	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2007-0103671 (43) 공개일자 2007년10월24일
<p>(51) Int. Cl. <i>C07D 403/12</i>(2006.01) <i>C07D 333/20</i>(2006.01) <i>C07D 295/18</i>(2006.01) <i>C07D 471/10</i>(2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2006-7026812 (22) 출원일자 2006년12월20일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2006년12월20일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2005/019131 국제출원일자 2005년06월01일 (87) 국제공개번호 WO 2005/121130 국제공개일자 2005년12월22일</p> <p>(30) 우선권주장 60/576,153 2004년06월02일 미국(US)</p>		<p>(71) 출원인 쉐링 코포레이션 미국 뉴저지주 07033 케슬워어스시 개롭핑 힐 로 드 2000</p> <p>(72) 발명자 구오 주안 미국 뉴저지 07076 스콧치 플레인즈 셔우드 6</p> <p>오쓰 피터 미국 뉴욕 10036 뉴욕 아파트먼트 3알 웨스트 퍼 티식스스트리트 334 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 박병석, 서장찬, 최재철</p>

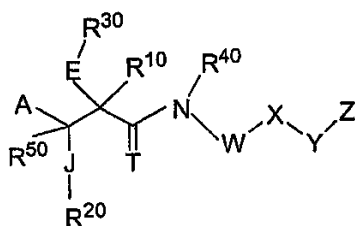
전체 청구항 수 : 총 86 항

(54) 염증 질환 치료용 화합물

(57) 요약

본 발명은 MMP, ADAM, TACE, TNF- α 또는 이들의 조합물에 의해 매개된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체에 관한 것이다.

화학식 I



(72) 발명자

주 자오닝

미국 뉴저지 08536 플레인스보로 시프레스 코오트 6

마줄라 로버트 디.

미국 뉴저지 08886 스튜와츠빌 그리니치 처치 로오드 6

찬 턴 야우

미국 뉴저지 08817 에디슨 발로우 로오드 26

박카로 헨리 에이.

미국 뉴저지 07080 사우쓰 플레인필드 소머셋 애비뉴 123

맥 킷트릭 브라이언

미국 뉴저지 07976 뉴 버논 밀브룩 로오드 14

코즐로브스키 조셉 에이.

미국 뉴저지 08540 프린스턴 스튜어트 로오드 1066

라베이 브라이언 제이.

미국 뉴저지 07974 뉴 프로비던스 브래드포드 스트리트 55

조우 구오웨이

미국 뉴저지 07039 리빙스톤 사우쓰 리빙스톤 애비뉴 436

팔리왈 서닐

미국 뉴저지 08831 먼로 타운십 골프 뷰 코오트 5

웡 상-천

미국 뉴저지 07083 유니온 피취 트리 로오드 903

쉬이 뎡-양

미국 뉴저지 07059 워렌 오버룩 드라이브 4

팅 파울린 씨.

미국 뉴저지 07974 뉴 프로비던스 텔윅 레인 74

로스너 크리스틴 이.

미국 매사추세츠 02472 워터타운 암허스트 로오드 26

웍스 제랄드 더블류. 2세

미국 매사추세츠 02180 스톤햄 플레전트 스트리트 76

시디퀴 엠. 아샤드

미국 매사추세츠 02464 뉴튼 오하이오 애비뉴 10

벨란저 데이비드 비.

미국 매사추세츠 02139 캠프릿지 #2 초크 스트리트 27

다이 차오양

미국 매사추세츠 01720 액톤 스쿨 스트리트 229

리 단수

미국 매사추세츠 02472 워터타운 아파트먼트 3 올 네이스트리트 25

기리자발라반 비나이 엠.

미국 매사추세츠 02472 워터타운 퀴크 스트리트 6

포포비치-몰러 자네타

미국 매사추세츠 02452 왓탐 비버 브룩 로오드 5

유 원형

미국 뉴저지 08820 에디슨 우드베리 로오드 46

자오 리안윤

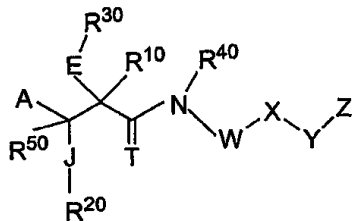
미국 매사추세츠 01803 벌링톤 배드클리프 스트리트 3

특허청구의 범위

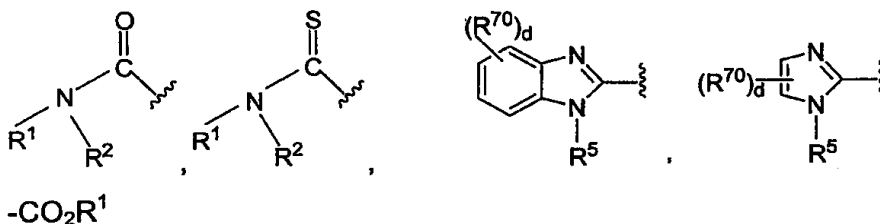
청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

화학식 I



상기 화학식 I에서,



A는 식 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 및 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 로 이루어진

어린 그룹 중에서 선택되고;

d는 0 내지 4이며;

J는 0, S 및 NR^5 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

E는 0, S 및 NR^5 로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

T는 0 또는 S이고;

R^1 및 R^2 는 동일하거나 상이하며, 각각 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아르알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 달리는 R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 상기 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되며, 여기서, 각각의 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴 및 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 하기 R^{70} 잔기의 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있으며;

R^{10} 은 H, 알킬, 및 플루오로알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

R^{20} 은 H, 알킬, 및 플루오로알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

R^{30} 은 H 또는 알킬이거나, 또는 달리는 R^{30} 및 R^{40} 은 R^{40} 이 화학식 I의 화합물에서 부착된 것으로 나타난 N과 함께 결합하여 4 내지 7원 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 당해 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 하기 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며;

R^{40} 은 H 또는 알킬이고;

R^{50} 은 H 또는 알킬이며;

W는 $-(CR^{13})_n-$ (여기서, n은 0 내지 5이다), 또는 공유 결합이거나, 또는 달리는 2개의 R^{13} 그룹은 융합하여 3 내지 8원 사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서, 상기 3 내지 8원 사이클로알킬은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 하기 R^6 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있고;

X는 부재하거나 또는 존재하며, 존재할 경우, X는 공유 결합, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 하기 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있으며;

Y는 부재하거나, 또는 존재하고, 존재할 경우, Y는 공유결합, $-[C(R^6)_2]_n-$ (여기서, n은 1 또는 2이다), $-O-$, $-S-$, $-NR^1-$, $-SO_v-$ (여기서, v는 1 내지 2이다), $-SO_n(CR^6_2)_p-$ (여기서, n은 1 또는 2이고, p는 1 내지 4이다), $-O(CR^6_2)_q-$ 또는 $-(CR^6_2)_qO-$ (여기서, q는 1 내지 4이다), $-N(R^7)S(O)_n-$ 또는 $-S(O)_nN(R^7)-$ (여기서, n은 1 또는 2이다), 및 $-N(R^7)C(O)-$ 또는 $-C(O)N(R^7)-$ 으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

Z는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며, 당해 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 사이클로알킬과 임의 융합되며; 여기서, 각각의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 하기 R^{70} 잔기의 그룹중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있으며;

R^5 는 수소, 알킬, 및 알킬아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

각각의 R^6 은 동일하거나 상이하며, 수소, 할로젠, $-SR^{15}$, $-S(O)_qR^{15}$ (여기서, q는 1 내지 2이다), 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알콕실, 하이드록시, 니트로, 시아노, 아미노, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 아미노카보닐, 알킬카보닐, 및 알콕시카보닐로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

각각의 R^7 은 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 알킬카보닐, 및 알콕시카보닐로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 여기서, 각각의 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 하기 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며;

R^{13} 은 동일하거나 상이하고, 수소, 할로젠, $-OH$, $-OR^{14}$, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알케닐, 알키닐, 알킬아릴, 알킬아미노, 및 알킬카보닐로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^{14} 는 알킬이고;

각각의 R^{70} 은 나타난 경우 H에 대한 치환체이며, 동일하거나 상이하고, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 할로, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)_qN(R^{15})(R^{16})$ (여기서, q는 1 내지 2이다), $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-알킬-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{17})S(O)_2N(R^{16})(R^{15})$, $-N(R^{17})S(O)N(R^{16})(R^{15})$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{16})(R^{15})$, $-CH_2-N(R^{17})C(O)N(R^{16})(R^{15})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, 및 $-S(O)_qR^{15}$ (여기서, q는 1 내지 2이다)로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알케닐 및 알키닐은 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클

릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, 및 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 그룹으로 치환되며;

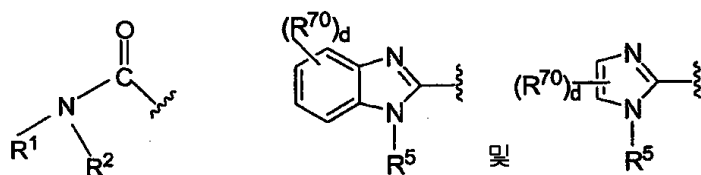
각각의 R^{15} , R^{16} 및 R^{17} 은 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 달리는 R^{15} 및 R^{16} 은 이들이 부착된 것으로 나타난 N과 함께 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 4 내지 8원 사이클로알킬은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 하기 R^{75} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며;

각각의 R^{75} 는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알케닐 및 알키닐은 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19})_2$, 및 $-\text{N}(\text{R}^{19})\text{S}(\text{O})\text{R}^{19}$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 그룹으로 치환되고;

각각의 R^{19} 은 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

청구항 2

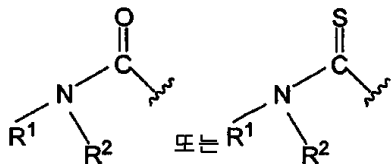
제1항에 있어서, A가



(여기서, R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내며, 당해 헤테로사이클릭 환은 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되며, 여기서, 상기 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있다)로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 3

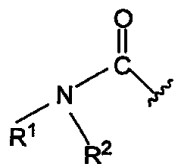
제1항에 있어서, A가



(여기서, R^1 및 R^2 는 동일하거나 상이하하며, 각각 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; 여기서, 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 R^{70} 잔기의 그룹중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환된다)인 화합물.

청구항 4

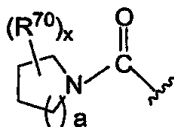
제3항에 있어서, A가



인 화합물.

청구항 5

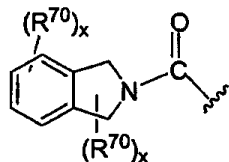
제2항에 있어서, A가



(여기서, a는 0 내지 4이고; x는 0 내지 4이다)인 화합물.

청구항 6

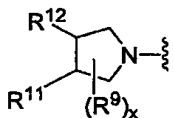
제2항에 있어서, A가



(여기서, 각각의 x는 0 내지 4이다)인 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서, 환이 $-NR^1R^2$ 으로 부터 형성되며 당해 환은 하기 식의 화합물인 화합물:



상기 식에서,

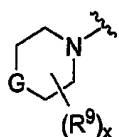
각각의 R^9 는 나타내는 경우 H에 대한 치환체이고, 동일하거나 상이할 수 있으며 각각 $-OH$, $-OR^{14}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되고;

R^{11} 및 R^{12} 는 각각의 R^{11} 및 R^{12} 가 부착한 것으로 나타난 탄소와 함께 융합된 헤테로아릴 또는 융합된 사이클로알킬이고, 여기서, 당해 융합된 헤테로아릴 및 융합된 사이클로알킬은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 R^{70} 잔기의 그룹중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되고;

x는 0 내지 4이며, x가 1보다 큰 경우, 각각의 R^9 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^9 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

청구항 8

제2항에 있어서, 환이 $-NR^1R^2$ 로부터 형성되며 당해 환이 하기 식의 화합물인 화합물:



