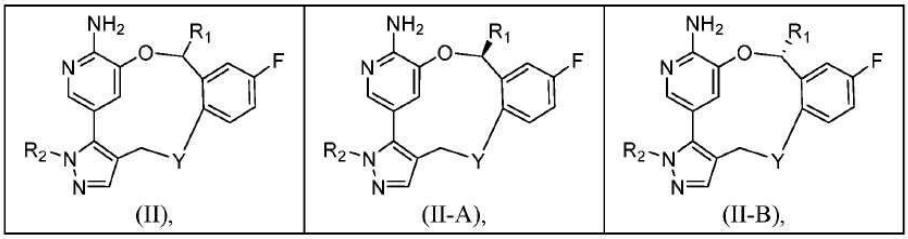


(I-B).

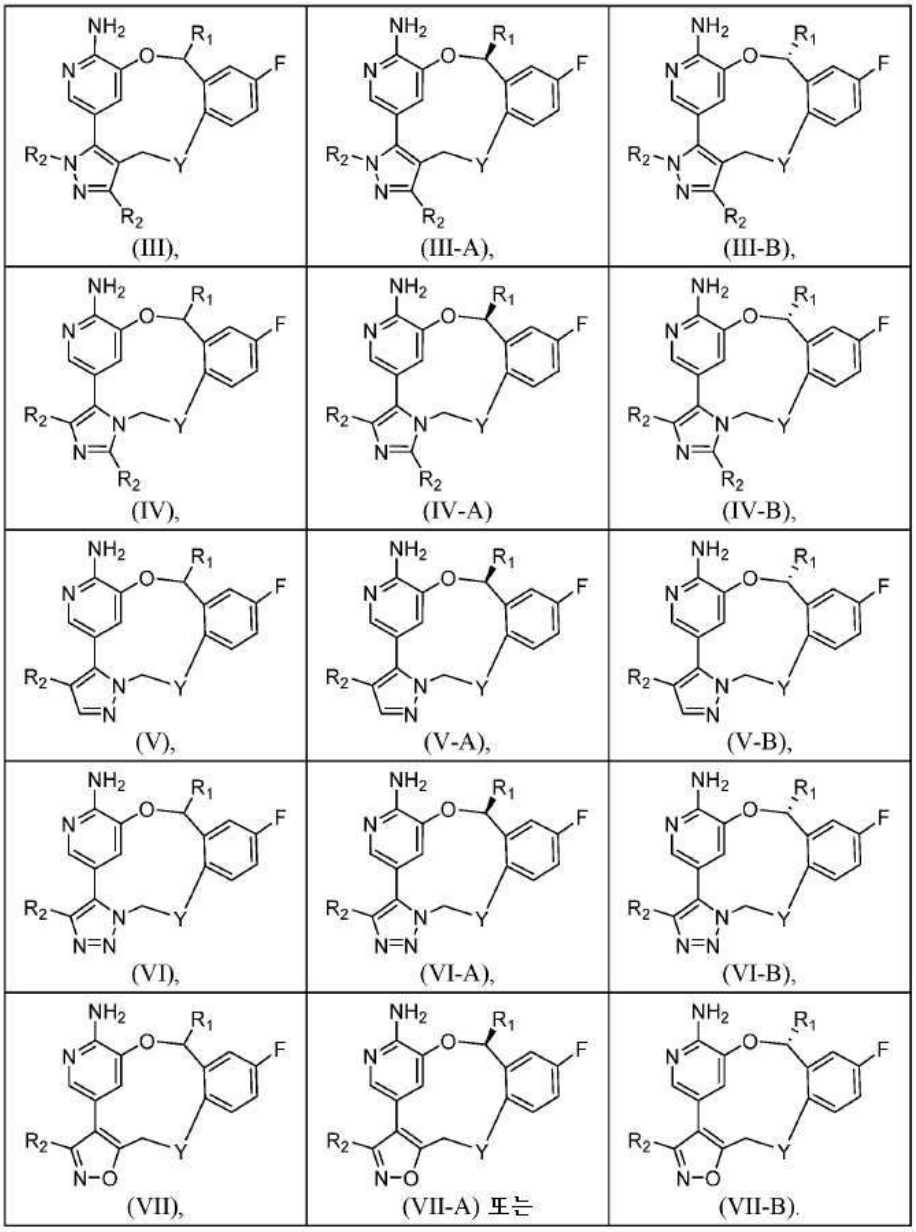
[0182]

[0183] 일 실시형태에서, 화합물은 다음의 식 중 어느 하나의 화합물 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 호변이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0184]



(II), (II-A), (II-B),

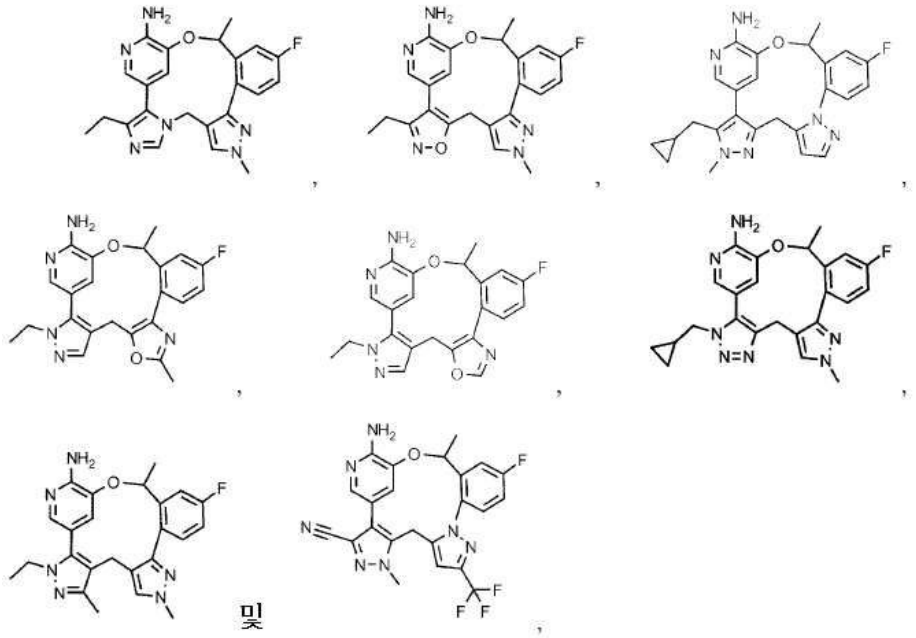


[0185]

[0186] 특정 실시형태에서, R_2는 H, CN, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 클로로, 메톡시, 트라이플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 다이플루오로메틸, 2,2-다이플루오로에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로뷰틸 및 옥세탄일로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0187] 특정 실시형태에서, R_3은 H, 플루오로, 클로로, 브로모, CN, 메톡시, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

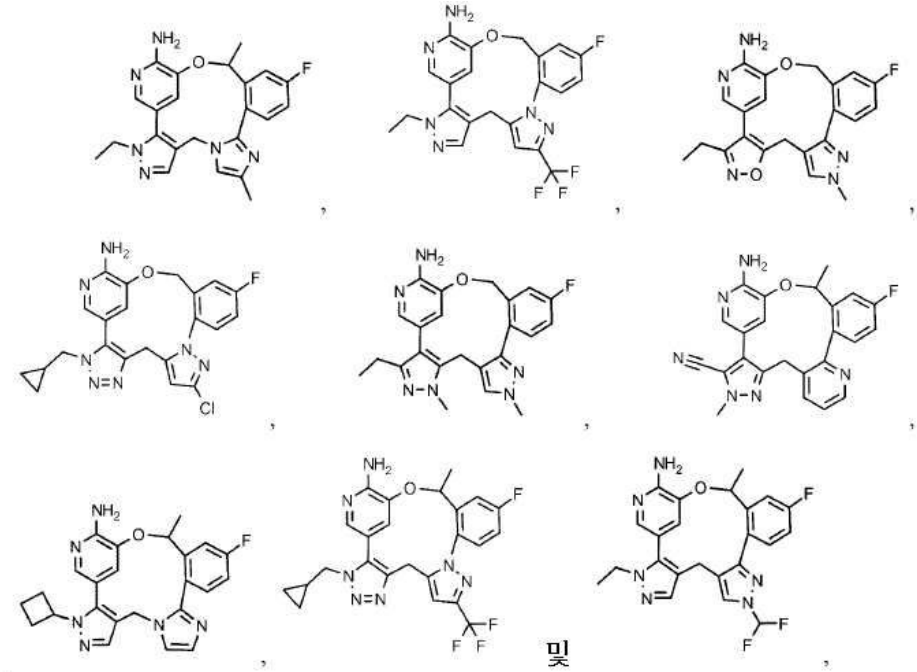
[0188] 특정 실시형태에서, 화합물은:



[0189] 및

[0190] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

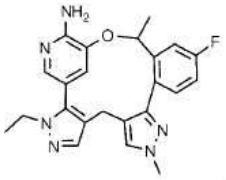
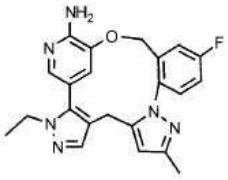
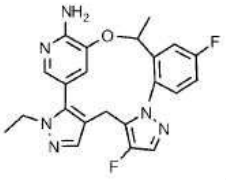
[0191] 특정 실시형태에서, 화합물은:



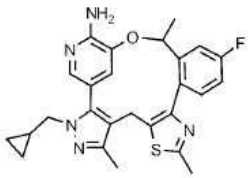
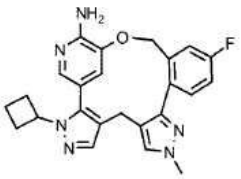
[0192] 및

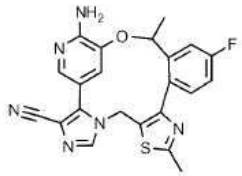
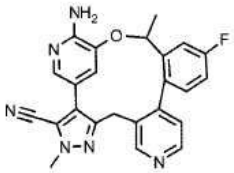
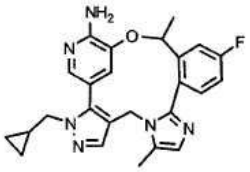
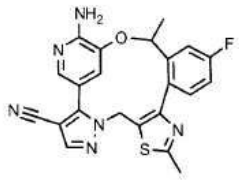
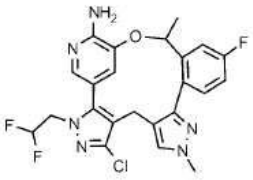
[0193] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0194] 특정 실시형태에서, 화합물은:


,

,

,

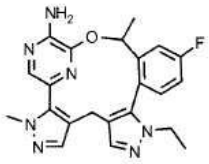
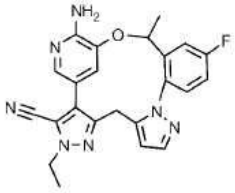
[0195]

,

,

,

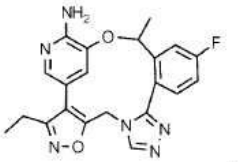
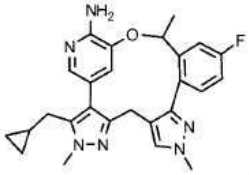
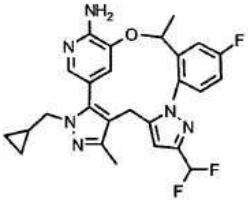
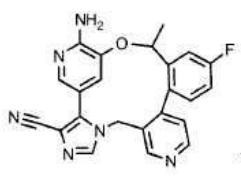
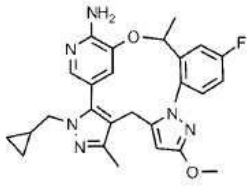
[0196]

,

,

,

,

,
및

[0197] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0198] 특정 실시형태에서, 화합물은:

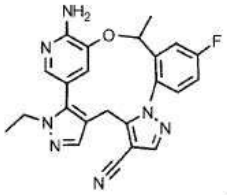
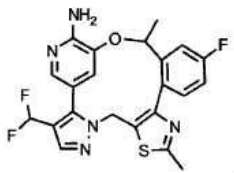
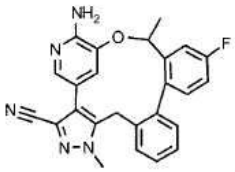
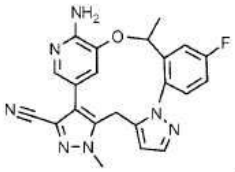
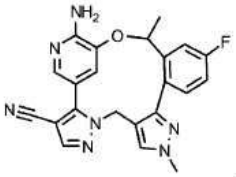
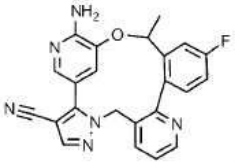
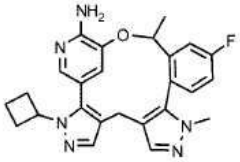
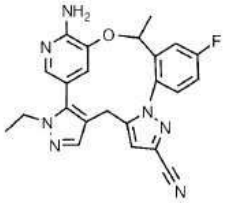
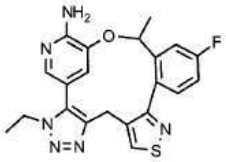
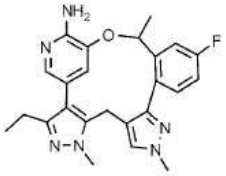
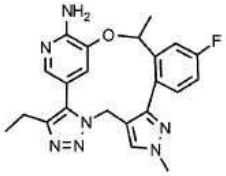

,

,

,

[0199]

,

,

,

,

,
및

[0200] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0201] 특정 실시형태에서, 화합물은:

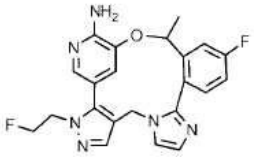

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

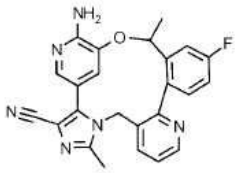
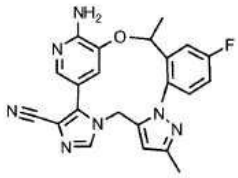
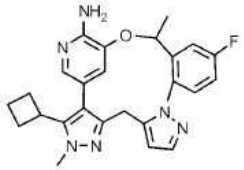
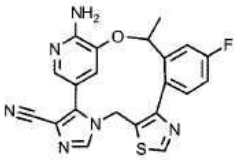
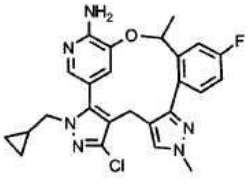
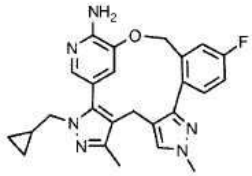
[0202] 및

[0203] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0204] 특정 실시형태에서, 화합물은:


,

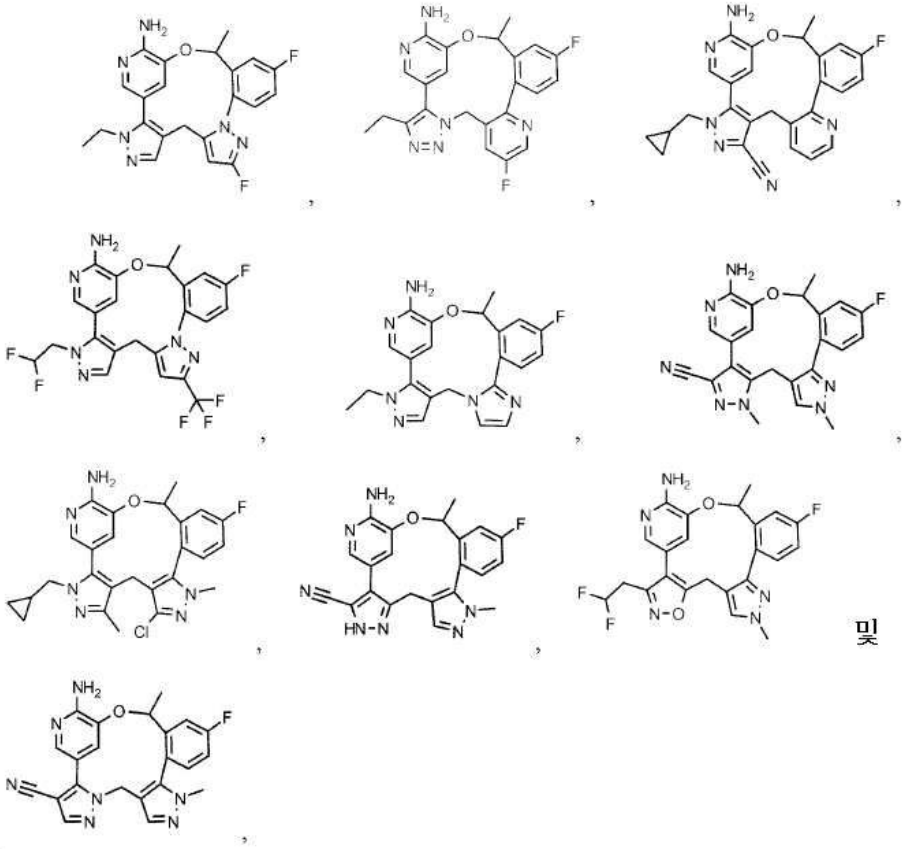
,

,

,

,

,

,

,

및

.

[0205]

[0206] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

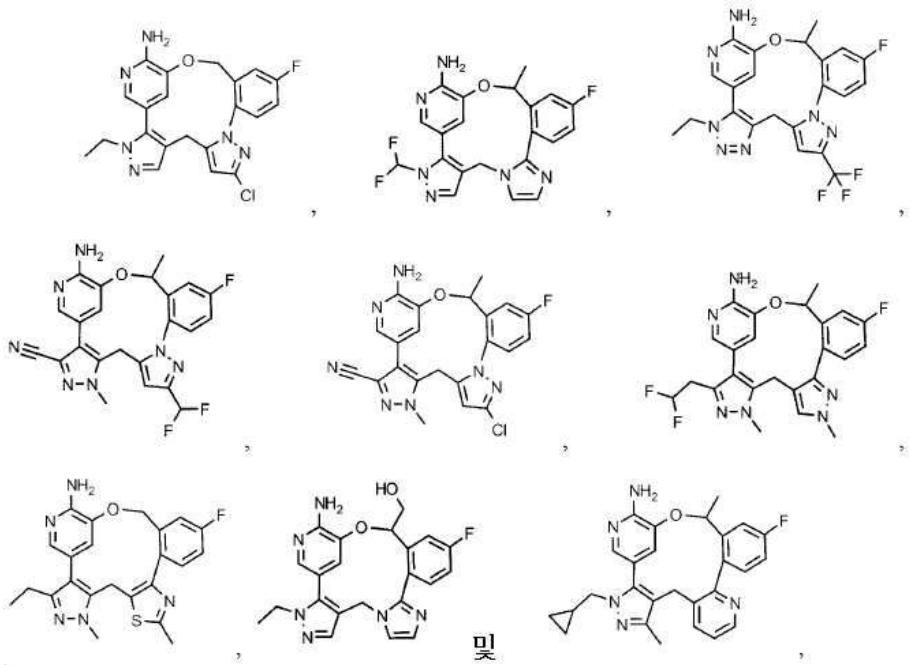
[0207] 특정 실시형태에서, 화합물은:



[0208]

[0209] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

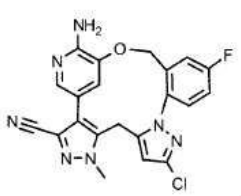
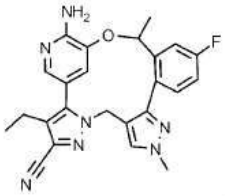
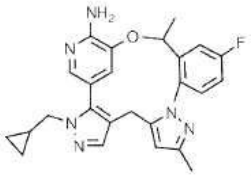
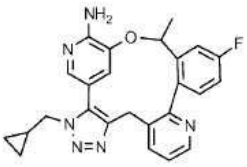
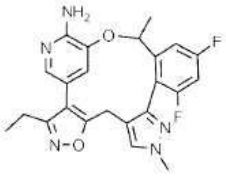
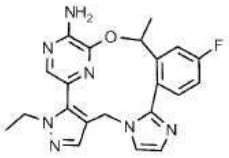
[0210] 특정 실시형태에서, 화합물은:

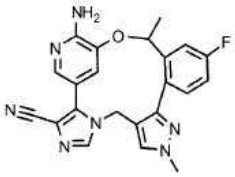
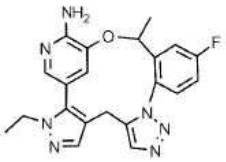
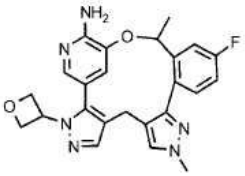
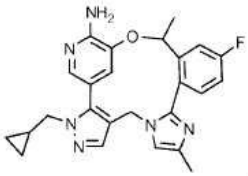


[0211]

[0212] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0213] 특정 실시형태에서, 화합물은:


,

,

,

,

,

,

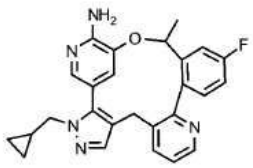
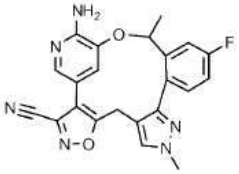
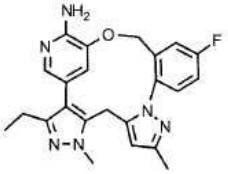
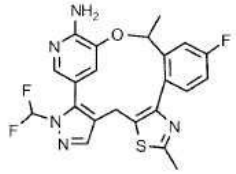
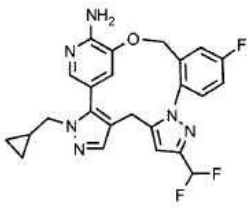
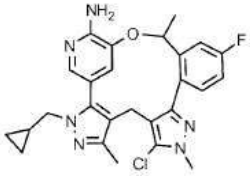
[0214]

,

,

및

,

[0215]

[0216] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0217] 특정 실시형태에서, 화합물은:

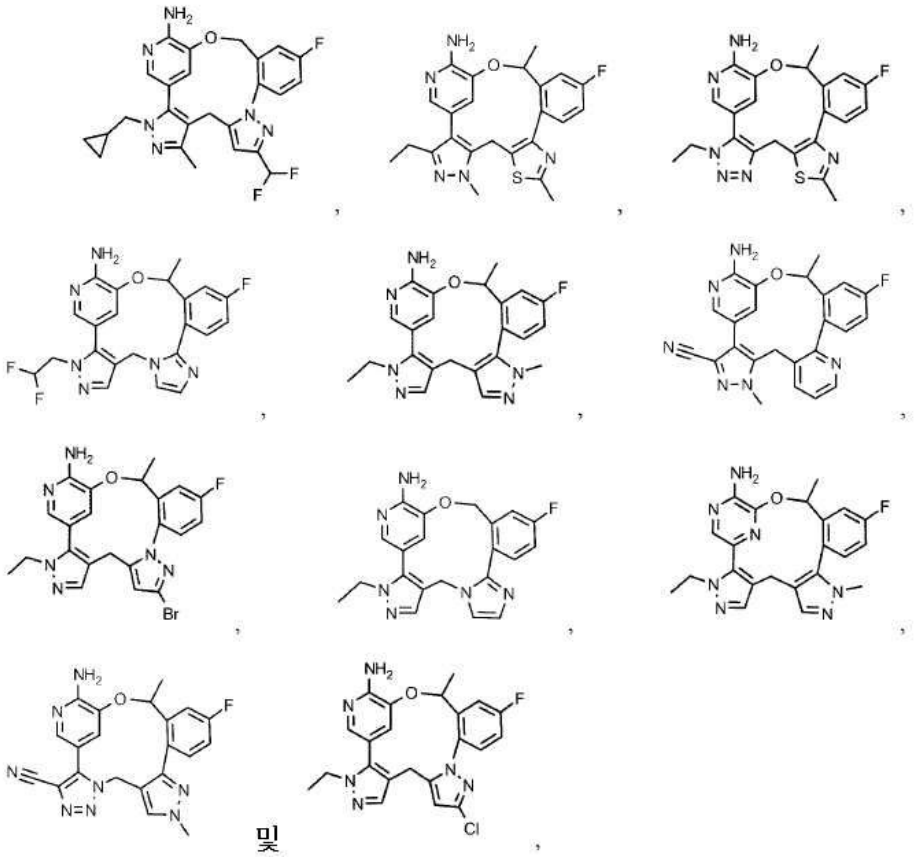

,

,

,

,

,

,

및

,

[0218]

[0219] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

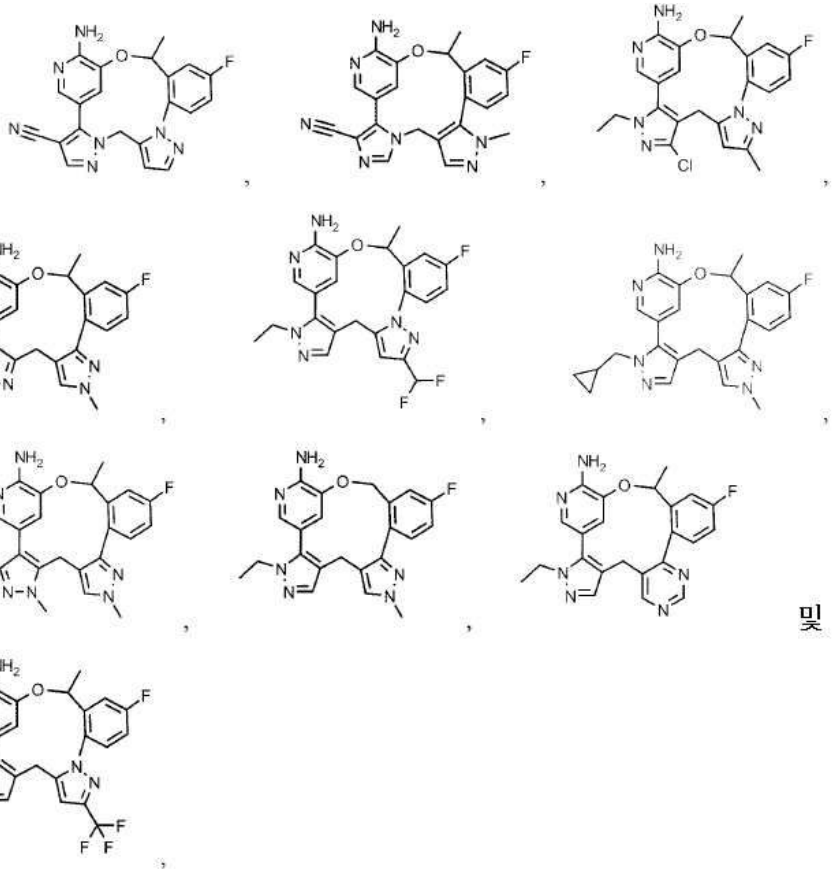
[0220] 특정 실시형태에서, 화합물은:



[0221] 및

[0222] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

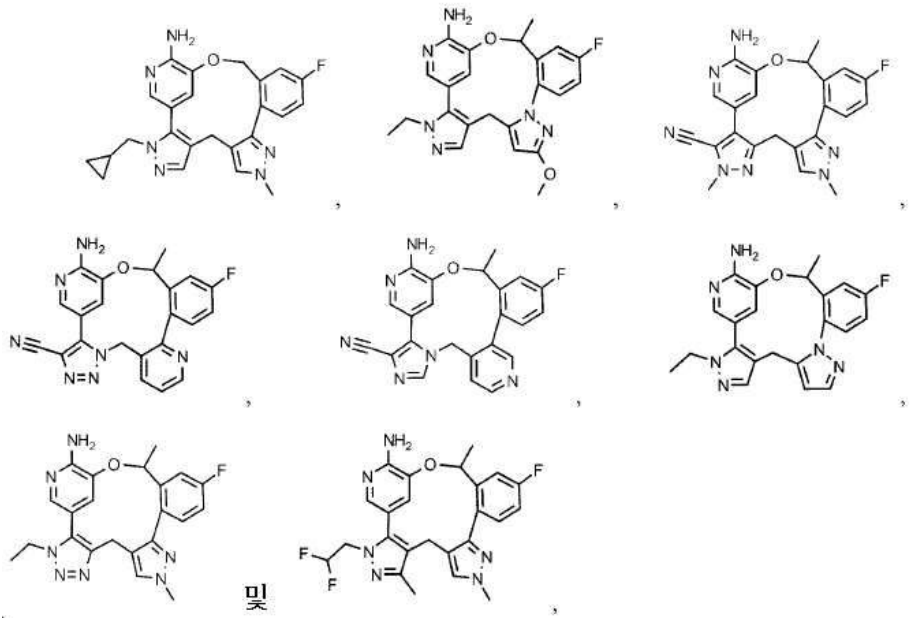
[0223] 특정 실시형태에서, 화합물은:



[0224]

[0225] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

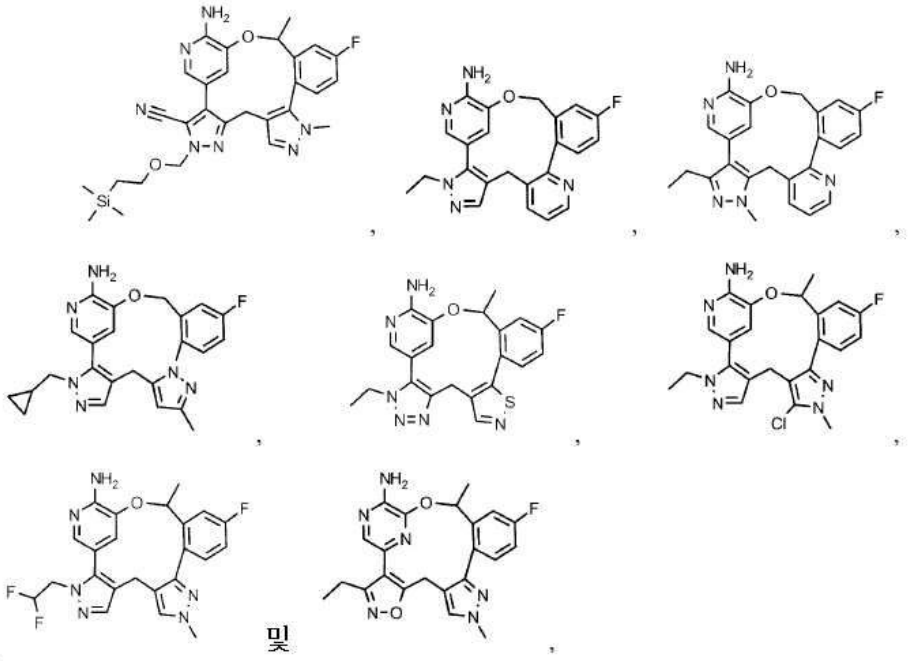
[0226] 특정 실시형태에서, 화합물은:



[0227]

[0228] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

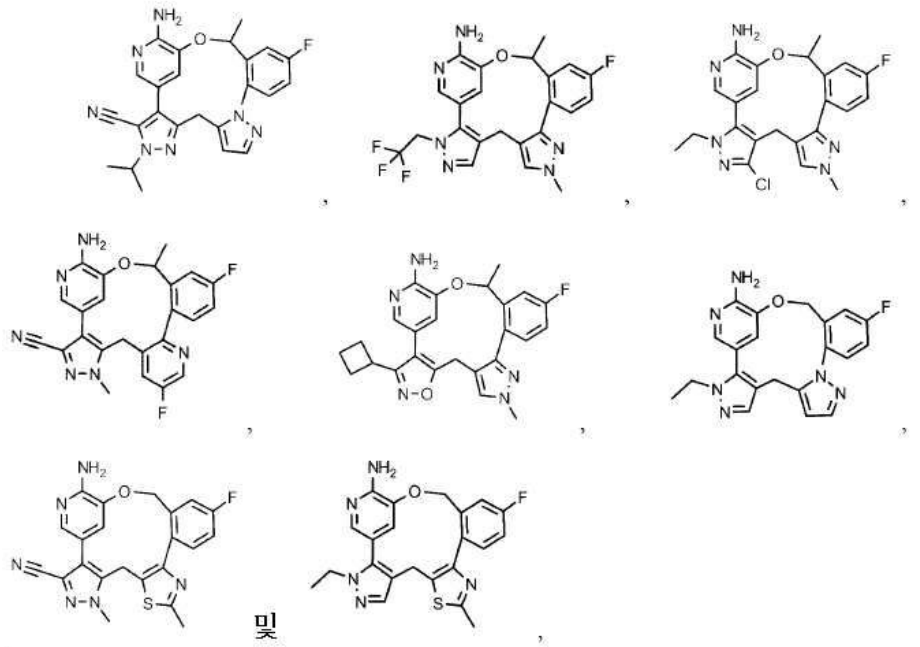
[0229] 특정 실시형태에서, 화합물은:



[0230] 및

[0231] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

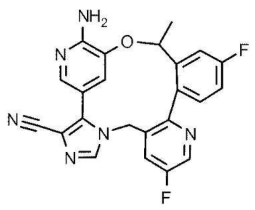
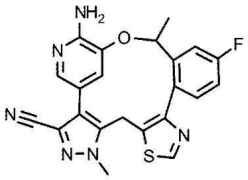
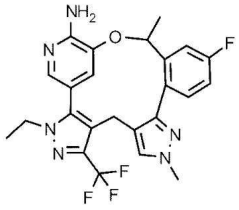
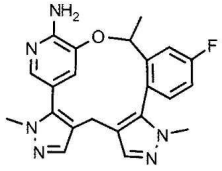
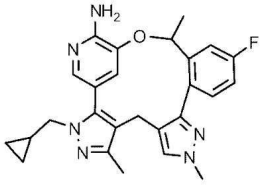
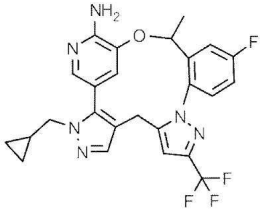
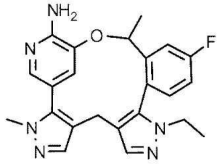
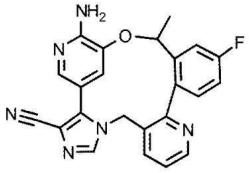
[0232] 특정 실시형태에서, 화합물은:



[0233] 및

[0234] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0235] 특정 실시형태에서, 화합물은:

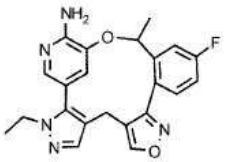
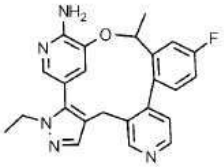
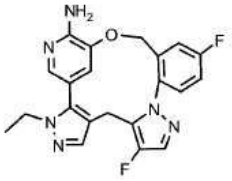
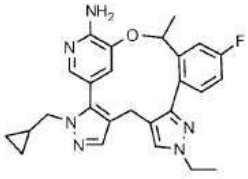
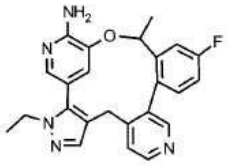
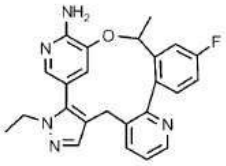
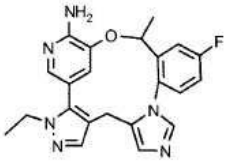

,

,

,

,

,

,

,

및

,

[0236]

[0237] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

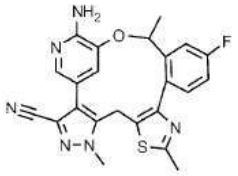
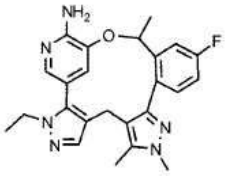
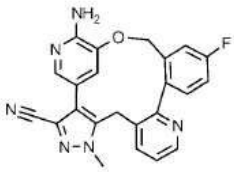
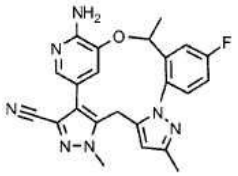
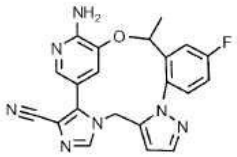
[0238] 특정 실시형태에서, 화합물은:


,

,

,

,

,

및

,

[0239]

[0240] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

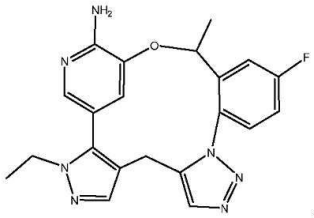
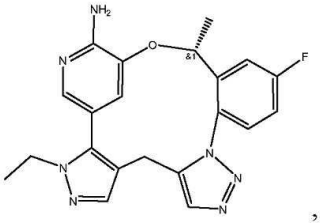
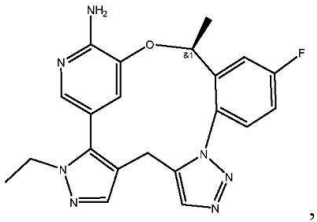
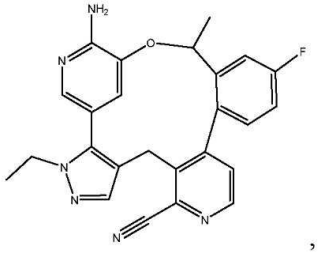
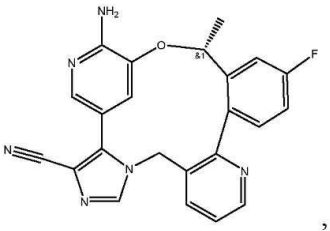
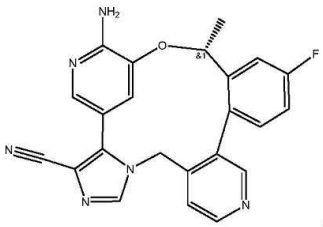
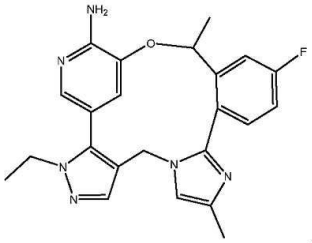
[0241] 특정 실시형태에서, 화합물은:


,

,

,


,

[0242] 및

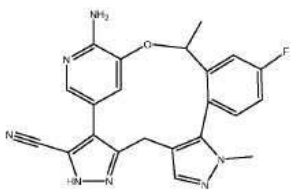
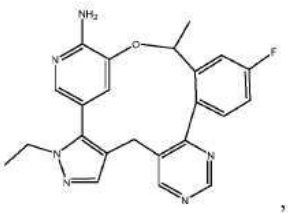
[0243] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0244] 특정 실시형태에서, 화합물은:


,

,

,

,

,

,


[0245] 및 . 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

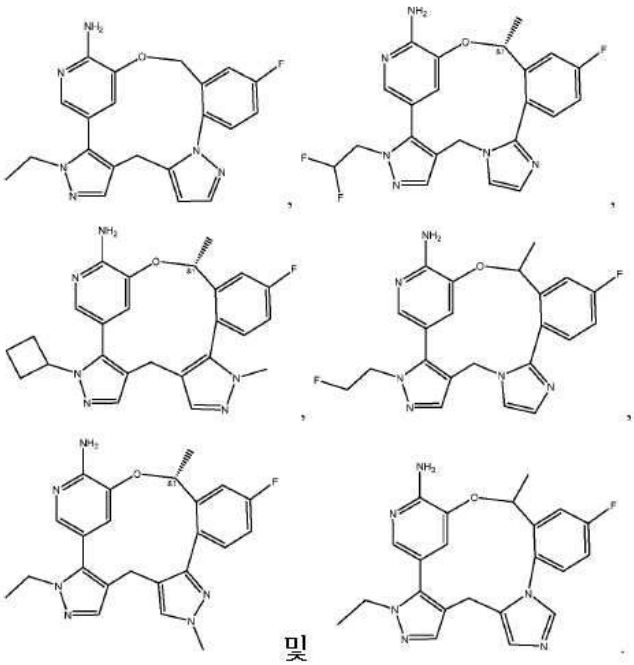
[0246] 특정 실시형태에서, 화합물은:



,

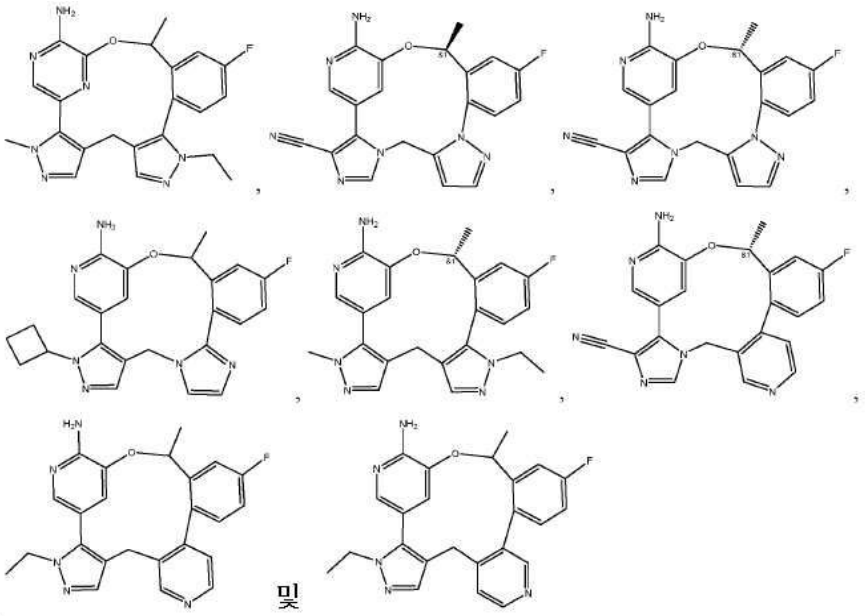
[0247] 및

[0248] 또는 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 이들의 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

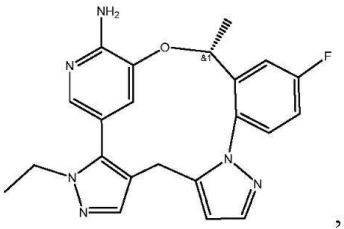
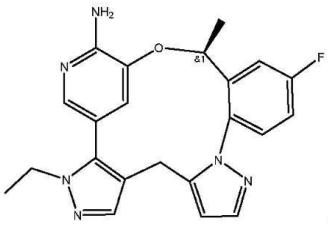
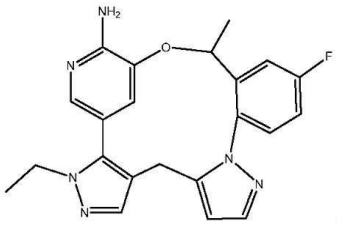
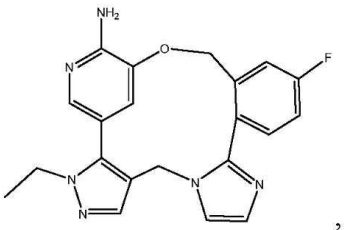
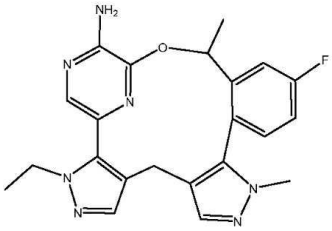
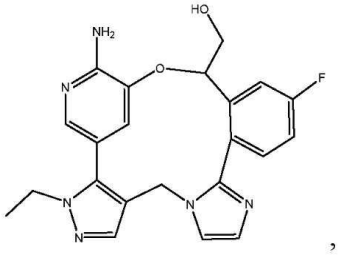
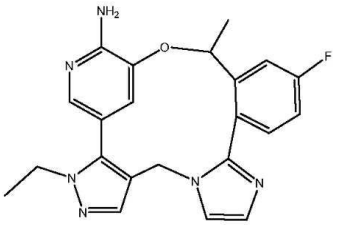
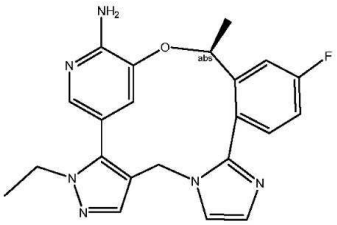
[0249] 특정 실시형태에서, 화합물은:

[0250]  및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0251] 특정 실시형태에서, 화합물은:

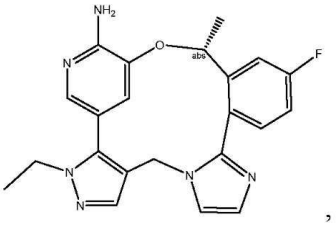
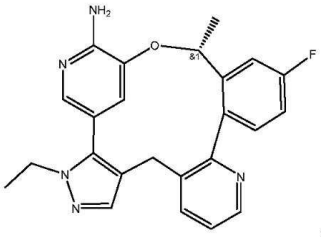
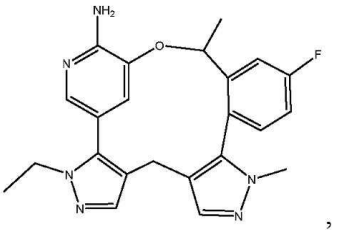
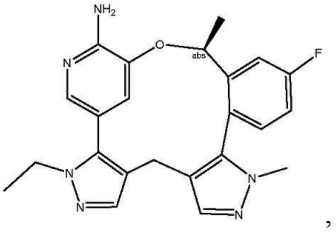
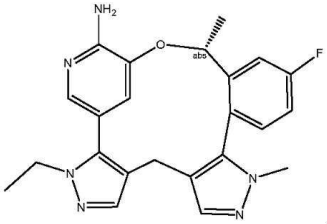
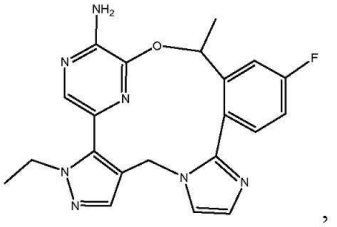
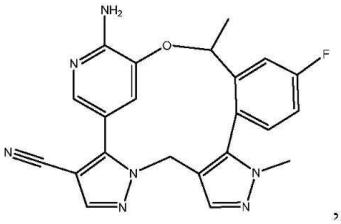
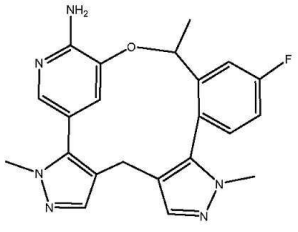
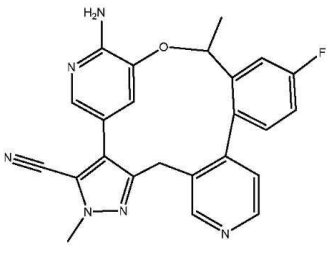
[0252]  및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0253] 특정 실시형태에서, 화합물은:


,

,

,

,

,

,

및


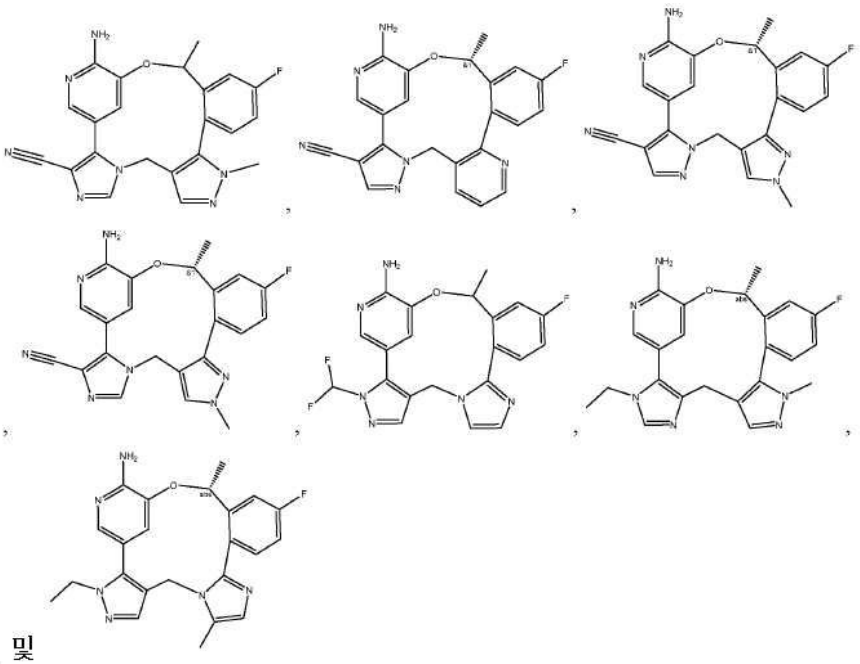
[0254] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0255] 특정 실시형태에서, 화합물은:


,

,

,

,

,

,

,

및


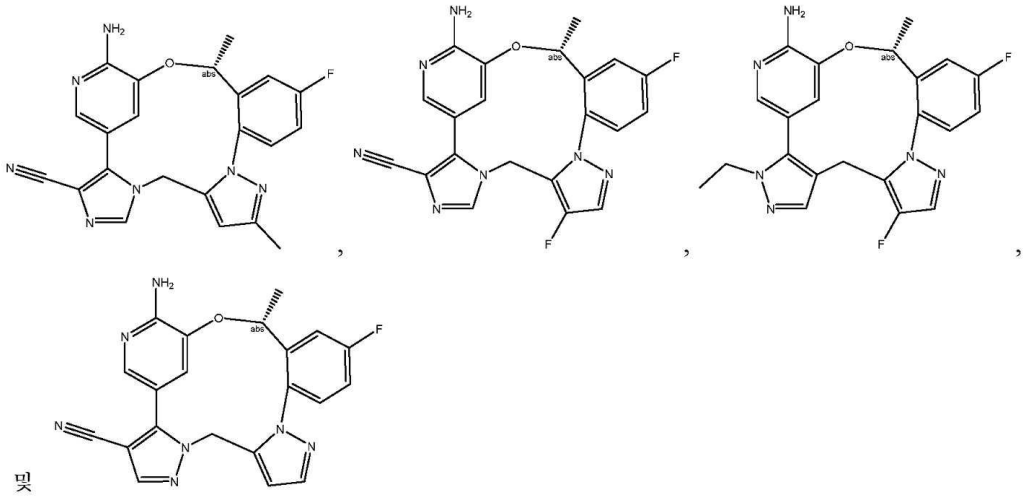
[0256] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0257] 특정 실시형태에서, 화합물은:



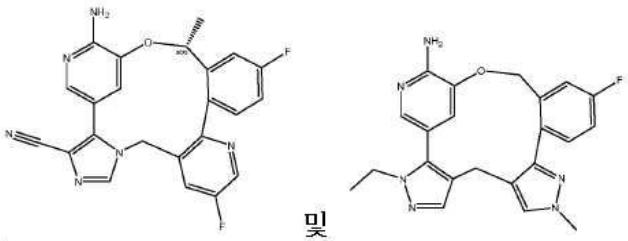
[0258] 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0259] 특정 실시형태에서, 화합물은:



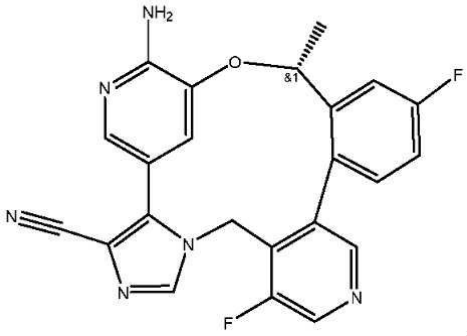
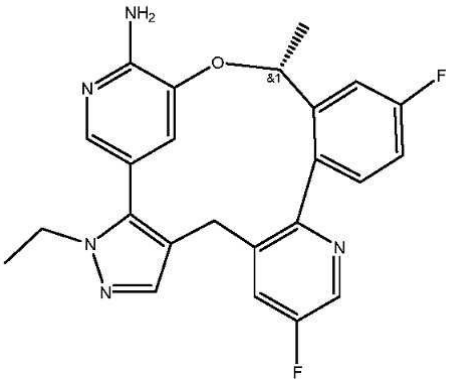
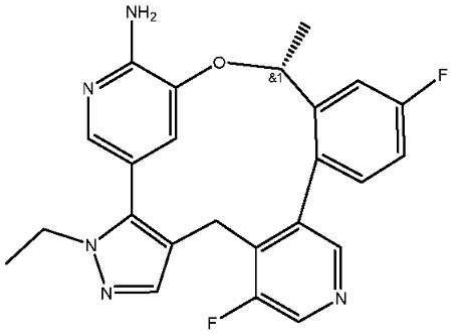
[0260] 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0261] 특정 실시형태에서, 화합물은:



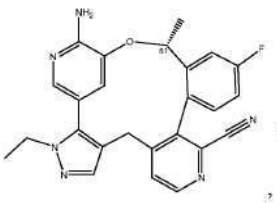
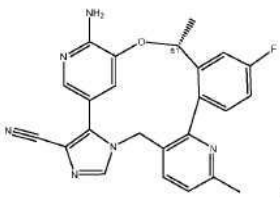
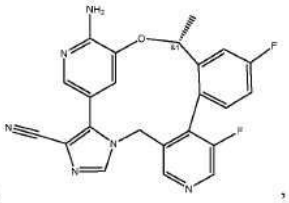
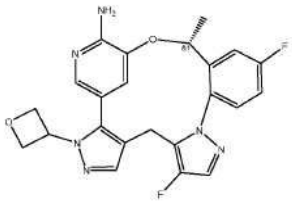
[0262] 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0263] 특정 실시형태에서, 화합물은:


,

및


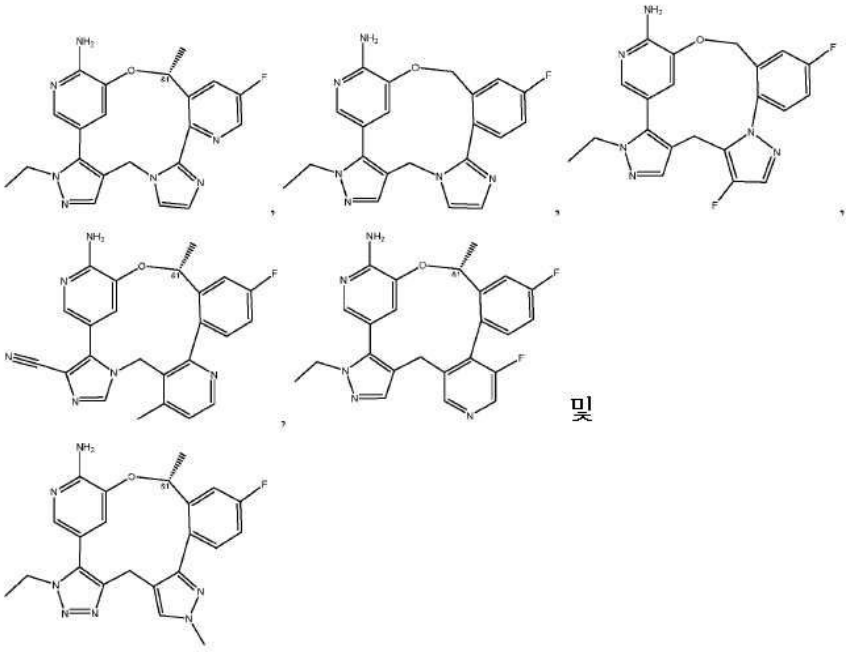
[0264] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0265] 특정 실시형태에서, 화합물은:


,

,

,


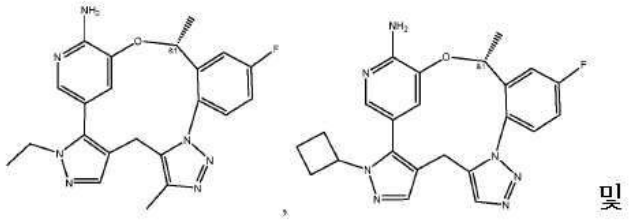
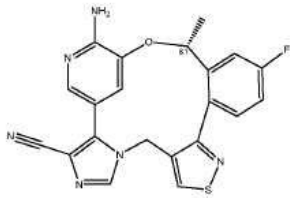
[0266] 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0267] 특정 실시형태에서, 화합물은:

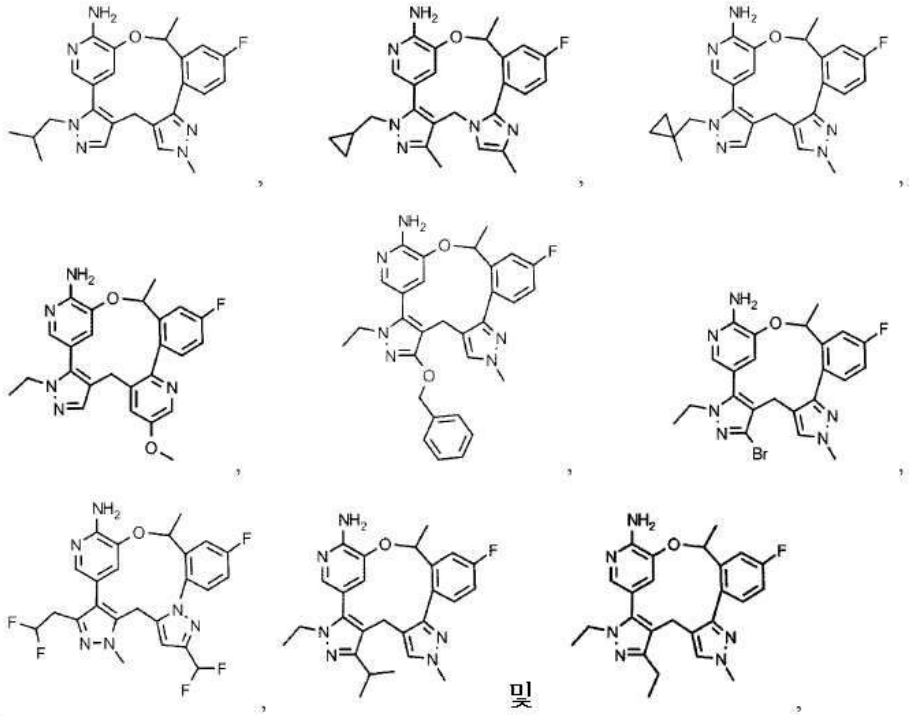
[0268] 

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0269] 특정 실시형태에서, 화합물은:



로 이루어진 군으로부터 선택된다.

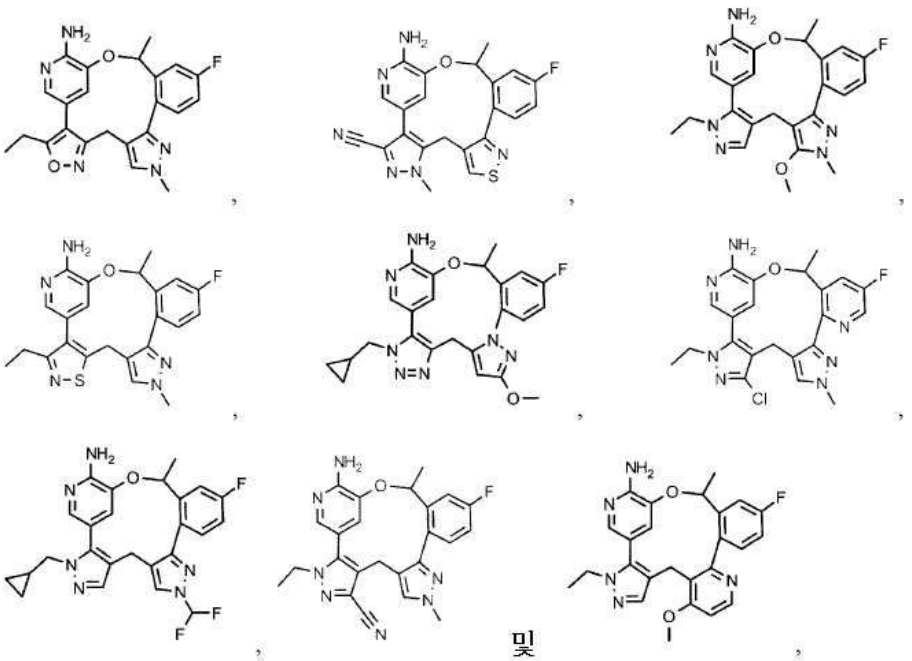
[0271] 특정 실시형태에서, 화합물은:



[0272] 및

[0273] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

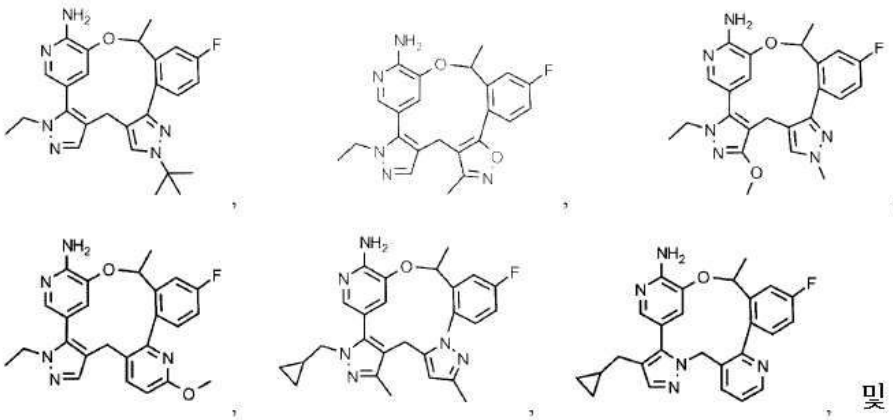
[0274] 특정 실시형태에서, 화합물은:



[0275] 및

[0276] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

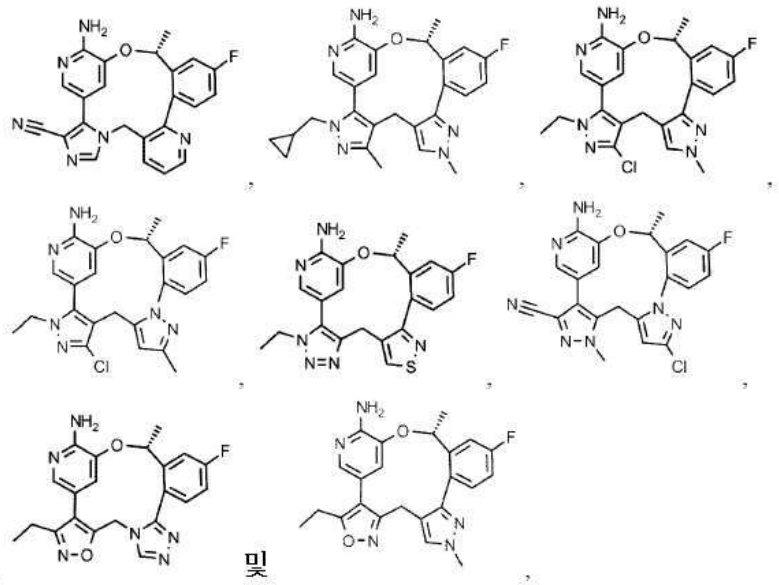
[0277] 특정 실시형태에서, 화합물은:



[0278]

[0279] 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0280] 특정 실시형태에서, 화합물은:

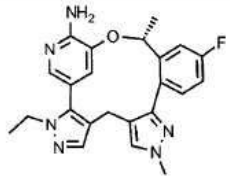
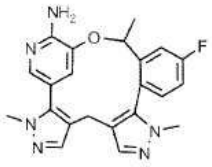
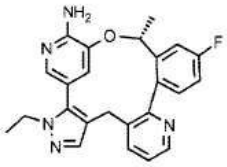
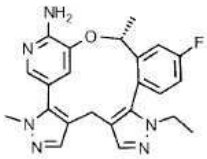
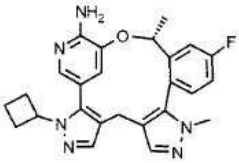
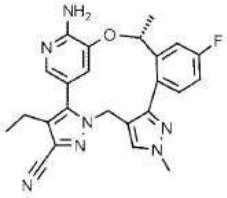
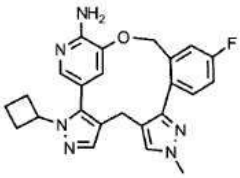
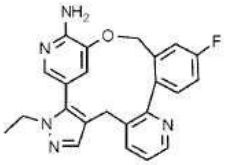
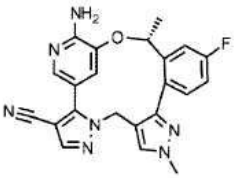
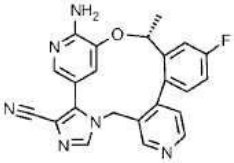
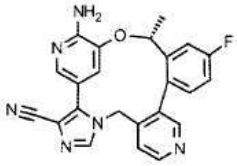
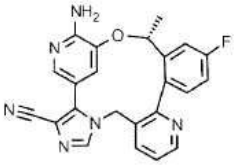
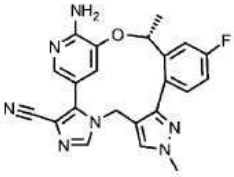
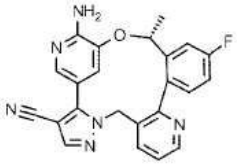
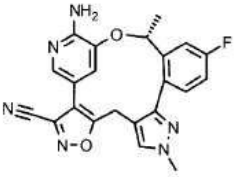


[0281]

[0282] 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

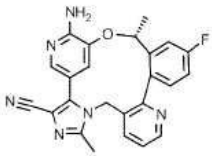
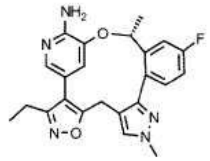
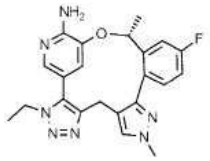
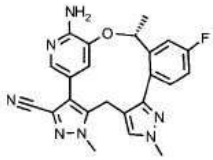
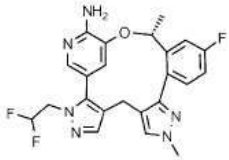
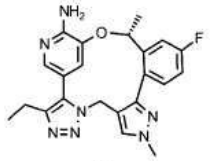
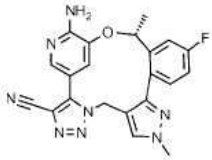
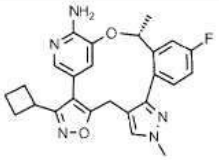
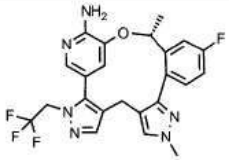
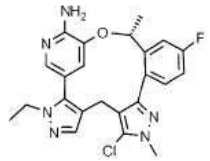
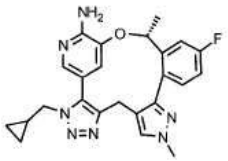
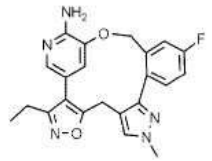
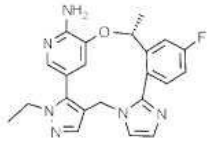
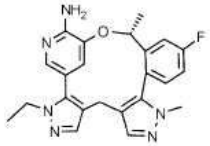
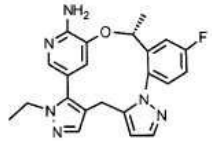
[0283] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 표 1의 화합물이 제공된다:

표 1

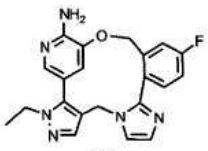
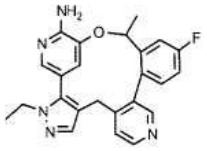
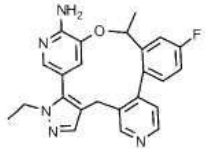
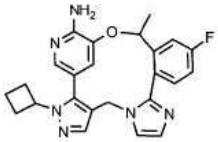
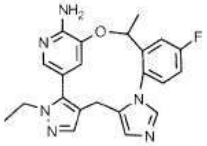
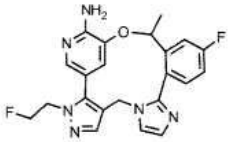
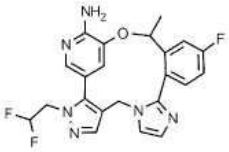
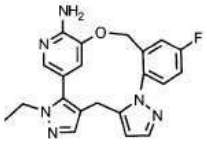
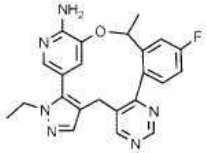
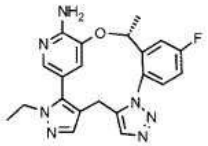
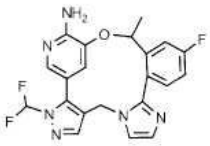
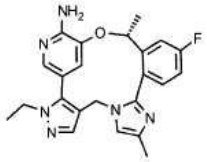
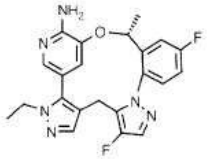
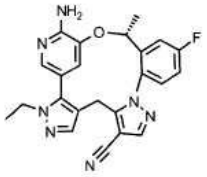
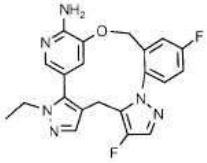
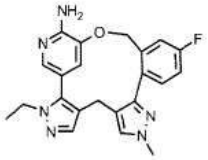
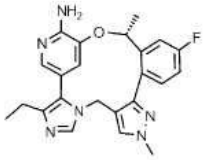
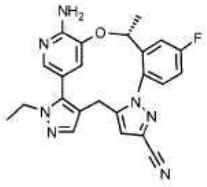
 1,	 2,	 3,
 4,	 5,	 6,
 7,	 8,	 9,
 10,	 11,	 12,
 13,	 14,	 15,

[0284]

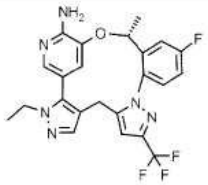
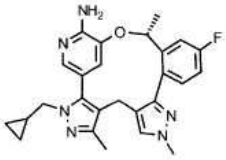
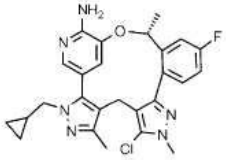
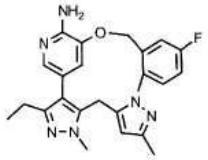
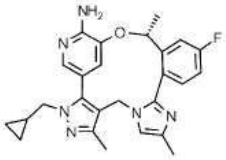
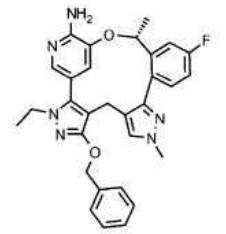
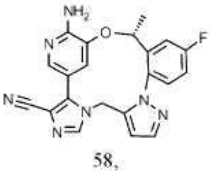
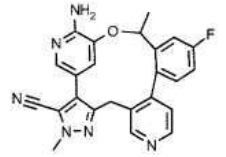
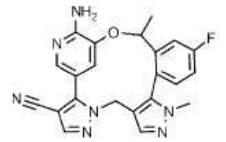
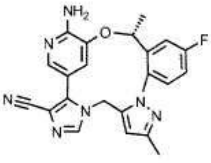
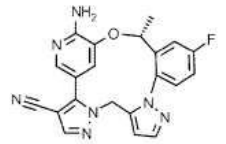
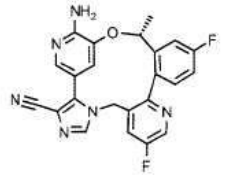
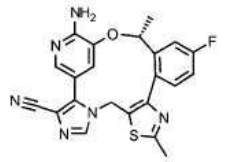
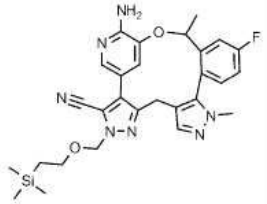
[0285]

 16.	 17.	 18.
 19.	 20.	 21.
 22.	 23.	 24.
 25.	 26.	 27.
 28.	 29.	 30.
 31.	 32.	 33.

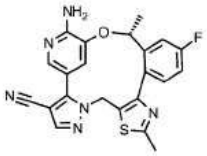
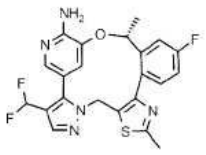
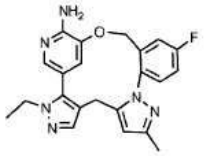
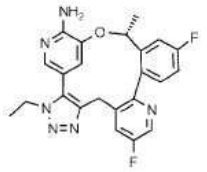
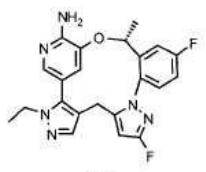
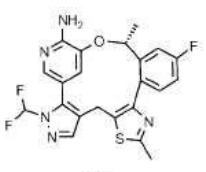
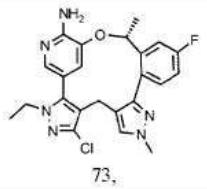
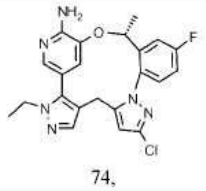
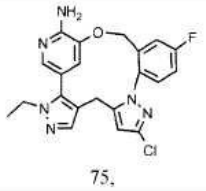
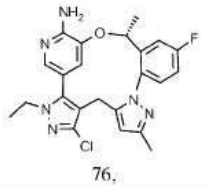
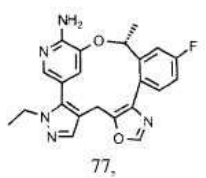
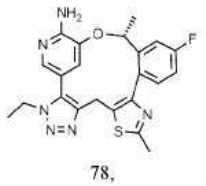
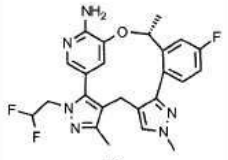
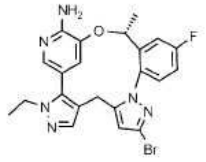
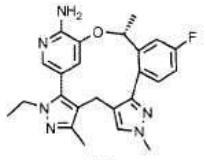
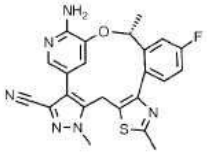
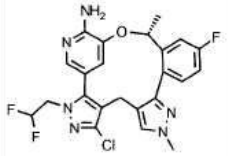
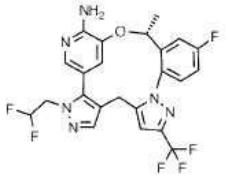
[0286]

 34,	 35,	 36,
 37,	 38,	 39,
 40,	 41,	 42,
 43,	 44,	 45,
 46,	 47,	 48,
 49,	 50,	 51,

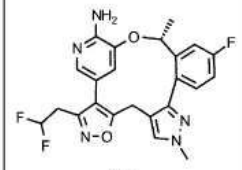
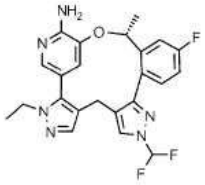
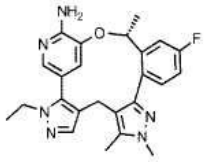
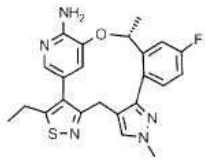
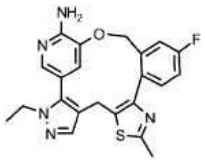
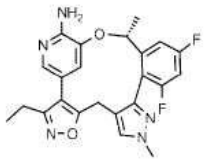
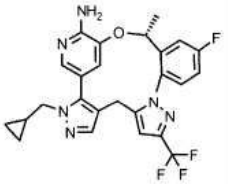
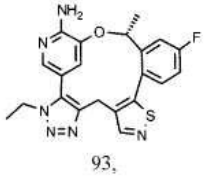
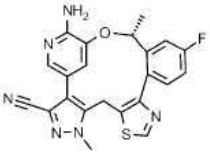
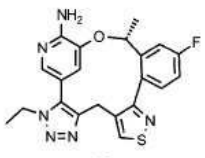
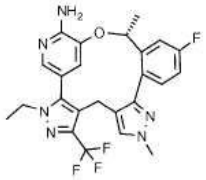
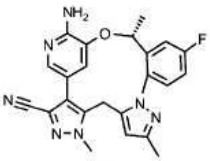
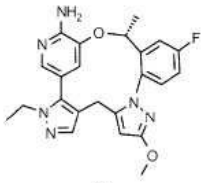
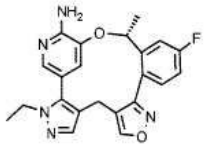
[0287]

 52,	 53,	 54,
 55,	 56,	 57,
 58,	 59,	 60,
 61,	 62,	 63,
 64,	 65,	 66,

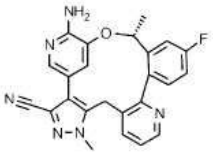
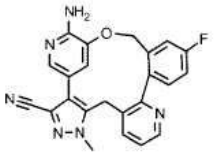
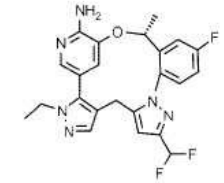
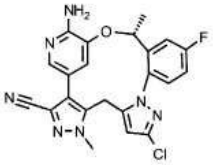
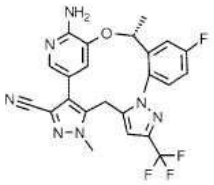
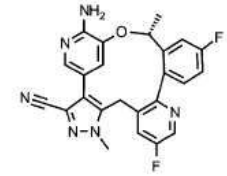
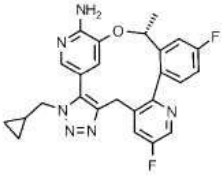
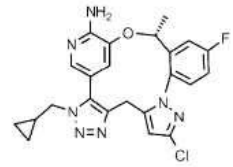
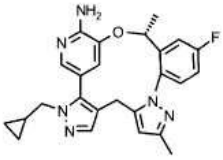
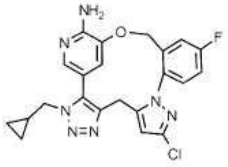
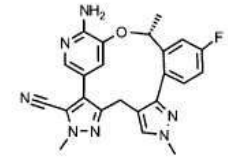
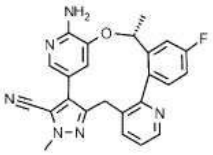
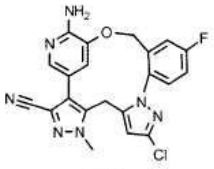
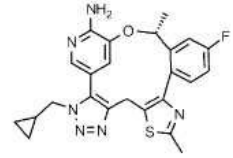
[0288]

 67,	 68,	 69,
 70,	 71,	 72,
 73,	 74,	 75,
 76,	 77,	 78,
 79,	 80,	 81,
 82,	 83,	 84,

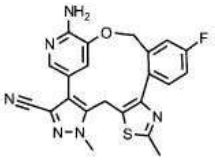
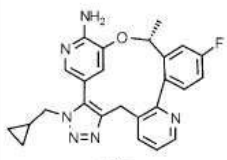
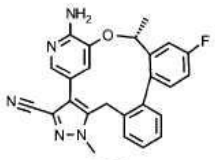
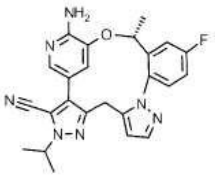
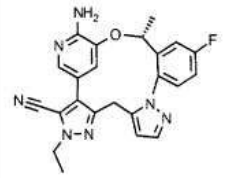
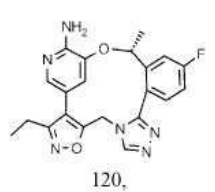
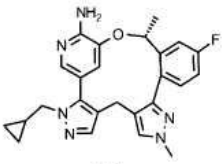
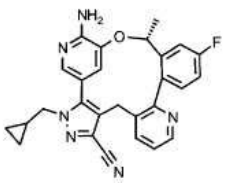
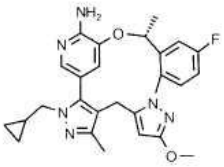
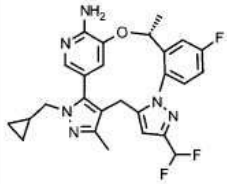
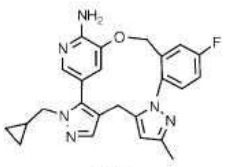
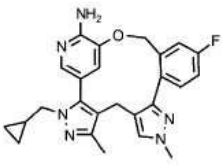
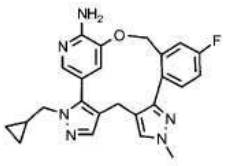
[0289]

 85,	 86,	 87,
 88,	 89,	 90,
 91,	 92,	 93,
 94,	 95,	 96,
 97,	 98,	 99,

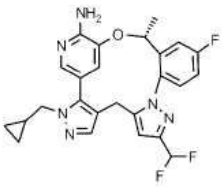
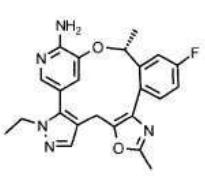
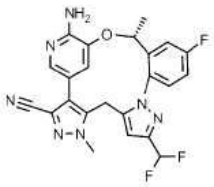
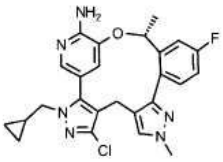
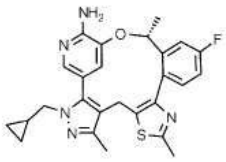
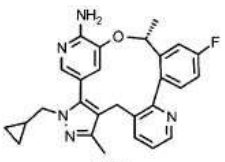
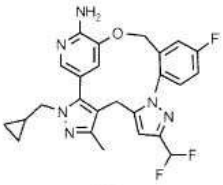
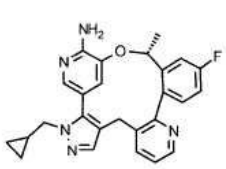
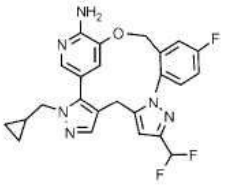
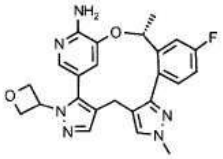
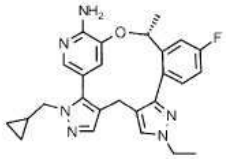
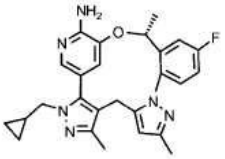
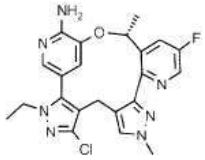
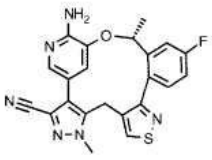
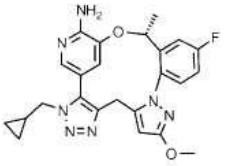
[0290]

 100,	 101,	 102,
 103,	 104,	 105,
 106,	 107,	 108,
 109,	 110,	 111,
 112,	 113,	 114,

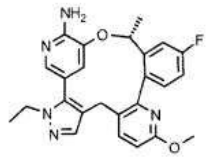
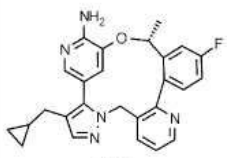
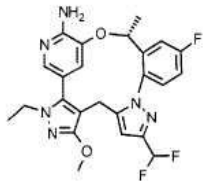
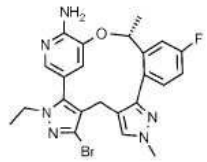
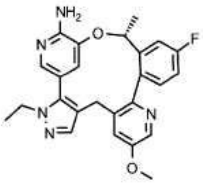
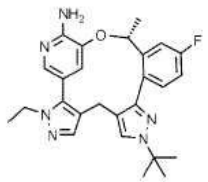
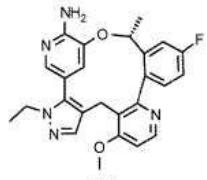
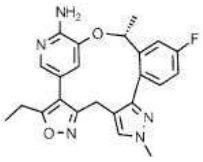
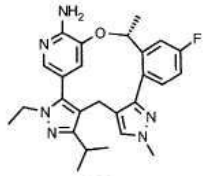
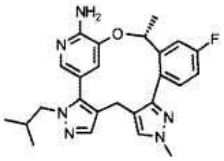
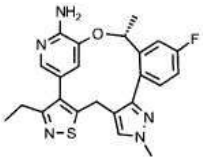
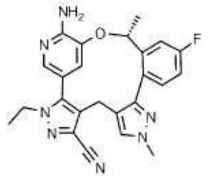
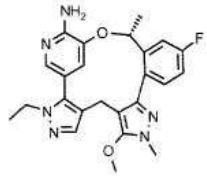
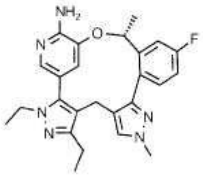
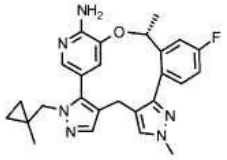
[0291]

 115,	 116,	 117,
 118,	 119,	 120,
 121,	 122,	 123,
 124,	 125,	 126,
 127,	 128,	 129,

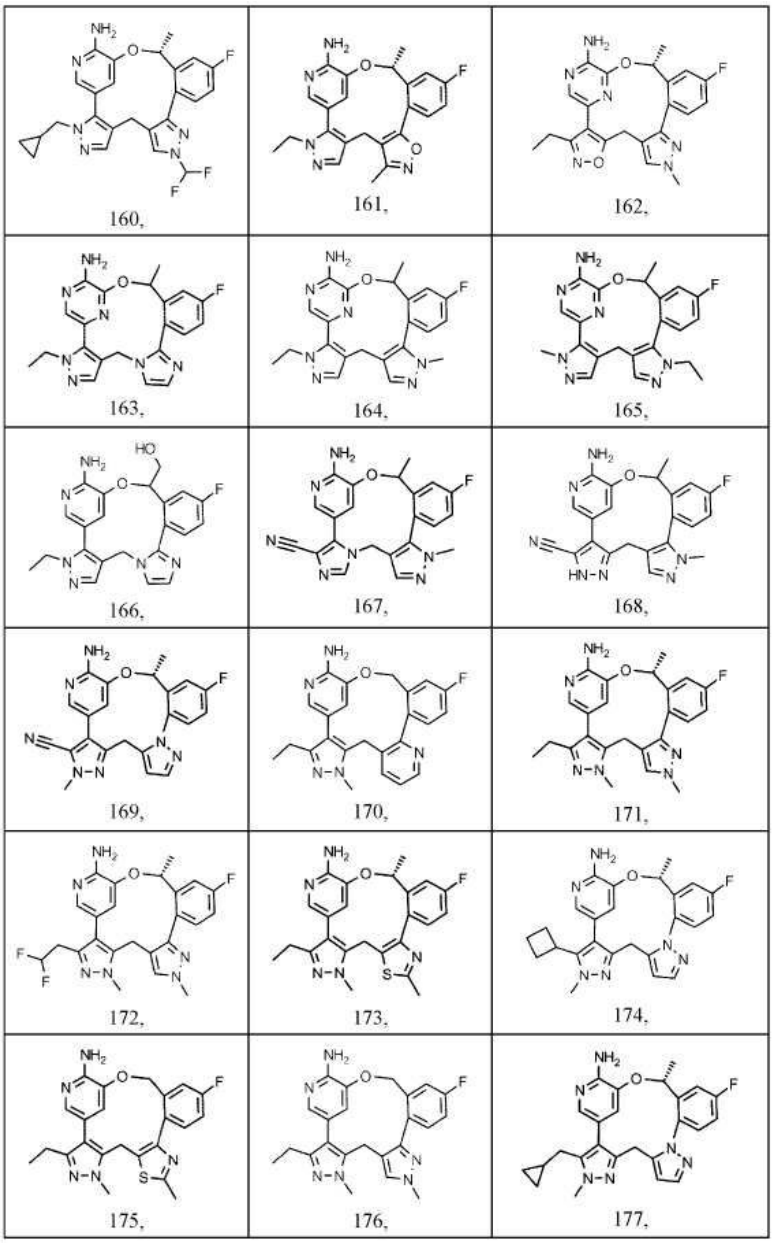
[0292]

 130,	 131,	 132,
 133,	 134,	 135,
 136,	 137,	 138,
 139,	 140,	 141,
 142,	 143,	 144,

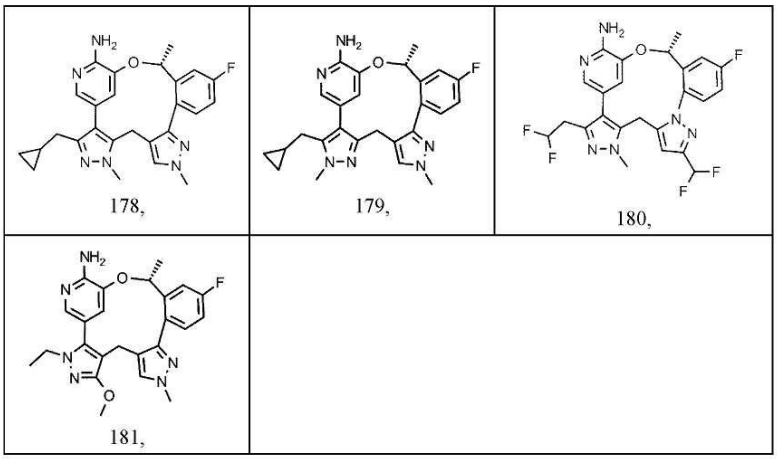
[0293]

 145,	 146,	 147,
 148,	 149,	 150,
 151,	 152,	 153,
 154,	 155,	 156,
 157,	 158,	 159,

[0294]



[0295]



또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0296] 비-수소 R_1의 존재로 인해 카이랄 센터를 갖는 표 1의 임의의 화합물에 대해, R-거울상이성질체, S-거울상이성질체, 및 이러한 화합물의 라세미 화합물은 표 1에 구체적으로 나타나지 않는다해도 본 명세서에 모두 구체적으로 제공된다.

[0297] 일 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에서 표 1의 임의의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

[0298] 특정 실시형태에서, 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 알킬 암모늄 염, 다이알킬 암모늄 염, 트라이알킬 암모늄 염, 테트라-알킬 암모늄 염, L-아르기닌염, 베넨타민염, 벤자틴염, 베타인염, 수산화칼슘염, 콜린염, 데아놀염, 다이에탄올아민염, 다이에틸아민염, 2-(다이에틸아미노)에탄올염, 에탄올아민염, 에틸렌다이아민염, N-메틸글루카민염, 하이드라바민염, 1H-이미다졸염, 리튬염, L-라이신염, 마그네슘염, 4-(2-하이드록시에틸)몰폴린염, 피페라진염, 칼륨염, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘염, 나트륨염, 트라이에탄올아민염, 트로메타민염, Na염, Ca염, K염, Mg염 및 Zn염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0299] 구체적 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 물, 메탄올, 에탄올 및 다이메틸폼아마이드로 이루어진 군으로부터 선택된 용매화물이다.

[0300] 특정 실시형태에서, 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0301] 구체적 실시형태에서, 조성물은 정제, 캡슐, 과립, 재구성을 위한 친액물질, 용액, 시럽, 좌약, 주사, 경피 전달 시스템 및 국소 투여에 적합한 용액으로 이루어진 군으로부터 선택된 형태이다.

[0302] 사용 방법

[0303] 본 명세서에서 본 개시내용의 화합물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 이들의 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법이 제공된다.

[0304] 암은 특정 유전자의 변경으로부터 초래되는 통제되지 않는 세포 증식 질환이다. 이들 변경 중 일부는 세포 생존, 성장 및 증식을 촉진시키기 위해 세포 외부로부터 신호를 전달하는 막-결합 단백질의 패밀리인 수용체 타이로신 키나제(RTK)를 암호화하는 유전자에서 생긴다. 비정상적 RTK 활성화는 과도한 세포 성장을 야기할 수 있고, 따라서 암을 야기할 수 있다. 일반적으로, RTK는 세포외 리간드에 결합하는 N-말단의 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호 전달을 촉매하는 C-말단의 키나제 도메인을 포함한다.

[0305] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 인간 ROS1의 저해제이다. ROS1은 *ROS1* 유전자에 의해 암호화되는 RTK이다. 인간 ROS1의 리간드 및 생물학적 기능은 알려져 있지 않지만, 일부 다른 종에서 이의 상동체는 세포외 리간드에 결합하고 세포 분화를 자극하는 것으로 나타났다. 예를 들어, 마우스 ROS1은 수컷 생식세포 성숙 및 생식에 필수적이다. 인간에서, *ROS1* 염색체 재배열은 암의 잘 기록된 원인이며, 비소세포 폐암(NSCLC) 및 다수의 다른 암의 서브세트의 1 내지 2%를 나타낸다. 이들 재배열은 다양한 상대 단백질(가장 통상적인 것은 CD74임)의 N-말단과 ROS1의의 C-말단의 융합을 초래한다. ROS1 융합은 MAPK, PI3K, 및 JAK/STAT 신호전달 경로를 통해 종양을 유발하는 구성적 키나제 활성을 갖는다. 크리조티닙 및 엔트렉티닙을 포함하는 소분자 타이로신 키나제 저해제(TKI)는 암에서 ROS1 융합을 표적화하는 데 사용되었다. 크리조티닙은 ROS1-양성 NSCLC의 치료를 위해 처음 FDA-승인된 TKI였고, 전반적 반응률은 60 내지 80%이며, 무진행 생존 중앙값은 9 내지 19개월이었다. 초기 반응에도 불구하고, 대부분의 환자는 크리조티닙에 대한 내성 및 재발을 획득한다. 우세한 내성 메커니즘은 용매 전면(solvent front)에서의 G2032R 돌연변이인데, 이는 크리조티닙 친화도를 극적으로 감소시킨다. ROS1-G2032R 융합체에 활성을 갖는 FDA-승인된 저해제는 없으며, 이는 당업계의 요구를 나타낸다.

[0306] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 인간 역형성 림프종 키나제(ALK)의 저해제이다. 분화 클러스터 246(CD246)으로도 알려진 ALK는 *ALK* 유전자에 의해 암호화되는 RTK이다. ALK 및 ROS1은 진화적으로 관련되며; 둘 다 인슐린 수용체 슈퍼패밀리에 속하고, 이들의 키나제 도메인은 대략 80% 서열 유사성을 공유한다. 다기능적 및 미드카인 성장인자를 포함하는 인간에서의 소수의 ALK 리간드가 확인되었다. 인간에서 ALK의 역할은 미결정으로 남아있지만, 마우스 연구로부터의 많은 증거는 신경계의 발생에 중요하다는 것을 시사한다. ROS1과 같이, *ALK* 염색체 재배열은 또한 MAPK, JAK/STAT 또는 다른 신호전달 경로를 통한 종양형성 전환을 촉진시키는 구성적 활성 융합 단백질을 야기한다. *ALK* 재배열은 퇴행성 거대세포 림프종(ALCL) 및 다수의 다른 암의 서브세트의 거의 절반인 NSCLC의 3 내지 5%를 나타내며, 우세한 융합은 NSCLC의 경우 EML4-ALK 및 ALCL의 경우 NPM1-ALK이다. 전위보다 훨씬 낮은 빈도에도 불구하고 ALK의 종양형성 점 돌연변이 및 증폭이 또한 관찰되었다. 크리조티닙, 세리티닙, 알렉티닙, 브리가티닙 및 롤라티닙은 최전방에서 또는 사전 요법 후에, ALK-양성 NSCLC 및 기타 암의 치료용으로 FDA-승인된 TKI이다. 크리조티닙, 예를 들어, 60 내지 80%의 전반적 반응률 및 8 내지 11개월의 무진행 생존 중앙값을 나타내는데, 이는 ROS1-양성 NSCLC에서의 이의 활성과 비슷하다. 초기 반응에도 불구하고, 다수의 내성 돌연변이는 앞서 언급한 FDA-승인된 TKI에 대해 생겨났다. 이들 돌연변이 중 일부, 예컨

대, 조합된 L1196M 게이트 키퍼 및 G1202R 용매 전면 돌연변이는 승인된 약물 모두에 대해 내성이 있다. 내성 돌연변이를 보유하는 ALK-양성 암의 새로운 치료가 당업계에서 요구된다.

[0307] 추가 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 인간 트로포미오신 수용체 키나제(TRK)의 저해제이다. TRK 패밀리는 각각 *NTRK1*, *NTRK2* 및 *NTRK3* 유전자에 의해 암호화되는 수용체 타이로신 키나제 TRKA, TRKB 및 TRKC를 포함한다. 각각의 TRK는 NGF, BDNF 및 NT-3과 같은 신경영양 리간드의 상이하지만 중복되는 세트에 의해 활성화된다. 모든 TRK는 리간드-결합 도메인에서의 서열 발산(divergence)과 일치되지만 키나제 도메인에서의 수렴(90% 유사성)과 일치되는 유사한 하류의 신호전달 경로를 조절한다. TRK는 기억, 움직임, 통증 및 고유수용감각과 같은 과정을 조절함으로써 발달 중인 포유류 및 성체 포유류의 신경계에서 중요한 역할을 한다. *ROS1* 및 *ALK*와 같이, *NTRK* 재배열은 MAPK, PI3K 및 기타 경로를 통해 종양형성 전환을 유도하는 구성적으로 활성인 TRK 융합을 야기한다. TRK 융합은 다수의 암에서 발견되고, 분비성 유방 암종, 유선 유사 분비성 암종, 영아 섬유육종 및 선천 중간막성 콩팥종에서의 사례의 80% 초과를 나타낸다. 따라서, TRK의 저해는 TRK 융합을 발현시키는 암을 치료하는 데 유리하다.

[0308] 선행기술에서 다수의 ROS1 및 ALK 저해제는 또한 천연 비-종양형성 TRK의 강력한 저해를 나타낸다. 이는 천연 TRK는 신경계에서 중요한 기능을 하기 때문에 상당한 결점이고, 천연 TRK의 우연한 저해가 어지럼증, 운동실조, 보행장애, 지각이상, 체중증가 및 인지 변화를 포함하는 이상반응과 연관된다. 비돌연변이체 및/또는 돌연변이체 형태의 ROS1 및/또는 ALK를 선택적으로 표적화하면서 TRK를 아끼는 새로운 요법에 대한 당업계의 요구가 있다.

[0309] 일 실시형태에서, 세포를 본 명세서에 제공된 화합물 또는 약제학적 조성물 또는 약제학적 조합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, ROS1 또는 ALK 수준을 감소시키는 방법이 본 명세서에 제공된다. 실시형태에서, 이러한 접촉은 인간과 같은 포유류의 세포에서 일어난다. 실시형태에서, 이러한 접촉은 본 명세서에 제공된 암을 갖는 인간 환자의 세포에서 일어난다.

[0310] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 ROS1을 선택적으로 저해한다. 일 실시형태에서, 화합물은 ALK보다 더 ROS1을 선택적으로 저해한다. 비제한적 예로서, 선택성의 비는 약 1.5배 초과, 약 2배 초과, 약 3배 초과, 약 4배 초과, 약 5배 초과, 약 10배 초과, 약 20배 초과, 약 30배 초과, 약 50배 초과 또는 약 100배 초과일 수 있으며, 선택성은 특히 IC_{50} 값의 비로 측정될 수 있다. 일 실시형태에서, ALK보다 큰 ROS1의 선택성은 ALK에 대한 IC_{50} 값 대 ROS1에 대한 IC_{50} 값의 비로 측정된다.

[0311] 일 실시형태에서, 화합물은 TRK(예를 들어, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)보다 더 ROS1을 선택적으로 저해한다. 비제한적 예로서, 선택성의 비는 약 5배 초과, 약 10배 초과, 약 50배 초과, 약 100배 초과, 약 200배 초과, 약 400배 초과, 약 600배 초과, 약 800배 초과, 약 1000배 초과, 약 1500배 초과, 약 2000배 초과, 약 5000배 초과, 약 10,000 초과 또는 약 20,000 초과일 수 있으며, 여기서 선택성은 특히 IC_{50} 값의 비로 측정될 수 있다. 일 실시형태에서, TRK보다 큰 ROS1의 선택성은 TRK에 대한 IC_{50} 값 대 ROS1에 대한 IC_{50} 값의 비로 측정된다.

[0312] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 ALK를 선택적으로 저해한다. 일 실시형태에서, 화합물은 ROS1보다 더 ALK를 선택적으로 저해한다. 비제한적 예로서, 선택성의 비는 약 1.5배 초과, 약 2 초과, 약 3배 초과, 약 4배 초과, 약 5 초과 또는 약 10 초과일 수 있으며, 여기서 선택성은 특히 IC_{50} 값의 비로 측정될 수 있다. 일 실시형태에서, ROS1보다 큰 ALK의 선택성은 ROS1에 대한 IC_{50} 값 대 ALK에 대한 IC_{50} 값의 비로 측정된다.

[0313] 일 실시형태에서, 화합물은 TRK(예를 들어, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)보다 더 ALK를 선택적으로 저해한다. 비제한적 예로서, 선택성의 비는 약 5배 초과, 약 10배 초과, 약 50배 초과, 약 100배 초과, 약 200배 초과, 약 400배 초과, 약 600배 초과, 약 800배 초과, 약 1000배 초과, 약 1500배 초과, 약 2000배 초과, 약 5000 초과 또는 약 10,000 초과일 수 있으며, 여기서, 선택성은 특히 IC_{50} 값의 비로 측정될 수 있다. 일 실시형태에서, TRK보다 큰 ALK의 선택성은 TRK에 대한 IC_{50} 값 대 ALK에 대한 IC_{50} 값의 비로 측정된다.

[0314] 일 실시형태에서, 화합물은 TRK(예를 들어, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)보다 더 ROS1 및 ALK를 선택적으로 저해한다. 비제한적 예로서, 선택성의 비는 약 5배 초과, 약 10배 초과, 약 50배 초과, 약 100배 초과, 약 200배 초과, 약 400배 초과, 약 600배 초과, 약 800배 초과, 약 1000배 초과, 약 1500배 초과, 약 2000배 초과, 약 5000배 초과, 약 10,000 초과 또는 약 20,000 초과일 수 있으며, 여기서 선택성은 특히 IC_{50} 값의 비로 측정될 수 있다. 일 실시형태에서, TRK보다 큰 ROS1 및 ALK의 선택성은 TRK에 대한 IC_{50} 값 대 ROS1 및 ALK에 대한 IC_{50}

값의 비로 측정된다.

[0315] 일 실시형태에서, ALK보다 더 ROS1을 선택적으로 저해하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 저해는 세포에서 일어난다. 일 실시형태에서, TRK(예를 들어, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)보다 더 ROS1을 선택적으로 저해하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 저해는 세포에서 일어난다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 ROS1을 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 이러한 접촉은 세포에서 일어난다. 실시형태에서, 이러한 접촉은 인간과 같은 포유류의 세포에서 일어난다. 실시형태에서, 이러한 접촉은 본 명세서에 제공된 암을 갖는 인간 환자의 세포에서 일어난다.

[0316] 일 실시형태에서, ALK보다 더 ROS1을 선택적으로 저해하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 저해는 암을 앓고 있는 대상체에서 일어나고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물 또는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, ROS1과 연관된 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에 제공된 화합물 또는 약제학적 조성물의 양을 상기 대상체에게 투여함으로써 ALK보다 더 ROS1을 선택적으로 저해하는 단계를 포함하되, 상기 양은 ALK보다 더 ROS1을 선택적으로 저해하는 데 충분하다.

[0317] 일 실시형태에서, TRK(예를 들어, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)보다 더 ROS1을 선택적으로 저해하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 저해는 암을 앓고 있는 대상체에서 일어나고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물 또는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, ROS1과 연관된 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에 제공된 화합물 또는 약제학적 조성물의 양을 상기 대상체에게 투여함으로써 TRK(예를 들어, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)보다 더 ROS1을 선택적으로 저해하는 단계를 포함하되, 상기 양은 TRK(예를 들어, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)보다 더 ROS1을 선택적으로 저해하는 데 충분하다.

[0318] 일 실시형태에서, ROS1보다 더 ALK를 선택적으로 저해하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 저해는 세포에서 일어난다. 일 실시형태에서, TRK(예를 들어, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)보다 더 ALK를 선택적으로 저해하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 저해는 세포에서 일어난다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 ALK를 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 이러한 접촉은 세포에서 일어난다. 실시형태에서, 이러한 접촉은 인간과 같은 포유류의 세포에서 일어난다. 실시형태에서, 이러한 접촉은 본 명세서에 제공된 암을 갖는 인간 환자의 세포에서 일어난다.

[0319] 일 실시형태에서, ROS1보다 더 ALK를 선택적으로 저해하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 저해는 암을 앓고 있는 대상체에서 일어나고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물 또는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, ALK와 연관된 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에 제공된 화합물 또는 약제학적 조성물의 양을 상기 대상체에게 투여함으로써 ROS1보다 더 ALK를 선택적으로 저해하는 단계를 포함하되, 상기 양은 ROS1보다 더 ALK를 선택적으로 저해하는 데 충분하다.

[0320] 일 실시형태에서, TRK(예를 들어, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)보다 더 ALK를 선택적으로 저해하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 저해는 암을 앓고 있는 대상체에서 일어나고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물 또는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, ALK와 연관된 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에 제공된 화합물 또는 약제학적 조성물의 양을 상기 대상체에게 투여함으로써 TRK(예를 들어, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)보다 더 ALK를 선택적으로 저해하는 단계를 포함하되, 상기 양은 TRK(예를 들어, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)보다 더 ALK를 선택적으로 저해하는 데 충분하다.

[0321] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 달리 구체화되지 않는 한, ROS1의 저해는 야생형 ROS1, 또는 이의 돌연변이의 저해를 포함하고; ALK의 저해는 야생형 ALK, 또는 이의 돌연변이의 저해를 포함하며; TRK의 저해는 야생형 TRK, 또는 이의 돌연변이의 저해를 포함한다.

[0322] 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 암은 폐암, 예를 들어, 비소세포 폐암, 염증성 근섬유모세포 종양, 난소암, 예를 들어, 심각한 난소암종, 흑색종, 예를 들어, 스피트조이드 흑색종, 교모세포종, 담관암, 예를 들어, 담관암종, 위암, 결장직장암, 혈관육종, 역형성 대세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 거대 B-세포 림프종, 식도암, 예를 들어, 식도 편평세포암종, 신장암, 예를 들어, 신추체 암종 또는 신세포 암종, 유방암, 예를 들어, 삼중 음성 유방암, 갑상선암, 예를 들어, 유두갑상선암, 신경아세포종, 상피모양혈관내피종, 결장암

및 스피트조이드 종양을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0323] 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 암은 ROS1, ALK, TRKA, TRKB 및 TRKC로부터 선택된 하나 이상의 종양형성 단백질로부터 유래된 암을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 암은 ROS1, ALK, TRKA, TRKB 및 TRKC로부터 선택된 하나 이상의 종양형성 단백질에서 지시된 치료에 대해 약물 내성인 암을 포함한다.

[0324] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 암은 역형성 림프종 키나제 양성(ALK+)이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 달리 정의되지 않는 한, "ALK 양성"(ALK+) 암, 질환 또는 장애는 ALK 유전자의 부적절하게 높은 발현 및/또는 ALK 유전자 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암, 질환 또는 장애를 지칭한다. 일 실시형태에서, 돌연변이는 ALK 핵산 분자 또는 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 변경시킨다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이 달리 구체화되지 않는 한, ALK의 "돌연변이" 또는 "돌연변이체"는 ALK의 아미노산 또는 뉴클레오타이드, 또는 이의 단편에서의 하나 이상의 결실, 치환, 삽입, 역위, 중복, 전위 또는 증폭을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이 달리 구체화되지 않는 한, ALK "재배열"은 ALK 융합 유전자 및/또는 ALK 융합 단백질을 생성할 수 있는 ALK 유전자와 연관되는 유전자 전좌를 지칭한다. 돌연변이체가 키나제 인산화 활성을 보유하는 한, ALK 융합은 또한 하나 이상의 결실, 치환, 삽입, 역위, 중복, 전좌 또는 증폭 또는 이들의 단편을 포함할 수 있다.

[0325] 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 하나 이상의 ALK 점 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 암은 ALK 키나제에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ALK 점 돌연변이는 L1152, C1156, I1171, F1174, V1180, L1196, L1198, G1202, D1203, S1206, E1210, F1245, G1269 및 R1275에서의 점 돌연변이로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ALK 점 돌연변이는 G1202R, G1202K, L1196M, G1269A, C1156Y, I1171T, I1171N, I1171S, F1174L, V1180L, S1206Y, E1210K, 1151Tins, F1174C, G1202del, D1203N, S1206Y, S1206C, L1152R, L1196Q, L1198P, L1198F, R1275Q, L1152P, C1156T 및 F1245V로부터 선택된다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 G1202R이다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 L1196M이다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 G1269A이다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 L1198F이다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 G1202R과 L1196M, G1269A 및 L1198F로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이의 공동 돌연변이이다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 G1202R/L1196M 이중 돌연변이이다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 G1202R/G1269A 이중 돌연변이이다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 G1202R/L1198F 이중 돌연변이이다.

[0326] 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 하나 이상의 ALK 재배열(일 실시형태에서, 하나의 재배열)을 포함한다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 하나 이상의 ALK 융합(일 실시형태에서, 하나의 융합)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 암은 ALK 융합을 포함한다. 일 실시형태에서, ALK 융합은 *EML4*, *TMP1*, *WDCP*, *GTF2IRD1*, *TPM3*, *TPM4*, *CLTC*, *LMNA*, *PRKAR1A*, *RANBP2*, *TFG*, *FN1*, *KLC1*, *VCL*, *STRN*, *HIP1*, *NPM1*, *DCTN1*, *SQSTM1*, *TPR*, *CRIM1*, *PTPN3*, *FBXO36*, *ATIC* 및 *KIF5B*로부터 선택된 융합 상대 중 하나와의 융합이다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 극피동물 미세소관-연관 단백질-유사 4(EML4) 유전자와 ALK 타이로신 키나제 도메인 사이의 융합체인 EML4-ALK이다. 중단점 접합(breakpoint junction)에 따라 다른 EML4-ALK의 다수의 변이체가 있으며, 변이체 1(v1) 및 변이체 3(v3)이 임상적으로 가장 우세하다.

[0327] 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 하나의 ALK 재배열 및 하나 이상의 ALK 점 돌연변이를 포함한다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 EML4-ALK wt(변이체 1)이다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 EML4-ALK G1202R(변이체 1)이다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 EML4-ALK L1196M/G1202R(변이체 1)이다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 EML4-ALK G1202R/G1269A(변이체 1)이다. 일 실시형태에서, ALK 돌연변이는 EML4-ALK G1202R/L1198F(변이체 1)이다.

[0328] 일 실시형태에서, ALK+ 암은 FDA-승인 시험 또는 기타 당업계에 공지된 시험에 의해 결정된다. 사용될 수 있는 시험은, 예를 들어, FoundationOne CDx™(F1CDx)(324개 유전자에서 치환, 삽입 및 결실 변경(삽입결실), 및 복제수 변경(CNA)의 검출 및 유전자 재배열 선택뿐만 아니라 포말린-고정 파라핀 포매(FFPE) 종양 조직 표본으로부터 단리된 DNA를 이용하는 반복서열불안정성(MSI) 및 종양 돌연변이 부담(TMB)을 포함하는 게놈 서명의 검출을 위한 시험관내 진단 장치에 기반한 서열분석); VENTANA ALK(D5F3) CDx 분석(BenchMark XT 또는 BenchMark ULTRA 자동 염색 기기로 염색된 포말린-고정, 파라핀-포매(FFPE) 비소세포 폐 암종(NSCLC) 조직에서 역형성 림프종 키나제(ALK) 단백질의 정량적 검출); 및 Vysis ALK Break Apart FISH 프로브 키트 시험(포말린-고정, 파라핀-포매(FFPE) 비소세포 폐암(NSCLC) 조직 표본에서 형광 인시추 혼성화(FISH)를 통해 ALK 유전자와 관련된 재배열을 검출하기 위한 정량적 시험)을 포함한다. 일 실시형태에서, 시험은 형광 인시추 혼성화(FISH) 시험,

예를 들어, Vysis ALK Break Apart FISH 프로브 키트 시험이다. FDA-승인 시험에 대한 추가 정보는, 예를 들어, https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm303030.htm에서 찾을 수 있으며; Vysis ALK Break Apart FISH 프로브 키트에 대한 추가 정보는, 예를 들어, https://www.molecular.abbott/us/en/products/oncology/vysis-alk-break-apart-fish-probe-kit에서 찾을 수 있고; 이들의 전문은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0329] 암을 갖는 대상체로부터 얻고 이전에 제1 ALK 저해제가 투여된 샘플에서 암세포가 하나 이상의 ALK 저해제 내성 돌연변이를 갖는지의 여부를 결정하는 단계; 및 대상체가 하나 이상의 ALK 저해제 내성 돌연변이를 갖는 암세포를 갖는 경우 대상체에게 단일요법으로서 또는 다른 항암제와 병용하여 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는 암(예를 들어, ALK 양성암)을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ALK 저해제 내성 돌연변이는 제1 ALK 저해제에 의한 치료에 대해 암세포 또는 종양에 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ALK 저해제 내성 돌연변이는 하나 이상의 ALK 저해제 내성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 ALK 저해제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 1202, 1196, 1269, 1156, 1171, 1174, 1180, 1206, 1210, 1151, 1174, 1203, 1206, 1152, 1196, 1198, 1275, 1152, 1156 및 1245, 예를 들어, G1202R, L1196M, G1269A, C1156Y, I1171T, I1171N, I1171S, F1174L, V1180L, S1206Y, E1210K, 1151Tins, F1174C, G1202del, D1203N, S1206Y, S1206C, L1152R, L1196Q, L1198P, L1198F, R1275Q, L1152P, C1156T 및 F1245V 중 하나 이상에서 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 다른 항암제는 당업계에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 다른 항암제는 다른 ALK 저해제(예를 들어, 제2 ALK 저해제)일 수 있다.

[0330] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 암은 ROS1 양성(ROS1+)이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 달리 정의되지 않는 한, "ROS1 양성"(ROS1+) 암, 질환 또는 장애는 ROS1 유전자의 부적절하게 높은 발현 및/또는 ROS1 유전자 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암, 질환 또는 장애를 지칭한다. 일 실시형태에서, 돌연변이는 ROS1 핵산 분자 또는 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 변경시킨다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이 달리 구체화되지 않는 한, ROS1의 "돌연변이" 또는 "돌연변이체"는 ROS1의 아미노산 또는 뉴클레오타이드, 또는 이의 단편에서의 하나 이상의 결실, 치환, 삽입, 역위, 중복, 전위 또는 증폭을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이 달리 구체화되지 않는 한, ROS1 "재배열"은 ROS1 융합 유전자 및/또는 ROS1 융합 단백질을 생성할 수 있는 ROS1 유전자와 연관되는 유전자 전좌를 지칭한다. 돌연변이체가 키나제 인산화 활성을 보유하는 한, ROS1 융합은 또한 하나 이상의 결실, 치환, 삽입, 역위, 중복, 전좌 또는 증폭 또는 이들의 단편을 포함할 수 있다.

[0331] 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 하나 이상의 ROS1 점 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 암은 ROS1 키나제에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ROS1 점 돌연변이는 E1935, L1947, L1951, G1971, E1974, L1982, S1986, F2004, E2020, L2026, G2032, D2033, C2060, F2075, L2086, V2089, V2098, G2101, D2113 및 L2155에서의 점 돌연변이로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ROS1 점 돌연변이는 G2032R, G2032K, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S 및 L2086F에서의 점 돌연변이로부터 선택된다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 G2032R이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 S1986F이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 S1986Y이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 L2026M이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 D2033N이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 L2086F이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 F2004C이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 F2004V이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 G2101A이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 L1982F이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 G2032R과 S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M 또는 D2033N 중 하나 이상의 공동 돌연변이이다.

[0332] 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 하나 이상의 ROS1 재배열(일 실시형태에서, 하나의 재배열)을 포함한다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 하나 이상의 ROS1 융합(일 실시형태에서, 하나의 융합재)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 암은 ROS1 융합을 포함한다. 일 실시형태에서, ROS1 융합은 *SLC34A2*, *CD74*, *TPM3*, *SDC4*, *EZR*, *LRIG3*, *KDELR2*, *CEP72*, *CLTL*, *CTNND2*, *GOPC(예를 들어, GOPC-S, GOPC-L)*, *GPRC6A*, *LIMA1*, *LRIG3*, *MSN*, *MYO5C*, *OPRM1*, *SLC6A17 SLMAP*, *SRSF6*, *TFG*, *TMEM106B*, *TPD52L1*, *ZCCHC8,CCDC6,CAPRIN1*, *CEP85L*, *CHCHD3*, *CLIP1*, *EEF1G*, *KIF21A*, *KLC1*, *SART3*, *ST13*, *TRIM24*, *ERC1*, *FIP1L1*, *HLAA*, *KIAA1598*, *MYO5A*, *PPFIBP1*, *PWWP2A*, *FN1*, *YWHAE*, *CCDC30*, *NCOR2*, *NFKB2*, *APOB*, *PLG*, *RBP4* 및 *GOLGB1*로부터 선택된 융합 상대 중 하나와의 융합이다. 일 실시형태에서, ROS1 융합은 CD74-ROS1 융합이다. 일 실시형태에서, ROS1 융합은 SDC4-ROS1 융합이다. 일 실시형태에서, ROS1 융합은 EZR-ROS1 융합이다. 일 실시형태에서,

ROS1 융합은 SLC34A2-ROS1 융합이다. 일 실시형태에서, ROS1 융합은 GOPC-ROS1 융합(예를 들어, GOPC-ROS1-S, GOPC-ROS1-L)이다. 일 실시형태에서, ROS1 융합은 CEP85L-ROS1 융합이다.

[0333] 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 하나의 ROS1 재배열 및 하나 이상의 ROS1 점 돌연변이를 포함한다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1, EZR-ROS1, SLC34A2-ROS1, GOPC-ROS1(예를 들어, GOPC-ROS1-S, GOPC-ROS1-L) 및 CEP85L-ROS1로부터의 하나 이상의 ROS1 재배열, 및 F2004C, F2004V 및 G2032R로부터 선택된 하나 이상의 ROS1 점 돌연변이를 포함한다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1, EZR-ROS1 및 SLC34A2-ROS1로부터의 하나 이상의 ROS1 재배열, 및 G2101A의 ROS1 점 돌연변이를 포함한다.

[0334] 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 F2004C이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 F2004V이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 G2101A이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 G2032R이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 S1986F이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 L2026M이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 D2033N이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 EZR-ROS1 F2004C이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 EZR-ROS1 F2004V이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 EZR-ROS1 G2101A이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 EZR-ROS1 G2032R이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 SLC34A2-ROS1 F2004C이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 SLC34A2-ROS1 F2004V이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 SLC34A2-ROS1 G2101A이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 SLC34A2-ROS1 G2032R이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 GOPC-ROS1 F2004C(예를 들어, GOPC-ROS1-S F2004C, GOPC-ROS1-L F2004C)이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 GOPC-ROS1 F2004V (예를 들어, GOPC-ROS1-S F2004V, GOPC-ROS1-L F2004V)이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 GOPC-ROS1 G2032R (예를 들어, GOPC-ROS1-S G2032R, GOPC-ROS1-L G2032R)이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 CEP85L-ROS1 F2004C이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 CEP85L-ROS1 F2004V이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 CEP85L-ROS1 G2032R이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 GOPC-ROS1 L1982F (예를 들어, GOPC-ROS1-S L1982F, GOPC-ROS1-L L1982F)이다. 일 실시형태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 L1982F이다.

[0335] 일 실시형태에서, ROS1+ 암은 FDA-승인 시험 또는 기타 당업계에 공지된 시험에 의해 결정된다. 사용될 수 있는 시험은, 예를 들어, Thermo Fisher Scientific.에 의한 Oncomine™ Dx Target 시험(Ion PGM Dx 시스템을 이용하여 비소세포 폐암(NSCLC)을 갖는 환자로부터의 포말린-고정, 파라핀-포매 종양(FFPE) 조직 샘플로부터 단리시킨 DNA 및 RNA의 23개 유전자에서 서열 변이를 검출하기 위해 표적화된 고속대량, 병행 서열분석 기술을 이용하는 정량적 시험관내 진단 시험); Vysis ROS1 Break Apart FISH 프로브 키트(포말린-고정, 파라핀-포매(FFPE) 비소세포 폐암(NSCLC) 조직 표본에서 형광 인시추 혼성화(FISH)를 통해 6q22에서 ROS1 유전자 재배열에 관련된 재배열을 검출하기 위한 정량적 검사) 또는 RT실시간-중합효소 연쇄 반응(RT-PCR) 또는 국소 진단 검사를 통한 NGSNext 생성 서열분석을 포함한다.

[0336] 암을 갖는 대상체로부터 얻어지고 이전에 제1 ROS1 저해제가 투여된 샘플에서 암세포가 하나 이상의 ROS1 저해제 내성 돌연변이를 갖는지의 여부를 결정하는 단계; 및 대상체가 하나 이상의 ROS1 저해제 내성 돌연변이를 갖는 암세포를 갖는 경우 대상체에게 단일요법으로서 또는 다른 항암제와 함께 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는 암(예를 들어, ROS1 양성암)을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ROS1 저해제 내성 돌연변이는 제1 ROS1 저해제에 의한 치료에 대해 암세포 또는 종양에 증가된 내성을 부여한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ROS1 저해제 내성 돌연변이는 하나 이상의 ROS1 저해제 내성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 ROS1 저해제 내성 돌연변이는 아미노산 위치 2032, 2033, 1986, 2026, 1951, 1935, 1947, 1971, 1974, 1982, 2004, 2020, 2060, 2075, 2089, 2098, 2101, 2113, 2155, 2032 및 2086, 예를 들어, G2032R, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S, L2032K 및 L2086F 중 하나 이상에서 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 다른 항암제는 당업계에 공지된 임의의 항암제이다. 예를 들어, 다른 항암제는 다른 ROS1 저해제(예를 들어, 제2 ROS1 저해제)일 수 있다.

[0337] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 CNS-침투 화합물이다. 일 실시형태에서, 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물의 (예를 들어, 경구 또는 정맥내로) 투여 후에, 화합물은 CNS(예를 들어, 혈액-뇌 장벽)를 침투할 수 있고, ROS1 또는 ALK 또는 둘 다를 저해하기에(예를 들어, 선택적으로 저해하기에 여전히 충분한 CNS(예를 들어, 뇌)에서의 집중을 달성할 수 있다.

[0338] 일 실시형태에서, 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 거울상이성

질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 호변이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 암의 CNS 전이 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 CNS 전이를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일 실시형태에서, CNS 전이는 뇌 전이이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 암이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 암이다.

[0339] 일부 실시형태에서, 화합물은 인간 트로포미오신 수용체 키나제 A, B 또는 C의 저해제이다. 특정 실시형태에서, 돌연변이체 또는 비-돌연변이체 ROS1 또는 ALK의 저해를 위한 화합물의 IC_{50}은 야생형 트로포미오신 수용체 키나제 A, B 또는 C의 저해를 위한 화합물의 IC_{50}의 1/5 이하이다. TRK 저해는, 특히 중추 신경계(CNS)에서, 어지럼증/운동실조/보행장애, 지각이상, 체중증가 및 인지 변화를 포함하는 이상반응과 연관되었다.

[0340] 일부 실시형태에서, 암(예를 들어, ROS1 양성 암 또는 ALK 양성 암)에 대한 치료를 필요로 하는 대상체에서 유해사건을 최소화하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 TRK 저해제와 연관된 유해 사건을 최소화한다. 일부 실시형태에서, 암은 ROS1-연관암 또는 ALK-연관(또는 ALK+)암이다. 일부 실시형태에서, 유해사건은 TRK-관련 CNS 유해사건이다.

[0341] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 유해사건을 "최소화하는"은 TRK 저해제(예를 들어, 엔트렉티닙, 레포트렉티닙 또는 롤라티닙)로 치료된 대상체 또는 환자 집단에서의 유해사건의 전형적인 발생률에 비해서 대상체 또는 환자 집단에서의 유해사건의 발생률 감소를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 유해사건의 발생률은 대상체 또는 환자 집단 이상의 특정 유해 사건의 빈도 또는 백분율을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 유해사건의 발생률은 개개 대상체에 의해 경험되는 유해사건의 총 수를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 유해사건의 최소화는 TRK-관련 CNS 유해사건의 최소화를 지칭한다. 일부 실시형태에서, TRK-관련 CNS 유해사건의 최소화는 환자 집단의 40% 미만이 TRK-관련 CNS 유해사건을 가짐을 의미한다. 일부 실시형태에서, TRK-관련 CNS 유해사건의 최소화는 환자 집단의 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만 또는 5% 미만이 TRK-관련 CNS 유해사건을 가짐을 의미한다. 일부 실시형태에서, TRK-관련 CNS 유해사건의 최소화는 환자 집단의 12% 미만이 한 가지 초과의 TRK-관련 CNS 유해사건을 가짐을 의미한다. 일부 실시형태에서, TRK-관련 CNS 유해사건 최소화는 환자 집단의 11% 미만, 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 5% 미만, 4% 미만 또는 3% 미만이 한 가지 초과의 TRK-관련 CNS 유해사건을 가짐을 의미한다.

[0342] 일부 실시형태에서, TRK-관련 CNS 유해사건은 다음 중 하나 이상을 지칭한다: 어지럼증, 운동실조, 보행장애, 지각이상, 체중증가, 과식증, 감각이상, 비정상적 운동, 인지 변화, 언어 효과(예를 들어, 구음장애, 느린 언어 또는 언어 장애), 기분장애(예를 들어, 이노성, 불안, 우울증, 불안정한 정동, 인격변환, 감정기복, 정동장애, 공격성, 동요, 기분변화, 우울한 기분, 유쾌한 기분 또는 조증), 및 인지 장애(예를 들어, 기억장애, 인지장애, 기억상실증, 착란상태, 주의력 장애, 섬망, 정신장애, 주의결핍/과잉행동장애, 치매 또는 읽기장애).

[0343] 일 실시형태에서, 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 TRK-관련 CNS 부작용 또는 유해사건의 예방 또는 제한을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암치료에서 TRK-관련 CNS 부작용 또는 유해사건을 예방 또는 제한하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 TRK-관련 CNS 유해사건의 발생을 예방한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 TRK-관련 CNS 유해사건의 발생 빈도를 제한한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 TRK-관련 부작용의 중증도를 제한한다. 일 실시형태에서, 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 호변이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 TRK-관련 부작용이 감소된 암의 CNS 전이 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, TRK-관련 부작용이 감소된 암의 CNS 전이를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일 실시형태에서, CNS 부작용 또는 유해사건에서의 감소/제한/예방은 ROS1+ 및/또는 ALK+ 암에 대한 표준 치료 방법, 예를 들어, 승인된 ROS1 및/또는 ALK 저해제(예를 들어, 크리조티닙, 엔트렉티닙, 롤라티닙 또는 레포트렉티닙)에 비해서, 통계학적 샘플에서 결정된다. 일 실시형태에서, TRK-관련 부작용은 TRKB-관련 CNS 부작용이다. 일 실시형태에서, TRK-관련 CNS 부작용 또는 유해사건은 어지럼증, 운동실조, 보행장애, 지각이상, 체중증가, 인지장애, 기분장애 또는 수면장애이다.

[0344] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 호변이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일

실시형태에서, 암은 ROS1-연관 암이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 암이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK-연관 암이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 암이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+인 것으로 확인된다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+인 것으로 확인된다.

[0345] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 호변이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 ROS1+ 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, ROS1+ 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0346] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 호변이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 ALK+ 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, ALK+ 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0347] 일 실시형태에서, (i) 대상체에서 ROS1+인 것으로 암을 확인하는 단계, 및 (ii) 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 호변이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0348] 일 실시형태에서, (i) 대상체에서 ALK+인 것으로 암을 확인하는 단계, 및 (ii) 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 호변이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0349] 일 실시형태에서, 암(또는 ROS1+ 암 또는 ALK+ 암)은 고형 종양이다. 일 실시형태에서, 암(또는 ROS1+ 암 또는 ALK+ 암)은 폐암, 예를 들어, 비소세포 폐암(NSCLC), 교모세포종, 염증성 근섬유모세포 종양(IMT), 담관암, 예를 들어, 담관암종, 난소암, 예를 들어, 심각한 난소 암종, 위암, 결장직장암, 혈관육종, 흑색종, 예를 들어, 스피트조이드 흑색종, 상피모양혈관내피종, 식도암, 예를 들어, 식도 편평세포암종(ESCC), 신장암, 예를 들어, 신추체 암종 또는 신세포 암종, 유방암, 예를 들어, 삼중 음성 유방암, 결장암, 갑상선암, 예를 들어, 유두갑상선암, 스피트조이드 종양 또는 신경아세포종이다.

[0350] 일 실시형태에서, 암은 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 비소세포 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 비소세포 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 비소세포 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 비소세포 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 비소세포 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 비소세포 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 비소세포 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 비소세포 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 비소세포 폐암이다.

[0351] 일 실시형태에서, 암은 교모세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 교모세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 교모세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 교모세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 교모세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 교모세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 교모세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 교모세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 교모세포종이다.

[0352] 일 실시형태에서, 암은 IMT이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ IMT이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ IMT이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 IMT이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ IMT이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ IMT이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 IMT이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ IMT이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ IMT이다.

[0353] 일 실시형태에서, 암은 담관암이다. 일 실시형태에서, 암은 담관암종이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 담관암종이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 담관암종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 담관암종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 담관암종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 담관암종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 담관암종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 담관암종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 담관암종이다.

[0354] 일 실시형태에서, 암은 난소암이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 난소암이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 난소암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 난소암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성

ROS1+ 난소암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 난소암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 난소암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 난소암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 난소암이다. 일 실시형태에서, 난소암은 심각한 난소 암종이다. 일 실시형태에서, 난소암은 고등급 심각한 난소 암종이다.

[0355] 일 실시형태에서, 암은 위암이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 위암이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 위암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 위암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 위암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 위암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 위암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 위암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 위암이다.

[0356] 일 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 결장직장암이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 결장직장암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 결장직장암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 결장직장암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 결장직장암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 결장직장암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 결장직장암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 결장직장암이다.

[0357] 일 실시형태에서, 암은 혈관육종이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 혈관육종이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 혈관육종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 혈관육종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 혈관육종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 혈관육종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 혈관육종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 혈관육종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 혈관육종이다.

[0358] 일 실시형태에서, 암은 흑색종이다. 일 실시형태에서, 암은 스피트조이드 종양이다. 일 실시형태에서, 암은 스피트조이드 흑색종이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 스피트조이드 흑색종이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 스피트조이드 흑색종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 스피트조이드 흑색종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 스피트조이드 흑색종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 스피트조이드 흑색종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 스피트조이드 흑색종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 스피트조이드 흑색종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 스피트조이드 흑색종이다.

[0359] 일 실시형태에서, 암은 상피모양혈관내피종이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 상피모양혈관내피종이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 상피모양혈관내피종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 상피모양혈관내피종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 상피모양혈관내피종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 상피모양혈관내피종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 상피모양혈관내피종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 상피모양혈관내피종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 상피모양혈관내피종이다.

[0360] 일 실시형태에서, 암은 식도암이다. 일 실시형태에서, 암은 ESCC이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ ESCC이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ ESCC. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ESCC이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ ESCC이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ ESCC이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ESCC이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ ESCC이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ ESCC이다.

[0361] 일 실시형태에서, 암은 신장암이다. 일 실시형태에서, 암은 신추체 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 신추체 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 신추체 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 신추체 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 신추체 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 신추체 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 신추체 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 신추체 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 신추체 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 신세포 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 신세포 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 신세포 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 신세포 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 신세포 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 신세포 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 신세포 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 신세포 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 신세포 암종이다.

[0362] 일 실시형태에서, 암은 유방암이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 유방암이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 유

방암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 유방암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 유방암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 유방암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 유방암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 유방암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 유방암이다. 일 실시형태에서, 유방암은 삼중 음성 유방암이다.

[0363] 일 실시형태에서, 암은 결장암이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 결장암이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 결장암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 결장암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 결장암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 결장암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 결장암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 결장암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 결장암이다.

[0364] 일 실시형태에서, 암은 갑상선암이다. 일 실시형태에서, 암은 유두갑상선암이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 유두갑상선암이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 유두갑상선암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 유두갑상선암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 유두갑상선암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 유두갑상선암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 유두갑상선암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 유두갑상선암이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 유두갑상선암이다.

[0365] 일 실시형태에서, 암은 신경아세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 신경아세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 신경아세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 신경아세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 신경아세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 신경아세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 신경아세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 신경아세포종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 신경아세포종이다.

[0366] 일 실시형태에서, 암(또는 ROS1+ 암 또는 ALK+ 암)은 혈액학적 암이다. 일 실시형태에서, 암(또는 ROS1+ 암 또는 ALK+ 암)은 림프종이다. 일 실시형태에서, 림프종은 비호지킨 림프종이다. 일 실시형태에서, 림프종은 역형성 대세포 림프종(ALCL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 또는 거대 B-세포 림프종이다. 혈액학적 암에 추가로, ROS1+ 또는 ALK+인 다른 혈액 장애 또는 혈액 악성종양을 치료하는 방법이 또한 본 명세서에 제공된다.

[0367] 일 실시형태에서, 암은 ALCL이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ ALCL이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ ALCL이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALCL이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ ALCL이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ ALCL이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALCL이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ ALCL이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ ALCL이다.

[0368] 일 실시형태에서, 암은 DLBCL이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ DLBCL이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ DLBCL이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 DLBCL이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ DLBCL이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ DLBCL이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 DLBCL이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ DLBCL이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ DLBCL이다.

[0369] 일 실시형태에서, 암은 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시형태에서, 암은 ROS1+ 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시형태에서, 암은 ALK+ 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ROS1+ 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시형태에서, 암은 재발 또는 난치성 ALK+ 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시형태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 거대 B-세포 림프종이다.

[0370] 일 실시형태에서, 암(또는 ROS1+ 암 또는 ALK+ 암)은 새로 진단된다. 일 실시형태에서, 암(또는 ROS1+ 암 또는 ALK+ 암)은 이전에 치료되지 않았다.

[0371] 일 실시형태에서, 암(또는 ROS1+ 암, 또는 ALK+ 암)은 재발 또는 난치성이다. 일 실시형태에서, 암은 재발성이다. 일 실시형태에서, 암(또는 ROS1+ 암 또는 ALK+ 암)은 난치성이다.

[0372] 일 실시형태에서, 대상체는 이전에 치료되지 않았다. 일 실시형태에서, 대상체는 타이로신 키나제 저해제(TKI) 요법에 대해 치료 미경험(treatment naïve)이다. 일 실시형태에서, 대상체는 한 가지 이상의 사전 계통의 요법을 받은 적이 있다. 일 실시형태에서, 대상체는 두 가지 이상의 사전 계통의 요법을 받은 적이 있다. 일 실시형태에서, 대상체는 한 가지 이상의 사전 계통의 요법에 대해 내성이 발생되었다. 일 실시형태에서, 사전

요법은 타이로신 키나제 저해제(TKI)를 포함한다. 일 실시형태에서, 사전 요법은 크리조티닙, 세리티닙, 알렉티닙, 브리가티닙, 롤라티닙, 엔트렉티닙, 레포트렉티닙, 카보잔티닙, 포레티닙, 탈레트렉티닙, 메레스티닙, 마시티닙 및 엔사르티닙 중 하나 이상을 포함한다. 일 실시형태에서, 사전 요법은 1종 이상의 화학치료제를 포함한다. 일 실시형태에서, 1종 이상의 화학치료제는 TKI 요법에 추가된다.

[0373] 일 실시형태에서, 암(또는 ROS1+ 암 또는 ALK+ 암)은 타이로신 키나제 저해제(TKI)에 내성이 있다.

[0374] 일 실시형태에서, 암은 내성 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 내성 비소세포 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 TKI에 내성이 있는 비소세포 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 TKI에 내성이 있는 ROS1+ 비소세포 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 TKI에 내성이 있는 ALK+ 비소세포 폐암이다.

[0375] 일 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어, NSCLC)이고, 암은 TKI에 의한 치료 후에 재발되거나, 치료에 대해 난치성이거나, 치료 전에 재발된다.

[0376] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 일선 치료로서 투여된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 이선 치료로서 투여된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 삼선 또는 사선 치료로서 투여된다.

[0377] 일 실시형태에서, 암(또는 ROS1+ 암 또는 ALK+ 암)은 전이성이다. 일 실시형태에서, 암은 CNS 전이를 갖는다. 일 실시형태에서, 암은 뇌 전이를 갖는다. 일 실시형태에서, 암은 전이성 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일 실시형태에서, 암은 전이성 ROS1+ NSCLC이다. 일 실시형태에서, 암은 전이성 ALK+ NSCLC이다.

[0378] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 ALK+ 비소세포 폐암(NSCLC)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0379] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 ROS1+ 비소세포 폐암(NSCLC)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0380] 일 실시형태에서, 환자는 성인 환자이다. 일 실시형태에서, 환자는 소아 환자이다.

[0381] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 ROS1+ NSCLC를 갖는 성인 환자를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0382] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 ROS1+ NSCLC를 갖는 성인 환자를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 환자는 적어도 1가지의 사전 TKI 요법이 진행된 적이 있거나 또는 이에 불내성(intolerant)이다.

[0383] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 용매 전면 돌연변이 G2032R와 함께 ROS1+인 전이성 NSCLC를 갖는 성인 환자를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 환자는 적어도 1가지의 사전 TKI 요법이 진행된 적이 있거나 또는 이에 불내성이다.

[0384] 일 실시형태에서, ROS1-연관(또는 ROS1+) 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 ROS1-연관(또는 ROS1+) 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 암은 타이로신 키나제 저해제(TKI)에 대해 내성이 발생된 적이 있고, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 호변이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0385] 일 실시형태에서, ROS1-연관(또는 ROS1+) 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 ROS1-연관(또는 ROS1+) 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 암은 타이로신 키나제 저해제(TKI)에 대해 내성이 발생된 적이 있고, 암은

하나 이상의 ROS1 저해제 내성 돌연변이를 갖는 것으로 확인되었고, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 호변이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ROS1 저해제 내성 돌연변이는 1986, 2004, 2026, 2032 및 2033으로부터 선택된 아미노산 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ROS1 저해제 내성 돌연변이는 S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M, G2032R, D2033N, L2086F 및 G2101A로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ROS1 저해제 내성 돌연변이는 G2032R이다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ROS1 저해제 내성 돌연변이는 S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M, D2033N 또는 G2101A 중 하나 이상과 G2032R을 포함한다. 일 실시형태에서, ROS1 저해제 내성 돌연변이는 L2086F이다.

[0386] 일 실시형태에서, ALK-연관(또는 ALK+) 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 ALK-연관 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 암은 타이로신 키나제 저해제(TKI)에 대해 내성이 발생된 적이 있고, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 호변이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0387] 일 실시형태에서, ALK-연관(또는 ALK+) 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 ALK-연관 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 암은 타이로신 키나제 저해제(TKI)에 대해 내성이 발생된 적이 있고, 암은 하나 이상의 ALK 저해제 내성 돌연변이를 갖는 것으로 확인되었고, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 호변이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ALK 저해제 내성 돌연변이는 1196, 1198, 1202 및 1269로부터 선택된 아미노산 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ALK 저해제 내성 돌연변이는 L1196M, L1198F, G1202R 및 G1269A로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ALK 저해제 내성 돌연변이는 G1202R이다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ALK 저해제 내성 돌연변이는 L1196M, L1198F 및 G1269A 중 하나 이상과 G1202R을 포함한다.

[0388] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 호변이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 돌연변이 G1202R과 함께 ALK+인 전이성 NSCLC를 갖는 성인 환자를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 환자는 적어도 1가지의 사전 TKI 요법이 진행된 적이 있거나 또는 이에 불내성이다.

[0389] 일 실시형태에서, ALK-연관(또는 ALK+) 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 ALK-연관 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 암은 타이로신 키나제 저해제(TKI)에 대해 내성이 발생된 적이 있고, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 호변이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0390] 일 실시형태에서, TKI는 ROS1 저해제이다. 일 실시형태에서, TKI는 ALK 저해제이다. 일 실시형태에서, TKI는 크리조티닙, 세리티닙, 알렉티닙, 브리가티닙, 롤라티닙, 엔트렉티닙, 레포트렉티닙, 카보잔티닙, 포레티닙, 메레스티닙, 탈레트렉티닙, 마시티닙 또는 엔사르티닙이다. 일 실시형태에서, TKI는 크리조티닙이다. 일 실시형태에서, TKI는 엔트렉티닙이다.

[0391] 특정 실시형태에서, 대상체는 암의 일선 치료 후에 재발된 적이 있다. 다른 실시형태에서, 대상체는 암의 이선 치료 후에 재발된 적이 있다.

[0392] 일 실시형태에서, 암 또는 질환은 소아 환자(영아 환자를 포함)에서이다. 일 실시형태에서, 암은 1세 이상의 소아환자 및 젊은 성인에서 ALK+인 전신 역형성 대세포 림프종(ALCL)이다. 다른 실시형태에서, 암은 1세 이상의 소아환자 및 젊은 성인에서 ALK+인 재발 또는 난치성 전신 역형성 대세포 림프종(ALCL)이다. 일 실시형태에서, 암은 1세 이상의 소아환자 및 젊은 성인에서 ROS1+인 전신 역형성 대세포 림프종(ALCL)이다. 다른 실시형태에서, 암은 1세 이상의 소아환자 및 젊은 성인에서 ROS1+인 재발 또는 난치성 전신 역형성 대세포 림프종(ALCL)이다.

[0393] 특정 실시형태에서, 암을 치료 또는 예방하는 방법은 한 가지 이상의 반응, 예컨대, 증가된 세포자멸사, 종양성

장의 저해, 종양 전이의 감소, 종양 전이의 저해, 미세혈관 밀도의 감소, 감소된 신혈관 형성, 종양 이동의 저해, 종양 퇴행 및 대상체의 증가된 생존에 의해 입증될 수 있다.

[0394] 병용 치료

[0395] 일부 실시형태에서, 암을 치료 또는 예방하는 방법은 화학식 (I)의 화합물을 1종 이상의 다른 화학치료제(들)와 공동으로 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0396] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 달리 구체화되지 않는 한, "공동으로" 또는 "병용하여"는, 다른 제제 및 화학식 (I)의 화합물이 동시에 투여되어야 하고/하거나 함께 전달을 위해 제형화되어야 한다는 것을 나타내는 것으로 의도되지는 않지만, 이들 전달 방법은 본 개시내용의 범주 이내이다. 본 명세서에 제공된 화합물은 1종 이상의 다른 제제(예를 들어, 1종 이상의 다른 추가 제제) 전 (예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 전), 또는 후속하여 (예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 후에) 병행 투여될 수 있다. 일반적으로, 각 치료제는 해당 특정 제제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여된다. 다른 치료제는 단일 조성물로 또는 상이한 조성물에서 별도로 본 명세서에 제공된 화합물과 함께 투여될 수 있다. 삼중 요법이 또한 본 명세서에 상정된다.

[0397] 본 개시내용의 화합물과 함께 공동 투여될 수 있는 화학치료제는 하기를 포함한다: 1-아미노-4-페닐아미노-9,10-다이옥소-9,10-다이하이드로안트라센-2-설포네이트(애시드 블루 25), 1-아미노-4-[4-하이드록시페닐-아미노]-9,10-다이옥소-9,10-다이하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[4-아미노페닐아미노]-9,10-다이옥소-9,10-다이하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[1-나프틸아미노]-9,10-다이옥소-9,10-다이하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[4-플루오로-2-카복시페닐아미노]-9,10-다이옥소-9,10-다이하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[2-안트라센일아미노]-9,10-다이옥소-9,10-다이하이드로안트라센-2-설포네이트, ABT-263, 아파티닙 다이말리에이트, 악시티닙, 아미노글루테티마이드, 암사크린, 아나스트로졸, APCP, 아스파라기나제, AZD5363, 바실러스 칼메트-게랭 백신(bcg), 비칼루타마이드, 블레오마이신, 보르테조밉, β-메틸렌-ADP(AOPCP), 부세렐린, 부설판, 카바지탁셀, 카보잔티닙, 캄포테신, 카펙시타빈, 카보플라틴, 카필조밉, 카무스틴, 세리티닙, 클로람부실, 클로로퀸, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 코비메티닙, 콜히친, 크리조티닙, 사이클로포스파마이드, 시프로테론, 사이타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데메톡시비리딘, 덱사메타손, 다이클로로아세테이트, 다이엔스트롤, 다이에틸스틸베스트롤, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에리불린, 에를로티닙, 에스트라다이올, 에스트라무스틴, 에토포사이드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 필그라스팀, 플루다라빈, 플루드로코티손, 플루오로유라실, 플루옥시메스테론, 플루타마이드, 게피티닙, 겜시타빈, 게니스테인, 고세렐린, GSK1120212, 하이드록시유레아, 이다루비신, 이포스파마이드, 이마티닙, 인터페론, 이리노테칸, 익사베필론, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤라이드, 레바미솔, 로무스틴, 로니다민, 메클로르에타민, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 머캅토퓨린, 메스나, 메트포민, 메토트렉세이트, 밀테포신, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, MK-2206, 무타마이신, N-(4-설파모일페닐카바모티오닐) 피발아마이드, NF279, NF449, 닐루타마이드, 노코다졸, 옥트레오타이드, 올라파립, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파조파닙, 페멕세트레드, 펜토스타틴, 페리포신, PF-04691502, 플리카마이신, 포말리도마이드, 포피머, PPADS, 프로카바진, 퀘르세틴, 랄티트렉세드, 라무시루맙, 반응성 블루 2, 리툭시맙, 롤로필린, 로미뎁신, 루카파립, 셀루메티닙, 시롤리무스, 소듐 2,4-다이나이트로벤젠설포네이트, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수라민, 탈라조파립, 타목시펜, 테모졸로마이드, 템시롤리무스, 테니포사이드, 테스토스테론, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 티타노센 다이클로라이드, 토나포필린, 토포테칸, 트라메티닙, 트라스투주맙, 트레티노인, 벨리파립, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈 및 보리노스탓(SAHA). 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물과 함께 공동 투여될 수 있는 화학치료제는 하기를 포함한다: ABT-263, 덱사메타손, 5-플루오로유라실, PF-04691502, 로미뎁신 및 보리노스탓(SAHA). 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물과 함께 공동 투여될 수 있는 화학치료제는 하기를 포함한다: 1-아미노-4-페닐아미노-9,10-다이옥소-9,10-다이하이드로안트라센-2-설포네이트(애시드 블루 25), 1-아미노-4-[4-하이드록시페닐-아미노]-9,10-다이옥소-9,10-다이하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[4-아미노페닐아미노]-9,10-다이옥소-9,10-다이하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[1-나프틸아미노]-9,10-다이옥소-9,10-다이하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[4-플루오로-2-카복시페닐아미노]-9,10-다이옥소-9,10-다이하이드로안트라센-2-설포네이트,
1-아미노-4-[2-안트라센일아미노]-9,10-다이옥소-9,10-다이하이드로안트라센-2-설포네이트, APCP, β-메틸렌-ADP(AOPCP), 카펙시타빈, 클라드리빈, 사이타라빈, 플루다라빈, 독소루비신, 겜시타빈, N-(4-설파모일페닐카바

모티오닐) 피발아마이드, NF279, NF449, PPADS, 퀘르세틴, 반응성 블루 2, 롤로필린 소듐 2,4-다이나이트로벤젠 설포네이트, 수마린 및 토나포필린.

[0398] 암치료를 위해 다수의 병용요법이 개발되었다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)은 하나 이상의 병용요법과 공동 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물과 공동 투여될 수 있는 병용요법의 예는 표 2에 포함된다.

표 2

암 치료를 위한 예시적인 병용 요법

명칭	치료제
ABV	독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴
ABVD	독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 다카바진
AC (유방)	독소루비신, 사이클로포스파마이드
AC (육종)	독소루비신, 시스플라틴
AC (신경아세포종)	사이클로포스파마이드, 독소루비신
ACE	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 에토포사이드
ACe	사이클로포스파마이드, 독소루비신
AD	독소루비신, 다카바진
AP	독소루비신, 시스플라틴
ARAC-DNR	사이타라빈, 다우노루비신
B-CAVe	블레오마이신, 로무스틴, 독소루비신, 빈블라스틴
BCVPP	카무스틴, 사이클로포스파마이드, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
BEACOPP	블레오마이신, 에토포사이드, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 필그라스팀
BEP	블레오마이신, 에토포사이드, 시스플라틴
BIP	블레오마이신, 시스플라틴, 이포스파마이드, 메스나
BOMP	블레오마이신, 빈크리스틴, 시스플라틴, 미토마이신
CA	사이타라빈, 아스파라기나제
CABO	시스플라틴, 메토트렉세이트, 블레오마이신, 빈크리스틴
CAF	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 플루오로유라실
CAL-G	사이클로포스파마이드, 다우노루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 아스파라기나제

[0399]

[0400]

명칭	치료제
CAMP	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 메토트렉세이트, 프로카바진
CAP	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 시스플라틴
CAV	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴
CAVE ADD	CAV 및 에토포사이드
CA-VP16	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 에토포사이드
CC	사이클로포스파마이드, 카보플라틴
CDDP/VP-16	시스플라틴, 에토포사이드
CEF	사이클로포스파마이드, 에피루비신, 플루오로유라실
CEPP(B)	블레오마이신 유무와 상관없이, 사이클로포스파마이드, 에토포사이드, 프레드니손
CEV	사이클로포스파마이드, 에토포사이드, 빈크리스틴
CF	시스플라틴, 플루오로유라실 또는 카보플라틴 플루오로유라실
CHAP	사이클로포스파마이드 또는 사이클로포스파마이드, 알트레타민, 독소루비신, 시스플라틴
ChlVPP	클로람부실, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
CHOP	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손
CHOP-BLEO	블레오마이신을 CHOP에 첨가
CISCA	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 시스플라틴
CLD-BOMP	블레오마이신, 시스플라틴, 빈크리스틴, 미토마이신
CMF	메토트렉세이트, 플루오로유라실, 사이클로포스파마이드
CMFP	사이클로포스파마이드, 메토트렉세이트, 플루오로유라실, 프레드니손

[0401]

명칭	치료제
CMFVP	사이클로포스파마이드, 메토트렉세이트, 플루오로유라실, 빈크리스틴, 프레드니손
CMV	시스플라틴, 메토트렉세이트, 빈블라스틴
CNF	사이클로포스파마이드, 미톡산트론, 플루오로유라실
CNOP	사이클로포스파마이드, 미톡산트론, 빈크리스틴, 프레드니손
COB	시스플라틴, 빈크리스틴, 블레오마이신
CODE	시스플라틴, 빈크리스틴, 독소루비신, 에토포사이드
COMLA	사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 류코보린, 사이타라빈
COMP	사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 프레드니손
쿠퍼 요법(Cooper Regimen)	사이클로포스파마이드, 메토트렉세이트, 플루오로유라실, 빈크리스틴, 프레드니손
COP	사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 프레드니손
COPE	사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 시스플라틴, 에토포사이드
COPP	사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손
CP(만성 림프구성 백혈병)	클로람부실, 프레드니손
CP (난소암)	사이클로포스파마이드, 시스플라틴
CVD	시스플라틴, 빈블라스틴, 다카바진
CVI	카보플라틴, 에토포사이드, 이포스파마이드, 메스나
CVP	사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 프레드니손
CVPP	로무스틴, 프로카바진, 프레드니손

[0402]

명칭	치료제
CYVADIC	사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 독소루비신, 다카바진
DA	다우노루비신, 사이타라빈
DAT	다우노루비신, 사이타라빈, 티오구아닌
DAV	다우노루비신, 사이타라빈, 에토포사이드
DCT	다우노루비신, 사이타라빈, 티오구아닌
DHAP	시스플라틴, 사이타라빈, 덱사메타손
DI	독소루비신, 이포스파마이드
DTIC/타목시펜	다카바진, 타목시펜
DVP	다우노루비신, 빈크리스틴, 프레드니손
EAP	에토포사이드, 독소루비신, 시스플라틴
EC	에토포사이드, 카보플라틴
EFP	에토포사이드, 플루오로유라실, 시스플라틴
ELF	에토포사이드, 류코보린, 플루오로유라실
EMA 86	미톡산트론, 에토포사이드, 사이타라빈
EP	에토포사이드, 시스플라틴
EVA	에토포사이드, 빈블라스틴
FAC	플루오로유라실, 독소루비신, 사이클로포스파마이드
FAM	플루오로유라실, 독소루비신, 미토마이신
FAMTX	메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신
FAP	플루오로유라실, 독소루비신, 시스플라틴
F-CL	플루오로유라실, 류코보린
FEC	플루오로유라실, 사이클로포스파마이드, 에피루비신
FED	플루오로유라실, 에토포사이드, 시스플라틴
FL	플루타마이드, 류프롤라이드

[0403]

명칭	치료제
FZ	플루타마이드, 고세렐린 아세테이트 이식물
HDMTX	메토트렉세이트, 류코보린
헥사-CAF	알트레타민, 사이클로포스파마이드, 메토트렉세이트, 플루오로유라실
IDMTX/6-MP	메토트렉세이트, 머캅토퓨린, 류코보린
IE	이포스파마이드, 에토포사이드, 메스나
IfoVP	이포스파마이드, 에토포사이드, 메스나
IPA	이포스파마이드, 시스플라틴, 독소루비신
M-2	빈크리스틴, 카무스틴, 사이클로포스파마이드, 프레드니손, 멜팔란
MAC-III	메토트렉세이트, 류코보린, 닥티노마이신, 사이클로포스파마이드
MACC	메토트렉세이트, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 로무스틴
MACOP-B	메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 블레오마이신, 프레드니손
MAID	메스나, 독소루비신, 이포스파마이드, 다카바진
m-BACOD	블레오마이신, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 덱사메타손, 메토트렉세이트, 류코보린
MBC	메토트렉세이트, 블레오마이신, 시스플라틴
MC	미톡산트론, 사이타라빈
MF	메토트렉세이트, 플루오로유라실, 류코보린
MICE	이포스파마이드, 카보플라틴, 에토포사이드, 메스나
MINE	메스나, 이포스파마이드, 미톡산트론, 에토포사이드
미니-BEAM	카무스틴, 에토포사이드, 사이타라빈, 멜팔란
MOBP	블레오마이신, 빈크리스틴, 시스플라틴, 미토마이신

[0404]

명칭	치료제
MOP	메클로르에타민, 빈크리스틴, 프로카바진
MOPP	메클로르에타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손
MOPP/ABV	메클로르에타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴
MP (다발성 골수종)	멜팔란, 프레드니손
MP (전립선 암)	미톡산트론, 프레드니손
MTX/6-MO	메토트렉세이트, 머캅토퓨린
MTX/6-MP/VP	메토트렉세이트, 머캅토퓨린, 빈크리스틴, 프레드니손
MTX-CDDPAdr	메토트렉세이트, 류코보린, 시스플라틴, 독소루비신
MV (유방암)	미토마이신, 빈블라스틴
MV (급성 골수세포 백혈병)	미톡산트론, 에토포사이드
M-VAC 메토트렉세이트	빈블라스틴, 독소루비신, 시스플라틴
MVP 미토마이신	빈블라스틴, 시스플라틴
MVPP	메클로르에타민, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
NFL	미톡산트론, 플루오로유라실, 류코보린
NOVP	미톡산트론, 빈블라스틴, 빈크리스틴
OPA	빈크리스틴, 프레드니손, 독소루비신
OPPA	프로카바진을 OPA에 첨가.
PAC	시스플라틴, 독소루비신
PAC-I	시스플라틴, 독소루비신, 사이클로포스파마이드
PA-CI	시스플라틴, 독소루비신
PCV	로무스틴, 프로카바진, 빈크리스틴

[0405]

명칭	치료제
PFL	시스플라틴, 플루오로유라실, 류코보린
POC	프레드니손, 빈크리스틴, 로무스틴
ProMACE	프레드니손, 메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 에토포사이드
ProMACE/cytaBOM	프레드니손, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 에토포사이드, 사이타라빈, 블레오마이신, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 류코보린, 코트리목사졸
PRoMACE/MOPP	프레드니손, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 에토포사이드, 메클로르에타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 메토트렉세이트, 류코보린
Pt/VM	시스플라틴, 테니포사이드
PVA	프레드니손, 빈크리스틴, 아스파라기나제
PVB	시스플라틴, 빈블라스틴, 블레오마이신
PVDA	프레드니손, 빈크리스틴, 다우노루비신, 아스파라기나제
SMF	스트렙토조신, 미토마이신, 플루오로유라실
TAD	메클로르에타민, 독소루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 에토포사이드, 프레드니손
TTT	메토트렉세이트, 사이타라빈, 하이드로코티손
Topo/CTX	사이클로포스파마이드, 토포테칸, 메스나
VAB-6	사이클로포스파마이드, 닥티노마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 블레오마이신
VAC	빈크리스틴, 닥티노마이신, 사이클로포스파마이드
VACAdr	빈크리스틴, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 닥티노마이신, 빈크리스틴

명칭	치료제
VAD	빈크리스틴, 독소루비신, 덱사메타손
VATH	빈블라스틴, 독소루비신, 티오테파, 플루옥시메스테론
VBAP	빈크리스틴, 카무스틴, 독소루비신, 프레드니손
VBCMP	빈크리스틴, 카무스틴, 멜팔란, 사이클로포스파마이드, 프레드니손
VC	비노렐빈, 시스플라틴
VCAP	빈크리스틴, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 프레드니손
VD	비노렐빈, 독소루비신
VeIP	빈블라스틴, 시스플라틴, 이포스파마이드, 메스나
VIP	에토포사이드, 시스플라틴, 이포스파마이드, 메스나
VM	미토마이신, 빈블라스틴
VMCP	빈크리스틴, 멜팔란, 사이클로포스파마이드, 프레드니손
VP	에토포사이드, 시스플라틴
V-TAD	에토포사이드, 티오구아닌, 다우노루비신, 사이타라빈
5 + 2	사이타라빈, 다우노루비신, 미톡산트론
7 + 3	다우노루비신 또는 이다루비신 또는 미톡산트론과 함께 사이타라빈
"8 in 1"	메틸프레드니솔론, 빈크리스틴, 로무스틴, 프로카바진, 하이드록시유레아, 시스플라틴, 사이타라빈, 다카바진

[0406]

[0407] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 공동 요법은 다른 유형의 화학치료제, 예컨대, 면역종양학 제제와의 공동 투여를 포함한다. 암 세포는 종종 면역계에 의해 인식될 수 있는 특정 세포 표면 항원을 갖는다. 따라서, 면역-종양학 제제, 예컨대, 단클론성 항체는 암세포 항원에 선택적으로 결합하고 세포사를 달성할 수 있다. 다른 면역-종양학 제제는 천연 면역 반응의 종양-매개 저해를 억제할 수 있거나, 또 다르게는 면역 반응을 활성화시키고, 따라서 면역계에 의한 종양의 인식을 용이하게 할 수 있다. 예시적인 항체 면역-종양학 제제는 아바고보맙, 아데카투무맙, 아푸투주맙, 알렘투주맙, 아나투모맙 마페나톡스, 아폴리주맙, 블리나투모맙, BMS-936559, 카투막소맙, 두발루맙, 에파카도스탓, 에프라투주맙, 인독시모드, 이노투주맙 오조가미신, 인텔루무맙, 이필리무맙, 이사툭시맙, 람브롤리주맙, MED14736, MPDL3280A, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오카라투주맙, 오파투무맙, 올라타투맙, 퀌브롤리주맙, 피딜리주맙, 리툭시맙, 티실리무맙, 사말리주맙 및 트레멜리무맙을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 면역-종양학 제제는 항-CD73 단클론성 항체(mAb), 항-CD39 mAb, 항-PD-1 mAb 및 항-CTLA4 mAb로부터 선택된다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법은 하나 이상의 면역-종양학 제제, 예컨대, 상기 언급한 제제의 공동 투여를 포함한다.

[0408] 일부 실시형태에서, 병용요법은 본 개시내용의 화합물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물과 SH2 저해제, 예컨대, CGP78850, CPG85793, C90, C126, G7-18NATE, G7-B1 및 NSC642056의 공동 투여를 포함한다.

[0409] 일부 실시형태에서, 병용요법은 본 개시내용의 화합물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물과 MEK 저해제, 예컨대, 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, PD-325901, CI-1040 및 TAK-733의 공동 투여를 포함한다.

[0410] 일부 실시형태에서, 병용요법은 본 개시내용의 화합물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물과 JNJ-38877605, PF-04217903, 포레티닙, AMG 458, 티반티닙, 카보잔티닙, 크리조티닙, 카프마티닙 하이드로클로라이드, 테포티닙 하이드로클로라이드 및 사볼리티닙으로부터 선택된 MET 저해제의 공동 투여를 포함한다.

[0411] 일부 실시형태에서, 병용요법은 본 개시내용의 화합물, 예컨대, 화학식 (I)과 TNO-155, RMC-4630, JAB-3068 또는 RLY-1971로부터 선택된 SHP2 저해제의 공동 투여를 포함한다.

[0412] 일부 실시형태에서, 병용요법은 본 개시내용의 화합물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물과 알리스키렌, 캅토프릴, 로사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 피마사르탄, 아질사르탄, 텔미사르탄, 에프로사르탄, 베나제프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴 및 트란돌라프릴로부터 선택되는 RAS 저해제의 공동 투여를 포함한다.

[0413] 일부 실시형태에서, 병용요법은 TKI와 병용하여 본 명세서에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 투여를 포함한다. 일 실시형태에서, TKI는 ROS1 저해제이다. 일 실시형태에서, TKI는 ALK 저해제이다. 일 실시형태에서, TKI는 크리조티닙, 세리티닙, 알렉티닙, 브리가티닙, 롤라티닙, 엔트렉티닙, 레포트렉티닙, 카보잔티닙, 포레티닙, 메레스티닙, 탈레트렉티닙, 마시티닙 또는 엔사르티닙이다. 일 실시형태에서, TKI는 크리조티닙이다. 일 실시형태에서, TKI는 엔트렉티닙이다. 일 실시형태에서, TKI는 알렉티닙이다. 일 실시형태에서, TKI는 브리가티닙이다.

[0414] 일부 실시형태에서, 병용요법은 본 개시내용의 화합물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물과 항-PD-1 요법의 공동 투여를 포함한다. 특정 실시형태에서, 병용요법은 본 개시내용의 화합물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물과 옥살리플라틴의 공동 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 병용요법은 본 개시내용의 화합물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물과 독소루비신의 공동 투여를 포함한다.

[0415] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 비화학적인 암 치료 방법과 공동 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 방사선 요법과 공동 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 수술과 함께, 열소작(thermoablation)과 함께, 집중 초음파 요법과 함께, 냉동요법과 함께 또는 이들의 임의의 조합과 함께 공동 투여될 수 있다.

[0416] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 본 개시내용의 다른 화합물과 공동 투여될 수 있다. 또한, 이러한 조합물은 다른 치료제, 예컨대, 암, 면역학적 또는 신경학적 질환의 치료에 적합한 다른 제제, 예컨대, 상기 확인한 제제와 공동 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 1종 이상의 추가적인 화학치료제를 본 개시내용의 화합물과 공동 투여하는 것은 상승 효과를 제공한다. 특정 실시형태에서, 1종 이상의 추가적인 화학치료제를 공동 투여하는 것은 상가적 효과를 제공한다.

[0417] 약제학적 조성물

[0418] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 나타낸 임의의 화합물(예를 들어, 본 개시내용의 화합물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 인간 환자에서 사용하기에 적합한 약제학적 제제를 제공한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제제는 본 명세서에 기재된 바와 같은 병태 또는 질환을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 것일 수 있다. 임의의 개시된 화합물은 본 명세서에 개시된 임의의 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에서 사용될 수 있다.

[0419] 본 개시내용의 조성물 및 방법은 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 데 이용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 대상체는 포유류, 예컨대, 인간 또는 비인간 포유류이다. 대상체, 예컨대, 인간에게 투여될 때, 조성물 또는 화합물은, 예를 들어, 본 개시내용의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 바람직하게 투여된다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에 잘 공지되어 있고, 예를 들어, 수용액, 예컨대, 물 또는 생리 완충 식염수 또는 기타 용매 또는 비히클, 예컨대, 글리콜, 글리세롤, 오일, 예컨대, 올리브유 또는 주사용 유기 에스터를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 이러한 약제학적 조성물이 인간 투여용일 때, 특히, 침습적 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 수송 또는 확산을 피하는 주사 또는 이식과 같은 경로)용일 때, 수용액은 무발열원 또는 실질적으로 무발열원이다. 부형제는, 예를 들어, 제제의 지연 방출을 달성하거나 또는 하나 이상의 세포, 조직 또는 기관을 선택적으로 표적화하도록 선택될 수 있다. 약제학적 조성물은 투약 단위 형태, 예컨대, 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함), 과립, 재구성을 위한 동결건조물, 분말, 용액, 시럽, 좌약, 주사제 등일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예를 들어, 피부 패치로 존재할 수 있다. 조성물은 또한 국소 투여에 적합한 용액, 예컨대, 안점적에 존재할 수 있다.

[0420] 약제학적으로 허용 가능한 담체는, 예를 들어, 본 개시내용의 화합물과 같은 화합물을 안정화시키거나 용해도를 증가시키거나 흡수를 증가시키기 위해 작용하는 생리적으로 허용 가능한 제제를 함유할 수 있다. 이러한 생리적으로 허용 가능한 제제는, 예를 들어, 탄수화물,예컨대, 글루코스, 수크로스 또는 덱스트란, 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이트제, 저분자량 단백질 또는 기타 안정제 또는 부형제를 포함한다. 생리

적으로 허용 가능한 제제를 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 담체의 선택은, 예를 들어, 조성물의 투여 경로에 따른다. 제제 또는 약제학적 조성물은 자기-유화 약물 전달 시스템 또는 자기-미세유화 약물 전달 시스템(self-microemulsifying drug delivery system)일 수 있다. 약제학적 조성물(제제)은 또한 리포솜 또는 이에 혼입될 수 있는 다른 중합체 기질, 예를 들어, 본 개시내용의 화합물일 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 기타 지질을 포함하는 리포솜은 제조 및 투여가 상대적으로 단순한 비독성의, 생리적으로 허용 가능하고 대사 가능한 담체이다.

[0421] 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 유해/유익비에 비례하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이, 대상체의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 해당 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투약 형태를 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된다.

[0422] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 약제학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각 담체는 제형의 다른 성분과 양립 가능하며 대상체에 대해 해롭지 않는다는 의미에서 "허용 가능한"이어야 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 하기를 포함한다: (1) 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스, 및 이의 유도체, 예컨대, 카복시메틸 셀룰로스 나트륨, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대, 코코아버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예컨대, 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대, 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스터, 예컨대, 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 무발열원수; (17) 등장 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 포스페이트 완충 용액; 및 (21) 약제학적 제형에서 사용되는 기타 비독성의 양립 가능한 물질.

[0423] 약제학적 조성물(제제)은, 예를 들어, 경구로(예를 들어, 수용액 또는 비수성 용액 또는 현탁액과 같은 드렌치, 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함), 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트); 경구 점막(예를 들어, 설하)을 통한 흡수; 항문, 직장 또는 질내(예를 들어, 페서리, 크림 또는 폼(foam)으로서); 비경구(예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액으로서 근육내, 정맥내, 피하 또는 척수내를 포함); 비강; 복강내; 피하; 경피(예를 들어, 피부에 적용되는 패치로서); 및 국소(예를 들어, 피부에 도포되는 크림, 연고 또는 스프레이로서 또는 점안액으로서)를 포함하는 다수의 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입용으로 제형화될 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물은 멸균수 중에서 간단히 용해 또는 현탁될 수 있다. 이에 적절한 투여 경로 및 적합한 조성물의 상세한 설명은, 예를 들어, 미국 특허 제6,110,973호, 제5,763,493호, 제5,731,000호, 제5,541,231호, 제5,427,798호, 제5,358,970호 및 제4,172,896호에서 뿐만 아니라 이들에 인용된 특허에서 찾을 수 있다.

[0424] 제형은 단위 투약 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 잘 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투약 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료 중인 대상체, 특정 투여 경로에 따라 다를 것이다. 단일 투약 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이 양은 약 1% 내지 약 99%의 활성 성분, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%의 범위일 것이다.

[0425] 이들 제형 또는 조성물의 제조 방법은 활성 화합물, 예컨대, 본 개시내용의 화합물을 담체 및 선택적으로 하나 이상의 부속 성분과 회합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 개시내용의 화합물을 액체 담체, 또는 미세하게 분할된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하고 밀접하게 회합하는 단계, 이어서, 필요한 경우, 제품을 성형하는 단계에 의해 제조된다.

[0426] 경구 투여에 적합한 본 개시내용의 제형은 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함), 사셰, 알약, 정제, 로젠지(가향 베이스, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스를 이용), 동결건조물, 분말, 과립의 형태 또는 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀션, 또는 엘릭서 또는 시럽, 또는 파스틸(비활성 베이스, 예컨대, 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아를 이용) 및/또는 마우스워시 등의 형태일 수 있고, 각각은 활성 성분으로서 본 개시내용의 화합물의 사전 결정된 양을 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 연약(electuary) 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0427] 경구 투여용 고체 투약 형태(캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함), 정제, 알약, 드라제, 분말, 과립 등)를 제조하기 위해, 활성 성분은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대, 시트르산나트륨 또는

인산이칼슘 및/또는 다음 중 어느 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 습윤제, 예컨대, 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨; (5) 용액 지연제, 예컨대, 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대, 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대, 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대, 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산나트륨 및 이들의 혼합물; (10) 착화제, 예컨대, 변형 및 비변형 사이클로덱스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함), 정제 및 알약의 경우에, 약제학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등으로서 이러한 부형제를 이용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에 충전제로서 사용될 수 있다.

[0428] 정제는 선택적으로 1종 이상의 부속 성분과 함께 압착 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압착 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 비활성 희석제, 보존제, 붕해제(예를 들어, 전분 글리콜산나트륨 또는 가교된 카복시메틸 셀룰로스나트륨), 표면-활성 또는 분산제를 이용하여 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 비활성 액체 희석제에 의해 촉촉하게 된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 몰딩함으로써 제조될 수 있다.

[0429] 정제, 및 약제학적 조성물의 다른 고체 투약 형태, 예컨대, 드라제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함), 알약 및 과립은 선택적으로 코팅 및 껍질, 예컨대, 장용 코팅 및 약제-제형 분야에 잘 공지된 기타 코팅에 의해 점수화 또는 제조될 수 있다. 이들은 또한 목적하는 방출 프로파일, 기타 중합체 기질, 리포솜 및/또는 미소구체를 제공하도록 다양한 비로, 예를 들어, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 이용하여 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하기 위해 제형화될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사용 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태에 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 이들이 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로는 위장관의 특정 부분에서, 선택적으로는 지연 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 함입 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한, 적절한 경우, 상기 기재한 부형제 중 한 가지 이상과 함께 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다.

[0430] 경구 투여에 유용한 액체 투약 형태는 약제학적으로 허용 가능한 에멀션, 재구성을 위한 동결건조물, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 활성 성분에 추가로, 액체 투약 형태는 당업계에서 통사적으로 사용되는 비활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 사이클로덱스트린 및 이의 유도체, 가용화제 및 유화제, 예컨대, 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-뷰틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스터, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0431] 비활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 아쥬반트, 예컨대, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 착색제, 향미제 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0432] 현탁액은, 활성 화합물에 추가로, 현탁제, 예를 들어, 에톡실화된 아이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스터, 미정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트래거캔스, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0433] 직장, 질 또는 요도 투여를 위한 약제학적 조성물의 제형은 좌약으로서 제공될 수 있는데, 이는, 예를 들어, 코코아버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 1종 이상의 적합한 비자극 부형제 또는 담체와 1종 이상의 활성 화합물을 혼합함으로써 제조될 수 있고, 실온에서 고체이지만 체온에서는 액체이고, 따라서, 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출할 것이다.

[0434] 구강 투여를 위한 약제학적 조성물의 제형은 마우스워시, 또는 경구 스레이 또는 경구 연고로서 제공될 수 있다.

[0435] 대안적으로 또는 추가로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어 또는 기타 강내 장치를 통한 전달용을 제형화될 수 있다. 이러한 장치를 통한 전달은 방광, 요도, 요관, 직장 또는 장에 대한 전달에 특히 유용할 수 있다.

[0436] 질 투여에 적합한 제형은 또한 당업계에서 적절한 것으로 알려진 이러한 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림,

겔, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형을 포함한다.

[0437] 국소 또는 경피 투여를 위한 투약 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에서, 약제학적으로 허용 가능한 담체와, 그리고 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합될 수 있다.

[0438] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은 활성 화합물에 추가로, 부형제, 예컨대, 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔스, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0439] 분말 및 스프레이는, 활성 화합물에 추가로, 부형제, 예컨대, 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아마이드 분말 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 관례적 추진제, 예컨대, 클로로플루오로탄화수소 및 휘발성 비치환 탄화수소, 예컨대, 부탄 및 프로판을 추가로 함유할 수 있다.

[0440] 경피 패치는 신체에 본 개시내용의 화합물의 제어된 전달을 제공하는 것의 추가된 이점을 갖는다. 이러한 투약 형태는 적절한 매질에서 활성 화합물을 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 향상제는 또한 피부를 가로지르는 화합물의 유동을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 유동 속도는 속도 제한 막을 제공하거나 또는 중합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0441] 안과 제형, 안연고, 분말, 용액 등이 또한 본 개시내용의 범주 내인 것으로 상정된다. 예시적인 안과 제형은 미국 특허 공개 제2005/0080056호, 제2005/0059744호, 제2005/0031697호 및 제2005/004074호 및 미국 특허 제6,583,124호에 기재되어 있으며, 이들의 내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 원한다면, 액체 안과 제형은 눈물, 수양액 또는 유리액과 유사한 특성을 갖거나 이러한 유체와 양립 가능하다. 바람직한 투여 경로는 국소 투여(예를 들어, 국소 투여, 예컨대, 안점적 또는 이식물을 통한 투여)이다.

[0442] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여되는"은 장 이외의 투여 방식 및 보통, 주사에 의하는 국소 투여를 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 피막내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0443] 비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 멸균 등장 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀션, 또는 사용 직전에 멸균 주사 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있고 항산화제, 완충제, 정균제를 함유할 수 있는 멸균 분말, 의도되는 수용자의 혈액과 등장성인 제형을 제공하는 용질 또는 현탁제 또는 증점제와 조합하여 1종 이상의 활성 화합물을 포함한다.

[0444] 본 개시내용의 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대, 올리브유, 및 주사용 유기 에스터, 예컨대, 에틸 올리에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0445] 이들 조성물은 또한 아쥬반트, 예컨대, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 솔브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 이는 또한 등장제, 예컨대, 당, 염화나트륨 등을 조성물에 포함시키기에 바람직할 수 있다. 또한, 주사용 약제학적 형태의 장기간 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같이 흡수를 지연시키는 제제의 포함에 의해 달성될 수 있다.

[0446] 일부 경우에, 약물 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 불량한 물 용해도를 갖는 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 약물의 흡수 속도는, 결국 결정 크기 및 결정질 형태에 따를 수 있는 이의 용해 속도에 따른다. 대안적으로, 비경구로 투여된 약물 형태의 지연 흡수는 오일 비히클에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.

[0447] 주사용 데포 형태는 생분해성 중합체, 예컨대, 폴리락타이드-폴리글리콜라이드에서 대상 화합물의 마이크로캡슐화된 기질을 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체 비 및 사용되는 특정 중합체의 특성에 따라서, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사용 제형은 또한 신체 조직과 양립 가능한 리포솜 또는 마이크로에멀션에 약물을 포집함으로써 제조된다.

[0448] 본 개시내용의 방법에서 사용하기 위해, 활성 화합물은 그 자체로, 또는, 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합하여 활성 성분의 0.1 내지 99.5%(더 바람직하게는, 0.5 내지 90%)를 함유하는 약제학적 조성물로서 제공될 수 있다.

[0449] 도입 방법은 또한 재충전 가능한 또는 생체 분해 가능한 장치에 의해 제공될 수 있다. 단백질성 생물약제를 포함하는 약물의 제어 전달을 위해 최근 몇 년간 다양한 서방출 중합체 장치가 개발되고 생체내에서 시험되었다. 생분해성 중합체와 비분해성 중합체를 둘 다 포함하는 다양한 생중합성 중합체(하이드로겔을 포함)는 특정 표적 부위에서 화합물의 지속 방출을 위한 이식물을 형성하는 데 사용될 수 있다.

[0450] 환자에 대한 독성 없이, 특정 환자에 대한 목적하는 치료 반응, 조성물 및 투여 방식을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위해 약제학적 조성물에서 활성 성분의 실제 투약 수준은 달라질 수 있다.

[0451] 선택된 투약 수준은 사용되는 특정 화합물 또는 화합물의 조합물, 또는 이의 에스터, 염 또는 아마이드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용 중인 특정 화합물(들)의 배설 속도, 치료의 지속기간, 기타 약물, 사용되는 특정 화합물(들)과 조합하여 사용되는 화합물 및/또는 물질, 치료 중인 대상체의 연령, 성별, 체중, 병태, 일반적 건강상태 및 사전 의학적 병력 및 의학 분야에 잘 알려진 유사한 인자를 포함하는 다양한 인자에 따를 것이다.

[0452] 당업계의 보통의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 치료적 유효량의 필요한 약제학적 조성물을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 목적하는 치료 효과를 달성하고 목적하는 효과가 달성될 때까지 점진적으로 투약량을 증가시키기 위해 필요한 것보다 낮은 수준에서 약제학적 조성물 또는 화합물의 용량을 개시할 수 있었다. "치료적 유효량"은 목적하는 치료 효과를 유발하기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 일반적으로 유효량의 화합물은 대상체의 체중, 성별, 연령 및 의학적 병력에 따라 다를 것임이 이해된다. 유효량에 영향을 미치는 다른 인자는, 대상체 병태의 중증도, 치료 중인 장애, 화합물의 안정성 및 원한다면, 본 개시내용의 화합물과 함께 투여 중인 다른 유형의 치료제를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 다회 투여에 의해 보다 큰 총 용량이 전달될 수 있다. 효능 및 투약량을 결정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다(본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌[Isselbacher *et al*. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882]).

[0453] 일반적으로, 본 개시내용의 조성물 및 방법에서 사용되는 활성 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 생성하는 데 효과적인 가장 낮은 용량인 화합물의 해당량일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기재한 인자에 따를 것이다.

[0454] 원한다면, 활성 화합물의 효과적인 1일 용량은 선택적으로 단위 투약 형태로, 하루 내내, 적절한 간격으로 개별적으로 투여되는 1, 2, 3, 4, 5, 6회 이상의 하위 용량으로서 투여될 수 있다. 본 개시내용의 특정 실시형태에서, 활성 화합물은 1일 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 활성 화합물은 1일 1회 투여될 것이다.

[0455] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 단독으로, 또는 다른 유형의 치료제와 함께 공동 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "공동 투여"는 이전에 투여된 치료 화합물이 신체에서 여전히 효과적인 동안에 제2 화합물이 투여되는 2종의 상이한 치료 화합물의 임의의 투여 형태를 지칭한다(예를 들어, 두 화합물은 대상체에서 동시에 효과적이며, 이는 두 화합물의 상승 효과를 포함할 수 있다). 예를 들어, 상이한 치료 화합물은 동일한 제형에서 또는 별개의 제형에서, 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 상이한 치료 화합물은 서로 1시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 1주일 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 이러한 치료를 받는 대상체는 상이한 치료 화합물의 조합된 효과로부터 유익을 얻을 수 있다.

[0456] 특정 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제(들)(예를 들어, 1종 이상의 추가 화학치료제(들))와 본 개시내용의 화합물의 공동 투여는 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 화학식 I 또는 Ia의 화합물) 또는 1종 이상의 추가 치료제(들)의 각각의 개개 투여에 비해서 개선된 효능을 제공한다. 특정 이러한 실시형태에서, 공동 투여는 상가적 효과를 제공하되, 상가적 효과는 본 개시내용의 화합물 및 1종 이상의 추가 치료제(들)의 각각의 개별 투여의 합계를 지칭한다.

[0457] 본 개시내용은 본 개시내용의 조성물 및 방법에서 본 개시내용의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염의 사용을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 상정된 염은 알킬, 다이알킬, 트라이알킬 또는 테트라-알킬 암모늄 염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 상정된 염은 L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 2-(다이에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-라이신, 마그네슘, 4-

(2-하이드록시에틸)몰폴린, 피페라진, 칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 나트륨, 트라이에탄올아민, 트로메타민 및 아연염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 상정된 염은 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 다른 금속 염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0458] 약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염은 다양한 용매로서, 예컨대, 물, 메탄올, 에탄올, 다이메틸폼아마이드 등과 함께 존재할 수 있다. 이러한 용매의 혼합물이 또한 제조될 수 있다. 이러한 용매화물의 공급원은 결정화 용매로부터 유래되거나, 제조 또는 결정화 용매에 내재하거나, 이러한 용매에 우연한 것일 수 있다.

[0459] 약제학적으로 허용 가능한 음이온성 염은 아세테이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 데카노에이트, 에데테이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 헥사노에이트, 하이드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 나이트레이트, 옥타노에이트, 올리에이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 아세테이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 테오클레이트 및 토실레이트를 포함한다.

[0460] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대, 라우릴황산나트륨 및 마그네슘 스테아레이트뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 항산화제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0461] 약제학적으로 허용 가능한 항산화제의 예는 하기를 포함한다: (1) 수용성 항산화제, 예컨대, 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 황산수소나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 항산화제, 예컨대, 아스코빌 팔미테이트, 뷰틸화된 하이드록시아니솔(BHA), 뷰틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-킬레이트제, 예컨대, 시트르산, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산 등.

[0462] 이제 개시내용을 일반적으로 기재하지만, 이는 본 개시내용의 특정 양상 및 실시형태의 예시의 목적을 위해서만 포함되며, 본 개시내용을 제한하는 것으로 의도되지 않는 다음의 실시예를 참조로 하여 더욱 용이하게 이해될 것이다.

[0463] 일반적 합성 절차

[0464] 이들 화합물을 제조하는 데 사용되는 출발 물질 및 시약은 상업적 공급업자, 예컨대, Aldrich Chemical Co., Bachem 등으로부터 입수 가능하거나, 또는 당업계에 잘 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 반응식은 단지 본 명세서에 개시된 화합물이 합성될 수 있는 일부 방법의 예시이며, 이들 반응식에 대한 다양한 변형이 이루어질 수 있으며, 본 개시내용에 관해 당업자에게 제시될 것이다. 반응의 출발 물질 및 중간체 및 최종 생성물은 원한다면 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 통상적인 기법을 이용하여 단리 및 정제될 수 있고, 물리 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함하는 통상적인 수단을 이용하여 특성규명될 수 있다. 일부 예에서, 반응은 한 가지 초과의 위치이성질체 생성물을 생성할 수 있다. 이들 경우에, 이성질체를 분리하기 위해 크로마토그래피가 사용될 수 있고, NOE 또는 NOESY NMR 분광학은 구조적 배치를 돕는 데 사용될 수 있다.

[0465] 달리 구체화되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 반응은 약 -78℃ 내지 약 150℃ 범위의 온도로 대기압에서 일어난다.

[0466]

약어	정의
용매	
EA, EtOAc	에틸 아세테이트
PE, pet. 에터	석유 에터
THF	테트라하이드로퓨란
DCM	다이클로로메탄
DMF	N,N-다이메틸폼아마이드
DMA	N,N-다이메틸아세트아마이드
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
DMSO	다이메틸 설폭사이드
IPA	아이소프로필 알코올
DME	다이메톡시에탄
MeCN, ACN	아세토나이트릴
DCE	다이클로로에탄
시약	
DAST	다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드
DIAD	다이아이소프로필 아조다이카복실레이트
DEAD	다이에틸 아조다이카복실레이트
DBAD	다이-tert-뷰틸 아조다이카복실레이트
DIPEA, DIEA	N,N-다이아이소프로필에틸아민
TEA	트라이에틸아민
ATP	아데노신 트라이포스페이트
TFA	트라이플루오로아세트산
FA	폼산
DIBAL, DIBAL-H, DIBALH	다이아이소뷰틸알루미늄 하이드라이드
AcOH, HOAc	아세트산
TES	트라이에틸실란

약어	정의
n-BuLi, BuLi	n-뷰틸리튬
LDA	리튬 다이아이소프로필아마이드
NBS	N-브로모석신이미드
NIS	N-아이오도석신이미드
NCS	N-클로로석신이미드
DMP	데스-마틴 페리오디난
DEA	다이에틸아민
DMF-DMA	1,1-다이메톡시-N,N-다이메틸메탄아민
TMP	2,2,6,6-테트라메틸피페리딘
NMO	N-메틸몰폴린 N-옥사이드
TBSCl	tert-뷰틸다이메틸실릴 클로라이드
KOAc, AcOK	아세트산칼륨
NaOAc, AcONa	아세트산나트륨
SEMCl	2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드
tBuLi, t-BuLi	tert-뷰틸리튬
NFSI	N-플루오로벤젠설폰이미드
AIBN	아조비스아이소뷰티로나이트릴
EDCI	1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드
HOBT	하이드록시벤조트라이아졸
TBAF	테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드
HATU	1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트
XPhos	2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필바이페닐
cataCXium A	다이(1-아다만틸)-n-뷰틸포스핀
DPPP	1,3-비스(다이페닐포스피노)프로판

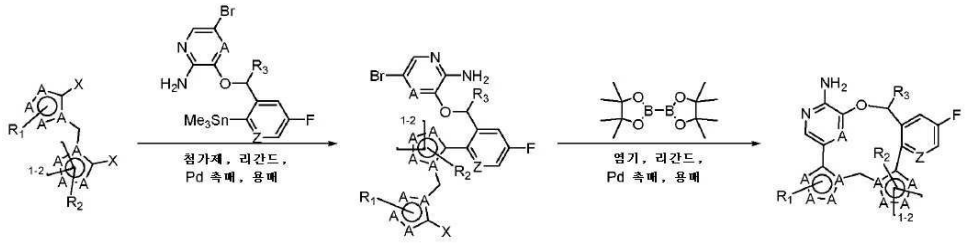
[0467]

약어	정의
DPPF	1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센
TfOH	트라이플산
HMTA	1,3,5,7-테트라아자아다만탄
PMBCl	p-메톡시벤질 클로라이드
HEPES	4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산
EGTA	에틸렌 글리콜-비스(2-아미노에틸에터)-N,N,N',N'-테트라아세트산
기타	
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
Prep	분취
wt	야생형
rt, r.t., RT	실온
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
V/V	용적/용적
LC/MS, LC-MS, LCMS	액체 크로마토그래피-질량분석법
MS	질량분석법
ESI, ES+, ES-	전기분무 이온화
NMR	핵 자기 공명
ppm	백만분율
sat	포화
aq	수성
TLC	박층 크로마토그래피
t_R	체류 시간

[0468]

[0469] 본 발명의 화합물은 본 명세서에 추가로 기재되고 예시되는 바와 같은 다양한 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 당업자는 다음의 일반적인 합성 방법이 대표적이며 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것을 이해할 것이다. 라세미체 화합물은 카이랄, 분취, SFC 또는 HPLC 분리를 통해 거울상이성질체적으로 풍부할 수 있. 변수 A는 변수 A의 다른 예와 동일 또는 상이할 수 있는 탄소, 질소 또는 황 원자를 나타낸다. 변수 X는 변수 X의 다른 예와 동일 또는 상이할 수 있는 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자를 나타낸다. 변수 Z는 변수 Z의 다른 예와 동일 또는 상이할 수 있는 질소 원자 또는 C-H 또는 C-F 기를 나타낸다.

[0470] **방법 A**



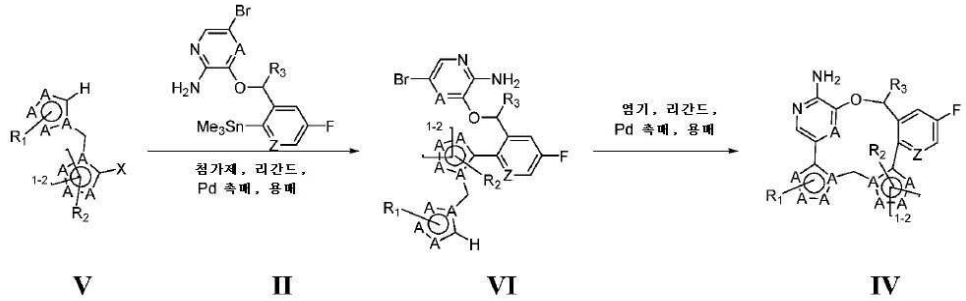
I II III IV

[0471]

[0472] 폴리-할로겐화물 I는 스틸(Stille) 결합 조건을 이용하여 스탄난 II와 결합되어 III 유형의 화합물을 제공할 수 있다. LiCl 또는 CuI를 포함하는 (그러나 이들로 제한되지 않는) 다양한 첨가제가 선택적으로 사용되어 이 반응을 용이하게 할 수 있다. 폴리-할로겐화물 III의 분자내 고리 폐쇄는 2단계, 원-포트 보릴화/스즈키 교차 결합

조건을 이용하여 달성되어 IV 유형의 화합물을 얻을 수 있다.

[0473] **방법 B**

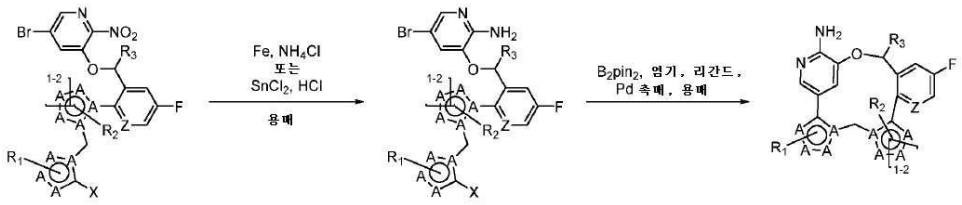


V II VI IV

[0474]

[0475] 할로겐화물 V는 스틸 결합 조건을 이용하여 스탄난 II와 결합되어 VI 유형의 화합물을 제공할 수 있다. LiCl 또는 CuI를 포함하는 (그러나 이들로 제한되지 않는) 다양한 첨가제가 선택적으로 사용되어 이 반응을 용이하게 할 수 있다. 할로겐화물 VI의 분자내 고리 폐쇄는 C-H 삽입 교차 결합 조건을 이용하여 달성되어 IV 유형의 화합물을 얻을 수 있다. 아세트산칼륨 또는 피발산칼륨은 거대환화 단계를 위한 효과적인 염기이다.

[0476] **방법 C**

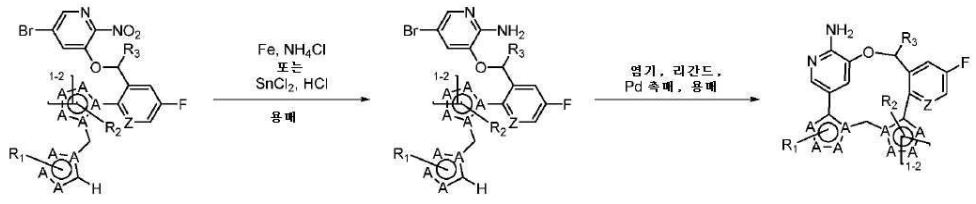


VII VIII IX

[0477]

[0478] Fe 금속 조건을 이용하여 나이트로피리딘 VII을 환원시켜 VIII 유형의 아미노피리딘을 제공할 수 있다. 기질이 아이소옥사졸 모이어티를 함유하는 경우에, $SnCl_2$ 조건을 대신 이용함으로써 수율을 개선시킬 수 있다. VIII의 분자내 고리 폐쇄는 2단계, 원-포트 보릴화/스즈키 교차 결합 조건을 이용하여 달성되어 IX 유형의 화합물을 얻을 수 있다.

[0479] **방법 D**

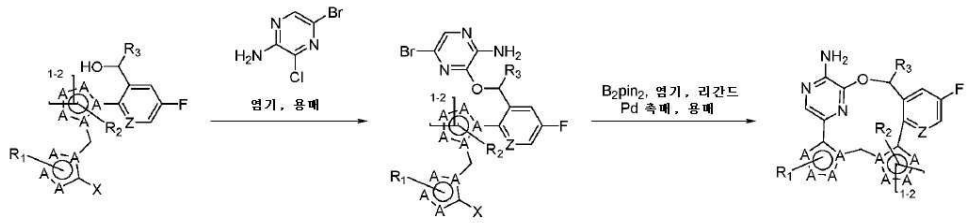


X XI IX

[0480]

[0481] Fe 금속 조건을 이용하여 나이트로피리딘 X를 환원시켜 XI 유형의 아미노피리딘을 제공할 수 있다. 기질이 아이소옥사졸 모이어티를 함유하는 경우에, $SnCl_2$ 조건을 대신 이용함으로써 수율을 개선시킬 수 있다. 할로겐화물 XI의 분자내 고리 폐쇄는 C-H 삽입 교차 결합 조건을 이용하여 달성되어 IX 유형의 화합물을 얻을 수 있다. 아세트산칼륨 또는 피발산칼륨은 거대환화 단계를 위한 효과적인 염기이다.

[0482] **방법 E**

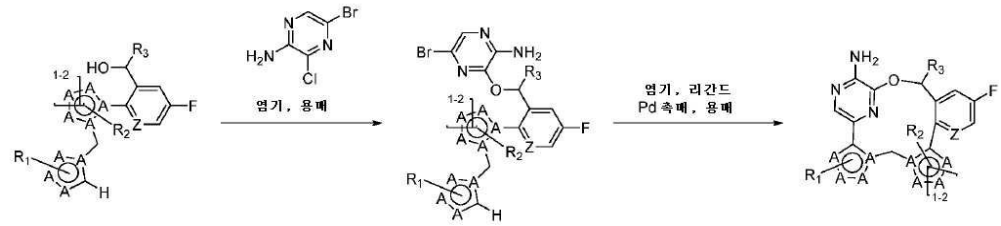


XII XIII XIV XV

[0483]

[0484] 알코올 XII은 SNAr 결합 조건을 이용하여 클로로피라진 XIII과 반응되어 에터 XIV를 형성할 수 있다. XIV의 분자내 고리 폐쇄는 2단계, 원-포트 보릴화/스즈키 교차 결합 조건을 이용하여 달성되어 XV 유형의 화합물을 얻을 수 있다.

[0485] **방법 F**

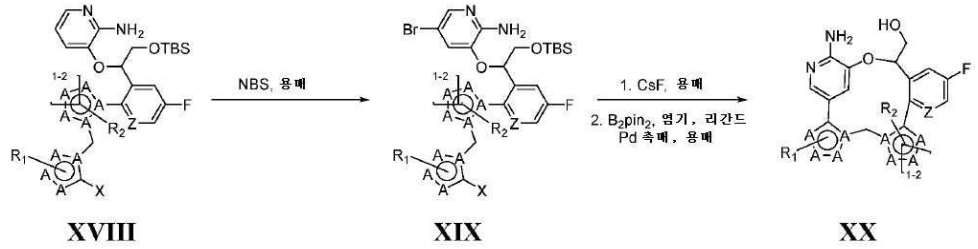


XVI XIII XVII XV

[0486]

[0487] 알코올 XVI은 SNAr 결합 조건을 이용하여 클로로피라진 XIII과 반응되어 에터 XVII을 형성할 수 있다. 할로겐화물 XVII의 분자내 고리 폐쇄는 C-H 삽입 교차 결합 조건을 이용하여 달성되어 XV 유형의 화합물을 얻을 수 있다. 아세트산칼륨 또는 피발산칼륨은 거대환화 단계를 위한 효과적인 염기이다.

[0488] **방법 G**

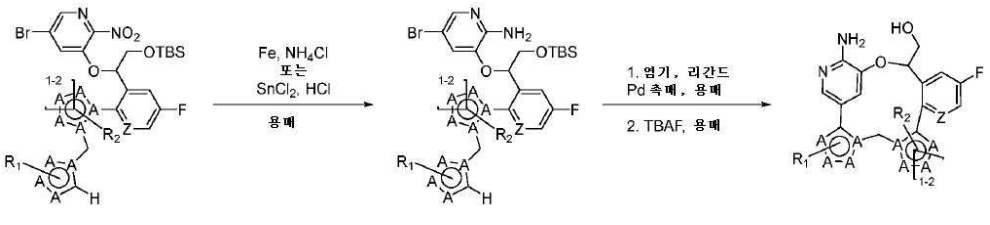


XVIII XIX XX

[0489]

[0490] 아미노피리딘 XVIII은 적합한 브로민화 시약에 의해 브로민화되어 XIX를 제공할 수 있다. 적합한 플루오라이드 이온 공급원을 이용하는 XIX의 탈실릴화, 다음에 2단계, 원-포트 보릴화/스즈키 교차 결합 조건을 이용하는 분자내 고리 폐쇄로 XX 유형의 화합물을 얻을 수 있다.