상기식에서,

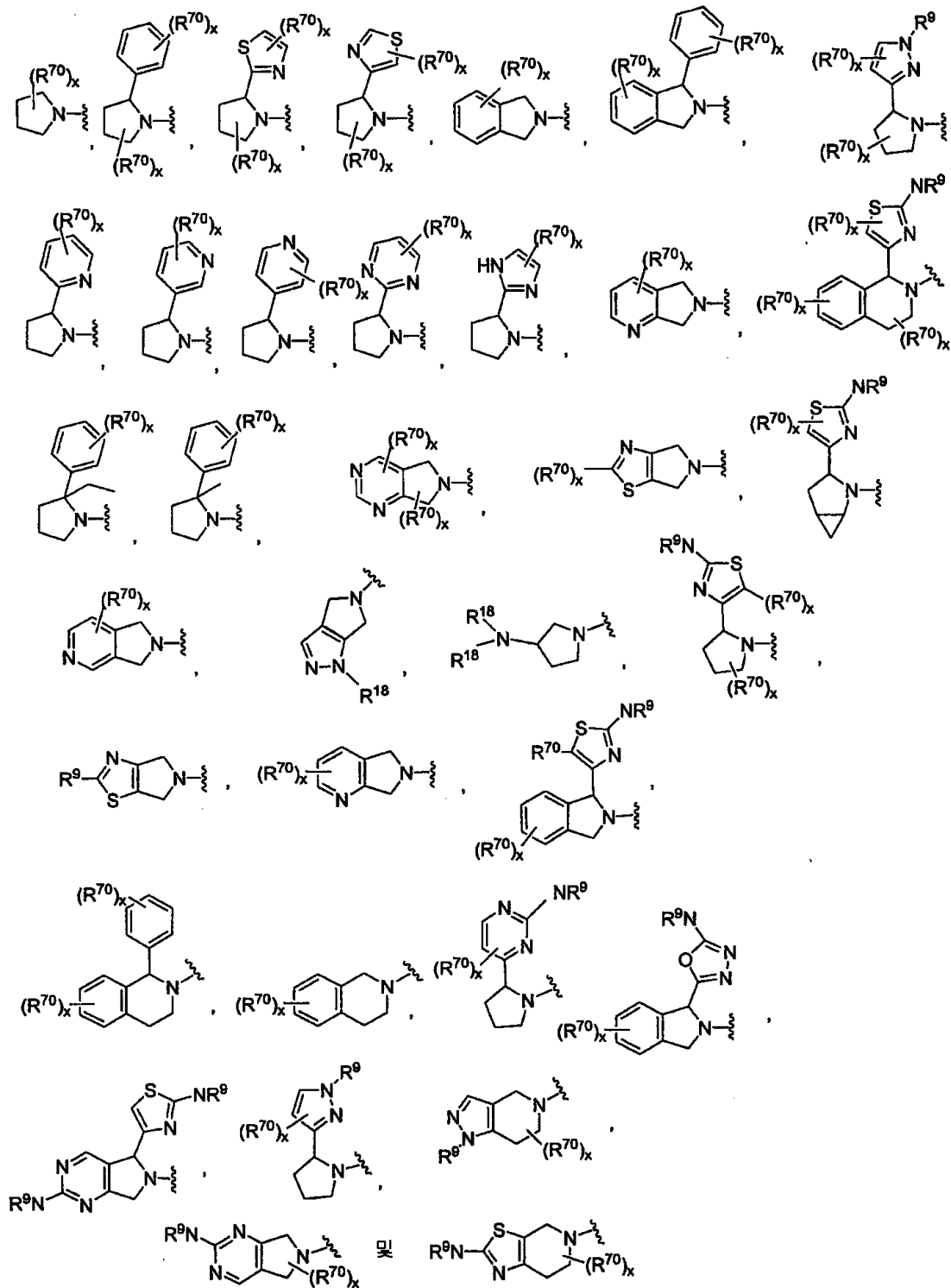
각각의 R^9 는 나타내는 경우 H에 대한 치환체이고, 동일하거나 상이할 수 있으며 각각 $-OH$, $-OR^{14}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되고;

x 는 0 내지 4이며, x 가 1보다 큰 경우, 각각의 R^9 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^9 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

G 는 CH_2 , NR^7 , O , S , 및 SO_2 로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

청구항 9

제2항에 있어서, 환이 $-NR^1R^2$ 로부터 형성되고 당해 환이 하기 식의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물:



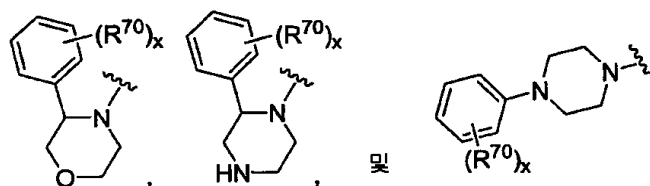
상기식에서,

x 는 0 내지 4이고, x 가 1 보다 큰 경우, 각각의 R^{70} 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{18} 은 동일하거나 상이하며 독립적으로 H 또는 알킬이다.

청구항 10

제2항에 있어서, 환이 $-NR^1R^2$ 로부터 형성되며 당해 환이 하기 식의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 형성된 화합물:

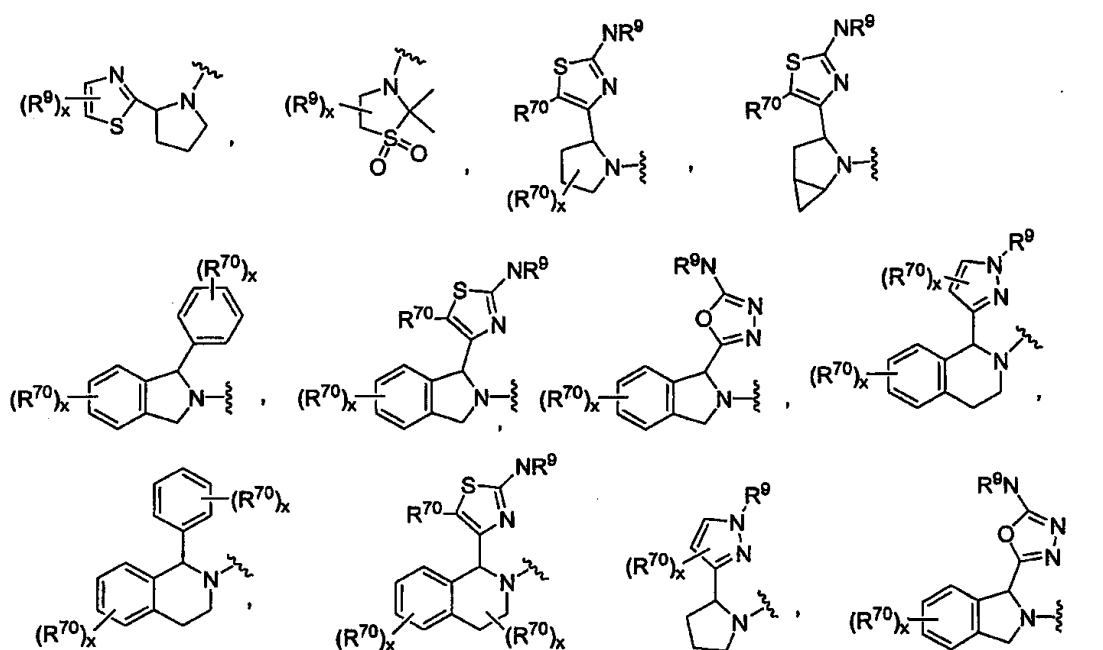


상기식에서,

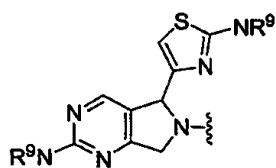
x 는 0 내지 4이며, x 가 1 이상인 경우, 각각의 R^{70} 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

청구항 11

제2항에 있어서, 환이 $-NR^1R^2$ 로부터 형성되며 당해 환이 하기 식의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 형성된 화합물:



또는



상기식에서,

각각의 R^9 는 나타내는 경우 H에 대한 치환체이고, 동일하거나 상이할 수 있으며 각각 $-OH$, $-OR^{14}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되고;

x 는 0 내지 4이며, x 가 1보다 큰 경우, 각각의 R^9 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^9 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

청구항 12

제2항에 있어서, J가 0인 화합물.

청구항 13

제2항에 있어서, E가 0인 화합물.

청구항 14

제2항에 있어서, R^{10} 이 H 또는 알킬인 화합물.

청구항 15

제2항에 있어서, R^{20} 이 H인 화합물.

청구항 16

제2항에 있어서, R^{30} 이 H인 화합물.

청구항 17

제2항에 있어서, R^{40} 이 H인 화합물.

청구항 18

제2항에 있어서, R^{50} 이 H인 화합물.

청구항 19

제2항에 있어서, R^{13} 이 H 또는 알킬인 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, R^{13} 이 H 또는 알킬인 화합물.

청구항 21

제2항에 있어서, R^1 및 R^2 가, R^1 및 R^2 이 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 지닌 4 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 R^{70} (여기서, R^{70} 은 아틸이다)로 임의 치환된 화합물.

청구항 22

제2항에 있어서, Y가 공유결합이거나, 또는 $[C(R)_2]_n$ -(여기서, n은 1 내지 2이다)인 화합물.

청구항 23

제2항에 있어서, Y가 공유결합, $-CH_2-$, $-C(H)(OH)-$, $-C(O)-$ 및 $-O-$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, Y가 공유결합이거나, 또는 $-CH_2-$ 인 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, Y가 공유결합인 화합물.

청구항 26

제2항에 있어서, W가 $-(CR^{13})_n-$ (여기서, n은 0 내지 5이고 각각의 R^{13} 은 H 또는 알킬이다)인 화합물.

청구항 27

제2항에 있어서, W가 $-CH_2-$, $-C(H)(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$ 및 $-CH_2CH_2-$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서, W가 $-CH_2-$ 또는 $-C(H)(CH_3)-$ 인 화합물.

청구항 29

제2항에 있어서, X가 알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 30

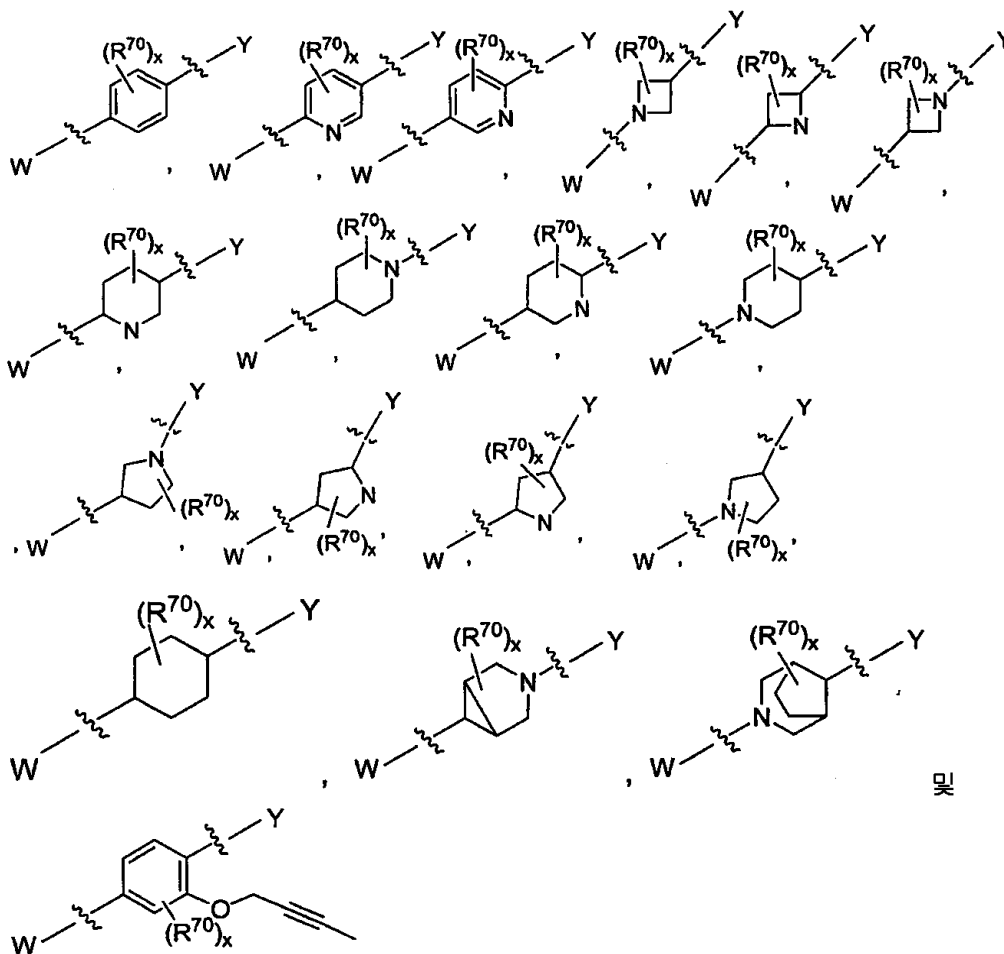
제29항에 있어서, X가 페닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피리디닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴 및 피라졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, X가 페닐, 피페리디닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 32

제29항에 있어서, X가 하기 식의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:

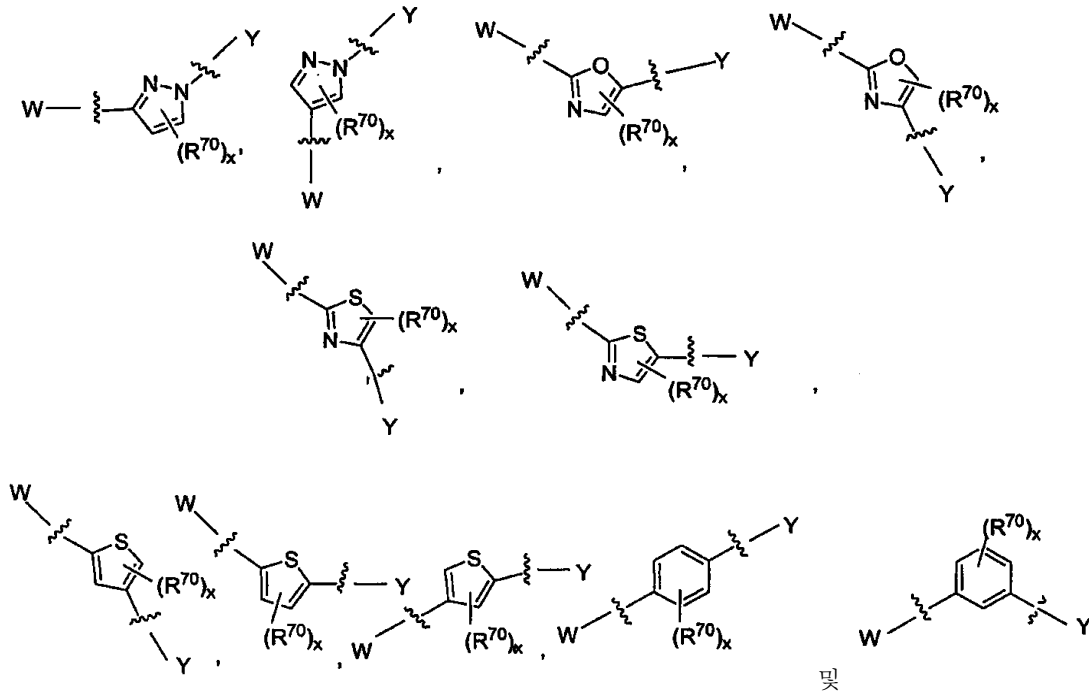


상기 화학식에서,

x는 0 내지 4이고, 여기서, x가 1 보다 큰 경우, 각각의 R^{70} 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

청구항 33

제29항에 있어서, X가 하기 식의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:



상기식에서,

x는 0 내지 4이며, x가 1 보다 큰 경우, 각각의 R^{70} 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

청구항 34

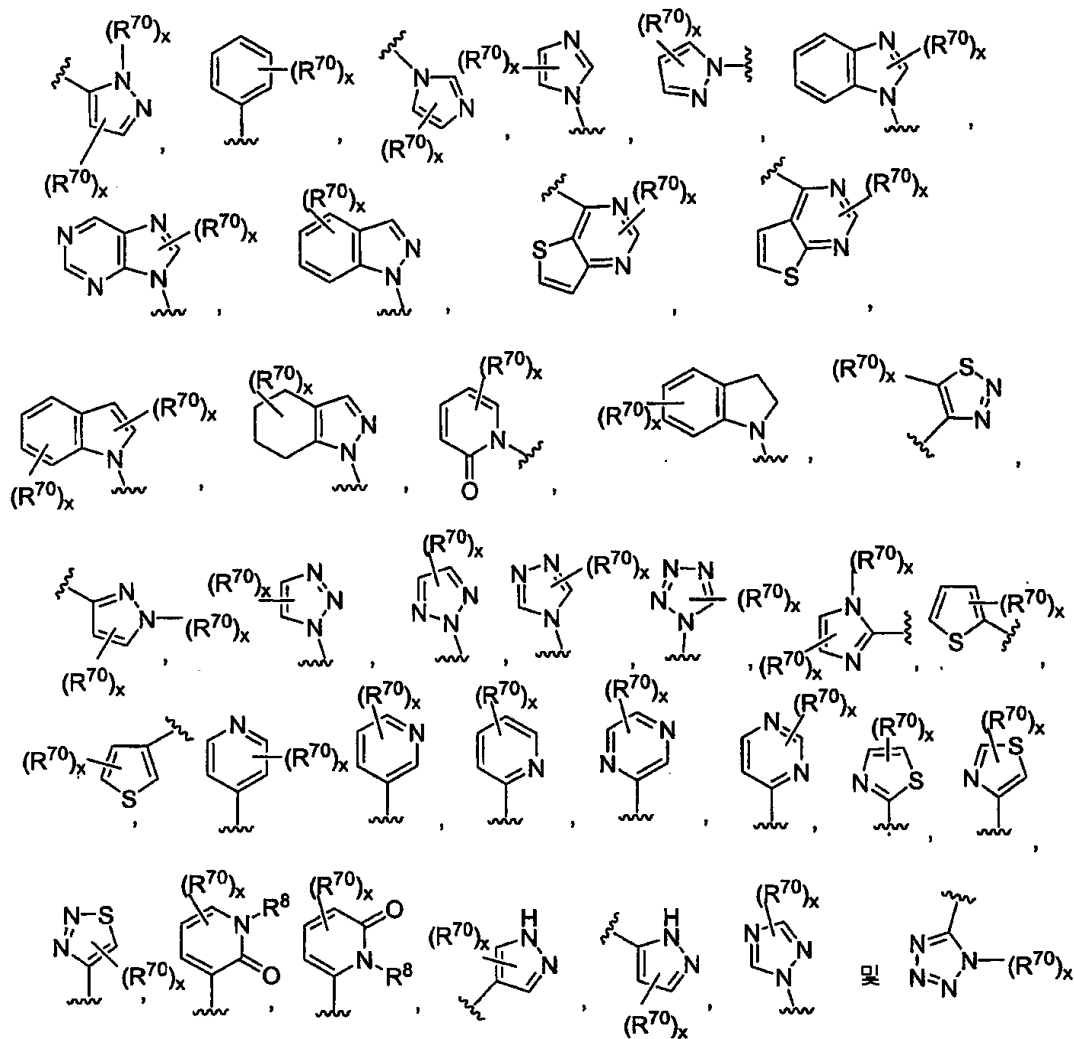
제2항에 있어서, Z가 H, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서, Z가 H, 페닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 티에닐, 피리디닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피롤리디닐, 피라지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 테트라지닐로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 여기서, 상기 페닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 티에닐, 피리디닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피롤리디닐, 피라지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 테트라지닐은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있는 화합물.

청구항 36

제35항에 있어서, Z가 하기 식의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:



상기식에서,

x는 0 내지 4이며, x가 1 보다 큰 경우, 각각의 R^{70} 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

청구항 37

제35항에 있어서, Z가 페닐인 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서, 페닐이 시아노, 알콕시, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 아미노 및 테트라졸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 화합물.

청구항 39

제35항에 있어서, Z가 티에닐인 화합물.

청구항 40

제39항에 있어서, 티에닐이 시아노, 알콕시, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 아미노 및 테트라졸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 화합물.

청구항 41

제35항에 있어서, Z가 피라졸릴인 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 피라졸릴이 시아노, 알콕시, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 아미노 및 테트라졸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 화합물.

청구항 43

제35항에 있어서, Z가 피리디닐인 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서, 피리디닐이 시아노, 알콕시, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 아미노 및 테트라졸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 화합물.

청구항 45

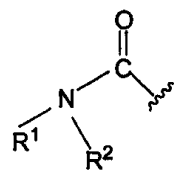
제35항에 있어서, Z가 이미다졸릴인 화합물.

청구항 46

제45항에 있어서, 이미다졸릴이 시아노, 알콕시, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 아미노 및 테트라졸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 화합물.

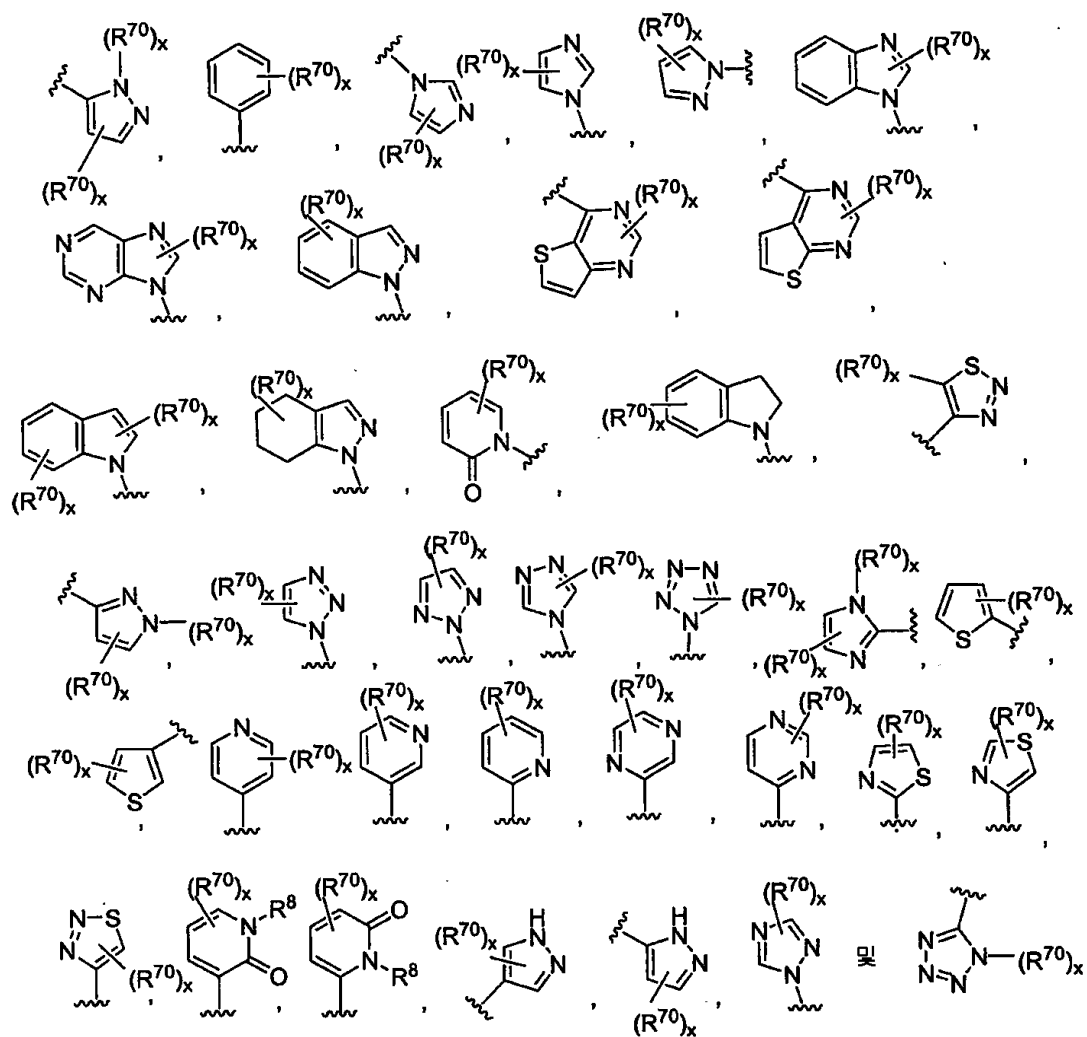
청구항 47

제2항에 있어서, A가 하기 식의 화합물인 화합물:



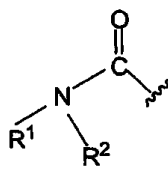
상기식에서,

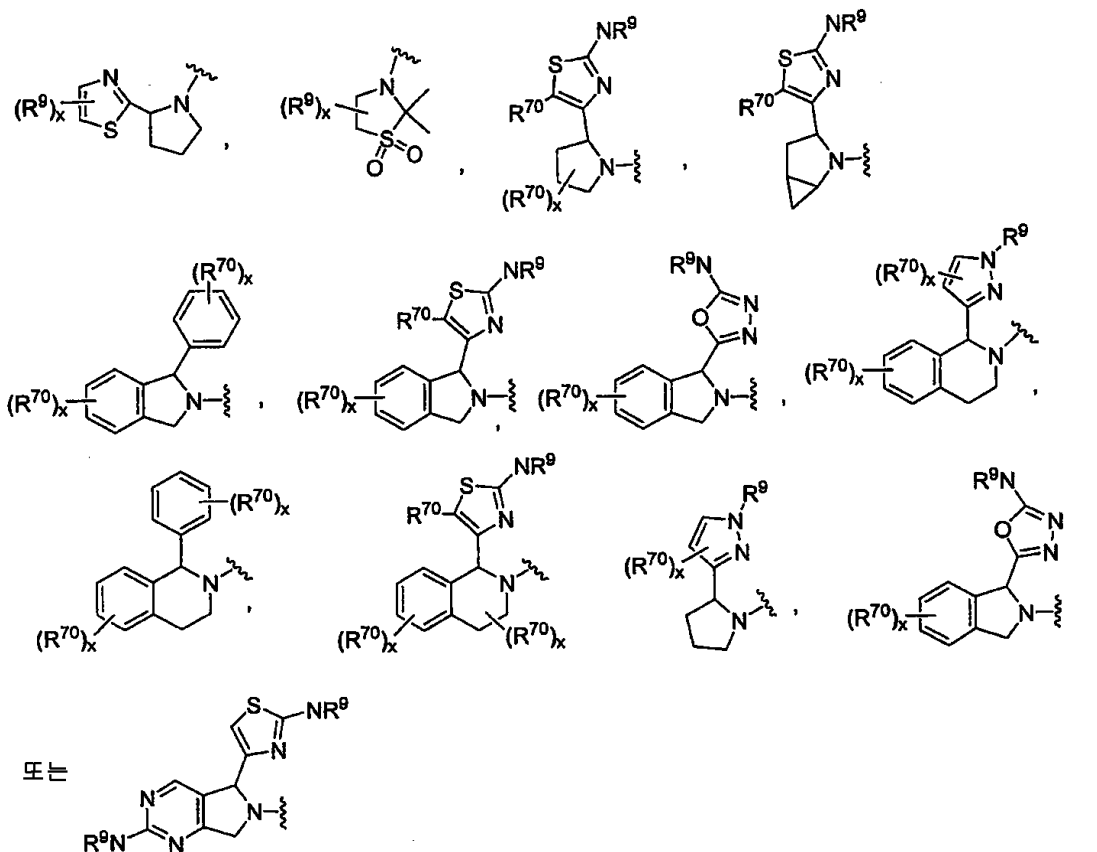
R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되고, 여기서, 상기 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며; E, J 및 T는 동일하고 0이며; R^{10} 은 H 또는 알킬이고; R^{20} , R^{30} , R^{40} , 및 R^{50} 은 동일하고 H이며; W는 $-(CR^{13}_2)_n-$ (여기서, n은 0 내지 5이다)이고; X는 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; Y는 공유결합, $-[C(R^6)_2]_n-$ (여기서, n은 1 내지 2이다), $-O-$, $-S-$, 및 $-NR^1-$ 으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; Z는