[0491] **방법 H**



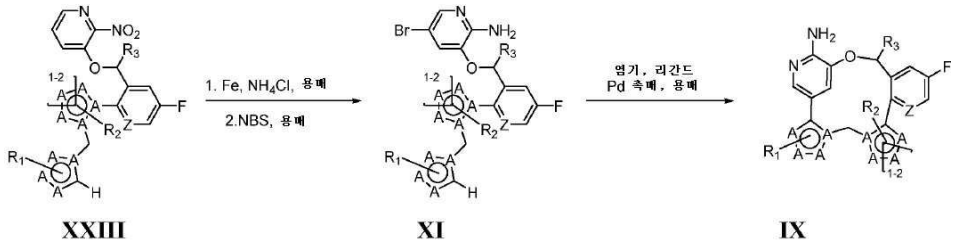
XXI XXII XX

[0492]

[0493] Fe 금속 조건을 이용하여 나이트로피리딘 XXI을 환원시켜 XXII 유형의 아미노피리딘을 제공할 수 있다. 기질이 아이소옥사졸 모이어티를 함유하는 경우에, $SnCl_2$ 조건을 대신 이용함으로써 수율을 개선시킬 수 있다. C-H 삽

입 교차-결합 조건을 이용하는 XXII의 분자내 고리 폐쇄, 다음에 TBAF 탈실릴화로 XX 유형의 화합물을 얻었다. 아세트산칼륨 또는 피발산칼륨은 거대환화 단계를 위한 효과적인 염기이다.

[0494] **방법 I**

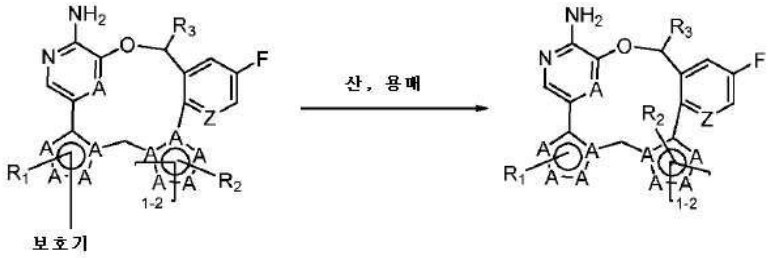


XXIII XI IX

[0495]

[0496] 나이트로피리딘 XXIII은 Fe 금속 조건을 이용하는 환원 다음에 적합한 브로민화 시약에 의한 브로민화에 의해 화합물XI로 전환될 수 있다. 할로겐화물 XI의 분자내 고리 폐쇄는 C-H 삽입 교차 결합 조건을 이용하여 달성되어 IX 유형의 화합물을 얻을 수 있다. 아세트산칼륨 또는 피발산칼륨은 거대환화 단계를 위한 효과적인 염기이다.

[0497] **방법 J**

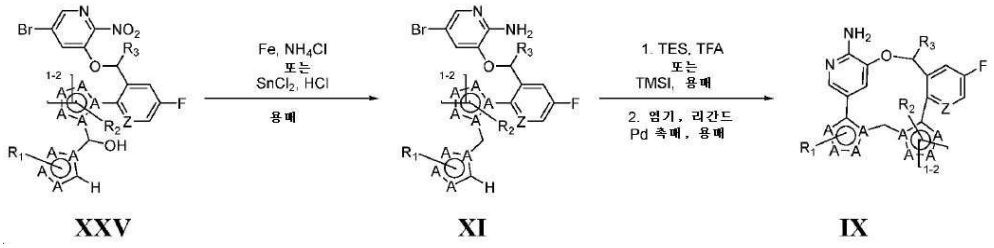


XXIV IV

[0498]

[0499] XXIV 유형의 화합물은 탈보호되어, 용액(예를 들어, TFA 또는 HCl) 중 적합한 산에 의한 처리로 IV 유형의 화합물을 제공할 수 있다. 이 방법으로 처리할 수 있는 보호기는 메톡시메틸, 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸, 테트라하이드로피란일, 및 p-메톡시벤질기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0500] **방법 K**



XXV XI IX

[0501]

[0502] Fe 금속 조건을 이용하여 나이트로피리딘 XXV를 환원시켜 XI 유형의 아미노피리딘을 제공할 수 있다. 기질이 아이소옥사졸 모이어티를 함유하는 경우에, $SnCl_2$ 조건을 대신 이용함으로써 수율을 개선시킬 수 있다. 할로겐화물 XI의 분자내 고리 폐쇄는 C-H 삽입 교차 결합 조건을 이용하여 달성되어 IX 유형의 화합물을 얻을 수 있다. 아세트산칼륨 또는 피발산칼륨은 거대환화 단계를 위한 효과적인 염기이다.

[0503] **방법 L**

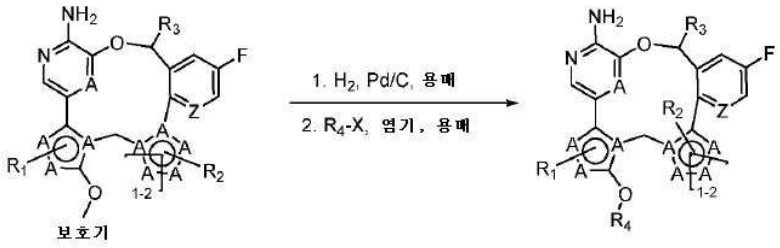


X XXVI IX

[0504]

[0505] 나이트로피리딘 X는 철 금속을 이용하여 환원될 수 있고, 이어서, NBS에 의해 브로민화되어 XXVI 유형의 아미노피리딘을 제공할 수 있다. 기질이 아이소옥사졸 모이어티를 함유하는 경우에, 철 대신 $SnCl_2$ 환원 조건을 이용함으로써 수율을 개선시킬 수 있다. XXVI의 분자내 고리 폐쇄는 2단계, 원-포트 보릴화/스즈키 교차 결합 조건을 이용하여 달성되어 IX 유형의 화합물을 얻을 수 있다.

[0506] **방법 M**

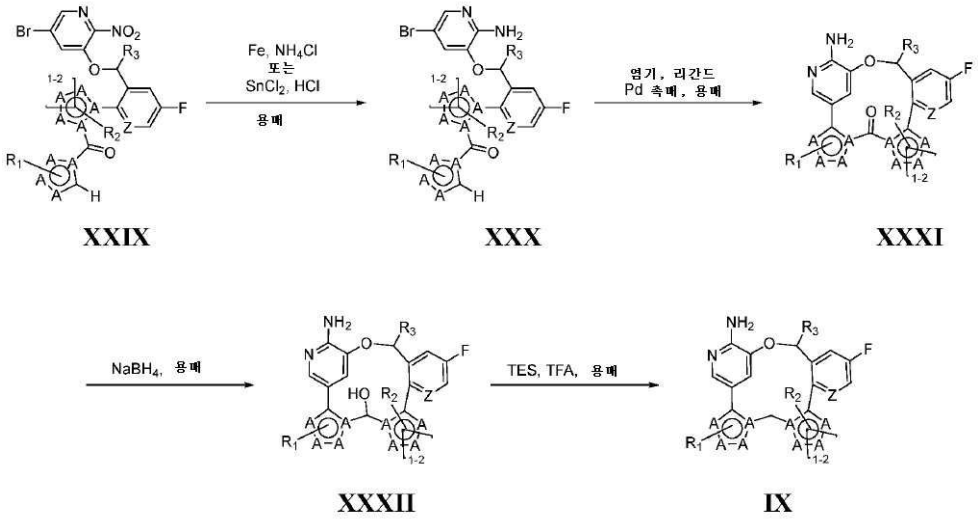


XXVII XXVIII

[0507]

[0508] XXVII 유형의 화합물은 처음에 수소 분위기 하에 탄소상 팔라듐을 이용하는 수소화분해에 의해 탈보호된 다음에 알킬 할로겐화물(예를 들어, 요오드화 메틸)에 의한 얻어진 하이드록실기의 알킬화로 XXVIII 유형의 화합물을 제공할 수 있다. 이 방법으로 처리할 수 있는 보호기는 벤질 및 p-메톡시벤질기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0509] **방법 N**



XXIX XXX XXXI

XXXII IX

[0510]

[0511] Fe 금속 조건을 이용하여 나이트로피리딘 XXIX를 환원시켜 XXX 유형의 아미노피리딘을 제공할 수 있다. 기질이 아이소옥사졸 모이어티를 함유하는 경우에, $SnCl_2$ 조건을 대신 이용함으로써 수율을 개선시킬 수 있다. 할로겐화물 XXX의 분자내 고리 폐쇄는 C-H 삽입 교차 결합 조건을 이용하여 달성되어 XXXI 유형의 케톤을 얻을 수 있다. 아세트산칼륨 또는 피발산칼륨은 거대환화 단계를 위한 효과적인 염기이다. 케톤 XXXI의 XXXII 유형의 알코올로의 환원은 수소화붕소나트륨을 이용하여 달성될 수 있다. 최종적으로, 탈산소화는 트라이에틸실란 및 트라이플

루오로아세트산을 이용하여 수행되어 IX 유형의 화합물을 얻을 수 있다.

[0512] 당업자는 출발 물질 및 반응 조건은 변할 수 있고, 반응 순서는 변경될 수 있으며, 다음의 실시예에서 입증하는 바와 같이 본 개시내용에 의해 포함되는 화합물을 생성하기 위해 추가 단계가 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일부 경우에, 특정 반응 작용기의 보호는 상기 전환 중 일부를 달성하는 데 필수적일 수 있다. 일반적으로, 이러한 보호기뿐만 아니라 이러한 기를 부착 및 제거하는 데 필요한 조건에 대한 요구는 숙련된 유기 화학자에게 분명할 것이다. 특허를 포함하는 본 출원에 언급된 모든 논문 및 참고문헌의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0513] 본 개시내용의 화합물의 제조는 다음의 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 정신 또는 범주의 본 개시내용을 기재된 특정 절차 및 화합물로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0514] 분석 방법

[0515] 다음의 방법 중 하나를 이용하여 LCMS 데이터를 수집하였다:

[0516]

LCMS 방법	방법 설명
A	기기: Agilent1260-6125B 칼럼: YMC Triart C18, 50×4.6 mm, 5 μm 이동상: A 는 H_2O(+ 0.05% FA)이고, B 는 CH_3CN(+ 0.05% FA)임 실행 시간: 20% B (0.1 분); 20 내지 95% B (1.4 분); 95% B (0.7 분); 20% B (0.5 분) 유속: 2.5 mL/분 칼럼 온도: 35 ℃ 파장: 220 nm / 254 nm
B	기기: SHIMADZU 2020 칼럼: Inertsustain C18, 50×4.6 mm, 5 μm 이동상: A 는 H_2O(+ 0.1% FA)이고, B 는 CH_3CN 임 실행 시간: 15% B (0.6 분); 15 내지 95% B (3.2 분); 95% B (0.5 분); 15% B (0.7 분) 유속: 2.5 mL/분 칼럼 온도: 35 ℃ 파장: 220 nm / 254 nm
C	기기: SHIMADZU 2020 칼럼: YMC-Triart C18, 50×4.6 mm, 5 μm 이동상: A 는 H_2O(+ 0.1% FA)이고, B 는 CH_3CN 임 실행 시간: 20% B (0.1 분); 20 내지 95% B (1.7 분); 95% B (0.7 분); 20% B (0.4 분) 유속: 2.5 mL/분 칼럼 온도: 35 ℃ 파장: 220 nm / 254 nm

D	기기: SHIMADZU 2020 칼럼: YMC-Triart C18, 50×4.6 mm, 5 μm 이동상: A 는 H_2O(+ 0.1% FA)이고, B 는 CH_3CN 임 실행 시간: 0% B (0.6 분); 0 내지 50% B (3.2 분); 50% B (0.5 분); 0% B(0.4 분) 유속: 2.5 mL/분 칼럼 온도: 35 ℃ 파장: 220 nm / 254 nm
E	기기: SHIMADZU 2020 칼럼: Inertsustain C18, 50×4.6 mm, 5 μm 이동상: A 는 H_2O(+ 0.1% FA)이고, B 는 CH_3CN 임 실행 시간: 0% B (0.1 분); 0 내지 50% B (1.7 분); 50% B (0.7 분); 0% B (0.4 분) 유속: 2.5 mL/분 칼럼 온도: 35 ℃ 파장: 220 nm / 254 nm
F	기기: SHIMADZU 2020 칼럼: Shim-pack GIST C18, 50×4.6 mm, 5 μm 이동상: A 는 H_2O(+ 0.1% FA)이고, B 는 CH_3CN 임 실행 시간: 20% B (0.1 분); 20 내지 95% B (1.7 분); 95% B (0.7 분); 20% B (0.4 분) 유속: 2.5 mL/분 칼럼 온도: 35 ℃ 파장: 220nm / 254nm
G	기기: SHIMADZU 2020 칼럼: Shim-pack GIST C18, 50×4.6 mm, 5 μm 이동상: A 는 H_2O(+ 0.1% FA)이고, B 는 CH_3CN 임 실행 시간: 0% B (0.6 분); 0 내지 50% B (3.2 분); 50% B (0.5 분); 0% B(0.4 분) 유속: 2.5 mL/분 칼럼 온도: 35 ℃ 파장: 220nm / 254nm

[0517]

H	기기: SHIMADZU 2020 칼럼: Inertsil ODS-3 C18, 50×4.6 mm, 5 μm 이동상: A 는 H_2O(+ 0.04% aq. NH_3)이고, B 는 CH_3CN 임 실행 시간: 20% B (0.1 분); 20 내지 95% B (1.7 분); 95% B (0.7 분); 20% B (0.4 분) 유속: 2.5 mL/분 칼럼 온도: 35 ℃ 파장: 220nm / 254nm
I	기기: SHIMADZU 2010 칼럼: Shim-pack GIST C18,50×4.6 mm, 5 μm 이동상: A 는 H_2O + 0.05% FA 중 10% CH_3CN 이고, B 는 CH_3CN 임 실행 시간: 20 내지 95% B(1.8 분); 95% B(0.9 분) 유속: 2.3 mL/분 칼럼 온도: 40 ℃ 파장: 220nm / 254nm
J	기기: SHIMADZU 2020 칼럼: Inertsil ODS-3 C18, 50×4.6 mm, 5 μm 이동상: A 는 H_2O(+ 0.04% aq. NH_3)이고, B 는 CH_3CN 임 실행 시간: 15% B (0.6 분); 15 내지 95% B (3.2 분); 95% B (0.5 분); 15% B (0.4 분) 유속: 2.5 mL/분 칼럼 온도: 35 ℃ 파장: 220nm / 254nm

[0518]

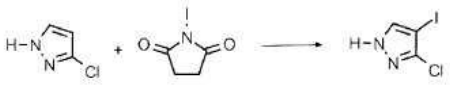
K	기기: SHIMADZU 2020 칼럼: Kromasil EternityXT C18, 50×4.6 mm, 5 μm 이동상: A 는 H_2O(+ 0.1% FA)이고, B 는 CH_3CN 임 실행 시간: 20% B (0.1 분); 20 내지 95% B (1.7 분); 95% B (0.7 분); 20% B (0.4 분) 유속: 2.5 mL/분 칼럼 온도: 35 ℃ 파장: 220nm / 254nm
L	기기: SHIMADZU 2020 칼럼: YMC Triart C18, 50×4.6 mm, 5 μm 이동상: A 는 H_2O(+ 0.1% FA)이고, B 는 CH_3CN 임 실행 시간: 15% B (0.6 분); 15 내지 95% B (3.2 분); 95% B (0.5 분); 15% B (0.4 분) 유속: 2.5 mL/분 칼럼 온도: 35 ℃ 파장: 220nm / 254nm
M	기기: SHIMADZU 2020 칼럼: Shim-pack GIST C18,50×4.6 mm, 5 μm 이동상: A 는 H_2O(+ 0.05% FA)이고, B 는 CH_3CN 임 실행 시간: 0% B (0.6 분); 0 내지 70% B (3.2 분); 70% B (0.5 분); 0% B (0.4 분) 유속: 2.5 mL/분 칼럼 온도: 35 ℃ 파장: 220nm / 254nm

[0519]

[0520] **합성예**

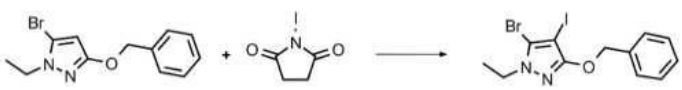
[0521] **중간체**

[0522] **3-클로로-4-아이오도-1H-피라졸의 합성**

[0523] 

[0524] DMF(250㎖) 중 3-클로로-1H-피라졸(25.00g, 243.8mmol)의 교반 용액에 NIS(71.3g, 317mmol)를 0℃에서 30분에 걸쳐 일부분씩 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 오일 펌프로 농축시켜 DMF를 제거하였다. 잔사를 EtOAc로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$(250㎖×2) 및 염수(250㎖×2)로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켜 조질의 3-클로로-4-아이오도-1H-피라졸(55.7g, 96%)을 갈색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 229 $[M+H]^+$.

[0525] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

3-(벤질옥시)-5-브로모-1-에틸-4-아이오도-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 407 [M+H]

[0526]

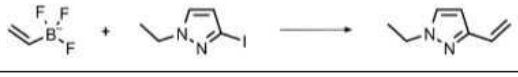
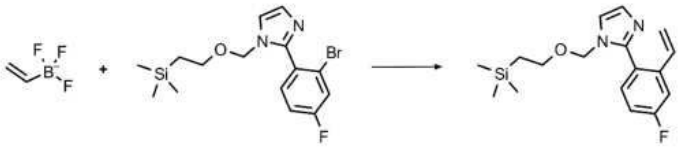
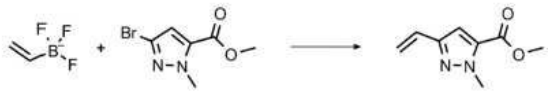
[0527] **1-메틸-3-비닐-1H-피라졸의 합성**

[0528] 

[0529] 1,4-다이옥산(200㎖) 및 물(50㎖) 중 3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(14.00g, 67.31mmol) 및 포타슘 비닐트라이플루오로보레이트(27.06g, 201.9mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(27.9g, 202mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(0.98g, 1.4mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 3회 탈기시키고, 이 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고, 여과액을 EtOAc(100㎖)로 희석시키고, 물(100㎖) 및 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 20:1)에 의해 정제하여 1-메틸-3-비닐-1H-피라졸(4.25g, 58% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 109 $[M+H]^+$.

[0530] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0531]

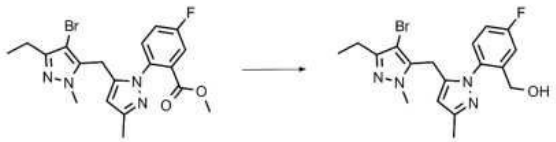
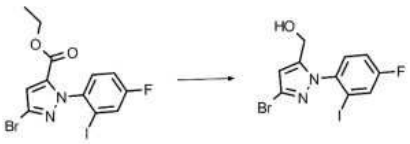
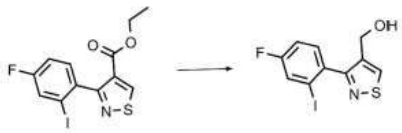
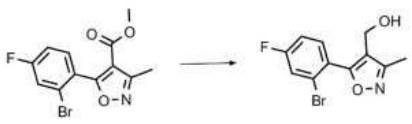
1-에틸-3-비닐-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 123 [M+H]
2-(2-에텐일-4-플루오로페닐)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-이미다졸	
	m/z (ESI): 319 [M+H]
메틸 1-메틸-3-비닐-1H-피라졸-5-카복실레이트	
	m/z (ESI): 167 [M+H]

[0532] **(4-브로모옥사졸-5-일)메탄올의 합성**

[0533] 

[0534] THF(100㎖) 중 에틸 4-브로모옥사졸-5-카복실레이트(5.0g, 22.7mmol)의 용액에 다이아이소뷰틸알루미늄 하이드라이드(THF 중 1.5M, 45.5㎖, 68.2mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, EA(50㎖)로 희석시켰다. 이 혼합물에 물(3㎖)을 처음 첨가하고, 이어서, aq. NaOH 용액(15%, 3㎖)을 첨가한 후에 다시 물(27㎖)을 모두 0℃에서 첨가하였다. r.t.까지 가온시킨 후에, 혼합물을 15분 동안 교반하고, 무수 $MgSO_4$를 첨가하고, 다음 15분 동안 교반을 계속하고, 이어서, 혼합물을 여과시켜 고체를 제거하였다. 여과액을 진공 하에 농축시켜 조질의 (4-브로모옥사졸-5-일)메탄올(2.9g, 72%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 178 $[M+H]^+$.

[0535] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

(3-아이오도피리딘-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 236 [M+H]
(2-(5-((4-브로모-3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)메탄올	
	m/z (ESI): 407 [M+H]
(2-클로로-4-메톡시피리딘-3-일)메탄올	
	m/z (ESI): 174 [M+H]
(3-브로모-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 397 [M+H]
[3-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1,2-티아졸-4-일]메탄올	
	m/z (ESI): 336 [M+H]
[5-(2-브로모-4-플루오로페닐)-3-메틸-1,2-옥사졸-4-일]메탄올	
	m/z (ESI): 286 [M+H]
(5-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올	
	m/z (ESI): 167 [M+H]

[0536]

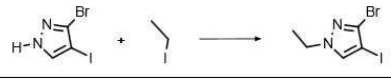
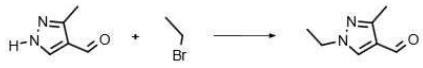
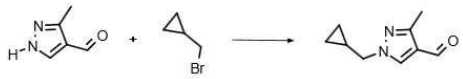
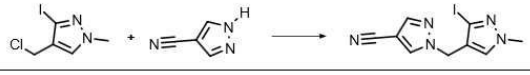
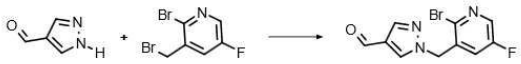
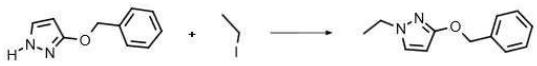
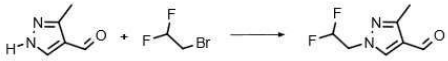
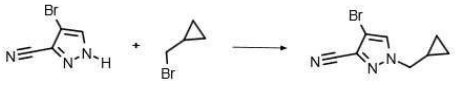
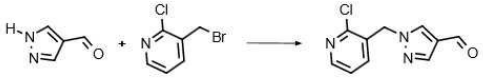
[0537] **1-에틸-3-아이오도-1H-피라졸의 합성**

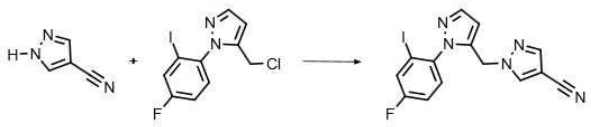
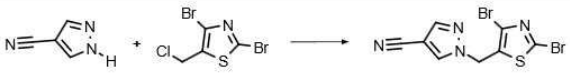
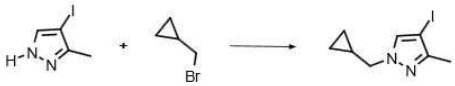
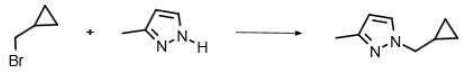
[0538] 

[0539] DMF(50㎖) 중 3-아이오도-1H-피라졸(10g, 51.5mmol)의 용액에 아이오도에탄(12.4㎖, 155mmol) 및 K_2CO_3(21.4g, 155mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 EtOAc(100㎖)로 희석시켰다. 이 용액을 염수(3×30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→20% EA)에 의해 정제하여 1-에틸-3-아이오도-1H-피라졸(8.4g, 수율: 73% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 223 $[M+H]^+$.

[0540] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

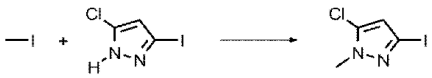
[0541]

3-브로모-1-에틸-4-아이오도-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 301 [M+H]
1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 139 [M+H]
1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 165 [M+H]
1-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 314 [M+H]
1-((2-브로모-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 284 [M+H]
3-(벤질옥시)-1-에틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 203 [M+H]
1-(2,2-다이플루오로에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 175 [M+H]
4-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 226 [M+H]
1-((2-클로로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 222 [M+H]

4-아이오도-1-아이소뷰틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 251 [M+H]
1-((1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 394 [M+H]
1-((2,4-다이브로모티아졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 347 [M+H]
1-((4-브로모-2-메틸티아졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 286 [M+H]
1-(사이클로프로필메틸)-4-아이오도-3-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 263 [M+H]
1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 137 [M+H]

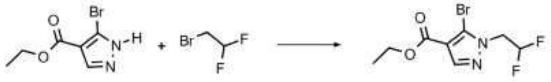
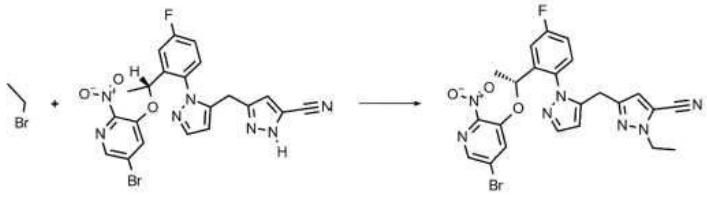
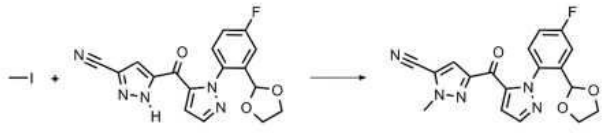
[0542]

[0543] **5-클로로-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸의 합성**

[0544] 

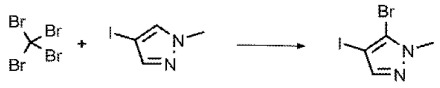
[0545] DMF(8㎖) 중 5-클로로-3-아이오도-1H-피라졸(100㎎, 0.440㎜ol) 및 K_2CO_3(121㎎, 0.880㎜ol)의 혼합물에 메틸 아이오다이드(0.03㎖, 0.5㎜ol)를 25℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 r.t.에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 퀀칭시키고, EA로 2회 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켜 조질의 5-클로로-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(100㎎, 94% 수율)을 황색 액체로서 제공하였다. 물질을 있는 그대로 사용하거나, 플래시, 고압 또는 초임계 유체-크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 가능한 위치이성질체를 분리시켰다. LC/MS (ESI) m/z: 243 $[M+H]^+$.

[0546] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

에틸 5-브로모-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트	
	m/z (ESI): 283 [M+H]
3-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 328 [M+H]
(R)-3-((1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-에틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 540 [M+H]
3-(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 368 [M+H]

[0547]

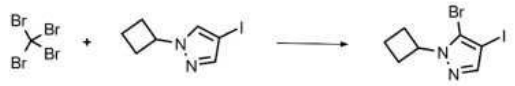
[0548] **5-브로모-4-아이오도-1-메틸-1H-피라졸의 합성**

[0549] 

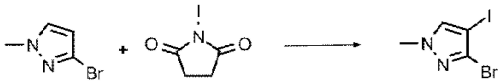
[0550] -70℃에서 건조 THF(100㎖) 중 4-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(10.00g, 48.08mmol)의 용액에 LDA(THF 중 2.0M, 28.8㎖, 57.7mmol)를 N_2 분위기 하에 20분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서, THF(40㎖) 중 CBr_4(19.0g, 57.7mmol)의 용액을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 퀀칭시키고, EA(200㎖)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 2% EA)로 정제하여 목표 생성물을 갈색 오일(11g, 수율: 80%)로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 287 $[M+H]^+$.

[0551] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0552]

5-브로모-1-사이클로뷰틸-4-아이오도-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 327 [M+H]
5-브로모-1-에틸-4-아이오도-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 301 [M+H]
5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 215 [M+H]

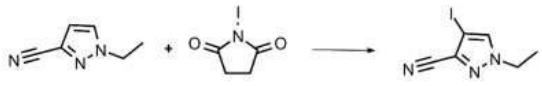
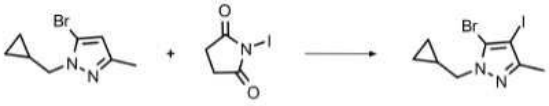
[0553] **3-브로모-4-아이오도-1-메틸-1H-피라졸의 합성**

[0554] 

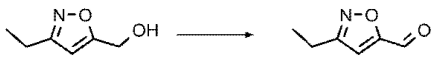
[0555] DMF(32㎖) 중 3-브로모-1-메틸-1H-피라졸(10.0g, 62.1mmol)의 용액에 NIS(16.8g, 74.5mmol)를 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 용액을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고 EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30㎖×4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→10% EA)에 의해 정제하여 3-브로모-4-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(15.0g, 76% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 287 $[M+H]^+$.

[0556] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0557]

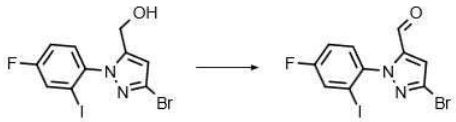
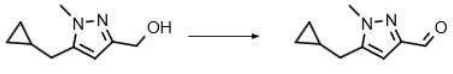
1-에틸-4-아이오도-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 248 [M+H]
5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-4-아이오도-3-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 341 [M+H]

[0558] **3-에틸아이소옥사졸-5-카브알데하이드의 합성**

[0559] 

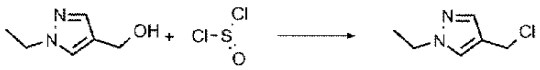
[0560] DCM(100㎖) 중 (3-에틸아이소옥사졸-5-일)메탄올(4.00g, 31.5mmol)의 용액에 DMP(16.01g, 37.75mmol)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다(추가 당량의 산화제를 첨가하여 다중 알코올기를 포함하는 기질의 완전한 산화를 보장할 수 있다). 혼합물을 포화 $Na_2S_2O_3$(100㎖) 및 포화 $NaHCO_3$(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(PE 중 20% EtOAc)에 의해 3-에틸아이소옥사졸-5-카브알데하이드(3.37g, 수율: 86%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 126 $[M+H]^+$.

[0561] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3,5-다이카브알데하이드	
	m/z (ESI): 255 [M+H]
2-클로로-5-플루오로피리딘-3-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 160 [M+H]
2-(5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)아이소옥사졸-3-일)아세트알데하이드	
	m/z (ESI): 226 [M+H]
3-브로모-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-5-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
5-(2-브로모-4-플루오로페닐)-3-메틸아이소옥사졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 284 [M+H]
메틸 1-메틸-3-(2-옥소에틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트	
	m/z (ESI): 183 [M+H]
메틸 3-폼일-1-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트	
	m/z (ESI): 169 [M+H]
3-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 165 [M+H]
5-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 165 [M+H]

[0562]

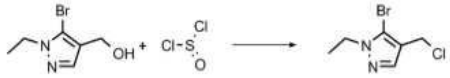
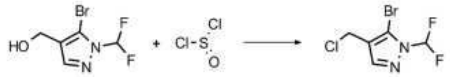
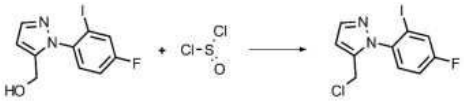
[0563] **4-(클로로메틸)-1-에틸-1H-피라졸의 합성**



[0564]

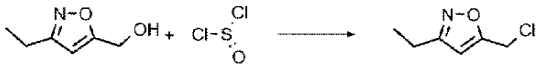
[0565] DCM(15㎖) 중 (1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(1.40g, 11.1mmol)의 용액에 0℃에서 $SOCl_2$(3.96g, 33.3mmol)를 N_2 분위기 하에 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축건조시켜 조질의 4-(클로로메틸)-1-에틸-1H-피라졸(1.60g, 100% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS(ESI) m/z: 145 $[M+H]^+$.

[0566] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

5-브로모-4-(클로로메틸)-1-에틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 223 [M+H]
5-브로모-4-(클로로메틸)-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 245 [M+H]
5-(클로로메틸)-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 337 [M+H]

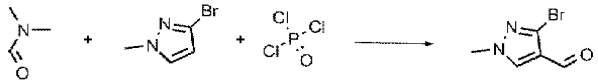
[0567]

[0568] **5-(클로로메틸)-3-에틸아이소옥사졸의 합성**

[0569] 

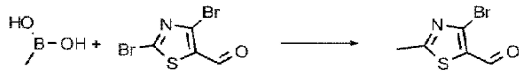
[0570] 건조 DCM(10㎖) 중 (3-에틸-1,2-옥사졸-5-일)메탄올(4.10g, 32.3mmol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(5.8㎖, 42mmol)을 첨가한 후에, 티오닐 클로라이드(2.8㎖, 39mmol)를 0℃에서 10분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 후에, 반응 혼합물을 r.t.에서 5.0시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 10% aq. NaCl로 퀀칭시켰다. 이어서, 혼합물을 DCM으로 2회 추출하고, 합한 추출물을 포화 aq. $NaHCO_3$로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 10→30% EA)에 의해 정제하여 5-(클로로메틸)-3-에틸-1,2-옥사졸(4.20g, 수율: 90%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 146 $[M+H]^+$.

[0571] **3-브로모-1-메틸피라졸-4-카브알데하이드의 합성**

[0572] 

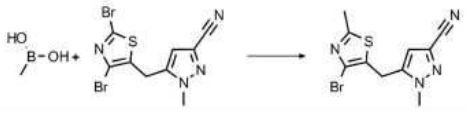
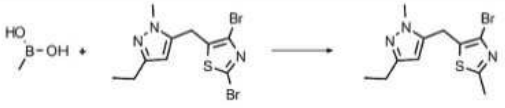
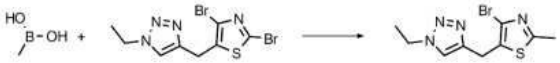
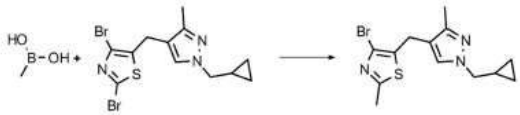
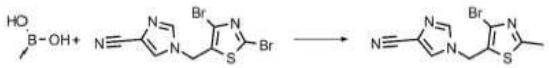
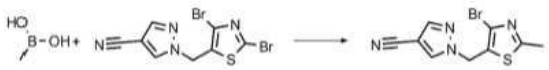
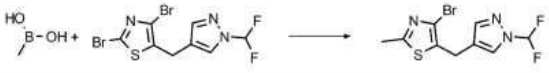
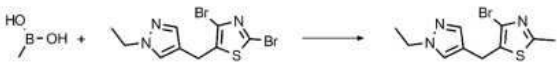
[0573] DMF(12.00㎖)의 플라스크에 0℃에서 $POCl_3$(12.00㎖)을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 rt에서 교반하였다. 상기 혼합물에 3-브로모-1-메틸피라졸(4.00g, 24.8mmol)을 r.t에서 적가하였다. 이어서, 얻어진 혼합물을 3시간 동안 95℃에서 교반하였다. 반응물을 rt에서 H_2O로 퀀칭시켰다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 물 + 0.1% FA 중 0→30% MeCN)에 의해 정제하여 3-브로모-1-메틸피라졸-4-카브알데하이드(3.94g, 84%)를 밝은 갈색 고체로서 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 189 $[M+H]^+$.

[0574] **4-브로모-2-메틸티아졸-5-카브알데하이드의 합성**

[0575] 

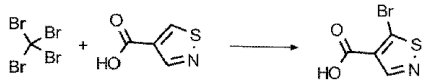
[0576] 1,4-다이옥산(20㎖) 중 2,4-다이브로모-1,3-티아졸-5-카브알데하이드(2.00g, 7.38mmol) 및 메틸보론산(486mg, 8.12mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(2.00g, 14.8mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(853mg, 0.740mmol)를 r.t에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 3회 탈기시키고, 이어서, 110℃에서 N_2 분위기 하에 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 r.t.까지 냉각시키고, 여과 후, 농축건조시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 25% EtOAc) 상에서 정제하여 4-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-5-카브알데하이드(728mg, 31% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 206 $[M+H]^+$.

[0577] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

5-[(4-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-5-일)메틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 297 [M+H]
4-브로모-5-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-2-메틸티아졸	
	m/z (ESI): 300 [M+H]
4-[(4-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-5-일)메틸]-1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸	
	m/z (ESI): 287 [M+H]
4-[(4-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-5-일)메틸]-1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸	
	m/z (ESI): 313 [M+H]
4-브로모-5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-메틸티아졸	
	m/z (ESI): 326 [M+H]
1-[(4-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-5-일)메틸]-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 283 [M+H]
1-((4-브로모-2-메틸티아졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 283 [M+H]
4-브로모-5-{[1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}-2-메틸-1,3-티아졸	
	m/z (ESI): 308 [M+H]
4-브로모-5-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-메틸-1,3-티아졸	
	m/z (ESI): 286 [M+H]

[0578]

[0579] **5-브로모아이소티아졸-4-카복실산의 합성**

[0580] 

[0581] THF(15㎖) 중 아이소티아졸-4-카복실산(800mg, 6.20mmol)의 용액에 t-BuLi(헵탄 중 1.3M, 10.9㎖, 14.3mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 이어서, THF(10㎖) 중 CBr_4(4.10g, 12.4mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 용액을 포화 aq. NH_4Cl의 첨가로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 수성층을 aq. HCl(1M)의 첨가에 의해 pH 1까지 조정하고, 이어서, EtOAc로 추출하였다. 이 두 번째 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 후에, 진공 하에 농축시켜, 조질의 5-브로모아이소티아졸-4-카복실산(750mg)을 연한 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 208 $[M+H]^+$.

[0582] **5-아이오도-1-메틸-3-비닐-1H-피라졸의 합성**

[0583] 

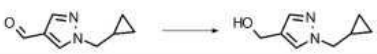
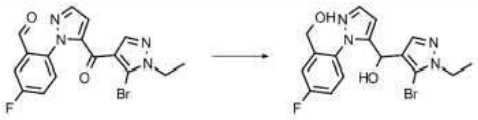
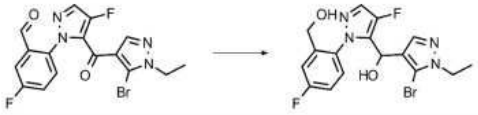
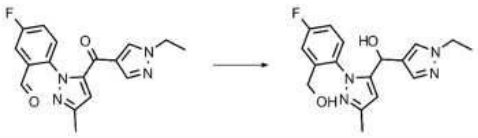
[0584] THF(40㎖) 중 1-메틸-3-비닐-1H-피라졸(4.25g, 39.30mmol)의 교반 용액에 -78℃에서 N_2 하에 주사기를 통해 n-BuLi(24㎖, 58.95mmol, THF 중 2.5M)를 적가하였다. -78℃에서 1시간 동안 교반한 후에, THF(25㎖) 중 아이오딘(14.97g, 58.95mmol) 용액을 첨가하고, 반응물을 -78℃에서 N_2 하에 다시 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃까지 가온시키고, 포화 aq. NH_4Cl(25㎖)로 퀀칭시키고, EtOAc(25㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기상을 $Na_2S_2O_3$(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 5-아이오도-1-메틸-3-비닐-1H-피라졸(2.70g, 29% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 235.0 $[M+H]^+$.

[0585] **(5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올의 합성**

[0586] 

[0587] MeOH(30㎖) 중 5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드(2.00g, 8.47mmol)의 혼합물에 $NaBH_4$(84mg, 2.5mmol)를 -10℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl(10㎖)로 퀀칭시키고, EA(60㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 (5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올을 밝은 황색 고체(840mg, 수율: 41%)로서 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 239 $[M+H]^+$.

[0588] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 153 [M+H]
[1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]메탄올	
	m/z (ESI): 167 [M+H]
(3-브로모-1-메틸피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 191 [M+H]
(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(4-플루오로-1-(4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 413 [M+H]
[1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일]메탄올	
	m/z (ESI): 333 [M+H]
(1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 331 [M+H]
(4-브로모-2-메틸티아졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 208 [M+H]

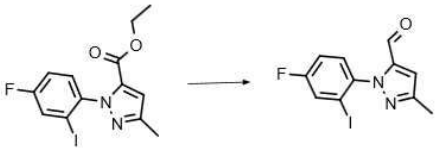
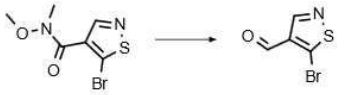
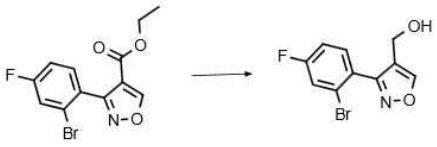
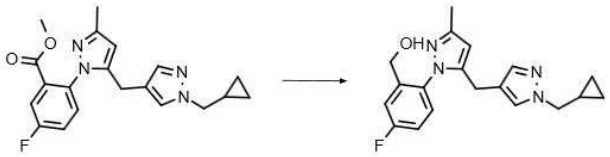
[0589]

[0590] **(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올의 합성**

[0591] 

[0592] 건조 THF(20㎖) 중 3-아이오도-1-메틸-1*H*-피라졸-4-카브알데하이드(2.00g, 8.47mmol)의 용액에 DIBAL-H(톨루엔 중 1.0M, 12㎖, 12mmol)를 -70℃에서 적가하였다(1회 초과의 하이드라이드 전달이 필요한 경우에 추가 당량의 환원제를 이용할 수 있다). 혼합물을 -70℃에서 2시간 동안 교반한 후에 포화 aq. NH_4Cl로 퀀칭시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 THF로 세척하였다. 합한 여과액을 감압 하에 농축시키고; 잔사를 DCM으로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→20%의 EA)에 의해 정제하여 (3-아이오도-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)메탄올(1.6g, 79% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 239 $[M+H]^+$.

[0593] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 331 [M+H]
5-브로모아이소티아졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 192 [M+H]
[3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-4-일]메탄올	
	m/z (ESI): 272 [M+H]
(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)메탄올	
	m/z (ESI): 341 [M+H]

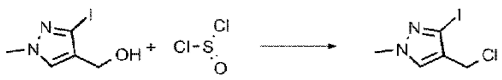
[0594]

[0595] **3-클로로-1-에틸-4-아이오도-1H-피라졸의 합성**

[0596] 

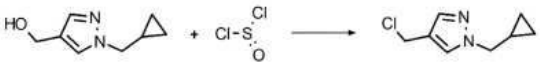
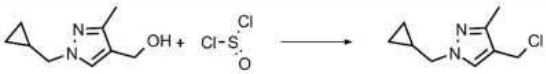
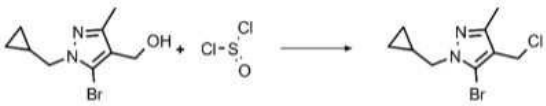
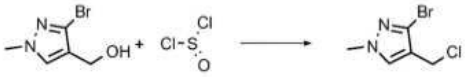
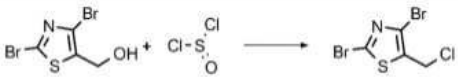
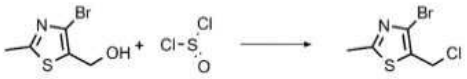
[0597] DMF(150㎖) 중 3-클로로-4-아이오도-1H-피라졸(55.34g, 242.2mmol)과 Cs_2CO_3 (118.7g, 364.1mmol)의 교반 혼합물에 EtI(29.3㎖, 370mmol)를 -10℃에서 적가하였다. -10℃에서 3시간 동안 교반한 후에, 반응물을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc로 희석시키고, 염수(150㎖×2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→20% EA)에 의해 정제하여 3-클로로-1-에틸-4-아이오도-1H-피라졸(37.5g, 60%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 257 $[M+H]^+$.

[0598] **4-(클로로메틸)-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸의 합성**

[0599] 

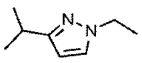
[0600] DCM(20㎖) 중 (3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(1.00g, 4.20mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드(0.90㎖, 13mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 r.t.에서 3시간 동안 교반하고, 이어서, 농축시켜 조질의 4-(클로로메틸)-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(1.0g, 93%)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI): m/z = 257 $[M+H]^+$.

[0601] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

4-(클로로메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 171 [M+H]
4-(클로로메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 185 [M+H]
5-브로모-4-(클로로메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 263 [M+H]
3-브로모-4-(클로로메틸)-1-메틸피라졸	
	m/z (ESI): 209 [M+H]
2,4-다이브로모-5-(클로로메틸)티아졸	
	m/z (ESI): 290 [M+H]
4-브로모-5-(클로로메틸)-2-메틸티아졸	
	m/z (ESI): 226 [M+H]

[0602]

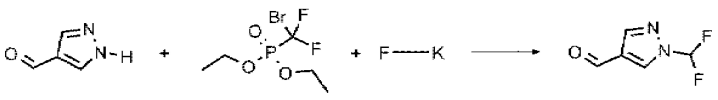
[0603] **1-에틸-3-(프로판-2-일)-1H-피라졸의 합성**

[0604] 

[0605] 밀봉관 내 H_2O(0.5㎖) 및 1,4-다이옥산(2.5㎖) 중 1-에틸-3-아이오도-1H-피라졸(3.20g, 14.4mmol)의 용액에 K_2CO_3(7.97g, 57.6mmol), Pd(dppf)Cl_2(1.05g, 1.44mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서, 물(80㎖)에 붓고 나서, EA(80㎖)로 추출하였다. 유기층을 염수(60㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 내지 1/1)에 의해 정제하여 1-에틸-3-(프로프-1-엔-2-일)-1H-피라졸(1.2g, 수율: 61% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 137.1 $[M+H]^+$.

[0606] EtOAc(15㎖) 중 1-에틸-3-(프로프-1-엔-2-일)-1H-피라졸(1.0g, 7.3mmol)이 용액에 PtO_2(0.17g, 0.73mmol)를 첨가하고, 이어서, 이 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 H_2(15 psi) 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 조질의 1-에틸-3-(프로판-2-일)-1H-피라졸(800mg, 수율: 79%)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI): m/z = 139.1$[M+H]^+$.

[0607] **1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카브알데하이드의 합성**

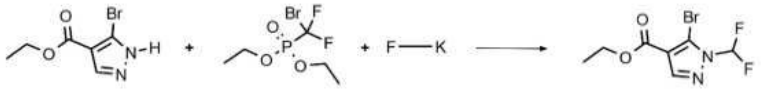
[0608] 

[0609] MeCN(20㎖) 중 1H-피라졸-4-카브알데하이드(2.00g, 20.8mmol), 다이에틸(브로모다이플루오로메틸)포스포네이트(9.45g, 35.3mmol) 및 KF(3.63g, 62.4mmol)의 혼합물을 r.t.에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여

1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카브알데하이드(2.1g, 69%)를 밝은 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 147 $[M+H]^+$.

[0610] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0611]

에틸 5-브로모-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트	
	m/z (ESI): 269 [M+H]

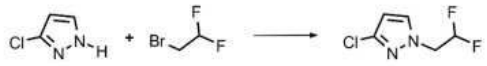
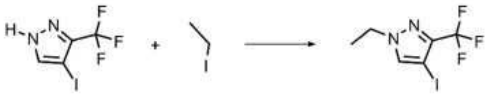
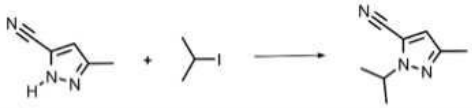
[0612] **3-클로로-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸의 합성**

[0613] 

[0614] MeCN(50㎖) 중 3-클로로-1H-피라졸(2.00g, 19.5mmol)의 용액에 K_2CO_3(5.40g, 39.0mmol) 및 (브로모메틸)사이클로프로판(2.90g, 21.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각 및 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→30% EtOAc)에 의해 정제하여 3-클로로-1-(사이클로프로필메틸)-1*H*-피라졸(2.3g, 75%)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 157 $[M+H]^+$.

[0615] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0616]

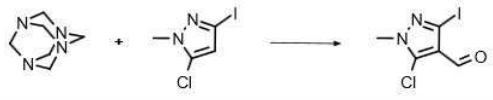
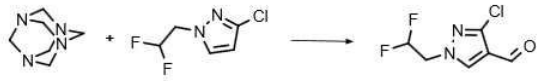
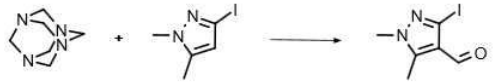
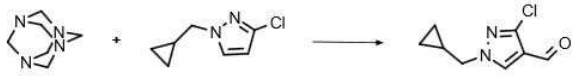
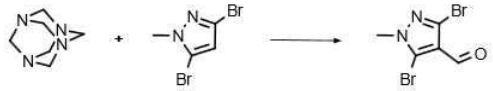
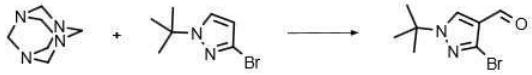
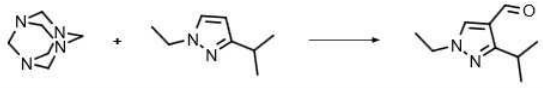
3-클로로-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 167 [M+H]
1-에틸-4-아이오도-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 291 [M+H]
3-메틸-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 150 [M+H]

[0617] **5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드의 합성**

[0618] 

[0619] TFA(700㎖) 중 5-브로모-1-에틸-1H-피라졸(100g, 571mmol)의 용액에 0℃에서 1,3,5,7-테트라아자아다만탄(120g, 857mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. r.t.으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 대부분의 TFA를 제거하였다. 잔사를 DCM(600㎖)으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드를 백색 고체(60g, 수율: 52%)로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 203 $[M+H]^+$.

[0620] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

5-클로로-3-아이오도-(1-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드)	
	m/z (ESI): 271 [M+H]
3-클로로-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 195 [M+H]
3-아이오도-1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 251 [M+H]
3-클로로-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 185 [M+H]
3,5-다이브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 267 [M+H]
3-브로모-1-(tert-뷰틸)-1H-피라졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 231 [M+H]
1-에틸-3-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 167 [M+H]
1,3-다이에틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 153 [M+H]

[0621]

[0622] **3-브로모-1-(tert-뷰틸)-1H-피라졸의 합성**

[0623] 

[0624] 3-브로모-1*H*-피라졸(3.00g, 20.4mmol)과 2-메틸프로판-2-올(5㎖)의 혼합물에 H_2SO_4(1.98㎖, 20.4mmol)를 서서히 r.t에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20㎖)로 희석시키고, 이어서, 에틸 아세테이트(20㎖)로 추출하였다. 유기층을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시키고, 이어서, 실리카겔 크로마토그래피(PE 중 0→100% EtOAc)에 의해 정제하여 3-브로모-1-tert-뷰틸-1H-피라졸(1.4g, 34% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 203.0 $[M+H]^+$.

[0625] **1,3-다이에틸-1H-피라졸의 합성**

[0626] 

[0627] EtOAc(10㎖) 중 3-에텐일-1-에틸-1H-피라졸(1.00g, 8.18mmol) 및 이산화백금(0.190g, 0.82mmol)의 혼합물을 r.

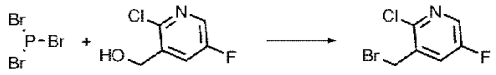
t.에서 H_2(15 psi) 하에 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→100%의 EtOAc)에 의해 정제하여 1,3-다이에틸-1H-피라졸(1.00g, 98% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 125 $[M+H]^+$

[0628] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0629]

3-에틸-5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 237 [M+H]

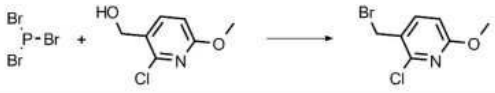
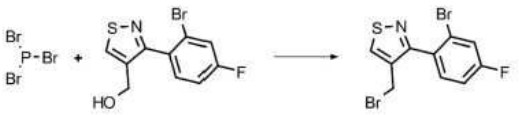
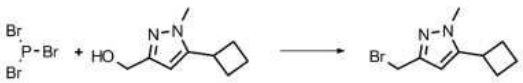
[0630] **3-(브로모메틸)-2-클로로-5-플루오로피리딘의 합성**

[0631] 

[0632] DMF(20㎖) 중 (2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)메탄올(4.0g, 25mmol)의 용액에 트라이브로모포스판(2.4㎖, 26mmol)을 0℃에서 적가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 포화 $NaHCO_3$를 이용하여 pH 7로 염기화시키고, EA(30㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE 중 8% EA)에 의해 정제하여 3-(브로모메틸)-2-클로로-5-플루오로피리딘(2.7g, 46% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 224 $[M+H]^+$

[0633] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0634]

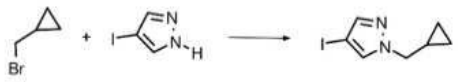
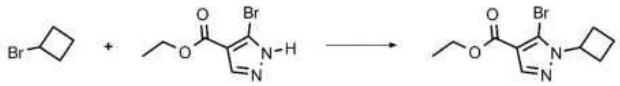
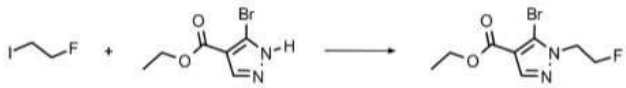
3-(브로모메틸)-2-클로로-6-메톡시피리딘	
	m/z (ESI): 236 [M+H]
3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-4-(브로모메틸)아이소티아졸	
	m/z (ESI): 352 [M+H]
3-(브로모메틸)-5-사이클로뷰틸-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 229 [M+H]

[0635] **1-사이클로뷰틸-4-아이오도-1H-피라졸의 합성**

[0636] 

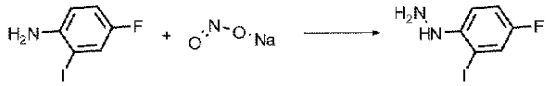
[0637] DMF(200㎖) 중 4-아이오도-1H-피라졸(10.0g, 51.6mmol), 브로모사이클로부탄(20.9g, 155mmol) 및 K_2CO_3(28.5g, 206mmol)의 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 EA(300㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→5% EtOAc)에 의해 정제하여 목표 생성물(9.73g, 76% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 249 $[M+H]^+$.

[0638] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

1-(사이클로프로필메틸)-4-아이오도-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 249 [M+H]
에틸 5-브로모-1-사이클로뷰틸-1H-피라졸-4-카복실레이트	
	m/z (ESI): 273 [M+H]
에틸 5-브로모-1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트	
	m/z (ESI): 265 [M+H]

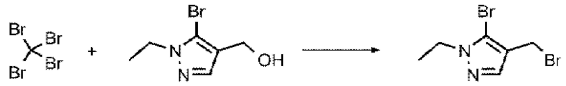
[0639]

[0640] **(4-플루오로-2-아이오도페닐)하이드라진의 합성**

[0641] 

[0642] AcOH (10㎖) 중 4-플루오로-2-아이오도아닐린(5.0g, 21mmol)의 기계 교반 용액에 진한 HCl(40㎖)을 서서히 첨가하였다. 용액은 빠르게 걸쭉한 현탁액이 되었다. 이어서, 반응물을 빙욕에서 0℃까지 냉각시키고, 물(8㎖) 중 아질산나트륨(1.63g, 23.6mmol) 용액으로 서서히 적가 처리하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 이어서, 진한 HCl(8㎖) 중 $SnCl_2$(8.46g, 44.5mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 반응물을 2시간에 걸쳐 r.t.까지 가온시켰다. 현탁액을 여과시키고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 조질의 (4-플루오로-2-아이오도페닐)하이드라진 하이드로클로라이드(4.1g, 수율: 77%)를 회색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 253 $[M+H]^+$.

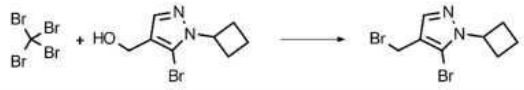
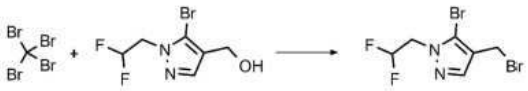
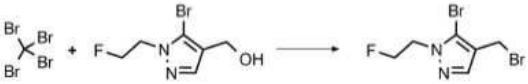
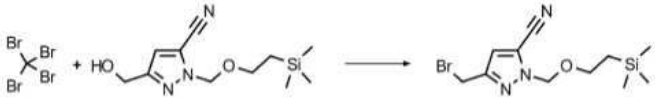
[0643] **5-브로모-4-(브로모메틸)-1-에틸-1H-피라졸의 합성**

[0644] 

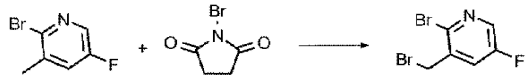
[0645] 건조 DCM(50㎖) 중 (5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(4.00g, 19.5mmol) 및 트라이페닐포스핀(6.14g, 23.4mmol)의 교반 용액에 DCM 중 테트라브로모메탄(7.76g, 23.4mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 첨가 후에, 반응 혼합물을 r.t.에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리제: PE/EtOAc 50/1 내지 10/1)에 의해 정제하여 5-브로모-4-(브로모메틸)-1-에틸-1H-피라졸(3.0g, 57% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 267 $[M+H]^+$.

[0646] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0647]

5-브로모-4-(브로모메틸)-1-사이클로뷰틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 293 [M+H]
5-브로모-4-(브로모메틸)-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 303 [M+H]
5-브로모-4-(브로모메틸)-1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 285 [M+H]
3-(브로모메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 316 [M+H]

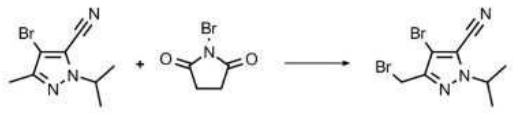
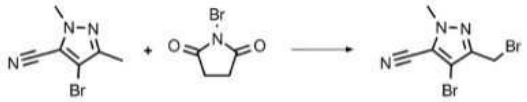
[0648] **2-브로모-3-(브로모메틸)-5-플루오로피리딘의 합성**

[0649] 

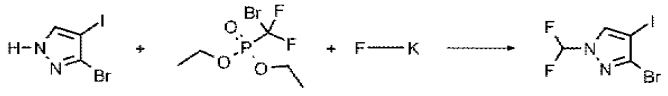
[0650] DCE(20㎖) 중 2-브로모-5-플루오로-3-메틸피리딘(2.00g, 10.5mmol), AIBN(52mg, 0.32mmol) 및 NBS(2.44g, 13.7mmol)으로 이루어진 혼합물을 N_2로 3회 탈기시키고, 1시간 동안 교반하면서 85℃까지 가열하였다. r.t.까지 냉각시킨 후에, 혼합물을 물로 퀀칭시키고, EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 최종 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 여과액을 진공 하에 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE:EA=50:1)에 의해 정제하여 2-브로모-3-(브로모메틸)-5-플루오로피리딘(1.20g, 42%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS ESI (m/z): 268 $[M+H]^+$.

[0651] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0652]

4-브로모-3-(브로모메틸)-1-아이소프로필-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 306 [M+H]
4-브로모-3-(브로모메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 278 [M+H]

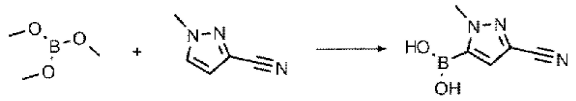
[0653] **3-브로모-1-(다이플루오로메틸)-4-아이오도-1H-피라졸의 합성**

[0654] 

[0655] 아세토나이트릴(50㎖) 중 3-브로모-4-아이오도-1H-피라졸(5.42g, 19.9mmol) 및 다이에틸 (브로모다이플루오로메틸)포스포네이트(7.95g, 29.8mmol)의 용액에 플루오린화칼륨(2.3g, 40mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 3시

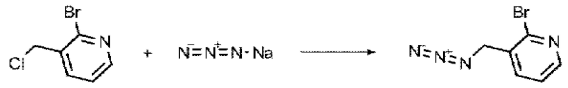
간 동안 교반하였다. 반응물을 r.t.까지 냉각시키고, DCM(50㎖)로 희석시키고, 물(50㎖) 및 염수(50㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상 크로마토그래피(PE 중 15% EtOAc)에 의해 정제하여 3-브로모-1-(다이플루오로메틸)-4-아이오도-1H-피라졸(5.12g, 80% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 323 $[M+H]^+$.

[0656] **(3-사이아노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)보론산의 합성**

[0657] 

[0658] THF(15㎖) 중 1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴(1.0g, 9.3mmol)의 용액에 LDA(THF 중 2M, 4.7㎖, 9.3mmol)를 N_2 분위기 하에 -78℃에서 적가하였다. 0.5시간 동안 -78℃에서 교반한 후에, THF(2㎖) 중 트라이메틸 보레이트(1.9g, 19mmol)를 적가하였다. -78℃에서 1시간 동안 교반한 후에, 반응을 포화 aq. 염화암모늄으로 퀀칭시켰다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고, H_2O로 처음 세척하고, 이어서, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→80% EtOAc)에 의해 정제하여 (3-사이아노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)보론산(800mg, 57% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 152 $[M+H]^+$.

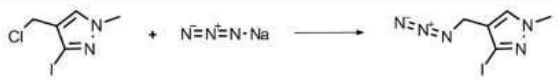
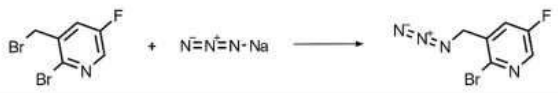
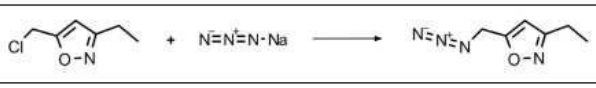
[0659] **3-(아지도메틸)-2-브로모피리딘의 합성**

[0660] 

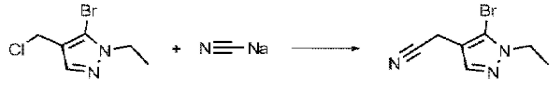
[0661] MeCN(20㎖) 중 2-브로모-3-(클로로메틸)피리딘(1.15g, 5.58mmol)의 용액에 NaN_3(1.09g, 16.8mmol)을 r.t에서 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하고, 이어서, EtOAc(20㎖)와 물(20㎖) 사이에 분할되었다. 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 실리카겔, 0→33% EA)에 의해 정제하여 3-(아지도메틸)-2-브로모피리딘(955mg, 2 단계에 걸쳐 80% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 213 $[M+H]^+$.

[0662] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0663]

4-(아지도메틸)-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 264 [M+H]
3-(아지도메틸)-2-브로모-5-플루오로피리딘	
	m/z (ESI): 231 [M+H]
5-(아지도메틸)-3-에틸-1,2-옥사졸	
	m/z (ESI): 153 [M+H]

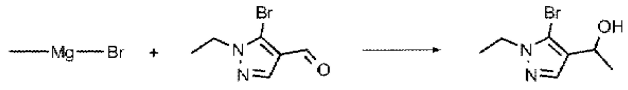
[0664] **2-(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)아세토나이트릴의 합성**

[0665] 

[0666] DMSO (50㎖) 중 5-브로모-4-(클로로메틸)-1-에틸-1H-피라졸(5.00g, 22.4mmol)의 용액에 NaCN(2.20g, 44.7mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 EtOAc 및 H_2O로 처리하였다. 유기층을 분리

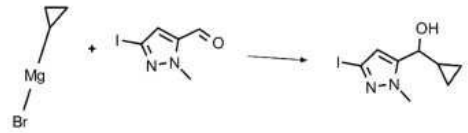
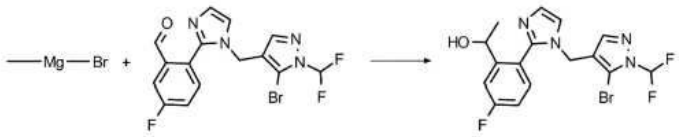
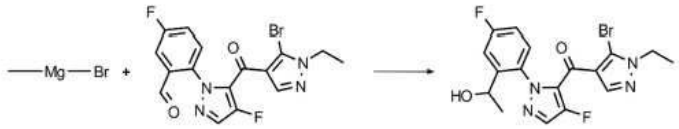
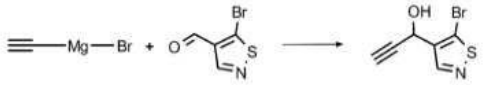
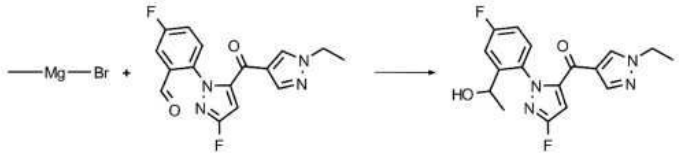
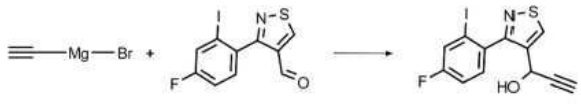
시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)아세토나이트릴(4.5g, 수율: 94%)을 밝은 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 214 $[M+H]^+$.

[0667] **1-(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)에탄올의 합성**

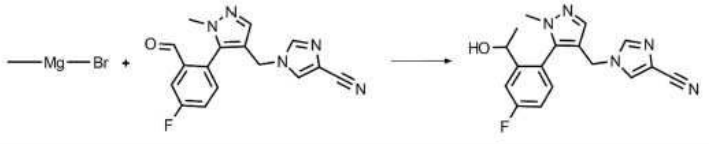
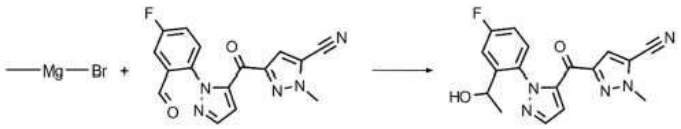
[0668] 

[0669] THF(120㎖) 중 5-브로모-1-에틸-1*H*-피라졸-4-카브알데하이드(10.00g, 49.25mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(18.8㎖, 56.4mmol, THF 중 3.0M)를 0℃에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl(30㎖)로 0℃에서 퀀칭시키고, 이어서, EA(100㎖×3)로 추출하고, 합한 추출물을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 1-(5-브로모-1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)에탄올을 밝은 황색 고체(9.28g, 86% 수율)로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 219 $[M+H]^+$.

[0670] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

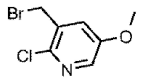
사이클로프로필(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 279 [M+H]
1-(2-(1-((5-브로모-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 415 [M+H]
(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(4-플루오로-1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄온	
	m/z (ESI): 425 [M+H]
1-(5-브로모아이소티아졸-4-일)프로프-2-인-1-올	
	m/z (ESI): 218 [M+H]
(1-에틸-1H-피라졸-4-일)(3-플루오로-1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄온	
	m/z (ESI): 347 [M+H]
1-[3-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1,2-티아졸-4-일]프로프-2-인-1-올	
	m/z (ESI): 360 [M+H]

[0671]

1-((5-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 326 [M+H]
3-(1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-5-카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 340 [M+H]

[0672]

[0673] **3-(브로모메틸)-2-클로로-5-메톡시 피리딘의 합성**

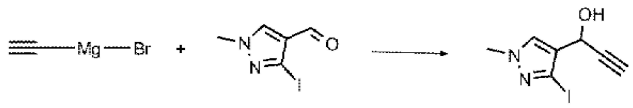


[0674]

[0675] CCl_4(12㎖) 중 2-클로로-5-메톡시-3-메틸피리딘(500 ㎎,3.17㎜ol)의 용액에 NBS(565㎎, 3.17㎜ol) 및 벤조일 퍼옥사이드(76.8㎎, 0.317㎜ol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서, 물(80㎖)에 붓고 나서, EA(80㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(60㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 용리된 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 1→10% EtOAc)에 의해 정제하여 2-클로로-3-(다이브로모메틸)-5-메톡시피리딘(200㎎, 수율:20%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 315.8 $[M+H]^+$.

[0676] THF(4㎖) 중 2-클로로-3-(다이브로모메틸)-5-메톡시피리딘(200㎎, 0.634㎜ol)의 용액에 다이에톡시포스피노스산(0.161㎖, 1.27㎜ol), DIPEA(164㎎, 1.27㎜ol)를 첨가하고, 이어서, 이 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(80㎖)에 붓고, EA(80㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(60㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 이 잔사를 용리된 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 1→10% EtOAc)에 의해 정제하여 3-(브로모메틸)-2-클로로-5-메톡시피리딘(100㎎, 수율: 67%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 236 $[M+H]^+$.

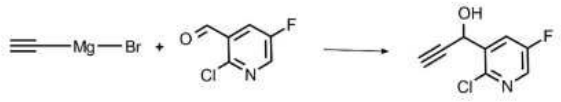
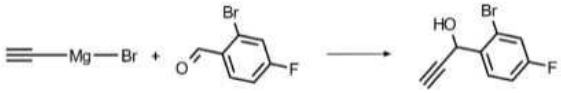
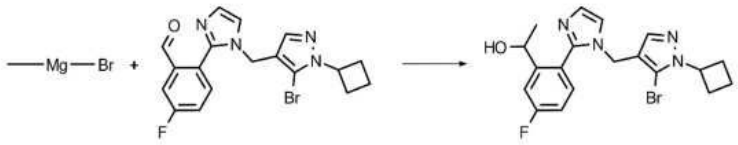
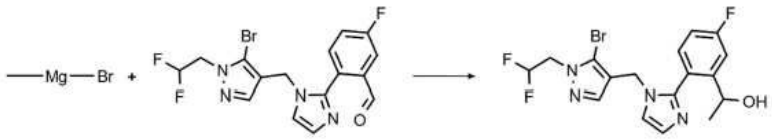
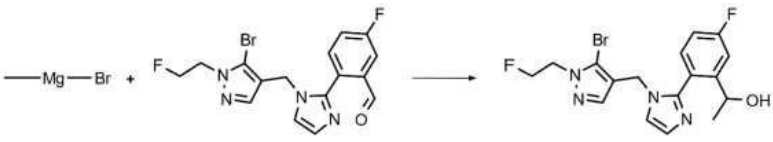
[0677] **1-(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-프로프-2-인-1-올의 합성**



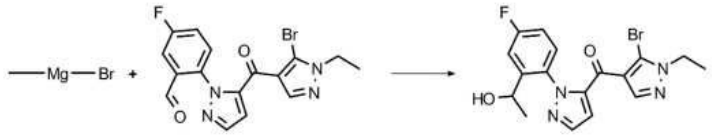
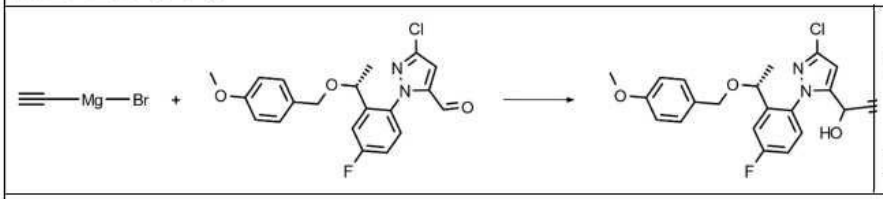
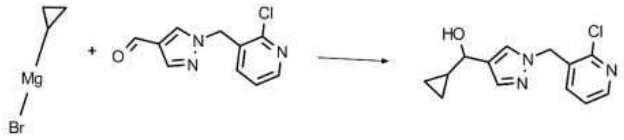
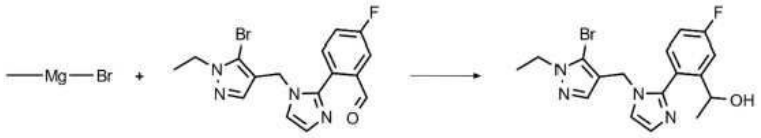
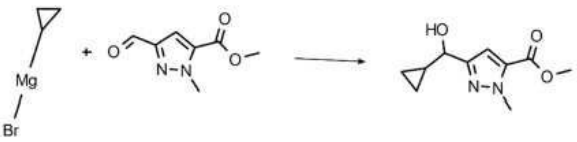
[0678]

[0679] THF(7㎖) 중 3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드(1.00g, 4.24㎜ol)의 용액에 0℃에서 에틴일마그네슘 브로마이드(12.7㎖, 6.36㎜ol)를 적가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 aq. NH_4Cl(13㎖)로 퀀칭시키고, EA(15㎖×3)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 20→90% EA)에 의해 정제하여 1-(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로프-2-인-1-올(780㎎, 70%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 262.9 $[M+H]^+$.

[0680] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

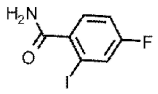
1-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)프로프-2-인-1-올	
	m/z (ESI) : 186 [M+H]
1-(2-브로모-4-플루오로페닐)프로프-2-인-1-올	
	m/z (ESI) : 229 [M+H]
1-(2-(1-((5-브로모-1-사이클로뷰틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 419 [M+H]
1-(2-(1-((5-브로모-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 429 [M+H]
1-[2-(1-{[5-브로모-1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐]에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 411 [M+H]

[0681]

(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄온	
	m/z (ESI) : 407 [M+H]
1-(3-클로로-1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)프로프-2-인-1-올	
	m/z (ESI) : 415 [M+H]
(1-((2-클로로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)(사이클로프로필)메탄올	
	m/z (ESI) : 264 [M+H]
1-(2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에탄올	
	m/z (ESI) : 393 [M+H]
메틸 3-(사이클로프로필(하이드록시)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트	
	m/z (ESI) : 211 [M+H]

[0682]

[0683] **4-플루오로-2-아이오도벤즈아마이드의 합성**

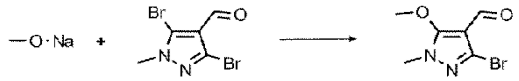


[0684]

[0685] DCM(100㎖) 중 4-플루오로-2-아이오도벤조산(5.00g, 18.8mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(5.00g, 39.4mmol)를 첨가한 후에, DMF(0.07㎖, 0.9mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켜 조질의 4-플루오로-2-아이오도벤조일 클로라이드를 황색 오일로서 제공하였다.

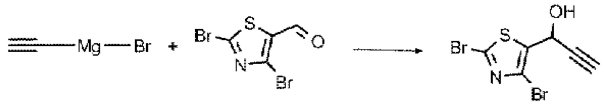
[0686] 0℃로 냉각시킨 건조 DCM(50㎖) 중 4-플루오로-2-아이오도벤조일 클로라이드이 용액에 aq. NH_3(14㎖, 370mmol, H_2O 중 28%)의 사전 냉각시킨 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 내부 온도를 첨가 동안 5℃ 미만에서 유지하였다. 얻어진 혼합물을 r.t.에서 4시간 동안 교반하고, 이어서, 농축건조시켰다. 잔여 백색 고체를 물 및 PE와 함께 분쇄하고, 이어서, 진공 오븐에서 건조시켜 목표 생성물 4-플루오로-2-아이오도벤즈아마이드(11g, 2단계에 걸쳐 92% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 266 $[M+H]^+$.

[0687] **3-브로모-5-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드의 합성**

[0688] 

[0689] MeOH(40㎖) 중 3,5-다이브로모-1-메틸-1*H*-피라졸-4-카브알데하이드(5.00g, 20.8mmol)의 교반 용액에 소듐 메탄올레이트(12.5㎖, 62.5mmol, 메탄올 중 5.0M)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔사를 포화 aq. NH_4Cl(30㎖) 및 EtOAc(30㎖)로 희석시키고, 이어서, EtOAc(3×30㎖)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 염수(30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 조질의 3-브로모-5-메톡시-1-메틸-1*H*-피라졸-4-카브알데하이드(3.31g, 수율: 59%)를 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 219 $[M+H]^+$.

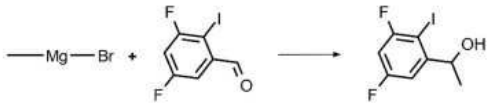
[0690] **1-(2,4-다이브로모티아졸-5-일)프로프-2-인-1-올의 합성**

[0691] 

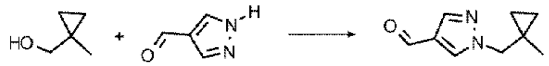
[0692] -78℃에서 THF(20㎖) 중 2,4-다이브로모-1,3-티아졸-5-카브알데하이드(2.0g, 7.3mmol)의 용액에 에틴일마그네슘 브로마이드(7.3㎖, 7.3mmol, THF 중 1M)를 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 aq. 염화암모늄(30㎖) 용액으로 퀀칭시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DCM(30㎖)으로 희석시켰다. 이어서, 혼합물을 염수(30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 플래시 크로마토그래피(PE 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 1-(2,4-다이브로모티아졸-5-일)프로프-2-인-1-올(1.5g, 68%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 296 $[M+H]^+$.

[0693] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0694]

1-(3,5-다이플루오로-2-아이오도페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 285 [M+H]

[0695] **1-[(1-메틸사이클로프로필)메틸]-1H-피라졸-4-카브알데하이드의 합성**

[0696] 

[0697] DCM(20㎖) 중 (1-메틸사이클로프로필)메탄올(0.56㎖, 5.8mmol) 및 TEA(0.89㎖, 6.4mmol)의 용액에 메탄설폰일 클로라이드(0.49㎖, 6.4mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 용액을 DMF(10㎖) 중 1H-피라졸-4-카브알데하이드(836mg, 8.70mmol) 및 K_2CO_3(1.60g, 11.6mmol)의 혼합물에 첨가하고, 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고 진공 하에 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 1-[(1-메틸사이클로프로필)메틸]-1*H*-피라졸-4-카브알데하이드(350mg, 수율: 37%)를 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 165 $[M+H]^+$.

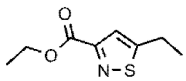
[0698] **메틸 3-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트의 합성**

[0699] 

[0700] 0℃에서 N_2 하에 THF(80㎖) 중 5-(메톡시카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산(5.70g, 30.9mmol)의 용액에 BH_3·

THF(61.9㎖, 61.9mmol, 1 N)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 r.t.까지 30분에 걸쳐 가온시키고, 이어서, 65℃까지 4시간 동안 가열하였다. r.t.까지 냉각시킨 후에, MeOH(12㎖)를 서서히 첨가하고, 이어서, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 MeOH(12㎖) 중에 재용해시키고, 20분 동안 r.t.에서 교반하고, 이어서, 증발건조시켰다. 잔사를 물로 희석시키고, DCM(50.0㎖×3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 이어서, 조질의 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피(PE 중 33→100% EA)를 통해 정제하여 메틸 3-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트(3.2g, 수율: 61%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS ESI (m/z): 171 $[M+H]^+$.

[0701] **에틸 5-에틸-1,2-티아졸-3-카복실레이트의 합성**

[0702] 

[0703] 톨루엔(30㎖) 중 에틸 2,4-다이옥소헥사노에이트(3.00g, 17.4mmol)의 용액에 암모늄 아세테이트(3.36g, 43.6mmol), AcOH (3.0㎖, 52mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 물로 희석시키고, 10% aq. Na_2CO_3을 이용하여 pH를 8까지 조절하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→20% EtOAc)에 의해 정제하여 에틸 4-아미노-2-옥소헥스-3-엔오에이트(1.2g, 40%)를 연한-황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 172 $[M+H]^+$.

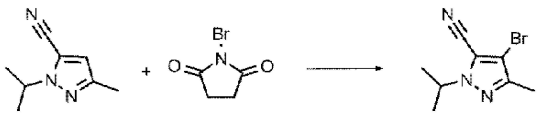
[0704] THF(15㎖) 중 에틸 4-아미노-2-옥소헥스-3-엔오에이트(1.30g, 7.59mmol)의 용액에 인 펜타설파이드(0.84g, 3.8mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t.에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 EA(50㎖) 중에 용해시켰다. 이 용액을 0℃로 냉각시키고, H_2O_2(30%, 5㎖)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 10분 동안 교반하고, 이어서, EtOAc(50㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→30% EtOAc)에 의해 정제하여 에틸 5-에틸-1,2-티아졸-3-카복실레이트(0.75g, 53%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 186 $[M+H]^+$.

[0705] **1-(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)에탄온의 합성**

[0706] 

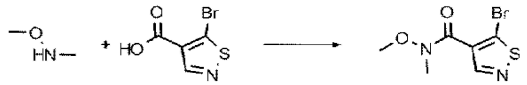
[0707] DCM(50㎖) 중 1-(5-브로모-1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)에탄올(9.28g, 42.4mmol)의 용액에 DMP(21.5g, 50.8mmol)를 0℃에서 10분에 걸쳐 일부분씩 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 0℃에서 다시 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$로 pH 8로 조절하고, 이어서, EA(100㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 1-(5-브로모-1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)에탄온을 밝은 황색 오일(8.6g, 수율: 93%)로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 217 $[M+H]^+$.

[0708] **4-브로모-3-메틸-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-5-카보나이트릴의 합성**

[0709] 

[0710] MeCN(20㎖) 중 3-메틸-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-5-카보나이트릴(470mg, 3.15mmol), TFA (0.25㎖, 3.4mmol) 및 NBS(673mg, 3.78mmol)의 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30㎖)로 희석시키고, 포화 $Na_2S_2O_3$(20㎖)으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(PE 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 4-브로모-3-메틸-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-5-카보나이트릴(460mg, 64% 수율)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 228 $[M+H]^+$.

[0711] **5-브로모-N-메톡시-N-메틸아이소티아졸-4-카복스아마이드의 합성**



[0712]

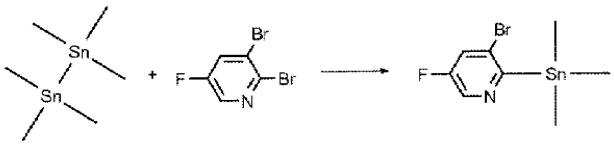
[0713] DCM(15㎖) 중 5-브로모아이소티아졸-4-카복실산(700mg, 조질)의 용액에 HATU(1.6g, 4.4mmol), TEA(1.0g, 10mmol) 및 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(427mg, 4.40mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한 후에, 반응물을 DCM으로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 H_2O로 세척하고, 이어서, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→17% EtOAc)에 의해 정제하여 5-브로모-N-메톡시-N-메틸아이소티아졸-4- 카복스아마이드(220mg, 2단계에 걸쳐 14% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 251 $[M+H]^+$.

[0714] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

5-에틸-N-메톡시-N-메틸아이소옥사졸-3-카복스아마이드	
	m/z (ESI): 185 [M+H]

[0715]

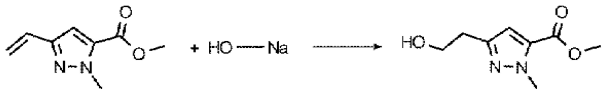
[0716] **3-브로모-5-플루오로-2-(트라이메틸스탄일)피리딘의 합성**



[0717]

[0718] 톨루엔(50㎖) 중 2,3-다이브로모-5-플루오로피리딘(1.0g, 3.9mmol), 헥사메틸다이스탄난(1.35g, 4.12mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(0.23g, 0.20mmol)의 혼합물을 110℃까지 N_2 하에 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, EtOAc(50㎖)로 희석시키고, 염수(30㎖)로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 중성 Al_2O_3 크로마토그래피(100% 석유 에터)에 의해 정제하여 3-브로모-5-플루오로-2-(트라이메틸스탄일)피리딘(1.2g, 90% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. LC/MS (ESI) m/z: 340 $[M+H]^+$.

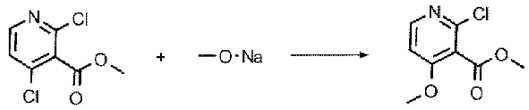
[0719] **메틸 3-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트의 합성**



[0720]

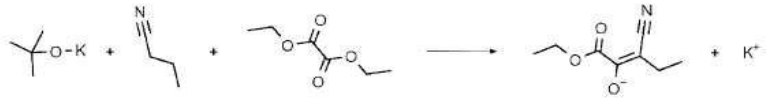
[0721] 질소 분위기 하에, 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난(31.34㎖, 15.67mmol)을 0℃에서 다이옥산(50㎖) 중 메틸 3-에텐일-1-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트(1.50g, 9.04mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물(10㎖), aq. 수산화나트륨(3.50㎖, 31.0mmol, 수 중 10%) 및 과산화수소(3.2㎖, 수 중 10%)을 0℃에서 반응 혼합물에 연속해서 적가하였다. 혼합물을 r.t.에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서, 물(20㎖) 및 에틸 아세테이트(30㎖)를 첨가하였다. 층을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트(20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(DCM 중 1.6% MeOH)에 의해 정제하여 메틸 3-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트(1.10g, 66%)를 백색 고체로서 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 185 $[M+H]^+$.

[0722] **메틸 2-클로로-4-메톡시니코틴에이트의 합성**

[0723] 

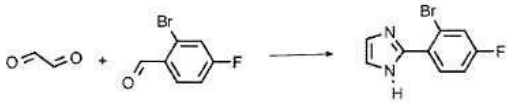
[0724] MeOH(20㎖) 중 메틸 2,4-다이클로로피리딘-3-카복실레이트(2.40g, 11.6mmol) 및 메톡시화나트륨(2.06g, 11.6mmol)의 혼합물을 N_2 하에 16시간 동안 환류시켰다. 셀라이트를 통해 혼합물을 여과시키고 여과액을 EA(30㎖)로 희석시켰다. 이 용액을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→30% EA)에 의해 정제하여 메틸 2-클로로-4-메톡시니코틴에이트(1.70g, 수율: 72%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 202 $[M+H]^+$.

[0725] **포타슘(E)-3-사이아노-1-에톡시-1-옥소펜트-2-엔-2-올레이트의 합성**

[0726] 

[0727] THF(60㎖) 중 t-BuOK(8.10g, 72.4mmol) 및 18-크라운-6(1.91g, 7.24mmol)의 교반 용액에 0℃에서 N_2 하에 주사기를 통해 THF(10㎖) 중 다이에틸 옥살레이트(10.57g, 72.35mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 60℃까지 가열하고, 이어서, THF(10㎖) 중 뷰티로나이트릴(5.00g, 72.3mmol) 용액을 첨가하고, 60℃에서 30분 동안 계속해서 교반하였다. 반응물을 증발건조시켜 조질의 포타슘(E)-3-사이아노-1-에톡시-1-옥소펜트-2-엔-2-올레이트(14.20g, 수율: 93%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 170 $[M+H]^+$.

[0728] **2-(2-브로모-4-플루오로페닐)-1H-이미다졸의 합성**

[0729] 

[0730] EtOH (200㎖) 중 2-브로모-4-플루오로벤즈알데하이드(50.00g, 246.3mmol) 및 옥살알데하이드(52.56㎖, 492.6mmol, H_2O 중 40%)의 혼합물에 $NH_3 \cdot H_2O$ (113.8㎖, 738.9mmol, H_2O 중 25%)를 N_2 분위기 하에 r.t에서 적가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 탈기시키고, 50℃까지 가열하고, 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 EA로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 3:1 내지 2:1)에 의해 정제하여 2-(2-브로모-4-플루오로페닐)-1H-이미다졸(35.0g, 59% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 241 $[M+H]^+$.

[0731] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0732]

2-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-4-메틸-1H-이미다졸	
	m/z (ESI): 303 [M+H]

[0733] **[5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]메탄올의 합성**

[0734] 

[0735] EtOH(15㎖) 중 5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드(1.80g, 7.41mmol)의 용액에 $NaBH_4$(0.33g, 9.6mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축

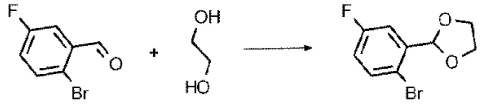
시키고, H_2O(10㎖)로 희석시키고, EtOAc(15㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 이어서, 농축시켜 조질의 (5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(1.4g, 수율: 77%)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 245 $[M+H]^+$.

[0736] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-5-일]메탄올	
	m/z (ESI): 319 [M+H]
3-(하이드록시메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 254 [M+H]

[0737]

[0738] **2-(2-브로모-5-플루오로페닐)-1,3-다이옥솔란의 합성**



[0739]

[0740] 25℃에서 톨루엔(100㎖) 중 2-브로모-5-플루오로벤즈알데하이드(10.0g, 49.3mmol) 및 에탄-1,2-다이올(9.16g, 148mmol)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 4-메틸벤젠설폰산(1.69g, 9.87mmol)을 한 번에 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 2 내지 5℃까지 냉각시키고, 이어서, 물 및 EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 20→30% EtOAc)에 의해 정제하여 목표 생성물을 황색 오일(10.0g, 수율: 82%)로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 247 $[M+H]^+$.

[0741] **5-(사이클로프로필메틸)-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸의 합성**



[0742]

[0743] DCM(18㎖) 중 사이클로프로필(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올(1.0g, 3.6mmol)의 교반 용액에 TES(4.20g, 36.0mmol) 및 TFA(2.7㎖, 36mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 r.t.에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축건조시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→10% EtOAc)에 의해 정제하여 5-(사이클로프로필메틸)-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(0.60g, 51% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 263 $[M+H]^+$.

[0744] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

메틸 3-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트	
	m/z (ESI): 195 [M+H]

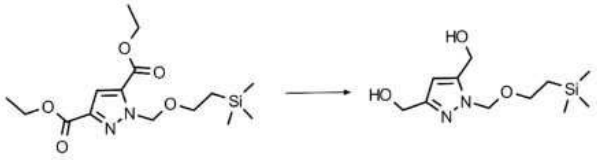
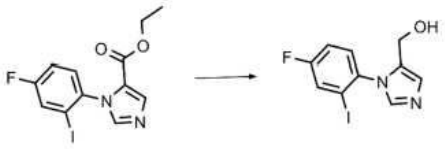
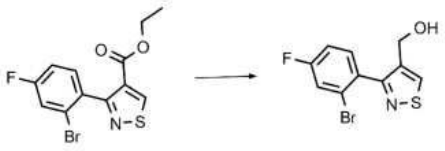
[0745]

[0746] **(5-에틸-1,2-티아졸-3-일)메탄올의 합성**

[0747] 

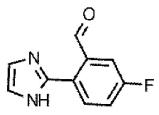
[0748] THF(15㎖) 중 에틸 5-에틸-1,2-티아졸-3-카복실레이트(750mg, 4.05mmol)의 용액에 DIBAL-H(13.5㎖, 20.2mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, MeOH(0.5㎖) 및 그 다음에 물(15㎖)을 순차적으로 첨가하여 퀀칭시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→50% EtOAc)에 의해 정제하여 (5-에틸-1,2-티아졸-3-일)메탄올(510mg, 88%)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 144 $[M+H]^+$.

[0749] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

(1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3,5-다이일)다이메탄올	
	m/z (ESI): 259 [M+H]
(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-이미다졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 319 [M+H]
(3-(2-브로모-4-플루오로페닐)아이소티아졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 288 [M+H]
(3-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 167 [M+H]

[0750]

[0751] **5-플루오로-2-(1H-이미다졸-2-일)벤즈알데하이드의 합성**

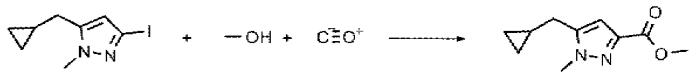
[0752] 

[0753] n-BuLi(21.54㎖, 53.86mmol, 2.5N) 및 N,N-다이메틸폼아마이드(6.25㎖, 80.79mmol)를 2개의 다른 주사기를 통해 30분에 걸쳐 무수 THF(20㎖) 중 2-(2-브로모-4-플루오로페닐)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-이미다졸(10.00g, 26.93mmol)의 용액에 동시에 적가하면서 내부 온도를 -78℃에서 유지하였다. 첨가 후에, 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반한 후에 포화 aq. NH_4Cl로 퀀칭시켰다. 얻어진 혼합물을 r.t.까지 서서히 가온시키고, 2N HCl로 pH 6으로 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 에터(150㎖)로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 5-플루오로-2-(1-{[2(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-이미다졸-2-일)벤즈알데하이드(6.0g, 70% 수율)를 오렌지색 오일로서 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 321 $[M+H]^+$.

[0754] TFA(209㎖)의 플라스크에 5-플루오로-2-(1-{[2(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-이미다졸-2-일)벤즈알데하이드

(45.0g, 141mmol)를 일부분씩 20℃에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 r.t.에서 6시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 대부분의 TFA를 제거하였다. 잔사를 0℃에서 포화 aq. $NaHCO_3$에 서서히 부었다. 이어서, 얻어진 혼합물을 EA(3×200mℓ)로 추출하고, 합한 추출물을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM 중 0→3% MeOH)에 의해 정제하여 5-플루오로-2-(1H-이미다졸-2-일)벤즈알데하이드(23.0g, 86% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 191 $[M+H]^+$.

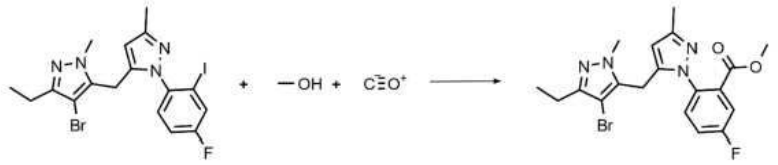
[0755] **메틸 5-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트의 합성**

[0756] 

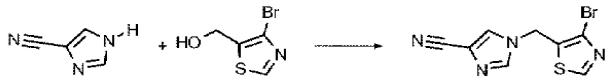
[0757] 5-(사이클로프로필메틸)-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(2.50g, 9.54mmol), 트라이에틸아민(2.90g, 28.6mmol), MeOH(50mℓ) 및 Pd(dppf)Cl_2(698mg, 0.950mmol)의 혼합물을 CO 분위기 하에 3회 탈기시키고, 이어서, CO 풍선 하에 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 r.t.까지 냉각시키고, 여과 후, 농축건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EA = 5:1)에 의해 정제하여 메틸 5-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트(1.50g, 81% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 195.1 $[M+H]^+$.

[0758] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0759]

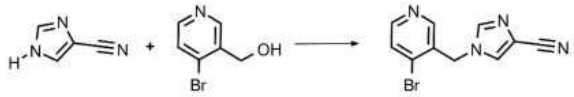
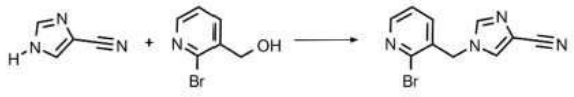
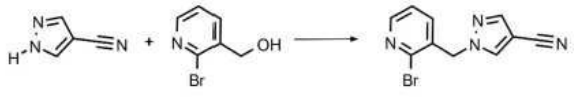
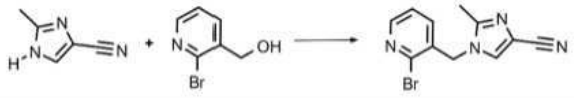
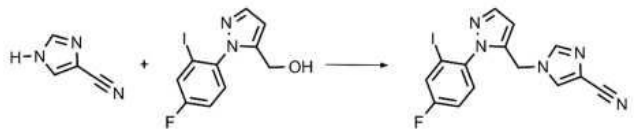
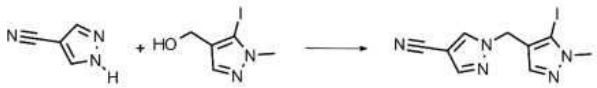
메틸 2-(5-((4-브로모-3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤조에이트	m/z (ESI): 435 [M+H]
	

[0760] **1-((4-브로모티아졸-5-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴의 합성**

[0761] 

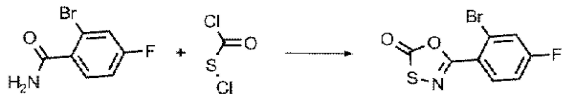
[0762] 건조 THF(30mℓ) 중 (4-브로모-1,3-티아졸-5-일)메탄올(480mg, 2.40mmol), 1H-이미다졸-4-카보나이트릴(276mg, 2.90mmol) 및 트라이페닐포스핀(1.3g, 4.9mmol)의 혼합물에 DIAD(0.98mℓ, 4.9mmol)를 0℃에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후에, 반응 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(PE 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 1-((4-브로모티아졸-5-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(220mg, 수율: 33%)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 269 $[M+H]^+$.

[0763] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

1-((4-브로모피리딘-3-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 263 [M+H]
1-((2-브로모피리딘-3-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 263 [M+H]
1-((2-브로모피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 263 [M+H]
1-((2-브로모피리딘-3-일)메틸)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 277 [M+H]
1-{[1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-5-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 394 [M+H]
1-[(5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 314 [M+H]

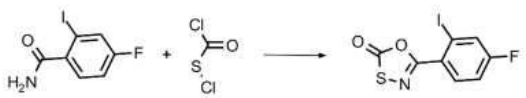
[0764]

[0765] **5-(2-브로모-4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사티아졸-2-온의 합성**

[0766] 

[0767] 톨루엔(50㎖) 중 2-브로모-4-플루오로벤즈아마이드(4.43g, 20.3mmol)의 용액에 클로로(클로로설판일)메탄온(2.53㎖, 30.5mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-(2-브로모-4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사티아졸-2-온(3.90g, 69% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 276 $[M+H]^+$.

[0768] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

5-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1,3,4-옥사티아졸-2-온	
	m/z (ESI): 324 [M+H]

[0769]

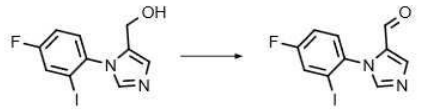
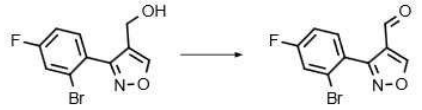
[0770] **5-에틸-1,2-티아졸-3-카브알데하이드의 합성**

[0771] 

[0772] DCM(15㎖) 중 (5-에틸-1,2-티아졸-3-일)메탄올(510mg, 3.56mmol)의 용액에 MnO_2(3.10g, 35.6mmol)를 첨가하였다.

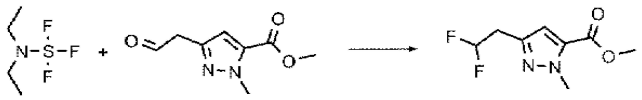
반응 혼합물을 r.t.에서 20시간 동안 교반하였다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켜 5-에틸-1,2-티아졸-3-카브알데하이드(120㎎, 24%)를 연한-황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 142 $[M+H]^+$.