로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

청구항 48

제47항에 있어서, 식  의 -NR¹R²이 하기 식의 화합물인 화합물:



상기식에서,

각각의 R⁹는 나타내는 경우 H에 대한 치환체이고, 동일하거나 상이할 수 있으며 각각 -OH, -OR¹⁴, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로 사이클릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 R⁷⁰ 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며;

x는 0 내지 4이고, 및 x가 1 보다 큰 경우, 각각의 R⁹ 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R⁹ 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

청구항 49

제47항에 있어서, X가 페닐, 피페리디닐, 피리디닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 및 피라졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 50

제48항에 있어서, X가 페닐, 피페리디닐, 티에닐, 및 피리디닐로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, Y가 공유결합, -[C(R⁶)₂]_n- (여기서, n은 1 내지 2이다) 및 -O-로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 51

제48항에 있어서, X가 피페리디닐이고, Y는 공유결합이며, Z는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 시아노, 알콕시, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시 및 아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 2개의 치환체를 지닌 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물.

청구항 52

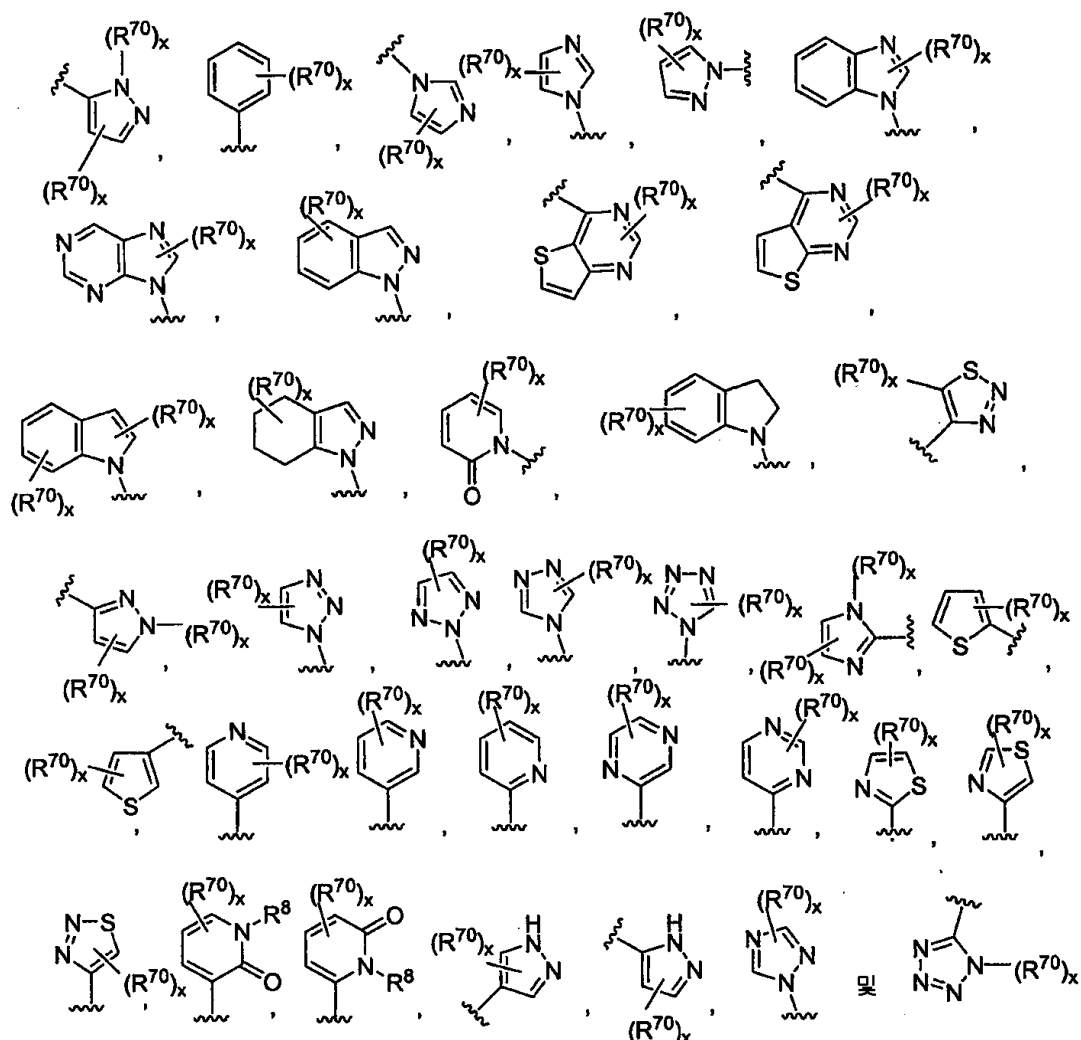
제47항에 있어서, W가 $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{H})\text{CH}_3-$ 및 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, Y가 공유결합인 화합물.

청구항 53

제47항에 있어서, W가 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$ 이고 Y가 $-\text{CH}_2-$ 인 화합물.

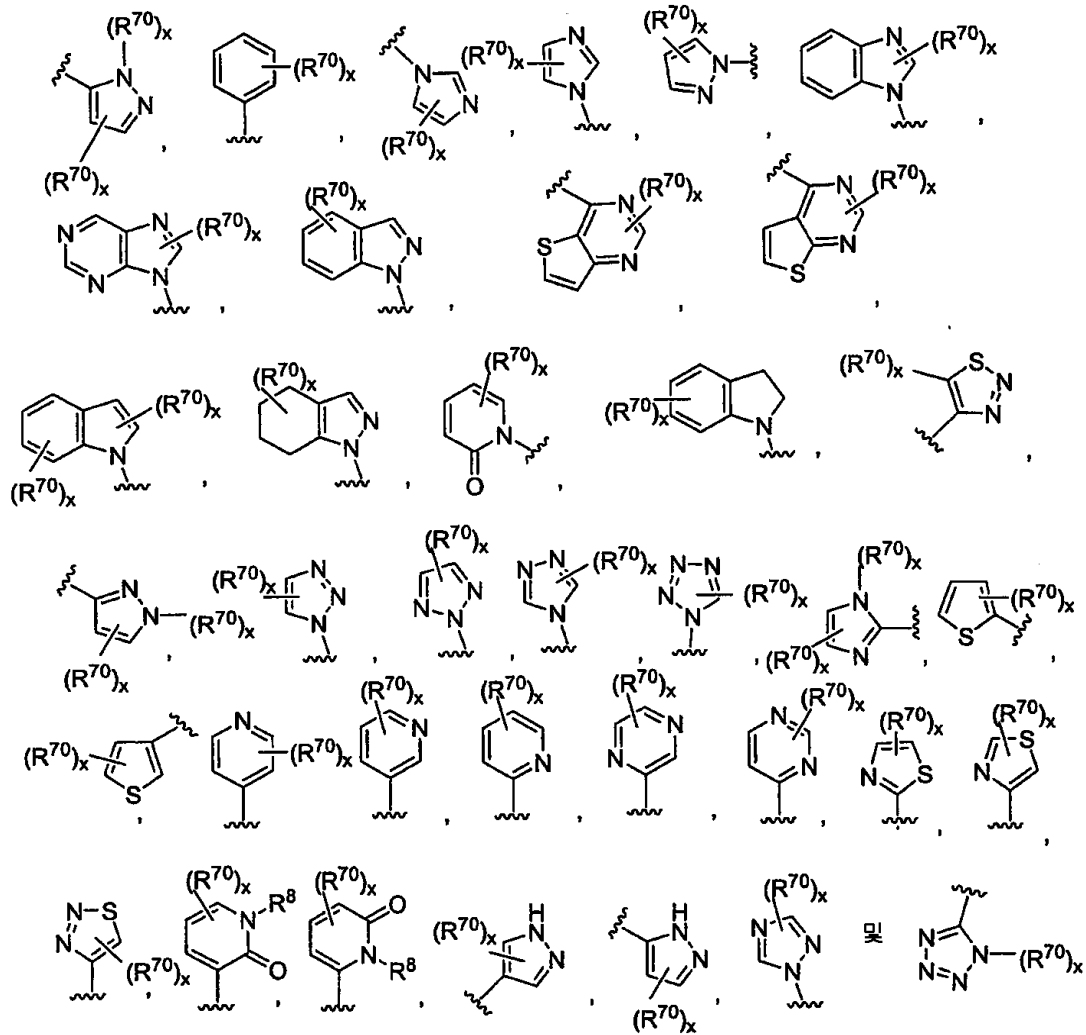
청구항 54

제47항에 있어서, X가 페닐, 피페리디닐, 피리디닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 피라졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; Y가 $-\text{C}(\text{R}^6)_n-$ (여기서, n은 1 내지 2이다)이고; Z가 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:



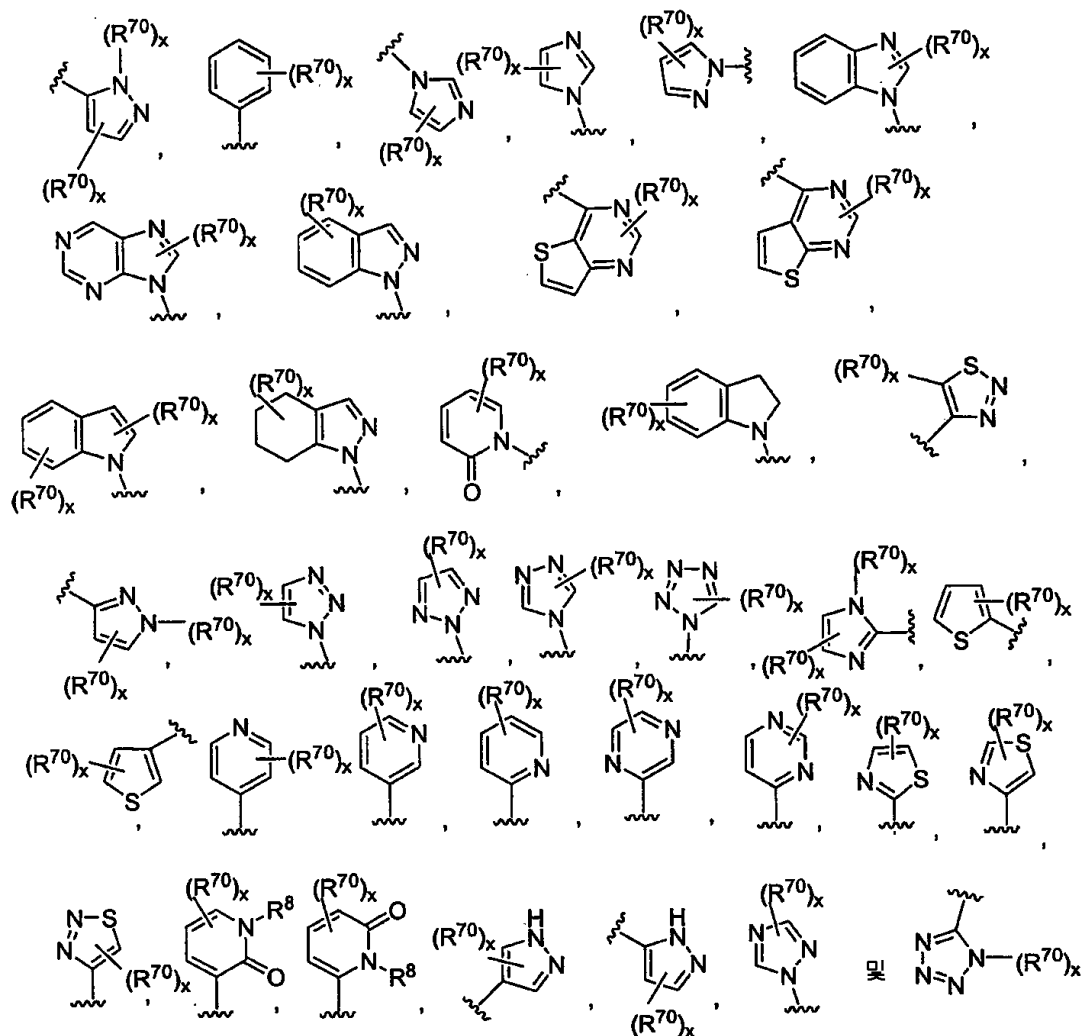
청구항 55

제47항에 있어서, X가 페닐, 피페리디닐, 피리디닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 피라졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; Y가 $\text{O}-$, $-\text{S}-$ 및 $-\text{NR}^1-$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; Z가 하기 식의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:



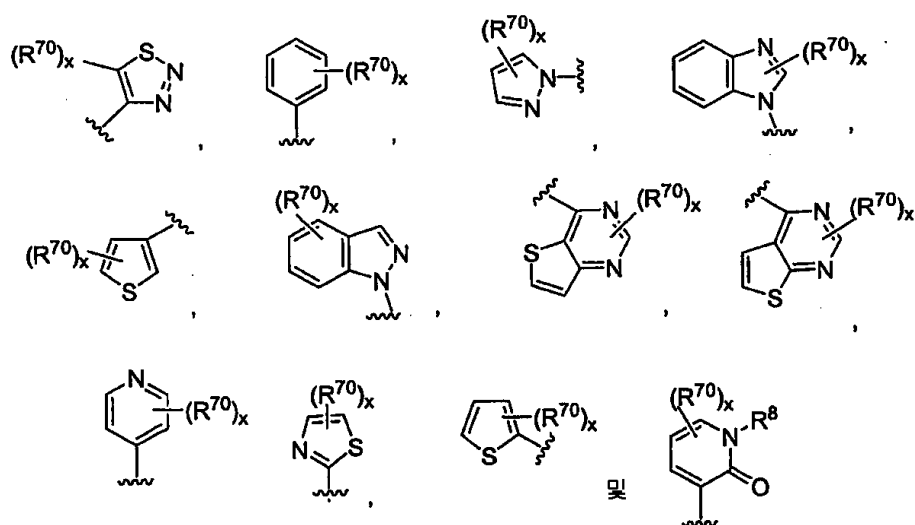
청구항 56

제47항에 있어서, W가 $-(CR^{13})_n-$ (여기서, n은 1 또는 2이다)이고; X가 페닐, 피페리디닐, 피리디닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 피라졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; Y가 공유결합이고 Z가 하기 식의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물:



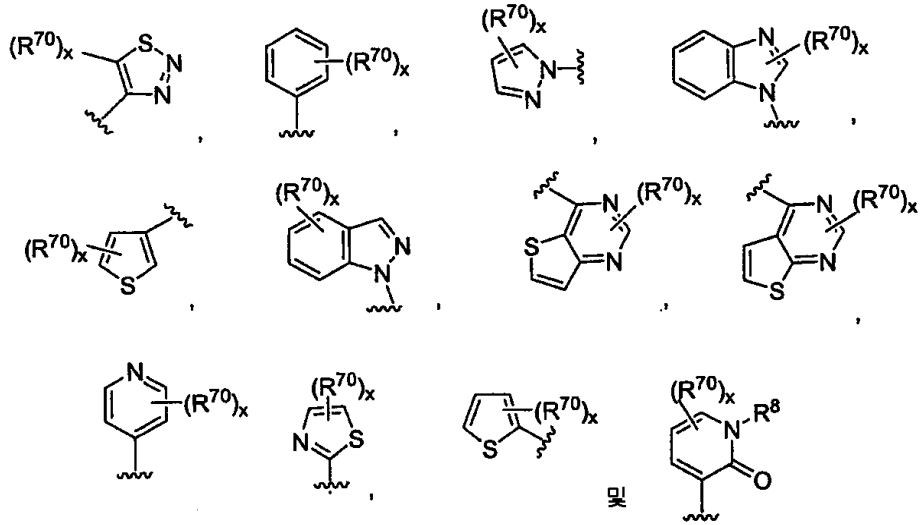
청구항 57

제53항에 있어서, Z가 하기 식의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물:



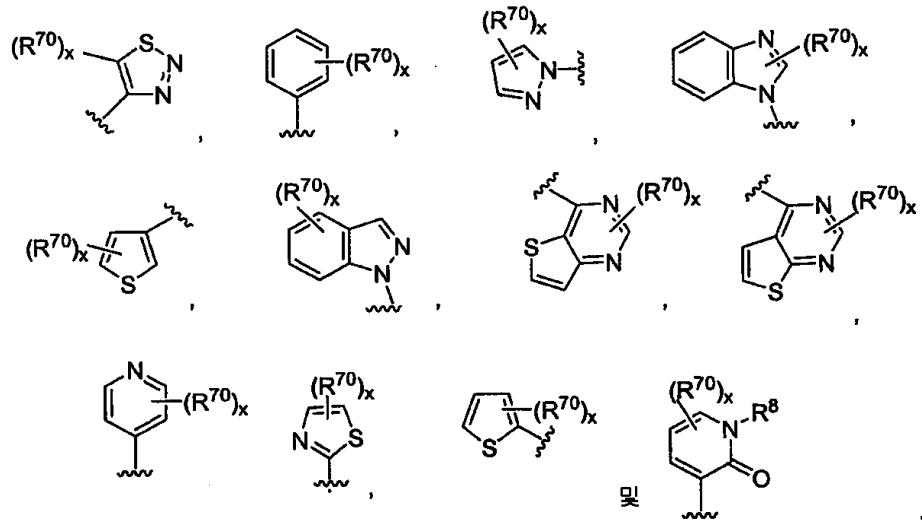
청구항 58

제54항에 있어서, Z가 하기 식의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물:



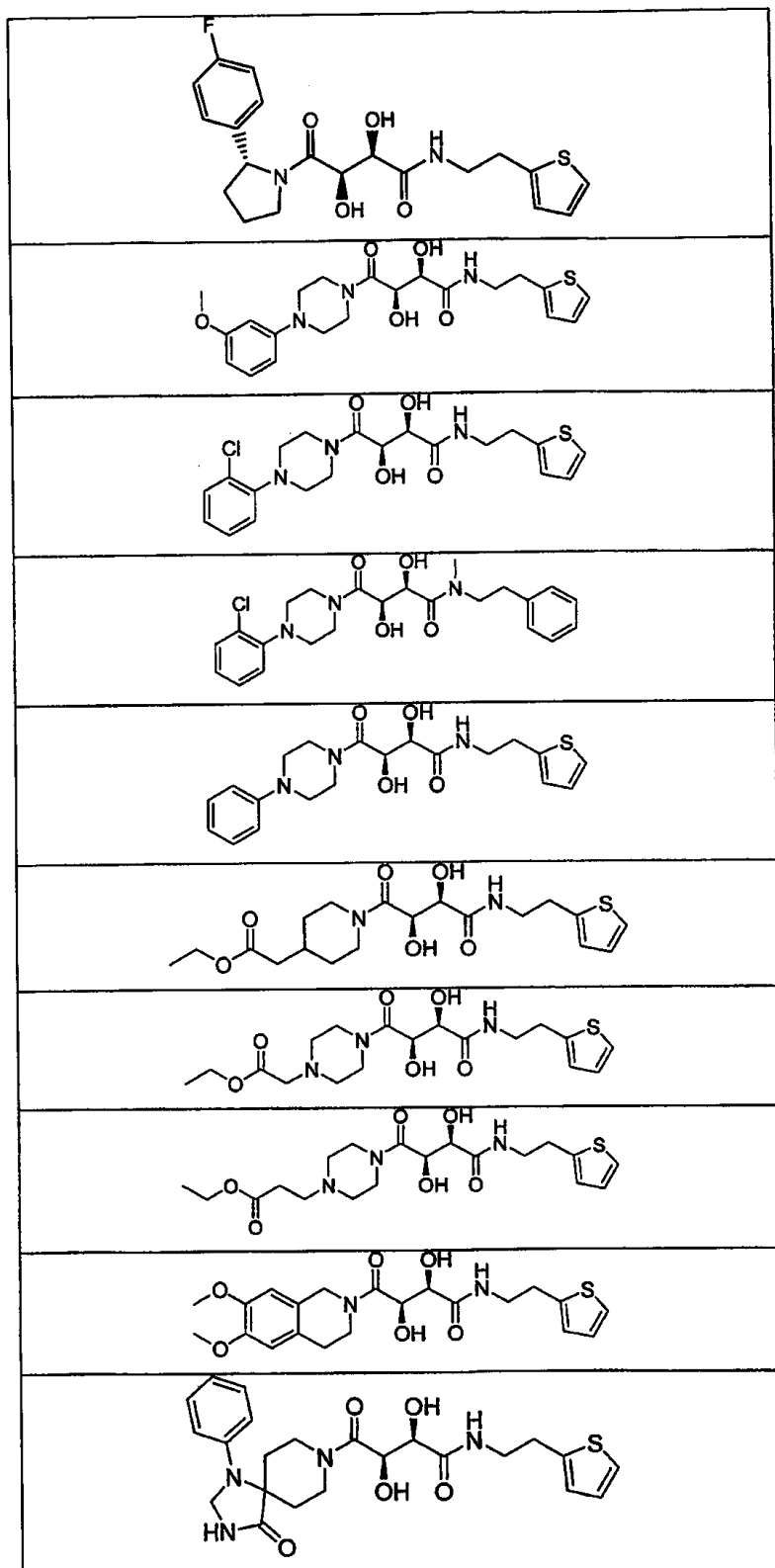
청구항 59

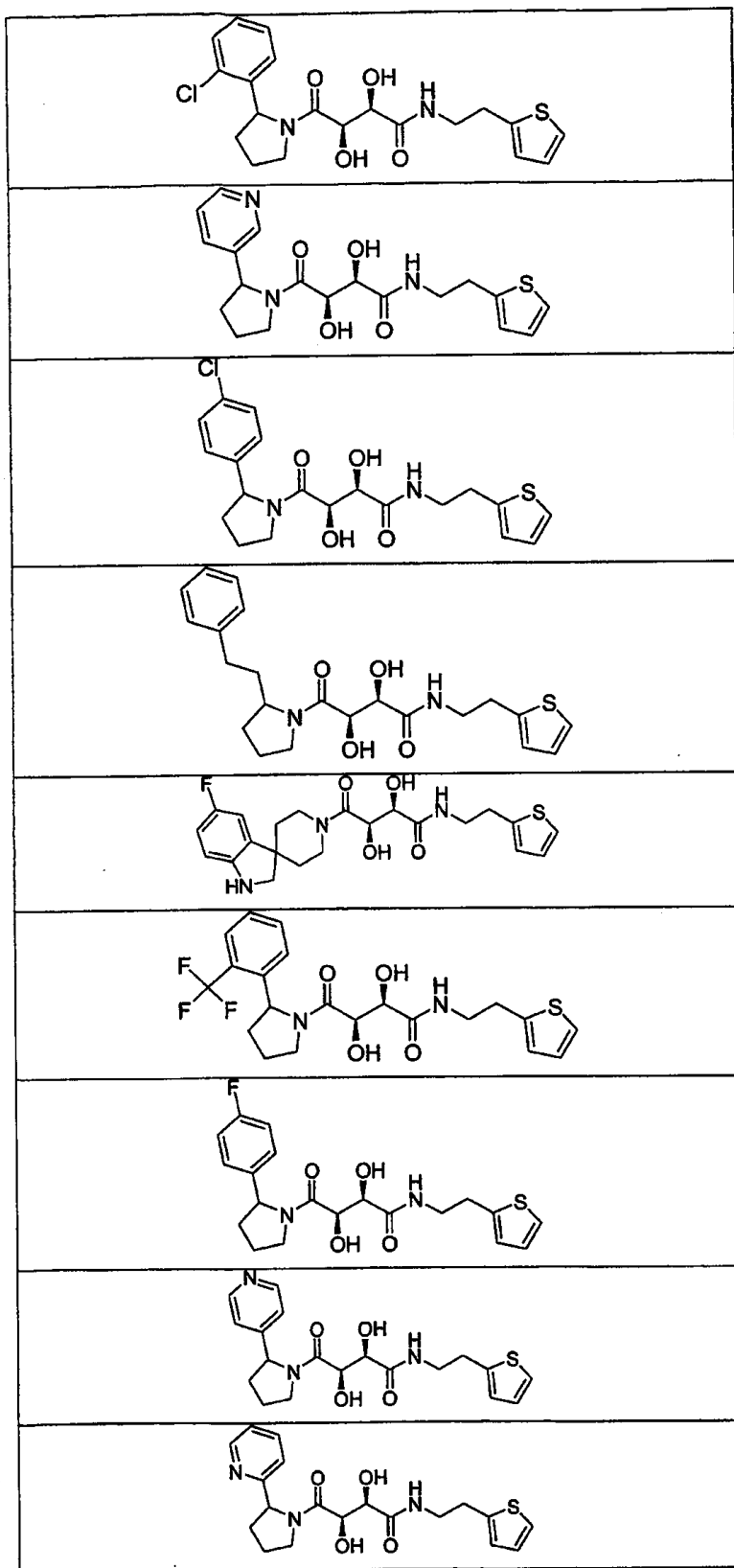
제55항에 있어서, Z가 하기 식의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물:

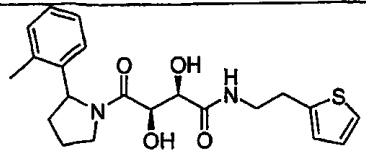
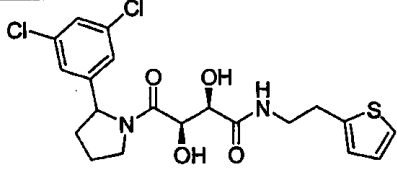
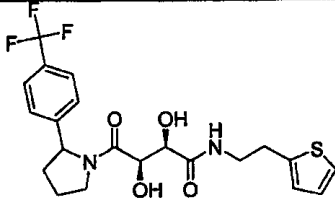
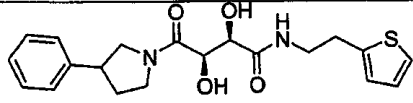
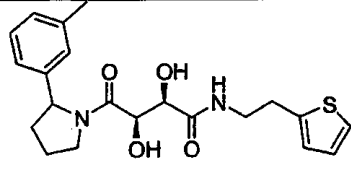
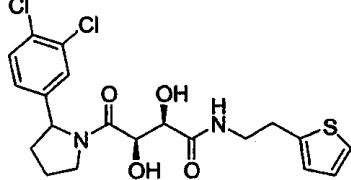
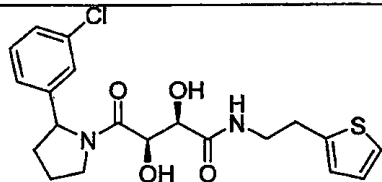
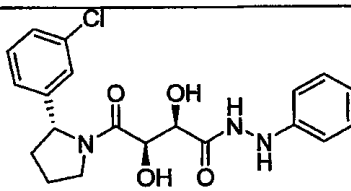
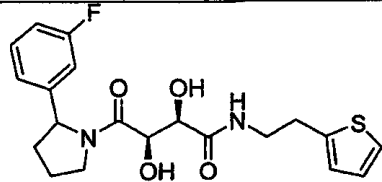


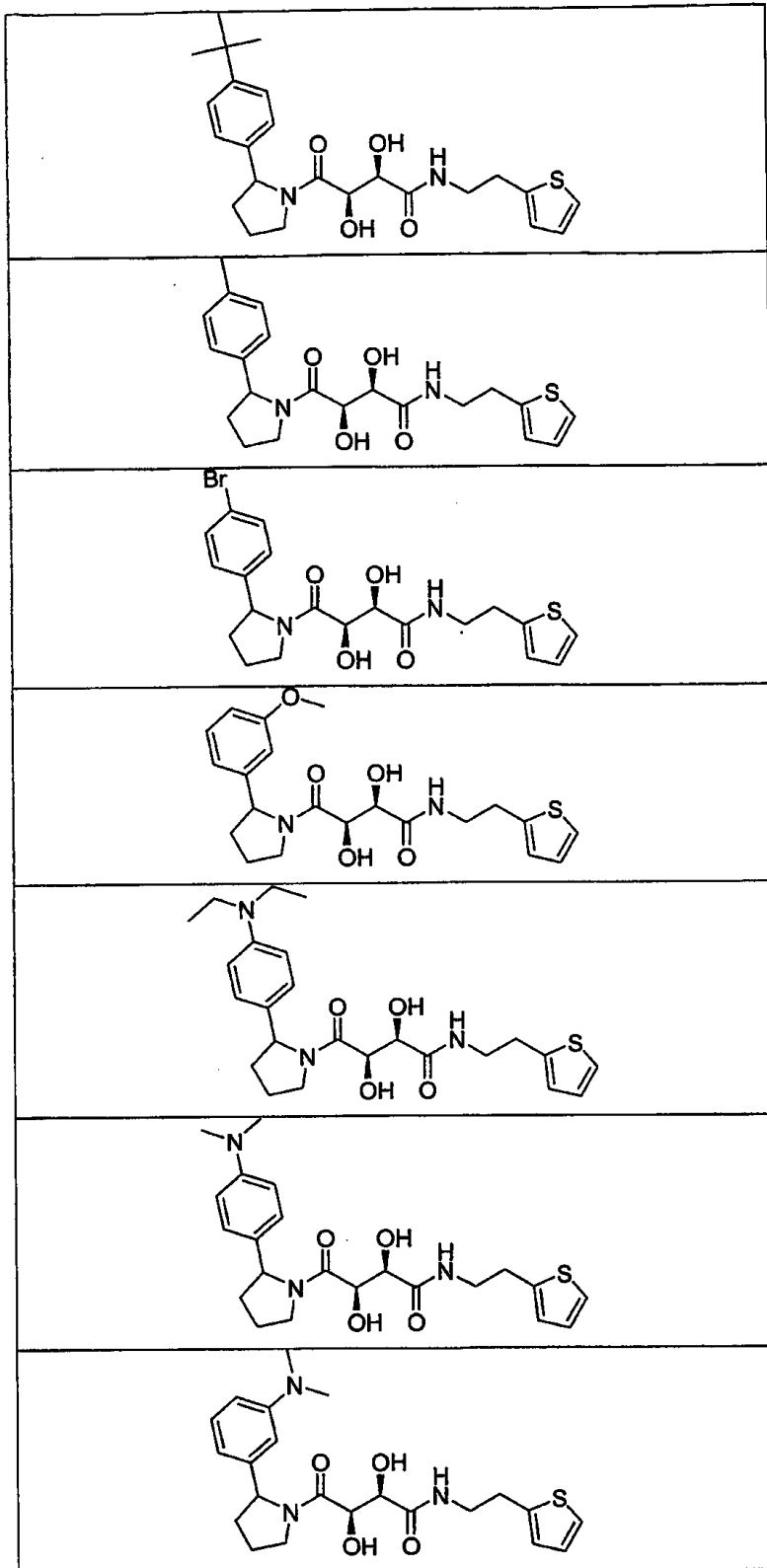
청구항 60

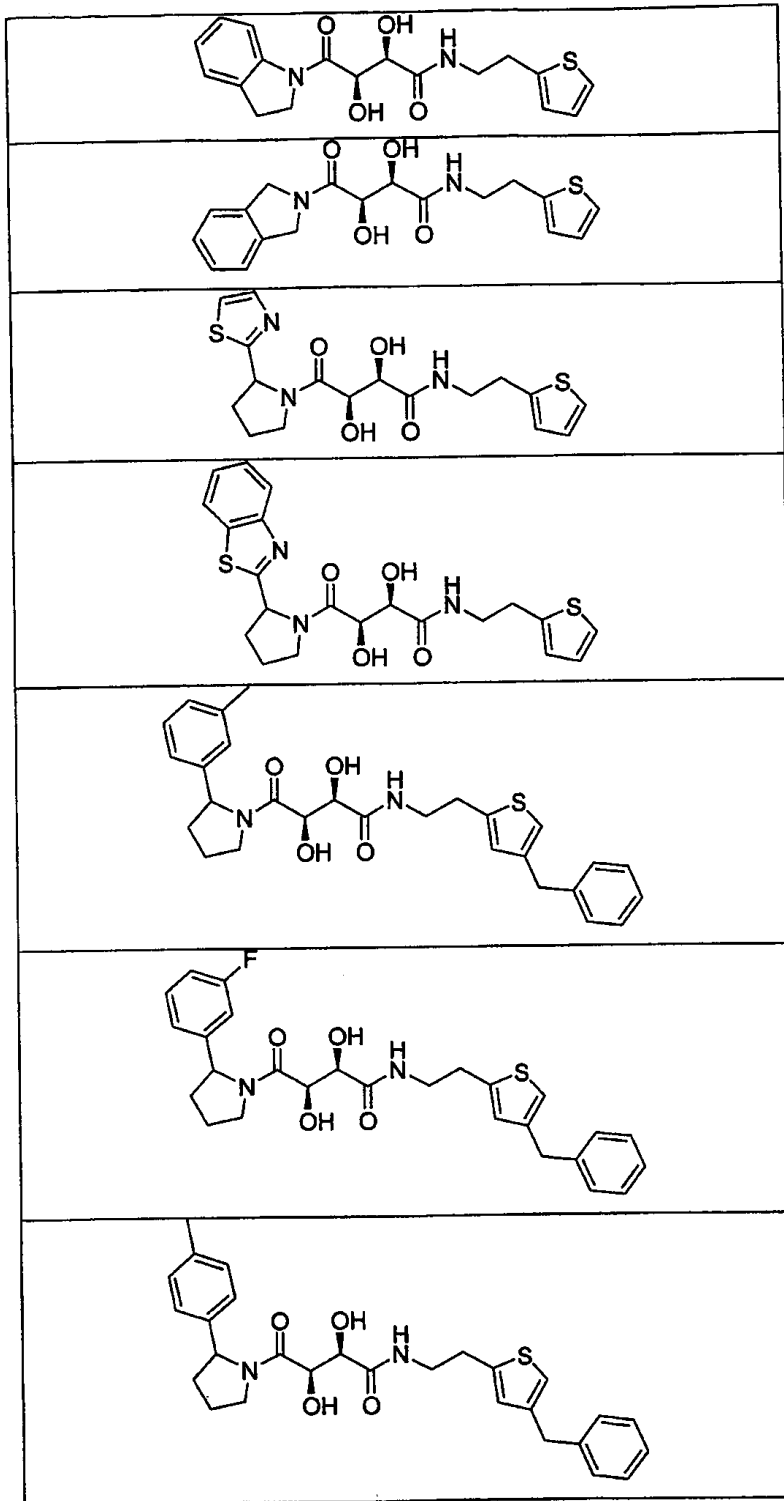
하기 나열된 구조식의 화합물 중에서 선택된, TACE, TNF- α , MMP 또는 이들의 어떠한 조합된 억제 활성을 나타내는 화합물, 이의 거울상이성체, 입체이성체 및 토후토머 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