[0773] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-이미다졸-5-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 317 [M+H]
3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-4-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 270 [M+H]
3-(2,2-다이플루오로에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 175 [M+H]

[0774]

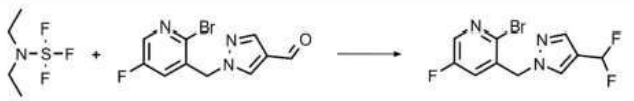
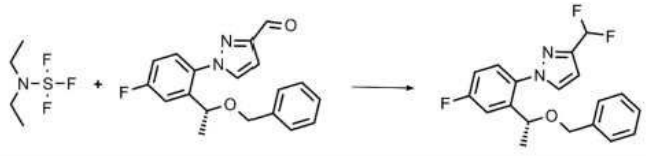
[0775] **메틸 3-(2,2-다이플루오로에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트의 합성**



[0776]

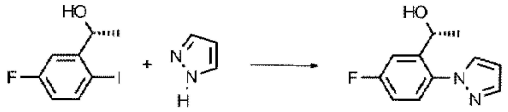
[0777] 질소 분위기 하에, 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(0.40㎖, 3.0㎜ol)를 0℃에서 DCM(20㎖) 중 메틸 1-메틸-3-(2-옥소에틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트(1.5g, 2.9㎜ol)의 조질 용액에 서서히 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서, 포화 aq. $NaHCO_3$(50㎖)으로 퀀칭시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(3×10㎖)으로 추출하였다. 합한 추출물을 물(1×30㎖) 및 염수(30㎖)로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE 중 0→50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-(2,2-다이플루오로에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트(500㎎, 85%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 205 $[M+H]^+$.

[0778] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

2-브로모-3-((4-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-5-플루오로피리딘	
	m/z (ESI): 306 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 347 [M+H]

[0779]

[0780] **(R)-1-(5-플루오로-2-(1H-피라졸-1-일)페닐)에탄-1-올의 합성**



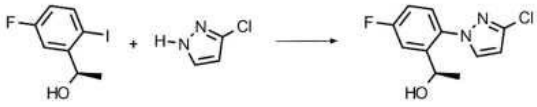
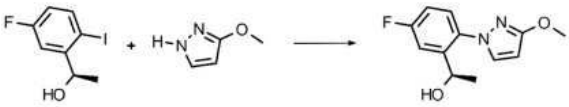
[0781]

[0782] 밀봉관에서 NMP(150㎖) 중 메틸[2-(메틸아미노)에틸]아민(0.41㎖, 3.8㎜ol),

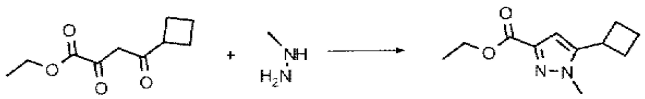
(1R)-1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에탄-1-올(5.0g, 19mmol), 1H-피라졸(1.09mℓ, 22.6mmol), K_2CO_3 (5.19g, 37.6mmol) 및 CuI(60mg, 1.9mmol)의 혼합물을 120℃에서 N_2 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100mℓ)에 붓고, 이어서, EtOAc(100mℓ×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 1→10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 (1R)-1-[5-플루오로-2-(1H-피라졸-1-일)페닐]에탄-1-올(3.6g, 93%) 을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS (ESI) m/z: 207.1 $[M+H]^+$.

[0783] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0784]

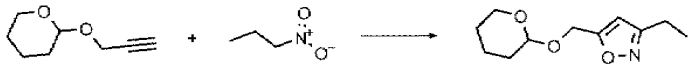
(R)-1-(2-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 241 [M+H]
(R)-1-(5-플루오로-2-(3-메톡시-1H-피라졸-1-일)페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 237 [M+H]

[0785] **에틸 5-사이클로뷰틸-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트의 합성**

[0786] 

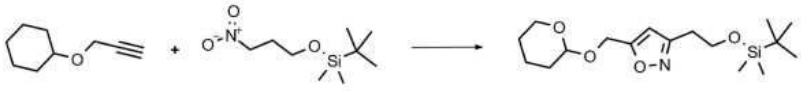
[0787] 아세트산(15mℓ) 중 에틸 4-사이클로뷰틸-2,4-다이옥소부타노에이트(6.2g, 31mmol)의 용액에 메틸하이드라진(3.6g, 31mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 3시간 후에, 반응 혼합물을 r.t.까지 냉각시키고 진공 하에 농축시켜 용매를 제거하고 잔사를 제공하였고, 이를 톨루엔(20mℓ)으로 희석시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(PE 중 0→50% EA)에 의해 정제하여 에틸 5-사이클로뷰틸-1-메틸-1*H*-피라졸-3-카복실레이트(4.2g, 20%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 209 $[M+H]^+$.

[0788] **3-에틸-5-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)아이소옥사졸의 합성**

[0789] 

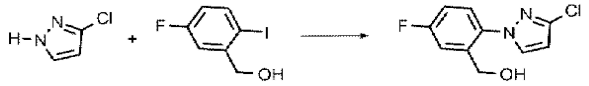
[0790] 톨루엔(40mℓ) 중 2-(프로프-2-인-1-일옥시)테트라하이드로-2H-피란(5.00g, 36.7mmol) 및 1-나이트로프로판(7.00g, 78.6mmol)의 교반 용액에 페닐 아이소사이아네이트(17.0mℓ, 119mmol)를 첨가한, 다음에 트라이에틸아민(2.94mℓ, 21.2mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. r.t.까지 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 1mℓ의 물로 퀀칭시키고, 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→20% EtOAc)에 의해 정제하여 3-에틸-5-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)아이소옥사졸(10.0g, 61% 수율)을 황색 시럽으로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 212 $[M+H]^+$.

[0791] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

3-(사이클로프로필메틸)-5-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)아이소옥사졸	
	m/z (ESI): 238 [M+H]
3-(2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-5-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)아이소옥사졸	
	m/z (ESI): 342 [M+H]

[0792]

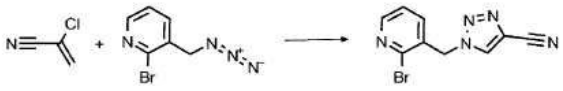
[0793] **(2-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)메탄올의 합성**



[0794]

[0795] 톨루엔(250㎖) 중 (5-플루오로-2-아이오도페닐)메탄올(25.0g, 99.2mmol)의 용액에 3-클로로-1H-피라졸(11.2g, 109mmol), K_2CO_3(27.4g, 198.4mmol) 및 CuI(1.9g, 9.9mmol)를 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 N_2 하에 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 5→25% EtOAc)에 의해 정제하여 (2-(3-클로로-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)메탄올(21.1g, 85% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 227 $[M+H]^+$.

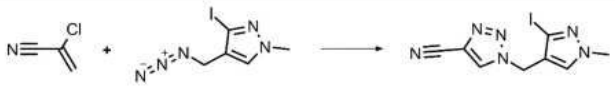
[0796] **1-[(2-브로모피리딘-3-일)메틸]-1H-1,2,3-트라이아졸-4-카보나이트릴의 합성**



[0797]

[0798] 물(30㎖) 중 3-(아지도메틸)-2-브로모피리딘(955mg, 4.48mmol) 및 2-클로로프로프-2-엔나이트릴(0.90㎖, 11mmol)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 r.t.까지 냉각시키고, DCM(20㎖)으로 추출하고, 포화 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 실리카겔, 0→100% EA)에 의해 정제하여 1-[(2-브로모피리딘-3-일)메틸]-1H-1,2,3-트라이아졸-4-카보나이트릴(639mg, 54% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 264 $[M+H]^+$.

[0799] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

1-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 315 [M+H]

[0800]

[0801] **[5-브로모-1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일]메탄올의 합성**



[0802]

[0803] THF(50㎖) 중 에틸 5-브로모-1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트(3.10g, 11.3mmol)의 용액에 DIBAL-H(22.6㎖, 22.6mmol, 톨루엔 중 1M)를 0℃에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후에, 얻어진 용액을 r.t.에서 다시 3시간 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 EtOAc(100㎖) 및 1N HCl(100㎖)로 처리하고,

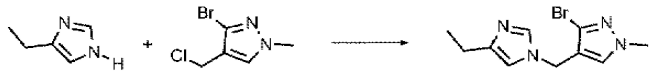
유기층을 분리시키고, 수층을 EtOAc(150㎖)로 추출하였다. 합한 유기물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 0→50%의 EtOAc)에 의해 정제하여 [5-브로모-1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일]메탄올(2.1g, 83% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ESI) 실측치: 223 $[M+H]^+$.

[0804] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

(3-(2,2-다이플루오로에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 177 [M+H]

[0805]

[0806] **3-브로모-4-[(4-에틸이미다졸-1-일)메틸]-1-메틸피라졸의 합성**



[0807]

[0808] DMF(5.00㎖) 중 4-에틸-1H-이미다졸(0.73g, 7.6mmol)의 교반 혼합물에 NaH(0.22g, 9.1mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 0℃에서 교반하였다. 상기 혼합물에 DMF(5㎖) 중 3-브로모-4-(클로로메틸)-1-메틸피라졸(1.91g, 9.11mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 추가 1시간 동안 r.t.에서 교반하였고, 이어서, H_2O로 퀀칭시켰다. 얻어진 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 물 + 1% aq. NH_3 중 0→40% MeCN)에 의해 직접 정제하여 3-브로모-4-[(4-에틸이미다졸-1-일)메틸]-1-메틸피라졸(1.9g, 93%)을 밝은 갈색 오일로서 얻었다. LC-MS (ESI) m/z: 269 $[M+H]^+$.

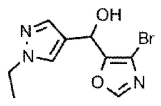
[0809] **(5-브로모-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메탄올의 합성**



[0810]

[0811] THF(30㎖) 중 에틸 5-브로모-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트(2.00g, 7.43mmol)의 용액에 DIBAL-H(18.6㎖, 18.6mmol, 톨루엔 중 1M)를 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 동안, 내부 온도를 -60℃ 미만에 머무르도록 모니터링하였다. 반응물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하고, 이어서, aq. HCl(1M)을 0℃에서 서서히 첨가함으로써 퀀칭시켰다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(PE 중 30%의 EtOAc)에 의해 정제하여 (5-브로모-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메탄올(1.5g, 89% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 227 $[M+H]^+$.

[0812] **(4-브로모옥사졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올의 합성**



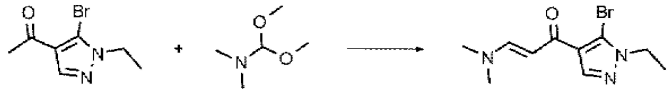
[0813]

[0814] DCM(5㎖) 중 (4-브로모옥사졸-5-일)메탄올(2.90g, 16.3mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(10.4g, 24.4mmol)을 첨가하였다. 반응물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하고, 여과 후, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→30% EtOAc)에 의해 정제하여 4-브로모옥사졸-5-카브알데하이드(2.49g, 87% 수율)를 밝은 황색 고체로서 제공하였다.

[0815] THF(30㎖) 중 1-에틸-4-아이오도-1*H*-피라졸(3.14g, 14.2mmol)의 용액에 아이소프로필마그네슘 클로라이드 - 염화 리튬 복합체(13.1㎖, 17.0mmol, THF 중 1.3M)를 -10℃에서 적가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, -10℃까지 냉각시켰다. 10㎖ THF 중 4-브로모옥사졸-5-카브알데하이드(2.49g, 14.2mmol)의 용액을 적가하였다. 빙욕을 제거하고, r.t.에서 1시간 동안 교반을 계속하였다. 반응물을 포화 aq. NH_4Cl(20㎖)로 퀀칭시키고, 이어서, EA(3×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(20㎖) 및 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건

조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(DCM 중 0→10% MeOH)에 의해 정제하여 (4-브로모옥사졸-5-일)(1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)메탄올(1.21g, 31% 수율)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 272 $[M+H]^+$.

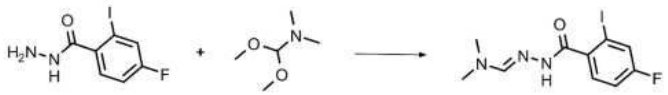
[0816] **(E)-1-(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-(다이메틸아미노)프로프-2-엔-1-온의 합성**

[0817] 

[0818] 1-(5-브로모-1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)에탄-1-온(4.00g, 18.4mmol) 및 DMF-DMA(80mℓ)의 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. r.t.까지 냉각시킨 후에, 혼합물을 진공 하에 오일 펌프에 의해 농축시켜 조질의 (E)-1-(5-브로모-1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)-3-(다이메틸아미노)프로프-2-엔-1-온을 밝은 황색 고체(2.6g, 수율: 51%)를 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 272 $[M+H]^+$.

[0819] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0820]

(E)-N'-(4-플루오로-2-아이오도벤조일)-N,N-다이메틸포모하이드라존아마이드	
	m/z (ESI): 336 [M+H]

[0821] **5-((4-브로모티아졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴의 합성**

[0822] 

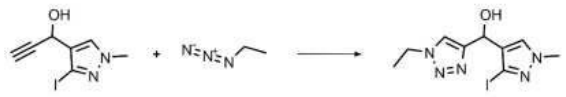
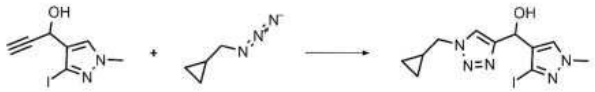
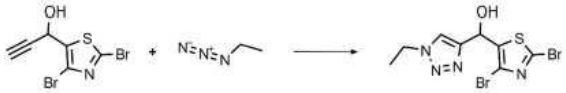
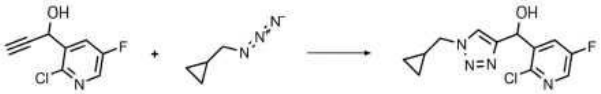
[0823] MeOH(20mℓ) 중 5-[(다이브로모-1,3-티아졸-5-일)메틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴(0.700g, 1.93mmol), Pd/C(0.07g, 10% wt)의 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 1 atm의 H_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→25% EA)에 의해 정제하여 5-((4-브로모티아졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴(0.45g, 78% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 283 $[M+H]^+$

[0824] **(5-브로모아이소티아졸-4-일)(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메탄올의 합성**

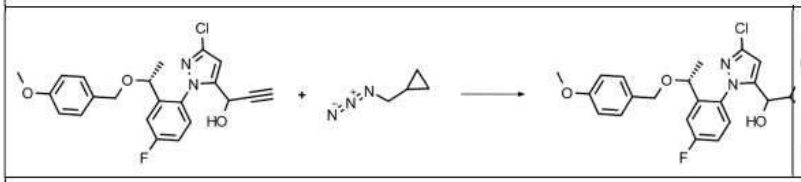
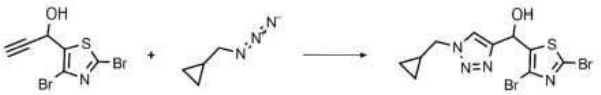
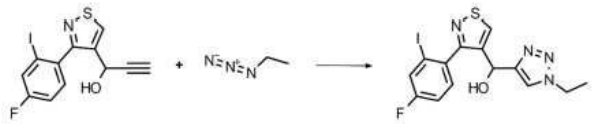
[0825] 

[0826] t-BuOH(1mℓ) 및 H_2O(1mℓ) 중 1-(5-브로모아이소티아졸-4-일)프로프-2-인-1-올(100mg, 0.46mmol)의 용액에 소듐 (R)-2-((S)-1,2-다이하이드록시에틸)-4-하이드록시-5-옥소-2,5-다이하이드로퓨란-3-올레이트(4.5mg, 0.02mmol), 아지도에탄(THF 중 1.2M, 2.0mℓ, 2.3mmol) 및 $CuSO_4$(3.6mg, 0.02mmol)를 N_2 하에 25℃에서 첨가하였다. 50℃에서 16시간 동안 교반한 후에, 반응물을 EtOAc로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 H_2O, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 0→100% EA)에 의해 정제하여 (5-브로모아이소티아졸-4-일)(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메탄올(60mg, 45% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 289 $[M+H]^+$

[0827] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

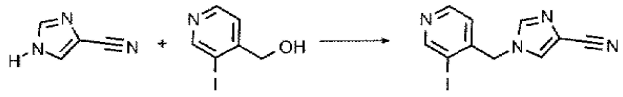
(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 334 [M+H]
4-에틸-1-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸	
	m/z (ESI) : 318 [M+H]
(1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 360 [M+H]
(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 257 [M+H]
(2,4-다이브로모티아졸-5-일)(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-메탄올	
	m/z (ESI) : 369 [M+H]
(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)[1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일]메탄올	
	m/z (ESI) : 283 [M+H]

[0828]

(3-클로로-1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 512 [M+H]
[1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일](다이브로모-1,3-티아졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 393 [M+H]
(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)[3-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1,2-티아졸-4-일]메탄올	
	m/z (ESI): 431 [M+H]

[0829]

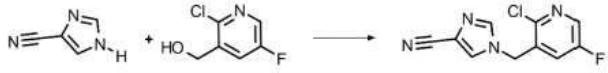
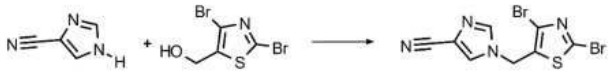
[0830] **1-((3-아이오도피리딘-4-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴의 합성**



[0831]

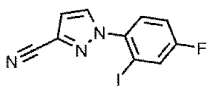
[0832] 0℃에서 THF(16㎖) 중 PPh_3(1.43g, 5.45mmol)의 용액에 THF(16㎖) 중 DIAD(1.1g, 5.45mmol)의 용액을 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 첨가 후에, 백색 고체가 침전될 때까지 혼합물을 0℃에서 교반하였다. 이 혼합물에 THF(8㎖) 중 1H-이미다졸-4-카보나이트릴(304mg, 3.27mmol)을 첨가한 후에, THF(8㎖) 중 (3-아이오도피리딘-4-일)메탄올(640mg, 2.72mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 r.t.에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM(60㎖)으로 희석시키고, 이어서, 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 1-((3-아이오도피리딘-4-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(890mg, 수율: 53%)을 연한-황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z 311 $[M+H]^+$.

[0833] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

1-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 314 [M+H]
1-((2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 237 [M+H]
1-[(다이브로모-1,3-티아졸-5-일)메틸]-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 347 [M+H]

[0834]

[0835] **1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-3-카보나이트릴의 합성**

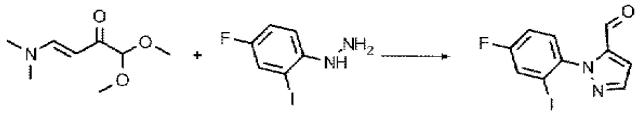


[0836]

[0837] 진한 H_2SO_4(25㎖)의 교반 플라스크에 0℃에서 $NaNO_2$(2.93g, 42.5mmol)를 몇 번 첨가하였다. 혼합물을 50℃까지 가열하고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 아질산염 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 챙겨두었다. 별개로, 진한 H_2SO_4(3.97g, 40.5mmol)를 r.t에서 AcOH(40㎖) 중 4-플루오로-2-아이오도아닐린(9.60g, 40.5mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 용액을 0℃에서 본래의 아질산염 혼합물에 적가하였다. 첨가를 완료한 후에, 혼합물을 50℃까지 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 H_2O(100㎖) 중 에틸 2,3-다이사이아노프로파노에이트(9.24g, 60.8mmol) 및 무수 NaOAc(49.82g, 607.6mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 15시간 동안 15℃에서 교반한 후에, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM(250㎖)으로 추출하였다. 유기층을 30% aq. NH_4OH(150㎖)와 함께 2시간 동안 격렬하게 교반하였다. 유기상을 분리시키고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→70% EtOAc)에 의해 정제하여 5-아미노-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-3-카보나이트릴(11g, 83%)을 갈색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 329 $[M+H]^+$

[0838] 25℃에서 THF(150㎖) 중 5-아미노-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-3-카보나이트릴(12.0g, 36.6mmol) 및 아이소펜틸 아질산염(12.8g, 110mmol)의 용액을 70℃까지 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 H_2O로 세척하고, 이어서, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, PE/EA(0→20%)로 용리시켜 1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-3-카보나이트릴(6.0g, 52% 수율)을 맑은 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 314 $[M+H]^+$.

[0839] **1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-5-카브알데하이드의 합성**

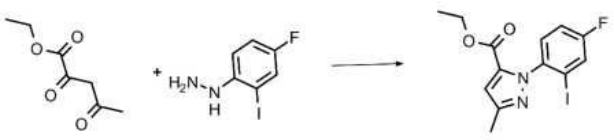
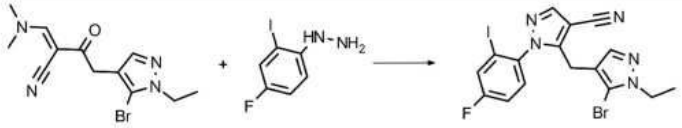


[0840]

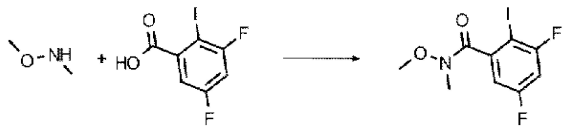
[0841] EtOH (100㎖) 중 (4-플루오로-2-아이오도페닐)하이드라진(4.10g, 16.3mmol)의 현탁액에 [(1E)-4,4-다이메톡시-3-옥소부트-1-엔-1-일]다이메틸아민(2.82g, 16.3mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 환류로 48시간 동안 가열하고, 이어서, 농축시켰다. 아세톤(50㎖) 중 조질의 잔사 용액에 6N HCl(10㎖)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 r.t.에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분할하였다. 유기 추출물을 물, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 이어서, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 잔사를 농축건조시켜 조질의 1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-5-카브알데하이드(4.50g, 수율: 88%)를 검정 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 317 $[M+H]^+$.

[0842] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0843]

에틸 1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트	
	m/z (ESI): 375 [M+H]
5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 500 [M+H]

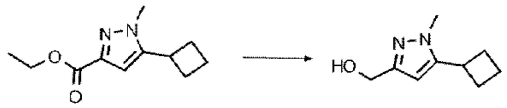
[0844] **3,5-다이플루오로-2-아이오도-N-메톡시-N-메틸벤즈아마이드의 합성**



[0845]

[0846] DMF(40㎖) 중 3,5-다이플루오로-2-아이오도벤조산(11.3g, 39.8mmol), EDCI(9.92g, 51.7mmol), HOBt (6.99g, 51.7mmol), 메톡시(메틸)아민(2.92g, 47.9mmol) 및 DIPEA(15.40g, 119.4mmol)의 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, EA(80㎖)로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$(40㎖×3)로 세척하였다. 합한 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후에 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3,5-다이플루오로-2-아이오도-N-메톡시-N-메틸벤즈아마이드(12g, 92%)를 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z 328 $[M+H]^+$.

[0847] **(5-사이클로뷰틸-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올의 합성**



[0848]

[0849] THF(40㎖) 중 에틸 5-사이클로뷰틸-1-메틸-1*H*-피라졸-3-카복실레이트(4.20g, 20.2mmol)의 용액에 다이아이소뷰틸알루미늄 하이드라이드(33.6㎖, 50.4mmol, THF 중 1.5M)를 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 EA(20㎖)에 의해 희석시키고, 이어서, 물(2㎖), aq. NaOH 용액(15%, 2㎖) 및 물(5㎖)을 순서대로 0℃에서 첨가하였다. r.t.까지 가온시킨 후에, 무수 $MgSO_4$를 첨가하고, 15분 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 조질의 (5-사이클로뷰틸-1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)메탄올(2.86g, 85%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 167 $[M+H]^+$.

[0850] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0851]

(5-브로모-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 241 [M+H]

[0852] **(3-에틸아이소옥사졸-5-일)메탄올의 합성**

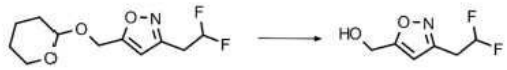


[0853]

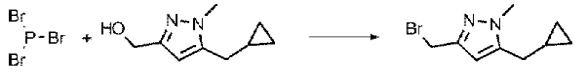
[0854] MeOH (10㎖) 중 3-에틸-5-[(옥산-2-일옥시)메틸]-1,2-옥사졸(17.4g, 82.4mmol)의 용액에 Amberlyst 15(26mg, 83mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 6시간 동안 격렬하게 교반하였다. 진공 하에 용매의 여과 및 제거로 적색 잔사를 제공하였고, 이를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 15→30% EtOAc)에 의해 정제하여 (3-에틸-1,2-옥사졸-5-일)메탄올(8.05g, 수율: 77%)을 연한-황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 128 $[M+H]^+$.

[0855] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0856]

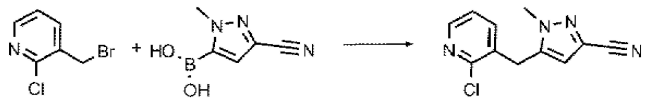
(3-(사이클로프로필메틸)아이소옥사졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 154 [M+H]
(3-(2,2-다이플루오로에틸)아이소옥사졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 164 [M+H]

[0857] **3-(브로모메틸)-5-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸의 합성**

[0858] 

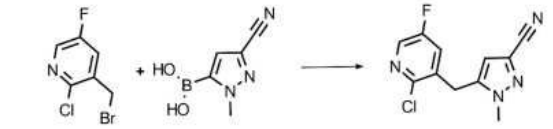
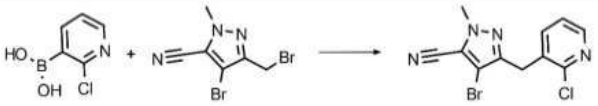
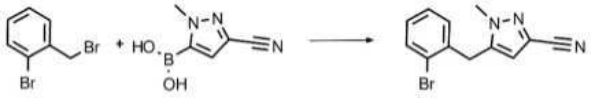
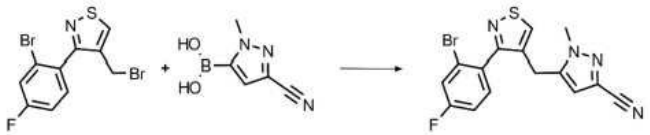
[0859] DCM(10㎖) 중 (5-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올(410mg, 2.47mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DCM(5㎖) 중 N_2 하에 삼브로민화인(2.00g, 7.40mmol) 용액을 적가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$(30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 증발건조시켰다. 잔사를 PE/EtOAc로 용리하는 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(9:1→4:1)에 의해 정제하여 3-(브로모메틸)-5-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸(285mg, 50% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 229 $[M+H]^+$.

[0860] **5-((2-클로로피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴의 합성**

[0861] 

[0862] 톨루엔(20㎖) 및 EtOH(4㎖) 중 3-(브로모메틸)-2-클로로피리딘(2.07g, 10.1mmol), (3-사이아노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)보론산(1.52g, 10.0mmol), $Pd(PPh_3)_4$(0.81g, 0.70mmol)의 용액에 Na_2CO_3(2.13g, 20.1mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2로 3회 탈기시키고, 이어서, 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 r.t.까지 냉각시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-((2-클로로피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1*H*-피라졸-3-카보나이트릴(675mg, 29%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 233 $[M+H]^+$.

[0863] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

5-((2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 251 [M+H]
4-브로모-3-((2-클로로피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 311 [M+H]
5-(2-브로모벤질)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 276 [M+H]
5-((3-(2-브로모-4-플루오로페닐)아이소티아졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 377 [M+H]

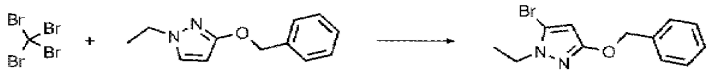
[0864]

[0865] **(5-브로모-1-사이클로뷰틸-1H-피라졸-4-일)메탄올의 합성**

[0866] 

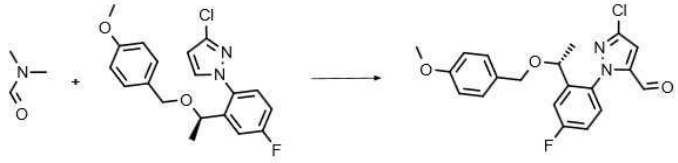
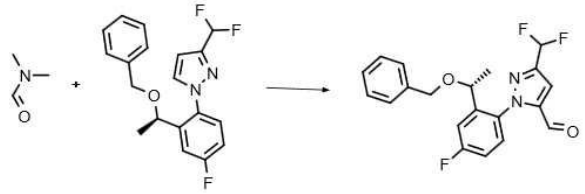
[0867] -60℃에서, THF(20㎖) 중 에틸 5-브로모-1-사이클로뷰틸-1H-피라졸-4-카복실레이트(1.9g, 7.0mmol)의 용액에 DIBAL-H(톨루엔 중 1M, 20.9㎖, 20.9mmol)를 -60℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(20㎖) 및 물(1㎖)로 희석시키고, 이어서, 15% 수산화나트륨 용액(1㎖) 및 물(2.5㎖)을 순차적으로 첨가하였다. r.t.까지 가온시킨 후에, 무수 마그네슘 설페이트를 첨가하고, 15분 동안 교반을 계속하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과액을 포화 aq. NH_4Cl 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→10% EtOAc)에 의해 정제하여 (5-브로모-1-사이클로뷰틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(1.6g, 15%)을 밝은 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 231 $[M+H]^+$.

[0868] **3-(벤질옥시)-5-브로모-1-에틸-1H-피라졸의 합성**

[0869] 

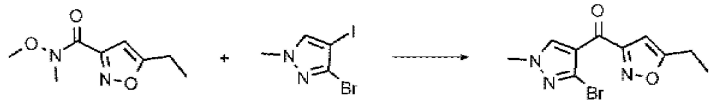
[0870] THF(200㎖) 중 3-(벤질옥시)-1-에틸-1H-피라졸(11.5g, 56.9mmol)의 교반 용액에 n-BuLi(27.3㎖, 68.3mmol, THF 중 2.5M)를 -78℃에서 N_2 하에 첨가하였다. -78℃에서 1시간 동안 교반한 후에, THF(50㎖) 중 CBr_4(22.6g, 68.2mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 다시 1.5시간 동안 교반하고, 이어서, 포화 NH_4Cl(50㎖)로 퀀칭시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→25% EtOAc)에 의해 정제하여 3-(벤질옥시)-5-브로모-1-에틸-1H-피라졸(8.3g, 52% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 281.0 $[M+H]^+$.

[0871] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

(R)-3-클로로-1-(4-플루오로-2-(1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 389 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 375 [M+H]

[0872]

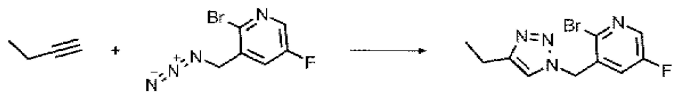
[0873] **(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(5-에틸아이소옥사졸-3-일)메탄온의 합성**



[0874]

[0875] THF(10㎖) 중 3-브로모-4-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(500mg, 1.74mmol)의 교반 용액에 i-PrMgBr(2.1㎖, 2.1mmol, THF 중 1M)을 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후에, THF(2㎖) 중 5-에틸-N-메톡시-N-메틸-1,2-옥사졸-3-카복스아마이드(360mg, 1.95mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 0℃에서 다시 1시간 동안 교반하고, 이어서, 포화 NH_4Cl(10㎖)로 퀀칭시키고, EtOAc(30㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 3-(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-카보닐)-5-에틸-1,2-옥사졸(400mg, 77% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 284.3 $[M+H]^+$.

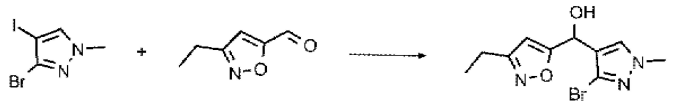
[0876] **2-브로모-3-((4-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)메틸)-5-플루오로피리딘의 합성**



[0877]

[0878] 1-뷰틴(대략 0.2M, 12㎖)의 용액에 3-(아지도메틸)-2-브로모-5-플루오로피리딘(350mg, 1.52mmol) 및 CuI(57mg, 0.30mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 농축시켜 잔사를 얻었고, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:EA = 10:1 내지 3:1)에 의해 정제하여 2-브로모-3-[(4-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)메틸]-5-플루오로피리딘(130.0mg, 30% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 285 $[M+H]^+$.

[0879] **(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(3-에틸아이소옥사졸-5-일)메탄올의 합성**

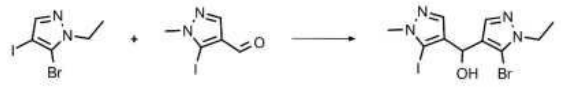
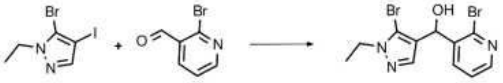
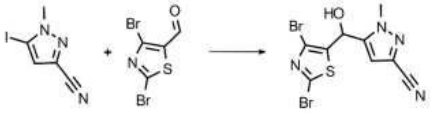
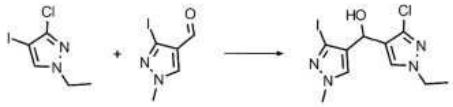
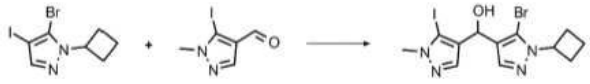
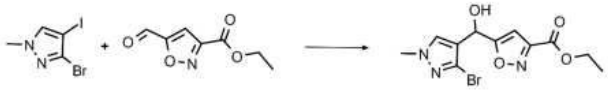


[0880]

[0881] THF(10㎖) 중 3-브로모-4-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(1.43g, 4.98mmol)의 혼합물에 아이소프로필마그네슘 브로마이드(THF 중 1M, 5.48㎖, 5.48mmol)를 N_2 하에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다.

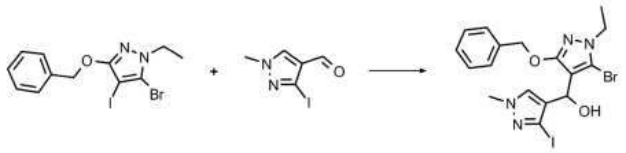
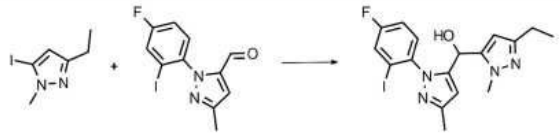
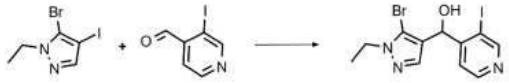
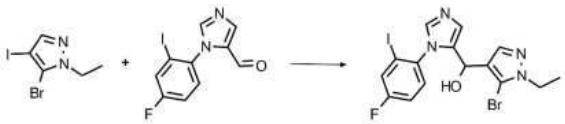
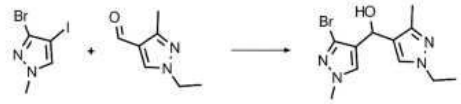
이 혼합물에 0℃에서 10분에 걸쳐 건조 THF(3㎖) 중 3-에틸아이소옥사졸-5-카브알데하이드(0.62g, 5.0mmol)의 용액을 적가하고, 얻어진 혼합물을 0℃에서 다시 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 퀀칭시키고, 이어서, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE : EA = 3 : 1)에 의해 정제하여 (3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(3-에틸아이소옥사졸-5-일)메탄올(900mg, 수율: 63%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 286 $[M+H]^+$.

[0882] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

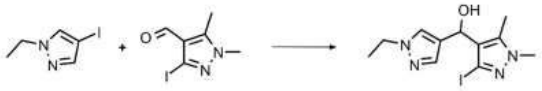
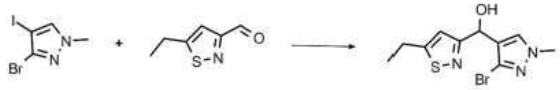
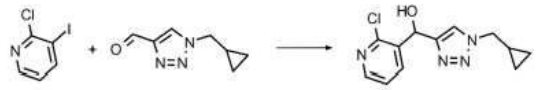
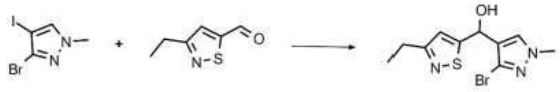
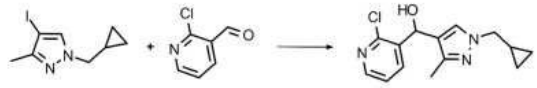
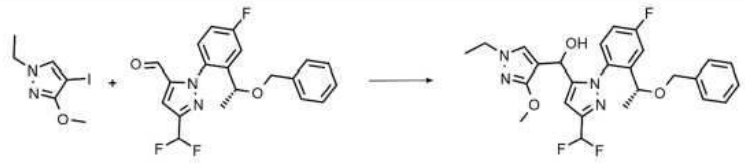
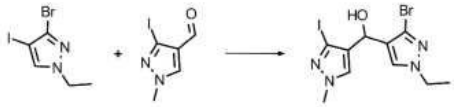
(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 411 [M+H]
(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(2-브로모피리딘-3-일)메탄올	
	m/z (ESI): 360 [M+H]
(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 299 [M+H]
5-[(다이브로모-1,3-티아졸-5-일)(하이드록시)메틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 377 [M+H]
(3-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 367 [M+H]
(5-브로모-1-사이클로뷰틸-1H-피라졸-4-일)(5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 437 [M+H]
에틸 5-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(하이드록시)메틸)아이소옥사졸-3-카복실레이트	
	m/z (ESI): 330 [M+H]

[0883]

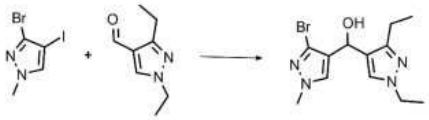
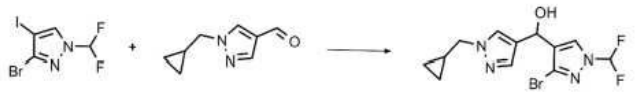
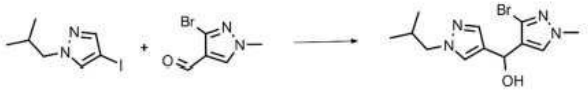
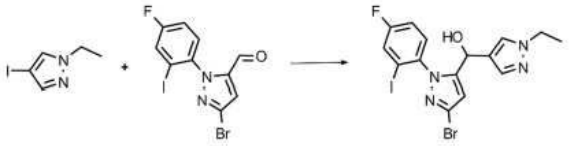
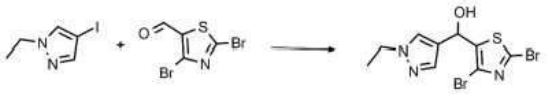
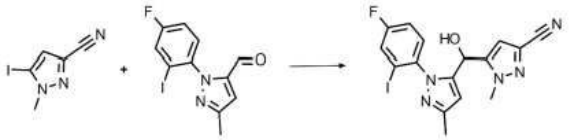
[0884]

(3-(벤질옥시)-5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 517 [M+H]
[5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일](5-클로로-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 485 [M+H]
(3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 441 [M+H]
(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(3-아이오도피리딘-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 408 [M+H]
(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-이미다졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 491 [M+H]
(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 299 [M+H]

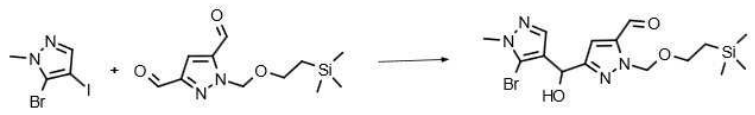
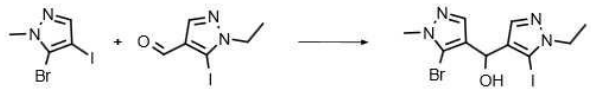
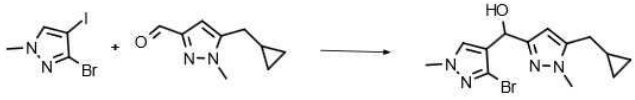
[0885]

(1-에틸-1H-피라졸-4-일)(3-아이오도-1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 347 [M+H]
(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(5-에틸-1,2-티아졸-3-일)메탄올	
	m/z (ESI): 302 [M+H]
(2-클로로피리딘-3-일)(1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 265 [M+H]
(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(3-에틸아이소티아졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 302 [M+H]
(2-클로로피리딘-3-일)(1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 278 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-3-메톡시-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 501 [M+H]
(3-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 411 [M+H]

[0886]

(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(1,3-다이에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 313 [M+H]
(3-브로모-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 347 [M+H]
(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(1-아이소뷰틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 313 [M+H]
(3-브로모-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 491 [M+H]
(다이브로모-1,3-티아졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 368 [M+H]
5-((1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)(하이드록시)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 438 [M+H]

[0887]

3-((5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(하이드록시)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 415 [M+H]
(5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(1-에틸-5-아이오도-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 411 [M+H]
(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(5-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올	
	m/z (ESI): 325 [M+H]

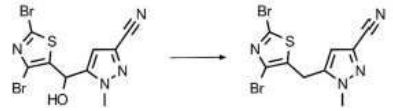
[0888] **5-브로모-4-((1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)아이소티아졸의 합성**

[0889] 

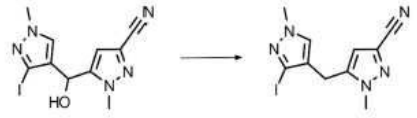
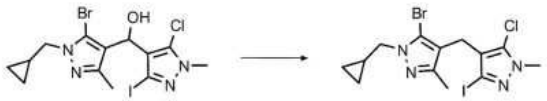
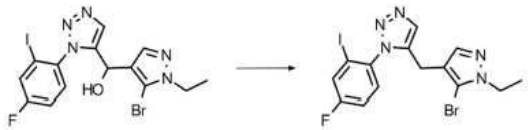
[0890] TFA(3㎖) 중 (5-브로모아이소티아졸-4-일)(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메탄올(60㎎, 0.20㎜ol)의 용액에 TES(193㎎, 1.60㎜ol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃까지 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 포화 aq. $NaHCO_3$로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 0→40% EA)에 의해 정제하여 5-브로모-4-((1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)아이소티아졸(50㎎, 88% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 273 $[M+H]^+$

[0891] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

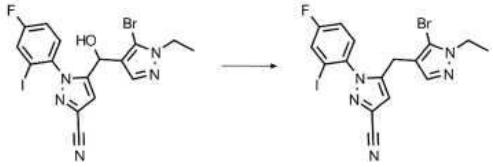
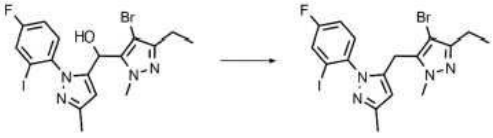
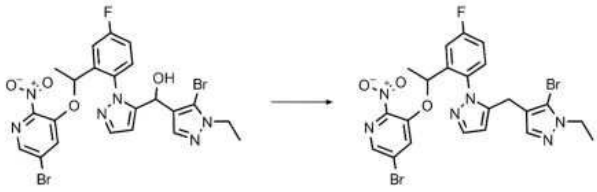
[0892]

4-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 343 [M+H]
3-브로모-4-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 283 [M+H]
5-[(다이브로모-1,3-티아졸-5-일)메틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 361 [M+H]
3-클로로-1-에틸-4-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 351 [M+H]
2,4-다이브로모-5-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티아졸	
	m/z (ESI): 364 [M+H]
5-브로모-1-에틸-4-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
1-에틸-4-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸	
	m/z (ESI): 318 [M+H]

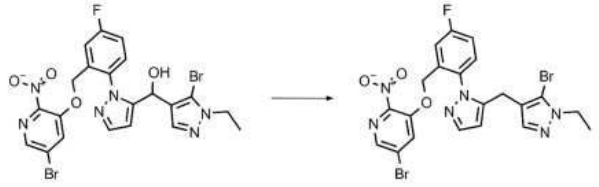
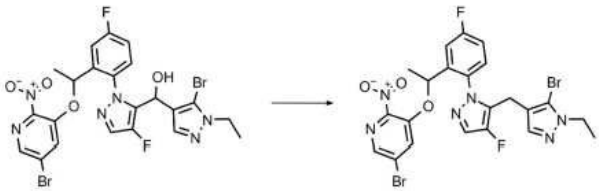
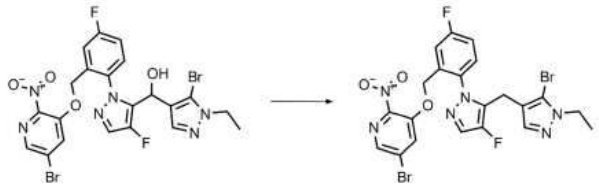
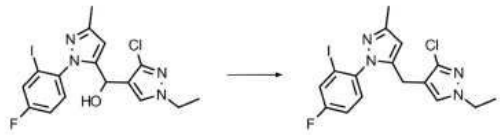
[0893]

5-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 328 [M+H]
3-아이오도-1-메틸-4-((1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 371 [M+H]
1-(사이클로프로필메틸)-4-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸	
	m/z (ESI): 344 [M+H]
5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-4-[(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 435 [M+H]
5-브로모-4-((5-클로로-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 469 [M+H]
5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸	
	m/z (ESI): 476 [M+H]

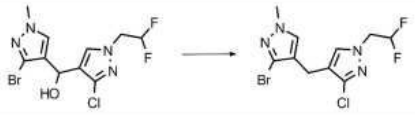
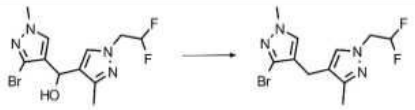
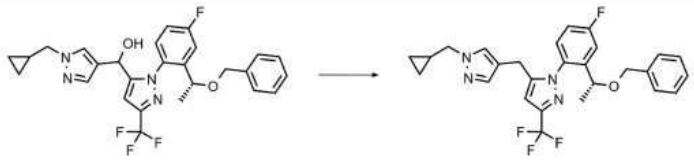
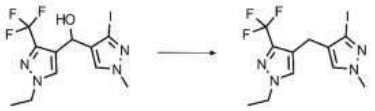
[0894]

5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 500 [M+H]
4-브로모-3-에틸-5-((1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 503 [M+H]
4-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-아이오도피리딘	
	m/z (ESI): 392 [M+H]
4-브로모-3-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘	
	m/z (ESI): 344 [M+H]
5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피리미딘-4-올	
	m/z (ESI): 283 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 593 [M+H]

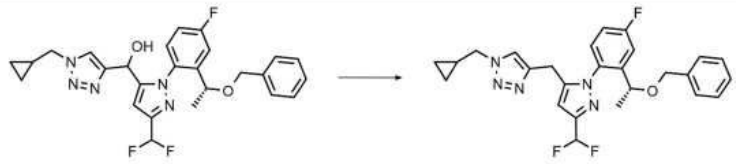
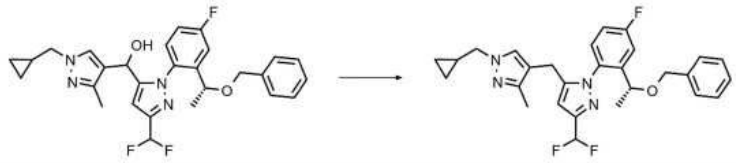
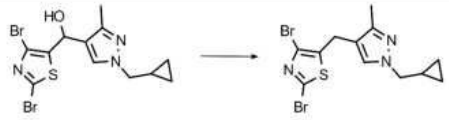
[0895]

5-브로모-3-((2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤질)옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 579 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 611 [M+H]
5-브로모-3-((2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤질)옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 597 [M+H]
2-클로로-3-((1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)-5-플루오로피리딘	
	m/z (ESI): 241 [M+H]
3-클로로-1-에틸-4-((1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 445 [M+H]

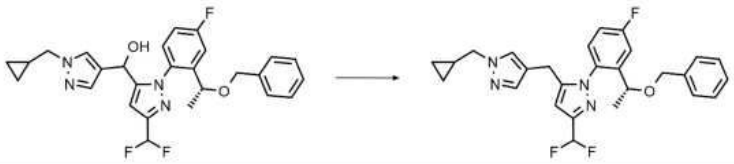
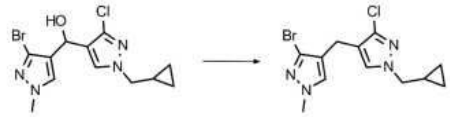
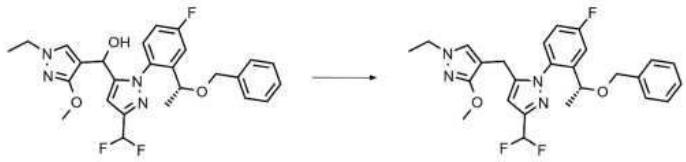
[0896]

4-[(다이브로모-1,3-티아졸-5-일)메틸]-1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸	
	m/z (ESI): 351 [M+H]
3-브로모-4-((3-클로로-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 339 [M+H]
4-[(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1-(2,2-다이플루오로에틸)-3-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 319 [M+H]
3-브로모-1-(다이플루오로메틸)-4-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 305 [M+H]
3-[(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-5-에틸-1,2-티아졸	
	m/z (ESI): 286 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 499 [M+H]
1-에틸-4-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 385 [M+H]

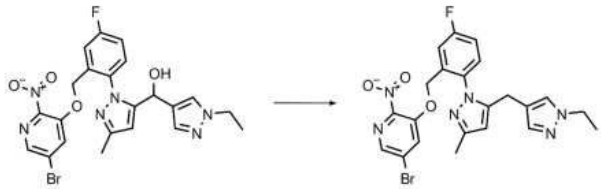
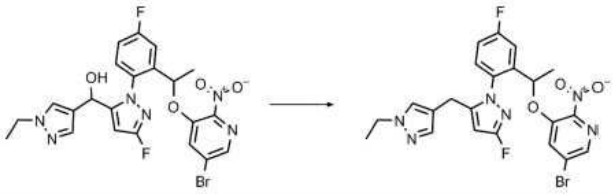
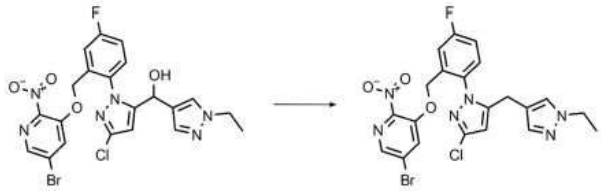
[0897]

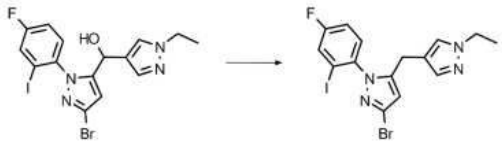
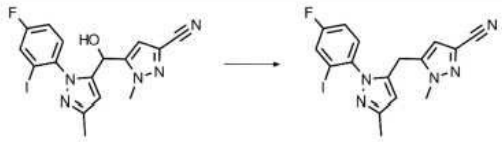
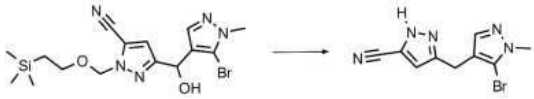
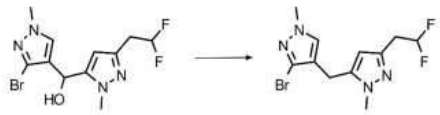
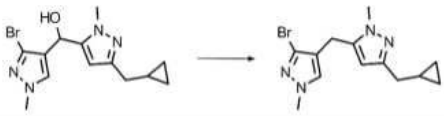
2-클로로-3-{[1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일]메틸}-5-플루오로피리딘	
	m/z (ESI): 267 [M+H]
1-(사이클로프로필메틸)-4-[(다이브로모-1,3-티아졸-5-일)메틸]-1H-1,2,3-트라이아졸	
	m/z (ESI): 377 [M+H]
2-클로로-3-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)피리딘	
	m/z (ESI): 249 [M+H]
(R)-4-((1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸	
	m/z (ESI): 482 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 495 [M+H]
2,4-다이브로모-5-{[1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]메틸}-1,3-티아졸	
	m/z (ESI): 390 [M+H]

[0898]

(R)-1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 481 [M+H]
3-브로모-4-{[3-클로로-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 329 [M+H]
2-클로로-3-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘	
	m/z (ESI): 262 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-(다이플루오로메틸)-5-((1-에틸-3-메톡시-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 485 [M+H]
2-클로로-3-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘	
	m/z (ESI): 248 [M+H]
3-브로모-4-{[1-에틸-3-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 311 [M+H]

[0899]

3-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-에틸아이소옥사졸	
	m/z (ESI): 270 [M+H]
4-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-에틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 294 [M+H]
5-브로모-3-((2-(5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤질)옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 515 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-플루오로-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 533 [M+H]
5-브로모-3-((2-(3-클로로-5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤질)옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 535 [M+H]

3-브로모-5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 475 [M+H]
2,4-다이브로모-5-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,3-티아졸	
	m/z (ESI): 352 [M+H]
5-((1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 422 [M+H]
3-((5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 266 [M+H]
3-브로모-4-((3-(2,2-다이플루오로에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 319 [M+H]
3-브로모-4-((3-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 309 [M+H]

[0900]

[0901] **4-브로모-5-((4-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-2-메틸티아졸의 합성**

[0902] 

[0903] DAST(5㎖) 중 1-((4-브로모-2-메틸티아졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-4-카브알데하이드(580㎎, 2.03㎜ol)의 용액을 30℃에서 12시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응물을 0℃에서 포화 aq. $NaHCO_3$(50㎖)로 퀀칭시키고, 이어서, EtOAc(15㎖)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 10→25% EtOAc)에 의해 정제하여 4-브로모-5-((4-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-2-메틸티아졸(426㎎, 68% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 308 $[M+H]^+$.

[0904] **3,5-다이플루오로-2-아이오도벤즈알데하이드의 합성**

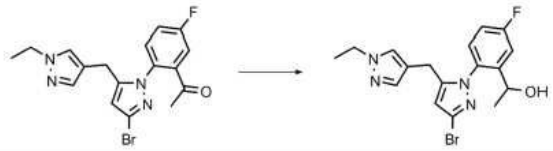
[0905] 

[0906] -78℃에서 THF(60㎖) 중 3,5-다이플루오로-2-아이오도-N-메톡시-N-메틸벤즈아마이드(8.00g, 24.5㎜ol)의 용액에 DIBAL-H(36.7㎖, 39.7㎜ol, 1.0M)를 N_2 분위기 하에 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물로 퀀칭시키고, 이어서, DCM(40㎖×2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로

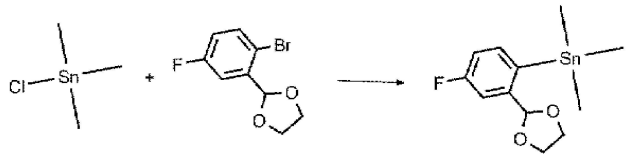
세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(MeOH 중 5% DCM)에 의해 정제하여 3,5-다이플루오로-2-아이오도벤즈알데하이드(6.0g, 92%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z 269 $[M+H]^+$.

[0907] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0908]

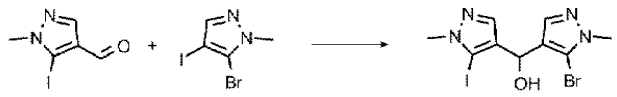
1-(2-(3-브로모-5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 393 [M+H]

[0909] [2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐]트라이메틸스탄난의 합성

[0910] 

[0911] THF(20㎖) 중 2-(2-브로모-5-플루오로페닐)-1,3-다이옥솔란(1.0g, 4.0mmol)의 혼합물에 n-BuLi(1.78㎖, 4.45mmol, 2.5M)를 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 염화트라이메틸주석(4.45㎖, 4.45mmol, THF 중 1.0M)을 혼합물에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl(50㎖)로 0℃에서 퀀칭시키고, EtOAc(50㎖×3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(20㎖×2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(PE 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 [2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐]트라이메틸스탄난(600mg, 수율: 44%)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 333 $[M+H]^+$.

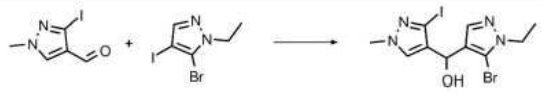
[0912] **(5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올의 합성**

[0913] 

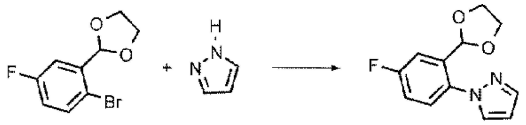
[0914] -70℃에서 THF(35㎖) 중 5-브로모-4-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(2.00g, 6.99mmol) 용액에 아이소프로필마그네슘 브로마이드(THF 중 1.0M, 13.9㎖, 13.9mmol)을 N_2 분위기 하에 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서, THF(15㎖) 중 5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드(2.14g, 9.09mmol)의 용액을 -70℃에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 얻어진 혼합물을 -70℃에서 다시 2시간 동안 교반한 후에 포화 NH_4Cl 용액(60㎖)으로 퀀칭시켰다. 혼합물을 DCM(2×100㎖)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 (5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올을 황색 오일(785mg, 수율: 29%)을 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 397 $[M+H]^+$.

[0915] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0916]

(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 411 [M+H]
3-((4-클로로피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 249 [M+H]

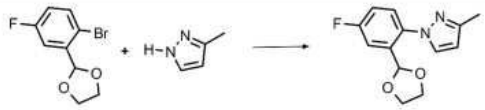
[0917] **1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸의 합성**

[0918] 

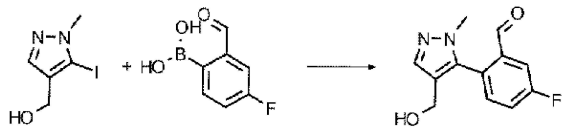
[0919] 1-메틸피롤리딘(50㎖) 중 2-(2-브로모-5-플루오로페닐)-1,3-다이옥솔란e (3.0g, 12.1mmol)의 용액에 산화구리(348mg, 2.43mmol)를 r.t.에서 첨가하고, 이어서, 1H-피라졸(868mg, 12.8mmol)을 첨가하였다. 120℃에서 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 포화 aq. NH_4Cl로 3회, 염수로 1회 세척하고 나서, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(PE:EA = 10:1 내지 1:1, V/V)에 의해 정제하여 1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸(2.0g, 70% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. TLC: R_f = 0.3 (PE/EA = 5:1), LC/MS ESI (m/z): 235 $[M+H]^+$.

[0920] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0921]

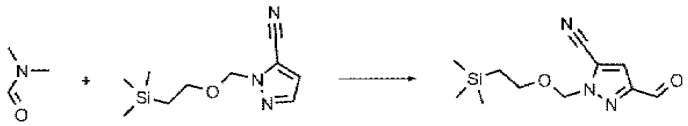
1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 249 [M+H]

[0922] **5-플루오로-2-(4-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)벤즈알데하이드의 합성**

[0923] 

[0924] 다이옥산(15㎖) 및 H_2O(5㎖) 중 (5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(1.6g, 6.7mmol)의 용액에 (4-플루오로-2-폼일페닐)보론산(1.69g, 10.1mmol), 탄산이나트륨(2.14g, 20.2mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(492mg, 0.670mmol)를 첨가하였다. 80℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 반응물을 물로 희석시키고 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/PE = 1/1)에 의해 정제하여 5-플루오로-2-[4-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]벤즈알데하이드(1.2g, 76% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 235 $[M+H]^+$.

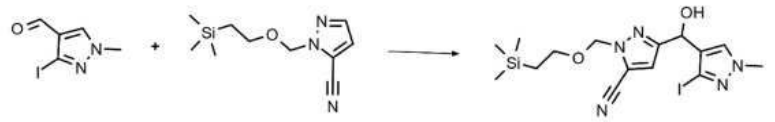
[0925] **3-폼일-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴의 합성**

[0926] 

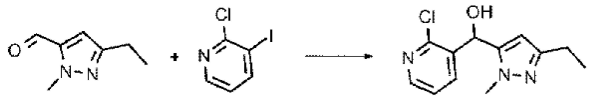
[0927] THF(50㎖) 중 1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴(5.40g, 24.2mmol)의 용액에 -16℃에서 질소 하에 LiTMP·$MgCl_2$(THF 중 1.0M, 36.3㎖, 36.3mmol)를 적가하였다. 얻어진 용액을 -16℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, N,N-다이메틸폼아마이드(3.7㎖, 48.4mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 염수의 첨가에 의해 퀀칭시키고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하고, 건조 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 0→5% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 3-폼일-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴(3.4g, 60%)을 갈색 액체로서 얻었다. LC/MS (ESI) m/z: 252 $[M+H]^+$.

[0928] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0929]

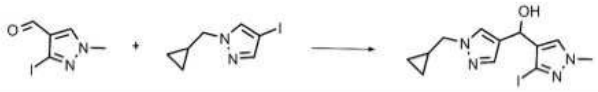
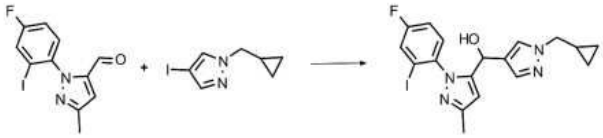
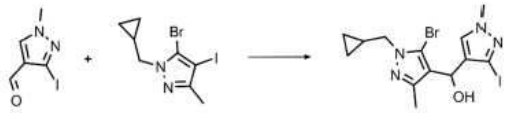
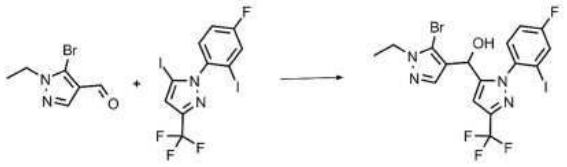
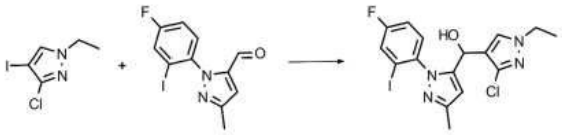
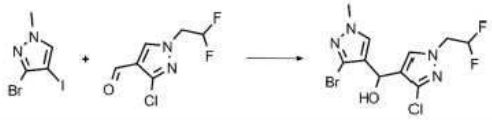
3-(하이드록시(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴	m/z (ESI): 460 [M+H]
	

[0930] **(2-클로로피리딘-3-일)(3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올의 합성**

[0931] 

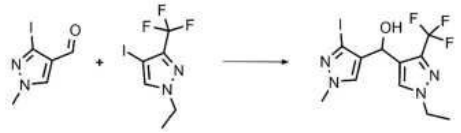
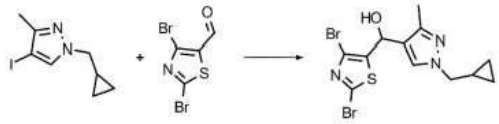
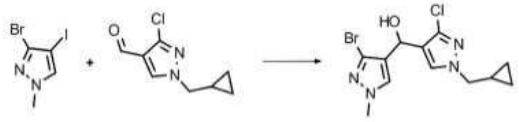
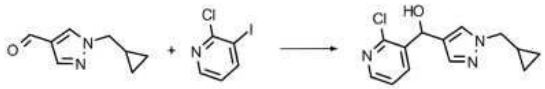
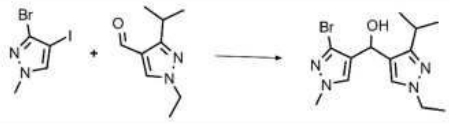
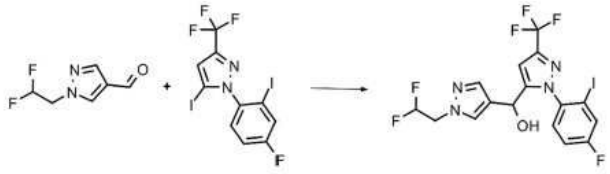
[0932] THF(17㎖) 중 2-클로로-3-아이오도피리딘(1.04g, 4.34mmol)의 용액에 아이소프로필마그네슘 브로마이드(5.21 mL, 3.43mmol)를 -5℃에서 첨가하였다. r.t.에서 0.5시간 동안 교반한 후에, 3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-카브알데하이드(600mg, 4.34mmol)를 첨가하였다. r.t.에서 0.5시간 동안 교반을 계속하였고, 이어서, 혼합물을 물(80㎖)에 붓고, EA(80㎖×3)로 추출하였다. 유기층을 포화 NaCl(60㎖×2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 (2-클로로피리딘-3-일)(3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올(850mg, 78%)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI): m/z = 252 $[M+H]^+$.

[0933] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

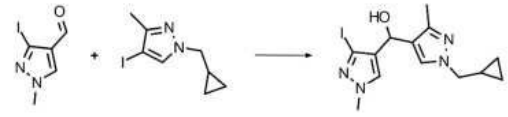
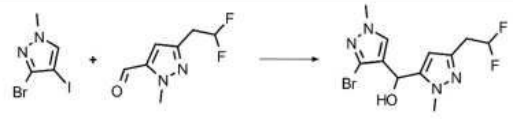
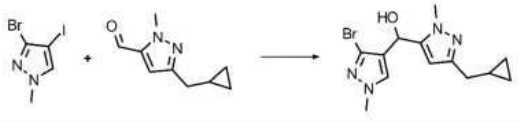
(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 359 [M+H]
(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 453 [M+H]
(5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 451 [M+H]
(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 559 [M+H]
(3-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 461 [M+H]
(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(3-클로로-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 355 [M+H]

[0934]

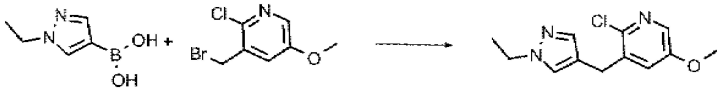
[0935]

(1-에틸-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 401 [M+H]
(1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)(2,4-다이브로모티아졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 408 [M+H]
(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)[3-클로로-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일]메탄올	
	m/z (ESI): 345 [M+H]
(2-클로로피리딘-3-일)(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 264 [M+H]
(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)[1-에틸-3-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]메탄올	
	m/z (ESI): 327 [M+H]
(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 517 [M+H]

[0936]

[1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일](3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 373 [M+H]
(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(3-(2,2-다이플루오로에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 335 [M+H]
(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(3-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 325 [M+H]

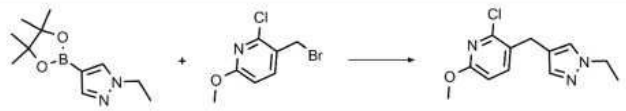
[0937] **2-클로로-3-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-메톡시피리딘의 합성**

[0938] 

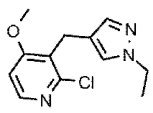
[0939] THF(2.5㎖) 및 H_2O(0.5㎖) 중 3-(브로모메틸)-2-클로로-5-메톡시피리딘(100㎎, 0.423㎜ol)의 용액에 (1-에틸-1H-피라졸-4-일)보론산(59㎎, 0.42㎜ol), K_3PO_4(269㎎, 1.27㎜ol) 및 1,1'-비스(다이-t-뷰틸포스피노)페로센 팔라듐 다이클로라이드(28㎎, 0.042㎜ol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서, 물(80㎖)에 붓고 나서, EA(80㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(60㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 10→50% EtOAc)에 의해 정제하여 2-클로로-3-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-5-메톡시피리딘(100㎎, 수율: 94%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 252 $[M+H]^+$.

[0940] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0941]

2-클로로-3-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-메톡시피리딘	
	m/z (ESI): 252 [M+H]

[0942] **2-클로로-3-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4-메톡시피리딘의 합성**

[0943] 

[0944] DCM(20㎖) 중 (2-클로로-4-메톡시피리딘-3-일)메탄올(447㎎, 2.58㎜ol)의 용액에 CBr_4(853㎎, 2.58㎜ol) 및 PPh_3(675㎎, 2.58㎜ol)을 -10℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -10℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 포화 aq. NH_4Cl로 퀀칭시키고, DCM(30㎖)으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 25%의 EA)에 의해 정제하여 3-(브로모메틸)-2-클로로-4-메톡시피리딘(350㎎, 수율: 58%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 236 $[M+H]^+$.

[0945] 물(1㎖) 및 THF(5㎖) 중 3-(브로모메틸)-2-클로로-4-메톡시피리딘(250㎎, 1.06㎜ol), 1-에틸-4-(테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(234㎎, 1.06㎜ol), K_3PO_4 (179㎎, 0.846㎜ol) 및 Pd(dppf)Cl_2(28㎎, 0.042㎜ol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 4시간 동안 95℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 EA(50㎖)로 희석시켰다. 이 용액을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→30%의 EtOAc)에 의해 정제하여 2-클로로-3-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4-메톡시피리딘(120㎎, 수율: 45%)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 252 $[M+H]^+$.

[0946] **4-브로모-5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)옥사졸의 합성**

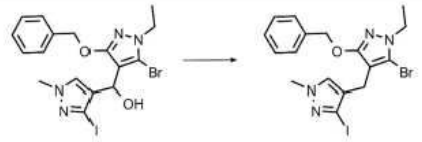
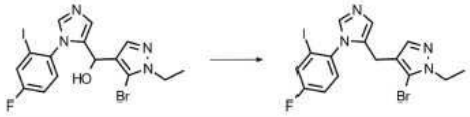
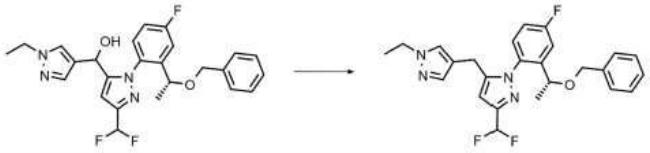
[0947] 

[0948] 트라이플루오로아세트산(12㎖) 중 (4-브로모옥사졸-5-일)(1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)메탄올(1.21g, 4.45㎜ol)의 용액에 트라이에틸실란(3.60㎖, 22.2㎜ol)을 첨가하고, r.t.에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 EA(20㎖)로 희석시키고, 포화 aq. $NaHCO_3$을 이용하여 pH 7로 염기화하였다. 층을 분리시키고, 수성상을 EA(3×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→40% EtOAc)에 의

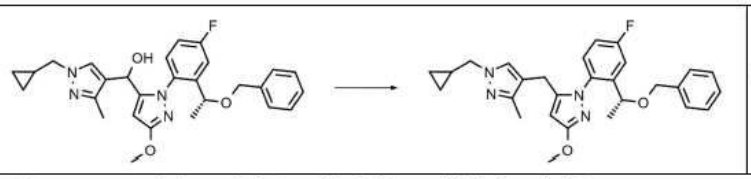
해 정제하여 4-브로모-5-((1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸)옥사졸(678㎎, 60% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 256 $[M+H]^+$.

[0949] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

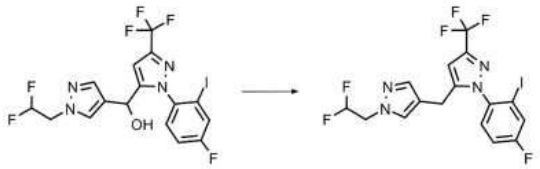
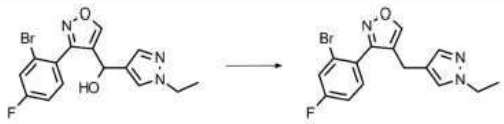
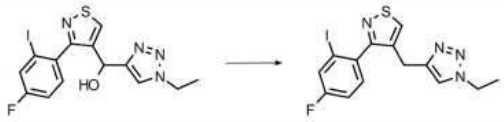
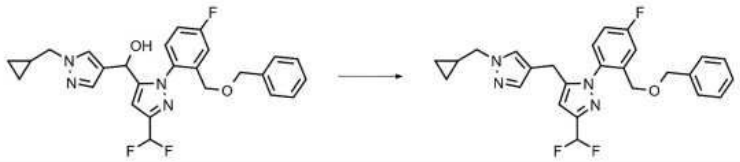
[0950]

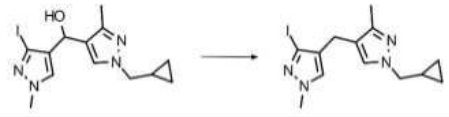
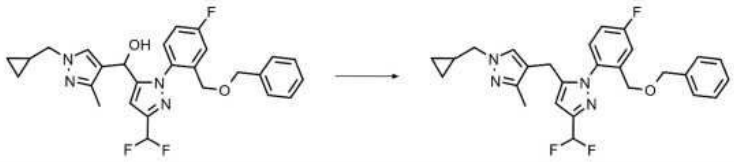
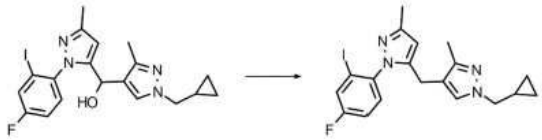
에틸 5-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아이소옥사졸-3-카복실레이트	
	m/z (ESI): 314 [M+H]
3-(벤질옥시)-5-브로모-1-에틸-4-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 501 [M+H]
5-브로모-1-에틸-4-((1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-이미다졸-5-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 475 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-(다이플루오로메틸)-5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 455 [M+H]
5-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(2,2-다이플루오로에틸)아이소옥사졸	
	m/z (ESI): 306 [M+H]
3-브로모-4-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 283 [M+H]
4-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-아이오도-1,5-다이메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 331 [M+H]

[0951]

(R)-1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메톡시-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 475 [M+H]
5-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-에틸아이소티아졸	
	m/z (ESI): 286 [M+H]
3-아이오도-1-메틸-4-((1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 345 [M+H]
3-브로모-1-에틸-4-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
3-브로모-4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-메톡시-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 299 [M+H]
3-브로모-1-(tert-뷰틸)-4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 311 [M+H]
3-브로모-4-((1-아이소뷰틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 297 [M+H]

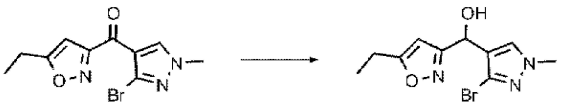
[0952]

3-브로모-1-메틸-4-({1-[(1-메틸사이클로프로필)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 309 [M+H]
2,4-다이브로모-5-{[1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}-1,3-티아졸	
	m/z (ESI): 372 [M+H]
5-((1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 501 [M+H]
3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아이소옥사졸	
	m/z (ESI): 350 [M+H]
1-에틸-4-{[3-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1,2-티아졸-4-일]메틸}-1H-1,2,3-트라이아졸	
	m/z (ESI): 415 [M+H]
1-(2-((벤질옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 467 [M+H]

1-(사이클로프로필메틸)-4-[(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 357 [M+H]
1-(2-((벤질옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 481 [M+H]
1-(사이클로프로필메틸)-4-((1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 451 [M+H]
2-클로로-3-[(3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]피리딘	
	m/z (ESI): 236 [M+H]
3-브로모-4-((5-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 309 [M+H]

[0953]

[0954] **(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(5-에틸아이소옥사졸-3-일)메탄올의 합성**

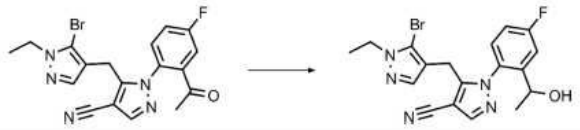
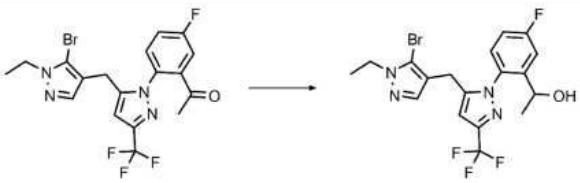
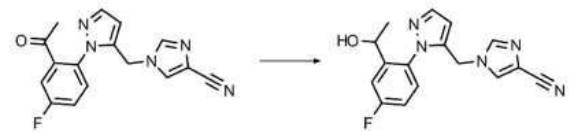
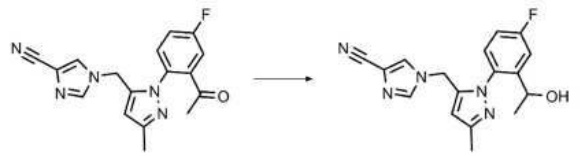
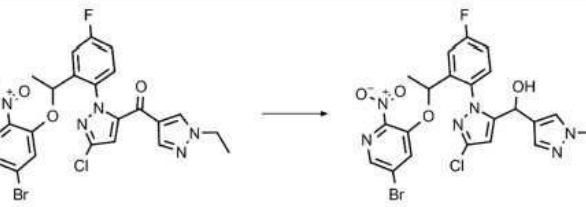


[0955]

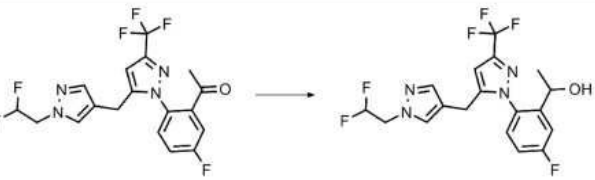
[0956] 메탄올(10㎖) 중 3-(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-카보닐)-5-에틸-1,2-옥사졸(400㎎, 1.41㎜ol)의 교반 용액에 $NaBH_4$(65㎎, 1.9㎜ol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 농축건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 1:1, V/V)에 의해 정제하여 (3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(5-에틸-1,2-옥사졸-3-일)메탄올(360㎎, 85% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 286.0 $[M+H]^+$.

[0957] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0958]

5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 418 [M+H]
1-(2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 461 [M+H]
1-({1-[4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐]-1H-피라졸-5-일}메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 312 [M+H]
1-({1-[4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐]-3-메틸-1H-피라졸-5-일}메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 326 [M+H]
(1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 565 [M+H]

[0959]

1-(2-(5-((1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 419 [M+H]

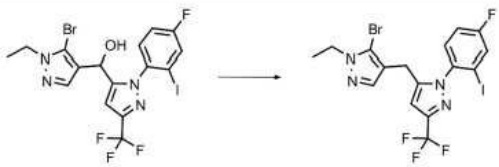
[0960] **5-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-에틸아이소옥사졸의 합성**

[0961] 

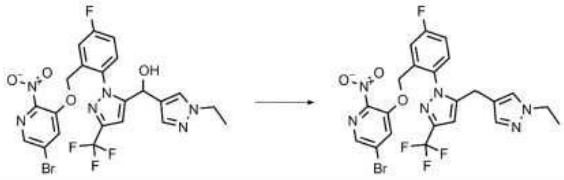
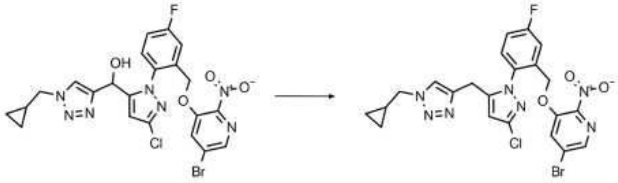
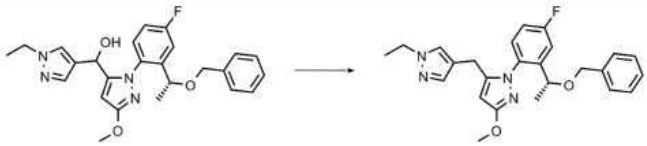
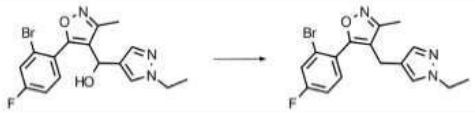
[0962] 다이클로로메탄(8㎖) 중 (3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(3-에틸아이소옥사졸-5-일)메탄올(900㎎, 3.15㎜ol)의 용액에 트라이에틸실란(4.06㎖, 25.2㎜ol) 및 트라이플루오로아세트산(2.34㎖, 31.5㎜ol)을 0℃에서 첨가하였다.

혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 물 및 EA로 처리하였다. 유기층을 분리시키고, 진공 하에 농축시켜 5-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-에틸아이소옥사졸을 갈색 오일(680mg, 수율: 80%)로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 270 $[M+H]^+$.

[0963] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

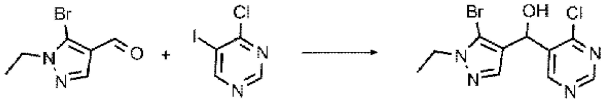
5-브로모-1-에틸-4-((5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
2-브로모-3-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘	
	m/z (ESI): 344 [M+H]
5-브로모-4-((5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 381 [M+H]
5-브로모-1-사이클로뷰틸-4-((5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 421 [M+H]
5-클로로-4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 351 [M+H]
5-브로모-1-에틸-4-((1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 543 [M+H]
3-브로모-4-{[1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}-1-에틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 309 [M+H]

[0964]

3-브로모-4-((1,3-다이에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 297 [M+H]
5-브로모-3-(2-(5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤질옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 569 [M+H]
5-브로모-3-{[2-(3-클로로-5-{[1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일]메틸}-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐]메톡시}-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 562 [M+H]
1-{2-[(1R)-1-(벤질옥시)에틸]-4-플루오로페닐}-5-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-메톡시-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 435 [M+H]
5-(2-브로모-4-플루오로페닐)-4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸아이소옥사졸	
	m/z (ESI): 364 [M+H]
5-브로모-4-((1-에틸-5-아이오도-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 395 [M+H]

[0965]

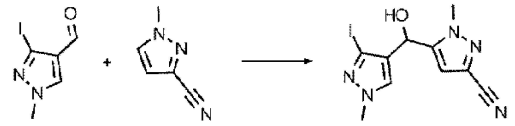
[0966] **(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올의 합성**



[0967]

[0968] -78℃에서 THF(50㎖) 중 4-클로로-5-아이오도피리미딘(2.60g, 10.8mmol)의 용액에 n-BuLi(THF 중 2.5M, 8.65㎖, 21.6mmol)를 N_2 분위기 하에 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반하고, 이어서, THF(10㎖) 중 5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드(1.98g, 9.73mmol)의 용액을 -78℃에서 적가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 aq. NH_4Cl로 퀀칭시키고, 이어서, EA(100㎖×2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 (5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올을 황색 오일(1.4g, 수율: 41%)로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 317 $[M+H]^+$.

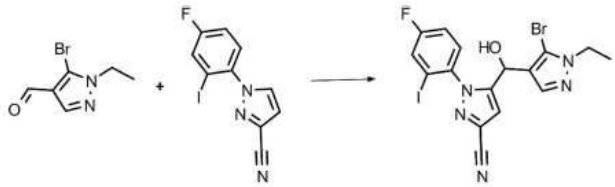
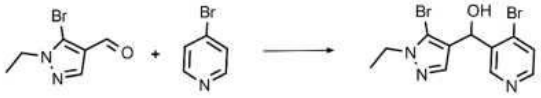
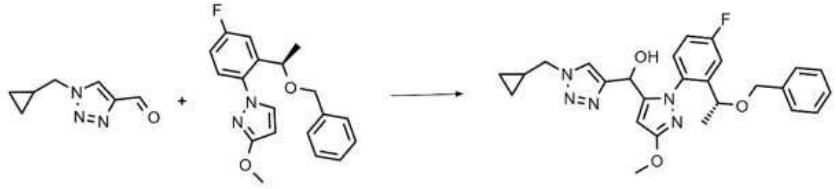
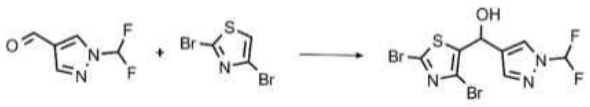
[0969] **5-(하이드록시(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴의 합성**



[0970]

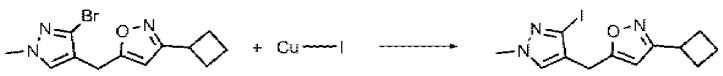
[0971] THF(20㎖) 중 1-메틸-1*H*-피라졸-3-카보나이트릴(600㎎, 5.60㎜ol)의 용액에 리튬 다이아이소프로필아마이드(4.20㎖, 8.40㎜ol, THF 중 2.0M)를 -78℃에서 1시간 동안 적가하였다. 1시간 후에, THF(15㎖) 중 3-아이오도-1-메틸-1*H*-피라졸-4-카브알데하이드(1.98g, 8.40㎜ol)의 용액을 적가하고, 얻어진 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 aq. NH_4Cl(20㎖)을 첨가함으로써 퀀칭시키고, 이어서, EA(3×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM 중 MeOH에 의한 플래시 크로마토그래피(0→5%, V/V)에 의해 정제하여 5-(하이드록시(3-아이오도-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1*H*-피라졸-3-카보나이트릴(0.94g, 82%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 344 $[M+H]^+$.

[0972] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(하이드록시)메틸)-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 516 [M+H]
(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(4-브로모피리딘-3-일)메탄올	
	m/z (ESI): 360 [M+H]
(1-(2-((1R)-1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-메톡시-1H-피라졸-5-일)(1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 478 [M+H]
(다이브로모-1,3-티아졸-5-일)[1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]메탄올	
	m/z (ESI): 388 [M+H]

[0973]

[0974] **3-사이클로뷰틸-5-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아이소옥사졸의 합성**



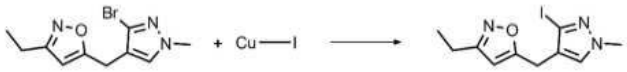
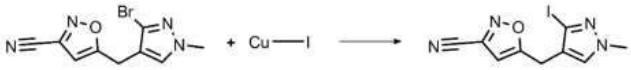
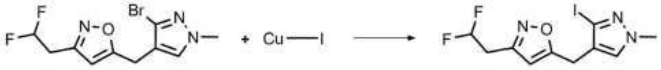
[0975]

[0976] 다이옥산(5.0㎖) 중 5-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-사이클로뷰틸아이소옥사졸(230㎎, 0.78㎜ol), 메틸[2-(메틸아미노)에틸]아민(30㎎, 0.39㎜ol) 및 CuI(40㎎, 0.21㎜ol), KI (1.29g, 7.79㎜ol)의 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고 EA(50㎖×3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 2회 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→

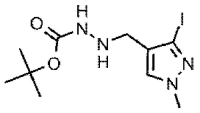
50% EA)에 의해 정제하여 3-사이클로뷰틸-5-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아이소옥사졸(220mg, 78% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS(ESI): 344 $[M+H]^+$.

[0977] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[0978]

3-에틸-5-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아이소옥사졸	
	m/z (ESI): 318 [M+H]
5-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아이소옥사졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 315 [M+H]
3-(2,2-다이플루오로에틸)-5-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아이소옥사졸	
	m/z (ESI): 354 [M+H]

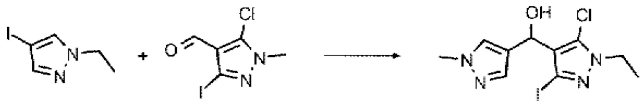
[0979] **tert-뷰틸 2-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)하이드라진-1-카복실레이트의 합성**

[0980] 

[0981] MeOH(20mℓ) 중 3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드(4.70g, 19.9mmol) 및 tert-뷰틸 카바자이트(2.63g, 19.9mmol)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조질의 tert-뷰틸 (E)-2-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸렌)하이드라진-1-카복실레이트(6.80g, 98% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 351 $[M+H]^+$.

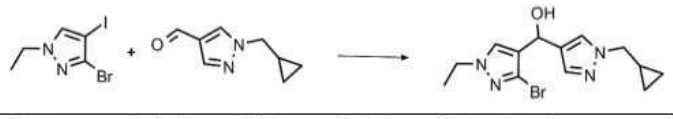
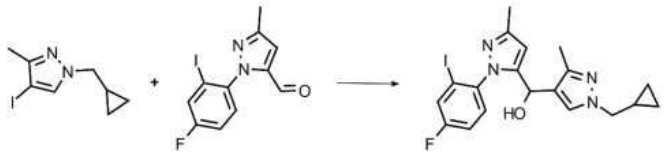
[0982] AcOH(20mℓ) 중 tert-뷰틸 (E)-2-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸렌)하이드라진-1-카복실레이트(6.80g, 19.4mmol)의 용액에 $NaBH_3CN$(1.22g, 19.4mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 25℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(20mℓ) 중에 용해시키고, 포화 Na_2CO_3(20mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 10→30% EA)에 의해 정제하여 tert-뷰틸 2-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)하이드라진-1-카복실레이트(5.00g, 73% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI(m/z): 353 $[M+H]^+$.

[0983] **5-클로로-3-아이오도-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올의 합성**

[0984] 

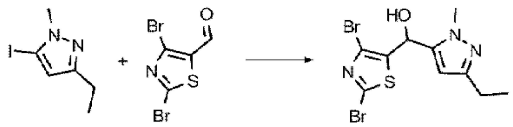
[0985] 아이소로필마그네슘 클로라이드-리튬 클로라이드 복합체(1.88mℓ, 2.45mmol, THF 중 1.3M)를 0℃에서 N_2 하에 THF(4mℓ) 중 1-에틸-4-아이오도-1H-피라졸(502mg, 2.26mmol) 용액을 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서, THF(1mℓ) 중 5-클로로-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드(510mg, 1.89mmol)를 혼합물에 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 r.t.까지 가온시키고, 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100mℓ)에 붓고, 이어서, EA(100mℓ×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 1→10% EA)에 의해 정제하여 5-클로로-3-아이오도-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(420mg, 61%)을 황색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI) m/z: 367 $[M+H]^+$.

[0986] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

(3-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)[1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일]메탄올	
	m/z (ESI): 325 [M+H]
(1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 467 [M+H]

[0987]

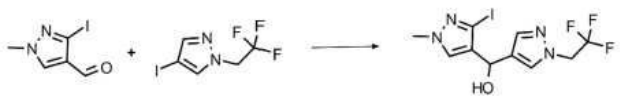
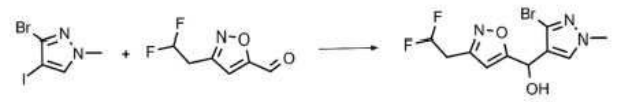
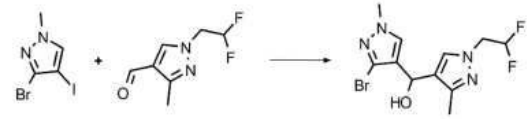
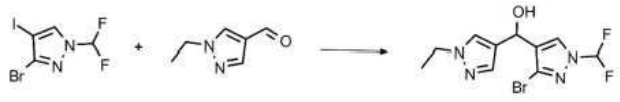
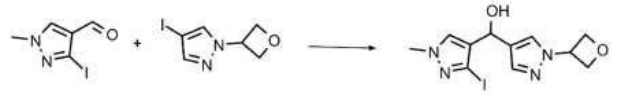
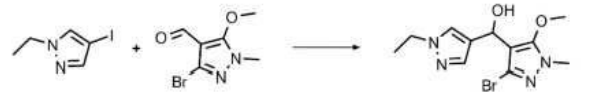
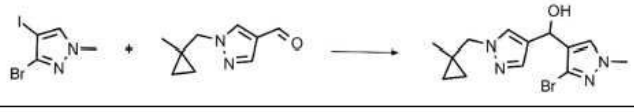
[0988] **(2,4-다이브로모티아졸-5-일)(3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올의 합성**



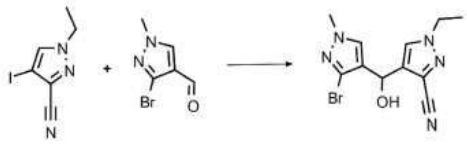
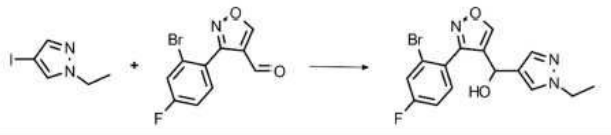
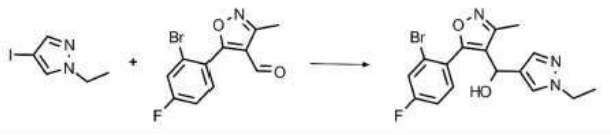
[0989]

[0990] THF(20㎖) 중 3-에틸-5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(1.40g, 5.93mmol)의 교반 용액에 0℃에서 N_2 하에 i-PrMgCl·LiCl(4.6㎖, THF 중 1.3M, 5.93mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후에, THF(5㎖) 중 2,4-다이브로모티아졸-5-카브알데하이드(1.77g, 6.52mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, LCMS는 반응이 완료되었다는 것을 나타냈다. 반응물을 포화 NH_4Cl(15㎖)로 퀀칭시키고, EtOAc(10㎖)로 추출하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 1:1)에 의해 정제하여 (2,4-다이브로모티아졸-5-일)(3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올(1.10g, 49% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z):379.9 $[M+H]^+$.

[0991] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

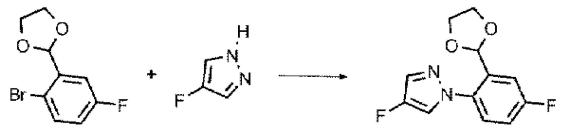
(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 387 [M+H]
(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(3-(2,2-다이플루오로에틸)아이소옥사졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 322 [M+H]
(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)[1-(2,2-다이플루오로에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]메탄올	
	m/z (ESI): 335 [M+H]
[3-브로모-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일](1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 321 [M+H]
(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 361 [M+H]
(3-브로모-5-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 315 [M+H]
(3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)({1-[(1-메틸사이클로프로필)메틸]-1H-피라졸-4-일})메탄올	
	m/z (ESI): 325 [M+H]

[0992]

4-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(하이드록시)메틸)-1-에틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 310 [M+H]
[3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-4-일](1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 366 [M+H]
(5-(2-브로모-4-플루오로페닐)-3-메틸아이소옥사졸-4-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 380 [M+H]

[0993]

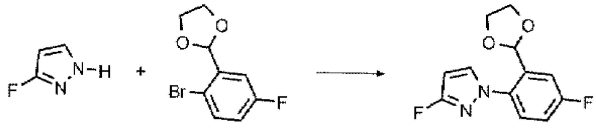
[0994] **1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-4-플루오로-1H-피라졸의 합성**



[0995]

[0996] r.t.에서 DMF(20㎖) 중 2-(2-브로모-5-플루오로페닐)-1,3-다이옥솔란e (4.62g, 18.7mmol)의 용액에 4-플루오로-1H-피라졸(1.77g, 20.6mmol), 탄산세슘(9.14g, 28.1mmol), CuI(0.71g, 3.7mmol) 및 L-프롤린(0.43g, 3.4mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 3회 동안 탈기시키고, 120℃에서 밤새 교반하였다. r.t.까지 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 포화 aq. NH_4Cl(50㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×50㎖)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 추출물을 포화 aq. NH_4Cl(3×30㎖) 및 염수(30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 0→10% EtOAc)에 의해 정제하여 1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-4-플루오로-1H-피라졸을 갈색 오일(2.62g, 수율: 56%)로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 253 $[M+H]^+$.

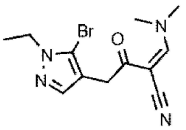
[0997] **1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1H-피라졸의 합성**



[0998]

[0999] 1-메틸-2-피롤리딘온(5㎖) 중 2-(2-브로모-5-플루오로페닐)-1,3-다이옥솔란(1.37g, 5.54mmol)의 용액에 3-플루오로-1H-피라졸(0.53g, 6.1mmol), 탄산세슘(2.71g, 8.32mmol) 및 산화제일구리(0.16g, 1.1mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 r.t.까지 냉각시키고, EA(5㎖)로 희석시키고, 포화 aq. NH_4Cl 용액(5㎖)으로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 수성상을 EA(3×5㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 aq. NH_4Cl(5㎖) 및 염수(5㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→10% EA)에 의해 정제하여 1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1*H*-피라졸(486mg, 35%)을 밝은 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 253 $[M+H]^+$.

[1000] **(Z)-4-(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-((다이메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부탄나이트릴의 합성**



[1001]

[1002] 2-(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)아세토나이트릴(4.50g, 21.0mmol) 및 MeOH(50㎖)의 혼합물에 진한 H_2SO_4(10㎖)를 25℃에서 적가하였다. 80℃에서 16시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 0℃에서 포화 $NaHCO_3$에 의해 pH 8까지 서서히 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 H_2O 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→20% EA)에 의해 정제하여 메틸 2-(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)아세테이트(3.3g, 수율: 64%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 247 $[M+H]^+$

[1003] 건조 THF(50㎖) 중 포타슘 2-메틸부탄-2-올레이트(10.0㎖, 20.0mmol, THF 중 2M)의 용액에 0℃에서 아세토나이트릴(822mg, 20.0mmol) 및 메틸 2-(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)아세테이트(3.30g, 13.4mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 수집하고 헥산으로 린스하였다. 필터 케이크를 물에 용해시키고, aq. HCl(1N)을 이용해서 pH 3까지 조절하였다. 이어서, 얻어진 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 H_2O 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소부탄나

이트릴(1.9g, 수율: 56%)을 갈색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 256 $[M+H]^+$

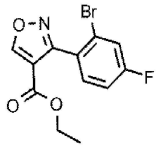
[1004] THF(20㎖) 중 4-(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소부탄나이트릴(1.6g, 6.3mmol)의 용액에 DMF-DMA(1.50g, 12.5mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, H_2O 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (Z)-4-(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-((다이메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부탄나이트릴(1.1g, 수율: 56%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 311 $[M+H]^+$.

[1005] **3-((2-클로로피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴의 합성**

[1006] 

[1007] n-BuOH(20㎖) 중 4-브로모-3-[(2-클로로피리딘-3-일)메틸]-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴(270mg, 0.87mmol), PPh_3(46mg, 0.17mmol), K_2CO_3(240mg, 1.73mmol) 및 $Pd(OAc)_2$(20mg, 0.087mmol)의 혼합물을 80℃에서 N_2 하에 밤새 교반하였다. r.t.까지 냉각시킨 후에, 혼합물을 여과시키고 여과액을 농축시켰다. 잔사를 물로 처리하고, EA(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EA=5 :1)에 의해 정제하여 3-((2-클로로피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴(70mg, 31%)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 233 $[M+H]^+$.

[1008] **에틸 3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-4-카복실레이트의 합성**

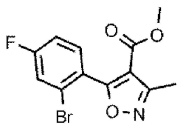
[1009] 

[1010] EtOH (120㎖) 및 물(120㎖) 중 2-브로모-4-플루오로벤즈알데하이드(5.9㎖, 49mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(10.0g, 145mmol)의 용액에 수산화나트륨(4.40g, 110mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1*N* HCl을 이용하여 pH 5까지 산성화시키고, 이어서, 농축시켜 EtOH를 제거하였다. 잔사를 EtOAc(120㎖) 중에 용해시키고, 염수(120㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EA = 5:1)에 의해 정제하여 N-[(2-브로모-4-플루오로페닐)메틸리덴]하이드록실아민(10.74g, 100% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 218 $[M+H]^+$.

[1011] N,N-다이메틸폼아마이드(50㎖) 중 N-[(2-브로모-4-플루오로페닐)메틸리덴]하이드록실아민(10.74g, 49.25mmol)의 용액에 NCS(8.55g, 64.0mmol)를 0℃에서 첨가하였다. r.t.에서 2시간 동안 교반한 후에, 반응물을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(50㎖)로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$(50㎖) 및 염수(50㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 조질의 (Z)-2-브로모-4-플루오로-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드(12.44g, 100% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 252 $[M+H]^+$.

[1012] 톨루엔(50㎖) 중 2-브로모-4-플루오로-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드(5.0g, 20mmol) 및 에틸 프로프-2-이노에이트(1.94g, 19.8mmol)의 용액에 TEA(6.00g, 59.4mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였고, 이어서, 반응물을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(50㎖)로 희석시키고, 염수(50㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키소, 여과 후, 농축건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 5:1)에 의해 정제하여 에틸 3-(2-브로모-4-플루오로페닐)아이소옥사졸-4-카복실레이트(위치이성질체를 둘 다 포함하는 혼합물로서, 4.62g, 74% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 314 $[M+H]^+$.

[1013] **메틸 5-(2-브로모-4-플루오로페닐)-3-메틸-1,2-옥사졸-4-카복실레이트의 합성**



[1014]

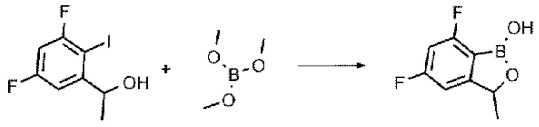
[1015] MeOH(20㎖) 중 메틸 3-옥소부타노에이트(20.0g, 172mmol)의 교반 용액에 메탄아민(17.4g, 224mmol, 수 중 40%)을 첨가하였다. 반응물을 r.t.에서 밤새 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 조질의 메틸 (2E)-3-(메틸아미노)부트-2-엔오에이트(18.0g, 81% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 130 $[M+H]^+$.

[1016] $SOCl_2$(10㎖) 중 2-브로모-4-플루오로벤조산(2.0g, 9.1mmol)의 용액에 DMF(0.07㎖)를 0℃에서 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응물을 r.t.까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조질의 2-브로모-4-플루오로벤조일 클로라이드(2.0g, 92% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다.

[1017] THF(10㎖) 중 메틸 (2E)-3-(메틸아미노)부트-2-엔오에이트(1.0g, 7.7mmol)의 용액에 피리딘(0.94㎖, 12mmol) 및 2-브로모-4-플루오로벤조일 클로라이드(1.80g, 7.74mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 20℃에서 교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→30% EA)에 의해 정제하여 메틸 (3E)-2-(2-브로모-4-플루오로벤조일)-3-(메틸이미노)부타노에이트(0.40g, 16% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 330 $[M+H]^+$.

[1018] AcOH(5㎖) 중 메틸 (3E)-2-(2-브로모-4-플루오로벤조일)-3-(메틸이미노)부타노에이트(400mg, 1.21mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(126mg, 1.82mmol)의 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 r.t.까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→20% EA)에 의해 정제하여 메틸 5-(2-브로모-4-플루오로페닐)-3-메틸-1,2-옥사졸-4-카복실레이트(300mg, 79% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 314 $[M+H]^+$.

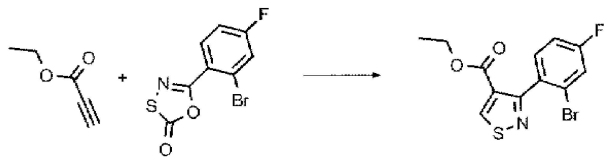
[1019] **5,7-다이플루오로-3-메틸벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올의 합성**



[1020]

[1021] -40℃에서 THF(30㎖) 중 1-(3,5-다이플루오로-2-아이오도페닐)에탄-1-올(1.00g, 3.52mmol)의 용액에 i-PrMgBr(6.8㎖, 6.8mmol, 1M)을 N_2 분위기 하에 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 -10℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서, 트라이메틸보레이트(THF 중 1.0M, 8.8㎖, 8.8mmol) 용액을 -10℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물로 퀀칭시키고, 이어서, EA(100㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EA = 2:1)에 의해 정제하여 5,7-다이플루오로-3-메틸-1,3-다이하이드로-2,1-벤족사보롤-1-올(700mg, 95%)을 무색 오일로서. LC-MS (ESI): m/z 185 $[M+H]^+$.

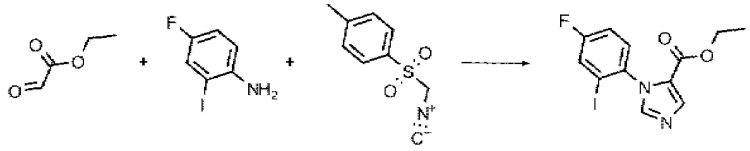
[1022] **에틸 3-(2-브로모-4-플루오로페닐)아이소티아졸-4-카복실레이트의 합성**



[1023]

[1024] 에틸 프로프-2-이노에이트(3.48g, 35.5mmol)를 r.t에서 톨루엔(50㎖) 중 5-(2-브로모-4-플루오로페닐)-2H-1,3,4-옥사티아졸-2-온(4.90g, 17.8mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 16시간 동안 120℃에서, 진공 하에 농축시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→30% EA)에 의해 정제하여 에틸 3-(2-브로모-4-플루오로페닐)아이소티아졸-4-카복실레이트(1.7g, 29% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 330 $[M+H]^+$.

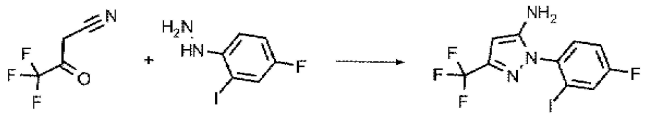
[1025] **에틸 1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-이미다졸-5-카복실레이트의 합성**



[1026]

[1027] MeOH (100㎖) 중 4-플루오로-2-아이오도아닐린(10.00g, 42.19mmol)의 용액에 에틸 2-옥소아세테이트(10.01㎖, 50.63mmol, 톨루엔 중 50%)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 환류에서 3.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 무수 에탄올(100㎖) 중에 용해시키고, 1-아이소사이아노메탄설폰일-4-메틸벤젠(12.35g, 63.28mmol) 및 K_2CO_3(11.66g, 84.38mmol)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 65℃까지 가열하고, 4시간 동안 교반하고, 이어서, r.t.까지 냉각시키고, 물 및 EtOAc에 부었다. 유기층을 분리시키고, 감압 하에 농축시켰다, 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→30% EtOAc)에 의해 정제하여 에틸 1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-이미다졸-5-카복실레이트(11g, 72% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ES+): m/z =361 $[M+H]^+$.

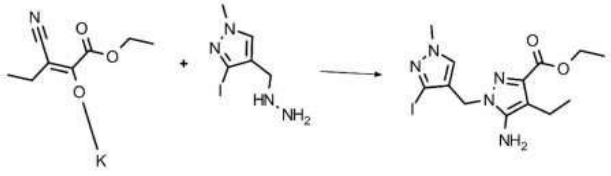
[1028] **1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-아민의 합성**



[1029]

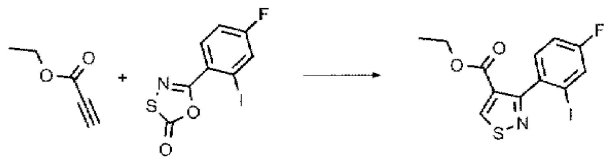
[1030] EtOH(100㎖) 중 4,4,4-트라이플루오로-3-옥소부탄나이트릴(4.00g, 29.2mmol) 및 (4-플루오로-2-아이오도페닐)하이드라진 하이드로클로라이드(10.1g, 35.0mmol)의 용액에 진한 HCl(10㎖)을 25℃에서 적가하였다. 80℃에서 16시간 동안 교반한 후에, $NaHCO_3$를 이용해서 반응물을 pH 8까지 중화시키고, 이어서, EtOAc로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, PE/EA(0→17%)로 용리시켜 1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-아민(5g, 38% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 372 $[M+H]^+$.

[1031] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

에틸 5-아미노-4-에틸-1-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복실레이트	
	m/z (ESI): 404 [M+H]

[1032]

[1033] **에틸 3-(4-플루오로-2-아이오도페닐)아이소티아졸-4-카복실레이트의 합성**

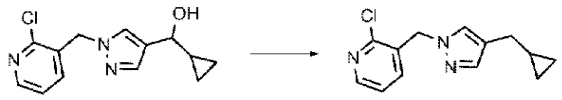


[1034]

[1035] 톨루엔(30㎖) 중 5-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-2H-1,3,4-옥사티아졸-2-온(2.80g, 8.66mmol)의 용액에 에틸 프로프-2-이노에이트(1.76㎖, 17.3mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 밀봉관에서 16시간 동안 120℃에서 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(EA/PE = 1/5)에 의해 정제하여 에틸 3-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1,2-티아졸-4-카복실레이트(650mg, 20%)를 무색 오일로서 제공하였다.

LC/MS (ESI): m/z = 378 $[M+H]^+$.

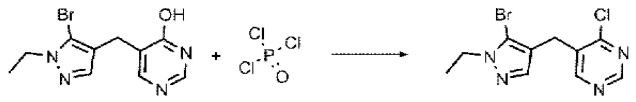
[1036] **2-클로로-3-((4-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)피리딘의 합성**



[1037]

[1038] TFA(2㎖) 중 (1-((2-클로로피리딘-3-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)(사이클로프로필)메탄올(400㎎, 1.5㎜ol)의 용액에 트라이에틸실란(2.4㎖, 15.1㎜ol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 r.t.까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 포화 aq. $NaHCO_3$ 용액으로 pH 7까지 염기화시키고, DCM(2×10㎖)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE : EtOAc = 1:1, V/V)에 의해 정제하여 2-클로로-3-((4-(사이클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-1-일)메틸)피리딘(250㎎, 67%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 248 $[M+H]^+$.

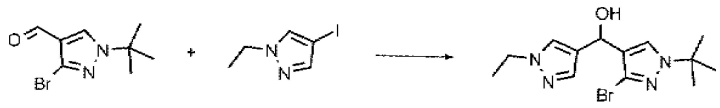
[1039] **5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4-클로로피리미딘의 합성**



[1040]

[1041] 0℃에서 MeCN(30㎖) 중 5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피리미딘-4-올(970㎎, 3.43㎜ol)의 용액에 $POCl_3$(1.58g, 10.3㎜ol)를 N_2 분위기 하에 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$으로 퀀칭시키고, DCM(100㎖×2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4-클로로피리미딘을 황색 고체(587㎎, 수율: 57%)로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 301 $[M+H]^+$.

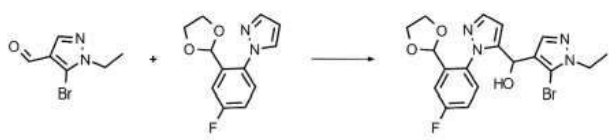
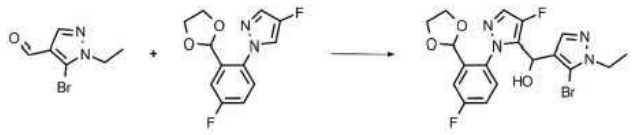
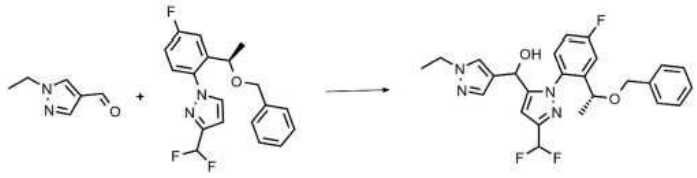
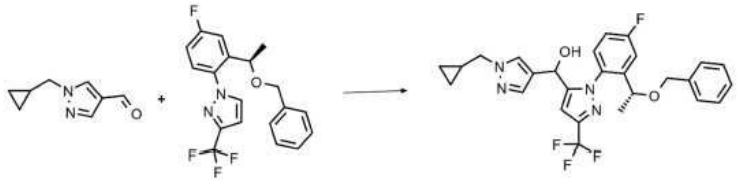
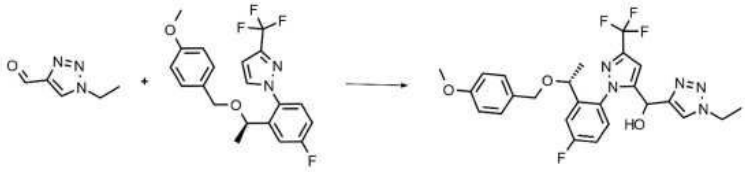
[1042] **(3-브로모-1-(tert-뷰틸)-1H-피라졸-4-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올의 합성**



[1043]

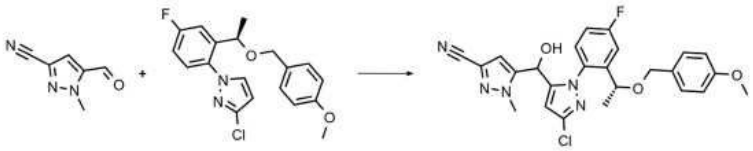
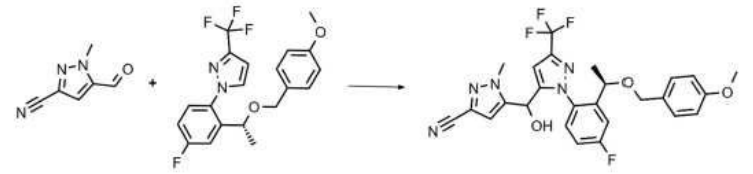
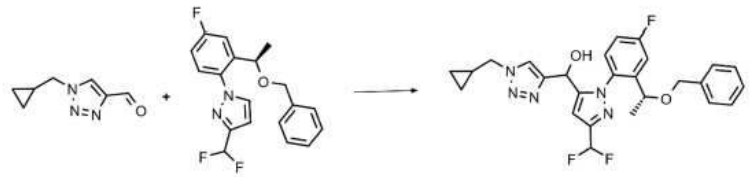
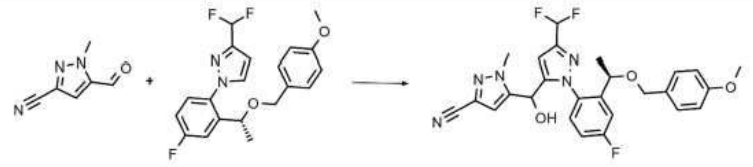
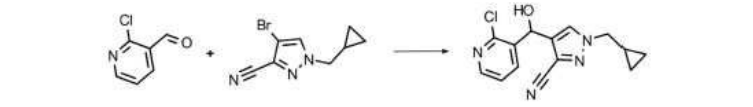
[1044] -78℃에서 THF(10㎖) 중 1-에틸-4-아이오도-1H-피라졸(961㎎, 4.33㎜ol)의 용액에 n-BuLi(1.30㎖, 3.25㎜ol, THF 중 2.5M)를 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 40분 동안 -78℃에서 교반하였다(기질이 추가 산성 양성자를 함유하는 경우에 추가 당량의 염기를 사용할 수 있음). 이어서, THF(5㎖) 중 3-브로모-1-(*tert*-뷰틸)-1*H*-피라졸-4-카브알데하이드(500㎎, 2.16㎜ol)를 -78℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 0.5시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 반응을 포화 NH_4Cl(10㎖)로 퀀칭시키고 EtOAc (20㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 1:1)에 의해 정제하여 (3-브로모-1-(*tert*-뷰틸)-1*H*-피라졸-4-일)(1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)메탄올(283㎎, 40% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 327 $[M+H]^+$.

[1045] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

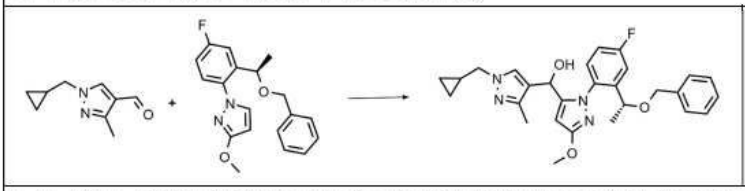
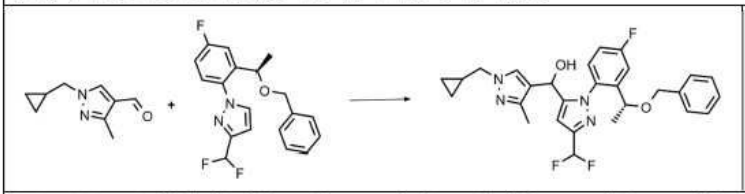
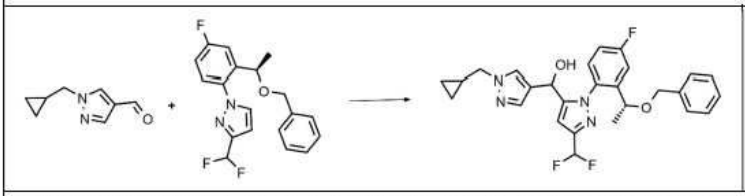
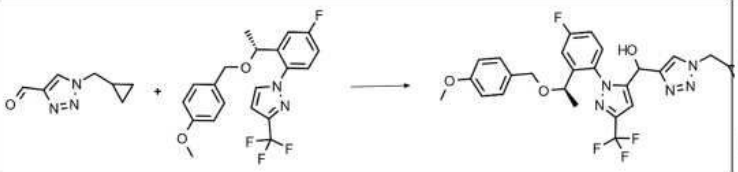
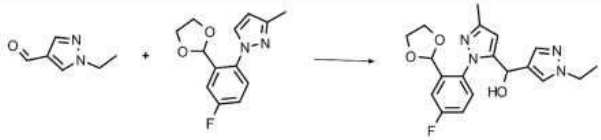
(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 437 [M+H]
(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-4-플루오로-1H-피라졸-5-일)(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 455 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 471 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 515 [M+H]
(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-((R)-1-(4-메톡시벤질옥시)에틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 520 [M+H]

[1046]

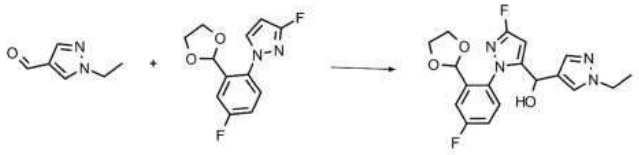
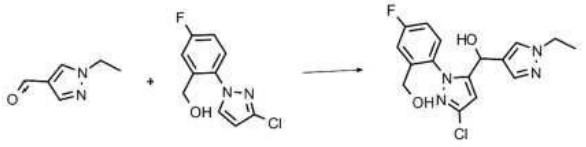
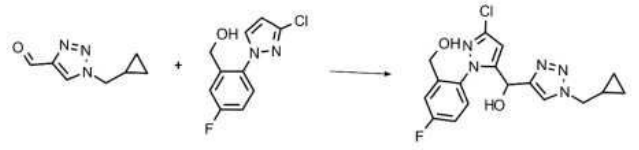
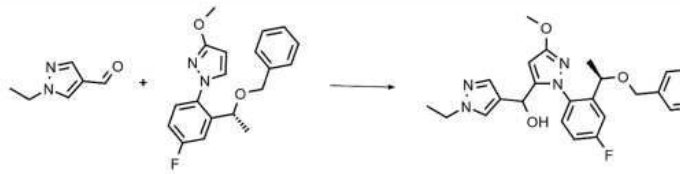
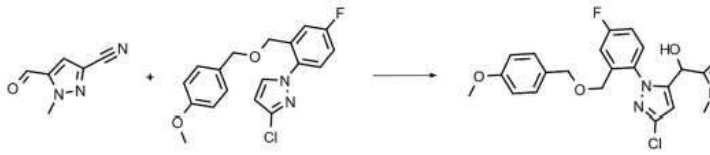
[1047]

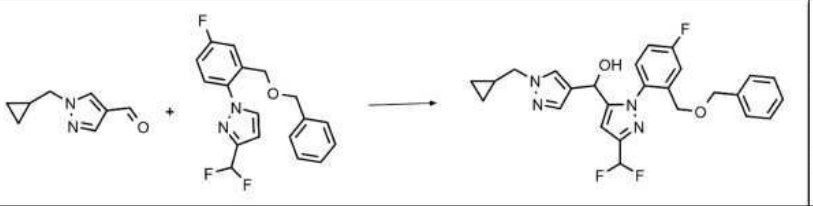
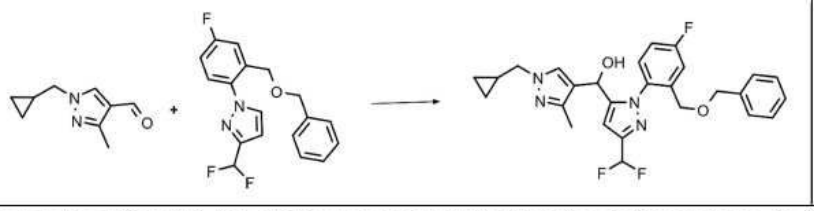
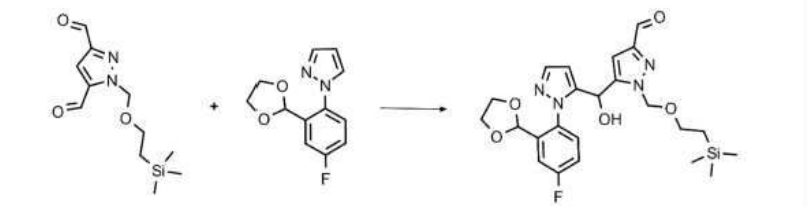
5-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(하이드록시)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 496 [M+H]
5-((1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)(하이드록시)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 530 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)(1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 498 [M+H]
5-((3-(다이플루오로메틸)-1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(하이드록시)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 512 [M+H]
4-((2-클로로피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 289 [M+H]

[1048]

(1-(2-((R)-1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-메톡시-1H-피라졸-5-일)(1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 491 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)(1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 511 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 497 [M+H]
[1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일](1-{4-플루오로-2-[(1R)-1-[(4-메톡시페닐)메톡시]에틸]페닐}-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 546 [M+H]
(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 373 [M+H]

[1049]

(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 377 [M+H]
(3-클로로-1-(4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 351 [M+H]
(3-클로로-1-(4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 378 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-메톡시-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI) : 451 [M+H]
5-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(하이드록시)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 482 [M+H]

(1-(2-((벤질옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 483 [M+H]
(1-(2-((벤질옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)(1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 497 [M+H]
5-((1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)(하이드록시)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 489 [M+H]

[1050]

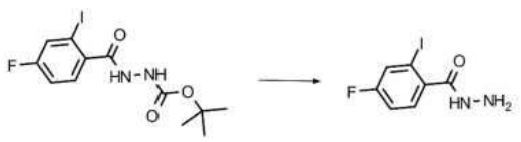
[1051] **4-(하이드라진일메틸)-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸 하이드로클로라이드의 합성**



[1052]

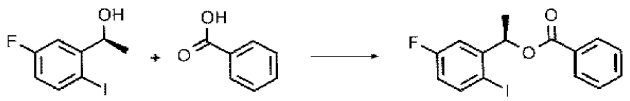
[1053] MeOH(20㎖) 중 tert-뷰틸 2-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)하이드라진-1-카복실레이트(5.00g, 14.2mmol)의 용액에 r.t에서 HCl(30㎖, 다이옥산 중 4N)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25℃에서 교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시켜 4-(하이드라진일메틸)-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸 하이드로클로라이드(3.30g, 75% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 253 $[M+H]^+$.

[1054] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

4-플루오로-2-아이오도벤조하이드라자이드	
	m/z (ESI): 281 [M+H]

[1055]

[1056] **(R)-1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에틸 벤조에이트의 합성**



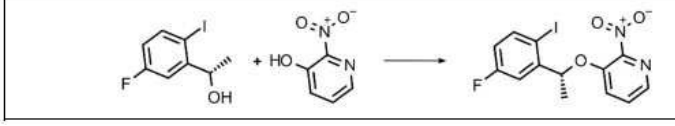
[1057]

[1058] THF(30㎖) 중 (1S)-1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에탄-1-올(1.00g, 3.76mmol), 벤조산(0.550g, 4.51mmol) 및 트라이페닐포스핀(1.18g, 4.51mmol)의 혼합물에 DIAD(0.89㎖, 4.5mmol)를 0℃에서 N_2 하에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 r.t.에서 밤새 교반하고, 물에 붓고, 이어서, EtOAc(50㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하

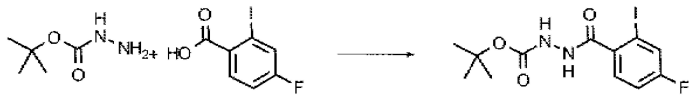
고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 1→5% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 (1R)-1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에틸 벤조에이트(1.2g, 86%)를 황색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI): m/z = 371 $[M+H]^+$.

[1059] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[1060]

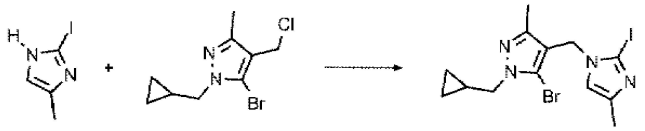
(R)-3-(1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 389 [M+H]

[1061] **tert-뷰틸 2-(4-플루오로-2-아이오도벤조일)하이드라진-1-카복실레이트의 합성**

[1062] 

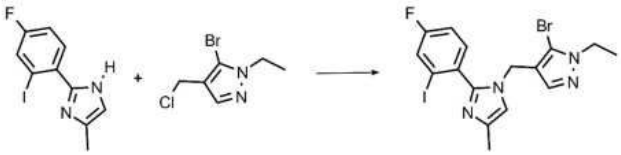
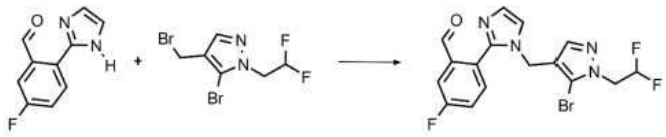
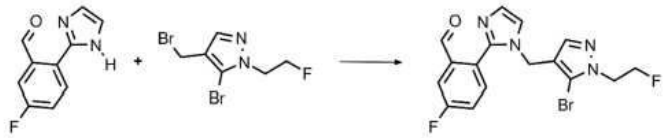
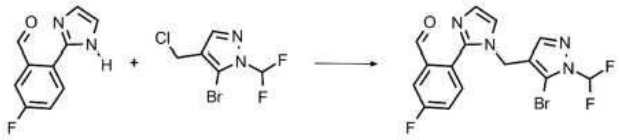
[1063] DCM(50㎖) 중 4-플루오로-2-아이오도벤조산(8.50g, 32.0mmol)의 용액에 EDCI (6.14g, 32.0mmol), HOBT(4.32g, 3.02mmol) 및 TEA(6.46g, 64.0mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, tert-뷰틸 하이드라진카복실레이트(5.07g, 38.3mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였고, 물로 퀀칭시키고, EA(100㎖)로 추출하였다. 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→30% EA)에 의해 정제하여 tert-뷰틸 2-(4-플루오로-2-아이오도벤조일)하이드라진-1-카복실레이트(7.6g, 63%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 381 $[M+H]^+$.

[1064] **5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-4-[(2-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-3-메틸-1H-피라졸의 합성**

[1065] 

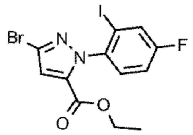
[1066] DMF(5㎖) 중 5-브로모-4-(클로로메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸(639㎎, 2.42mmol) 및 2-아이오도-4-메틸-1*H*-이미다졸(420㎎, 2.02mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.12g, 8.08mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔사를 EtOAc(45㎖)로 희석시켰다. 혼합물을 염수(15㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 이어서, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 30→85% EtOAc)에 의해 정제하여 5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-4-[(2-아이오도-4-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)메틸]-3-메틸-1*H*-피라졸(500㎎, 수율: 57%)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 435 $[M+H]^+$.

[1067] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

5-브로모-1-에틸-4-((2-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 489 [M+H]
2-(1-((5-브로모-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로벤즈알데하이드	
	m/z (ESI): 413 [M+H]
2-(1-{[5-브로모-1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로벤즈알데하이드	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
2-(1-((5-브로모-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로벤즈알데하이드	
	m/z (ESI): 399 [M+H]

[1068]

[1069] **에틸 3-브로모-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-5-카복실레이트의 합성**

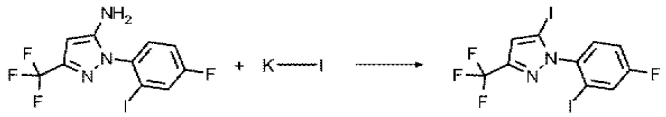
[1070] 

[1071] H_2O(10㎖) 중 (4-플루오로-2-아이오도페닐)하이드라진 하이드로클로라이드(600㎎, 2.08㎜ol) 용액에 진한 HCl(257㎎, 2.50㎜ol)을 첨가한 다음, 2-옥소아세트산의 50% 수용액(339㎎, 2.29㎜ol)을 15℃에서 적가하였다. 얻어진 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하였고, H_2O로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 조질의 (2E)-2-[2-(4-플루오로-2-아이오도페닐)하이드라진-1-일리덴]아세트산(500㎎, 78%)을 연한 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 309 $[M+H]^+$.

[1072] DMF(30㎖) 중 (E)-2-(2-(4-플루오로-2-아이오도페닐)하이드라조노)아세트산(4.50g, 14.6㎜ol)의 용액에 -10℃에서 NBS(5.20g, 29.2㎜ol)를 첨가하고, 혼합물을 -10℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→5% EtOAc)에 의해 정제하여 (다이브로모메틸)(4-플루오로-2-아이오도페닐)다이아젠(1.78g, 27% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 421 $[M+H]^+$.

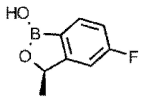
[1073] DMF(30㎖) 중 (다이브로모메틸)(4-플루오로-2-아이오도페닐)다이아젠 (1.76g, 4.17㎜ol) 및 TEA(1.26g, 12.5㎜ol)의 용액에 DCM(2㎖) 중 에틸 프로피올레이트(0.75㎖, 4.5㎜ol) 용액을 -10℃에서 적가하였다. 반응물을 -10℃에서 10분 동안 교반하고, 이어서, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→20% EtOAc)에 의해 정제하여 에틸 3-브로모-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-5-카복실레이트(1.2g, 62% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ESI): 439 $[M+H]^+$.

[1074] **1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-5-아이오도-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸의 합성**

[1075] 

[1076] THF(100㎖) 중 KI(6.70g, 40.4mmol) 및 아이소펜틸 아질산염(4.70g, 40.4mmol)의 혼합물에 THF(80㎖) 중 1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-아민(5.00g, 13.4mmol) 용액을 0℃에서 적가하였다. 85℃에서 16시간 동안 교반한 후에, 반응물을 EtOAc로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→40% EtOAc)에 의해 정제하여 1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-5-아이오도-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸(3.7g, 57% 수율)을 맑은 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 483 $[M+H]^{+.}$

[1077] **(R)-5-플루오로-3-메틸벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올의 합성**

[1078] 

[1079] 메탄올(8㎖) 중 (1R)-1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에틸 벤조에이트(300mg, 0.81mmol)의 용액에 물(8㎖) 중 NaOH(32mg, 0.81mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 이어서, EtOAc(50㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 1→5% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 (1R)-1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에탄-1-올(150mg, 70%)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI): m/z = 267 $[M+H]^+$.

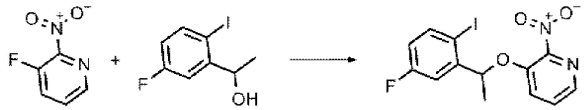
[1080] 아이소프로필마그네슘 클로라이드 - 염화리튬 복합체, THF 중 1.3M 용액(72.3㎖, 94.0mmol)을 THF(120㎖) 중 (1R)-1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에탄-1-올(10.00g, 37.59mmol)의 혼합물에 -40℃에서 N_2 하에 적가하였다. 혼합물을 -40℃에서 N_2 하에 1시간 동안 교반하고, 이어서, -10℃까지 다시 0.5시간 동안 가온시킨 후에 트라이메틸 보레이트(10.67㎖, 93.97mmol)를 10분에 걸쳐 -10℃에서 적가하였다. r.t.에서 밤새 N_2 하에 교반한 후에, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액(100㎖)에 붓고, 이어서, EtOAc(50㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 1→10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 (R)-5-플루오로-3-메틸벤조[c] [1,2] 옥사보롤-1(3H)-올(4.0g, 64%)을 무색 오일로서 얻었다. LC/MS (ESI): m/z = 167 $[M+H]^+$.

[1081] **3-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1,2-티아졸-4-카브알데하이드의 합성**

[1082] 

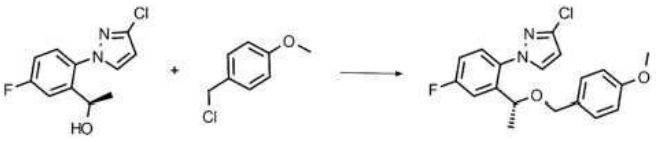
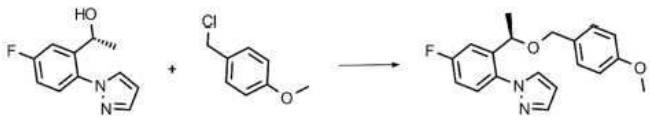
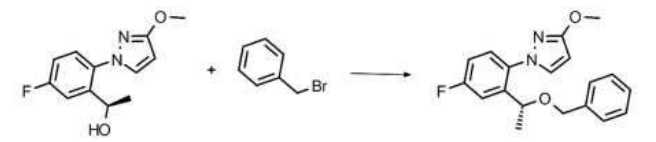
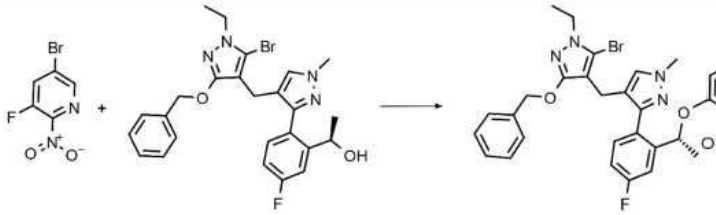
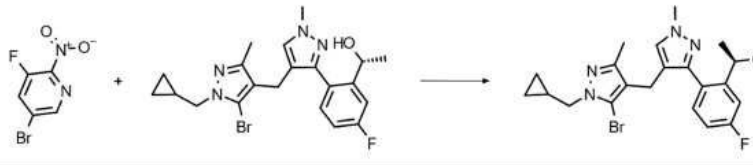
[1083] DCM(20㎖) 중 [3-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1,2-티아졸-4-일]메탄올(550mg, 1.64mmol)의 용액에 MnO_2(1.42g, 16.4mmol)를 r.t에서 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 40℃에서 32시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 3-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1,2-티아졸-4-카브알데하이드(400mg, 73%)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI): m/z = 334 $[M+H]^+$.

[1084] **3-(1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘의 합성**

[1085] 

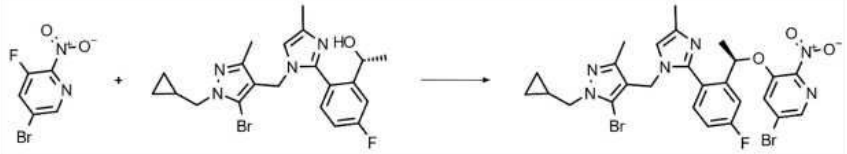
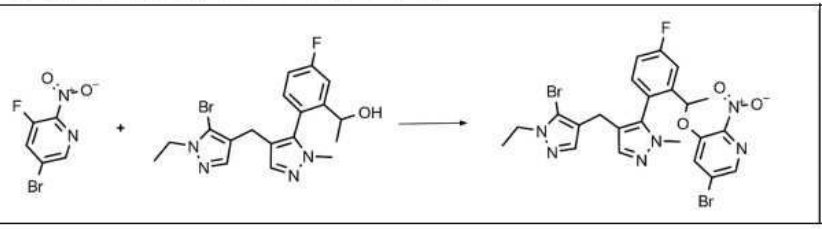
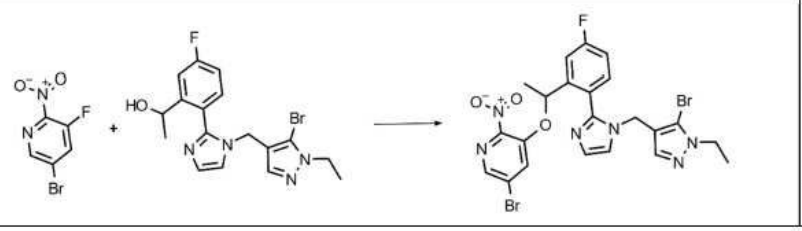
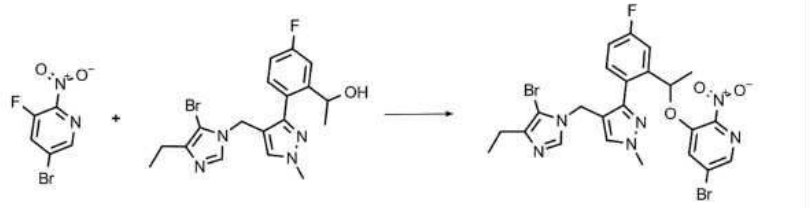
[1086] 0℃에서 THF(180㎖) 중 1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에탄-1-올(9.20g, 34.6mmol)의 용액에 NaH(1.38g, 34.6mmol, 광유 중 60%)를 10분에 걸쳐 일부분씩 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하고, 이어서, THF(20㎖) 중 3-플루오로-2-나이트로피리딘(4.91g, 34.6mmol)의 용액을 적가하였다. 빙욕을 제거하고, 혼합물을 r.t.에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(200㎖)과 물(200㎖) 사이에 분할하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(용리제: PE 중 0→30% EtOAc)에 의해 정제하여 3-(1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘(5.3g, 수율: 39%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 389 $[M+H]^+$

[1087] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

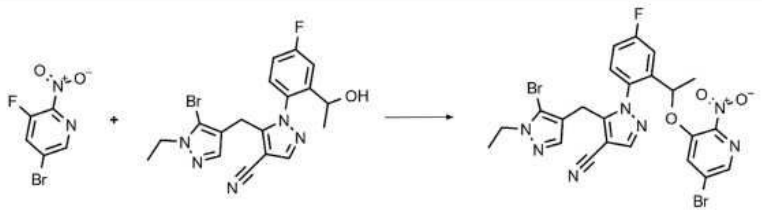
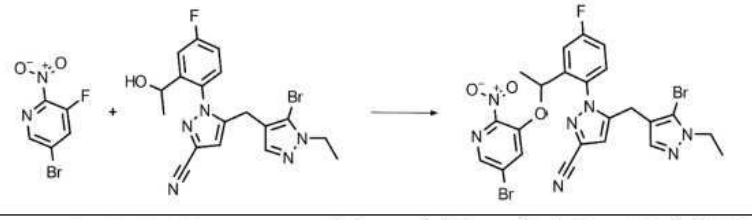
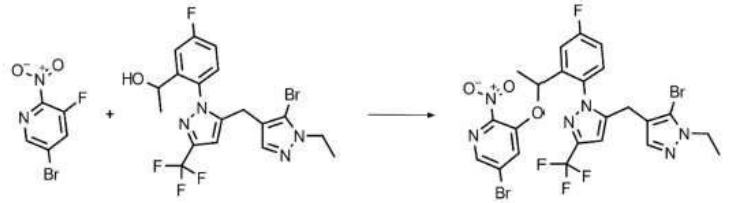
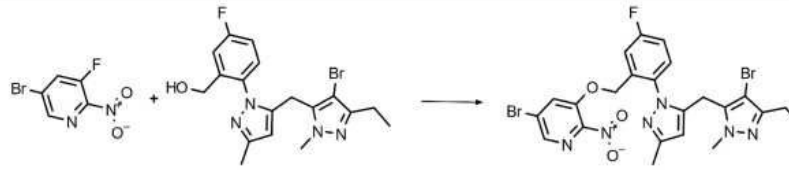
(R)-3-클로로-1-(4-플루오로-2-(1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 361 [M+H]
(R)-1-(4-플루오로-2-(1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 327 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-메톡시-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 327 [M+H]
(R)-3-(1-(2-(4-((3-(벤질옥시)-5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-5-브로모-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 713 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 647 [M+H]

[1088]

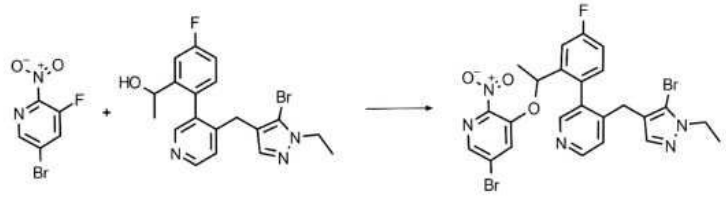
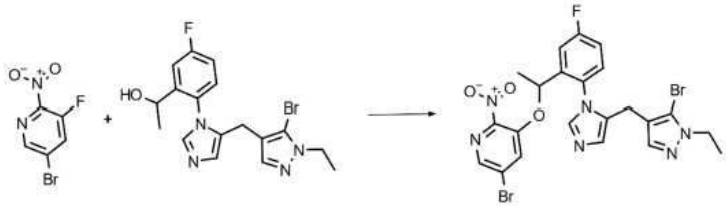
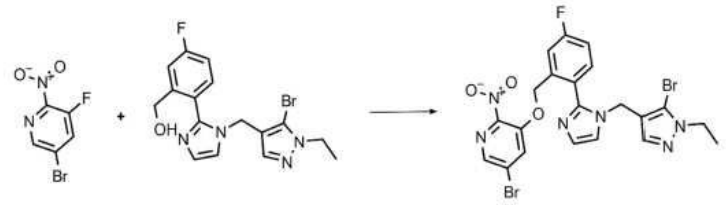
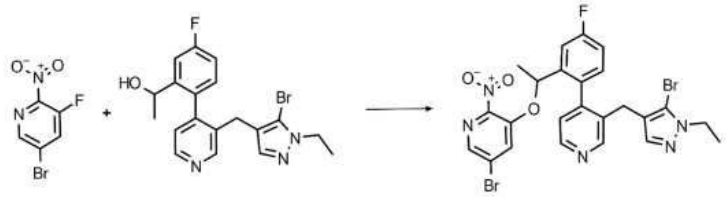
[1089]

5-브로모-3-[(1R)-1-[2-(1-{[5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]메틸}-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐]에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 647 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(4-((5-브로모-1-에틸 -1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸 -1H-피라졸-5-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 607 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 593 [M+H]
5-브로모-3-[1-(2-[4-[(5-브로모-4-에틸이미다졸-1-일)메틸]-1-메틸피라졸-3-일]-5-플루오로페닐)에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 607 [M+H]

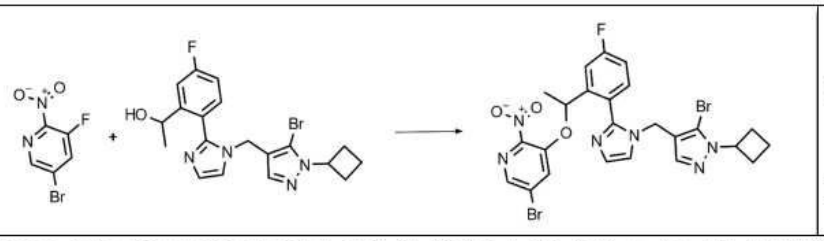
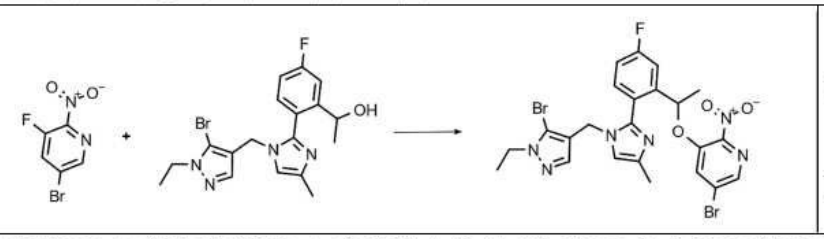
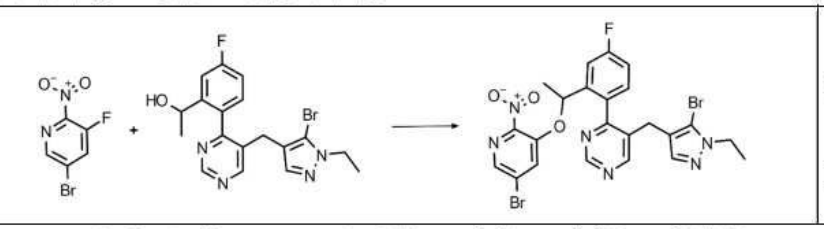
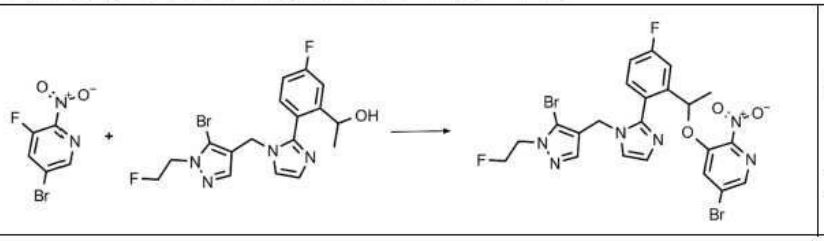
[1090]

5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(2-(1-(5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 618 [M+H]
5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 618 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 661 [M+H]
5-브로모-3-((2-(5-((4-브로모-3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤질)옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 607 [M+H]

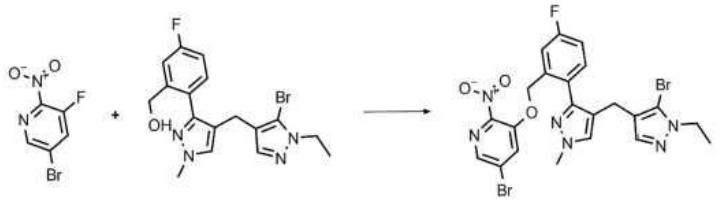
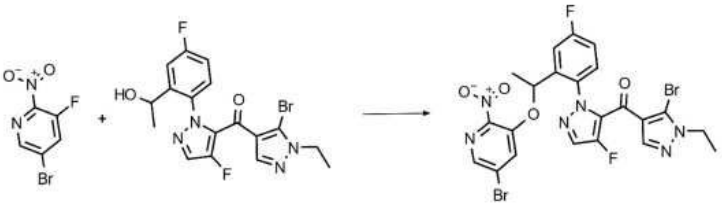
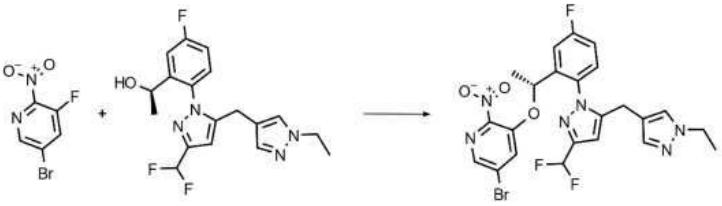
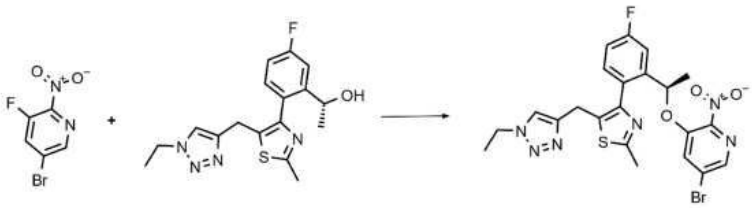
[1091]

5-브로모-3-(1-(2-(4-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 604 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 593 [M+H]
5-브로모-3-((2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로벤질)옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 579 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(3-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘-4-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 604 [M+H]

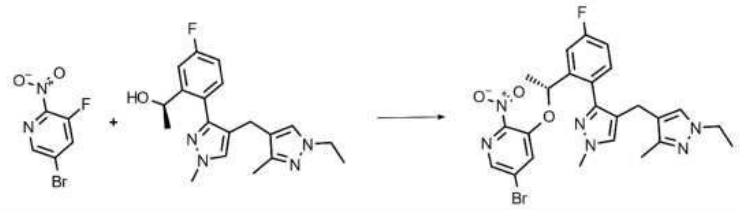
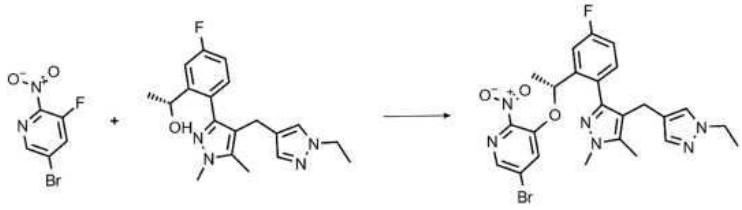
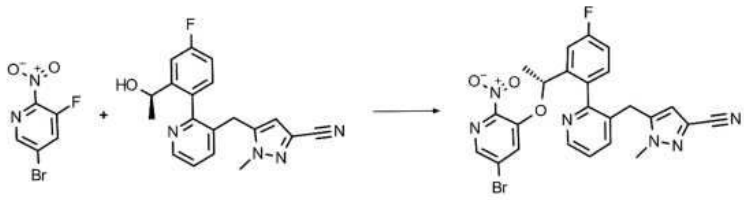
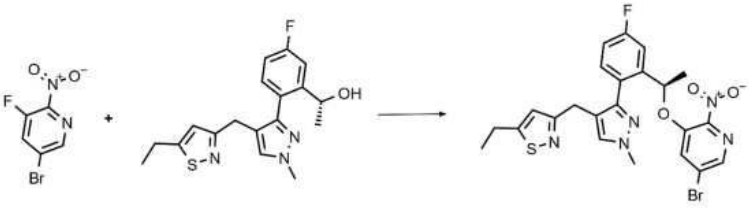
[1092]

5-브로모-3-(1-(2-(1-((5-브로모-1-사이클로뷰틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 619 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 607 [M+H]
5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)피리미딘	
	m/z (ESI) : 605 [M+H]
5-브로모-3-{1-[2-(1-{[5-브로모-1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐]에톡시}-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 611 [M+H]

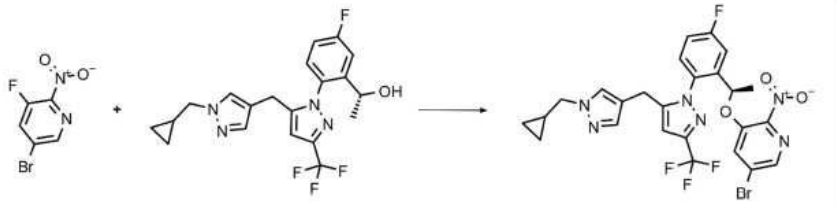
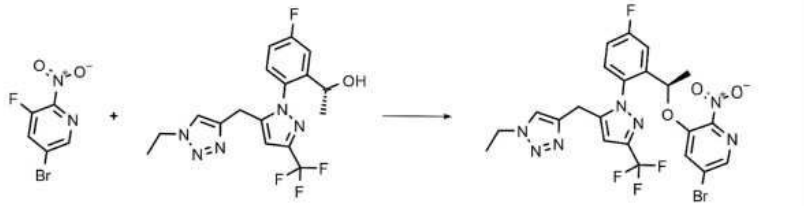
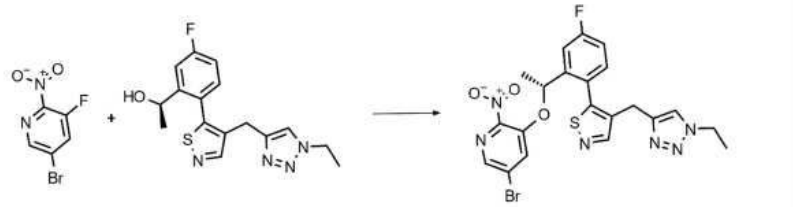
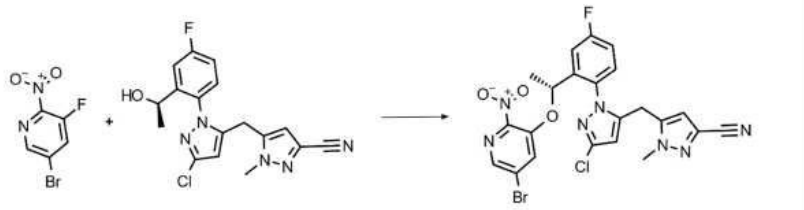
[1093]

5-브로모-3-(2-(4-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로벤질옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 593 [M+H]
(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-4-플루오로-1H-피라졸-5-일)메탄온	
	m/z (ESI) : 625 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(3-(다이플루오로메틸)-5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 565 [M+H]
5-브로모-3-[(1R)-1-(2-{5-[(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸]-2-메틸-1,3-티아졸-4-일}-5-플루오로페닐)에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 547 [M+H]

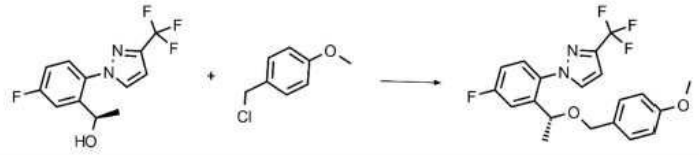
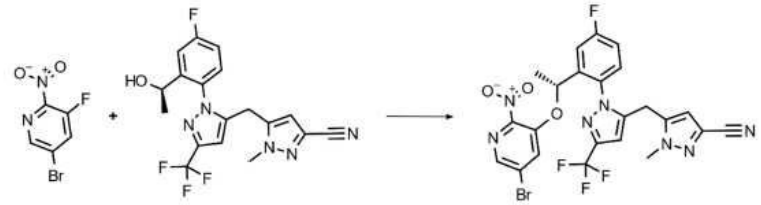
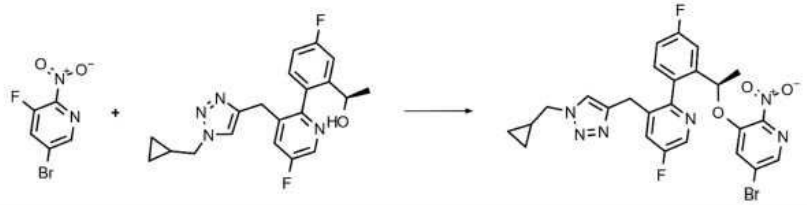
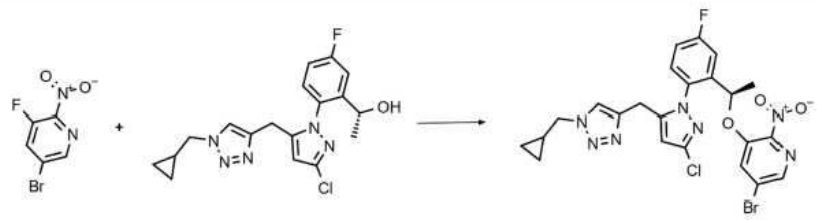
[1094]

(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 543 [M+H]
5-브로모-3-[(1R)-1-(2-{4-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-일}-5-플루오로페닐)에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 543 [M+H]
(R)-5-((2-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 537 [M+H]
5-브로모-3-[(1R)-1-(2-{4-[(5-에틸-1,2-티아졸-3-일)메틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-일}-5-플루오로페닐)에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 546 [M+H]

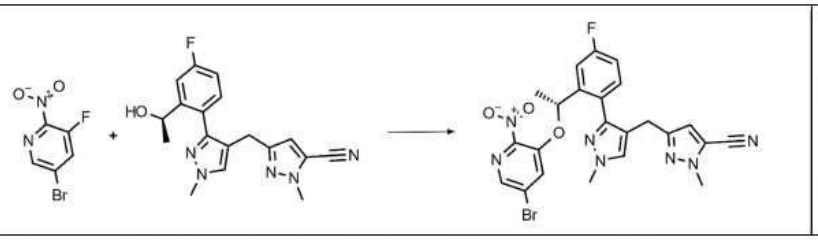
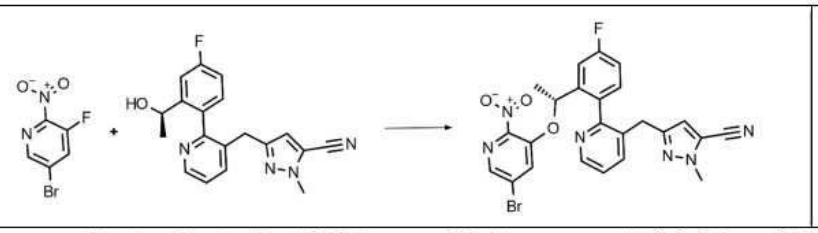
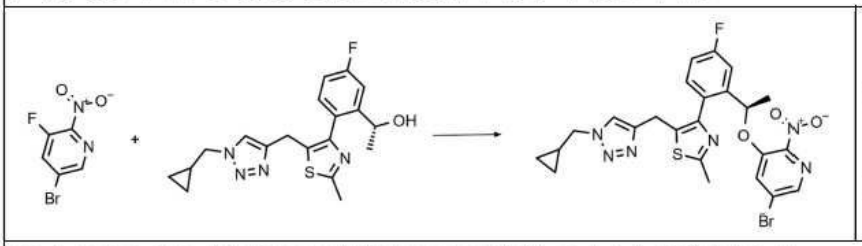
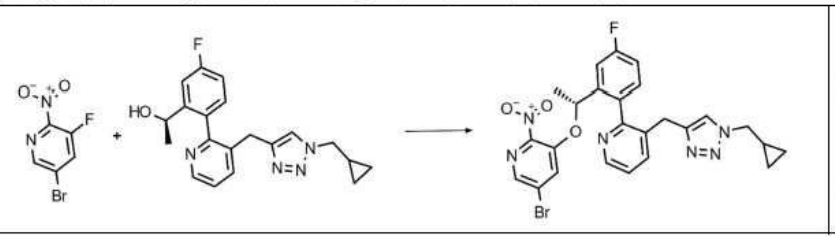
[1095]

(R)-5-브로모-3-(1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 609 [M+H]
5-브로모-3-[(1R)-1-(2-{5-[(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸]-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일}-5-플루오로페닐)에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 584 [M+H]
(R)-5-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-4-((1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)아이소티아졸	
	m/z (ESI) : 533 [M+H]
(R)-5-((1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 560 [M+H]

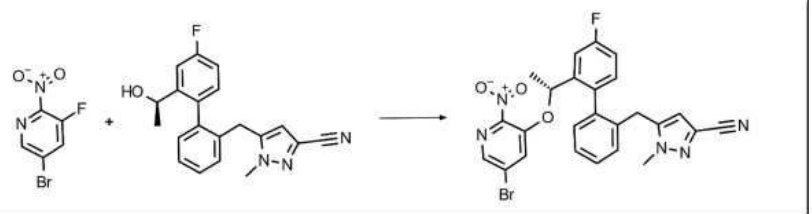
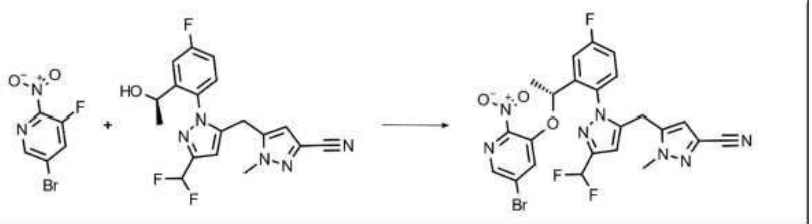
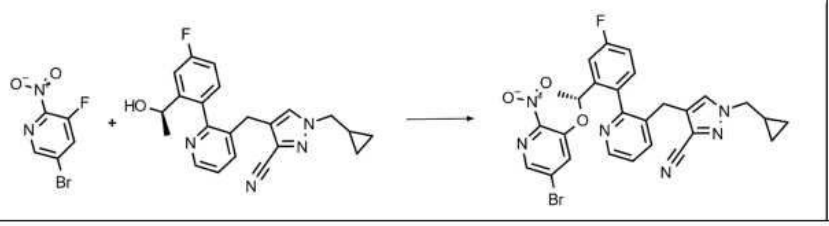
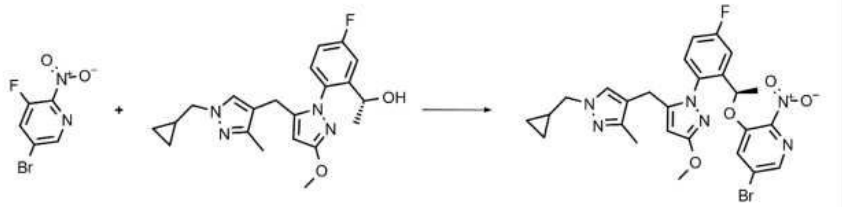
[1096]

(R)-1-(4-플루오로-2-(1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI) : 395 [M+H]
(R)-5-((1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 594 [M+H]
2-{2-[(1R)-1-[(5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시]에틸]-4-플루오로페닐}-3-{[1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일]메틸}-5-플루오로피리딘	
	m/z (ESI) : 571 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(3-클로로-5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 576 [M+H]

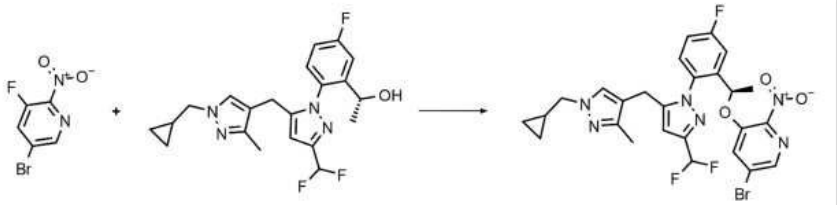
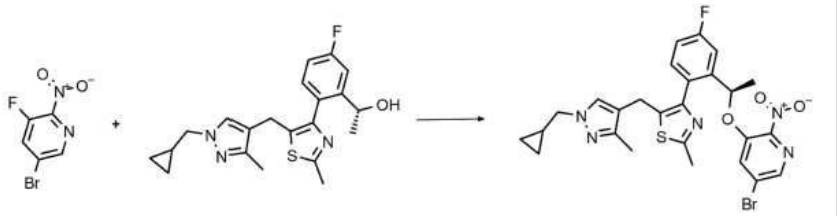
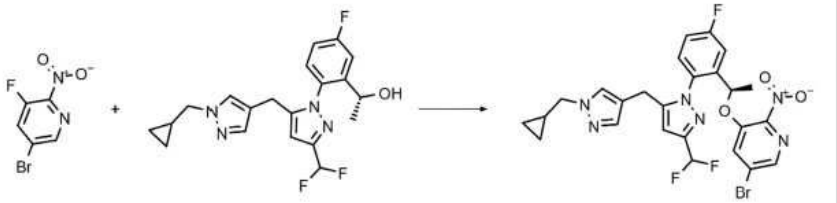
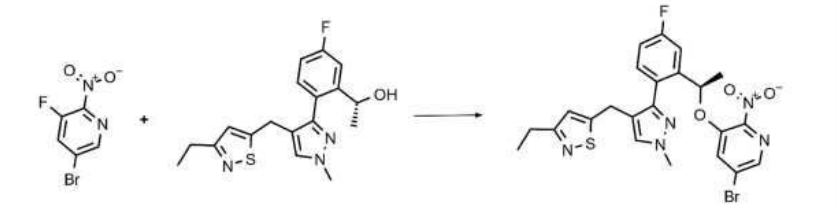
[1097]

(R)-3-((3-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 540 [M+H]
(R)-3-((2-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 537 [M+H]
5-브로모-3-[(1R)-1-[2-(5-{[1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일]메틸}-2-메틸-1,3-티아졸-4-일)-5-플루오로페닐]에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 573 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(3-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 553 [M+H]

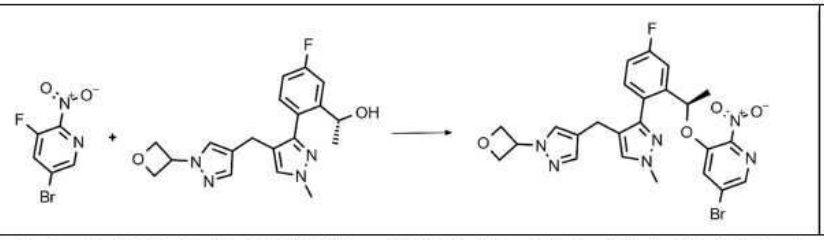
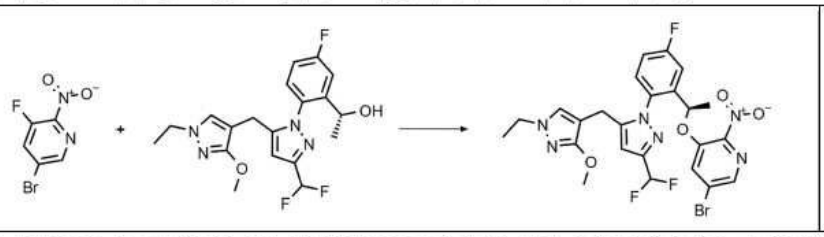
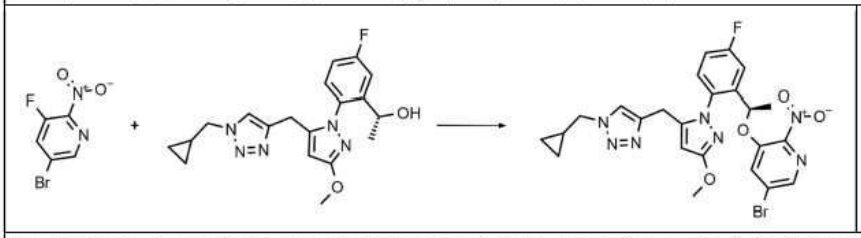
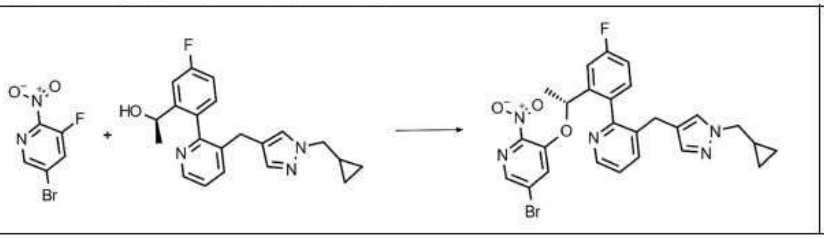
[1098]

(R)-5-((2'-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-2-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 536 [M+H]
(R)-5-((1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 576 [M+H]
(R)-4-((2-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 577 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 585 [M+H]

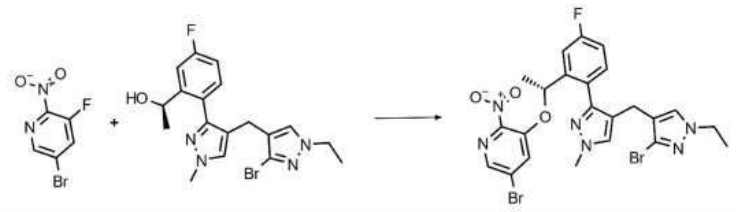
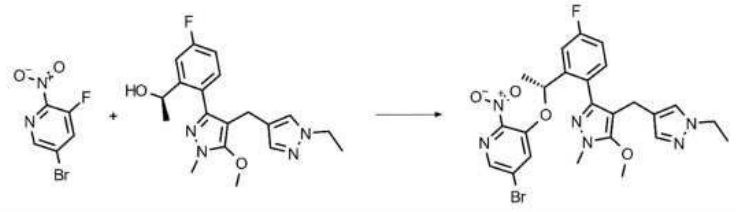
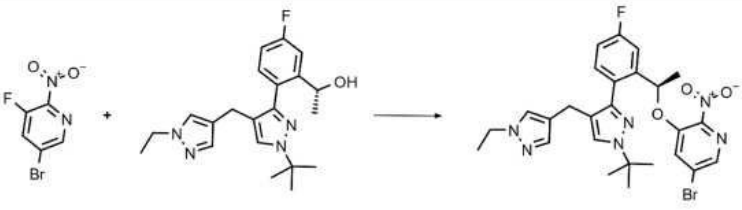
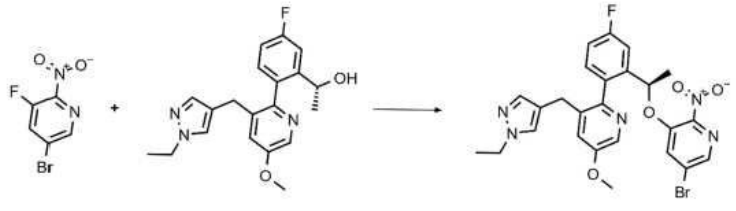
[1099]

(R)-5-브로모-3-(1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 605 [M+H]
(R)-4-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-메틸티아졸	
	m/z (ESI) : 586 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 591 [M+H]
(R)-5-((3-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-에틸아이소티아졸	
	m/z (ESI) : 546 [M+H]

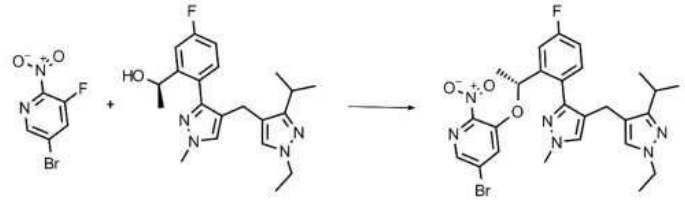
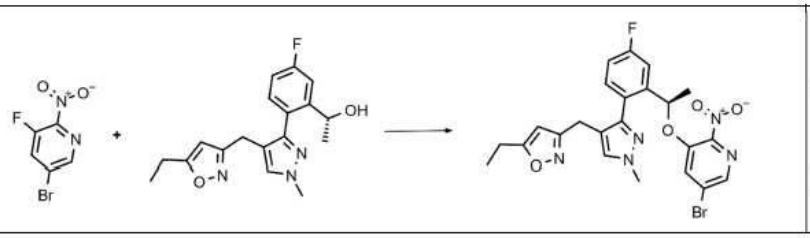
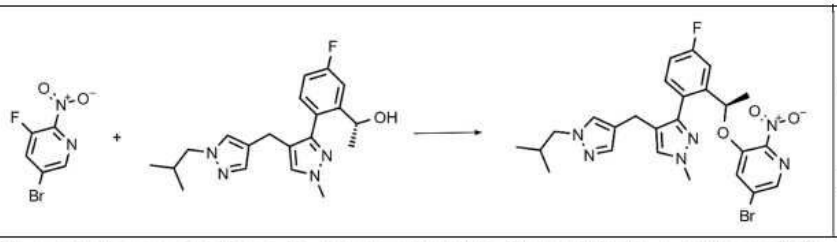
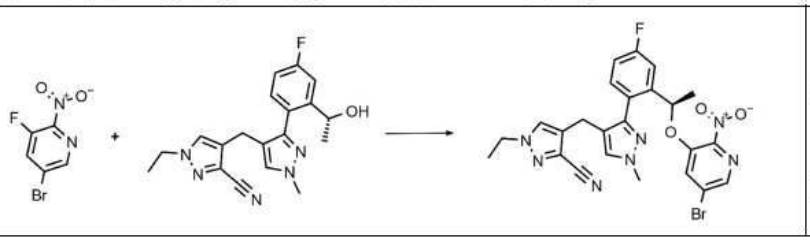
[1100]

(R)-5-브로모-3-(1-(5-플루오로-2-(1-메틸-4-((1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-일)페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 557 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(3-(다이플루오로메틸)-5-((1-에틸-3-메톡시-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 595 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 572 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(3-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 552 [M+H]

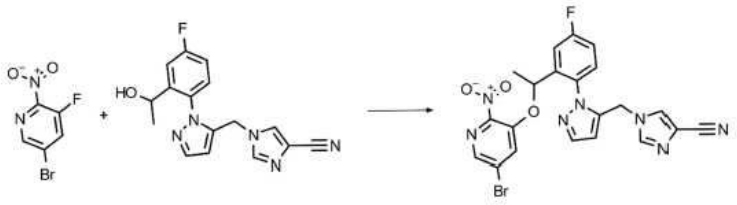
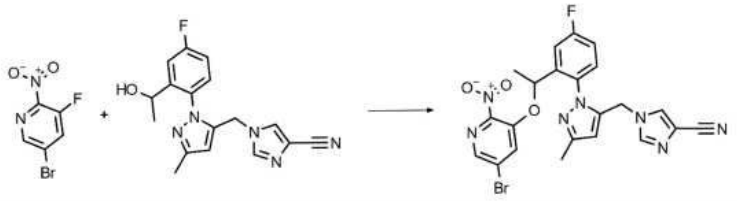
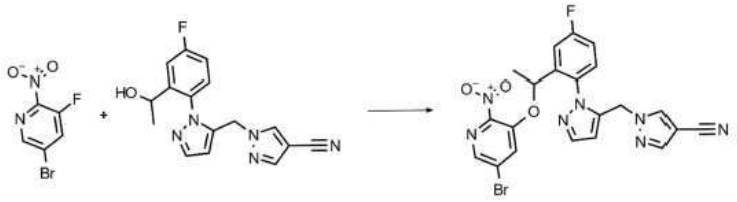
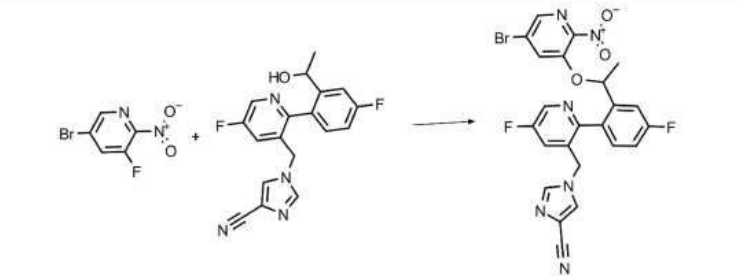
[1101]

(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((3-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 607 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 559 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(1-(tert-뷰틸)-4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 571 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(3-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-메톡시피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 556 [M+H]

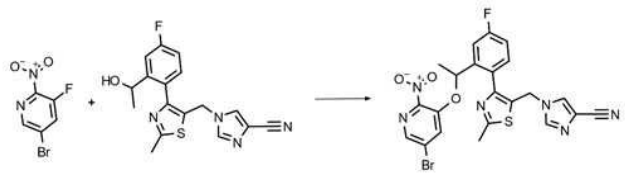
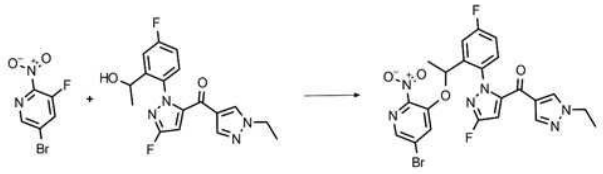
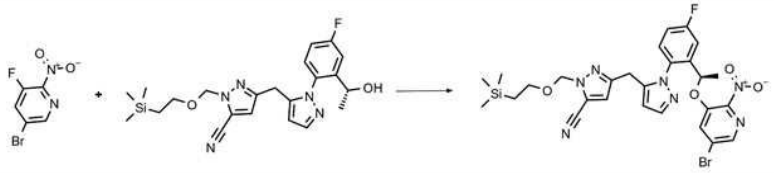
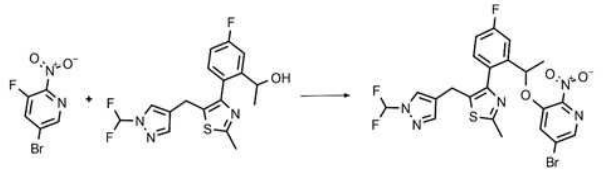
[1102]

(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((1-에틸-3-아이소프로필-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 571 [M+H]
(R)-3-((3-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-에틸아이소옥사졸	
	m/z (ESI) : 530 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(5-플루오로-2-(4-((1-아이소뷰틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 557 [M+H]
(R)-4-((3-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-에틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 554 [M+H]

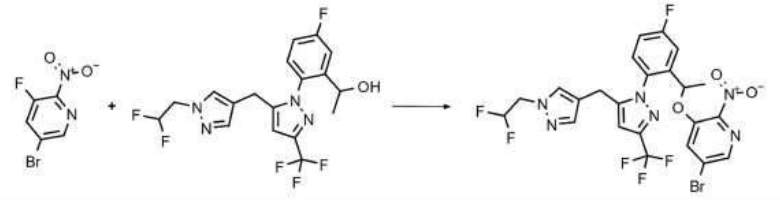
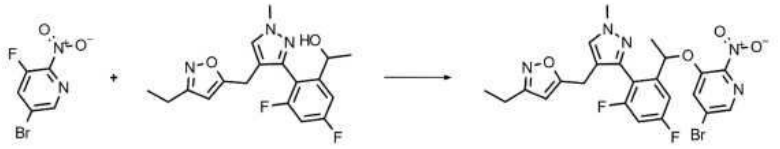
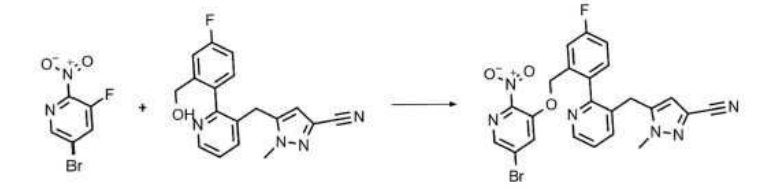
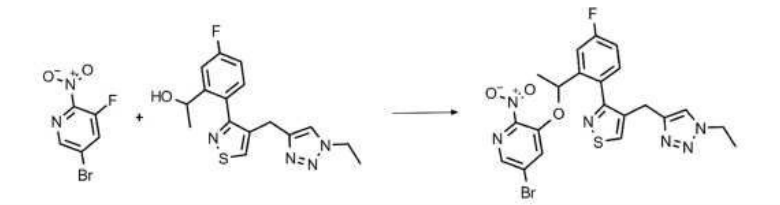
[1103]

1-{[1-(2-{1-[(5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시]에틸}-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 512 [M+H]
1-{[1-(2-{1-[(5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시]에틸}-4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 526 [M+H]
1-((1-(2-(1-(5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 512 [M+H]
1-((2-(2-(1-(5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 541 [M+H]

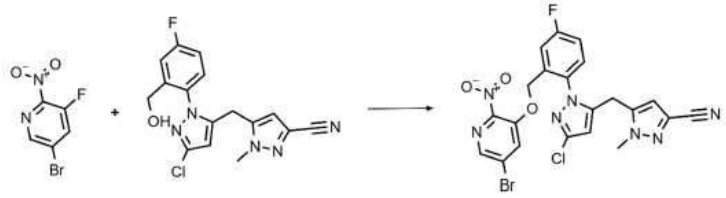
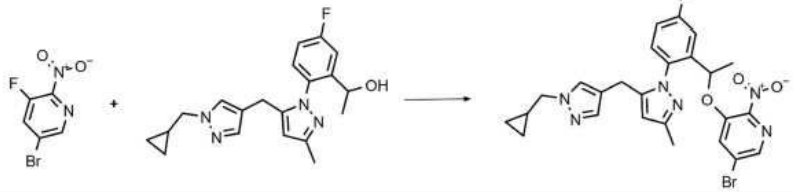
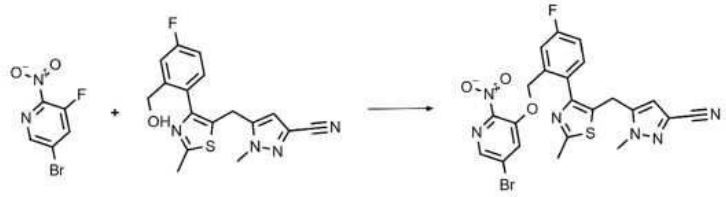
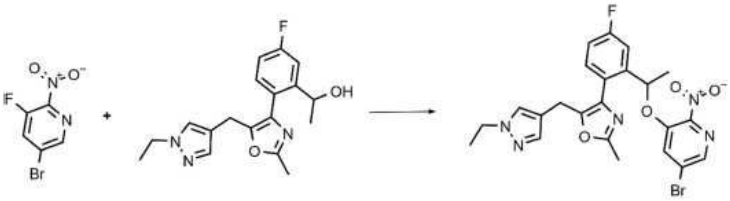
[1104]

1-{[4-(2-{1-[(5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시]에틸}-4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-5-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 543 [M+H]
(1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온	
	m/z (ESI): 547 [M+H]
(R)-3-((1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 642 [M+H]
5-브로모-3-{1-[2-(5-{[1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}-2-메틸-1,3-티아졸-4-일)-5-플루오로페닐]에톡시}-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 568 [M+H]

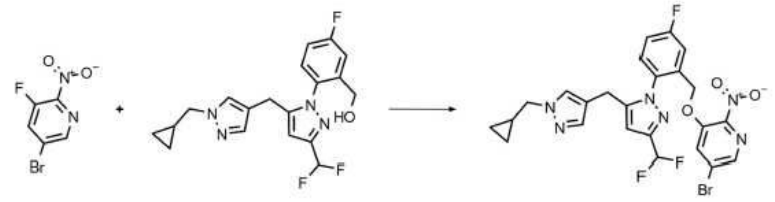
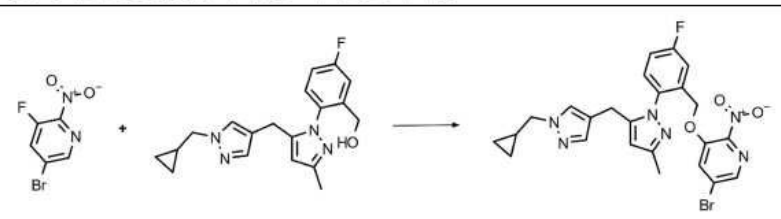
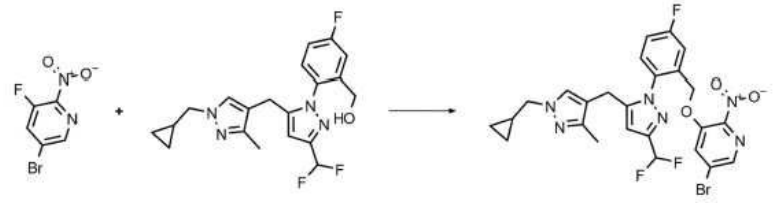
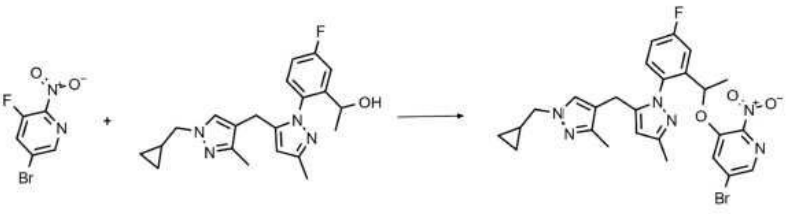
[1105]

5-브로모-3-(1-(2-(5-((1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 619 [M+H]
5-((3-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4,6-다이플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-에틸아이소옥사졸	
	m/z (ESI) : 548 [M+H]
5-((2-(2-(((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 523 [M+H]
5-브로모-3-[1-(2-{4-[(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸]-1,2-티아졸-3-일}-5-플루오로페닐)에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 533 [M+H]

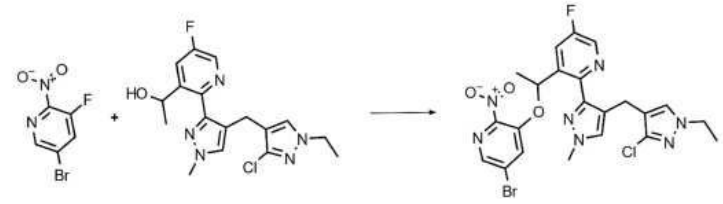
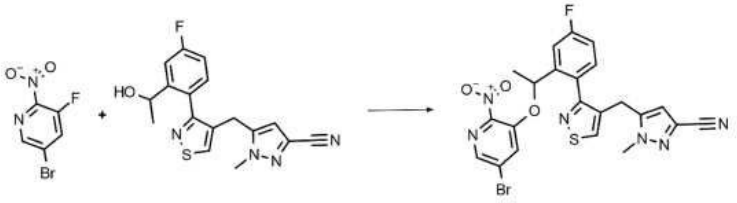
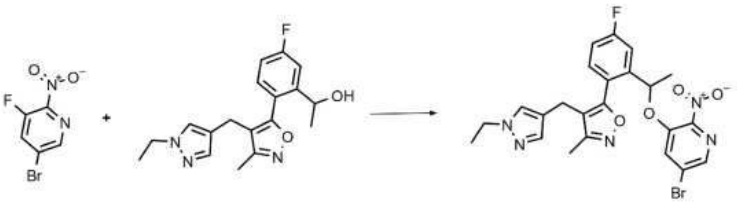
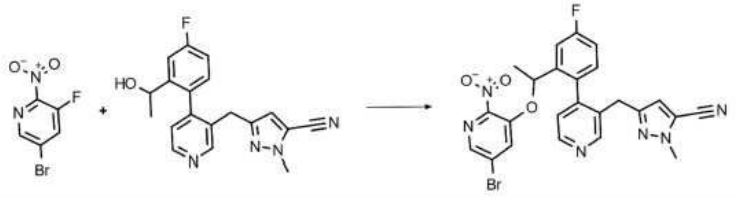
[1106]

5-((1-(2-(((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 546 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 555 [M+H]
5-{[4-(2-{[(5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시]메틸}-4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-5-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 543 [M+H]
4-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-메틸옥사졸	
	m/z (ESI) : 530 [M+H]

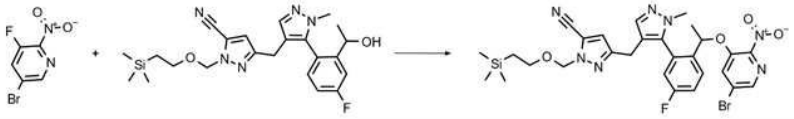
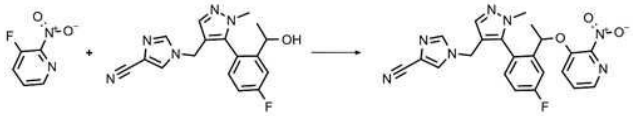
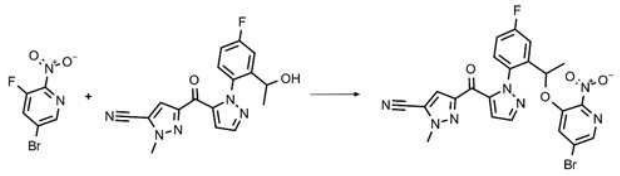
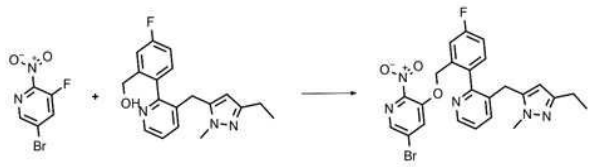
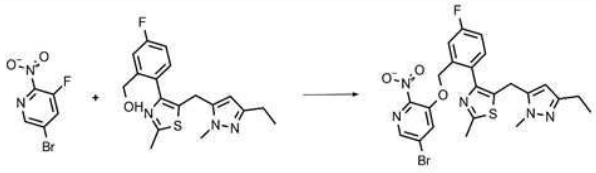
[1107]

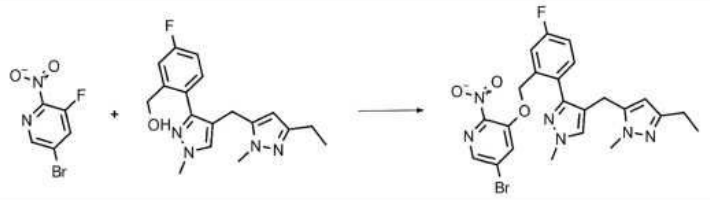
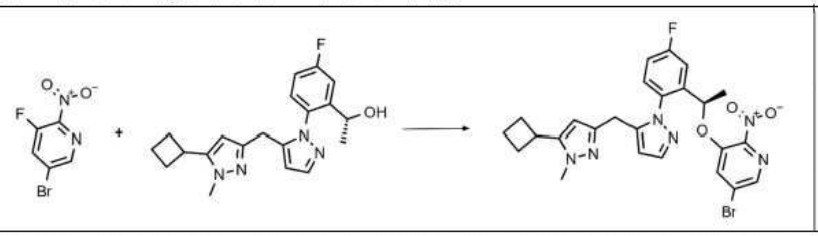
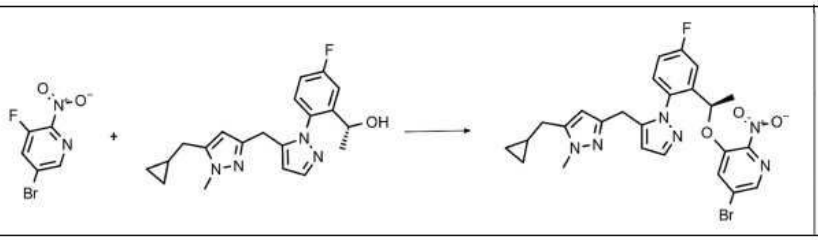
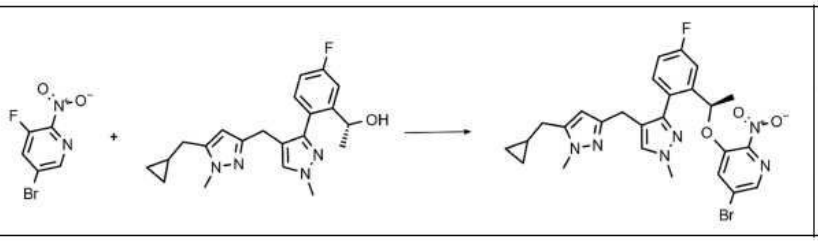
5-브로모-3-((2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤질)옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 577 [M+H]
5-브로모-3-((2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤질)옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 541 [M+H]
5-브로모-3-((2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤질)옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 591 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 569 [M+H]

[1108]

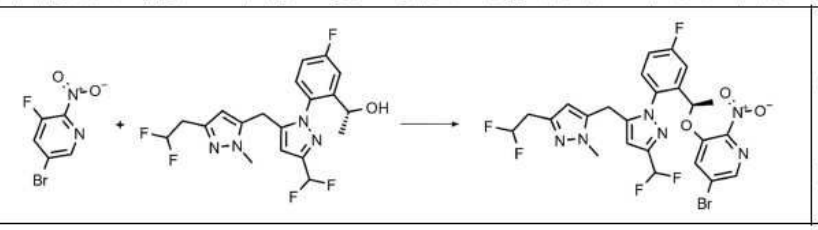
5-브로모-3-(1-(2-(4-((3-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로피리딘-3-일)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 564 [M+H]
5-((3-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)아이소티아졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 543 [M+H]
5-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸아이소옥사졸	
	m/z (ESI) : 530 [M+H]
3-((4-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 537 [M+H]

[1109]

3-((5-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-5-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 656 [M+H]
1-((5-(4-플루오로-2-(1-(2-나이트로피리딘-3-일옥시)에틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 448 [M+H]
3-(1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 540 [M+H]
5-브로모-3-((2-(3-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로벤질)옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 526 [M+H]
4-(2-(((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-5-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-2-메틸티아졸	
	m/z (ESI): 546 [M+H]

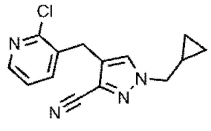
5-브로모-3-((2-(4-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로벤질)옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 529 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(5-((5-사이클로뷰틸-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 555 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(5-((5-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 555 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((5-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 569 [M+H]

[1110]

(R)-5-브로모-3-(1-(2-(5-((3-(2,2-다이플루오로에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI) : 615 [M+H]

[1111]

[1112] **4-((2-클로로피리딘-3-일)메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-카보나이트릴의 합성**



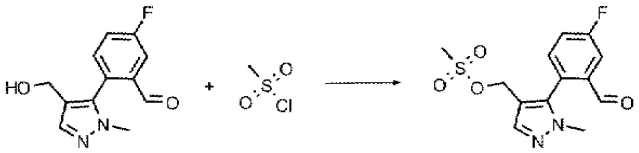
[1113]

[1114] DCM(15㎖) 중 4-((2-클로로피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-카보나이트릴(450mg, 1.56mmol)의 용액에 $SOCl_2$(0.34㎖, 4.7mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. r.t.에서 2시간 동안 교반한 후에, 반응물을 농축시켜 조질의 4-(클로로(2-클로로피리딘-3-일)메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-카

보나이트릴(478㎎, 99% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[1115] AcOH(12㎖) 중 4-(클로로(2-클로로피리딘-3-일)메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-카보나이트릴(478㎎, 1.56㎜ol)의 교반 용액에 Zn 분말(1.08g, 15.6㎜ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하고, 이어서, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 4-((2-클로로피리딘-3-일)메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-카보나이트릴(160㎎, 38% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS(ESI)(m/z): 273 $[M+H]^+$.

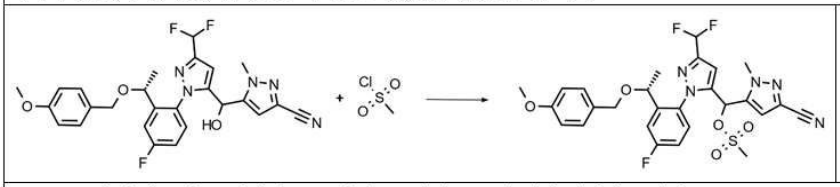
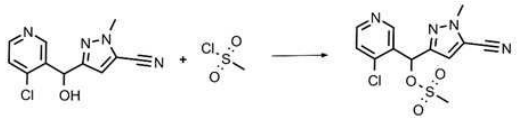
[1116] **(5-(4-플루오로-2-폼일페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸 메탄설포네이트의 합성**



[1117]

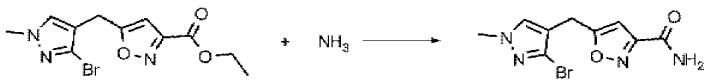
[1118] DCM(5㎖) 중 5-플루오로-2-[4-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]벤즈알데하이드(50㎎, 0.20㎜ol)의 용액에 TEA(65㎎, 0.64㎜ol)를 첨가한 후에, MsCl(37㎎, 0.32㎜ol)을 0℃에서 첨가하였다. r.t.에서 1시간 동안 교반한 후에, 반응을 물로 퀀칭시키고, DCM으로 2회 추출하고, 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/PE = 2/1)에 의해 정제하여 (5-(4-플루오로-2-폼일페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸 메탄설포네이트(25㎎, 38% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 313 $[M+H]^+$.

[1119] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

(3-사이아노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)(3-(다이플루오로메틸)-1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸 메탄설포네이트	
	m/z (ESI): 590 [M+H]
(4-클로로피리딘-3-일)(5-사이아노-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸 메탄설포네이트	
	m/z (ESI): 327 [M+H]

[1120]

[1121] **5-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아이소옥사졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1122]

[1123] MeOH(2㎖) 중 에틸 5-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아이소옥사졸-3-카복실레이트(1.10g, 3.50㎜ol)의 교반 용액에 MeOH 중 NH_3(8㎖, 7N) 용액을 주사기를 통해 r.t에서 적가하였다. r.t.에서 3시간 동안 밀봉관에서 교반한 후에, 반응물을 증발시켜 조질의 5-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아이소옥사졸-3-카복스아마이드(920㎎, 92% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 285 $[M+H]^+$.

[1124] **3-브로모-4-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸의 합성**

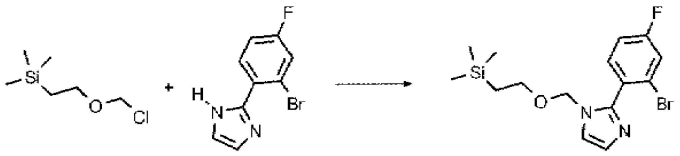


[1125]

[1126] TFA (2.0㎖) 및 TES(1.0㎖) 중 (3-브로모-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)(1-(사이클로프로필메틸)-

1H-피라졸-4-일)메탄올(340㎎, 0.979㎜ol)의 용액을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(15㎖)로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$(20㎖) 및 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 3-브로모-4-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸(300㎎, 수율: 93%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 331 $[M+H]^+$.

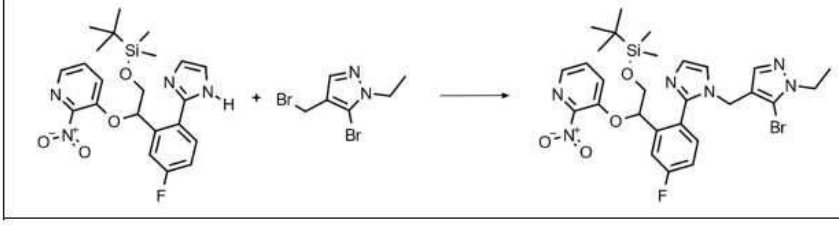
[1127] **2-(2-브로모-4-플루오로페닐)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-이미다졸의 합성**



[1128]

[1129] DMF (300㎖) 중 2-(2-브로모-4-플루오로페닐)-1H-이미다졸(65.0g, 270㎜ol)의 용액에 NaH(12.94g, 323.6㎜ol, 광유 중 60%)를 0℃에서 0.5시간에 걸쳐 일부분씩 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 0℃에서 다시 30분 동안 교반하고, 이어서, 1시간에 걸쳐 교반하면서 r.t.까지 가온시켰다. 0℃까지 냉각시킨 후에, [2-(클로로메톡시)에틸]트라이메틸실란(50.21㎖, 283.1㎜ol)을 적가하고, 얻어진 혼합물을 r.t.에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 aq. NH_4Cl(200㎖)로 0℃에서 퀀칭시키고, 이어서, EA(2×300㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(2-브로모-4-플루오로페닐)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-이미다졸(64g, 64% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 371 $[M+H]^+$.

[1130] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

3-(1-(2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)-2-(tert-뷰틸다이메틸실릴옥시)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 645 [M+H]

[1131]

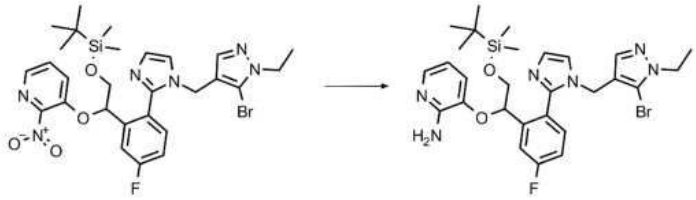
[1132] **3-[(1R)-1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에톡시]피리딘-2-아민의 합성**



[1133]

[1134] EtOH (550㎖) 및 H_2O(110㎖)의 공용매 중 (R)-3-(1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘(15.5g, 40.0㎜ol), 철가루(22.4g, 400㎜ol) 및 NH_4Cl(21.6g, 400㎜ol)의 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. r.t.까지 냉각시킨 후에, 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM(500㎖)으로 희석시키고, 이어서, 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 3-[(1R)-1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에톡시]피리딘-2-아민을 백색 고체(10.5g, 수율: 73%)로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 359 $[M+H]^+$.