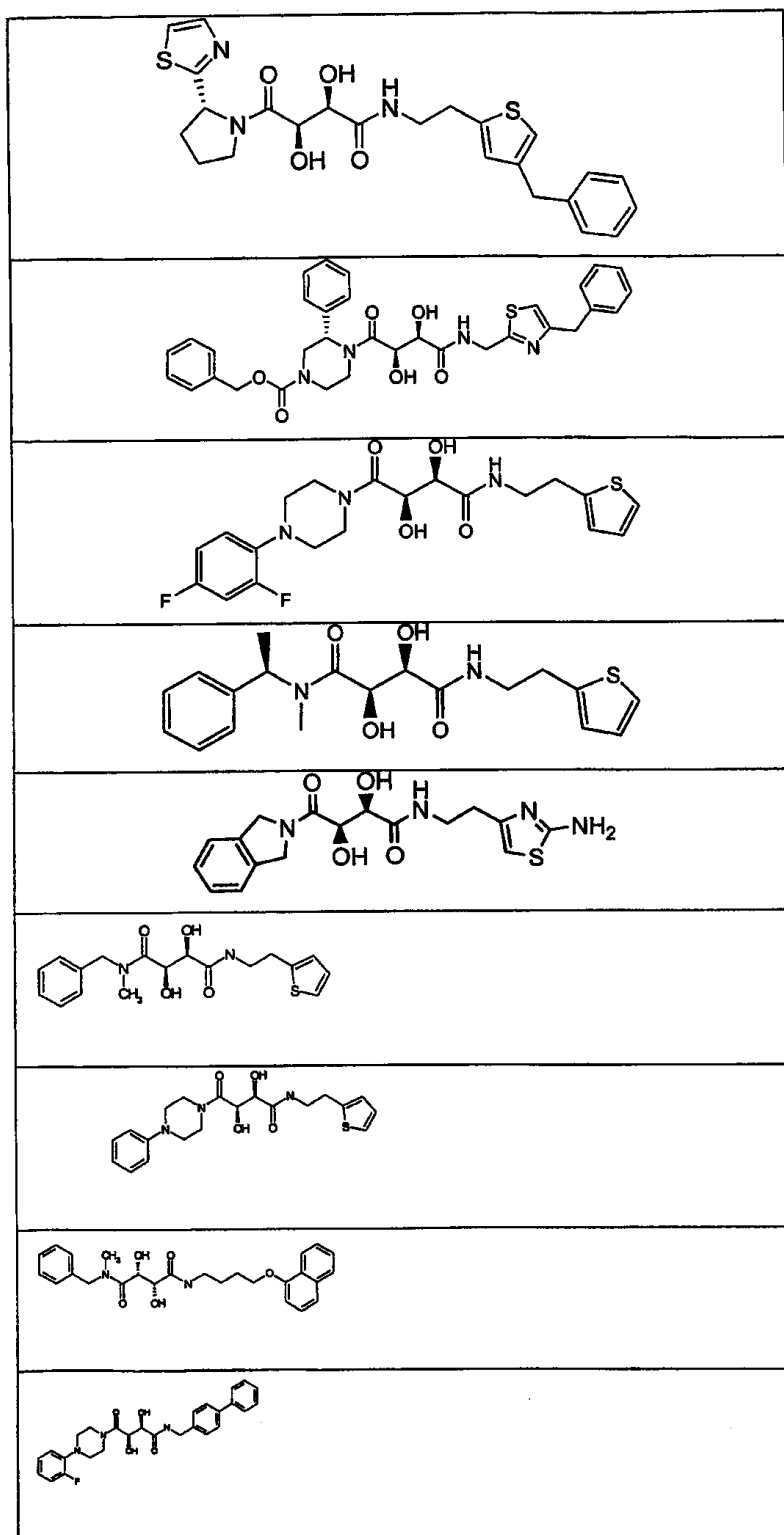


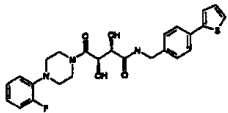
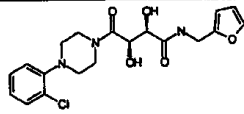
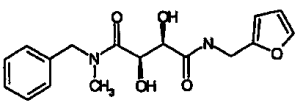
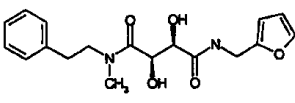
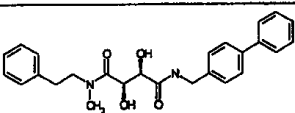
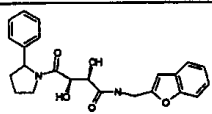
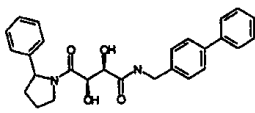
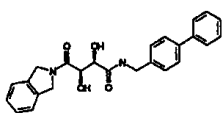
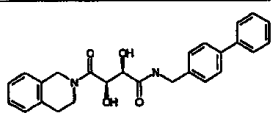


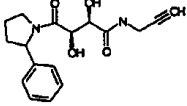
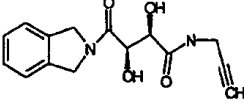
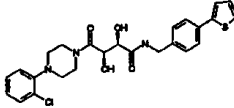
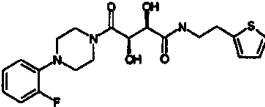
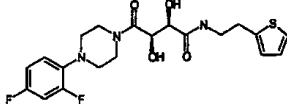
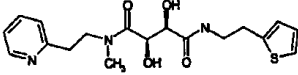
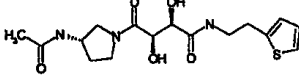
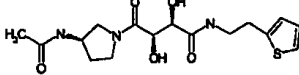
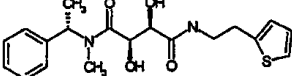
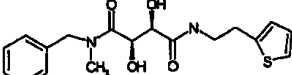










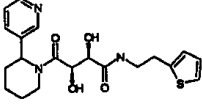
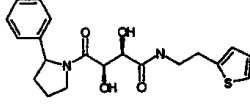
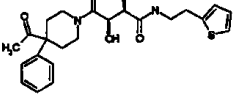
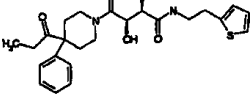
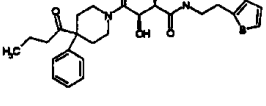
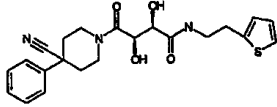
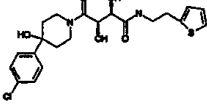
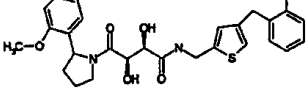
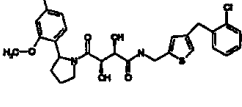


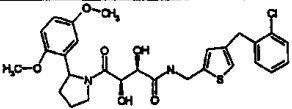
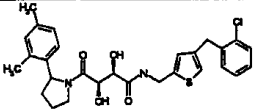
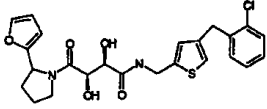
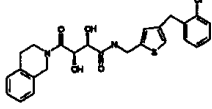
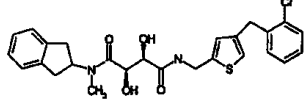
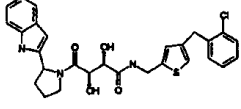
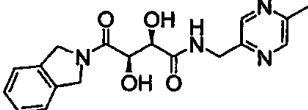
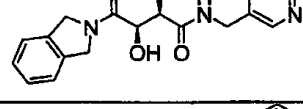
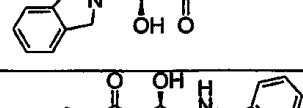
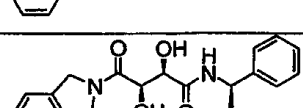



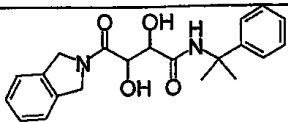
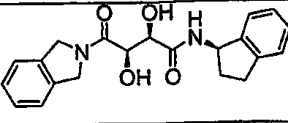
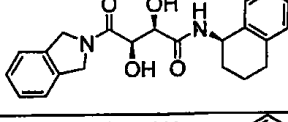
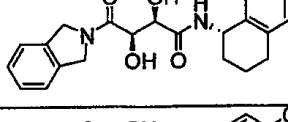
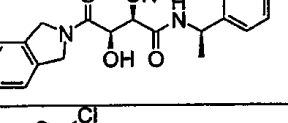
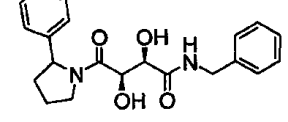
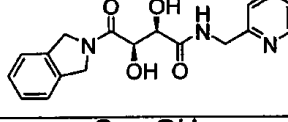
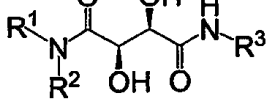
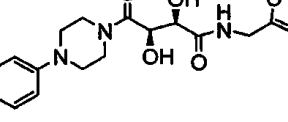
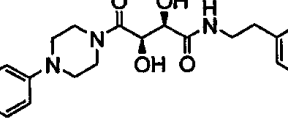
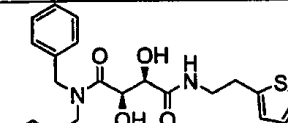


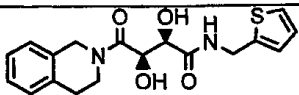
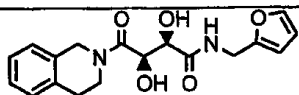
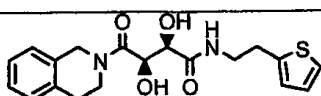
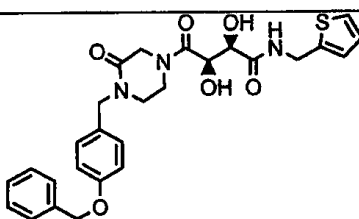
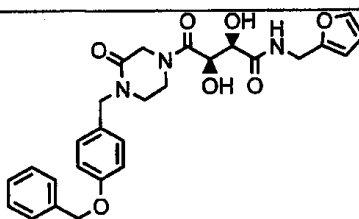
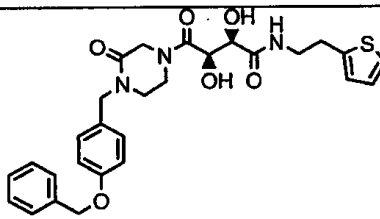
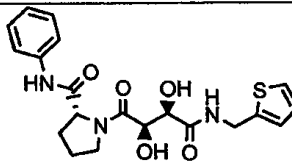
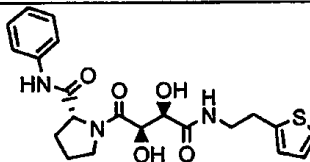
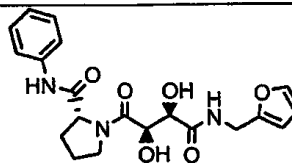










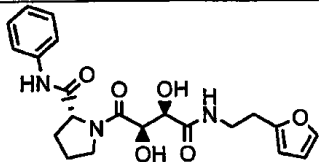
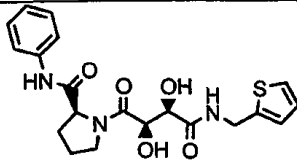
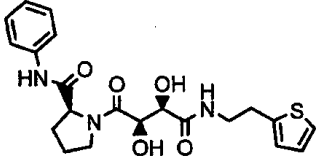
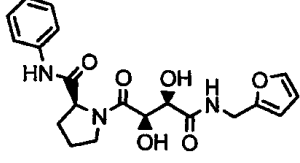
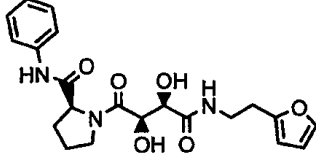
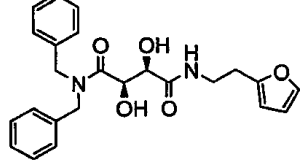
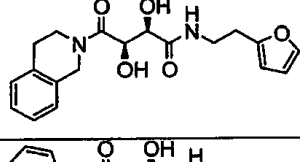
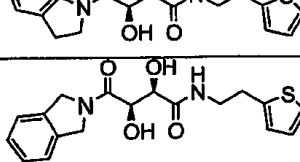
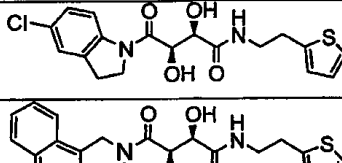
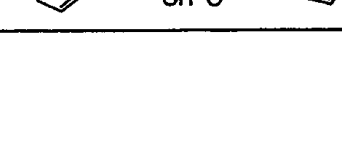