[1135] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

3-(1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에톡시)피리딘-2-아민	
	m/z (ESI): 359 [M+H]
3-[1-(2-{1-[(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1H-이미다졸-2-일}-5-플루오로페닐)-2-[(tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에톡시]피리딘-2-아민	
	m/z (ESI): 615 [M+H]

[1136]

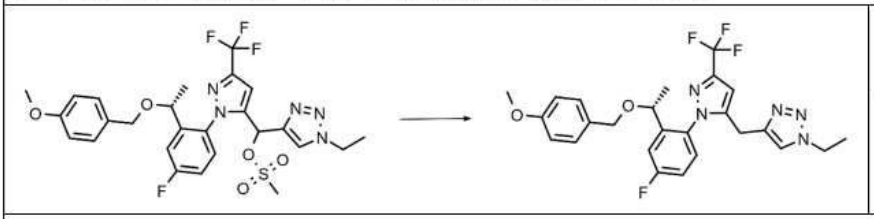
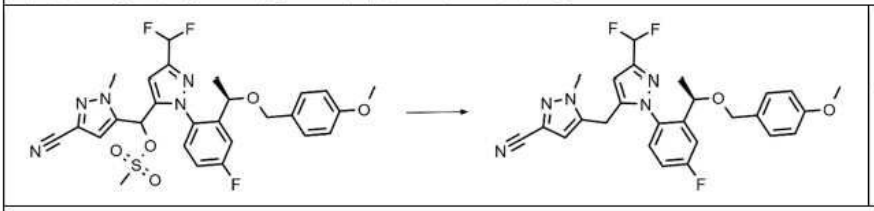
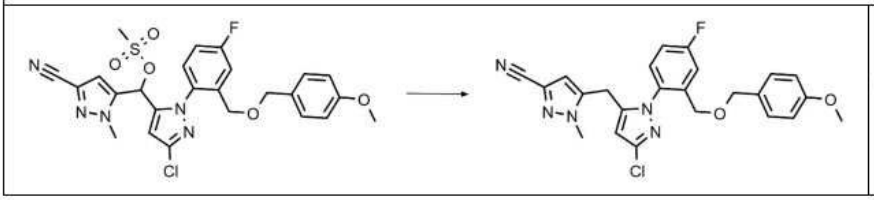
[1137] **3-((4-클로로피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴의 합성**



[1138]

[1139] MeOH(8㎖) 중 3-((4-클로로피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴(500㎎, 2.01㎜ol) 및 Pd/C(50㎎, 40%)의 혼합물을 H_2 분위기 하에 30분 동안 25℃에서 교반하였다. 이어서, 셀라이트를 통해 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 농축시켰다 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EA = 1:2, V/V)에 의해 정제하여 목표 생성물을 황색 오일(100㎎, 수율: 21%)로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 233 $[M+H]^+$.

[1140] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

1-에틸-4-[(1-{4-플루오로-2-[(1R)-1-[(4-메톡시페닐)메톡시]에틸]페닐}-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸]-1H-1,2,3-트라이아졸	
	m/z (ESI): 504 [M+H]
(R)-5-((3-(다이플루오로메틸)-1-(4-플루오로-2-(1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 496 [M+H]
5-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 466 [M+H]

[1141]

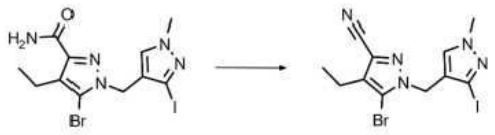
[1142] **5-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아이소옥사졸-3-카보나이트릴의 합성**

[1143] 

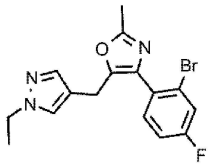
[1144] $POCl_3$(10㎖) 중 5-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아이소옥사졸-3-카복스아마이드(920㎎, 3.23㎜ol)의 용액을 110℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서, 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(15㎖)와 포화 $NaHCO_3$(30㎖) 사이에 분할하고, 유기층을 염수(30㎖)로 세척하고 나서, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔사를 용리된 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)에 의해 정제하여 5-((3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아이소옥사졸-3-카보나이트릴(750㎎, 87% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 267 $[M+H]^+$.

[1145] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[1146]

5-브로모-4-에틸-1-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 420 [M+H]

[1147] **4-(2-브로모-4-플루오로페닐)-5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-메틸옥사졸의 합성**

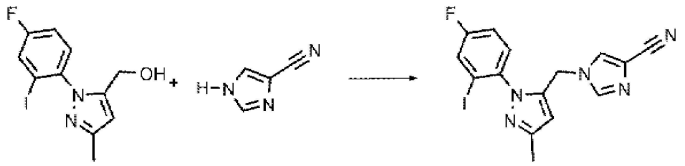
[1148] 

[1149] CH_3Cl(20㎖) 중 1-(2-브로모-4-플루오로페닐)-3-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)프로판-1-온(1.00g, 3.09㎜ol)의 용액에 브로민화수소산(0.4㎖, 아세트산 중 33%)을 0℃에서 적가한 후에 Br_2(494㎎, 3.09㎜ol)를 0℃에서 적가하였다. 반응물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 aq. NH_4Cl로 퀀칭시키고, 이어서, EtOAc와 물 사이에 분할하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1)에 의해 정제하여 2-브로모-1-(2-브로모-4-플루오로페닐)-3-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)프로판-1-온(1.1g, 수율: 88%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ES+): m/z = 403 $[M+H]^+$.

[1150] MeOH(20㎖) 중 2-브로모-1-(2-브로모-4-플루오로페닐)-3-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)프로판-1-온(1.10g, 2.72㎜ol)의 용액에 아세트산나트륨(450㎎, 5.44㎜ol)을 25℃에서 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(5㎖)을 첨가함으로써 퀀칭시켰다. 이어서, 혼합물을 EA(3×10㎖)로 추출하였고, 포화 NH_4Cl(5㎖) 및 염수(5㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조질의 1-(2-브로모-4-플루오로페닐)-3-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소프로판-2-일 아세테이트(1.0g, 순도: 대략 50%)를 황색 검으로서 제공하였다.

[1151] 아세트산(5.0㎖) 중 조질의 1-(2-브로모-4-플루오로페닐)-3-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소프로판-2-일 아세테이트(1.0g, 1.3㎜ol, 순도: 대략 50%)의 용액에 암모늄 아세테이트(840㎎, 10.9㎜ol)를 25℃에서 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(5㎖)을 첨가함으로써 퀀칭시켰다. 혼합물을 EA(3×10㎖)로 추출하고, 포화 NH_4Cl(5㎖) 및 염수(5㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 EA = 0→50%)에 의해 정제하여 4-(2-브로모-4-플루오로페닐)-5-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-메틸-1,3-옥사졸(380㎎, 수율: 38%)을 황색 검으로서 제공하였다. LC/MS (ES+): m/z = 364 $[M+H]^+$.

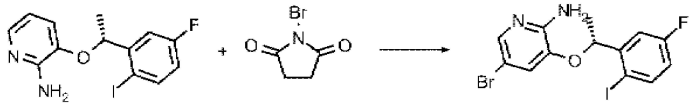
[1152] **1-{[1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카보나이트릴의 합성**



[1153]

[1154] DCM(20㎖) 중 [1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일]메탄올(600㎎, 1.81㎜ol)의 용액에 $SOCl_2$(0.260㎖, 3.61㎜ol)를 첨가하고, 이어서, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축건조시켰다. 잔사에 DMF(10㎖), K_2CO_3(749㎎, 5.42㎜ol) 및 1H-이미다졸-4-카보나이트릴(336㎎, 3.61㎜ol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 퀀칭시키고, 이어서, EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 포화 aq. NH_4Cl 용액 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축건조시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 0→50% EtOAc)에 의해 정제하여 1-{[1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(720㎎, 98%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 408 $[M+H]^+$.

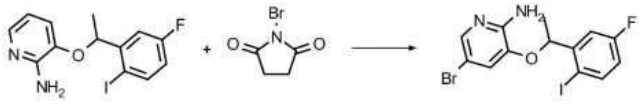
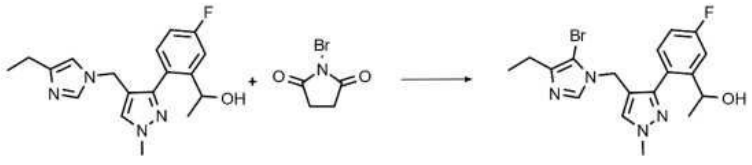
[1155] **5-브로모-3-[(1R)-1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에톡시]피리딘-2-아민의 합성**



[1156]

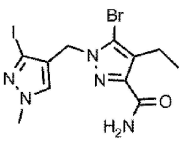
[1157] 0℃에서 HOAc(2000㎖) 중 3-[(1R)-1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에톡시]피리딘-2-아민(21.0g, 58.6㎜ol)의 용액에 HOAc(360㎖) 중 N-브로모석신이미드(12.52g, 70.36㎜ol)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 직접 농축시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→20% EtOAc)에 의해 정제하여 5-브로모-3-[(1R)-1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에톡시]피리딘-2-아민(10.5g, 41% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 437 $[M+H]^+$.

[1158] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

5-브로모-3-(1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에톡시)피리딘-2-아민	
	m/z (ESI): 437 [M+H]
1-(2-[4-[(5-브로모-4-에틸이미다졸-1-일)메틸]-1-메틸피라졸-3-일]-5-플루오로페닐)에탄올	
	m/z (ESI): 407 [M+H]

[1159]

[1160] **5-브로모-4-에틸-1-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1161]

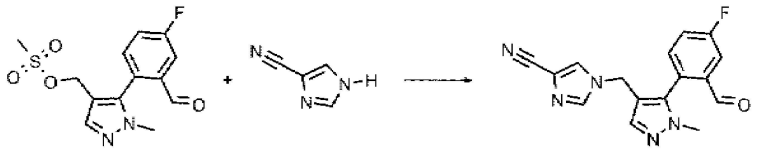
[1162] MeCN(28㎖) 중 아이소아밀 아질산염(1.13g, 9.67㎜ol) 및 $CuBr_2$ (1.73g, 7.74㎜ol)의 교반 용액에 0℃에서 N_2 하에 ACN(2㎖) 중 에틸 5-아미노-4-에틸-1-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복실레이트

(2.60g, 6.45mmol) 용액을 첨가하였다. r.t.에서 12시간 동안 교반한 후에, 반응물을 EtOAc (30㎖)와 물(30㎖) 사이에 분리시키고, 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 이어서, 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc로 용리된 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(5:1→3:1)에 의해 정제하여 에틸 5-브로모-4-에틸-1-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복실레이트(2.10g, 수율: 70%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 467 $[M+H]^+$.

[1163] MeOH(10㎖), THF(10㎖) 및 물(10㎖) 중 에틸 5-브로모-4-에틸-1-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복실레이트(2.10g, 4.50mmol)의 용액에, 수산화리튬 일수화물(566mg, 13.5mmol)을 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물(20㎖)로 희석시키고, EtOAc(15㎖)로 세척하였다. 수층을 1N aq. HCl을 이용하여 pH 3까지 산성화시키고, 얻어진 고체를 여과시키고, 감압 하에 건조시켜 5-브로모-4-에틸-1-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복실산(1.60g, 수율: 81%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 439 $[M+H]^+$.

[1164] DMF(20㎖) 중 화합물 5-브로모-4-에틸-1-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복실산(1.98g, 4.50mmol) 및 NH_4Cl (2.41g, 45.0mmol)의 혼합물에 TEA(1.37g, 13.5mmol) 및 HATU(2.05g, 5.40mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 12시간 동안 교반하고, EtOAc(30㎖)로 희석시키고, 물(30㎖) 및 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켜 화합물 5-브로모-4-에틸-1-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복스아마이드(1.50g, 수율: 76%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 438 $[M+H]^+$.

[1165] **1-((5-(4-플루오로-2-폼일페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴의 합성**

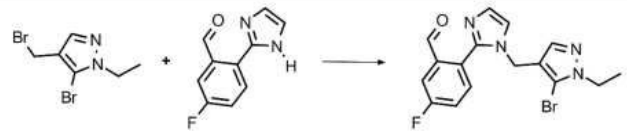
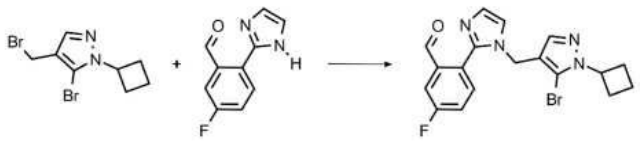


[1166]

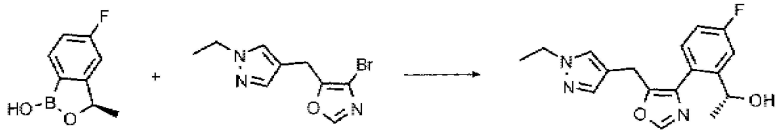
[1167] DMF(3㎖) 중 (5-(4-플루오로-2-폼일페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸 메탄설포네이트(50mg, 0.16mmol)의 용액에 1H-이미다졸-4-카보나이트릴(18mg, 0.19mmol) 및 Cs_2CO_3(104mg, 0.320mmol)을 첨가하였다. 80℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 반응물을 물로 퀀칭시키고 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/PE = 1/1)에 의해 정제하여 1-((5-(4-플루오로-2-폼일페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(12mg, 24% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 310 $[M+H]^+$.

[1168] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[1169]

2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로벤즈알데하이드	
	m/z (ESI): 377 [M+H]
2-(1-((5-브로모-1-사이클로뷰틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로벤즈알데하이드	
	m/z (ESI): 403 [M+H]

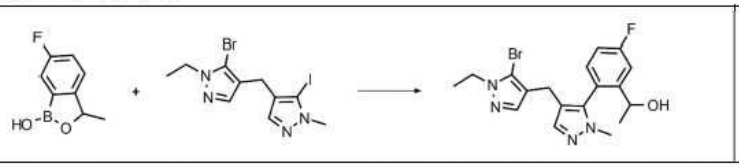
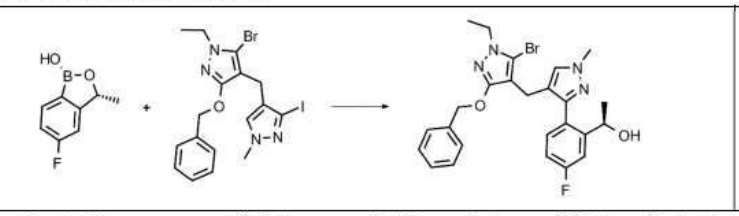
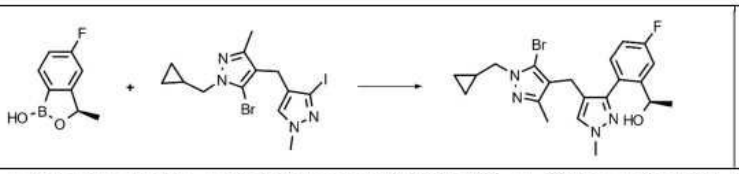
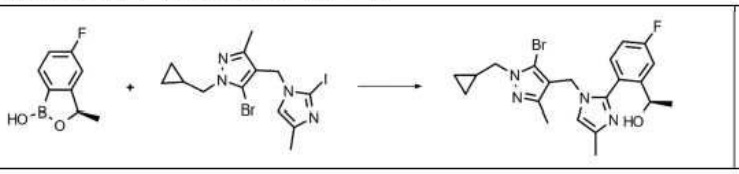
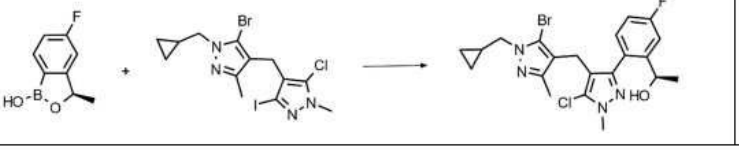
[1170] **(R)-1-(2-(5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)옥사졸-4-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올의 합성**



[1171]

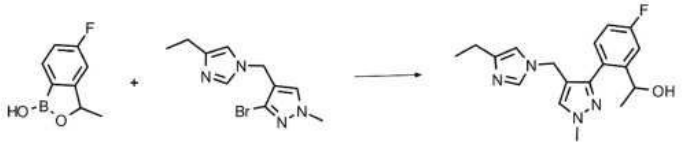
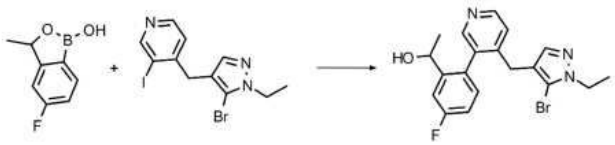
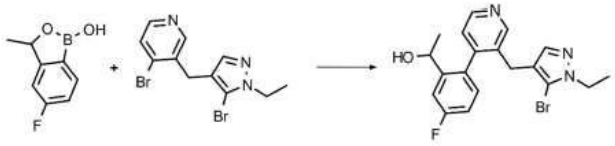
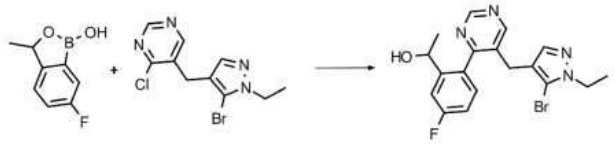
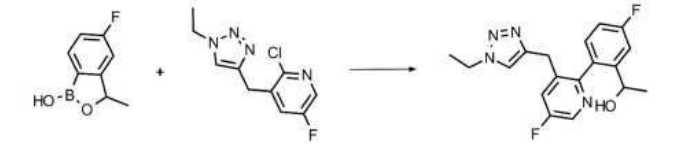
[1172] 1,4-다이옥산(25㎖) 및 물(8㎖) 중 4-브로모-5-((1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸)옥사졸(530㎎, 2.07㎜ol), (*R*)-5-플루오로-3-메틸벤조[*c*][1,2]옥사보롤-1(3*H*)-올(412㎎, 2.48㎜ol), Pd(dppf)Cl_2(151㎎, 0.21㎜ol) 및 Na_2CO_3(877㎎, 8.28㎜ol)의 혼합물을 N_2로 3회 탈기시키고, 이어서, 100℃에서 밤새 교반하였다. 밤새 반응 혼합물을 r.t.까지 냉각시킨 후에, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→50% EA)에 의해 정제하여 (*R*)-1-(2-(5-((1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸)옥사졸-4-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올(247㎎, 38% 수율)을 적갈색 검으로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 316 $[M+H]^+$.

[1173] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

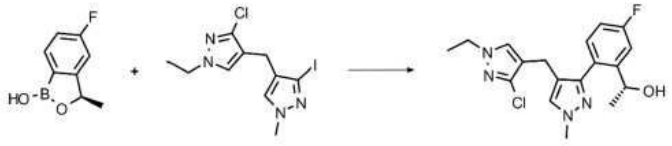
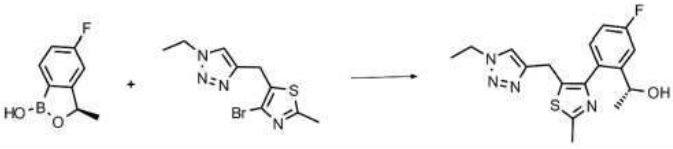
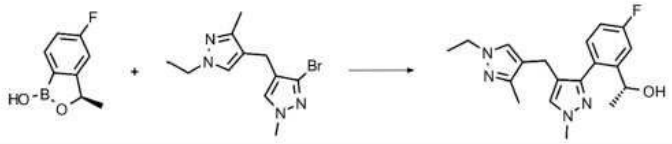
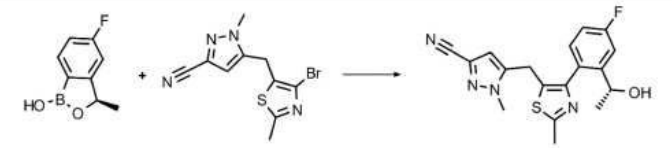
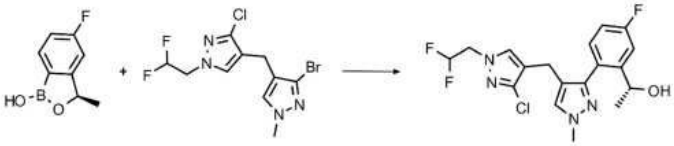
1-(2-(4-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 407 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-(벤질옥시)-5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 513 [M+H]
(1R)-1-[2-(4-{[5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐]에탄-1-올	
	m/z (ESI): 447 [M+H]
(1R)-1-[2-(1-{[5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]메틸}-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐]에탄-1-올	
	m/z (ESI): 447 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 481 [M+H]

[1174]

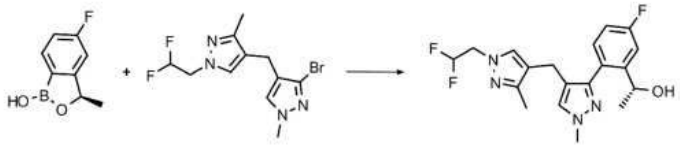
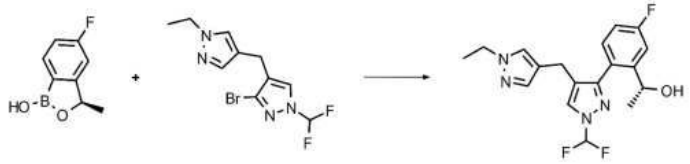
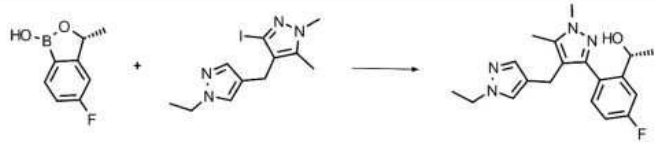
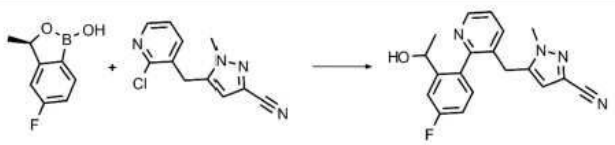
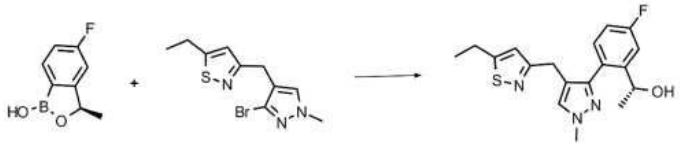
[1175]

1-(2-[4-[(4-에틸이미다졸-1-일)메틸]-1-메틸피라졸-3-일]-5-플루오로페닐)에탄올	
	m/z (ESI) : 329 [M+H]
1-(2-(4-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 404 [M+H]
1-(2-(3-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘-4-일)-5-플루오로페닐)에탄올	
	m/z (ESI) : 404 [M+H]
1-(2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피리미딘-4-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 405 [M+H]
1-(2-(3-((1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에탄올	
	m/z (ESI) : 345 [M+H]

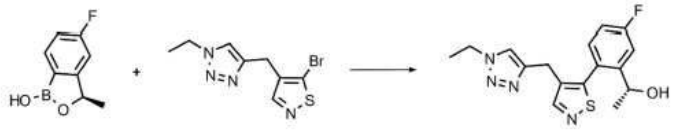
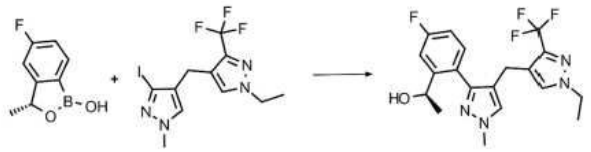
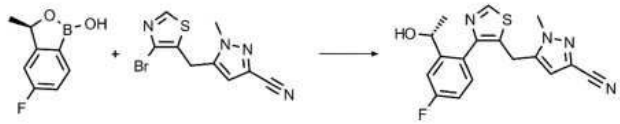
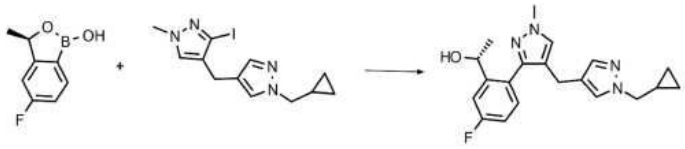
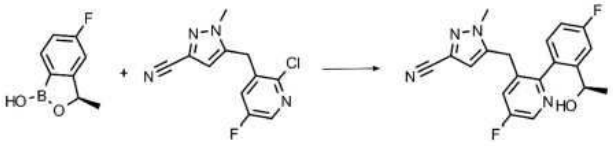
[1176]

(R)-1-(2-(4-((3-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 363 [M+H]
(1R)-1-(2-{5-[(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸]-2-메틸-1,3-티아졸-4-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 347 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 343 [M+H]
(R)-5-((4-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-2-메틸티아졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 357 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-클로로-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 399 [M+H]

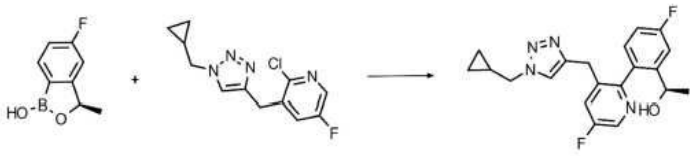
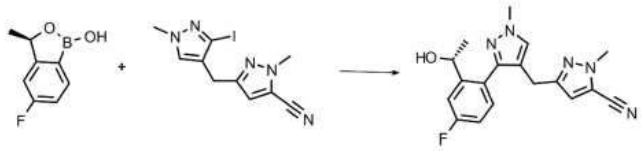
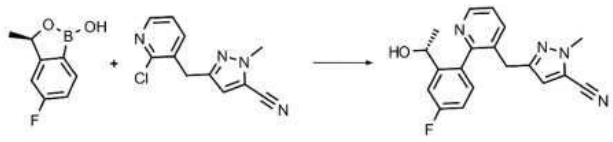
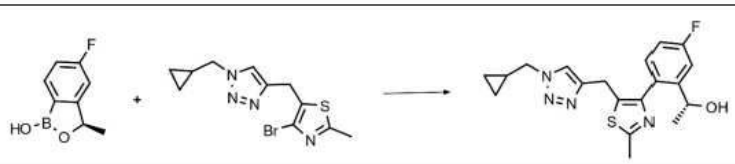
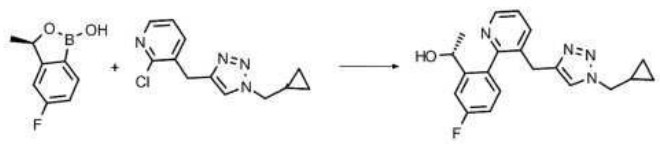
[1177]

(1R)-1-[2-(4-{[1-(2,2-다이플루오로에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐]에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 379 [M+H]
(1R)-1-{2-[1-(다이플루오로메틸)-4-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1H-피라졸-3-일]-5-플루오로페닐}에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 365 [M+H]
(1R)-1-(2-{4-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 343 [M+H]
5-({2-[4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐]피리딘-3-일}메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 337 [M+H]
(1R)-1-(2-{4-[(5-에틸-1,2-티아졸-3-일)메틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 346 [M+H]

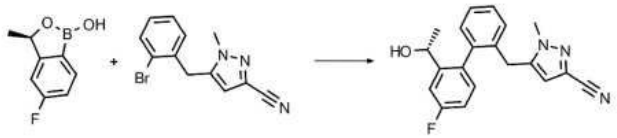
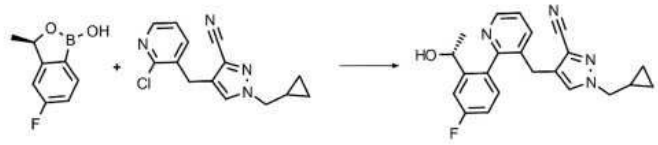
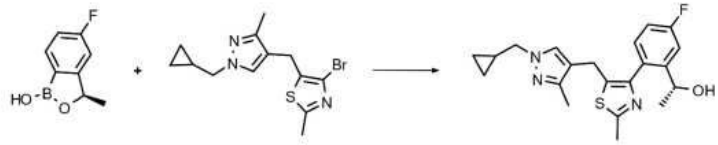
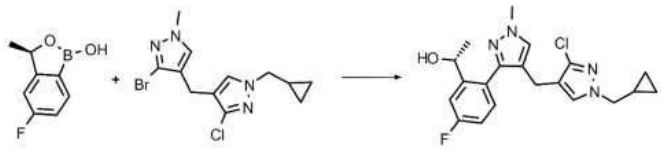
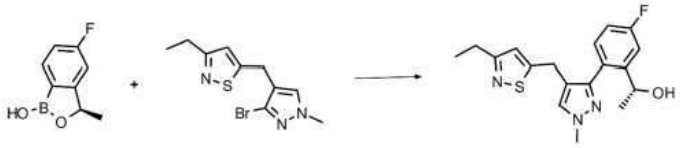
[1178]

(R)-1-(2-(4-((1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)아이소티아졸-5-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 333 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((1-에틸-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 397 [M+H]
(R)-5-((4-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)티아졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 343 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 355 [M+H]
(R)-5-((5-플루오로-2-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 355 [M+H]

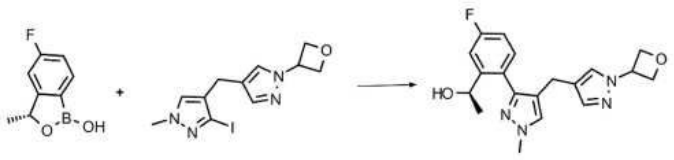
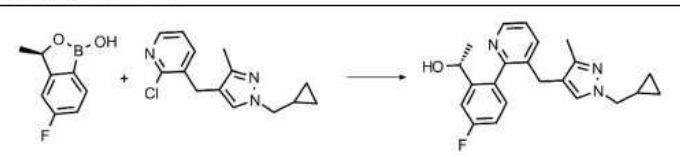
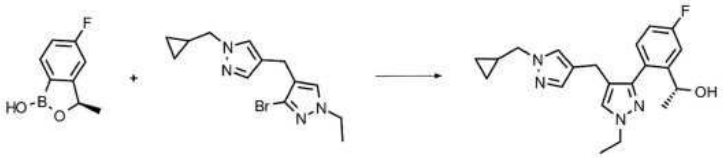
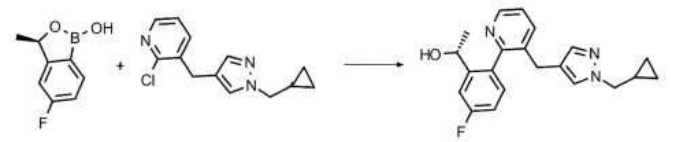
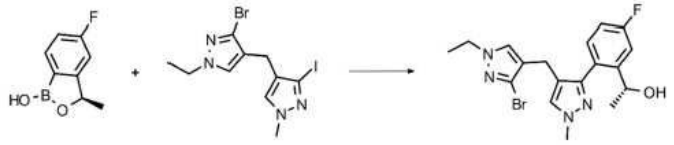
[1179]

(1R)-1-[2-(3-{[1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일]메틸}-5-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로페닐]에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 371 [M+H]
(R)-3-((3-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 340 [M+H]
(R)-3-((2-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 337 [M+H]
(1R)-1-[2-(5-{[1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일]메틸}-2-메틸-1,3-티아졸-4-일)-5-플루오로페닐]에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 373 [M+H]
(R)-1-(2-(3-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 353 [M+H]

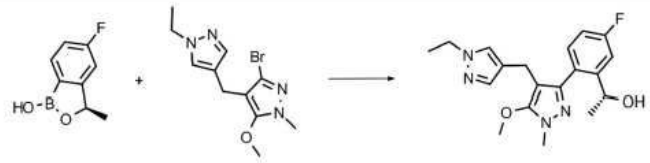
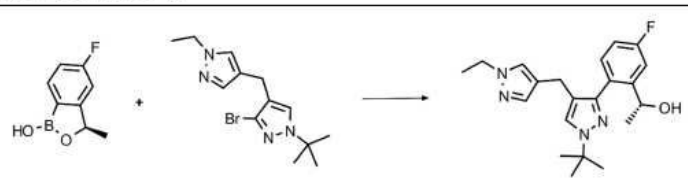
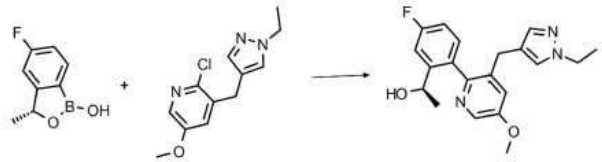
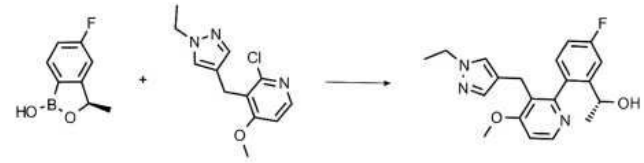
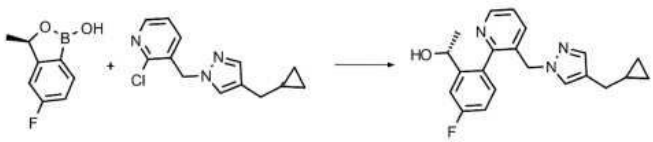
[1180]

(R)-5-((4'-플루오로-2'-(1-하이드록시에틸)-[1,1'-바이페닐]-2-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 336 [M+H]
(R)-1-(사이클로프로필메틸)-4-((2-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 377 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-메틸티아졸-4-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 386 [M+H]
(1R)-1-[2-(4-{[3-클로로-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐]에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 389 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-에틸아이소티아졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 346 [M+H]

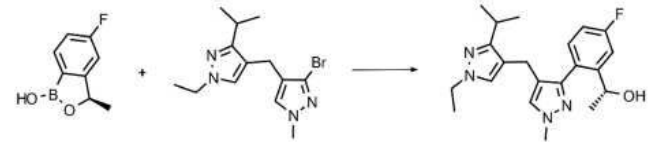
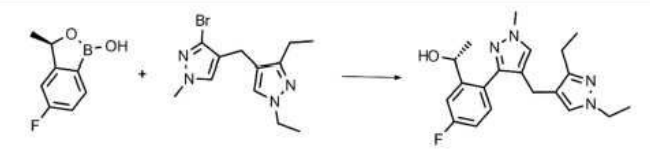
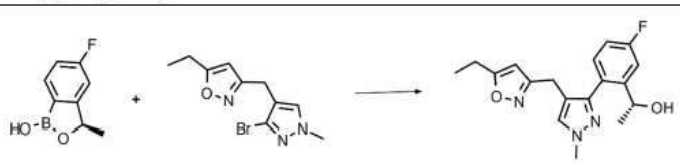
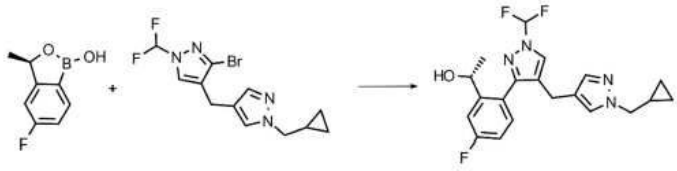
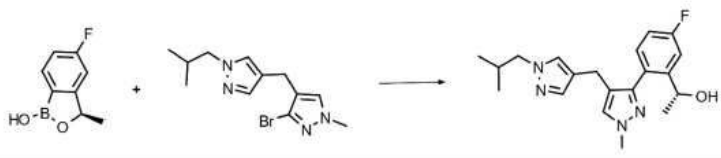
[1181]

(R)-1-(5-플루오로-2-(1-메틸-4-((1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-일)페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 357 [M+H]
(R)-1-(2-(3-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 366 [M+H]
(1R)-1-[2-(4-{[1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}-1-에틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐]에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 369 [M+H]
(R)-1-(2-(3-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 352 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 407 [M+H]

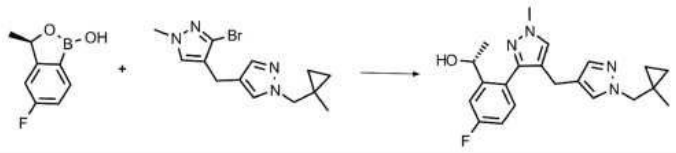
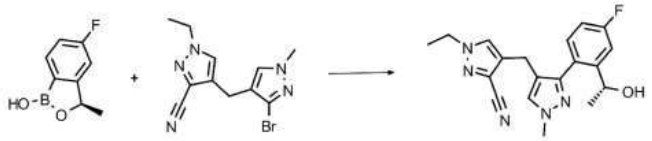
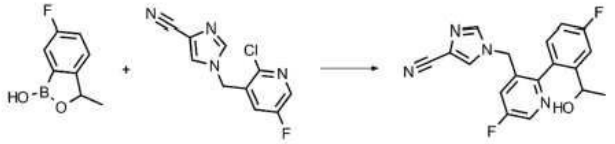
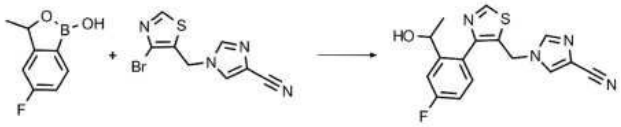
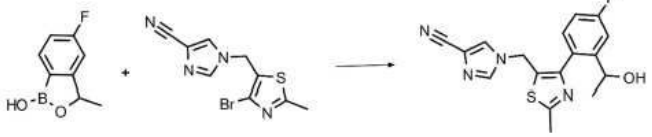
[1182]

(R)-1-(2-(4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 359 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(tert-뷰틸)-4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 371 [M+H]
(1R)-1-(2-{3-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-5-메톡시피리딘-2-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 356 [M+H]
(R)-1-(2-(3-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4-메톡시피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 356 [M+H]
(R)-1-(2-(3-((4-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 352 [M+H]

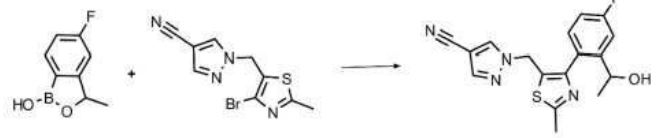
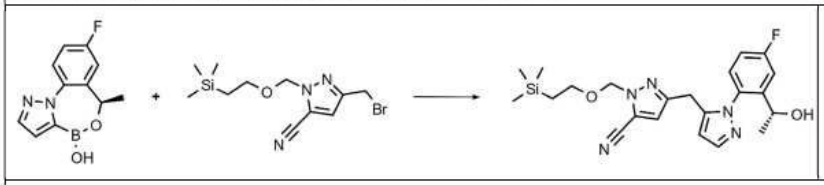
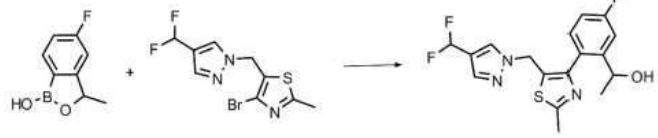
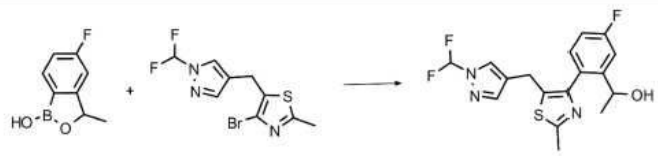
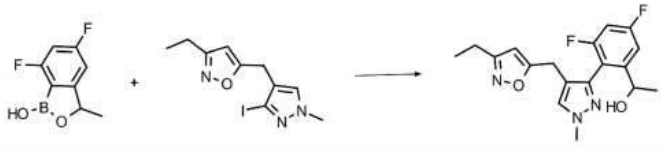
[1183]

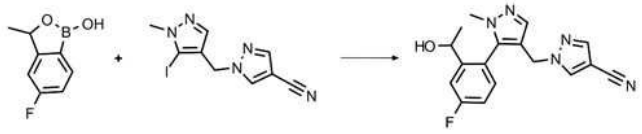
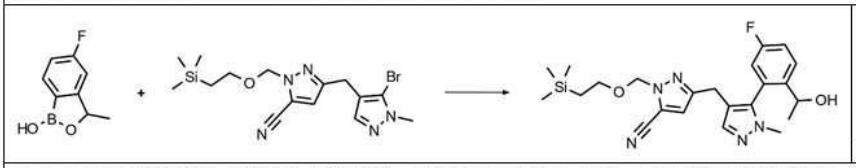
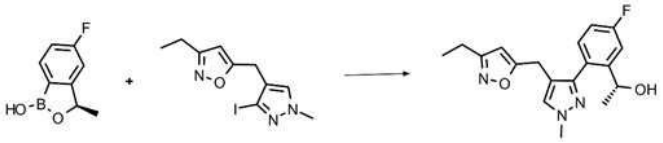
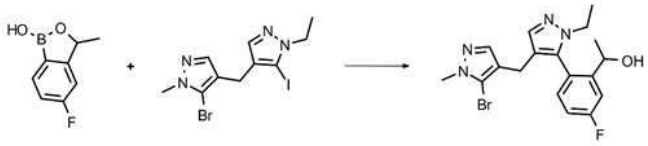
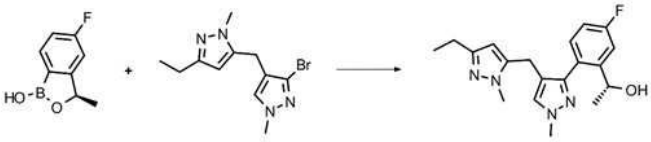
(1R)-1-[2-(4-{[1-에틸-3-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐]에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 371 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((1,3-다이에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 357 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((5-에틸아이소옥사졸-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 330 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 391 [M+H]
(R)-1-(5-플루오로-2-(4-((1-아이소뷰틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 357 [M+H]

[1184]

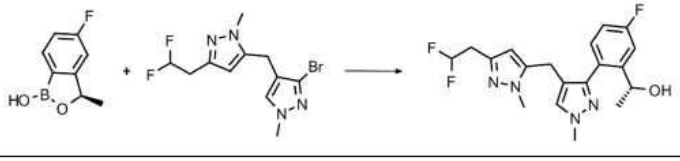
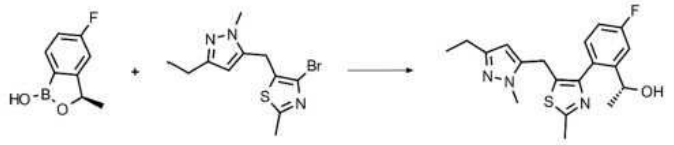
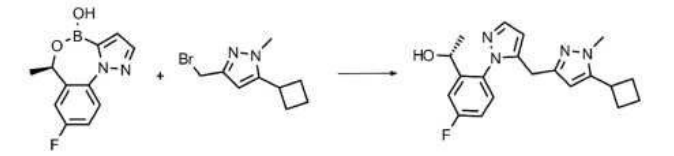
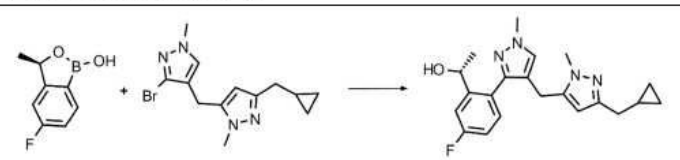
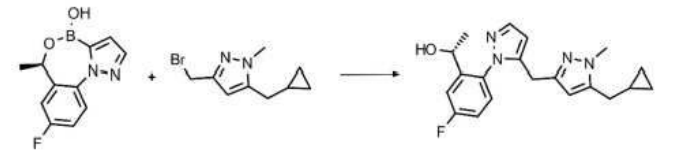
(1R)-1-{5-플루오로-2-[1-메틸-4-({1-[(1-메틸사이클로프로필)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-1H-피라졸-3-일]페닐}에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 369 [M+H]
(R)-1-에틸-4-((3-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 354 [M+H]
1-((5-플루오로-2-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)피리딘-3-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 341 [M+H]
1-((4-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)티아졸-5-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 329 [M+H]
1-({4-[4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐]-2-메틸-1,3-티아졸-5-일}메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 343 [M+H]

[1185]

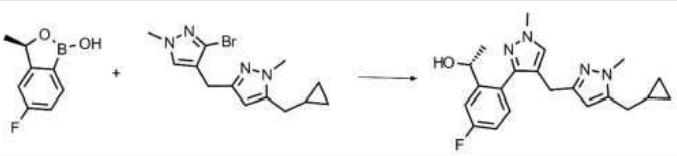
1-((4-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-2-메틸티아졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 343 [M+H]
(R)-3-((1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI) : 442 [M+H]
1-(2-(5-((4-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-2-메틸티아졸-4-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 368 [M+H]
1-[2-(5-{[1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}-2-메틸-1,3-티아졸-4-일)-5-플루오로페닐]에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 368 [M+H]
1-(2-(4-((3-에틸아이소옥사졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-3,5-다이플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 348 [M+H]

1-((5-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 326 [M+H]
3-((5-(5-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 456 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-에틸아이소옥사졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 330 [M+H]
1-(2-(4-((5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 407 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 343 [M+H]

[1186]

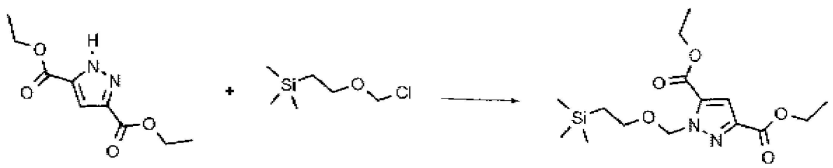
(R)-1-(2-(4-((3-(2,2-다이플루오로에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 379 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-2-메틸티아졸-4-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 360 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((5-사이클로뷰틸-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 355 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 369 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((5-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 355 [M+H]

[1187]

(R)-1-(2-(4-((5-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI) : 369 [M+H]

[1188]

[1189] **다이에틸 1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3,5-다이카복실레이트의 합성**



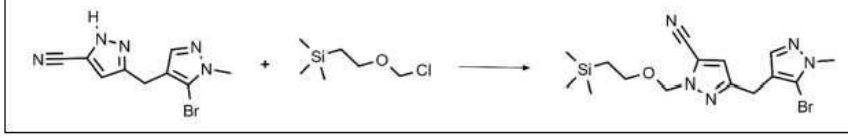
[1190]

[1191] THF(150㎖) 중 다이에틸 1*H*-피라졸-3,5-다이카복실레이트(10.0g, 47.1mmol)의 용액에 수소화나트륨(60%, 광유 중 분산액, 2.07g, 51.8mmol)을 조금씩 0℃에서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF(150㎖) 중 (2-(클로로메톡시)에틸)트라이메틸실란(9.2㎖, 52mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 포화 aq. NH_4Cl 용액(100㎖)을 첨가함으로써

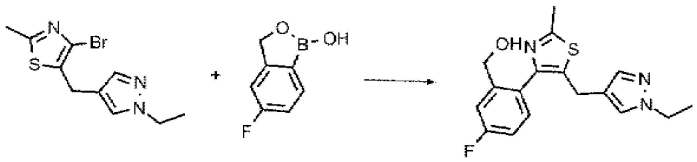
퀀칭시키고, EA(3×100㎖)로 추출하고, 모든 유기상을 합하고, 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 PE 중 EA에 의한 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(0→10%, V/V)에 의해 정제하여 다이에틸 1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-3,5-다이카복실레이트(10.0g, 62%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 343 $[M+H]^+$.

[1192] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[1193]

3-((5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 396 [M+H]

[1194] **(2-{5-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-메틸-1,3-티아졸-4-일}-5-플루오로페닐)메탄올의 합성**

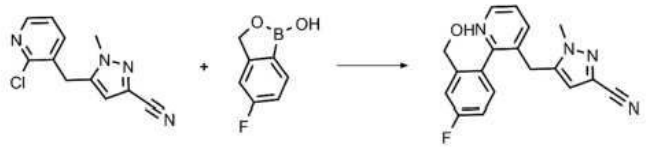
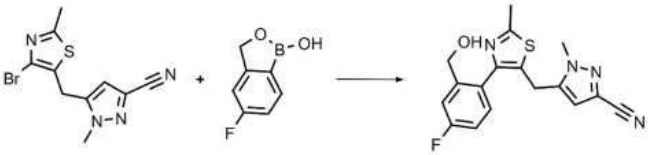
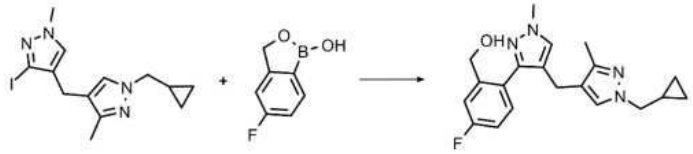
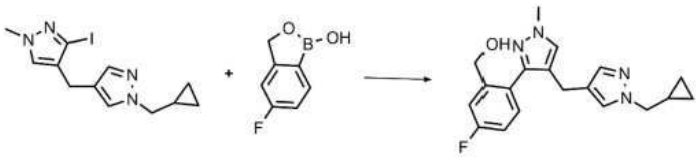
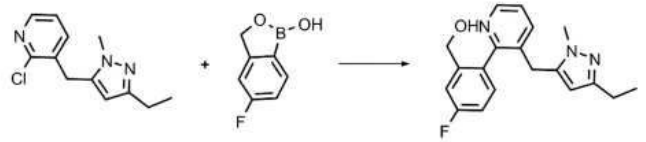


[1195]

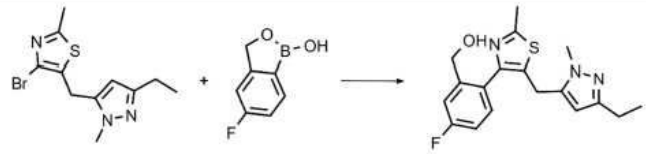
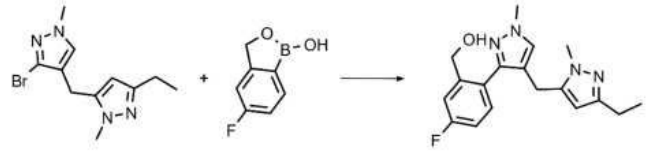
[1196] EtOH (5㎖), 물(2.5㎖) 및 톨루엔(1㎖) 중 4-브로모-5-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-메틸-1,3-티아졸(210㎎, 0.73㎜ol), 5-플루오로-1,3-다이하이드로-2,1-벤족사보롤-1-올(223㎎, 1.47㎜ol), $Pd(PPh_3)_4$ (85㎎, 0.073㎜ol) 및 탄산이나트륨(156㎎, 1.47㎜ol)의 혼합물을 95℃에서 4시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응물을 여과시키고, 여과액을 EA(50㎖)로 희석시키고, 염수(2×20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→30% EtOAc)에 의해 정제하여 (2-{5-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-메틸-1,3-티아졸-4-일}-5-플루오로페닐)메탄올(220㎎, 47%)을 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 332 $[M+H]^+$.

[1197] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

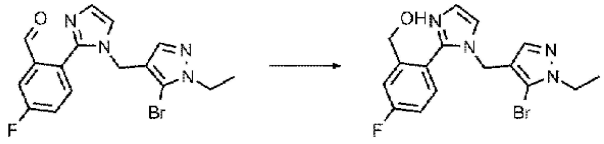
[1198]

5-((2-(4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 323 [M+H]
5-({4-[4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐]-2-메틸-1,3-티아졸-5-일}메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 343 [M+H]
(2-(4-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)메탄올	
	m/z (ESI): 355 [M+H]
(2-(4-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)메탄올	
	m/z (ESI): 341 [M+H]
(2-(3-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)메탄올	
	m/z (ESI): 326 [M+H]

[1199]

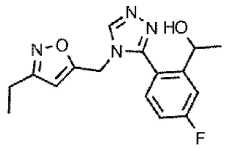
(2-(5-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-2-메틸티아졸-4-일)-5-플루오로페닐)메탄올	
	m/z (ESI): 346 [M+H]
(2-(4-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)메탄올	
	m/z (ESI): 329 [M+H]

[1200] **(2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)메탄올의 합성**

[1201] 

[1202] CH_3OH(5㎖) 중 2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로벤즈알데하이드(380㎎, 1.01㎜ol)의 혼합물에 $NaBH_4$(76.2㎎, 2.01㎜ol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. EtOH(9㎖) 및 H_2O(1㎖)를 이 잔사에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 PE/EtOAc(100:1→1:1)로 용리되는 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)메탄올(0.3g, 수율: 79%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 379 $[M+H]^+$.

[1203] **1-(2-{4-[(3-에틸-1,2-옥사졸-5-일)메틸]-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올의 합성**

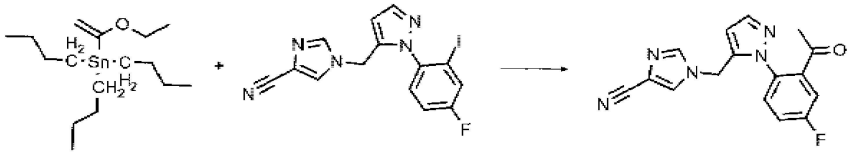
[1204] 

[1205] EtOH/H_2O(30㎖, 1:1) 중 5-(아지도메틸)-3-에틸-1,2-옥사졸(3.00g, 19.7㎜ol)의 용액에 Zn 분말(6.45g, 98.6㎜ol) 및 NH_4Cl(10.55g, 197.2㎜ol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 PE 중 EA(0→50%)로 용리시키는 플래시 칼럼에 의해 정제하여 (3-에틸-1,2-옥사졸-5-일)메탄아민(1.8g, 72%)을 연한-황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 127 $[M+H]^+$.

[1206] AcOH(30㎖) 중 (E)-N'-(4-플루오로-2-아이오도벤조일)-N,N-다이메틸포모하이드라존아마이드(2.80g, 8.36㎜ol) 및 (3-에틸-1,2-옥사졸-5-일)메탄아민(1.05g, 8.36㎜ol)의 용액을 16시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다 잔사를 EA(50㎖)에 용해시켰다. 유기층을 aq. $NaHCO_3$로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 PE 중 EA(0→50%)로 용리시키는 플래시 칼럼에 의해 정제하여 4-[(3-에틸-1,2-옥사졸-5-일)메틸]-3-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-4H-1,2,4-트라이아졸(360㎎, 11%)을 황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI): m/z = 399 $[M+H]^+$.

[1207] 톨루엔(30㎖) 중 4-[(3-에틸-1,2-옥사졸-5-일)메틸]-3-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-4H-1,2,4-트라이아졸(360㎎, 0.90㎜ol), 트라이뷰틸(1-에톡시에텐일)스탄난(327㎎, 0.900㎜ol) 및 CuI(17㎎, 0.09㎜ol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$(105㎎, 0.09㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 90℃에서 교반하고, 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 THF(10㎖) 중에 용해시키고, 1N aq. HCl(5㎖)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 r.t.에서 교반하고, Na_2CO_3를 이용하여 pH 8까지 중화시키고, EA(20㎖)로 3회 추출하였다. 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 PE 중 EA(0→50%)를 이용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 농축물을 MeOH(10㎖)에 용해시키고, $NaBH_4$(61.1㎎, 1.81㎜ol)를 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 이어서, 포화 aq. NH_4Cl로 퀀칭시키고, EA(50㎖)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM 중 MeOH로 용리시키는 플래시 칼럼(0 → 3%)에 의해 정제하여 1-(2-{4-[(3-에틸-1,2-옥사졸-5-일)메틸]-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올(80㎎, 28%)을 무색 오일로서 제공하였다. MS (ESI) m/z =317 $[M+H]^+$.

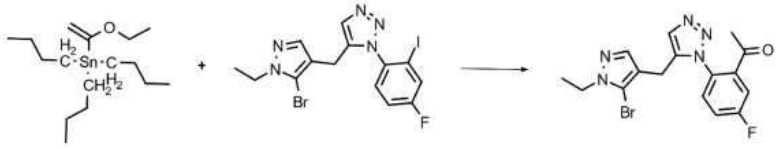
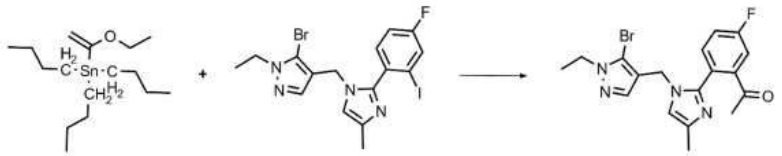
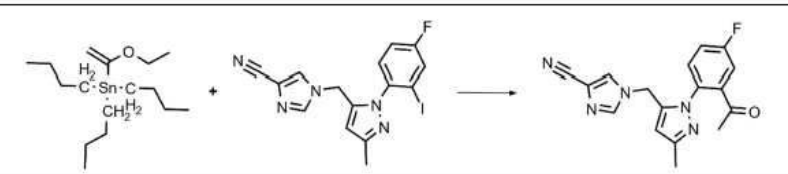
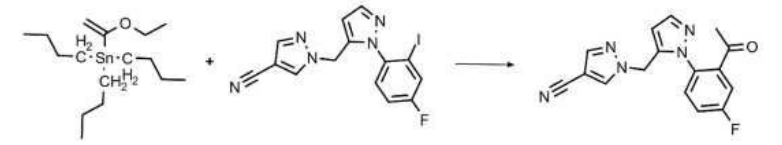
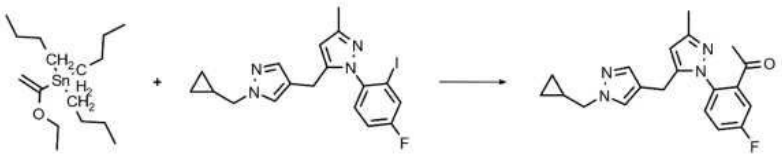
[1208] **1-{[1-(2-아세틸-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카보나이트릴의 합성**



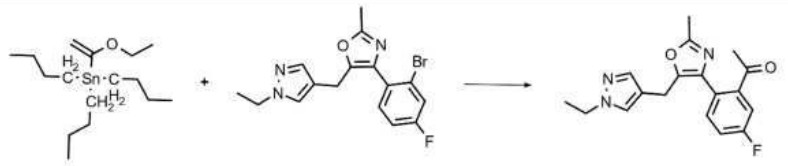
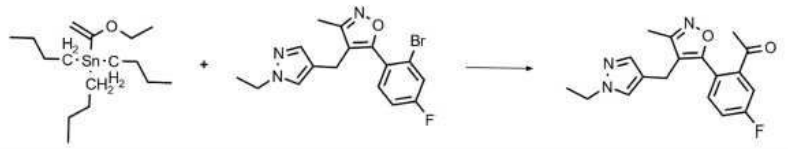
[1209]

[1210] 톨루엔(20㎖) 중 1-{[1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-5-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(1.70g, 4.32mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$(500mg, 0.430mmol), 트라이뷰틸(1-에톡시에텐일)스탄난(3.12g, 8.64mmol) 및 촉매적 CuI를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 3회 탈기시키고, 이어서, 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 aq. KF 용액으로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 분리된 유기층을 농축건조시켰다. Aq. HCl(10㎖, 1N) 및 THF(10㎖)를 첨가하고, 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 4% MeOH)에 의해 정제하여 1-{[1-(2-아세틸-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(1.21g, 수율: 90%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 310 $[M+H]^+$.

[1211] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

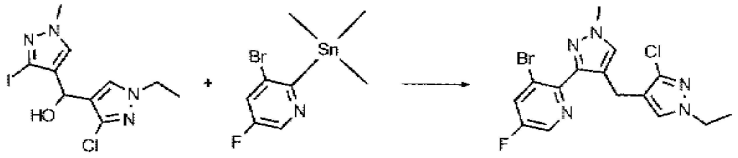
1-(2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄온	
	m/z (ESI): 392 [M+H]
1-(2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에탄온	
	m/z (ESI): 405 [M+H]
1-{[1-(2-아세틸-4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 324 [M+H]
1-{[1-(2-아세틸-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일]메틸}-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 310 [M+H]
1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-온	
	m/z (ESI): 353 [M+H]

[1212]

1-(2-(5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-메틸옥사졸-4-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-온	
	m/z (ESI): 328 [M+H]
1-(2-(4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸아이소옥사졸-5-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-온	
	m/z (ESI): 328 [M+H]

[1213]

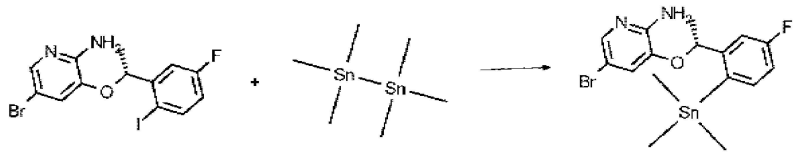
[1214] **3-브로모-2-(4-((3-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로피리딘의 합성**



[1215]

[1216] 톨루엔(20㎖) 중 (3-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(500 mg,1.36mmol), 3-브로모-5-플루오로-2-(트라이메틸스탄일)피리딘(555mg, 1.63mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(158mg, 0.136mmol)의 혼합물을 110℃까지 N_2 하에 16시간 동안 가열하였다. 톨루엔을 감압 하에 제거하고, 이 혼합물을 EtOAc(100㎖)에 의해 희석시켰다. 이 유기 용액을 염수(30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 1:1)로 정제하여 3-브로모-2-(4-((3-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로피리딘(230mg, 수율: 28.7%)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 398 $[M+H]^+$.

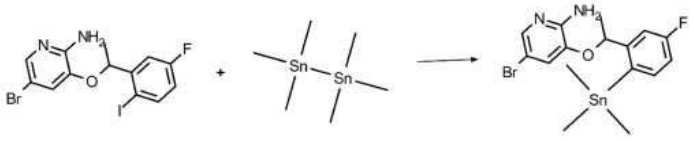
[1217] **(R)-5-브로모-3-(1-(5-플루오로-2-(트라이메틸스탄일)페닐)에톡시)피리딘-2-아민의 합성**



[1218]

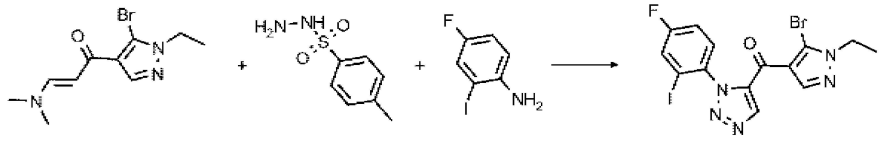
[1219] 톨루엔(200㎖) 중 5-브로모-3-[(1R)-1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에톡시]피리딘-2-아민(4.60g, 10.5mmol)의 용액에 테트라키스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(1.36g, 1.18mmol) 및 헥사메틸다이스탄난(2.40㎖, 11.6mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. r.t.까지 냉각시킨 후에, 혼합물을 aq. KF 및 EtOAc로 처리하고, 분리시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1, V/V)에 의해 정제하여 목표 생성물(1.95g, 수율: 39%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 475 $[M+H]^+$.

[1220] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

5-브로모-3-(1-(5-플루오로-2-(트라이메틸스탄일)페닐)에톡시)피리딘-2-아민	
	m/z (ESI): 475 [M+H]

[1221]

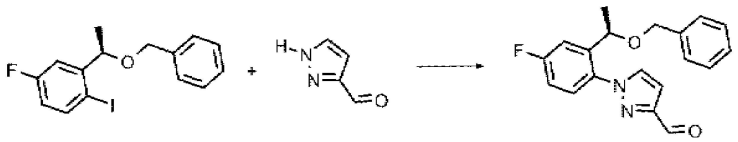
[1222] **(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온의 합성**



[1223]

[1224] DMSO(20㎖) 중 (*E*)-1-(5-브로모-1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)-3-(다이메틸아미노)프로프-2-엔-1-온(1.00g, 3.67mmol), 4-플루오로-2-아이오도아닐린(0.870g, 3.67mmol), I_2(0.470g, 1.83mmol) 및 4-메틸벤젠-1-설포노하이드라자이드(1.03g, 5.51mmol)의 혼합물을 110℃에서 공기 하에 12시간 동안 교반하였다. rt까지 냉각시킨 후에, 혼합물을 얼음물로 퀀칭시키고, EA로 2회 추출하고 나서, 합한 추출물을 염수로 2회 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 10:1, V/V)에 의해 정제하여 (5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온을 갈색 고체(700mg, 수율: 38%)로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 490 $[M+H]^+$.

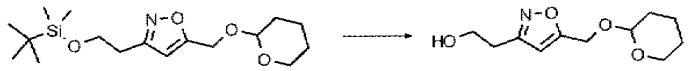
[1225] **(R)-1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카브알데하이드의 합성**



[1226]

[1227] NMP(30㎖) 중 1H-피라졸-3-카브알데하이드(2.00g, 20.8mmol), (R)-2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로-1-아이오도벤젠(8.10g, 22.9mmol), N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(592mg, 4.20mmol) 및 K_2CO_3(5.70g, 41.6mmol)의 용액에 CuI(396mg, 2.10mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 150℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고, H_2O로 처음 세척하고, 이어서, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 0→11% EA)에 의해 정제하여 (R)-1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카브알데하이드(500mg, 7% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 325 $[M+H]^+$.

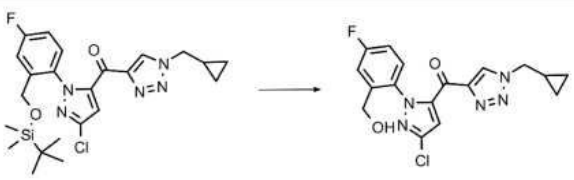
[1228] **2-(5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)아이소옥사졸-3-일)에탄올의 합성**



[1229]

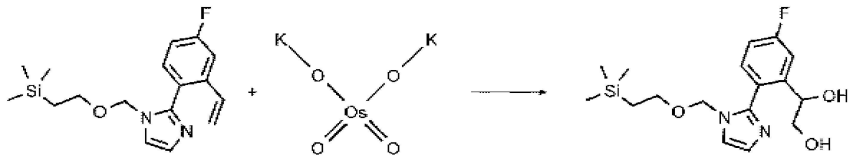
[1230] THF(30㎖) 중 3-{2-[(tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}-5-[(옥산-2-일옥시)메틸]-1,2-옥사졸(3.40g, 9.96mmol)의 용액에 5분에 걸쳐 0℃에서 TBAF(THF 중 1M, 9.96㎖, 9.96mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 EtOAc(50㎖)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl(50㎖×2)로 세척하였다. 유기상을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(DCM 중 0→20% MeOH)에 의해 정제하여 2-{5-[(옥산-2-일옥시)메틸]-1,2-옥사졸-3-일}에탄-1-올(1.8g, 80% 수율)을 연한-황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 228$[M+H]^+$.

[1231] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

(2-{3-클로로-5-[1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-카보닐]-1H-피라졸-1-일}-5-플루오로페닐)메탄올	
	m/z (ESI): 376 [M+H]

[1232]

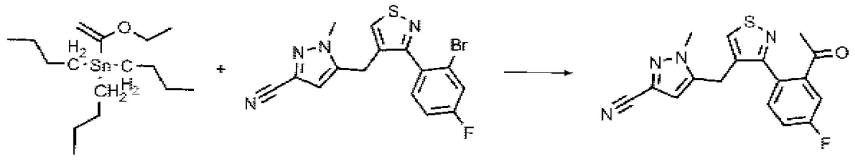
[1233] **1-[5-플루오로-2-(1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-이미다졸-2-일)페닐]에탄-1,2-다이올의 합성**



[1234]

[1235] 아세톤(50㎖) 및 H_2O(10㎖) 중 2-(2-에텐일-4-플루오로페닐)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-이미다졸(5.00g, 15.5mmol) 및 피리딘(1.24g, 15.5mmol)의 용액에 NMO(7.28g, 31.1mmol) 및 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$(60mg, 0.16mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 잔사를 EtOAc와 물 사이에 분할하였다. 층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 PE:EA=1:1로 용리되는 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[5-플루오로-2-(1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-이미다졸-2-일)페닐]에탄-1,2-다이올(3.50g, 63%)을 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 353 $[M+H]^+$.

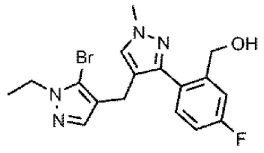
[1236] **5-((3-(2-아세틸-4-플루오로페닐)아이소티아졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴의 합성**



[1237]

[1238] 톨루엔(10㎖) 중 5-((3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-1,2-티아졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴(0.91g, 2.4mmol)의 용액에 트라이뷰틸(1-에톡시에텐일)스탄난(1.47g, 4.08mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(0.28g, 0.24mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 이어서, THF(10㎖) 및 HCl(2㎖, 1N)로 희석시켰다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20㎖)로 희석시키고, 물(3×20㎖)로 세척하였다. 유기층을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 30% 내지 50%의 EA)에 의해 정제하여 5-((3-(2-아세틸-4-플루오로페닐)아이소티아졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴(779mg, 95% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 341.0 $[M+H]^+$

[1239] **(2-(4-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)메탄올의 합성**



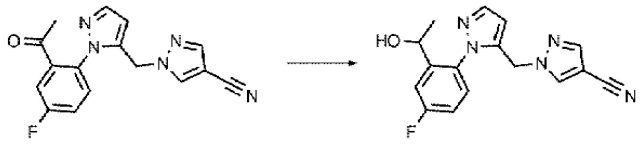
[1240]

[1241] DMF(8㎖) 중 5-브로모-1-에틸-4-((4-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-피라졸(200mg, 0.510mmol) 및 (2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)트라이메틸스탄난(184mg, 0.560mmol)의 혼합물에 LiCl(43mg, 1.0mmol), CuCl(100mg, 1.01mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(59mg, 0.051mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 3회 탈기시키고, 이어서, 100℃에서 N_2 분위기 하에 8시간 동안 교반하였다. r.t.까지 냉각시킨 후에, 혼합물을 물(50㎖) 및 EtOAc(20㎖)에 부었다. 수층을 EtOAc (10㎖)로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 염수(2×20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 10→25% EtOAc)에 의해 정제하여 3-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-4-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸을 백색 고체(170mg, 수율: 69%)로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 435 $[M+H]^+$.

[1242] THF(2㎖) 중 3-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-4-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸(300mg, 0.62mmol)의 용액에 진한 HCl(0.26㎖, 3.1mmol, 12N)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에

서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 aq. Na_2CO_3 용액(10㎖)으로 처리하고, EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 MeOH(2㎖) 중에 용해시켰다. 이 용액에 $NaBH_4$(32㎎, 0.93㎜ol)를 0℃에서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 r.t.에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20㎖)로 희석시키고, EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(용리제: PE 중 25→50% EtOAc)에 의해 정제하여 (2-(4-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)메탄올을 무색 오일(190㎎, 수율: 78%)로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 393 $[M+H]^+$.

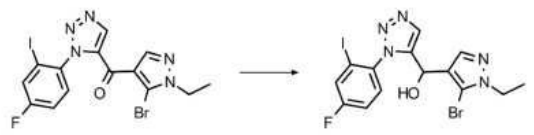
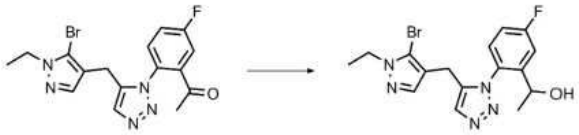
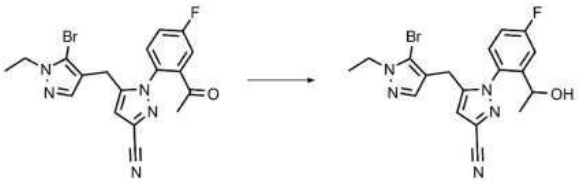
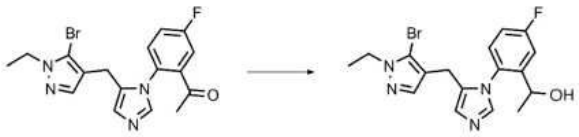
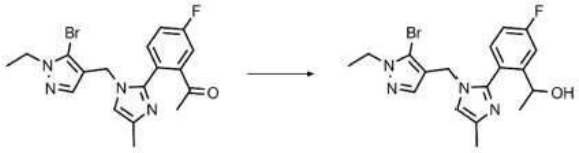
[1243] **1-((1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴의 합성**



[1244]

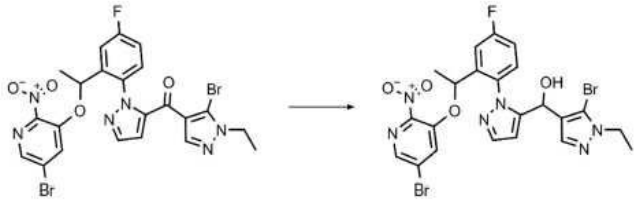
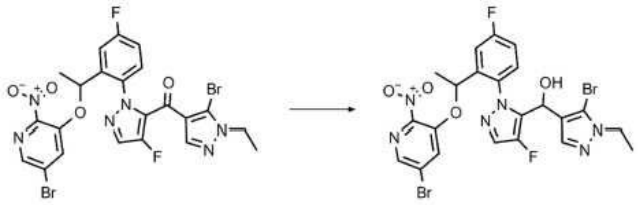
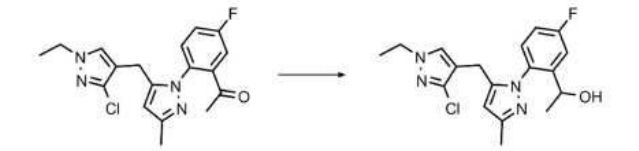
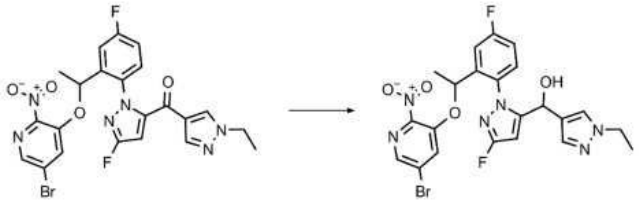
[1245] MeOH(10㎖) 중 1-((1-(2-아세틸-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(480㎎, 1.55㎜ol)의 용액에 0℃에서 N_2 분위기 하에 $NaBH_4$ (117㎎, 3.11㎜ol)를 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 용액을 r.t.에서 3시간 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 DCM(20㎖) 및 물(20㎖)로 처리하고, 유기층을 분리시키고, 수층을 DCM(20㎖)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE중 0→100% EtOAc)에 의해 정제하여 1-((1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(380㎎, 수율: 79%)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 312 $[M+H]^+$

[1246] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

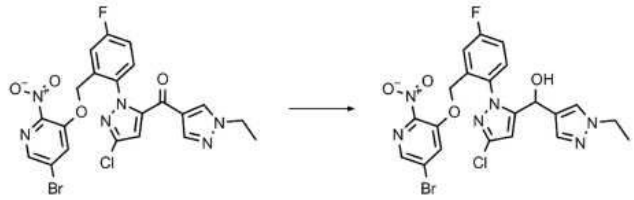
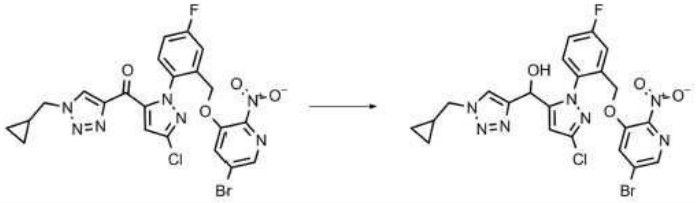
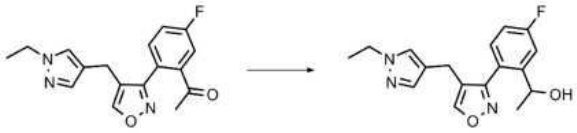
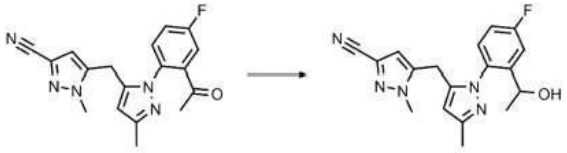
(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 492 [M+H]
1-(2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 394 [M+H]
5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 418 [M+H]
1-(2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 393 [M+H]
1-(2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에탄올	
	m/z (ESI): 407 [M+H]

[1247]

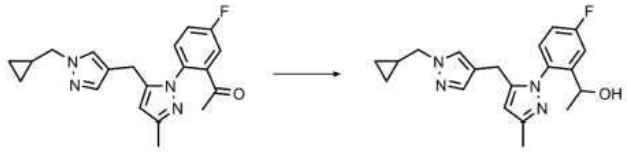
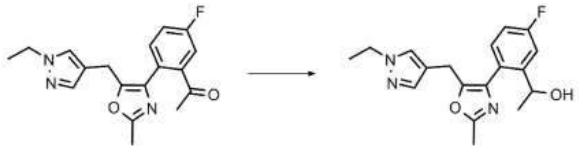
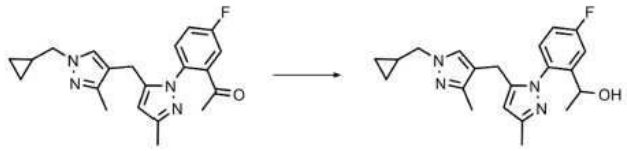
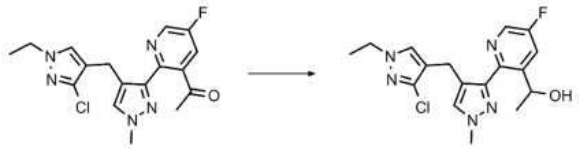
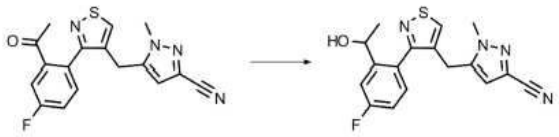
[1248]

(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 609 [M+H]
(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-4-플루오로-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 627 [M+H]
1-(2-(5-((3-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 363 [M+H]
(1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 549 [M+H]

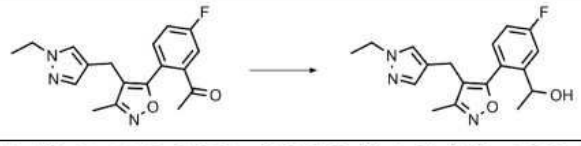
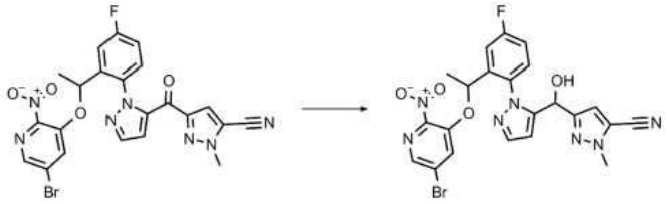
[1249]

(1-(2-(((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 551 [M+H]
[1-(2-{[(5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시]메틸}-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일][1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일]메탄올	
	m/z (ESI): 578 [M+H]
1-(2-{4-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,2-옥사졸-3-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 316 [M+H]
1-(2-{4-[(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸]-1,2-티아졸-3-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 333 [M+H]
5-((1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 340 [M+H]

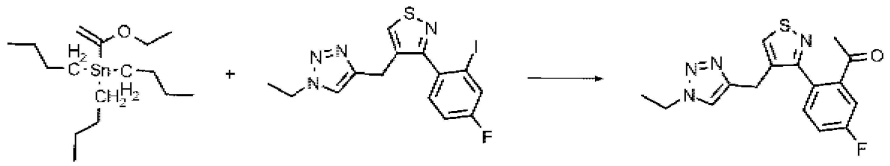
[1250]

1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 355 [M+H]
1-(2-(5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-메틸옥사졸-4-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 330 [M+H]
1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 369 [M+H]
1-(2-(4-((3-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 364 [M+H]
5-((3-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)아이소티아졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 343 [M+H]

[1251]

1-(2-{4-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-메틸-1,2-옥사졸-5-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 330 [M+H]
3-((1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)(하이드록시)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 542 [M+H]

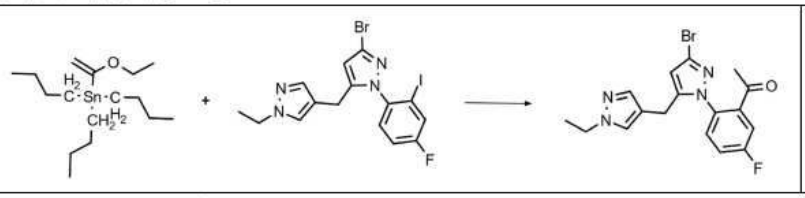
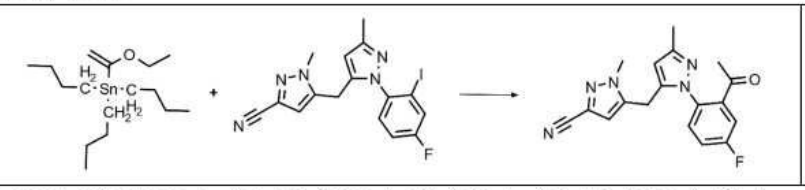
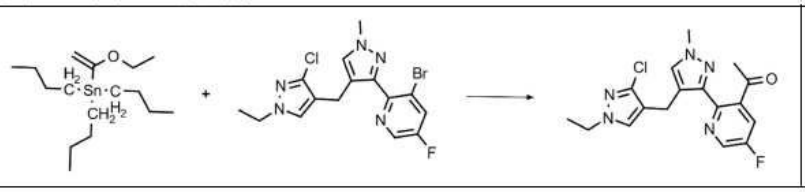
[1252] **1-(2-{4-[(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸]-1,2-티아졸-3-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-온의 합성**



[1253]

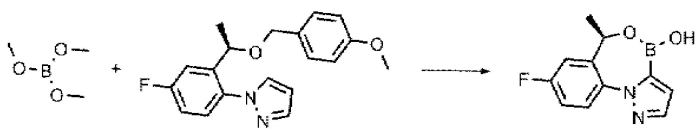
[1254] 톨루엔(3㎖) 중 1-에틸-4-{[3-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1,2-티아졸-4-일]메틸}-1H-1,2,3-트라이아졸(75㎎, 0.18㎜ol)의 용액에 트라이뷰틸(1-에톡시에텐일)스탄난(131㎎, 0.362㎜ol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(21㎎, 0.018㎜ol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였고, 이어서, 진공 하에 농축시켰다. 잔사에 THF(5㎖) 및 aq. HCl(1㎖, 1M)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 물(80㎖)에 붓고, EA(80㎖×3)로 추출하였다. 유기층을 포화 aq. NaCl(60㎖×2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 여과액을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 PE:EA = 3:1로 용리되는 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(2-{4-[(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸]-1,2-티아졸-3-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-온(30㎎, 50%)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI): m/z = 331 $[M+H]^+$.

[1255] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

1-(2-(3-브로모-5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-온	
	m/z (ESI): 391 [M+H]
5-((1-(2-아세틸-4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 338 [M+H]
1-(2-(4-((3-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-온	
	m/z (ESI): 362 [M+H]

[1256]

[1257] **(R)-8-플루오로-6-메틸-4H,6H-벤조[e]피라졸로[5,1-c][1,4,2]옥사자보레핀-4-올의 합성**

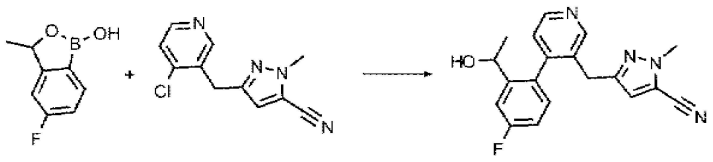


[1258]

[1259] LDA (5.52㎖, 5.52㎜ol, THF 중 1.0 N)를 -78℃에서 5분에 걸쳐 THF(80㎖) 중 1-{4-플루오로-2-[(1R)-1-[(4-메톡시페닐)메톡시]에틸]페닐}-1H-피라졸(1.80g, 5.52㎜ol) 용액에 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 -78℃에서 N_2 하에 1시간 동안 교반하였다. 트라이메틸 보레이트(0.480g, 4.60㎜ol)를 -78℃에서 적가하였고, 반응 혼합물을 밤새 N_2 하에 교반하면서 r.t.까지 서서히 가온시켰다. 혼합물을 얼음물에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 DCM(100㎖) 중에 용해시킨

후에, TFA(10㎖)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 1→10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 (9R)-12-플루오로-9-메틸-8-옥사-2,3-다이아자-7-보라트라이사이클로[8.4.0.0^{2,6}]테트라데카-1(14),3,5,10,12-펜타엔-7-올(1.1g, 86%)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI) m/z: 233 $[M+H]^+$.

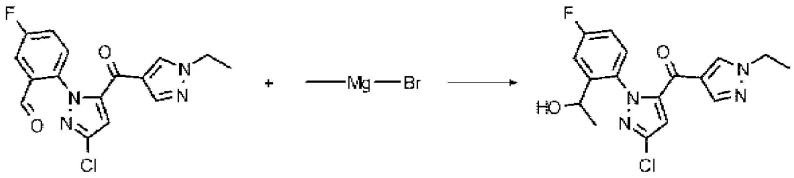
[1260] **3-((4-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴의 합성**



[1261]

[1262] DME(3㎖) 중 3-((4-클로로피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴(100mg, 0.258mmol)의 용액에 5-플루오로-3-메틸벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(107mg, 0.644mmol), X-Phos(43mg, 0.086mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(21mg, 0.025mmol), Cs_2CO_3(420mg, 1.29mmol) 및 H_2O(1㎖)을 첨가하였다. N_2로 3회 탈기시킨 후에, 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃까지 냉각시키고, 이어서, DCM 및 물로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EA = 1:3, V/V)에 의해 정제하여 목표 생성물을 백색 고체(60mg, 수율: 41%)로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 337 $[M+H]^+$.

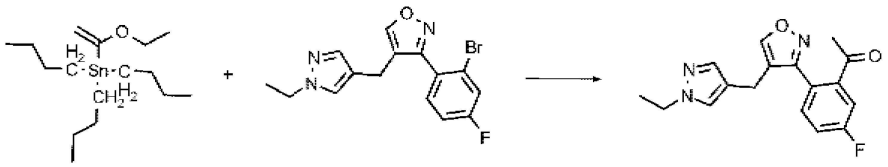
[1263] **(3-클로로-1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온의 합성**



[1264]

[1265] 무수 THF(20㎖) 중 2-(3-클로로-5-(1-에틸-1H-피라졸-4-카보닐)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤즈알데하이드(400mg, 1.15mmol)의 용액에 브로모(메틸)마그네슘(1.92㎖, 1.15mmol, THF 중 0.6M)을 -30℃에서 적가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 -30℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 aq. NH_4Cl 용액(20㎖)으로 퀀칭시키고, 이어서, EA(20㎖)로 추출하였다. 추출물을 염수(20㎖)로 세척하고 진공 하에 농축시켜 잔사를 제공하고, 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→100% EA, V/V)에 의해 정제하여 (3-클로로-1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온(350mg, 84%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 363 $[M+H]^+$.

[1266] **1-(2-{4-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,2-옥사졸-3-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-온의 합성**

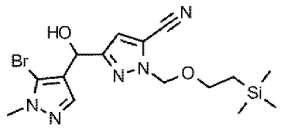


[1267]

[1268] 톨루엔(8㎖) 중 3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-4-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,2-옥사졸(313mg, 0.894mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$(103mg, 0.089mmol), CuI(17mg, 0.089mmol) 및 트라이뷰틸(1-에톡시에텐일)스탄난(484mg, 1.34mmol)을 r.t에서 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 3회 탈기시키고, 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 THF(8㎖) 및 진한 HCl(3.6㎖)을 1시간 동안 교반하고, 포화 aq. KF 용액(20㎖)을 첨가하고, 반응물을 다시 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과시키고, 잔사를 EtOAc(10㎖)로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$(10㎖) 및 염수(15㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축건조시켜 조질의 1-(2-{4-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,2-옥사졸-3-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-온(629mg)을 갈색 오일로서 제공하

였다. LC/MS (ESI) m/z: 314 $[M+H]^+$.

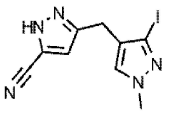
[1269] **3-((5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(하이드록시)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴의 합성**

[1270] 

[1271] EtOH(40㎖) 중 3-[(5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)(하이드록시)메틸]-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피라졸-5-카브알데하이드(1.30g, 3.13mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.390g, 5.63mmol) 및 NaOAc(0.770g, 5.63mmol)의 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. r.t.까지 냉각시킨 후에, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM(40㎖)으로 희석시키고, 이어서, 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켜 조질의 3-((5-브로모-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)(하이드록시)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-5-카브알데하이드 옥심(1.33g, 수율: 94%)을 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z 430 $[M+H]^+$.

[1272] 0℃에서 THF(30㎖) 중 3-((5-브로모-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)(하이드록시)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-5-카브알데하이드 옥심(1.2g, 2.8mmol)의 용액에 $SOCl_2$(1.26g, 10.6mmol)를 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조질의 3-((5-브로모-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)(하이드록시)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-5-카보나이트릴(1.2g, 수율: 99%)을 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z 412 $[M+H]^+$.

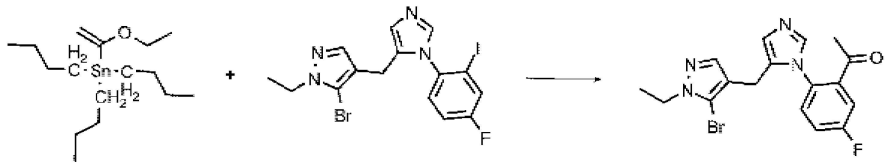
[1273] **3-[(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1H-피라졸-5-카보나이트릴의 합성**

[1274] 

[1275] DCM(15㎖) 중 3-(하이드록시(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴(638mg, 1.39mmol)의 용액에 0℃에서 Et_3SiH(0.67㎖, 4.2mmol) 및 TFA(0.41㎖, 5.6mmol)를 첨가하고, 이어서, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(15㎖)로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$(20㎖) 및 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여3-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴(600mg, 수율: 97%)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 444.1 $[M+H]^+$.

[1276] DCM(3㎖) 중 3-((3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴(276mg, 0.623mmol)의 용액에 TFA (3.0㎖, 40.4mmol)를 첨가하고, 이어서, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 CH_3CN(3㎖)로 희석시켰다. Aq. 암모니아(1㎖)를 0℃에서 이 용액에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, EtOAc(15㎖)로 희석시켰다. 유기 용액을 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 이어서, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 50→75% EtOAc)에 의해 정제하여 3-[(3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1H-피라졸-5-카보나이트릴(103mg, 수율: 53% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 314.0 $[M+H]^+$.

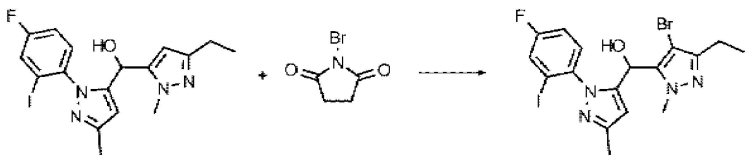
[1277] **1-(2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄온의 합성**



[1278]

[1279] 톨루엔(50㎖) 중 5-브로모-1-에틸-4-((1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-이미다졸-5-일)메틸)-1H-피라졸(500㎎, 1.05㎜ol), 트라이뷰틸(1-에톡시에텐일)스탄난(760㎎, 2.10㎜ol) 및 CuI(10㎎, 0.052㎜ol)의 용액에 N_2 하에 $Pd(PPh_3)_4$(243㎎, 0.210㎜ol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 N_2 하에 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 r.t.까지 냉각시키고, 이어서 1 N aq. HCl(20㎖) 및 THF(30㎖)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 r.t.에서 다시 2시간 동안 교반한 후에, 포화 Na_2CO_3을 이용하여 pH 8까지 중화시켰다. 유기층을 분리시키고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(DCM 중 0→5% MeOH)에 의해 정제하여 1-(2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄온(80㎎, 19% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z =391 $[M+H]^+$.

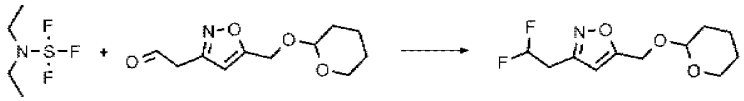
[1280] **(4-브로모-3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올의 합성**



[1281]

[1282] N,N-다이메틸폼아마이드(8㎖) 중 (3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올(350㎎, 0.79㎜ol)의 교반 용액에 0℃에서 N,N-다이메틸폼아마이드(1㎖) 중 1-브로모피롤리딘-2,5-다이언(142㎎, 0.79㎜ol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10㎖)에 붓고, EtOAc(20㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 1:1, V/V)에 의해 정제하여 (4-브로모-3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올(0.40 g, 87% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 519.0 $[M+H]^+$.

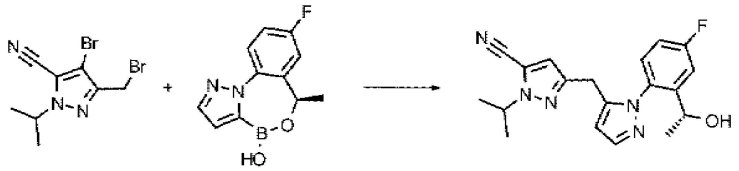
[1283] **3-(2,2-다이플루오로에틸)-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)아이소옥사졸의 합성**



[1284]

[1285] 건조 DCM(60㎖) 중 조질의 2-{5-[(옥산-2-일옥시)메틸]-1,2-옥사졸-3-일}아세트알데하이드(3.19g, 7.50㎜ol)의 용액에 DAST(2.4㎖, 18㎜ol)를 0℃에서 5분에 걸쳐 적가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 용액을 격렬하게 교반하면서 차가운 포화 aq. $NaHCO_3$(100㎖)에 서서히 부었다. 10분 후에, 혼합물을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 농축 후, 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→40% EA)에 의해 정제하여 3-(2,2-다이플루오로에틸)-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)아이소옥사졸(900㎎, 2단계에 걸쳐 49% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 248 $[M+H]^+$.

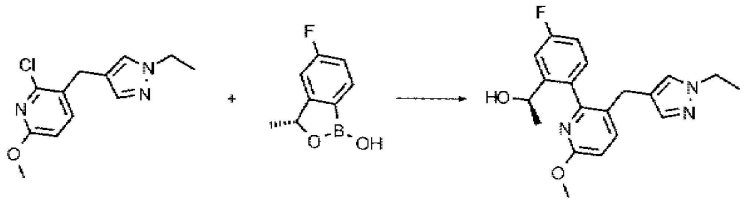
[1286] **(R)-3-((1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-아이소프로필-1H-피라졸-5-카보나이트릴의 합성**



[1287]

[1288] 톨루엔(10㎖) 및 EtOH(2㎖) 중 4-브로모-3-(브로모메틸)-1-아이소프로필-1H-피라졸-5-카보나이트릴(100㎎, 0.33㎜ol) 및 (R)-8-플루오로-6-메틸-4H,6H-벤조[e]피라졸로[5,1-c][1,4,2]옥사자보레핀-4-올(83㎎, 0.36㎜ol)의 용액에 인산칼륨(207㎎, 0.98㎜ol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (38㎎, 0.03㎜ol)를 r.t에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 3회 탈기시키고, 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축건조시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE:EtOAc = 3:1, V/V)에 의해 정제하여 (R)-3-((1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-아이소프로필-1H-피라졸-5-카보나이트릴(20㎎, 14% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 354 $[M+H]^+$.

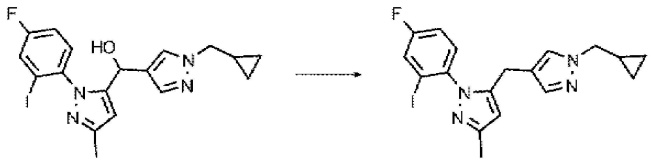
[1289] **(R)-1-(2-(3-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올의 합성**



[1290]

[1291] THF(5㎖) 및 H_2O(1㎖) 중 2-클로로-3-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-6-메톡시피리딘(140㎎, 0.56㎜ol) 및 (3R)-5-플루오로-3-메틸-1,3-다이하이드로-2,1-벤족사보롤-1-올(92㎎, 0.56㎜ol)의 용액에 K_3PO_4(236㎎, 1.11㎜ol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 3회 탈기시키고, 이어서, [1,1'-비스(다이-tert-뷰틸포스피노)페로센] 다이클로로팔라듐(36㎎, 0.056㎜ol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 1회 다시 탈기시키고, 70℃에서 밤새 교반하였다. r.t.까지 냉각시키고 진공 하에 농축시킨 후에, 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 0→50% EA)를 (1R)-1-(2-{3-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-6-메톡시피리딘-2-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올(140㎎, 수율: 71%)을 황색 거품으로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 356 $[M+H]^+$.

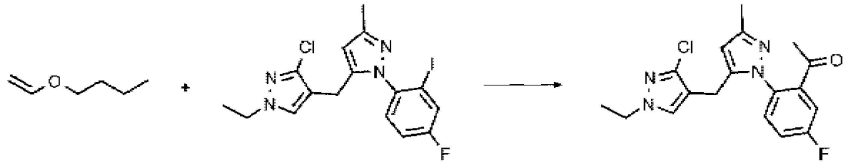
[1292] **5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸의 합성**



[1293]

[1294] CH_3CN(5㎖) 중 (1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올(460㎎, 1.02㎜ol)의 용액에 아이오도트라이메틸실란(1.45㎖, 10.2㎜ol)을 r.t에서 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 농축시켜 CH_3CN을 제거한 후에, 얻어진 잔사를 EtOAc 및 aq. Na_2CO_3로 처리하였다. 유기층을 분리시키고, 감압 하에 농축시키고, 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(PE 중 10→50% EA)에 의해 정제하여 5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸(300㎎, 67% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z= 437 $[M+H]^+$.

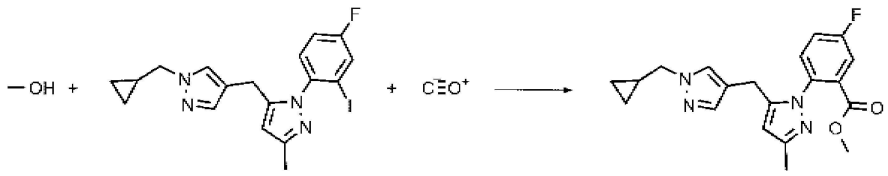
[1295] **1-(2-(5-((3-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-온의 합성**



[1296]

[1297] 1-뷰틸-3-메틸이미다졸륨 테트라플루오로보레이트(150㎖) 중 5-[(3-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸(19.5g, 43.9mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (247mg, 1.10mmol), 1,3-비스(다이페닐포스피노)프로판(905mg, 2.19mmol)의 현탁액을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 3회 탈기시킨 후에, 1-(비닐옥시)부탄(21.96g, 219.6mmol) 및 TEA(7.31㎖, 52.7mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 115℃에서 교반하였다. 혼합물을 r.t.까지 냉각시키고, 이어서, 1N aq. HCl을 첨가하였다. 0.5시간 동안 교반한 후에, 다이클로로메탄을 첨가하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(2-{5-[(3-클로로-1-에틸-1H피라졸-4-일)메틸]-3-메틸-1H-피라졸-1-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-온(11.1g, 수율: 70%)을 백색 거품으로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z =361 $[M+H]^+$.

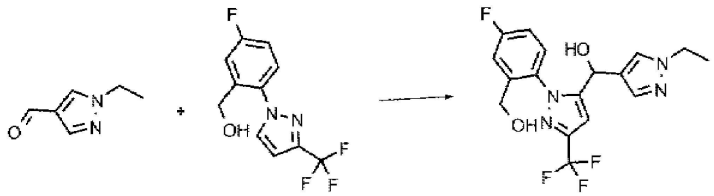
[1298] **메틸 2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤조에이트의 합성**



[1299]

[1300] 5-{[1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1H-피라졸(340mg, 0.779mmol), MeOH(10㎖), $Pd(dppf)Cl_2$(57mg, 0.078mmol) 및 TEA(236mg, 2.33mmol)의 혼합물을 16시간 동안 CO 풍선 하에 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 DCM으로 희석시켰다. 이 용액을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 0→50% EA)에 의해 정제하여 메틸 2-(5-{[1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤조에이트(280mg, 98%)를 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 369 $[M+H]^+$.

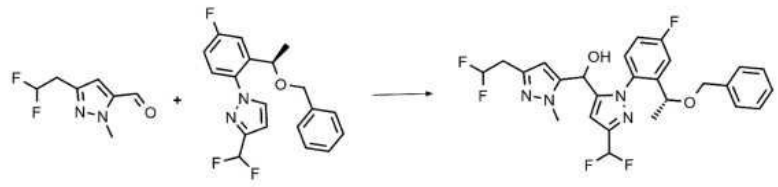
[1301] **(1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메탄올의 합성**



[1302]

[1303] 건조 THF(2㎖) 중 {5-플루오로-2-[3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}메탄올(260mg, 0.990mmol)의 용액에 n-BuLi(0.990㎖, 2.49mmol, 2.5M)를 -78℃에서 5분에 걸쳐 적가하였다. 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 용액에 THF(2㎖) 중 1-에틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드(186mg, 1.49mmol)를 적가하였다. 용액을 0.5시간에 걸쳐 교반하면서 0℃까지 서서히 가온하였다. 혼합물을 차가운 포화 NH_4Cl에 붓고, 이어서, EA로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 진공 하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(PE중 0→100% EtOAc)에 의해 정제하여 (1-에틸-1H-피라졸-4-일)({1-[4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐]-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일})메탄올(270mg, 70%)을 무색 시럽으로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 385 $[M+H]^+$.

[1304] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

(1-{2-[(1R)-1-(벤질옥시)에틸]-4-플루오로페닐}-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)[3-(2,2-다이플루오로에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]메탄올	
	m/z (ESI): 521 [M+H]

[1305]

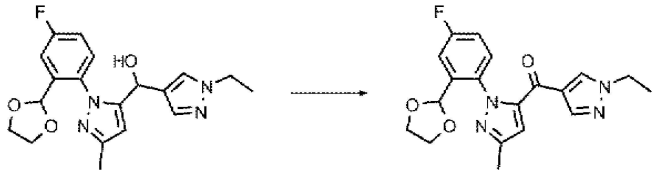
[1306] **3-(2,2-다이플루오로에틸)아이소옥사졸-5-카브알데하이드의 합성**



[1307]

[1308] DCM(40㎖) 중 [3-(2,2-다이플루오로에틸)-1,2-옥사졸-5-일]메탄올(580㎎, 3.56㎜ol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(1.58g, 3.73㎜ol)을 0℃에서 3회 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(100㎖)으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$(50㎖×2) 및 염수(30㎖)로 세척하였다. 유기층을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 3-(2,2-다이플루오로에틸)-1,2-옥사졸-5-카브알데하이드(330㎎, 2단계에 걸쳐 58%)을 밝은 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 162 $[M+H]^+$.

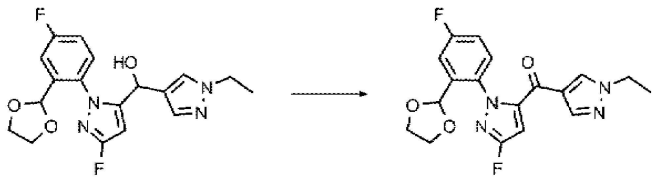
[1309] **(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온의 합성**



[1310]

[1311] 다이옥산(15㎖) 중 (1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(2.18g, 5.87㎜ol)의 용액에 MnO_2(2.01g, 29.3㎜ol)을 한 번에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃까지 가온시키고, 해당 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고 여과액을 진공 하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→20% EtOAc)에 의해 정제하여 (1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온(1.84g, 85% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. TLC: R_f = 0.3 (PE/EA = 2:1), LC/MS ESI (m/z): 371 $[M+H]^+$.

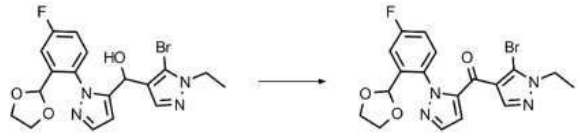
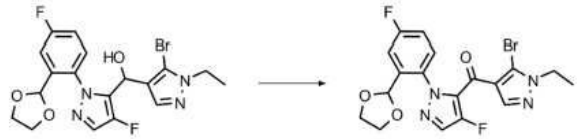
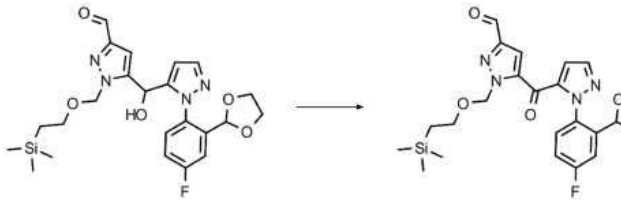
[1312] **(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온의 합성**



[1313]

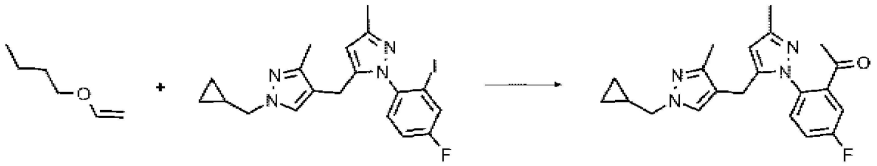
[1314] DCM(30㎖) 중 (1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1*H*-피라졸-5-일)(1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)메탄올(941㎎, 2.50㎜ol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(1.59g, 3.75㎜ol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 분취-TLC (MeOH/DCM = 1/30, V/V)에 의해 정제하여 (1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1*H*-피라졸-5-일)(1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)메탄온(2.49g, 87%)을 밝은 황색 검으로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 375 $[M+H]^+$.

[1315] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온	
	m/z (ESI): 435 [M+H]
(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-4-플루오로-1H-피라졸-5-일)(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온	
	m/z (ESI): 453 [M+H]
5-(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-카보닐)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-카브알데하이드	
	m/z (ESI): 487 [M+H]

[1316]

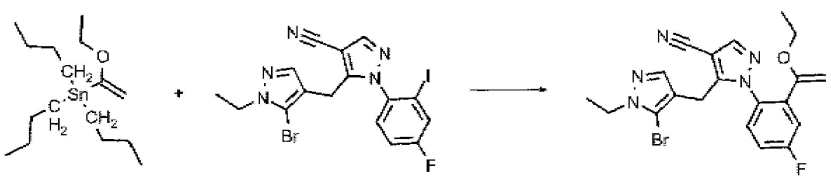
[1317] **1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-온의 합성**



[1318]

[1319] 이온성 액체(10㎖) 중 1-(사이클로프로필메틸)-4-((1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일)메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸(1.70g, 3.80mmol)의 용액에 [3-(다이페닐포스판일)프로필]다이페닐포스판(0.08g, 0.19mmol), 트라이에틸아민(0.60㎖, 4.5mmol), $Pd(OAc)_2$ (30mg, 0.11mmol) 및 1-(에텐일옥시)부탄(2.5㎖, 19mmol)을 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 3회 탈기시키고 115℃에서 N_2 분위기 하에 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(15㎖)로 희석시키고, 물(5㎖) 및 염수(5㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE : EtOAc = 1:1, V/V)에 의해 정제하여 1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-온(300mg, 22%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 367 $[M+H]^+$.

[1320] **5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(2-(1-에톡시비닐)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카보나이트릴의 합성**

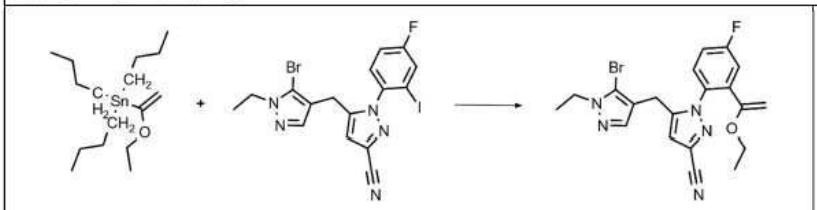
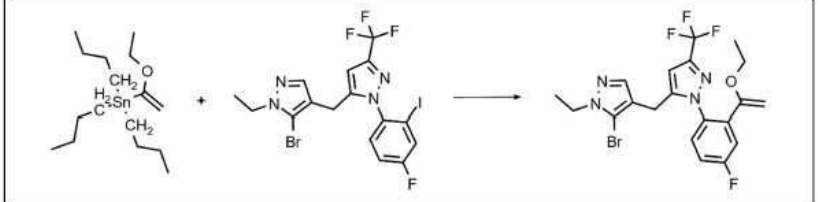
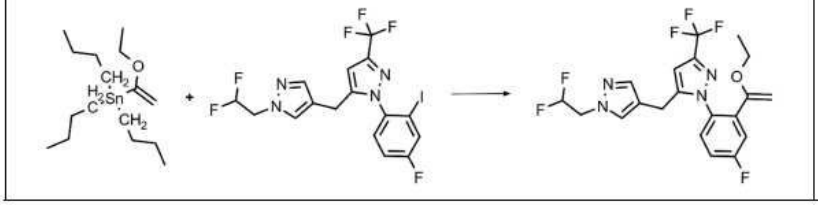


[1321]

[1322] 톨루엔(10㎖) 중 5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-피라졸-4-카보

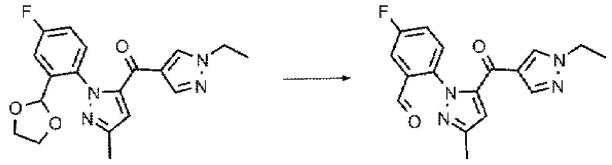
나이트릴(200mg, 0.390mmol) 및 트라이뷰틸(1-에톡시비닐)스탄난(159mg, 0.440mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(14mg, 0.02mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2으로 3회 동안 탈기시키고, 이어서, 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 조질의 5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(2-(1-에톡시비닐)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(175mg, 수율: 100%)을 갈색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 444 $[M+H]^+$

[1323] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(2-(1-에톡시비닐)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 444 [M+H]
5-브로모-4-((1-(2-(1-에톡시비닐)-4-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-에틸-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 487 [M+H]
5-((1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(2-(1-에톡시비닐)-4-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸	
	m/z (ESI): 445 [M+H]

[1324]

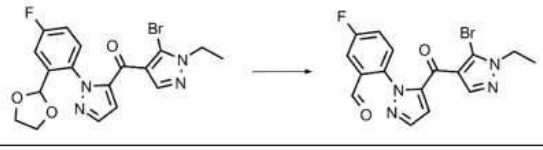
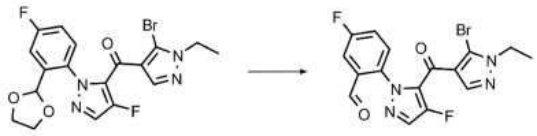
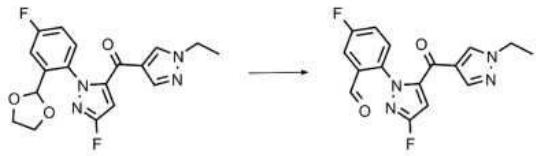
[1325] **2-(5-(1-에틸-1H-피라졸-4-카보닐)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤즈알데하이드의 합성**



[1326]

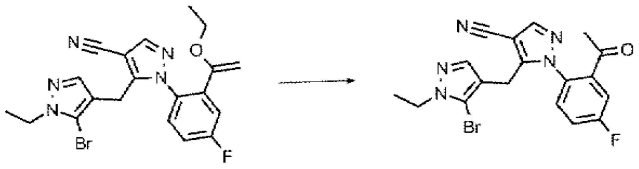
[1327] THF(20mℓ) 및 H_2O(5mℓ) 중 (1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온(1.84g, 4.98mmol)의 용액에 진한 HCl(5.0mℓ)을 한 번에 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 aq. $NaHCO_3$로 퀀칭시키고, 이어서, EtOAc와 물 사이에 분할하였다. 유기층을 분리시키고, 포화 NH_4Cl 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 중 50%의 EtOAc, V/V)에 의해 정제하여 2-(5-(1-에틸-1H-피라졸-4-카보닐)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤즈알데하이드(650mg, 40% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. TLC: R_f = 0.5 (PE/EA = 1:1), LC/MS ESI (m/z): 327 $[M+H]^+$.

[1328] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

2-(5-(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-카보닐)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤즈알데하이드	
	m/z (ESI): 391 [M+H]
2-(5-(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-카보닐)-4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤즈알데하이드	
	m/z (ESI): 409 [M+H]
2-(5-(1-에틸-1H-피라졸-4-카보닐)-3-플루오로-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로벤즈알데하이드	
	m/z (ESI): 331 [M+H]

[1329]

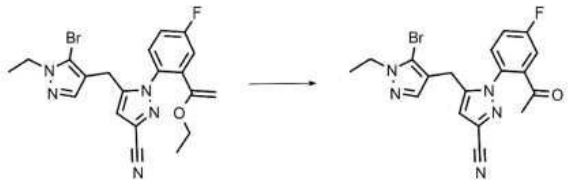
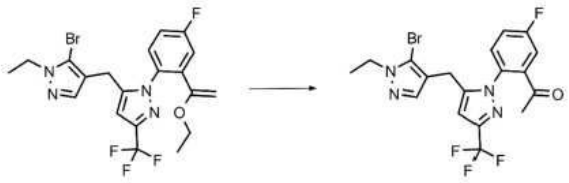
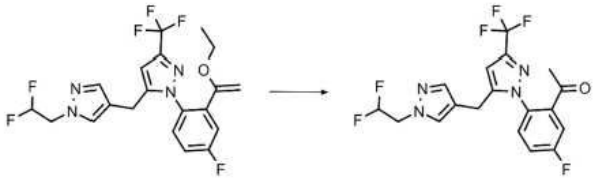
[1330] **1-(2-아세틸-4-플루오로페닐)-5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴의 합성**



[1331]

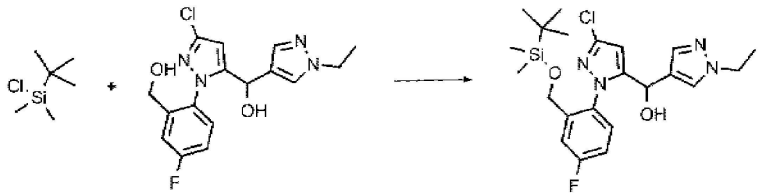
[1332] THF(2㎖) 중 5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(2-(1-에톡시비닐)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(200㎎, 0.390㎜ol)의 용액에 aq. HCl(1M, 2.0㎖)을 25℃에서 첨가하였다. 30℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 포화 aq. $NaHCO_3$을 이용하여 pH 8로 중화시키고, 이어서, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 H_2O 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→35% EA)에 의해 정제하여 1-(2-아세틸-4-플루오로페닐)-5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(100㎎, 수율: 53%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 416 $[M+H]^+$.

[1333] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

1-(2-아세틸-4-플루오로페닐)-5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 416 [M+H]
1-(2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-온	
	m/z (ESI): 459 [M+H]
1-(2-(5-((1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-온	
	m/z (ESI): 417 [M+H]

[1334]

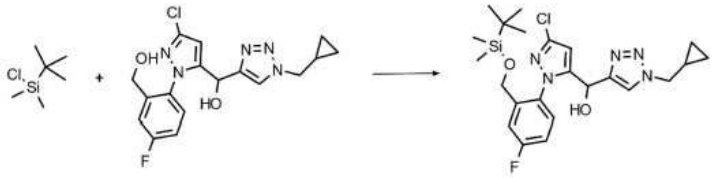
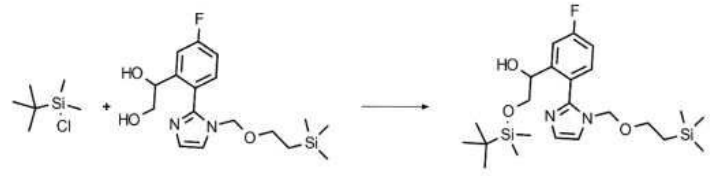
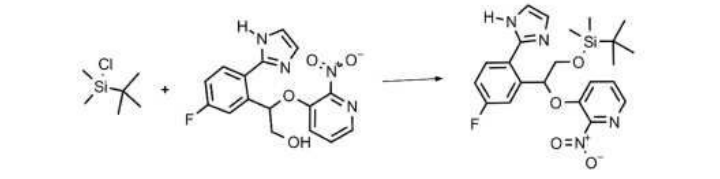
[1335] **(1-(2-(((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올의 합성**



[1336]

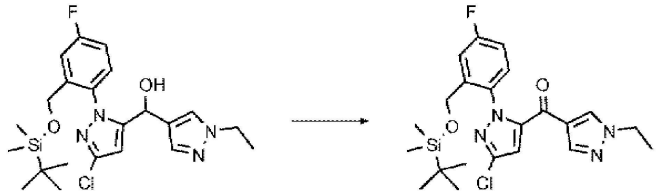
[1337] THF(200㎖) 중 (3-클로로-1-(4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(19.1g, 54.5mmol) 및 이미다졸(7.40g, 109mmol)의 교반 용액에 THF(20㎖) 중 tert-뷰틸(클로로)다이메틸실란(7.50g, 49.6mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후에, 반응물을 r.t.에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 플래시 크로마토그래피(PE 중 10→50% EtOAc)에 의해 정제하여 [1-(2-{[(tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일](1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(20.5g, 81% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 465 $[M+H]^+$.

[1338] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[1-(2-{[(tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일][1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일]메탄올	
	m/z (ESI): 492 [M+H]
2-[(tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-1-[5-플루오로-2-(1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-이미다졸-2-일)페닐]에탄-1-올	
	m/z (ESI): 467 [M+H]
3-{2-[(tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-1-[5-플루오로-2-(1H-이미다졸-2-일)페닐]에톡시}-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 459 [M+H]

[1339]

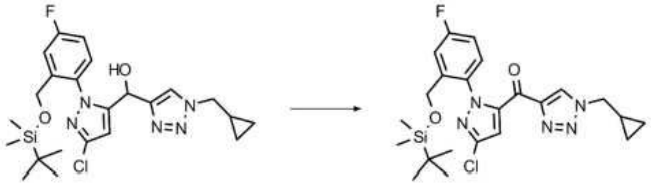
[1340] **(1-(2-(((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온의 합성**



[1341]

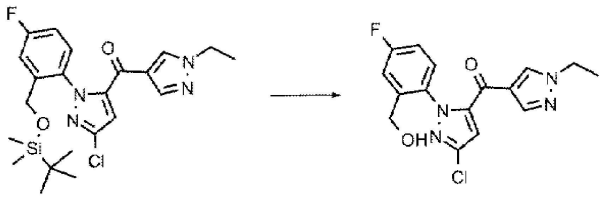
[1342] DCM(250㎖) 중 [1-(2-{[(tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일](1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(20.5g, 44.2mmol)의 교반 용액에 MnO_2(40.0g, 460mmol)를 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과시키고 농축시켜 (1-(2-(((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온(20.4g, 99% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 463 $[M+H]^+$.

[1343] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

4-[1-(2-{[(tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-카보닐]-1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸	
	m/z (ESI): 490 [M+H]

[1344]

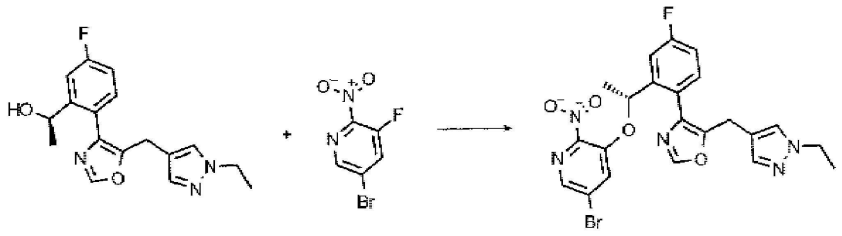
[1345] **(3-클로로-1-(4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온의 합성**



[1346]

[1347] THF(150㎖) 중 (1-(2-(((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온(20.4g, 44.1mmol)의 교반 용액에 TBAF(135㎖, 135mmol, THF 중 1M)를 r.t에서 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(200㎖)에 붓고, EtOAc(100㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(200㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 10→50% EtOAc)에 의해 정제하여 (3-클로로-1-(4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온(12.6g, 82%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 349 $[M+H]^+$.

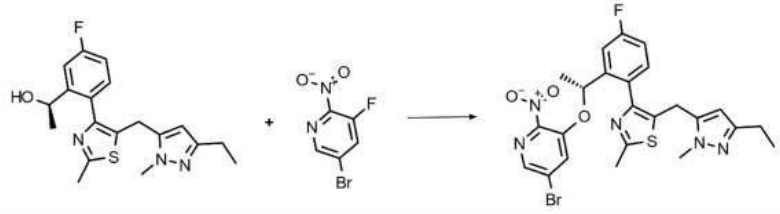
[1348] **(R)-4-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)옥사졸의 합성**



[1349]

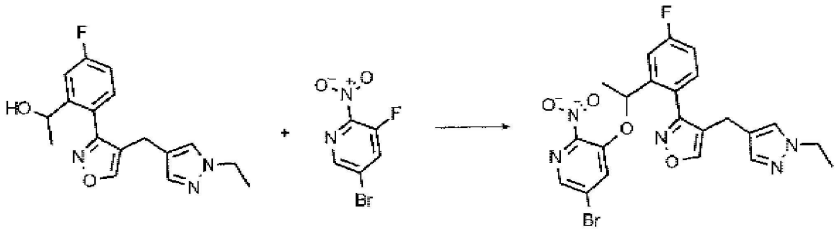
[1350] THF(4㎖) 중 (*R*)-1-(2-(5-((1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸)옥사졸-4-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올(247mg, 0.780mmol)의 용액에 NaH(47mg, 1.2mmol, 광유 중 60%)를 조금씩 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 5-브로모-3-플루오로-2-나이트로피리딘(208mg, 0.940mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃까지 가열하고, 3시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 r.t.까지 냉각시키고, 물(5㎖)로 퀀칭시키고, EA(3×5㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 aq. NH_4Cl(5㎖) 및 염수(5㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→40% EtOAc)에 의해 정제하여 (*R*)-4-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-5-((1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸)옥사졸(144mg, 36% 수율)을 황색 검으로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 516 $[M+H]^+$.

[1351] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

(R)-4-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-5-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-2-메틸티아졸	
	m/z (ESI): 560 [M+H]

[1352]

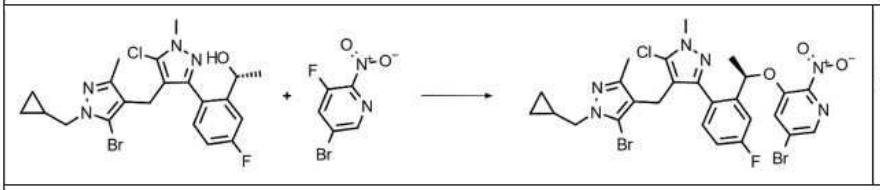
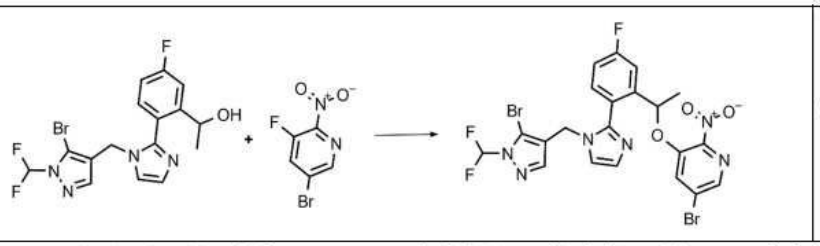
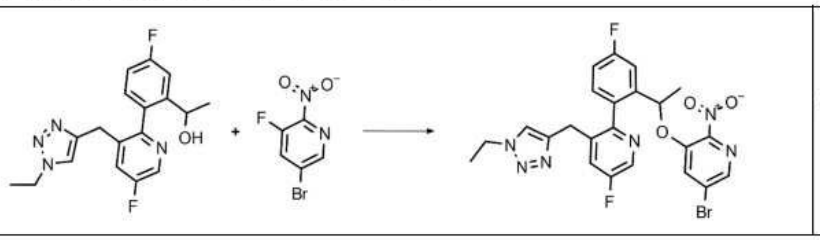
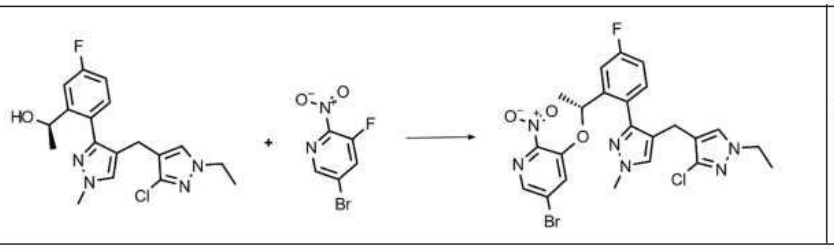
[1353] **5-브로모-3-[1-(2-{4-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,2-옥사졸-3-일}-5-플루오로페닐)에톡시]-2-나이트로피리딘의 합성**



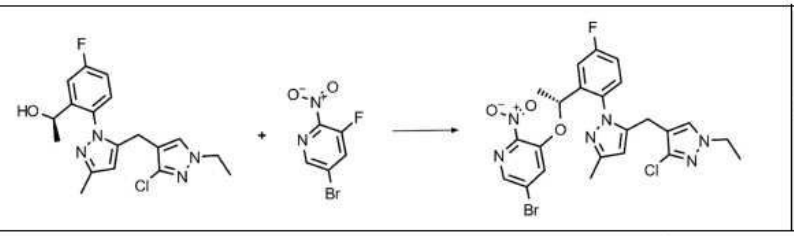
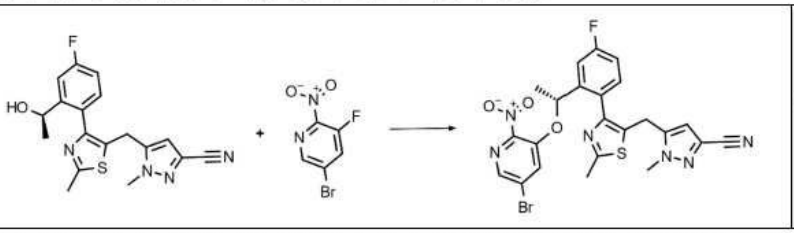
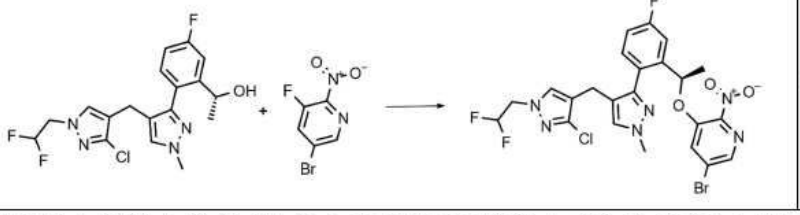
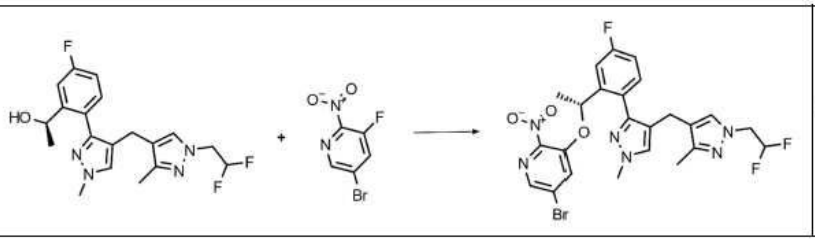
[1354]

[1355] THF(4㎖) 중 1-(2-{4-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,2-옥사졸-3-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올(113㎎, 0.358㎜ol)의 교반 용액에 NaH(22㎎, 0.54㎜ol, 광유 중 60%) 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 0℃에서 50분 동안 교반한 후에, THF(4㎖) 중 5-브로모-3-플루오로-2-나이트로피리딘(87㎎, 0.39㎜ol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 빙욕을 제거하고, 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 aq. NH_4Cl(10㎖)로 퀀칭시키고, EtOAc(10㎖)로 추출하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(PE 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-브로모-3-[1-(2-{4-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,2-옥사졸-3-일}-5-플루오로페닐)에톡시]-2-나이트로피리딘(83㎎, 45% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 516 $[M+H]^+$.

[1356] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

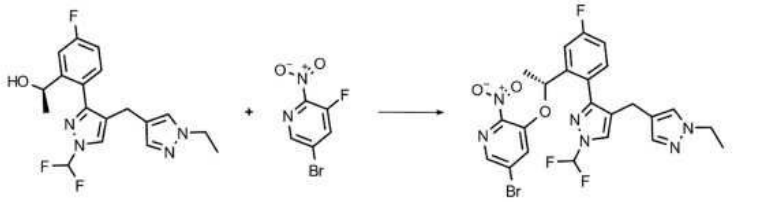
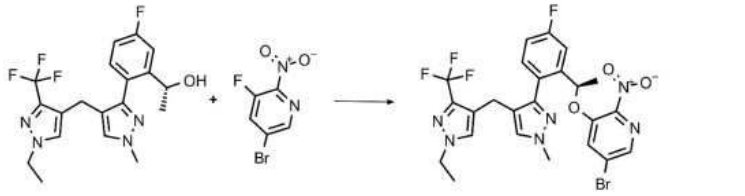
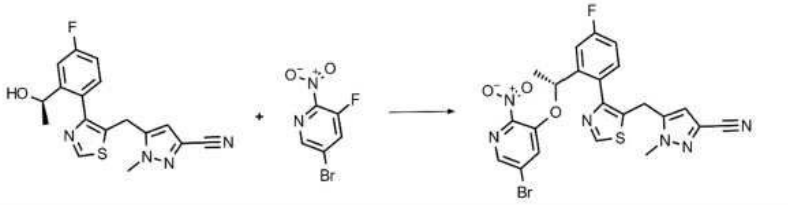
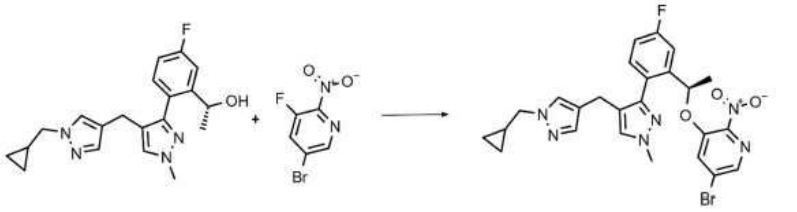
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((5-브로모-1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 681 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(1-((5-브로모-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 615 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(3-((1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 545 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((3-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 563 [M+H]

[1357]

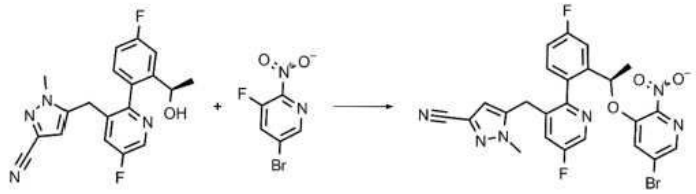
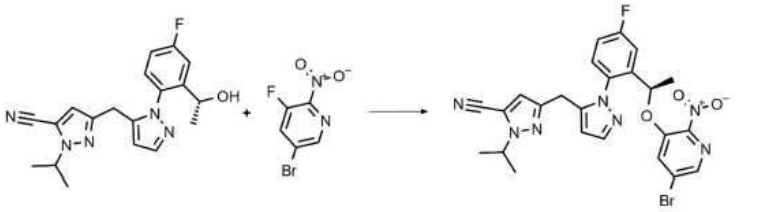
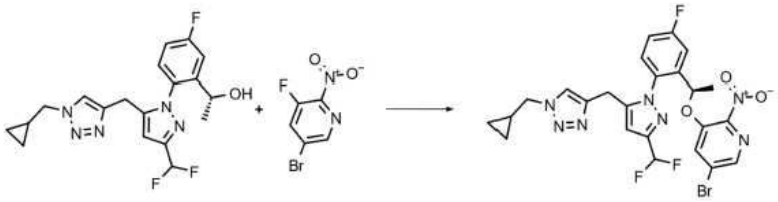
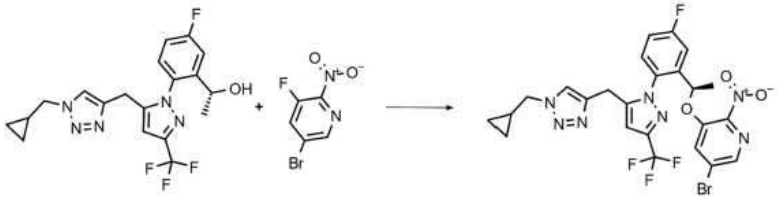
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(5-((3-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 563 [M+H]
(R)-5-((4-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 557 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((3-클로로-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 599 [M+H]
5-브로모-3-[(1R)-1-[2-(4-{[1-(2,2-다이플루오로에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐]에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 579 [M+H]

[1358]

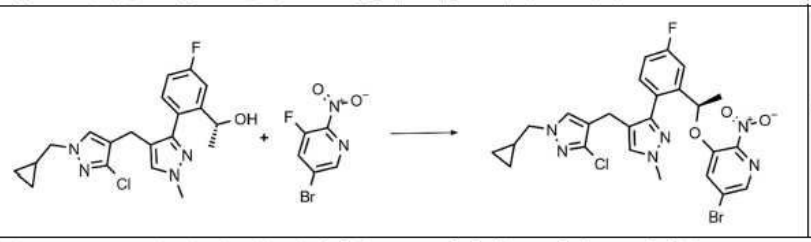
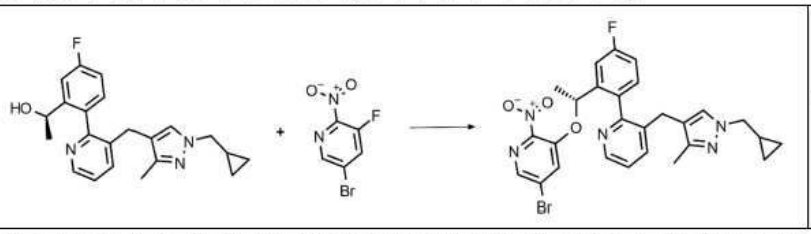
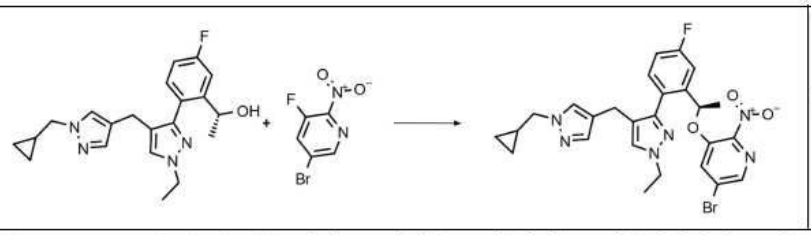
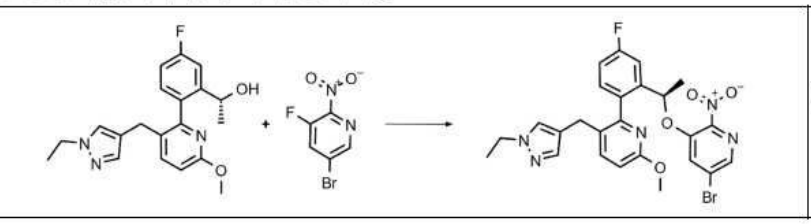
[1359]

5-브로모-3-[(1R)-1-{2-[1-(다이플루오로메틸)-4-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1H-피라졸-3-일]-5-플루오로페닐}에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 565 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((1-에틸-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 597 [M+H]
(R)-5-((4-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)티아졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 543 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 555 [M+H]

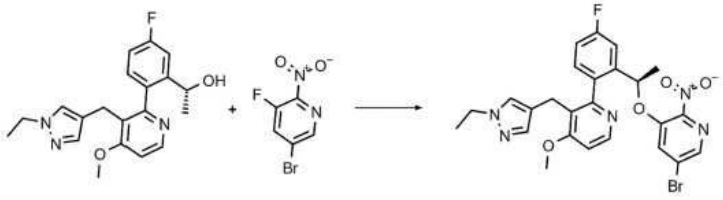
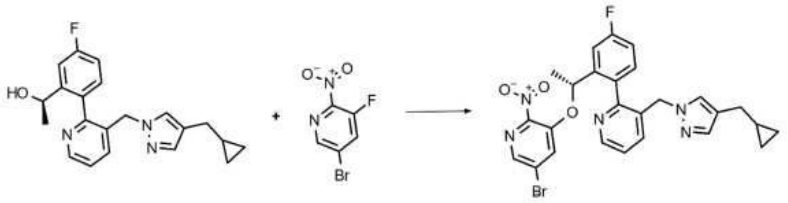
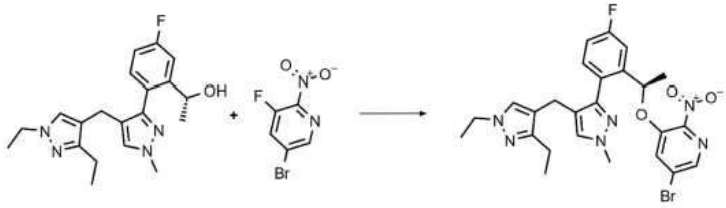
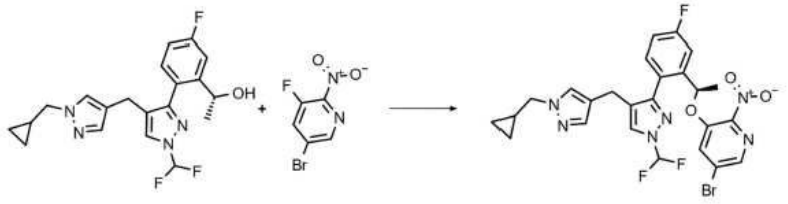
[1360]

(R)-5-((2-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 555 [M+H]
(R)-3-((1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-아이소프로필-1H-피라졸-5-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 554 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 592 [M+H]
5-브로모-3-[(1R)-1-[2-(5-{[1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일]메틸}-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐]에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 610 [M+H]

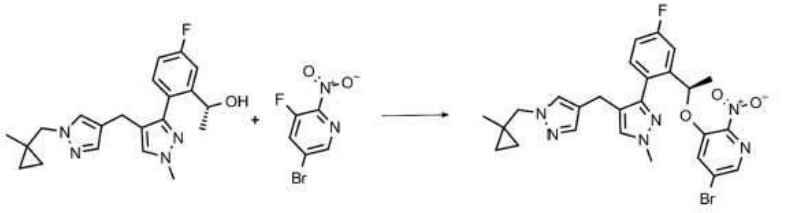
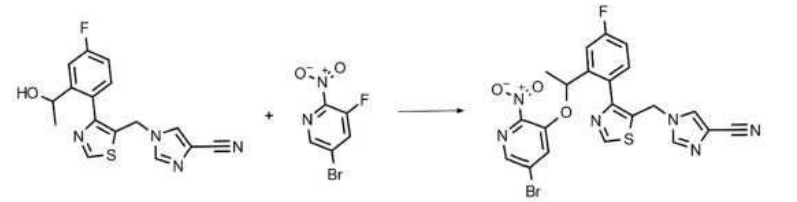
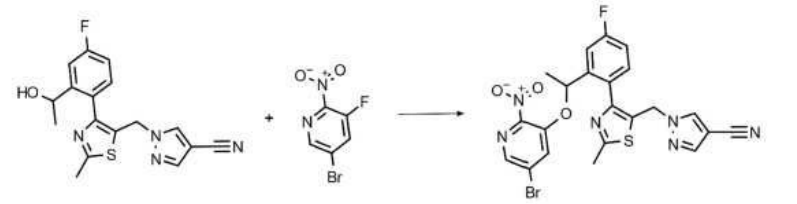
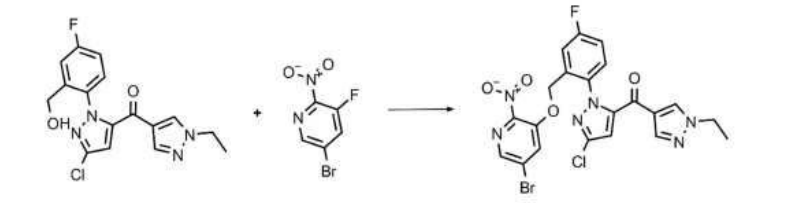
[1361]

5-브로모-3-[(1R)-1-[2-(4-{[3-클로로-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐]에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 589 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(3-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 566 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-에틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 569 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(3-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 556 [M+H]

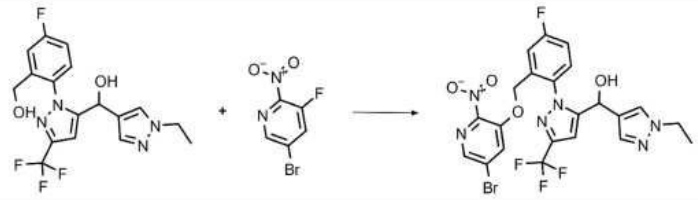
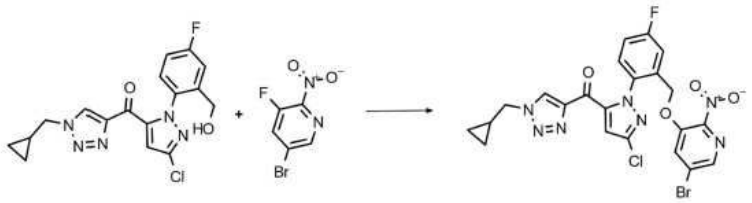
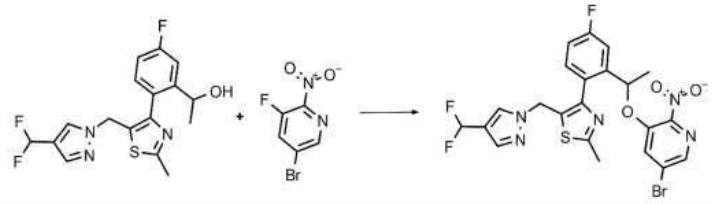
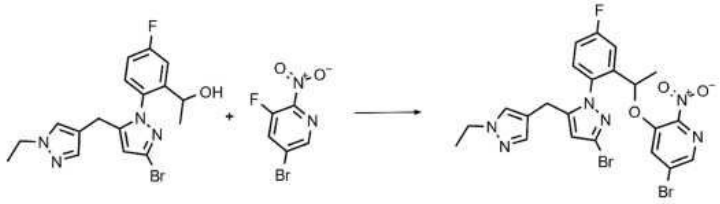
[1362]

(R)-2-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-4-메톡시피리딘	
	m/z (ESI): 556 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(3-((4-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 552 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((1,3-다이에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 557 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 591 [M+H]

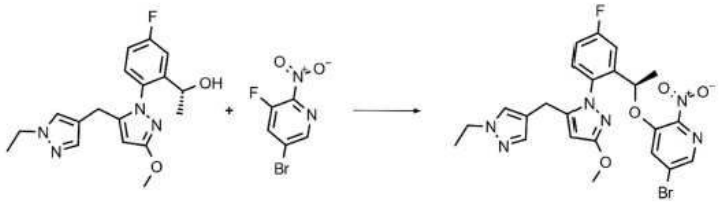
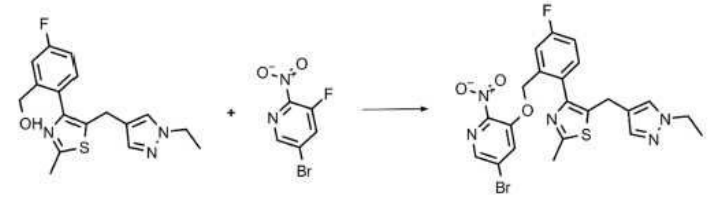
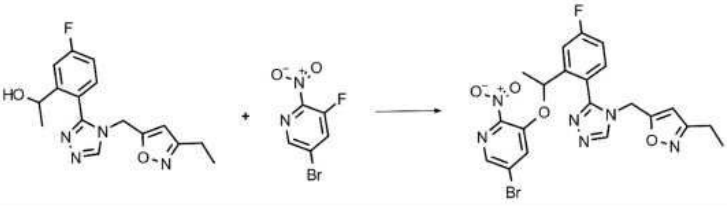
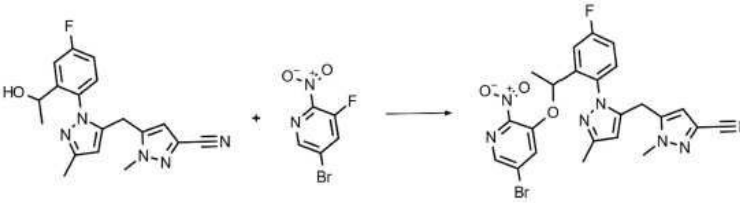
[1363]

5-브로모-3-[(1R)-1-{5-플루오로-2-[1-메틸-4-({1-[(1-메틸사이클로프로필)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-1H-피라졸-3-일]페닐}에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 569 [M+H]
1-((4-(2-(1-(5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일옥시)에틸)-4-플루오로페닐)티아졸-5-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 529 [M+H]
1-((4-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 543 [M+H]
(1-(2-(((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온	
	m/z (ESI): 549 [M+H]

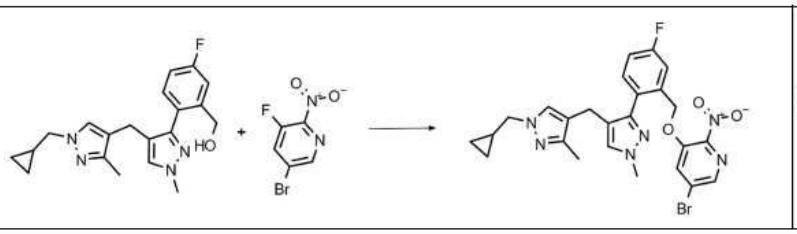
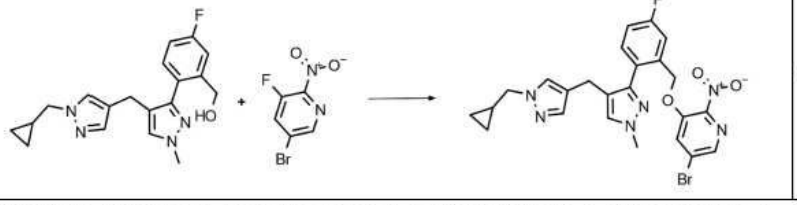
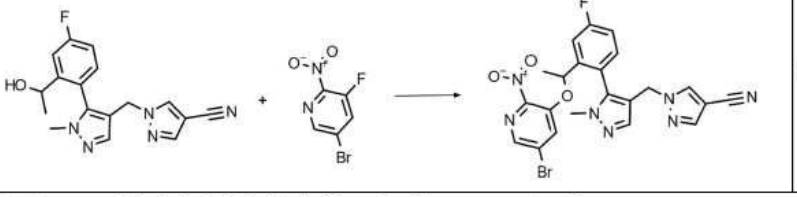
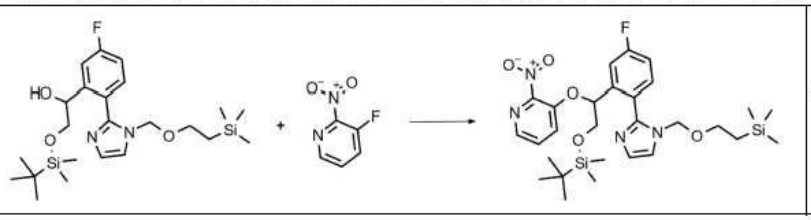
[1364]

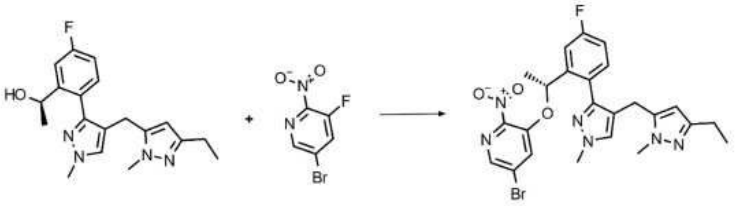
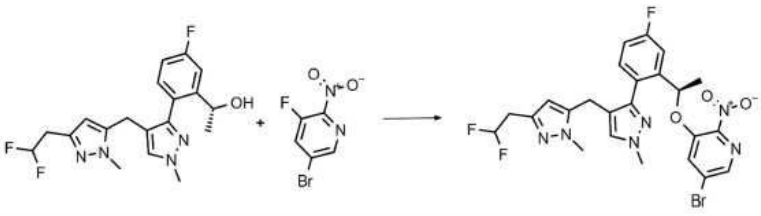
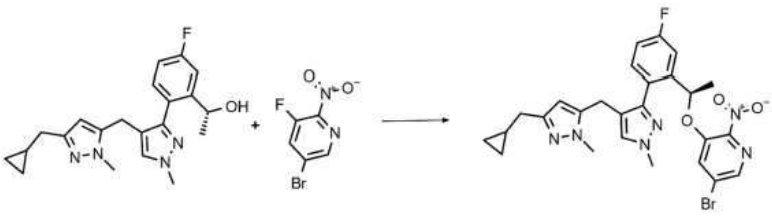
(1-(2-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올	
	m/z (ESI): 585 [M+H]
5-브로모-3-[(2-{3-클로로-5-[1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-카보닐]-1H-피라졸-1-일}-5-플루오로페닐)메톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 576 [M+H]
4-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-5-((4-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-2-메틸티아졸	
	m/z (ESI): 568 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(3-브로모-5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 593 [M+H]

[1365]

5-브로모-3-[(1R)-1-(2-{5-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-메톡시-1H-피라졸-1-일}-5-플루오로페닐)에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 545 [M+H]
5-브로모-3-[(2-{5-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-메틸-1,3-티아졸-4-일}-5-플루오로페닐)메톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 532 [M+H]
5-브로모-3-[1-(2-{4-[(3-에틸-1,2-옥사졸-5-일)메틸]-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일}-5-플루오로페닐)에톡시]-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 517 [M+H]
5-((1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 540 [M+H]

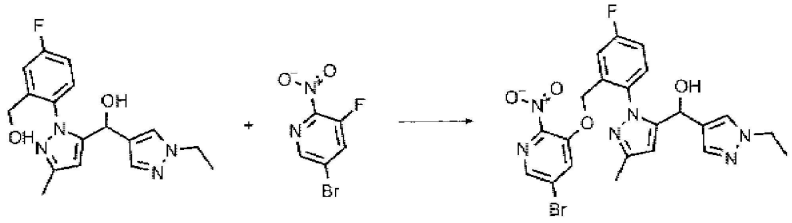
[1366]

5-브로모-3-((2-(4-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로벤질)옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 555 [M+H]
5-브로모-3-((2-(4-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로벤질)옥시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 541 [M+H]
1-((5-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 526 [M+H]
3-{2-[(tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-1-[5-플루오로-2-(1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-이미다졸-2-일)페닐]에톡시}-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 589 [M+H]

(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 543 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((3-(2,2-다이플루오로에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 579 [M+H]
(R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((3-(사이클로프로필메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 569 [M+H]

[1367]

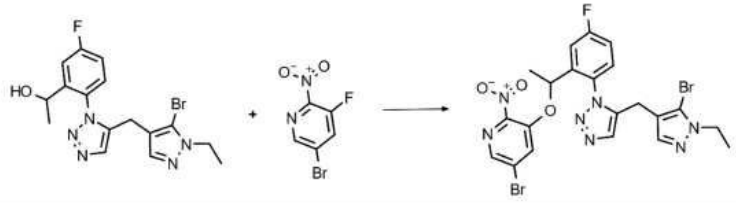
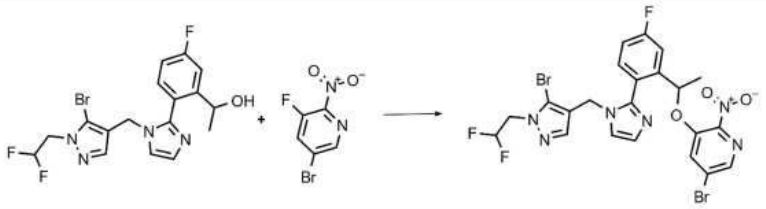
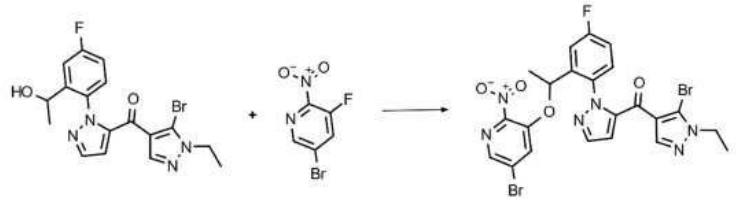
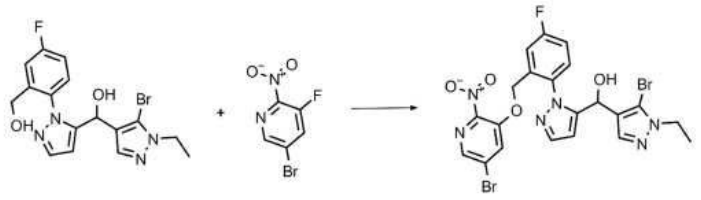
[1368] **(1-(2-(((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올의 합성**



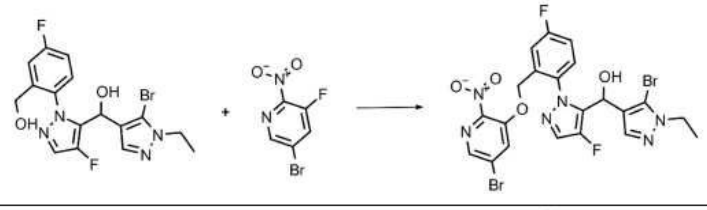
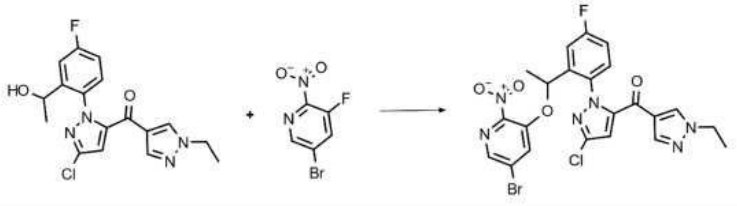
[1369]

[1370] (1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올(320mg, 0.99mmol), 5-브로모-3-플루오로-2-나이트로피리딘(241mg, 1.09mmol), Cs_2CO_3 (968mg, 2.97mmol) 및 건조 THF(15mℓ)의 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통해 반응 혼합물을 여과시키고 여과액을 EtOAc와 물 사이에 분할하였다. 유기층을 분리시키고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 15→40% EtOAc)에 의해 정제하여 (1-(2-(((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(210mg, 40% 수율)을 황색 고체로서 정제하였다. TLC: R_f = 0.3 (PE/EA = 1/1). LC/MS ESI (m/z): 531 $[M+H]^+$.

[1371] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

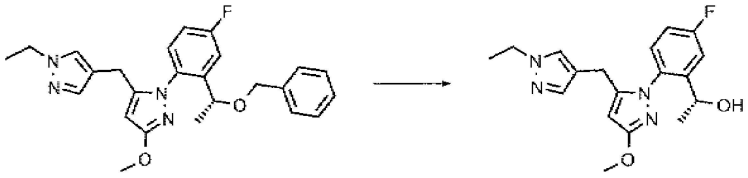
5-브로모-3-(1-(2-(5-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 594 [M+H]
5-브로모-3-(1-(2-(1-((5-브로모-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘	
	m/z (ESI): 629 [M+H]
(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄온	
	m/z (ESI): 607 [M+H]
(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(2-(((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 595 [M+H]

[1372]

(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)(1-(2-(((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-4-플루오로-1H-피라졸-5-일)메탄올	
	m/z (ESI): 613 [M+H]
(1-(2-(1-(5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온	
	m/z (ESI): 563 [M+H]

[1373]

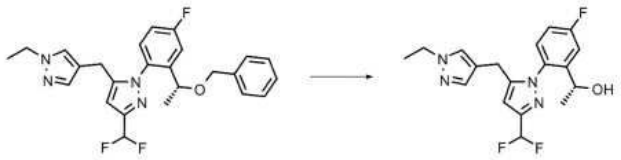
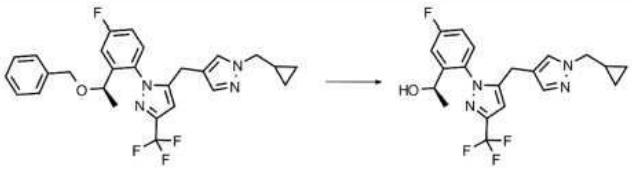
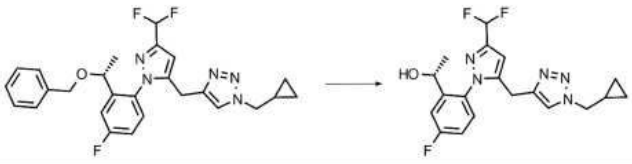
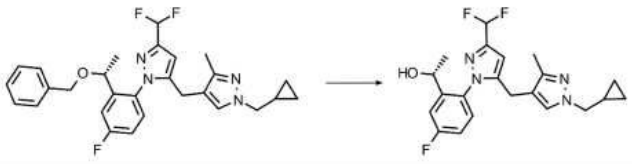
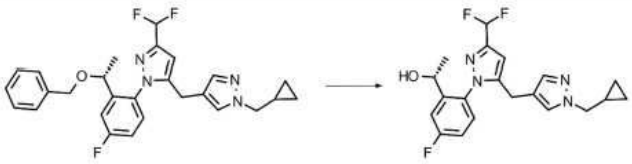
[1374] **(1R)-1-(2-{5-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-메톡시-1H-피라졸-1-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올의 합성**



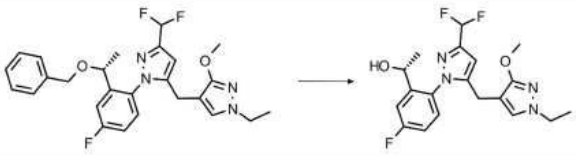
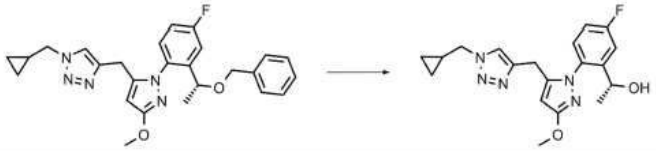
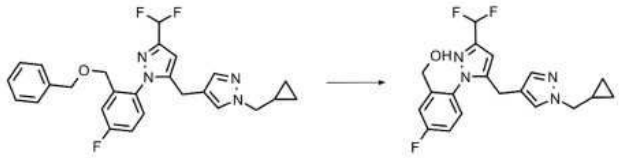
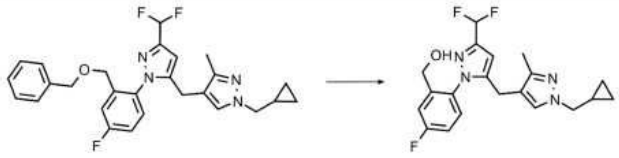
[1375]

[1376] MeOH(20㎖) 중 1-{2-[(1R)-1-(벤질옥시)에틸]-4-플루오로페닐}-5-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-메톡시-1H-피라졸(350mg, 0.81mmol) 및 Pd/C(30mg, 10중량%)의 혼합물을 12시간 동안 50℃에서 H_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 이어서, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→80% EtOAc)에 의해 정제하여 (1R)-1-(2-{5-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-메톡시-1H-피라졸-1-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올(220mg, 79%)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 345 $[M+H]^+$.

[1377] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

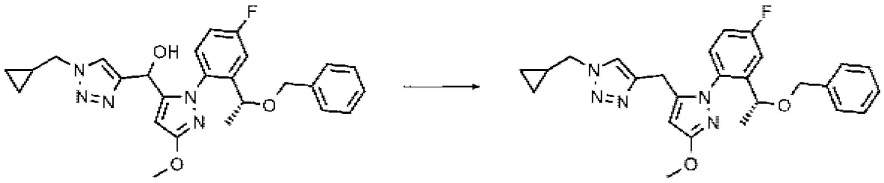
(R)-1-(2-(3-(다이플루오로메틸)-5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 365 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 409 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 392 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 405 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 391 [M+H]

[1378]

(R)-1-(2-(3-(다이플루오로메틸)-5-((1-에틸-3-메톡시-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 372 [M+H]
(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)메탄올	
	m/z (ESI): 377 [M+H]
(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)메탄올	
	m/z (ESI): 391 [M+H]

[1379]

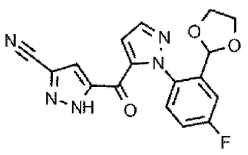
[1380] **(R)-4-((1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-메톡시-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸의 합성**



[1381]

[1382] DCM(10㎖) 중 (1-(2-((1R)-1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-메톡시-1H-피라졸-5-일)(1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메탄올(652㎎, 1.37㎜ol)의 교반 용액에 TFA(1.56g, 13.7㎜ol) 및 TES(1.58g, 13.7㎜ol)를 r.t에서 첨가하였다. 반응물을 45℃에서 12시간 동안, 농축 후, 잔사를 EtOAc(10㎖)에서 희석시켰다. 얻어진 용액을 포화 $NaHCO_3$(10㎖) 및 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EA = 2:1)를 (R)-4-((1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-메톡시-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸(541㎎, 86% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z):462.2 $[M+H]^+$.

[1383] **5-(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-카보닐)-1H-피라졸-3-카보나이트릴의 합성**



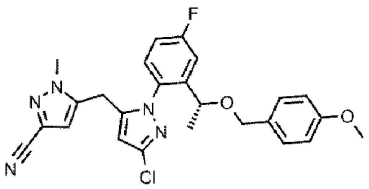
[1384]

[1385] EtOH(10㎖) 중 하이드록실 암모늄 하이드로클로라이드(0.250g, 3.60㎜ol)의 용액에 아세트산나트륨(0.300g,

3.66mmol)을 첨가하고, 반응물을 r.t.에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물에 EtOH(10㎖) 중 5-(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-카보닐)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-카브알데하이드(1.00g, 2.05mmol)의 용액을 첨가하고, 교반을 r.t.에서 1시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 얼음물(50㎖)에 붓고, 이어서, EA(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(20㎖) 및 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 조질의 알독심을 제공하였다. DCM(10㎖) 중 이 잔사에 $SOCl_2$(0.98g, 8.2mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(10㎖)에 붓고, 이어서, EA(2×5㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 5-(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸-5-카보닐)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-3-카보나이트릴(0.55g, 2단계에 걸쳐 55% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 484 $[M+H]^+$.

[1386] THF(5㎖) 중 5-(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸-5-카보닐)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-3-카보나이트릴(600mg, 1.24mmol)의 용액에 TBAF(THF 중 1.0M, 5.00㎖, 5.00mmol)를 첨가하고, 반응물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→25% EtOAc)에 의해 정제하여 5-(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸-5-카보닐)-1*H*-피라졸-3-카보나이트릴(350mg, 80%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 354 $[M+H]^+$.

[1387] **(R)-5-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-(1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴의 합성**

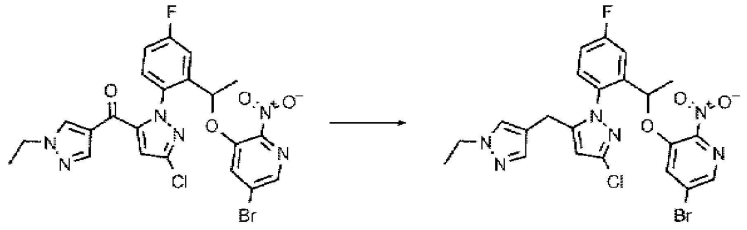


[1388]

[1389] DCM(20㎖) 중 5-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(하이드록시)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴(600mg, 1.21mmol) 및 DIPEA(1.0㎖, 6.05mmol)의 용액에 0℃에서 MsCl(415mg, 3.63mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 서서히 붓고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 농축시켜 조질의 (3-클로로-1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(3-사이아노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸 메탄설포네이트(680mg, 98 %)를 황색 오일로서 얻었다.

[1390] EA(20㎖) 중 (3-클로로-1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(3-사이아노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸 메탄설포네이트(680mg, 1.18mmol)의 용액에 Pd/C(126mg, 10중량%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2로 3회 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 r.t.에서 H_2(15 psi) 하에 밤새 교반하였다. 셀라이트를 통해 반응 혼합물을 여과시키고 여과액을 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 0→15% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 (R)-5-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-(1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴(330mg, 58%) 을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z):480 $[M+H]^+$.

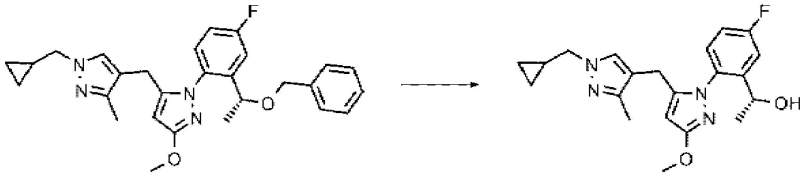
[1391] **5-브로모-3-(1-(2-(3-클로로-5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘의 합성**



[1392]

[1393] TFA(5㎖) 중 (1-(2-(1-(5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-3-클로로-1H-피라졸-5-일)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄온(390mg, 0.69mmol)의 용액에 Et_3SiH(1.1㎖, 6.9mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축 후에, 잔사를 DCM(10㎖)과 포화 aq. $NaHCO_3$ (10㎖) 사이에 분할하고, 유기층을 분리시키고, 염수(10㎖)로 세척하고 나서 진공 하에 농축시켜 조질의 5-브로모-3-(1-(2-(3-클로로-5-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘(300mg, 7%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 549 $[M+H]^+$.

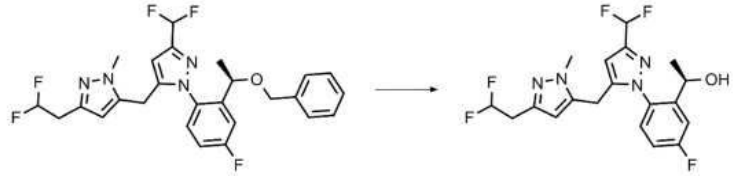
[1394] **(R)-1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올의 합성**



[1395]

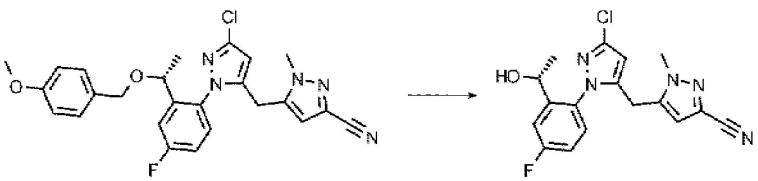
[1396] MeOH(10㎖) 중 (R)-1-(2-(1-(벤질옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메톡시-1H-피라졸(610mg, 1.24mmol)의 용액에 Pd/C(100mg, 10% wt)를 r.t.에서 첨가하였다. 혼합물을 H_2 하에 3회 탈기시키고, r.t.에서 12시간 동안 H_2 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EA = 1:1)에 의해 정제하여 (R)-1-(2-(5-((1-(사이클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올(228mg, 39% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 385.2 $[M+H]^+$.

[1397] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

(R)-1-(2-(5-((3-(2,2-다이플루오로에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 415 [M+H]

[1398]

[1399] **(R)-5-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴의 합성**

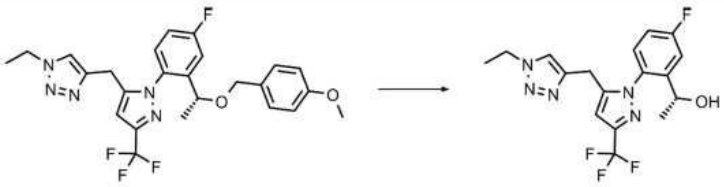
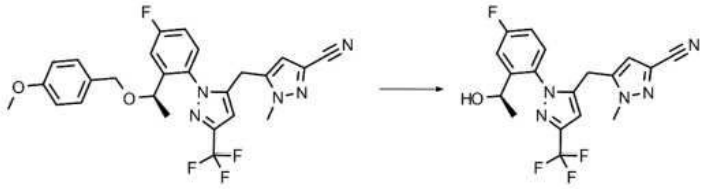
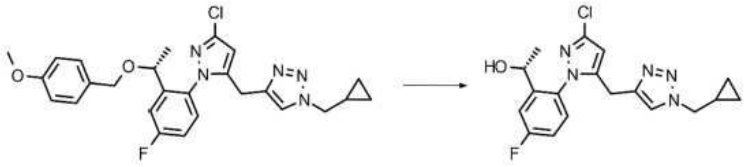
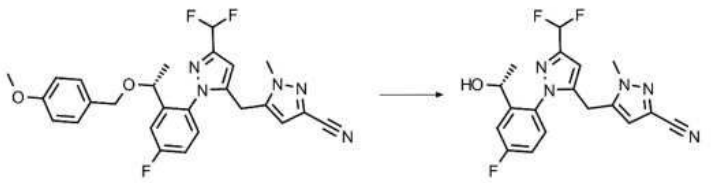


[1400]

[1401] DCM(10㎖) 중 (R)-5-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-(1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴(330mg, 0.680mmol)의 용액에 TFA(1㎖)를 r.t.에서 첨가하고, 반응 혼합물을 r.

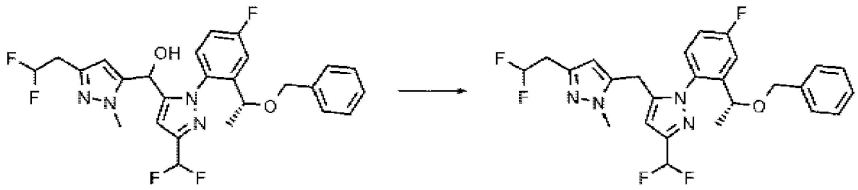
t.에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$에 붓고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 0→30% EtOAc)에 의해 정제하여 (R)-5-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴(215mg, 87%)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 360 $[M+H]^+$.

[1402] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

(1R)-1-(2-{5-[(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸]-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 384 [M+H]
(R)-5-((1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 394 [M+H]
(R)-1-(2-(3-클로로-5-((1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에탄-1-올	
	m/z (ESI): 376 [M+H]
(R)-5-((3-(다이플루오로메틸)-1-(4-플루오로-2-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴	
	m/z (ESI): 376 [M+H]

[1403]

[1404] **1-{2-[(1R)-1-(벤질옥시)에틸]-4-플루오로페닐}-5-{[3-(2,2-다이플루오로에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]메틸}-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸의 합성**

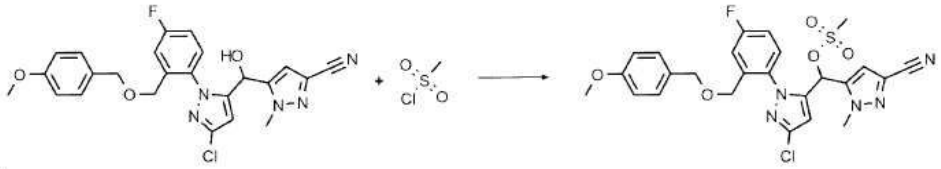


[1405]

[1406] DCM(8㎖) 중 (1-{2-[(1R)-1-(벤질옥시)에틸]-4-플루오로페닐}-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)[3-(2,2-다이플루오로에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]메탄올(0.45g, 0.86mmol)의 용액에 0℃에서 $SOCl_2$(0.20㎖, 2.8mmol)를 적가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 농축시켰다. 잔사를 아세트산(4㎖)에서 용해시키고, 이어서, Zn 분말(0.50g, 7.6mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하고, 이

어서, 여과시켰다. 여과액을 농축시켰다, 잔사를 포화 aq. $NaHCO_3$으로 희석시키고, 이어서, EA(20㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 1-{2-[(1R)-1-(벤질옥시)에틸]-4-플루오로페닐}-5-{[3-(2,2-다이플루오로에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]메틸}-3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸(0.35g, 76% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 505[M+H]$^+$.

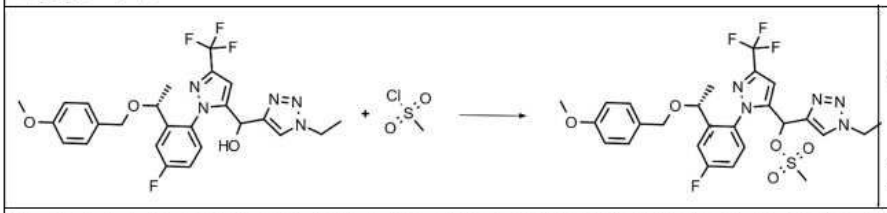
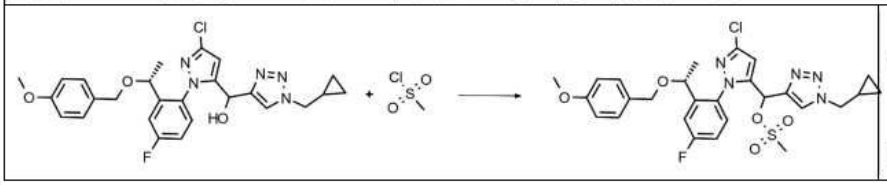
[1407] **(3-클로로-1-(4-플루오로-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(3-사이아노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸 메탄설포네이트의 합성**

[1408] 

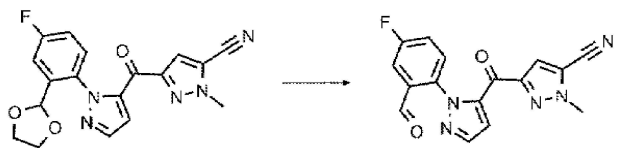
[1409] DCM(8㎖) 중 5-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(하이드록시)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴(550mg, 1.10mmol) 및 DIPEA(442mg, 3.40mmol)의 용액에 MsCl(261mg, 2.20mmol)을 N_2 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 반응물을 EA로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 aq. NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켜 조질의 (3-클로로-1-(4-플루오로-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(3-사이아노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸 메탄설포네이트(700mg)를 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 560 [M+H]$^+$.

[1410] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

[1411]

(1-에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)(1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸 메탄설포네이트	
	m/z (ESI): 598 [M+H]
(3-클로로-1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸 메탄설포네이트	
	m/z (ESI): 590 [M+H]

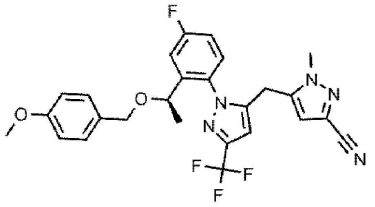
[1412] **3-(1-(4-플루오로-2-폼일페닐)-1H-피라졸-5-카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-카보나이트릴의 합성**

[1413] 

[1414] 아세톤(3㎖) 중 3-(1-(2-(1,3-다이옥솔란-2-일)-4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸-5-카보닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-5-카보나이트릴(155mg, 0.420mmol)의 용액에 염화제이철(21mg, 0.13mmol)을 첨가하고, 이어서, 혼합물을 r.t.에서 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후에, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→40% EtOAc)에 의해 정제하여 3-(1-(4-플루오로-2-폼일페닐)-1*H*-피라졸-5-카

보닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-5-카보나이트릴(98㎎, 72%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 324 $[M+H]^+$.

[1415] **(R)-5-((1-(4-플루오로-2-(1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴의 합성**

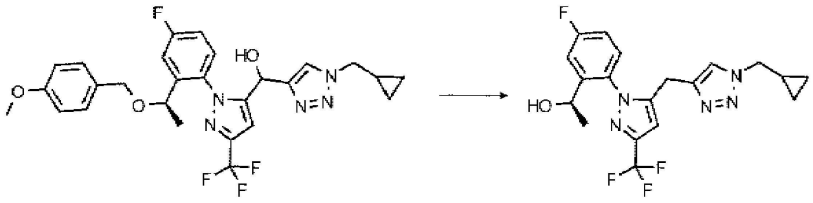


[1416]

[1417] DCM(20㎖) 중 5-((1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)(하이드록시)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴(800㎎, 1.51㎜ol) 및 DIPEA(976㎎, 7.55㎜ol)의 용액에 MsCl(519㎎, 4.53㎜ol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였고, 이어서, 얼음물에 서서히 붓고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 조질의 (3-사이아노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)(1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸 메탄설포네이트(900㎎, 98%)를 황색 오일로서 얻었다.

[1418] EA(20㎖) 중 (3-사이아노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)(1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸 메탄설포네이트(900㎎, 1.48㎜ol)의 용액에 Pd/C(100㎎, 0.94㎜ol, 10중량%)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2로 3회 탈기시키고, r.t.에서 H_2(15psi) 하에 밤새 교반하였다. 셀라이트를 통해 혼합물을 여과시키고 여과액을 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 0→20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 (R)-5-((1-(4-플루오로-2-(1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴(350㎎, 46%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 514 $[M+H]^+$.

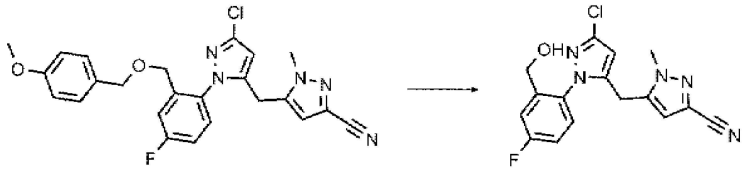
[1419] **(1R)-1-[2-(5-{[1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일]메틸}-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐]에탄-1-올의 합성**



[1420]

[1421] DCM(10㎖) 중 [1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일](1-{4-플루오로-2-[(1R)-1-[(4-메톡시페닐)메톡시]에틸]페닐}-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메탄올(400㎎, 0.730㎜ol)의 용액에 TEA(0.10㎖, 0.73㎜ol) 및 MsCl(84㎎, 0.73㎜ol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 r.t에서 교반하였다. 혼합물을 물(10㎖)로 희석시키고, DCM(3×10㎖)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(20㎖)에 용해시키고, 이 용액에 Pd/C(40㎎, 10중량%)를 첨가하였다. 혼합물을 1 atm.의 H_2 하에 r.t.에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM 중 0→5% MeOH)에 의해 정제하여 (1*R*)-1-[2-(5-{[1-(사이클로프로필메틸)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-4-일]메틸}-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐]에탄-1-올(75㎎, 25%)을 무색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) (m/z): 410 $[M+H]^+$.

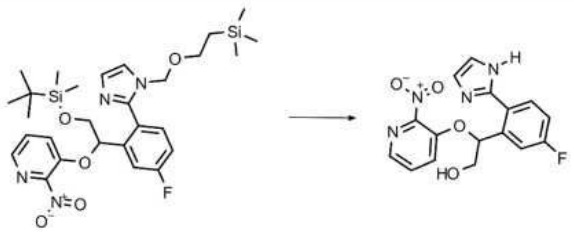
[1422] **5-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴의 합성**



[1423]

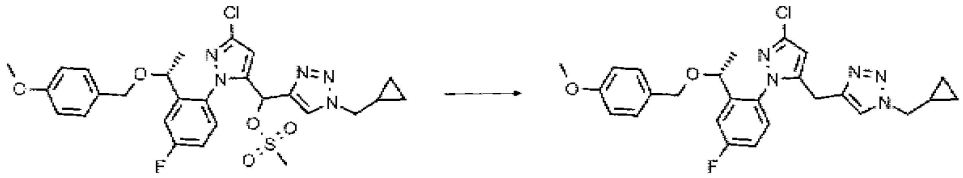
[1424] DCM(5㎖) 및 TFA(0.5㎖) 중 5-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴(150㎎, 0.320㎜ol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 및 EtOAc로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 유기상을 H_2O, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 0 내지 40% EA)에 의해 정제하여 5-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴(110㎎, 99% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 346 $[M+H]^+$.

[1425] 유사한 실험 프로토콜을 이용하여 다음의 중간체를 합성하였다:

2-[5-플루오로-2-(1H-이미다졸-2-일)페닐]-2-[(2-나이트로피리딘-3-일)옥시]에탄-1-올	
	m/z (ESI): 345 [M+H]

[1426]

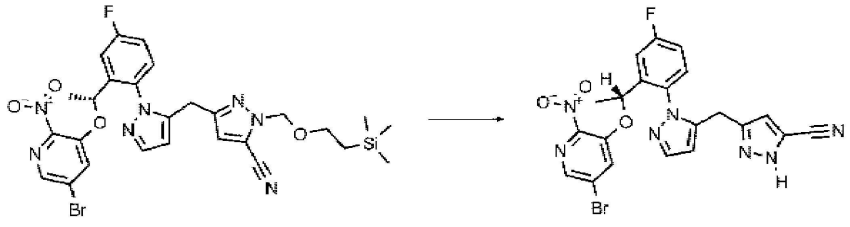
[1427] **(R)-4-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-(1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸의 합성**



[1428]

[1429] DCM(8㎖) 중 조질의 (3-클로로-1-(4-플루오로-2-((R)-1-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)(1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸 메탄설포네이트(690㎎, 1.17㎜ol)의 용액에 Pd/C(100㎎, 10중량%) 및 EtOAc (80㎖)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 H_2로 3회 탈기시키고, 이어서, 40℃에서 1 atm의 H_2 하에 밤새 교반하였다. 셀라이트를 통해 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시키고, 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-4-((3-클로로-1-(4-플루오로-2-(1-(4-메톡시벤질옥시)에틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-(사이클로프로필메틸)-1H-1,2,3-트라이아졸(250㎎, 43%)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI) m/z: 496 $[M+H]^+$.

[1430] **(R)-3-((1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴의 합성**



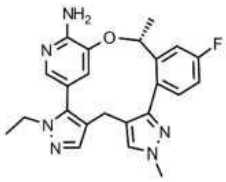
[1431]

[1432] DCM(10㎖) 중

(R)-3-((1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴(230㎎, 0.40㎜ol)의 용액에 TFA(5㎖)를 r.t에서 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 밤새 교반하고, 이어서, 농축시켜 조질의 (R)-3-((1-(2-(1-((5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-5-카보나이트릴(180㎎, 98%)을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 512 $[M+H]^+$.

[1433] **화합물**

실시예 **1** (방법 **A**):



명칭: (19R)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민

NMR: 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 10.7, 3.5 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.14 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

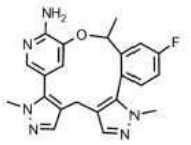
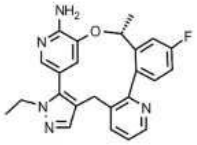
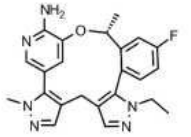
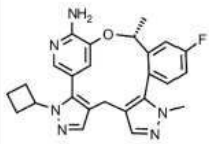
LCMS: 방법 D; t_R: 1.54 분; m/z: 419 [M+H]

[1434]

[1435] DMF(5㎖) 중 4-[(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(500㎎, 1.27㎜ol) 및 5-브로모-3-[(1R)-1-[5-플루오로-2-(트라이메틸스탄일)페닐]에톡시]피리딘-2-아민(1.2g, 2.53㎜ol)의 용액에 $AsPh_3$(775㎎, 2.53㎜ol), CuI(4㎎, 0.03㎜ol) 및 $Pd_2(dba)_3$(116㎎, 0.127㎜ol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 DMF를 제거하고, 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→100% EtOAc)에 의해 정제하여 (R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)피리딘-2-아민(300㎎, 41% 수율)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 577 $[M+H]^+$

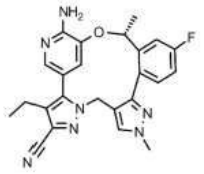
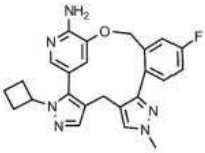
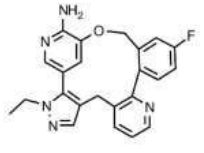
[1436] MeOH(10㎖) 중 5-브로모-3-[(1R)-1-(2-{4-[(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-일}-5-플루오로페닐)에톡시]피리딘-2-아민(250㎎, 0.432㎜ol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(329㎎, 1.3㎜ol), $Pd(OAc)_2$ (19㎎, 0.086㎜ol) 및 cataCXium A (62㎎, 0.17㎜ol)의 혼합물에 aq. NaOH 용액(2.0M, 0.43㎖, 0.86㎜ol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 2회 플러싱하고, 이어서, 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. r.t.까지 냉각시킨 후에, 셀라이트를 통해 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM(50㎖)으로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(Gemini 5㎛ C18 250*21.2㎜, H_2O + 0.1% FA 중 MeCN)에 의해 정제하여 목표 생성물(19㎎, 10% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 419 $[M+H]^+$.

[1437] 다음의 화합물을 유사한 방식으로 제조하였다:

실시예 2		16-플루오로-3,11,19-트라이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 6.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.08 – 4.95 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.62 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 0.98 분; m/z: 405 [M+H]
실시예 3		(20R)-3-에틸-17-플루오로-20-메틸-21-옥사-3,4,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 – 8.50 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 6.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.06 (tt, J = 13.9, 7.0 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 1.06 분; m/z: 416 [M+H]
실시예 4		(19R)-11-에틸-16-플루오로-3,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (td, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.99 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 3.90 (dt, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 13.8, 7.1 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 1.07 분; m/z: 419 [M+H]
실시예 5		(19R)-3-사이클로뷰틸-16-플루오로-11,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.10 – 4.97 (m, 1H), 4.82 – 4.69 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 2.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.78 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.76 – 1.66 (m, 2H).
		LCMS 방법 C; t_R: 1.18 분; m/z: 445 [M+H]

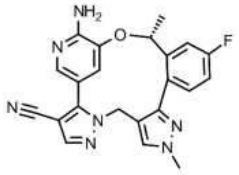
[1438]

[1439]

실시예 6		(19R)-22-아미노-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-5,6,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-4-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.15 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.47 – 5.37 (m, 1H), 5.32 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.08 분; m/z: 444 [M+H]
실시예 7		3-사이클로뷰틸-16-플루오로-10-메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.08 (dd, J = 26.2, 13.1 Hz, 2H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 2H).
		LCMS 방법 I; t_R: 1.16 분; m/z: 431 [M+H]
실시예 8		3-에틸-17-플루오로-21-옥사-3,4,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.21 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.79 분; m/z: 402 [M+H]

[1440]

실시예 9 (방법 B):



명칭: (19R)-22-아미노-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-5,6,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴

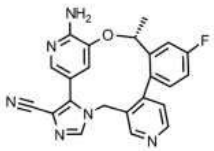
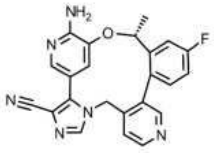
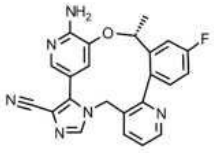
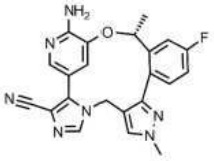
NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 6.48 – 6.41 (m, 3H), 5.41 – 5.32 (m, 2H), 4.27 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

LCMS: 방법 D; t_R: 1.72 분; m/z: 416 [M+H]

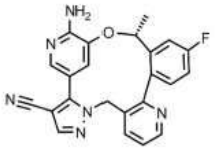
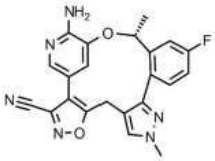
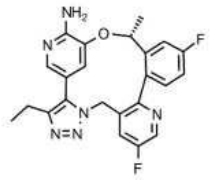
[1441] DMF(10㎖) 중 1-((3-아이오도-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-카보나이트릴(600㎎, 1.92㎜ol) 및 (*R*)-5-브로모-3-(1-(5-플루오로-2-(트라이메틸스탄일)페닐)에톡시)피리딘-2-아민(1.36g, 2.87㎜ol)의 용액에 $AsPh_3$(586㎎, 1.92㎜ol), CuI(4㎎, 0.02㎜ol) 및 $Pd_2(dba)_3$(150㎎, 0.190㎜ol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 3회 탈기시키고, 이어서, 100℃에서 밤새 교반하였다. 감압 하에 농축시킨 후에, 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0→100% EA)에 의해 정제하여 (*R*)-1-((3-(2-(1-((2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-카보나이트릴(80㎎, 8.4%)을 연한 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 496 $[M+H]^+$

[1442] 2-메틸-2-부탄올(5㎖) 중 (*R*)-1-((3-(2-(1-((2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-카보나이트릴(80㎎, 0.16㎜ol)의 용액에 KOAc(79㎎, 0.80㎜ol), cataCXium A(23㎎, 0.60㎜ol) 및 $Pd(OAc)_2$(7㎎, 0.03㎜ol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 3회 탈기시키고, 이어서, 밀봉관에서 120℃에서 밤새 교반하였다. 감압 하에 농축시킨 후에, 잔사를 분취-HPLC(Gemini 5㎛ C18 250*21.2㎜, H_2O + 0.1% FA 중 MeCN)에 의해 정제하여 목표 생성물(10㎎, 15% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 416 $[M+H]^+$.

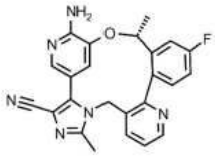
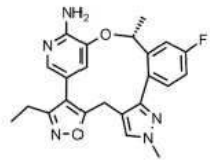
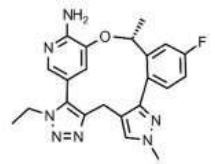
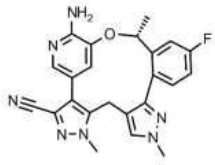
[1443] 다음의 화합물을 유사한 방식으로 제조하였다:

실시예 10		(20R)-23-아미노-17-플루오로-20-메틸-21-옥사-4,6,10,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 6.43 (s, 2H), 6.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 1.03 분; m/z: 413 [M+H]
실시예 11		(20R)-23-아미노-17-플루오로-20-메틸-21-옥사-4,6,11,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.47 (s, 2H), 6.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 4.30 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 0.96 분; m/z: 413 [M+H]
실시예 12		(20R)-23-아미노-17-플루오로-20-메틸-21-옥사-4,6,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 – 8.65 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 2H), 7.21 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 2H), 6.42 (s, iment2H), 6.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 0.95 분; m/z: 413 [M+H]
실시예 13		(19R)-22-아미노-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-4,6,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 6.37 (s, 3H), 5.42 – 5.30 (m, 2H), 4.01 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 0.93 분; m/z: 416 [M+H]

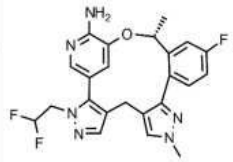
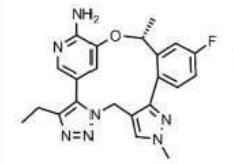
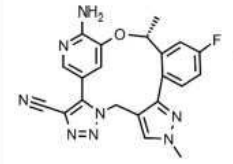
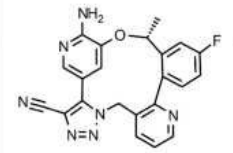
[1444]

실시예 14		(20R)-23-아미노-17-플루오로-20-메틸-21-옥사-5,6,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.55 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H)
		LCMS 방법 C; t_R: 1.29 분; m/z: 413 [M+H]
실시예 15		(19R)-22-아미노-16-플루오로-10,19-다이메틸-5,20-다이옥사-4,10,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,11,13(18),14,16,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.31 – 6.16 (m, 3H), 5.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (d, 1H), 1.73 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.06 분; m/z: 417 [M+H]
실시예 16		(20R)-3-에틸-10,17-다이플루오로-20-메틸-21-옥사-4,5,6,12,24-펜타아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.24 – 5.15 (m, 1H), 4.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.06 분; m/z: 435 [M+H]
실시예 17		(20R)-3-(다이플루오로메틸)-10,17-다이플루오로-20-메틸-21-옥사-5,6,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.04 – 6.71 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.54 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.34 분; m/z: 456 [M+H]

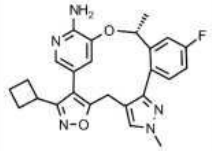
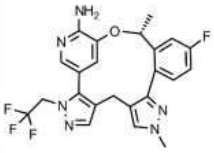
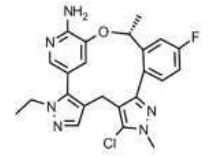
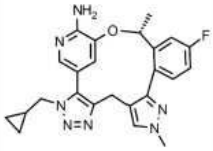
[1445]

실시예 18		(20R)-23-아미노-17-플루오로-5,20-다이메틸-21-옥사-4,6,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.56 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.50 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.23 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.88 분; m/z: 427 [M+H]
실시예 19		(19R)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-5,20-다이옥사-4,10,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.28 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 3H), 3.15 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.78 – 2.64 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.70 분; m/z: 420 [M+H]
실시예 20		(19R)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,5,10,11,23-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.68 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 6.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.36 – 5.28 (m, 1H), 4.29 (qd, J = 7.1, 4.0 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 G; t_R: 2.25 분; m/z: 420 [M+H]
실시예 21		(19R)-22-아미노-16-플루오로-5,10,19-트라이메틸-20-옥사-4,5,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 9.8, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.29 – 5.18 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.04 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.03 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 G; t_R: 2.88 분; m/z: 430 [M+H]

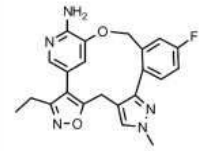
[1446]

실시예 22		(19R)-3-(2,2-다이플루오로에틸)-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 6.41 (dt, J = 55.3, 4.1 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.23 – 6.11 (m, 2H), 5.42 – 5.24 (m, 1H), 4.56 – 4.31 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.89 분; m/z: 455 [M+H]
실시예 23		(19R)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-4,5,6,10,11,23-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.56 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.65 분; m/z: 420 [M+H]
실시예 24		(19R)-22-아미노-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-4,5,6,10,11,23-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.40 – 5.32 (m, 1H), 4.43 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.09 분; m/z: 417 [M+H]
실시예 25		(20R)-23-아미노-17-플루오로-20-메틸-21-옥사-4,5,6,12,24-펜타아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.08 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 I; t_R: 1.16 분; m/z: 414 [M+H]

[1447]

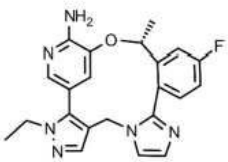
실시예 26		(19R)-3-사이클로뷰틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-5,20-다이옥사-4,10,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.26 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.40 – 2.28 (m, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.97 (dd, J = 19.4, 7.2 Hz, 1H), 1.82 (qd, J = 12.2, 8.8 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.83 분; m/z: 446 [M+H]
실시예 27		(19R)-16-플루오로-10,19-다이메틸-3-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.32 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.98 (dt, J = 17.4, 8.7 Hz, 1H), 4.88 – 4.75 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.76 분; m/z: 473 [M+H]
실시예 28		(19R)-9-클로로-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 6.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.47 (dd, J = 6.4, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.66 분; m/z: 453 [M+H]
실시예 29		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,5,10,11,23-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.68 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 6.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.32 (qd, J = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 4.15 (qd, J = 14.5, 7.0 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.11 (ddt, J = 10.5, 7.5, 3.8 Hz, 1H), 0.49 – 0.38 (m, 2H), 0.33 – 0.26 (m, 1H), 0.16 (dq, J = 9.7, 4.6 Hz, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.12 분; m/z: 446 [M+H]

[1448]

실시예 30		3-에틸-16-플루오로-10-메틸-5,20-다이옥사-4,10,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.16 (q, J = 13.6 Hz, 2H), 4.93 (br s, 2H), 3.99 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.83 – 2.61 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.86 분; m/z: 406 [M+H]

[1449]

실시예 **31** (방법 **C**):



명칭: (19R)-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,8,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민

NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.52 (q, J = 7.4, 6.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.14 – 3.99 (m, 2H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

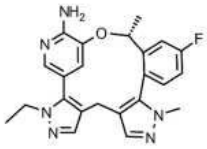
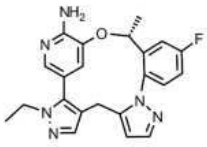
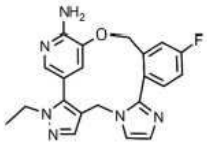
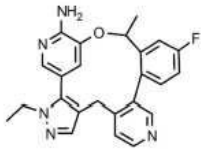
LCMS: 방법 D; t_R: 2.21 분; m/z: 405 [M+H]

[1450]

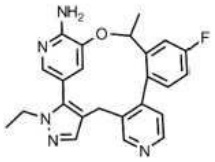
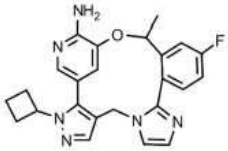
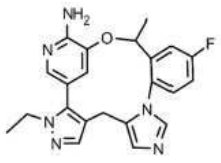
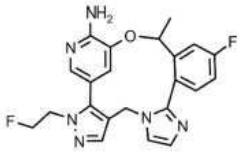
[1451] EtOH(10㎖) 및 물(2.5㎖) 중 5-브로모-3-(1-(2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘(560㎎, 0.94㎜ol)의 용액에 철가루(263㎎, 4.71㎜ol) 및 NH_4Cl(504㎎, 9.42㎜ol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 75℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 0→50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-브로모-3-(1-(2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)피리딘-2-아민(421㎎, 79% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 563 $[M+H]^+$.

[1452] MeOH (10㎖) 중 5-브로모-3-(1-(2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에톡시)피리딘-2-아민(338㎎, 0.600㎜ol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(456㎎, 1.80㎜ol), $Pd(OAc)_2$(27㎎, 0.12㎜ol) 및 cataCXium A(54㎎, 0.15㎜ol)의 용액에 aq. NaOH(2.0M, 0.60㎖, 1.2㎜ol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 3회 탈기시키고, 이어서, 75℃에서 3시간 동안 교반하였다. r.t.까지 냉각시킨 후에, 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 EA로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 0→90% EtOAc)에 의해 정제하여 라세미 생성물을 백색 고체로서 제공하였다. 이를 카이랄 SFC(ChiralCel OJ 21.2㎜×250㎜ 5㎛, CO_2 중 20% MeOH + 0.1% aq. NH_3, 유토머(eutomer) t_R: 4.90분, 디스토머(distomer) t_R : 4.68분)에 의해 추가로 정제하여 유토머를 백색 고체(25㎎, 수율: 10%)로서 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 405 $[M+H]^+$.

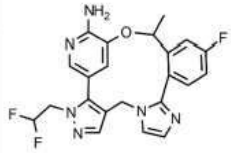
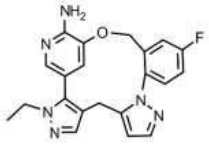
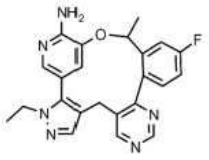
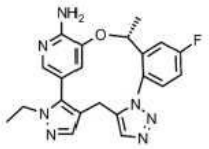
[1453] 다음의 화합물을 유사한 방식으로 제조하였다:

실시예 32		(19R)-3-에틸-16-플루오로-11,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.05 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 2.61 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.26(t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 0.97 분; m/z: 419 [M+H]
실시예 33		(19R)-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.27 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 2.92 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 D; t_R: 3.35 분; m/z: 405 [M+H]
실시예 34		3-에틸-16-플루오로-20-옥사-3,4,8,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.26 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.16 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 B; t_R: 2.40 분; m/z: 391 [M+H]
실시예 35		3-에틸-17-플루오로-20-메틸-21-옥사-3,4,11,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 5.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 2H), 3.77 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 0.96 분; m/z: 416 [M+H]

[1454]

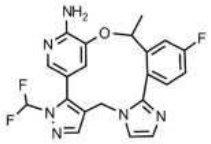
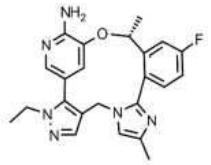
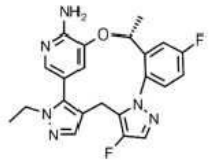
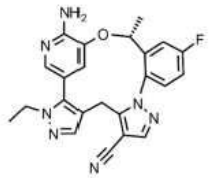
실시예 36		3-에틸-17-플루오로-20-메틸-21-옥사-3,4,10,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.14 (m, 3H), 6.15 (s, 2H), 6.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.21 – 5.11 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.83 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 0.80 분; m/z: 416 [M+H]
실시예 37		3-사이클로뷰틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,8,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.57 – 5.48 (m, 1H), 5.02 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.78 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.65 (p, J = 10.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 1.80 – 1.65(m, 5H).
		LCMS 방법 D; t_R: 2.67 분; m/z: 431 [M+H]
실시예 38		3-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,10,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 – 7.81 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.20 (br s, 3H), 5.18 – 5.09 (m, 1H), 4.14 – 4.01 (m, 2H), 3.77 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 D; t_R: 1.94 분; m/z: 405 [M+H]
실시예 39		16-플루오로-3-(2-플루오로에틸)-19-메틸-20-옥사-3,4,8,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97 (s, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.04 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.81 (ddd, J = 31.2, 18.1, 4.4 Hz, 2H), 4.40 – 4.35 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 1.16 분; m/z: 423 [M+H]

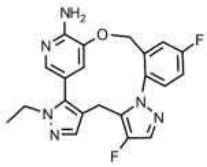
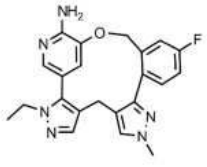
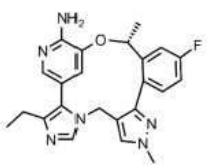
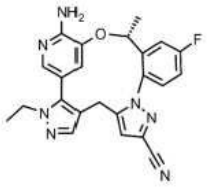
[1455]

실시예 40		3-(2,2-다이플루오로에틸)-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,8,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.52 – 6.20 (m, 3H), 5.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.58 – 5.47 (m, 1H), 5.04 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.51 (qd, J = 14.8, 4.0 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 D; t_R: 0.60 분; m/z: 441 [M+H]
실시예 41		3-에틸-16-플루오로-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.77 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.07 (qd, J = 7.0, 3.7 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 D; t_R: 2.82 분; m/z: 391 [M+H]
실시예 42		3-에틸-17-플루오로-20-메틸-21-옥사-3,4,10,12,24-펜타아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.37 – 5.23 (m, 1H), 4.13 – 3.98 (m, 2H), 3.93 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 0.97 분; m/z: 417 [M+H]
실시예 43		(19R)-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,10,11,12,23-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.8, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 6.4, 1.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.16 (ddt, J = 21.3, 14.1, 7.1 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 0.87 분; m/z: 406 [M+H]

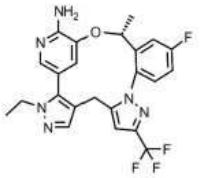
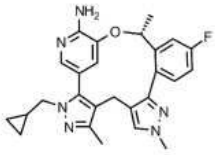
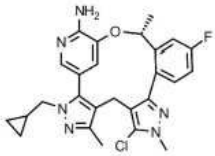
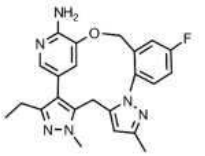
[1456]

[1457]

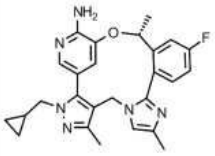
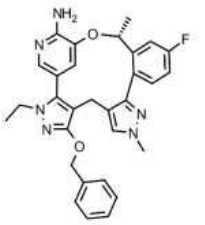
실시예 44		3-(다이플루오로메틸)-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,8,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.66 (t, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.57 – 5.49 (m, 1H), 5.10 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 2.56 분; m/z: 427 [M+H]
실시예 45		(19R)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,8,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 6.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 3H), 2.14 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 D; t_R: 2.04 분; m/z: 419 [M+H]
실시예 46		(19R)-3-에틸-9,16-다이플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 6.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.31 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.09 – 3.99 (m, 3H), 2.96 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 G; t_R: 3.35 분; m/z: 423 [M+H]
실시예 47		(19R)-22-아미노-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-9-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 6.23 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.12 – 4.02 (m, 2H), 3.12 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.96 분; m/z: 430 [M+H]

실시예 48		3-에틸-9,16-다이플루오로-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.79 (dd, J = 9.9, 3.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 6.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 3H), 3.00 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 G; t_R: 2.93 분; m/z: 409 [M+H]
실시예 49		3-에틸-16-플루오로-10-메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.08 (dd, J = 28.5, 13.6 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 – 3.61 (m, 1H), 2.72 (s, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
		LCMS 방법 F; t_R: 0.81 분; m/z: 405 [M+H]
실시예 50		(19R)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-4,6,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.45 – 5.33 (m, 1H), 5.19 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (d, J=15.7 Hz, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 1.72 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
		LCMS 방법 I; t_R: 0.99 분; m/z: 419 [M+H]
실시예 51		(19R)-22-아미노-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-10-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.01 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.45 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.25 – 4.11 (m, 2H), 3.80 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 6.7 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 0.67 분; m/z: 430 [M+H]

[1458]

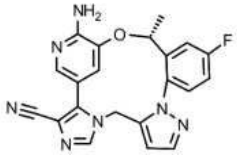
실시예 52		(19R)-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-10-(트라이플루오로메틸)-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.33 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 6.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 2H), 3.96 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.29 분; m/z: 473 [M+H]
실시예 53		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-5,10,19-트라이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 6.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.31 (m, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.47 – 0.31 (m, 2H), 0.22 (td, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 0.05 (td, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H).
		LCMS 방법 H; t_R: 0.88 분; m/z: 459 [M+H]
실시예 54		(19R)-9-클로로-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-5,10,19-트라이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (dd, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.79 – 5.71 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 14.7, 6.3 Hz, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 4H), 3.71 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.17 – 3.10 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.13 – 1.02 (m, 1H), 0.51 – 0.38 (m, 2H), 0.26 (dt, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 0.11 – 0.03 (m, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.14 분; m/z: 493 [M+H]
실시예 55		3-에틸-16-플루오로-5,10-다이메틸-20-옥사-4,5,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.74 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.13 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.13 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.45 분; m/z: 419 [M+H]

[1459]

실시예 56		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-5,10,19-트라이메틸-20-옥사-3,4,8,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 5.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 14.3, 6.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.38 (s, 1H), 0.06 – 0.01 (m, 2H), -0.22 – -0.33 (m, 2H).
		LCMS 방법 K; t_R: 1.13 분; m/z: 459 [M+H]
실시예 57		(19R)-5-(벤질옥시)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		LCMS 방법 M; t_R: 3.35 분; m/z: 525 [M+H]

[1460]

실시예 **58** (방법 **D**):



명칭: (19R)-22-아미노-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-4,6,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2,4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴

NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.46 (br s, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.63 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.28 – 5.17 (m, 1H), 4.27 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

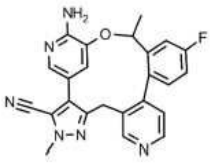
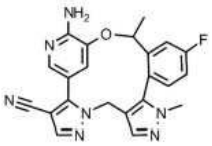
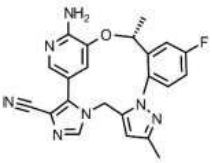
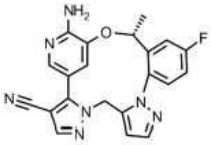
LCMS: 방법 C; t_R: 1.04 분; m/z: 402 [M+H]

[1461]

[1462] EtOH(6㎖) 및 H_2O(2㎖) 중 1-{[1-(2-{1-[(5-브로모-2-나이트로피리딘-3-일)옥시]에틸}-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(140㎎, 0.27㎜ol)의 용액에 염화암모늄(188㎎, 3.51㎜ol) 및 철가루(153㎎, 3.51㎜ol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 얼음물과 EtOAc 사이에 분할하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, DCM 중 0→20% MeOH)에 의해 정제하여 1-{[1-(2-{1-[(2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)옥시]에틸}-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(81㎎, 수율: 61%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 482 $[M+H]^+$.

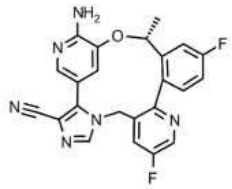
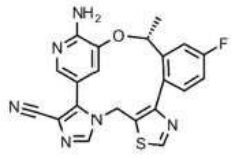
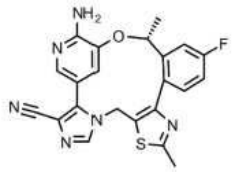
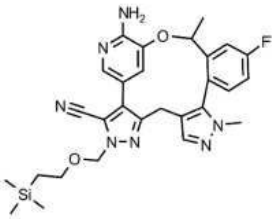
[1463] 2-메틸-2-부탄올(5㎖) 중 1-{[1-(2-{1-[(2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)옥시]에틸}-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(100㎎, 0.21㎜ol)의 용액에 아세트산칼륨(122㎎, 1.24㎜ol), $Pd(OAc)_2$(19㎎, 0.080㎜ol) 및 cataCXium A(31㎎, 0.080㎜ol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 3회 탈기시키고, 반응물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM 중 10% MeOH)에 의해 정제한 후에, 카이랄 SFC(ChiralPak AS-H 4.6*250㎜, 8.5분에 걸쳐 CO_2 중 4→40% MeOH + 0.05% DEA)에 의해 정제하여 목표 생성물(유토머: t_R 5.25분, 5.4 ㎎; 디스토머: t_R 5.85분, 7.6㎎)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 402 $[M+H]^+$.

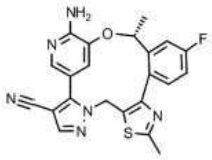
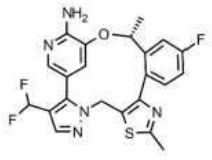
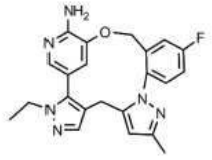
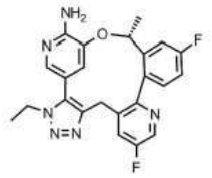
[1464] 다음의 화합물을 유사한 방식으로 제조하였다:

실시예 59		23-아미노-17-플루오로-4,20-다이메틸-21-옥사-4,5,10,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2,5,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.17 (m, 3H), 6.14 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.11 – 5.02 (m, 1H), 4.13 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.3 (d, 1H), 1.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H)
		LCMS 방법 A; t_R: 1.14 분; m/z: 427 [M+H]
실시예 60		22-아미노-16-플루오로-11,19-다이메틸-20-옥사-5,6,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2,4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.32 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.18 – 5.05 (m, 1H), 4.22 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.81 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 1.17 분; m/z: 416 [M+H]
실시예 61		(19R)-22-아미노-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-4,6,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2,4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.86 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.96 (s, 3H), 5.45 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.62 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 0.91 분; m/z: 416 [M+H]
실시예 62		(19R)-22-아미노-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-5,6,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2,4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 6.58 – 6.55 (m, 2H), 6.46 – 6.44 (m, 1H), 6.08 – 6.06 (m, 1H), 5.70 – 5.64 (m, 1H), 5.31 – 5.14 (m, 1H), 4.55 – 4.49 (m, 1H), 1.75 (s, 3H).
		LCMS 방법 D; t_R: 1.26 분; m/z: 402 [M+H]

[1465]

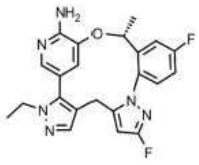
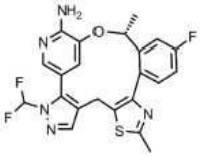
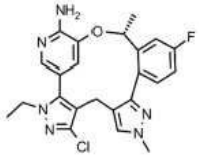
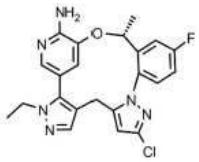
[1466]

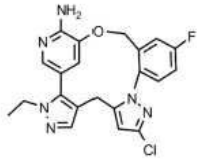
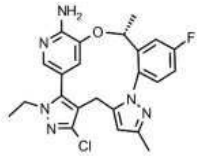
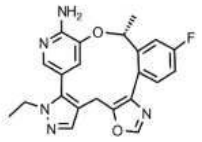
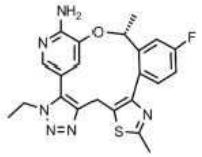
실시예 63		(20R)-23-아미노-10,17-다이플루오로-20-메틸-21-옥사-4,6,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2,4,8,10,12,14(19),15,17,22(26),23-운데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 1.20 분; m/z: 431 [M+H]
실시예 64		(19R)-22-아미노-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-9-티아-4,6,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2,4,8(12),10,13(18),14,16,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.26 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.41 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.73 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.49 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 5.4 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 1.06 분; m/z: 419 [M+H]
실시예 65		(19R)-22-아미노-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-9-티아-4,6,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2,4,8(12),10,13(18),14,16,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 5.67 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 0.95 분; m/z: 433 [M+H]
실시예 66		22-아미노-16-플루오로-11,19-다이메틸-4-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-20-옥사-4,5,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2,5,8(12),9,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		LCMS 방법 C; t_R: 1.56 분; m/z: 546 [M+H]

실시예 67		(19R)-22-아미노-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-9-티아-5,6,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2,4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 6.45 – 6.39 (m, 3H), 5.57 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.67 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 B; t_R: 2.53 분; m/z: 433 [M+H]
실시예 68		(19R)-3-(다이플루오로메틸)-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-9-티아-5,6,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2,4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 6.89 (t, J = 55 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.30 – 5.20 (m, 1H), 4.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.24 분; m/z: 458 [M+H]
실시예 69		3-에틸-16-플루오로-10-메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.74 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 6.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.13 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.98 (d, J =13.2 Hz, 1H), 4.07 (qd, J = 7.0, 2.9 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 0.89 분; m/z: 405 [M+H]
실시예 70		(20R)-3-에틸-10,17-다이플루오로-20-메틸-21-옥사-3,4,5,12,24-펜타아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 14.7, 9.9, 2.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 6.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.34 (qd, J = 7.0, 2.9 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.90 분; m/z: 435 [M+H]

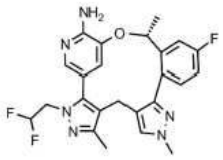
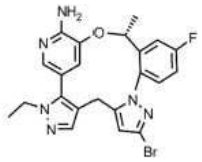
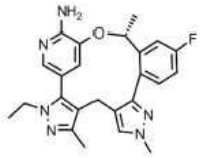
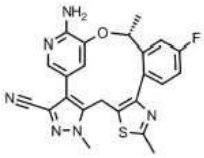
[1467]

[1468]

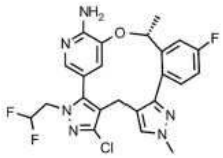
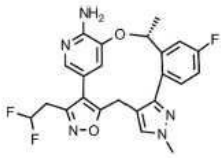
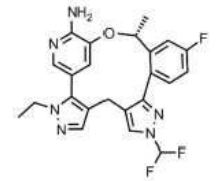
실시예 71		(19R)-3-에틸-10,16-다이플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.26 – 6.16 (m, 3H), 6.03 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.30 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 3.88 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 16.2, 1.8 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.09 분; m/z: 423 [M+H]
실시예 72		(19R)-3-(다이플루오로메틸)-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-9-티아-3,4,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 56 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 6.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.23 – 5.16 (m, 1H), 4.02 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.19 분; m/z: 458 [M+H]
실시예 73		(19R)-5-클로로-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 2H), 6.32 – 6.15 (m, 3H), 5.36 – 5.24 (m, 1H), 4.07 – 3.92 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.06 분; m/z: 453 [M+H]
실시예 74		(19R)-10-클로로-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.12 (tq, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.14 분; m/z: 439 [M+H]

실시예 75		10-클로로-3-에틸-16-플루오로-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 6.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 80.5, 13.8 Hz, 2H), 4.15 – 3.99 (m, 2H), 3.92 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.03 분; m/z: 425 [M+H]
실시예 76		(19R)-5-클로로-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.22 (d, J =6.6 Hz, 1H), 4.06 (qd, J = 7.0, 3.4 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 J; t_R: 2.70 분; m/z: 453 [M+H]
실시예 77		(19R)-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-9,20-다이옥사-3,4,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.33 (qd, J = 6.5, 5.8, 1.3 Hz, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 2H), 3.89 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 G; t_R: 2.34 분; m/z: 406 [M+H]
실시예 78		(19R)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-9-티아-3,4,5,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 3H), 5.19 – 5.11 (m, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 2H), 4.23 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.94 분; m/z: 437 [M+H]

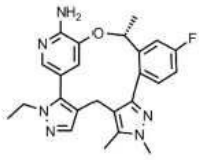
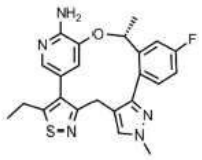
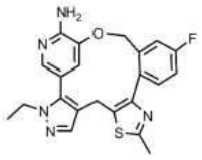
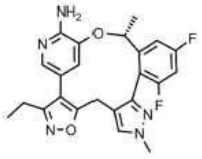
[1469]

실시예 79		(19R)-3-(2,2-다이플루오로에틸)-16-플루오로-5,10,19-트라이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.46 6.32 6.18(m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.36 – 5.23 (m, 1H), 4.44 – 4.24 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.91 분; m/z: 469 [M+H]
실시예 80		(19R)-10-브로모-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 6.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.14 – 3.98 (m, 2H), 3.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.11 분; m/z: 483 [M+H]
실시예 81		(19R)-3-에틸-16-플루오로-5,10,19-트라이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 0.91 분; m/z: 433 [M+H]
실시예 82		(19R)-22-아미노-16-플루오로-5,10,19-트라이메틸-20-옥사-9-티아-4,5,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8(12),10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.68 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 6.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.17 – 5.04 (m, 1H), 4.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.93 분; m/z: 447 [M+H]

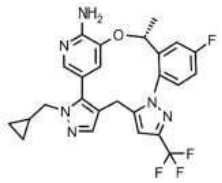
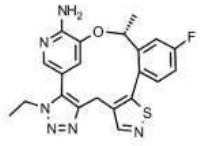
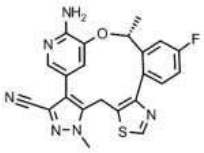
[1470]

실시예 83		(19R)-5-클로로-3-(2,2-다이플루오로에틸)-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.50 – 6.19 (m, 4H), 5.31 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.37 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.99 분; m/z: 489 [M+H]
실시예 84		(19R)-3-(2,2-다이플루오로에틸)-16-플루오로-19-메틸-10-(트라이플루오로메틸)-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.05 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.24 (tt, J = 4, 56 Hz, 1H), 6.19 (d, J < 4 Hz, 1H), 5.23 – 5.11 (m, 1H), 4.95 (br s, 2H), 4.54 – 4.38 (m, 2H), 3.83 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.16 분; m/z: 509 [M+H]
실시예 85		(19R)-3-(2,2-다이플루오로에틸)-16-플루오로-10,19-다이메틸-5,20-다이옥사-4,10,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.18 (tt, J = 4, 52 Hz, 1H), 5.61 – 5.52 (m, 1H), 4.16 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.44 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.96 분; m/z: 456 [M+H]
실시예 86		(19R)-10-(다이플루오로메틸)-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97 (t, J = 56 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.72 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.34 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.01 (dt, J = 10.4, 7.0 Hz, 2H), 3.41 (s, 1H), 1.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.05 분; m/z: 455 [M+H]

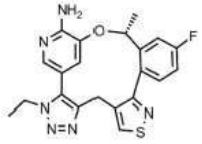
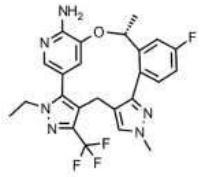
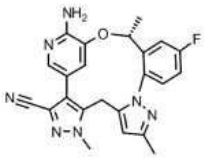
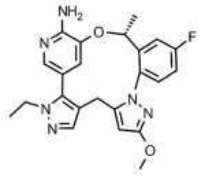
[1471]

실시예 87		(19R)-3-에틸-16-플루오로-9,10,19-트라이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.37 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 6.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.45 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.89 분; m/z: 433 [M+H]
실시예 88		(19R)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-4-티아-5,10,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 4H), 3.00 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.78 분; m/z: 436 [M+H]
실시예 89		3-에틸-16-플루오로-10-메틸-20-옥사-9-티아-3,4,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.21 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.16 (dt, J = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.58 분; m/z: 422 [M+H]
실시예 90		(19R)-3-에틸-14,16-다이플루오로-10,19-다이메틸-5,20-다이옥사-4,10,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.25 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.09 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.80 – 2.56 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.98 분; m/z: 438 [M+H]

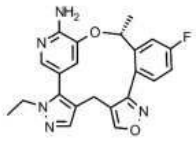
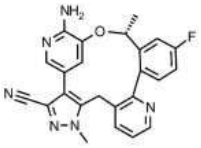
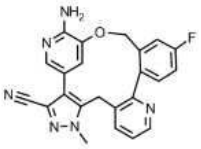
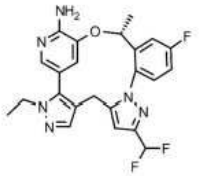
[1472]

실시예 91		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-19-메틸-10-(트라이플루오로메틸)-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.33 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.08 – 3.83 (m, 3H), 2.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.18 – 1.07 (m, 1H), 0.50 – 0.34 (m, 2H), 0.27 (td, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 0.17 – 0.06 (m, 1H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.47 분; m/z: 499 [M+H]
실시예 92		3-에틸-16-플루오로-10-(트라이플루오로메틸)-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.38 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 6.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 2H), 3.99 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.17 분; m/z: 459 [M+H]
실시예 93		(19R)-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-11-티아-3,4,5,10,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 14.0, 11.3, 7.4 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.41 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.39 (dt, J = 13.9, 6.8 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.49 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 0.89 분; m/z: 423 [M+H]
실시예 94		(19R)-22-아미노-16-플루오로-5,19-다이메틸-20-옥사-9-티아-4,5,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8(12),10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 6.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.06 – 4.97 (m, 1H), 4.53 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.58 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.69 분; m/z: 433 [M+H]

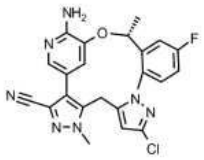
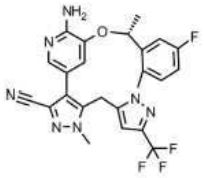
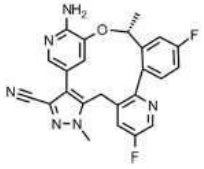
[1473]

실시예 95		(19R)-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-10-티아-3,4,5,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 2H), 4.11 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 A; t_R: 1.15 분; m/z: 423 [M+H]
실시예 96		(19R)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-5-(트라이플루오로메틸)-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 6.31 – 6.20 (m, 3H), 5.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 2.79 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.23 분; m/z: 487 [M+H]
실시예 97		(19R)-22-아미노-16-플루오로-5,10,19-트라이메틸-20-옥사-4,5,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 6.29 – 6.21 (m, 2H), 5.30 – 5.20 (m, 1H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.42 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.73 분; m/z: 430 [M+H]
실시예 98		(19R)-3-에틸-16-플루오로-10-메톡시-19-메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.26 – 6.13 (m, 3H), 5.70 (s, 1H), 5.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 2H), 3.84 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.71 분; m/z: 435 [M+H]

[1474]

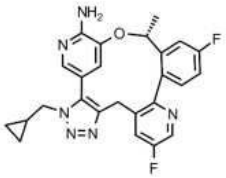
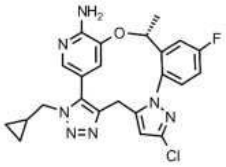
실시예 99		(19R)-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-10,20-다이옥사-3,4,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (s, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 15.0, 4.2 Hz, 2H), 6.18 (s, 3H), 5.35 – 5.29 (m, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 2H), 3.68 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 1.05 분; m/z: 406 [M+H]
실시예 100		(20R)-23-아미노-17-플루오로-5,20-다이메틸-21-옥사-4,5,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2(6),3,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 1H), 4.43 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.39 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 G; t_R: 3.05 분; m/z: 427 [M+H]
실시예 101		23-아미노-17-플루오로-5-메틸-21-옥사-4,5,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2(6),3,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.42 – 3.41 (m, 1H).
		LCMS 방법 C; t_R: 1.32 분; m/z: 413 [M+H]
실시예 102		(19R)-10-(다이플루오로메틸)-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.04 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 6.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.07 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.14 분; m/z: 455 [M+H]

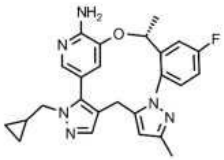
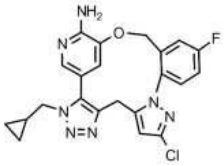
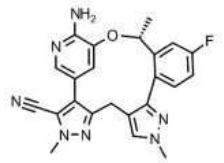
[1475]

실시예 103		(19R)-22-아미노-10-클로로-16-플루오로-5,19-다이메틸-20-옥사-4,5,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 6.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 1H), 4.43 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.22 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.12 분; m/z: 450 [M+H]
실시예 104		(19R)-22-아미노-16-플루오로-5,19-다이메틸-10-(트라이플루오로메틸)-20-옥사-4,5,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.41 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.08 – 4.96 (m, 1H), 4.51 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.30 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.24 분; m/z: 484 [M+H]
실시예 105		(20R)-23-아미노-10,17-다이플루오로-5,20-다이메틸-21-옥사-4,5,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2(6),3,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 6.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.05 – 4.92 (m, 1H), 4.47 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.33 (s, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.78 분; m/z: 445 [M+H]

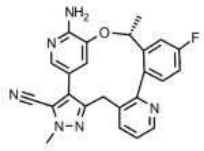
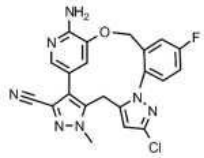
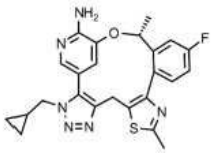
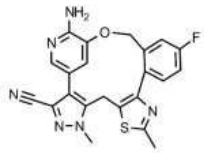
[1476]

[1477]

실시예 106		(20R)-3-(사이클로프로필메틸)-10,17-다이플루오로-20-메틸-21-옥사-3,4,5,12,24-펜타아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 6.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 6.3, 1.7 Hz, 1H), 4.29 – 4.13 (m, 3H), 3.28 (dd, J = 15.6, 1.5 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.16 (tt, J = 10.1, 3.8 Hz, 1H), 0.50 – 0.39 (m, 2H), 0.36 – 0.29 (m, 1H), 0.23 – 0.15 (m, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.16 분; m/z: 461 [M+H]
실시예 107		(19R)-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-10-(트라이플루오로메틸)-20-옥사-3,4,5,11,12,23-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.37 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.34 (ddd, J = 26.3, 14.2, 7.1 Hz, 3H), 3.21 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.32 분; m/z: 474 [M+H]
실시예 108		(19R)-10-클로로-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,5,11,12,23-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.25 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.30 – 4.15 (m, 3H), 3.14 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.21 – 1.12 (m, 1H), 0.53 – 0.40 (m, 2H), 0.32 (dt, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 0.20 (dq, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.26 분; m/z: 466 [M+H]

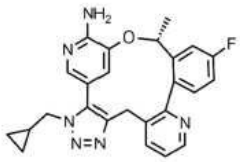
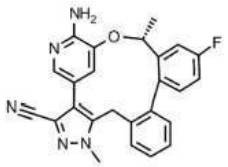
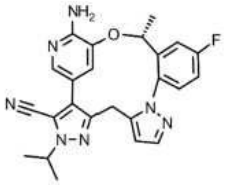
실시예 109		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.21 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 1H), 3.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.11 (s, 1H), 0.40 (ddd, J = 16.7, 8.9, 4.7 Hz, 2H), 0.25 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 0.09 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.07 분; m/z: 445 [M+H]
실시예 110		10-클로로-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-20-옥사-3,4,5,11,12,23-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 6.37 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.21 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.30 – 4.18 (m, 3H), 3.19 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.19 (m, 1H), 0.54 – 0.42 (m, 2H), 0.37 – 0.30 (m, 1H), 0.23 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.19 분; m/z: 452 [M+H]
실시예 111		(19R)-22-아미노-16-플루오로-4,10,19-트라이메틸-20-옥사-4,5,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.64 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 6.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.32 – 5.18 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93 – 3.84 (m, 4H), 2.98 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.84 분; m/z: 430 [M+H]

[1478]

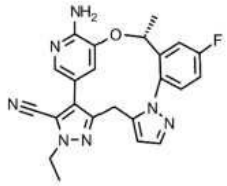
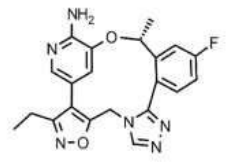
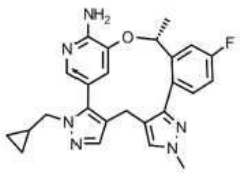
실시예 112		(20R)-23-아미노-17-플루오로-4,20-다이메틸-21-옥사-4,5,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,18}]헥사코사-1(25),2,5,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.63 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 6.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.24 – 5.15 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 4H), 3.57 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 0.99 분; m/z: 427 [M+H]
실시예 113		22-아미노-10-클로로-16-플루오로-5-메틸-20-옥사-4,5,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 6.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.29 – 3.26 (m, 1H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.05 분; m/z: 436 [M+H]
실시예 114		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-9-티아-3,4,5,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.10 – 3.94 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.98 – 0.89 (m, 1H), 0.32 – 0.21 (m, 2H), 0.12 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 0.05 – -0.05 (m, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.08 분; m/z: 463 [M+H]
실시예 115		22-아미노-16-플루오로-5,10-다이메틸-20-옥사-9-티아-4,5,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),3,8(12),10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 6.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.23 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.54 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.94 분; m/z: 433 [M+H]

[1479]

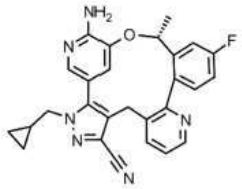
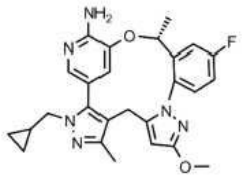
[1480]

실시예 116		(20R)-3-(사이클로프로필메틸)-17-플루오로-20-메틸-21-옥사-3,4,5,12,24- 펜타아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 6.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.17 – 5.07 (m, 1H), 4.29 – 4.13 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 1.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 (s, 1H), 0.49 – 0.38 (m, 2H), 0.34 – 0.27 (m, 1H), 0.18 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.99 분; m/z: 443 [M+H]
실시예 117		(20R)-23-아미노-17-플루오로-5,20-다이메틸-21-옥사-4,5,24- tri 아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2(6),3,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.62 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 1.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.32 분; m/z: 426 [M+H]
실시예 118		(19R)-22-아미노-16-플루오로-19-메틸-4-(프로판-2-일)-20-옥사-4,5,11,12,23- 펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 – 7.69 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 1H), 6.21 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.20 – 5.04 (m, 1H), 4.84 – 4.67 (m, 1H), 4.21 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.55 (dd, J = 8.3, 6.7 Hz, 6H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.18 분; m/z: 444 [M+H]

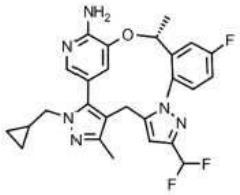
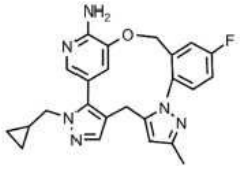
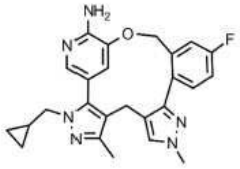
[1481]

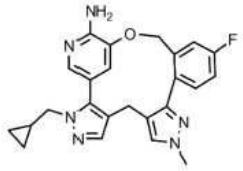
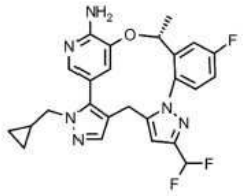
실시예 119		(19R)-22-아미노-4-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-4,5,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.17 – 5.04 (m, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.48 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.02 분; m/z: 430 [M+H]
실시예 120		(19R)-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-5,20-다이옥사-4,8,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.74 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 2H), 7.26 (td, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.57 – 5.50 (m, 1H), 5.47 (d, J = nce15.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.87 – 2.61 (m, 2H), 1.88 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.26 – 1.14 (m, 4H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.85 분; m/z: 407 [M+H]
실시예 121		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.68 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 6.27 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.32 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 14.4, 6.1 Hz, 1H), 3.86 – 3.77 (m, 4H), 3.58 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 – 1.01 (m, 1H), 0.44 – 0.32 (m, 2H), 0.23 (td, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 0.06 (td, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.79 분; m/z: 445 [M+H]

[1482]

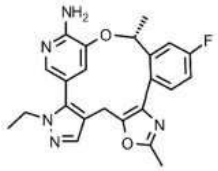
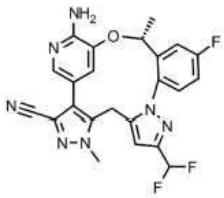
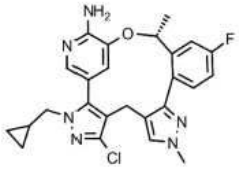
실시예 122		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-10-(다이플루오로메틸)-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,5,11,12,23-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.04 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 12.3, 7.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.17 (s, 1H), 0.50 – 0.43 (m, 2H), 0.36 – 0.30 (m, 1H), 0.20 (s, 1H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.12 분; m/z: 482 [M+H]
실시예 123		(20R)-23-아미노-3-(사이클로프로필메틸)-17-플루오로-20-메틸-21-옥사-3,4,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-5-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (dd, J = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 6.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.97 – 4.90 (m, 1H), 4.45 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.43 – 1.36 (m, 1H), 0.63 – 0.41 (m, 4H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.08 분; m/z: 467 [M+H]
실시예 124		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-10-메톡시-5,19-다이메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 6.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.32 – 5.22 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.78 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 – 1.03 (m, 1H), 0.49 – 0.29 (m, 2H), 0.28 – 0.17 (m, 1H), 0.10 – 0.00 (m, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.17 분; m/z: 475 [M+H]

[1483]

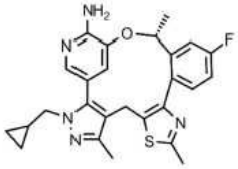
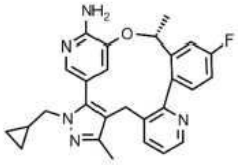
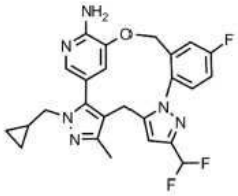
실시예 125		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-10-(다이플루오로메틸)-16-플루오로-5,19-다이메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 6.79 (t, J = 56 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 14.6, 6.1 Hz, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 2H), 3.08 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.12 (s, 1H), 0.46 (dd, J = 19.1, 10.8 Hz, 2H), 0.27 (dd, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 0.08 (dd, J = 9.8, 4.6 Hz, 1H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.39 분; m/z: 495 [M+H]
실시예 126		3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-10-메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 6.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.13 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 14.4, 6.1 Hz, 1H), 3.93 – 3.78 (m, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.18 – 1.05 (m, 1H), 0.49 – 0.34 (m, 2H), 0.32 – 0.21 (m, 1H), 0.18 – 0.07 (m, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.68 분; m/z: 431 [M+H]
실시예 127		3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-5,10-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 9.7, 7.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.99 – 3.94 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 – 3.85 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.91 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.06 (s, 1H), 0.49 – 0.43 (m, 1H), 0.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 0.24 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 0.06 – 0.02 (m, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.93 분; m/z: 445 [M+H]

실시예 128		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-19-메틸-10-(트라이플루오로메틸)-20-옥사-3,4,5,11,12,23-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.22 (ddd, J = 21.9, 14.6, 7.6 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.18 (m, 1H), 0.56 – 0.38 (m, 2H), 0.33 (dd, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 0.21 (dd, J = 8.8, 4.1 Hz, 1H).
		LCMS 방법 G; t_R: 2.92 분; m/z: 500 [M+H]
실시예 129		3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-10-메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.64 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.07 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 14.4, 6.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 0.40 (ddd, J = 15.9, 8.8, 4.9 Hz, 2H), 0.24 (dt, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 0.09 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.99 분; m/z: 431 [M+H]
실시예 130		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-10-(다이플루오로메틸)-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.11 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 39.9, 14.4, 7.8 Hz, 3H), 2.91 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 0.48 – 0.35 (m, 2H), 0.26 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 0.10 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.49 분; m/z: 481 [M+H]

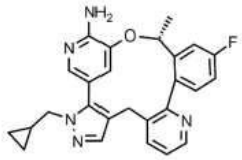
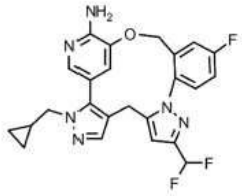
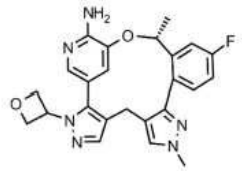
[1484]

실시예 131		(19R)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-9,20-다이옥사-3,4,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.25 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.98 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.67 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.79 분; m/z: 420 [M+H]
실시예 132		(19R)-22-아미노-10-(다이플루오로메틸)-16-플루오로-5,19-다이메틸-20-옥사-4,5,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.39 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.95 분; m/z: 466 [M+H]
실시예 133		(19R)-5-클로로-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.32 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 14.4, 6.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.54 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.74 – 2.67 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.09 (s, 1H), 0.50 – 0.34 (m, 2H), 0.25 (dd, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 0.12 – 0.04 (m, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.35 분; m/z: 479 [M+H]

[1485]

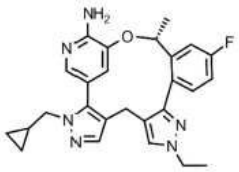
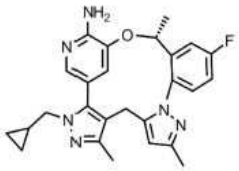
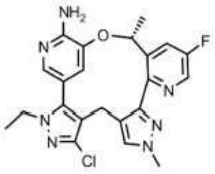
실시예 134		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-5,10,19-트라이메틸-20-옥사-9-티아-3,4,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.65 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 6.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.12 – 5.04 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.06 – 0.94 (m, 1H), 0.39 – 0.25 (m, 2H), 0.17 – 0.10 (m, 1H), -0.01 (dq, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.90 분; m/z: 476 [M+H]
실시예 135		(20R)-3-(사이클로프로필메틸)-17-플루오로-5,20-다이메틸-21-옥사-3,4,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 – 8.49 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 6.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 14.3, 5.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 – 1.04 (m, 1H), 0.45 – 0.31 (m, 2H), 0.22 (td, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 0.06 (td, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H).
		LCMS 방법 H; t_R: 0.93 분; m/z: 456 [M+H]
실시예 136		3-(사이클로프로필메틸)-10-(다이플루오로메틸)-16-플루오로-5-메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.12 (s, 1H), 0.47 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 0.27 (s, 1H), 0.10 (dt, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.07 분; m/z: 481 [M+H]

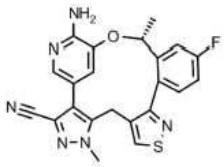
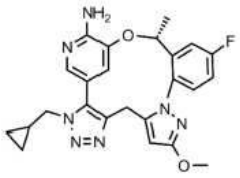
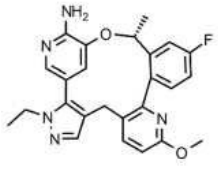
[1486]

실시예 137		(20R)-3-(사이클로프로필메틸)-17-플루오로-20-메틸-21-옥사-3,4,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]헥사코사-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 – 8.51 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 6.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 2H), 3.09 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 – 1.04 (m, 1H), 0.46 – 0.31 (m, 2H), 0.23 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 0.07 (dt, J = 9.4, 4.7 Hz, 1H).
		LCMS 방법 K; t_R: 1.05 분; m/z: 442 [M+H]
실시예 138		3-(사이클로프로필메틸)-10-(다이플루오로메틸)-16-플루오로-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.03 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 6.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.06 – 3.84 (m, 3H), 2.95 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.20 – 1.07 (m, 1H), 0.51 – 0.35 (m, 2H), 0.27 (td, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 0.12 (td, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H).
		LCMS 방법 H; t_R: 0.97 분; m/z: 467 [M+H]
실시예 139		(19R)-16-플루오로-10,19-다이메틸-3-(옥세탄-3-일)-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1HNMR(400 MHz, DMSO) δ 7.75 (s, 1H), 7.68 (d,J = 10.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.24 (d,J = 1.7 Hz, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.47 (t,J = 7.1 Hz, 1H), 5.32 (d,J = 4.7 Hz, 1H), 4.95 – 4.89 (m, 2H), 4.87 (t,J = 6.4 Hz, 1H), 4.64 (dd,J = 7.6, 6.1 Hz, 1H), 3.85 (d,J = 4.9 Hz, 3H), 3.62 (d,J = 15.7 Hz, 1H), 2.71 (d,J = 15.4 Hz, 1H), 1.70 (d,J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 L; t_R: 2.03 분; m/z: 447 [M+H]

[1487]

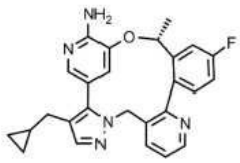
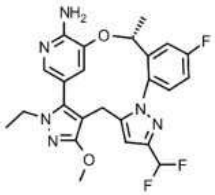
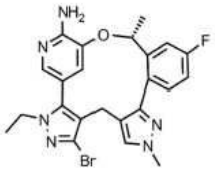
[1488]

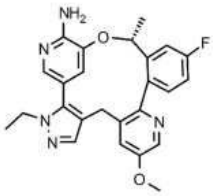
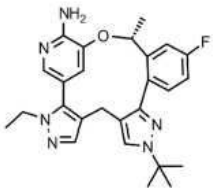
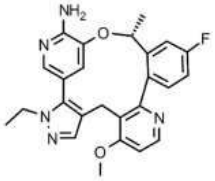
실시예 140		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-10-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 14.2, 6.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 0.39 (dd, J = 24.4, 8.6 Hz, 2H), 0.26 – 0.18 (m, 1H), 0.08 (t, J = 9.1 Hz, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.10 분; m/z: 459 [M+H]
실시예 141		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-5,10,19-트라이메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 6.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.18 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.83 – 3.71 (m, 2H), 2.80 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 – 1.03 (m, 1H), 0.45 – 0.32 (m, 2H), 0.27 – 0.18 (m, 1H), 0.12 – 0.03 (m, 1H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.04 분; m/z: 459 [M+H]
실시예 142		(19R)-5-클로로-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,14,23-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.61 – 5.44 (m, 1H), 4.19 – 3.98 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.02 분; m/z: 454 [M+H]

실시예 143		(19R)-22-아미노-16-플루오로-5,19-다이메틸-20-옥사-10-티아-4,5,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 2H), 6.10 (s,2H), 5.87 (s, 1H), 5.07 – 4.93 (m, 1H), 4.39 – 4.24 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.27 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.74 (t, J = 6.1 Hz, 3H).
		LCMS 방법 K; t_R: 1.09 분; m/z: 433 [M+H]
실시예 144		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-10-메톡시-19-메틸-20-옥사-3,4,5,11,12,23-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.39 – 5.28 (m, 1H), 4.32 – 4.10 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.11 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.22 – 1.07 (m, 1H), 0.52 – 0.37 (m, 2H), 0.34 – 0.26 (m, 1H), 0.23 – 0.12 (m, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.07 분; m/z: 462 [M+H]
실시예 145		(20R)-3-에틸-17-플루오로-11-메톡시-20-메틸-21-옥사-3,4,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz,1H), 6.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.13 분; m/z: 446 [M+H]

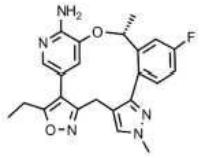
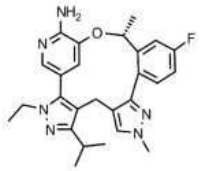
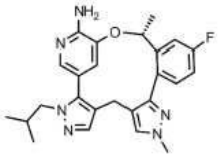
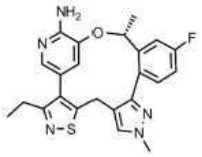
[1489]

[1490]

실시예 146		(20R)-3-(사이클로프로필메틸)-17-플루오로-20-메틸-21-옥사-5,6,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 6.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 6.3, 1.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 39.9, 15.2, 6.7 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.92 – 0.78 (m, 1H), 0.47 – 0.32 (m, 2H), 0.15 – -0.03 (m, 2H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.23 분; m/z: 442 [M+H]
실시예 147		(19R)-10-(다이플루오로메틸)-3-에틸-16-플루오로-5-메톡시-19-메틸-20-옥사-3,4,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.04 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.94 (m, 5H), 3.79 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 1.42 분; m/z: 485 [M+H]
실시예 148		(19R)-5-브로모-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.28 (m, 3H), 5.33 (s, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 K; t_R: 1.15 분; m/z: 497 [M+H]

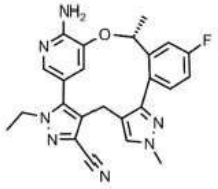
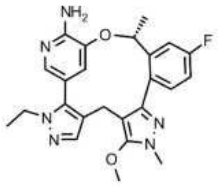
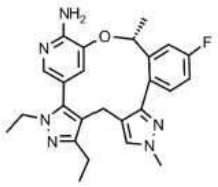
실시예 149		(20R)-3-에틸-17-플루오로-10-메톡시-20-메틸-21-옥사-3,4,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 6.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.32 분; m/z: 446 [M+H]
실시예 150		(19R)-10-tert-뷰틸-3-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 11.0, 8.5, 4.4 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.21 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.02 분; m/z: 461 [M+H]
실시예 151		(20R)-3-에틸-17-플루오로-9-메톡시-20-메틸-21-옥사-3,4,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 3H), 6.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.47 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H).
		LCMS 방법 K; t_R: 0.60 분; m/z: 446 [M+H]

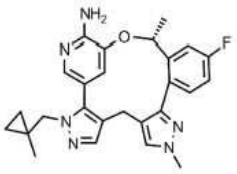
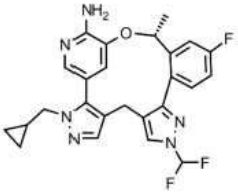
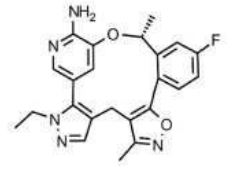
[1491]

실시예 152		(19R)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-4,20-다이옥사-5,10,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.11 (m, 2H), 6.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.33 (dt, J = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.91 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.80 – 2.66 (m, 2H), 1.72 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.98 분; m/z: 420 [M+H]
실시예 153		(19R)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-5-(프로판-2-일)-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.21 (dd, J = 10.6, 4.4 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 2.70 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 7.3 Hz, 6H).
		LCMS 방법 I; t_R: 1.32 분; m/z: 461 [M+H]
실시예 154		(19R)-16-플루오로-10,19-다이메틸-3-(2-메틸프로필)-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 6.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 5H), 3.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.61 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 0.76 분; m/z: 447 [M+H]
실시예 155		(19R)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-5-티아-4,10,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (dd, J = 6.3, 3.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.34 – 5.28 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.44 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 방법 K; t_R: 1.25 분; m/z: 436 [M+H]

[1492]

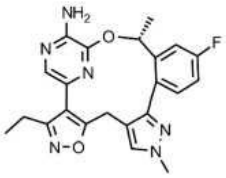
[1493]

실시예 156		(19R)-22-아미노-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-5-카보나이트릴
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.10 (m, 2H), 6.34 – 6.20 (m, 3H), 5.38 – 5.27 (m, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.13 분; m/z: 444 [M+H]
실시예 157		(19R)-3-에틸-16-플루오로-9-메톡시-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.55 – 5.45 (m, 1H), 4.09 – 3.94 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 K; t_R: 0.79 분; m/z: 449 [M+H]
실시예 158		(19R)-3,5-다이에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.09 (tt, J = 13.7, 7.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.38 (dd, J = 13.2, 7.3 Hz, 6H).
		LCMS 방법 K; t_R: 1.08 분; m/z: 447 [M+H]

실시예 159		(19R)-16-플루오로-10,19-다이메틸-3-[(1-메틸사이클로프로필)메틸]-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 6.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.50 (dt, J = 9.4, 4.7 Hz, 1H), 0.25 – 0.17 (m, 1H), 0.15 – 0.03 (m, 2H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.96 분; m/z: 459 [M+H]
실시예 160		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-10-(다이플루오로메틸)-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 13.8, 11.1 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 59.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.13 (dd, J = 14.2, 6.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.81 – 1.73 (m, 3H),1.78 (m, 1H), 0.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.32 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 0.18 (s, 1H).
		LCMS 방법 K; t_R: 1.22 분; m/z: 481 [M+H]
실시예 161		(19R)-3-에틸-16-플루오로-9,19-다이메틸-11,20-다이옥사-3,4,10,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 2H), 6.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.28 – 5.12 (m, 1H), 4.09 – 3.89 (m, 2H), 3.69 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.01 분; m/z: 420 [M+H]

[1494]

실시예 **162** (방법 **E**):



명칭: (19R)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-5,20-다이옥사-4,10,11,23,25-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민

NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (dd, J = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.71 – 5.60 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.77 (dq, J = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 2.63 (dq, J = 15.1, 7.5 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

LCMS: 방법 F; t_R: 1.15 분; m/z: 421 [M+H]

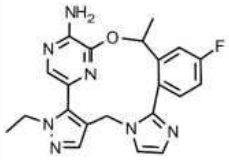
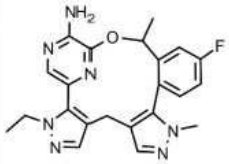
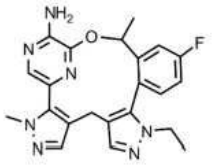
[1495]

[1496] THF(7㎖) 중 (1R)-1-(2-{4-[(3-에틸-1,2-옥사졸-5-일)메틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-일}-5-플루오로페닐)에탄-1-올(0.12g, 0.36mmol)의 용액에 NaH(70mg, 1.8mmol, 광유 중 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후에, THF(1㎖) 중 5-브로모-3-클로로피라진-2-아민(75mg, 0.36mmol)의 용액을 첨가하였다. 70℃에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 포화 aq. NH_4Cl로 퀀칭시키고, EtOAc(20㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→30% EA)에 의해 정제하여 (R)-5-브로모-3-(1-(2-(4-((3-에틸아이소옥사졸-5-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-플루오로페닐)에톡시)피라진-2-아민(120mg, 62% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI): 501 $[M+H]^+$.

[1497] 2-메틸-2-부탄올(12㎖) 중 5-브로모-3-[(1R)-1-(2-{4-[(3-에틸-1,2-옥사졸-5-일)메틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-일}-5-플루오로페닐)에톡시]피라진-2-아민(120mg, 0.24mmol), 아세트산칼륨(120mg, 1.22mmol), cataCXium

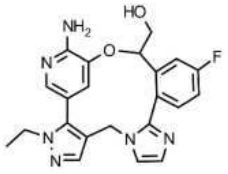
A(35mg, 0.10mmol) 및 $Pd(OAc)_2$(10mg, 0.05mmol)의 혼합물을 120℃에서 6시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응물을 여과시키고, 여과액을 EtOAc(30mℓ) 중에 용해시켰다. 이 용액을 염수(20mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(PE 중 0→80% EtOAc)로 정제한 후 분취-HPLC(XBridge C18 OBD 250*19 mm 5㎛, H_2O + 0.1% FA 중 MeCN)에 의해 정제하여 목표 생성물(24.0mg, 24% 수율)을 회백색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI) m/z: 421 $[M+H]^+$.

[1498] **다음의 화합물을 유사한 방식으로 제조하였다:**

실시예 163		3-에틸-16-플루오로-19-메틸-20-옥사-3,4,8,11,23,25-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.69 (dd, J = 6.5, 1.8 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 0.90 분; m/z: 406 [M+H]
실시예 164		3-에틸-16-플루오로-11,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23,25-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.69 – 5.63 (m, 1H), 4.08 (qd, J = 7.0, 3.3 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.75 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 1.41 분; m/z: 420 [M+H]
실시예 165		11-에틸-16-플루오로-3,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23,25-헥사아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.28 – 7.12 (m, 2H), 6.70 (s, 2H), 5.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.85 – 3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 2.76 (s, 1H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
		LCMS 방법 C; t_R: 1.40 분; m/z: 420 [M+H]

[1499]

실시예 166 (방법 G):



명칭: {22-아미노-3-에틸-16-플루오로-20-옥사-3,4,8,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-19-일}메탄올

NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.14 – 4.00 (m, 3H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LCMS: 방법 D; t_R: 2.18 분; m/z: 421 [M+H]

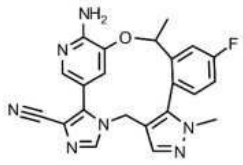
[1500]

[1501] CH_3CN(20mℓ) 중 3-[1-(2-{1-[(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1H-이미다졸-2-일}-5-플루오로페닐)-2-[(tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에톡시]피리딘-2-아민(1.60g, 2.60mmol)의 용액에 NBS(0.510g, 2.86mmol)를 -20℃에서 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 -20℃ 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 감압 하에 농축시켰다 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE중 0→100% EtOAc)에 의해 정제하여 5-브로모-3-(1-(2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)-2-(tert-뷰틸다이메틸실릴옥시)에톡시)피리딘-2-아민(1.00g, 55% 수율)을 연한-황색 오일로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 693 $[M+H]^+$.

[1502] DMSO(8.0㎖) 및 MeOH(0.1㎖) 중 5-브로모-3-[1-(2-{1-[(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1H-이미다졸-2-일}-5-플루오로페닐)-2-[(tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에톡시]피리딘-2-아민(760㎎, 1.09㎜ol)의 용액에 CsF(832㎎, 5.41㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 얼음물에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하고 합한 추출물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, DCM 중 0→3% MeOH)에 의해 정제하여 2-(2-아미노-5-브로모피리딘-3-일옥시)-2-(2-(1-((5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-5-플루오로페닐)에탄올(280㎎, 44% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 579 $[M+H]^+$.

[1503] MeOH (10.0㎖) 중 5-브로모-3-[1-(2-{1-[(5-브로모-1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1H-이미다졸-2-일}-5-플루오로페닐)-2-[(tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에톡시]피리딘-2-아민(200㎎, 0.29㎜ol)의 용액에 비스(피나콜라토)다이보론(306㎎, 1.21㎜ol), CsF(367㎎, 2.41㎜ol) 및 H_2O(1.0㎖)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 3회 탈기시킨 후에, 톨루엔(0.5㎖) 중 팔라듐(II) 아세테이트(2㎎, 0.007㎜ol) 및 cataCXium A(5㎎, 0.01㎜ol)의 용액을 70℃에서 첨가하였다. 첨가 후에, 반응 혼합물을 70℃에서 N_2 하에 6시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축 후에, 반응 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피(C18, H_2O 중 2→95% MeCN) 다음에 분취-TLC(DCM 중 5% MeOH), 이어서, 분취-HPLC (C18, H_2O + 0.1% aq. NH_3 중 0→90% MeCN)에 의해 직접 정제하여 목표 생성물(6.1㎎, 3.0% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 421 $[M+H]^+$.

실시예 **167 (방법 I):**



명칭: 22-아미노-16-플루오로-11,19-다이메틸-20-옥사-4,6,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,5}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2,4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴

NMR: 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 10.1 Hz, 4H), 4.24 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

LCMS: 방법 B; t_R: 1.86 분; m/z: 416 [M+H]

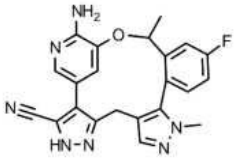
[1504]

[1505] MeOH(2㎖) 중 1-((5-(4-플루오로-2-(1-(2-나이트로피리딘-3-일옥시)에틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(32㎎, 0.070㎜ol)의 용액에 철가루(20㎎, 0.36㎜ol) 및 포화 aq. NH_4Cl(2㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 물로 퀀칭시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, PE 중 50% EtOAc)를 1-((5-(2-(1-(2-아미노피리딘-3-일옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(23㎎, 77% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 418 $[M+H]^+$.

[1506] MeCN(2㎖) 중 1-((5-(2-(1-(2-아미노피리딘-3-일옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(40㎎, 0.09㎜ol)의 용액에 NBS(19㎎, 0.10㎜ol)를 0℃에서 첨가하였다. r.t.에서 밤새 교반한 후에, 반응물을 물로 퀀칭시키고, 이어서, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후에 농축시켰다. 잔사를 분취 TLC(PE 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 1-((5-(2-(1-(2-아미노-5-브로모피리딘-3-일옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(32㎎, 67% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS ESI (m/z): 496 $[M+H]^+$.

[1507] 2-메틸-2-부탄올(2㎖) 중 1-((5-(2-(1-(2-아미노-5-브로모피리딘-3-일옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(32㎎, 0.060㎜ol)의 현탁액에 $Pd(OAc)_2$(3.6㎎, 0.016㎜ol), cataCXium A (12㎎, 0.030㎜ol) 및 KOAc(24㎎, 0.24㎜ol)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 3회 탈기시키고, 이어서, 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 직접 농축시키고, 잔사를 분취 TLC(DCM 중 5% MeOH) 다음에 분취-HPLC(Gemini 5um C18 250*21.2㎜, H_2O + 0.1% FA 중 MeCN)에 의해 정제하여 목표 생성물(2.0㎎, 5.9% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 416 $[M+H]^+$.

실시예 **168** (방법 **J**):



명칭: 22-아미노-16-플루오로-11,19-다이메틸-20-옥사-4,5,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2,5,8(12),9,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴

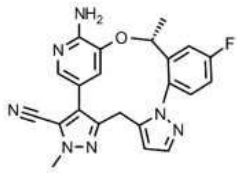
NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 6.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.04 – 4.93 (m, 1H), 3.90 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.97 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

LCMS: 방법 C; t_R: 0.46 분; m/z: 416 [M+H]

[1508]

[1509] DCM(8㎖) 중 22-아미노-16-플루오로-11,19-다이메틸-4-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-20-옥사-4,5,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2,5,8(12),9,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴(50㎎, 0.09㎜ol)의 용액에 TFA(105㎎, 0.92㎜ol)를 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 r.t.에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다, 잔사를 분취-HPLC (Gemini 5μm C18 250*21.2㎜; H_2O + 0.1% FA 중 MeCN)에 의해 정제하여 목표 생성물을 백색 고체(13㎎, 수율: 34%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z 416 $[M+H]^+$.

실시예 **169** (방법 **K**):



명칭: (19R)-22-아미노-16-플루오로-4,19-다이메틸-20-옥사-4,5,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-3-카보나이트릴

NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 6.2, 5.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.23 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

LCMS: 방법 F; t_R: 0.83 분; m/z: 416 [M+H]

[1510]

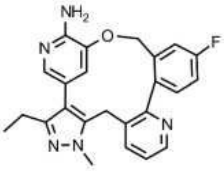
[1511] EtOH(2㎖) 및 H_2O(0.5㎖) 중 5-브로모-3-(1-(2-(5-((1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸)-3-플루오로-1*H*-피라졸-1-일)-5-플루오로페닐)에톡시)-2-나이트로피리딘(70㎎, 0.13㎜ol)의 용액에 NH_4Cl(69㎎, 1.3㎜ol) 및 철가루(36㎎, 0.64㎜ol)를 첨가하였다. 반응물을 75℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 3-((1-(2-(1-((2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸-5-일)(하이드록시)메틸)-1-메틸-1*H*-피라졸-5-카보나이트릴(64㎎, 97%)을 갈색 고체로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 512 $[M+H]^+$.

[1512] 트라이플루오로아세트산(3㎖) 중 3-((1-(2-(1-((2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸-5-일)(하이드록시)메틸)-1-메틸-1*H*-피라졸-5-카보나이트릴(64㎎, 0.12㎜ol)의 용액에 트라이에틸실란(0.40㎖, 2.5㎜ol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 r.t.까지 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 EA(10㎖)로 희석시키고, 포화 aq. $NaHCO_3$으로 중화시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 EA(3×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(5㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 3-((1-(2-(1-((2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1*H*-피라졸-5-카보나이트릴(35㎎, 56%)을 백색 검으로서 제공하였다. LC/MS ESI (m/z): 496 $[M+H]^+$.

[1513] 2-메틸-2-부탄올(3.5㎖) 중 3-((1-(2-(1-((2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)옥시)에틸)-4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸-5-일)메틸)-1-메틸-1*H*-피라졸-5-카보나이트릴(35㎎, 0.071㎜ol), $Pd(OAc)_2$ (3㎎, 0.014㎜ol) 및 cataCXium A(8㎎, 0.02㎜ol)의 혼합물에 아세트산칼륨(35㎎, 0.35㎜ol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 N_2로 3회 탈기시키고, 이어서, 120℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 r.t.까지 냉각시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제한 후에 분취-HPLC(Gemini 5um C18 250*21.2㎜, H_2O + 0.1% FA 중 MeCN)로 정제하고, 최종적으로 카이랄 SFC(ChiralCel OJ-H 4.6*250㎜, 8.0분에 걸쳐 CO_2 중 40% MeOH +

0.05% DEA)에 의해 정제하여 표적 유토머 (t_R 4.0분, 5.0mg, 17%)을 백색 고체(LC/MS ESI (m/z)로서 얻었다: 416 $[M+H]^+$.

실시예 **170 (방법 L):**



명칭: 3-에틸-17-플루오로-5-메틸-21-옥사-4,5,12,24-테트라아자펜타사이클로[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]헥사코사-1(25),2(6),3,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-운데카엔-23-아민

NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.24 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.18 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 2.58 (qd, J = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

LCMS: 방법 G; t_R: 2.07 분; m/z: 416 $[M+H]$

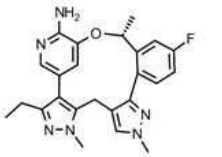
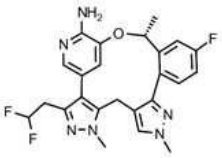
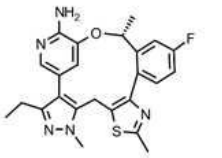
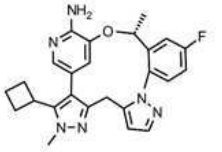
[1514]

[1515] EtOH(5mℓ) 및 H_2O(1mℓ) 중 5-브로모-3-((2-(3-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로벤질)옥시)-2-나이트로피리딘(185mg, 0.342mmol)의 용액에 철가루(191mg, 3.42mmol) 및 NH_4Cl(366mg, 6.85mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서, 물(80mℓ)에 붓고 나서, EtOAc(80mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 aq. NaCl(60mℓ×2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 10→50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-브로모-3-((2-(3-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로벤질)옥시)피리딘-2-아민(165mg, 94%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 496 $[M+H]^+$.

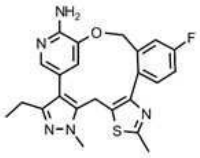
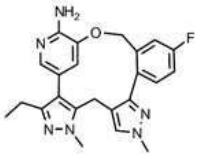
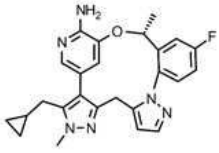
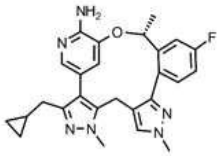
[1516] DMF(5mℓ) 중 5-브로모-3-((2-(3-((3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로벤질)옥시)피리딘-2-아민(150mg, 0.294mmol)의 용액에 NBS(52mg, 0.29mmol)를 첨가하였다. 반응물을 r.t.에서 3시간 동안 교반하고, 이어서, 물(80mℓ)에 붓고, EA(80mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NaCl(60mℓ×2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 10→50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-브로모-3-((2-(3-((4-브로모-3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로벤질)옥시)피리딘-2-아민(90mg, 52%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 574 $[M+H]^+$.

[1517] MeOH(8mℓ) 중 5-브로모-3-((2-(3-((4-브로모-3-에틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로벤질)옥시)피리딘-2-아민(80mg, 0.14mmol) 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)(103mg, 0.410mmol), $Pd(OAc)_2$(7.3mg, 0.033mmol), cataCXium A (23mg, 0.065mmol) 및 aq. CsF(2M, 0.20mℓ, 0.40mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서, 물(80mℓ)에 붓고 나서, EtOAc(80mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NaCl(60mℓ×2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE 중 50% EtOAc)에 의해 정제한 후에 분취-HPLC(XBridge C18 OBD 250*19mm 5㎛, H_2O + 0.1% FA 중 MeCN)에 의해 정제하여 목표 생성물(1.9mg, 3.3%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI): m/z = 416 $[M+H]^+$.

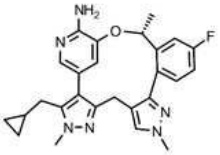
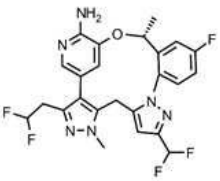
[1518] 다음의 화합물을 유사한 방식으로 제조하였다:

실시예 171		(19R)-3-에틸-16-플루오로-5,10,19-트라이메틸-20-옥사-4,5,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.29 – 5.17 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 2.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.49 – 2.46 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.82 분; m/z: 433 [M+H]
실시예 172		(19R)-3-(2,2-다이플루오로에틸)-16-플루오로-5,10,19-트라이메틸-20-옥사-4,5,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.20 (tt, J = 4, 56 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.33 – 5.19 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (m, 4H), 3.14 – 3.05 (m, 2H), 2.95 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 0.91 분; m/z: 469 [M+H]
실시예 173		(19R)-3-에틸-16-플루오로-5,10,19-트라이메틸-20-옥사-9-티아-4,5,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8(12),10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.65 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 7.6 Hz, 3H).
		LCMS 방법 H; t_R: 0.99 분; m/z: 491 [M+H+MeCN]
실시예 174		(19R)-3-사이클로뷰틸-16-플루오로-4,19-다이메틸-20-옥사-4,5,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.89 (br s, 2H), 5.24 – 5.16 (m, 1H), 3.90 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.00 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 2H), 2.00 – 1.84 (m, 2H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.71 – 1.59 (m, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.90 분; m/z: 445 [M+H]

[1519]

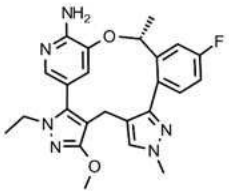
실시예 175		3-에틸-16-플루오로-5,10-다이메틸-20-옥사-9-티아-4,5,11,23-테트라아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8(12),10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.65 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.17 (m, 2H), 6.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.16 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.57 – 2.42 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 방법 K; t_R: 0.87 분; m/z: 436 [M+H]
실시예 176		3-에틸-16-플루오로-5,10-다이메틸-20-옥사-4,5,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 6.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.10 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 – 3.80 (m, 4H), 2.97 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.28 분; m/z: 419 [M+H]
실시예 177		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-4,19-다이메틸-20-옥사-4,5,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 6.23 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.18 – 5.09 (m, 1H), 3.95 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.90 – 0.81 (m, 1H), 0.45 – 0.32 (m, 2H), 0.16 – 0.07 (m, 1H), 0.05 – -0.06 (m, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.97 분; m/z: 445 [M+H]
실시예 178		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-5,10,19-트라이메틸-20-옥사-4,5,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (s, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 1H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 6.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.97 – 0.79 (m, 1H), 0.43 – 0.24 (m, 2H), 0.17 – 0.02 (m, 1H), 0.01 – -0.10 (m, 1H).
		LCMS 방법 K; t_R: 0.56 분; m/z: 459 [M+H]

[1520]

실시예 179		(19R)-3-(사이클로프로필메틸)-16-플루오로-4,10,19-트라이메틸-20-옥사-4,5,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.66 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.31 – 5.24 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.87 – 0.75 (m, 1H), 0.43 – 0.30 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 1H), 0.03 – -0.05 (m, 1H).
		LCMS 방법 F; t_R: 0.74 분; m/z: 459 [M+H]
실시예 180		(19R)-3-(2,2-다이플루오로에틸)-10-(다이플루오로메틸)-16-플루오로-5,19-다이메틸-20-옥사-4,5,11,12,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]펜타코사-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.16 (dt, J = 56.3, 4.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 3H), 5.12 – 5.00 (m, 1H), 4.32 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.21 – 3.14 (m, 2H), 3.10 (dd, J = 16.5, 4.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 방법 F; t_R: 1.05 분; m/z: 505 [M+H]

[1521]

실시예 181 (방법 M):



명칭: (19R)-3-에틸-16-플루오로-5-메톡시-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민

NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 – 7.60 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.37 – 5.21 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 – 3.82 (m, 5H), 3.46 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

LCMS: 방법 F; t_R: 0.79 분; m/z: 449 [M+H]

[1522]

[1523] 무수 MeOH(2㎖) 중 (19R)-5-(벤질옥시)-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-데카엔-22-아민(30㎎, 0.060㎜ol) 및 Pd/C(30㎎, 10중량%)의 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 H_2 풍선 하에 교반하였다. 셀라이트를 통해 반응물을 여과시키고 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(Shim-pack GIST C18 250*20㎜; H_2O + 0.1% FA 중 MeCN)에 의해 정제하여 (19R)-22-아미노-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),8,11,13,15,17,21(25),22-노나엔-5-온(9.8㎎, 39% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 435.2 $[M+H]^+$.

[1524] 무수 DMF(1.5㎖) 중 (19R)-22-아미노-3-에틸-16-플루오로-10,19-다이메틸-20-옥사-3,4,10,11,23-펜타아자펜타사이클로[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]펜타코사-1(24),2(6),8,11,13,15,17,21(25),22-노나엔-5-온(64㎎, 0.15㎜ol) 및 K_2CO_3(40㎎, 0.29㎜ol)의 용액에 아이오도메탄(0.010㎖, 0.16㎜ol)을 0℃에서 적가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고 여과액을 EtOAc와 물 사이에 분할하였다. 층을 분리시키고, 수성상을 EA(30㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 250*21㎜; H_2O + 0.1% FA)에 의해 정제하여 목표 생성물(20㎎, 31% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: 449 $[M+H]^+$.

[1525] 저해 분석

[1526] **실시예 182**

[1527] 생화학적 키나제 분석

[1528] 처음에, DMSO 중에 용해시킨 250n ℓ의 화합물(100-배의 목적하는 농도)을 384-웰 플레이트에 제공하였다. 완충제(50mM HEPES pH 7.5, 0.01% Brij-35, 0.5mM EGTA, 10mM $MgCl_2$) 중 ATP(2mM) 및 형광성 인산화 기질 AQT0101(ALK 및 ROS1에 대해 26μM, AssayQuant) 또는 AQT0104(TRKA에 대해 26μM, AssayQuant)을 함유하는 12.5㎕ 기질 용액을 첨가하고, 철저하게 혼합하였다. 이어서, 완충제(50nM HEPES pH 7.5, 0.01% Brij-35, 2% 글리세롤, 0.4㎎/㎖ BSA, 0.5mM EGTA 및 10mM $MgCl_2$) 중 ALK-wt(1.5nM, Carna, 08-518), ALK ALK L1196M/G1202R(3nM, SignalChem, A19-12NG), ROS1-wt(0.6nM, Carna, 08-163), ROS1-G2032R(0.5nM, SignalChem, R14-12BG) 또는 TRKA-wt(1nM, BPS Bio, 40280) 키나제 도메인을 함유하는 12.5㎕ 키나제 용액을 첨가하고, 철저하게 혼합하였다. 플레이트를 밀봉하고, 30℃에서 120분 동안 2분마다 λ = 485㎚에서 SpectraMax Paradigm으로 판독하였다. 예시적인 데이터를 표 3에 제공한다. 초기 반응 속도(v)를 반응의 초기, 선형 부분 동안 시간에 따라 형광 강도의 변화로부터 계산하였다. 최종적으로, 겉보기 저해 상수(K_i^{app})를 Morrison 식(E = 효과 농도)에 대한 v 및 I(저해제 농도)의 회귀로부터 결정하였다:

$$v = 1 - \frac{\left(E + I + K_i^{app}\right) - \sqrt{\left(E + I + K_i^{app}\right)^2 - 4EI}}{2E}$$

[1529]

[1530] 예시적인 데이터를 표 3에 제공한다(nd = 결정되지 않음).

표 3

생화학적 분석 활성 요약

실시예	ALK-L1196M-G1202R	ALK-wt	ROS1-G2032R	ROS1-wt	TRKA-wt
1	A	A	A	A	A
2	B	A	A	A	B
3	A	A	A	A	A
4	A	A	A	A	A
5	A	A	A	A	C
6	A	A	A	A	B
9	A	A	A	A	C
10	A	A	A	A	C
11	B	A	A	A	C
12	A	A	A	A	C
13	A	A	A	A	C
14	A	A	A	A	B
15	A	A	A	A	C
16	A	A	A	A	B
17	B	A	B	A	B
18	A	A	A	A	C
19	A	A	A	A	A
20	A	A	A	A	B
22	A	A	A	A	C
24	A	A	B	A	C
25	B	A	B	A	C
26	A	A	A	A	B
27	A	A	A	A	C
28	A	A	A	A	A
29	A	A	A	A	B
30	A	A	B	A	C
31	A	A	A	A	A
32	A	A	A	A	B
33	A	A	A	A	A
34	A	A	B	A	C
35	A	A	A	A	B
36	A	A	A	A	B
37	A	A	A	A	B
38	B	A	A	A	C
39	B	A	A	A	C
40	B	A	A	A	C
41	A	A	A	A	C
42	A	A	A	A	B
44	B	A	A	A	B
45	A	A	A	A	A
46	A	A	A	nd	A
47	B	A	A	A	B
48	A	A	A	A	C
49	B	A	B	A	C

[1531]

50	A	A	A	A	A
52	A	A	A	A	B
53	A	A	A	A	B
54	A	A	A	A	C
55	A	A	A	A	B
58	A	A	A	A	C
59	C	A	B	A	B
60	B	A	B	A	C
61	C	B	C	B	C
62	A	A	B	A	C
63	A	A	A	A	C
64	A	A	A	A	C
65	A	A	A	A	C
67	A	A	A	A	B
68	A	A	A	A	B
69	A	A	A	A	B
70	A	A	A	A	B
71	A	A	A	A	A
72	A	A	A	A	B
73	A	A	A	A	B
74	A	A	A	A	A
75	A	A	A	A	B
76	A	A	A	A	A
77	A	A	A	A	B
78	A	A	A	A	B
79	A	A	A	A	C
80	A	A	A	A	A
81	A	A	A	A	B
82	A	A	A	A	B
83	A	A	A	A	C
84	A	A	A	A	C
85	A	A	A	A	C
86	B	A	A	A	C
87	A	A	A	A	A
88	A	A	A	A	B
89	A	A	A	A	C
90	A	A	A	A	B
91	A	A	A	A	B
92	A	A	A	A	C
93	A	A	A	A	B
94	A	A	A	A	B
98	A	A	A	A	A
99	A	A	A	A	B
100	A	A	A	A	B
102	A	A	A	A	A
103	A	A	A	A	B
104	A	A	A	A	C

[1532]

105	A	A	A	A	C
106	A	A	A	A	B
107	A	A	A	A	B
108	A	A	A	A	B
109	A	A	A	A	A
110	A	A	A	A	C
111	A	A	A	A	B
112	A	A	A	A	B
114	A	A	A	A	B
116	A	A	A	A	B
117	A	A	B	A	C
118	B	A	C	A	A
119	A	A	B	A	A
120	B	A	B	A	B
121	A	A	A	A	B
122	A	A	A	A	B
123	A	A	A	A	C
124	A	A	A	A	B
126	A	A	A	A	C
128	A	A	A	A	B
130	A	A	A	A	B
132	A	A	A	A	B
133	A	A	B	A	C
134	A	A	A	A	B
135	A	A	A	A	B
137	A	A	A	A	B
138	A	A	A	A	C
139	A	A	A	A	B
140	A	A	A	A	B
141	A	A	A	A	B
143	A	A	A	A	B
144	A	A	A	A	B
145	A	A	A	A	B
146	A	A	A	A	B
147	A	A	A	A	A
148	A	A	B	A	C
149	A	A	A	A	A
150	A	A	A	A	B
151	A	A	A	A	A
152	A	A	A	A	A
153	A	A	A	A	A
154	A	A	A	A	C
155	A	A	A	A	A
156	A	A	A	A	B
157	A	A	A	A	A
158	A	A	A	A	A
159	A	A	nd	nd	C

[1533]

160	A	A	A	A	C
162	A	A	A	A	A
163	A	A	A	A	B
164	B	A	A	A	C
165	B	A	B	A	B
166	B	A	B	A	C
167	B	A	B	A	C
168	A	A	A	A	C
169	A	A	A	A	A
171	A	A	A	A	A
173	A	nd	nd	nd	A
174	A	A	A	A	B
175	A	A	A	A	B
176	A	A	B	A	C
177	A	A	A	A	B
178	A	A	A	A	B
179	A	A	A	A	B
180	A	A	A	A	B
181	A	A	A	A	B

[1534]

[1535] 화합물 효력을 표적에 대해 K_i^{app} 값을 비닝(binning)함으로써 해석할 수 있다: 높은 효력에 대한 빈(bin) A, K_i^{app} < 50nM; 중간 효력에 대한 빈 B, 50 nM ≤ K_i^{app} ≤ 500 nM; 및 낮은 효력에 대한 빈 C, K_i^{app} > 500nM. 화합물은, 이들이 표적상(on-target) 키나제(ROS1 또는 ALK)에 대해 더 작은 K_i^{app} 값을 나타내고 비표적(off-

target) 키나제(TRKA)에 대해 더 큰 K_i^{app} 값을 나타내는 경우에 더 바람직하다. 표적상 키나제(ROS1 또는 ALK)를 강력하게 저해하는 화합물은 또한 인간 암에서 발현되는 ROS1 또는 ALK 종양 단백질을 저해하는 것으로 예상되며, 이러한 화합물의 잠재적 임상 효능에 대한 근거를 제공한다. 유사하게, 비표적 키나제(TRKA)를 강력하게 저해하지 않는 화합물은 인간에서 TRK-패밀리 키나제를 불량하게 저해하는 것으로 예상되며, 따라서, TRKA, TRKB 또는 TRKC 저해로부터 생기는 잠재적 임상 독성을 피한다.

[1536] **실시예 183**

[1537] Ba/F3 안정 세포주의 생성

[1538] CD74-ROS1 야생형(wt), CD74-ROS1 G2032R, CD74-ROS1 S1986F, CD74-ROS1 L2026M, CD74-ROS1 D2033N, EML4-ALK wt(변이체 1), EML4-ALK G1202R(변이체 1), EML4-ALK L1196M/G1202R(변이체 1), EML4-ALK G1202R/G1269A(변이체 1), EML4-ALK G1202R/L1198F(변이체 1) 및 TPM3-TRKA를 암호화하는 유전자는 GeneRay에서 합성하였고, 레트로바이러스 작제물 pMSCV-puro(Biovector)에 클로닝하고, 레트로바이러스 입자에 패키징하였다. 1일 동안 1의 감염 다중도로 Ba/F3 세포(RIKEN)를 감염시키도록 바이러스를 사용하였다. 마우스 IL-3(10ng/㎖)로 2일 동안 보충한 배지(10% 소태아 혈청 및 1% 스트렙토마이신 및 페니실린과 함께 RPMI-1640)에서 감염 세포를 구조하고, 안정한 세포주를 IL-3 회수 및 퓨로마이신(0.8㎍/㎖)에 의해 7일 동안 선택하였다. 퓨로마이신(0.8㎍/㎖)을 함유하는 무 IL-3 배지에서 단세포 희석에 의해 모노클론을 선택하였다. 서열분석 및 다음의 항체를 이용하는 웨스턴 블롯에 의해 목적하는 유전자의 형질전환을 확인하였다: ROS1(CST #3287), ALK(CST #3633) 및 pan-TRK(Abcam #76291).

[1539] 세포 증식 분석

[1540] 안정한 세포를 384-웰 플레이트에서 1일 동안 1,000개의 세포/웰(40㎕)로 플레이팅하였다. 이어서, 시험 화합물(40nℓ)을 TECAN EVO200 액체 핸들러를 이용하여 3배 연속 희석물에 첨가하고, 72시간 동안 인큐베이션시켰다. 플레이트를 실온에서 15분 동안 평형상태로 만든 후에 40㎕ CellTiter-Glo 시약(Promega)을 첨가하였다. 플레이트 판독기 상에서 발광을 측정하였다. 4모수 로지스틱 회귀를 이용하여 저해 백분율 및 저해제 농도로부터 절반 최대 저해 농도(IC_{50})를 계산하였다. 화합물 효력을 IC_{50} 값을 비닝함으로써 해석할 수 있다: 높은 효력에 대한 빈 A, 0.1nM ≤ IC_{50} < 50nM; 중간 효력에 대한 빈 B, 50nM ≤ IC_{50} ≤ 500nM; 및 낮은 효력에 대한 빈 C, IC_{50} > 500nM. 화합물은, 이들이 표적상 Ba/F3 세포(ROS1- 또는 ALK-융합)에 대해 더 작은 IC_{50} 값을 나타내고 비표적 Ba/F3 세포(TRKA-융합)에 대해 더 큰 IC_{50} 값을 나타내는 경우에 더 바람직하다. 예시적인 데이터를 표 4에 제공한다(nd은 결정되지 않음).

표 4

세포 분석 활성 요약:

[1541]

실시예	CD74-ROS1-G2032R	CD74-ROS1-wt	EML4-ALK-L1196M-G1202R	TPM3-NTRK1-wt	EML4-ALK-wt
1	A	A	A	B	A
2	A	A	C	B	A
3	A	nd	A	B	A
4	A	A	B	B	A
5	A	A	A	C	A

6	A	A	B	B	A
7	B	nd	B	C	nd
8	A	A	A	B	A
9	A	A	B	C	A
10	A	C	B	C	A
11	A	A	B	C	A
12	A	A	A	C	A
13	A	A	A	C	A
14	A	A	B	C	A
15	A	A	B	C	A
16	A	A	B	B	A
17	A	A	C	B	A
18	A	A	A	C	A
19	A	A	A	B	A
20	A	A	A	B	A
21	A	A	A	B	A
22	A	A	A	C	A
23	A	A	A	B	A
24	A	A	B	C	A
25	A	A	B	C	A
26	A	A	A	B	A
27	A	A	B	C	A
28	A	A	A	B	A
29	A	A	A	C	A
30	A	A	B	C	A
31	A	A	A	B	A
32	A	A	B	B	A
33	A	A	A	B	A
34	A	A	B	C	A
35	A	A	A	B	A
36	A	A	A	B	A
37	A	A	A	C	A
38	A	A	C	C	B
39	B	A	C	C	A
40	A	A	B	C	A
41	A	A	A	B	A
42	A	A	A	B	A
43	A	A	A	B	A
44	A	A	B	C	A
45	A	A	A	B	A
46	A	A	A	B	A
47	A	A	B	B	A
48	A	A	B	C	A
49	A	A	A	C	A
50	A	A	A	B	A
51	C	C	C	C	C
52	A	A	A	B	A

[1542]

[1543]

53	A	A	A	B	A
54	A	A	A	C	A
55	A	A	A	B	A
56	C	C	C	C	C
58	A	A	B	C	A
59	B	A	C	B	nd
61	B	A	C	C	B
62	A	A	B	B	A
63	A	A	B	C	A
64	A	A	B	C	A
65	A	A	B	C	A
67	A	A	B	B	A
68	A	A	B	B	A
69	A	A	A	B	A
70	A	A	B	B	A
71	A	A	A	A	A
72	A	A	A	B	A
73	A	A	A	B	A
74	A	A	A	A	A
75	A	A	A	B	A
76	A	A	A	B	A
77	A	A	A	B	A
78	A	A	A	B	A
79	A	A	A	C	A
80	A	A	A	B	A
81	A	A	A	B	A
82	A	A	A	B	A
83	A	A	A	C	A
84	A	A	B	C	A
85	A	A	B	C	A
86	A	A	C	B	A
87	A	A	A	A	A
88	A	A	A	B	A
89	B	A	B	C	A
90	A	A	A	B	A
91	A	A	A	B	A
92	A	A	B	B	A
93	A	A	B	B	A
94	A	A	A	B	A
95	A	A	A	B	A
96	A	A	B	B	A
97	A	A	A	B	A
98	A	A	A	A	A
99	A	A	A	B	A
100	A	A	A	B	A
101	A	A	B	C	A
102	A	A	A	A	A

[1544]

103	A	A	A	B	A
104	A	A	B	B	A
105	A	A	B	C	A
106	A	A	A	B	A
107	A	A	B	B	A
108	A	A	A	B	A
109	A	A	A	B	A
110	A	A	A	C	A
111	A	A	B	B	A
112	A	A	B	B	A
113	B	B	C	C	A
114	A	A	A	C	A
115	A	A	B	C	A
116	A	A	A	B	A
117	A	A	B	C	A
118	B	A	B	B	A
119	A	A	B	A	A
120	B	A	C	C	B
121	A	A	A	B	A
122	A	A	A	B	A
123	B	A	C	C	A
124	A	A	A	B	A
125	A	A	A	C	A
126	A	A	A	C	A
127	A	A	A	C	A
128	A	A	A	B	A
129	A	A	B	C	B
130	A	A	A	B	A
131	C	B	C	C	B
132	A	A	B	B	A
133	A	A	A	C	A
134	A	A	A	B	A
135	A	A	A	B	A
136	A	A	B	C	B
137	A	A	A	B	A
138	A	A	A	C	A
139	A	A	A	B	A
140	A	A	A	B	A
141	A	A	A	B	A
142	A	nd	A	B	nd
143	A	A	A	B	A
144	A	A	A	B	A
145	A	A	B	B	A
146	A	A	A	B	A
147	A	A	B	B	A
148	nd	nd	nd	C	nd
149	A	A	B	A	A

150	A	A	B	B	A
151	A	A	A	B	A
152	A	A	A	B	A
153	nd	nd	nd	C	nd
154	A	A	B	C	A
155	A	A	C	B	A
156	nd	nd	A	B	nd
157	A	A	A	B	A
158	A	A	A	B	A
159	A	A	B	C	A
160	A	A	A	C	A
161	A	A	A	A	A
162	A	A	A	B	A
163	A	A	B	B	A
164	A	nd	B	C	B
165	A	A	C	B	B
168	A	A	B	C	A
169	A	A	B	B	A
170	A	A	A	B	A
171	A	A	A	B	A
172	A	A	A	B	A
173	A	A	A	A	A
174	A	A	B	B	A
175	A	A	A	B	A
176	A	A	B	C	A
177	A	A	A	B	A
178	A	A	A	B	A
179	A	A	A	B	A
180	A	A	B	C	A
181	A	A	A	B	A

[1545]

[1546] ALK 돌연변이에 대한 상대 효력을 평가하기 위해 본 명세서에 제공된 화합물의 효력을 상업적으로 입수 가능한 ALK 저해제(동일 분석에서 시험)와 비교하였다. 화학식 (I)의 하나의 화합물 및 몇몇 ALK 저해제의 예시적인 데이터를 표 5에 제공한다.

표 5

참조 화합물과 비교되는 세포 효력:

ALK 융합을 갖는 세포	화학식 (I)의 하나의 화합물	크리조티닙	세리티닙	알렉티닙	브리가티닙	롤라티닙
야생형	A	C	B	B	B	A
G1202R	A	D	D	D	C	B
G1202R/L1196M	A	D	D	D	D	D
G1202R/G1269A	A	D	C	D	C	D
G1202R/L1198F	A	C	D	D	C	D

A: ≤ 10 nM

B: > 10 nM 이고 ≤ 100 nM 임

C: > 100 nM 이고 ≤ 500 nM 임

D: > 500 nM 이고 < 4000 nM 임

[1547]

[1548] 인간에서 암세포 증식이 동등한 종양유전자의 발현에 의해 유발하는 것과 동일한 방법으로 형질도입 종양유전자에 의해 Ba/F3 증식을 유도한다. 따라서, 표적상 Ba/F3 세포(ROS1- 또는 ALK-융합)의 증식을 강력하게 저해하는 화합물은 또한 동등한 종양유전자를 발현시키는 인간암을 저해하는 것으로 예상되며, 이러한 화합물의 잠재적 임상 효능에 대한 근거를 제공한다. 유사하게, 비표적 Ba/F3 세포(TRKA-융합)를 강력하게 저해하지 않는 화합물은 인간에서 TRK-패밀리 키나제를 불량하게 저해하는 것으로 예상되며, 따라서, TRKA, TRKB 또는 TRKC 저해로부터 생기는 임상 독성을 피한다.

[1549] TRKA 선택성을 화합물의 TRKA 효력을 이의 1차 표적 효력으로 나눔으로써 계산한다(예를 들어, TPM3-NTRK1-wt IC_{50} / CD74-ROS1-wt IC_{50}). 화합물 선택성은 비 값을 비닝함으로써 해석할 수 있다: 매우 높은 선택성에 대해 빈 A, 비 > 30배; 높은 선택성에 대해 빈 B, 비 > 10배; 중간 선택성에 대해 빈 C, 비≥1; 및 낮은 선택성에 대해 빈 D, 비 < 1. 화합물은, 이들이 더 높은 선택성 비를 나타내는 경우에 더 바람직하다. 예시적인 데이터를 표 6에 제공한다(nd 결정되지 않음).

표 6

세포 분석 선택성 요약:

실시예	TPM3-NTRK1-wt / CD74-ROS1-G2032R	TPM3-NTRK1-wt / CD74-ROS1-wt	TPM3-NTRK1-wt / EML4-ALK-L1196M-G1202R	TPM3-NTRK1-wt / EML4-ALK-wt
1	A	A	A	A
2	B	A	D	B
3	A	nd	B	A
4	B	A	D	C
5	A	A	A	A
6	A	A	C	A
7	A	nd	A	nd

[1550]

8	A	A	B	A
9	B	A	C	A
10	A	D	C	A
11	A	A	C	A
12	A	A	A	A
13	A	A	A	A
14	B	A	C	A
15	A	A	B	A
16	B	A	C	B
17	B	A	D	B
18	A	A	A	A
19	A	A	C	A
20	A	A	B	A
21	A	A	B	A
22	A	A	A	A
23	A	A	C	A
24	A	A	C	A
25	A	A	B	A
26	A	A	B	A
27	A	A	A	A
28	A	A	C	A
29	A	A	A	A
30	A	A	C	A
31	A	A	C	A
32	A	A	C	B
33	A	A	B	A
34	A	A	B	A
35	A	A	C	A
36	A	A	C	A
37	A	A	A	A
38	A	A	C	B
39	A	A	C	A
40	A	A	A	A
41	A	A	B	A
42	A	A	B	A
43	A	A	C	B
44	A	A	C	A
45	A	A	B	A
46	A	A	C	A
47	A	A	C	B
48	A	A	B	A
49	A	A	B	A
50	A	A	B	A
51	C	C	C	D
52	A	A	C	B
53	A	A	A	A
54	A	A	B	A

[1551]

[1552]

55	A	A	C	A
56	D	D	D	D
58	A	A	B	A
59	C	A	D	nd
61	A	A	B	A
62	B	A	C	A
63	A	A	B	A
64	A	A	B	A
65	A	A	B	A
67	A	A	C	A
68	B	A	C	B
69	A	A	B	A
70	A	A	C	A
71	A	B	C	B
72	A	A	C	A
73	A	A	B	A
74	A	A	B	A
75	A	A	C	A
76	A	A	B	A
77	A	A	C	A
78	A	A	B	A
79	A	A	A	A
80	A	A	B	A
81	A	A	B	A
82	A	A	B	A
83	A	A	A	A
84	A	A	C	A
85	A	A	C	A
86	B	A	D	C
87	A	A	C	A
88	B	A	C	A
89	A	A	B	A
90	A	A	C	A
91	A	A	A	A
92	A	A	C	C
93	A	A	C	B
94	A	A	A	A
95	A	A	C	A
96	A	A	C	A
97	A	A	B	A
98	A	A	C	B
99	A	A	C	B
100	A	A	A	A
101	A	A	A	A
102	A	A	C	B
103	A	A	B	A
104	A	A	C	A

[1553]

105	A	A	B	A
106	A	A	B	A
107	A	A	C	C
108	A	A	B	A
109	A	A	A	A
110	A	A	A	A
111	B	A	C	A
112	C	A	D	A
113	A	A	C	A
114	A	A	A	A
115	A	A	B	A
116	A	A	A	A
117	A	A	B	A
118	D	A	D	A
119	D	A	D	A
120	C	A	D	C
121	A	A	A	A
122	A	A	C	B
123	C	A	C	A
124	A	A	A	A
125	A	A	A	A
126	A	A	A	A
127	A	A	A	A
128	A	A	C	B
129	A	A	A	A
130	A	A	B	A
131	B	A	C	B
132	A	A	C	A
133	A	A	A	A
134	A	A	A	A
135	A	A	A	A
136	A	A	A	A
137	A	A	A	A
138	A	A	A	A
139	A	A	C	A
140	A	A	A	A
141	A	A	A	A
142	A	nd	B	nd
143	A	A	B	A
144	A	A	B	A
145	A	A	C	A
146	A	A	B	A
147	A	A	C	A
148	nd	nd	nd	nd
149	B	A	D	B
150	A	A	C	B
151	A	A	C	A

152	A	A	C	A
153	nd	nd	nd	nd
154	A	A	B	A
155	C	A	D	A
156	nd	nd	C	nd
157	A	A	C	A
158	A	A	C	A
159	A	A	B	A
160	A	A	A	A
161	C	C	D	C
162	B	A	C	A
163	A	A	C	A
164	A	nd	C	B
165	C	B	D	C
168	A	A	B	A
169	C	A	D	A
170	A	A	B	A
171	A	A	B	A
172	A	A	A	A
173	A	A	B	A
174	B	A	C	A
175	A	A	B	A
176	A	A	B	A
177	A	A	B	A
178	A	A	A	A
179	A	A	A	A
180	A	A	C	A
181	A	A	C	A

[1554]

[1555] 참조에 의한 원용

[1556] 본 명세서에 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개개 간행물 또는 특허가 참조에 의해 원용되는 것으로 구체적 및 개별적으로 나타내는 것과 같이 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 상충되는 경우에, 본 명세서의 임의의 정의를 포함하는 본 출원으로 제어할 것이다.

[1557] 균등론

[1558] 본 개시내용의 구체적 실시형태를 논의하였지만, 상기 명세서는 예시적인 것이며 제한적인 것이 아니다. 본 개시내용의 다수의 변형은 본 명세서 및 아래의 청구범위를 검토할 때 당업자에게 분명할 것이다. 본 개시내용의 전체 범주는 이들의 균등물의 전체 범주와 함께 청구범위, 및 이러한 변형과 함께 본 명세서를 참조로 하여 결정하여야 한다.

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

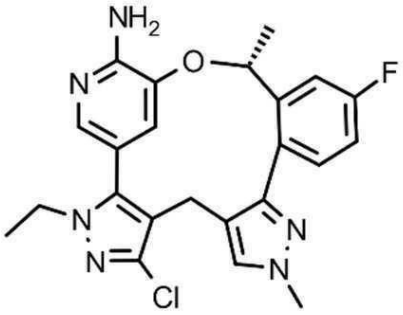
【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 3

【변경전】

제1항에 있어서,

하기 식의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:

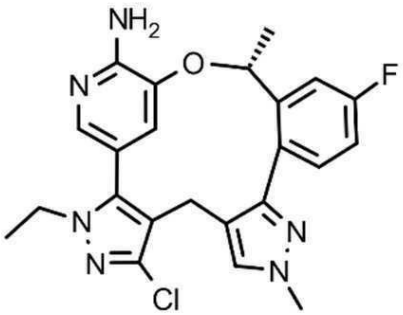


.

【변경후】

제1항에 있어서,

하기 식의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



.