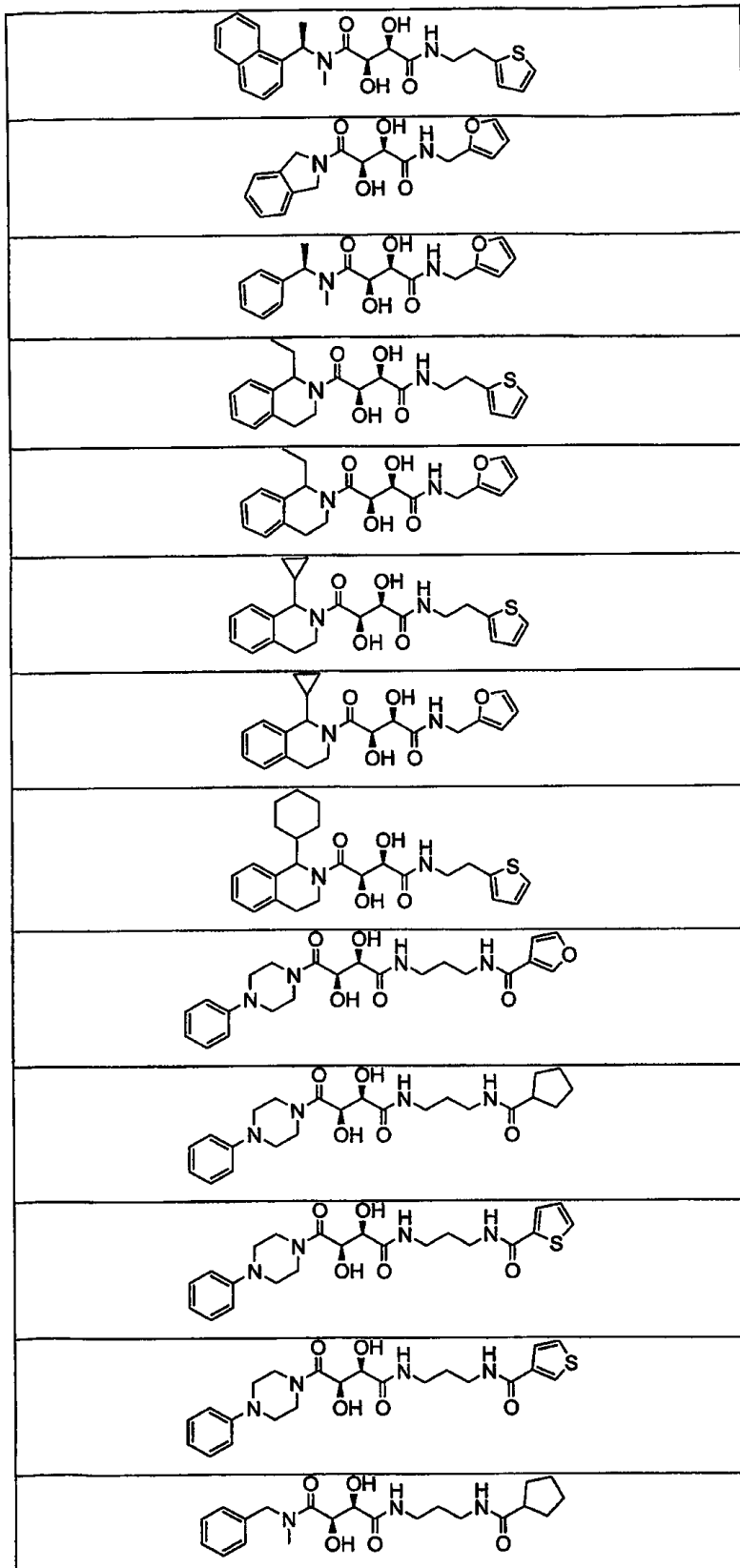










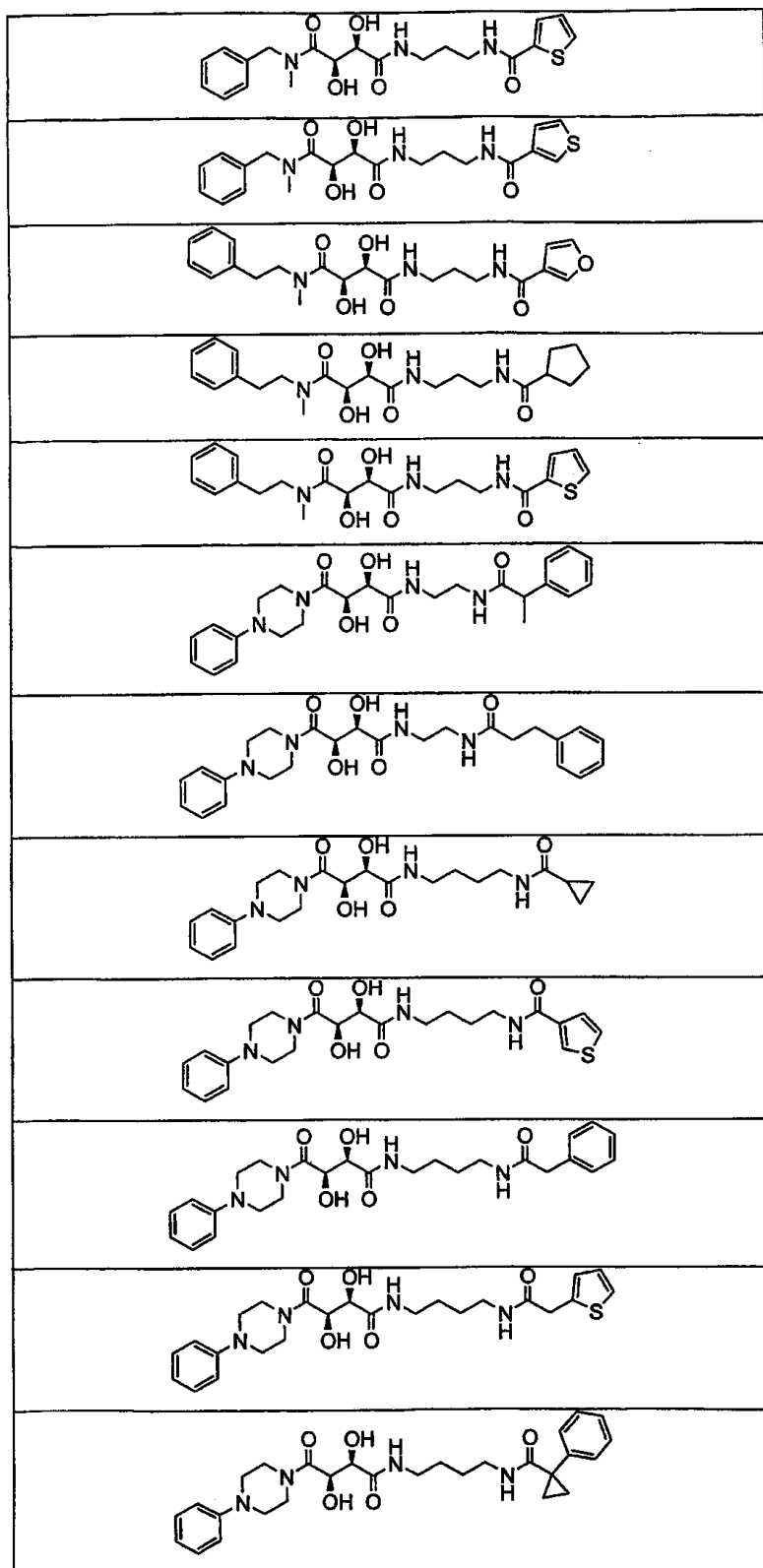












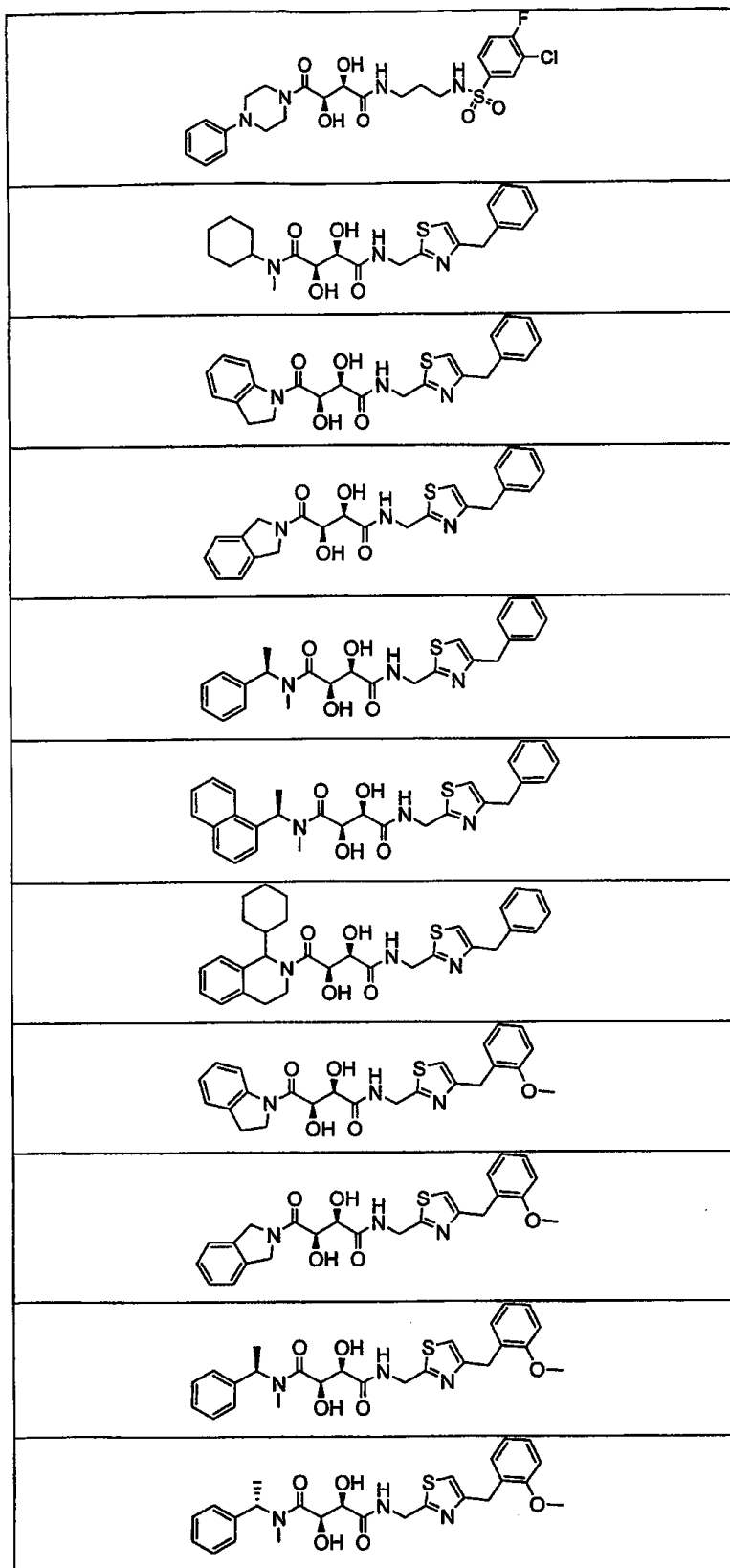







 $(R1 = R2 = CH_2Ph, R3 = CH_2CH_2(C_4H_4O))$




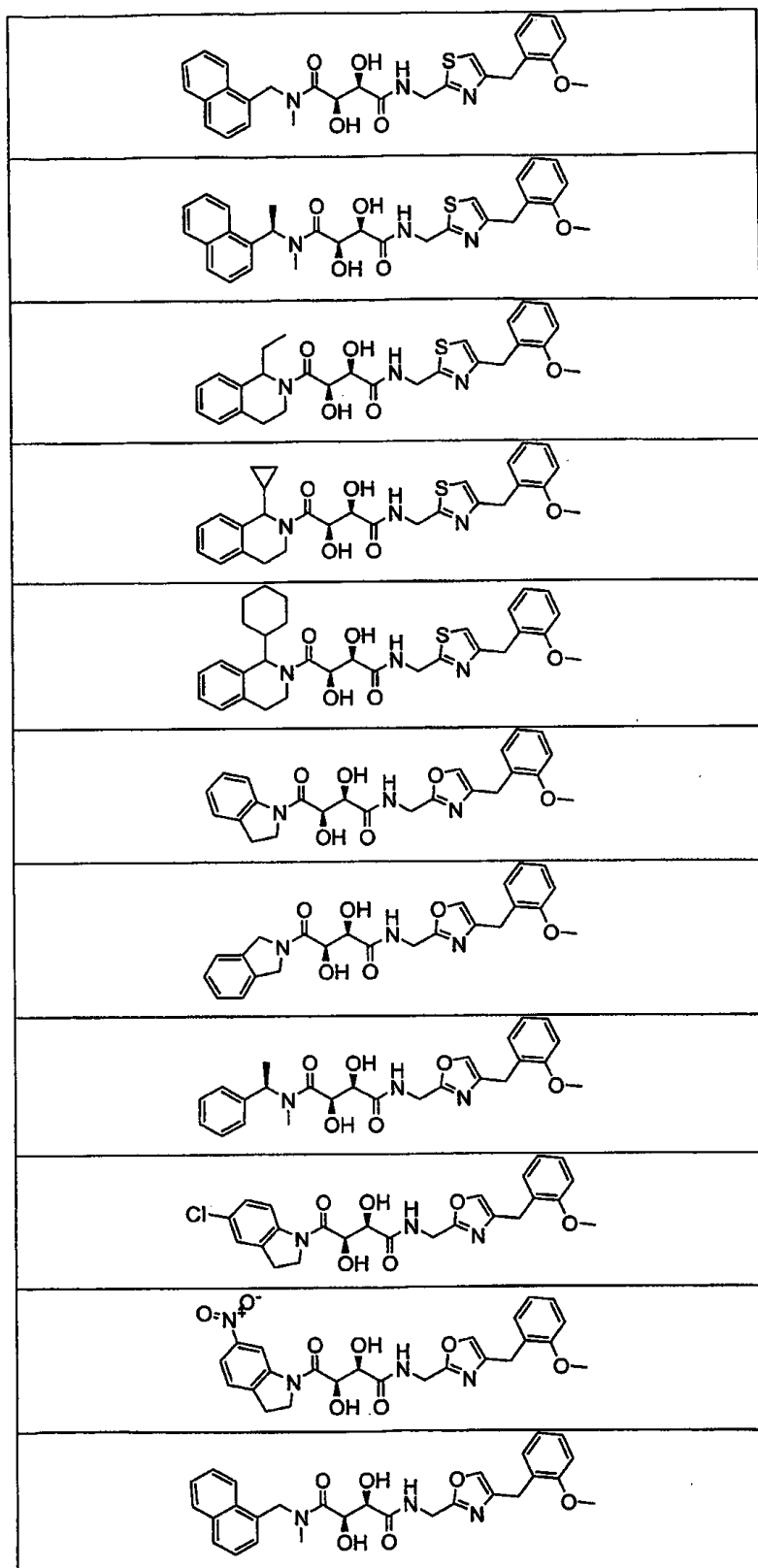










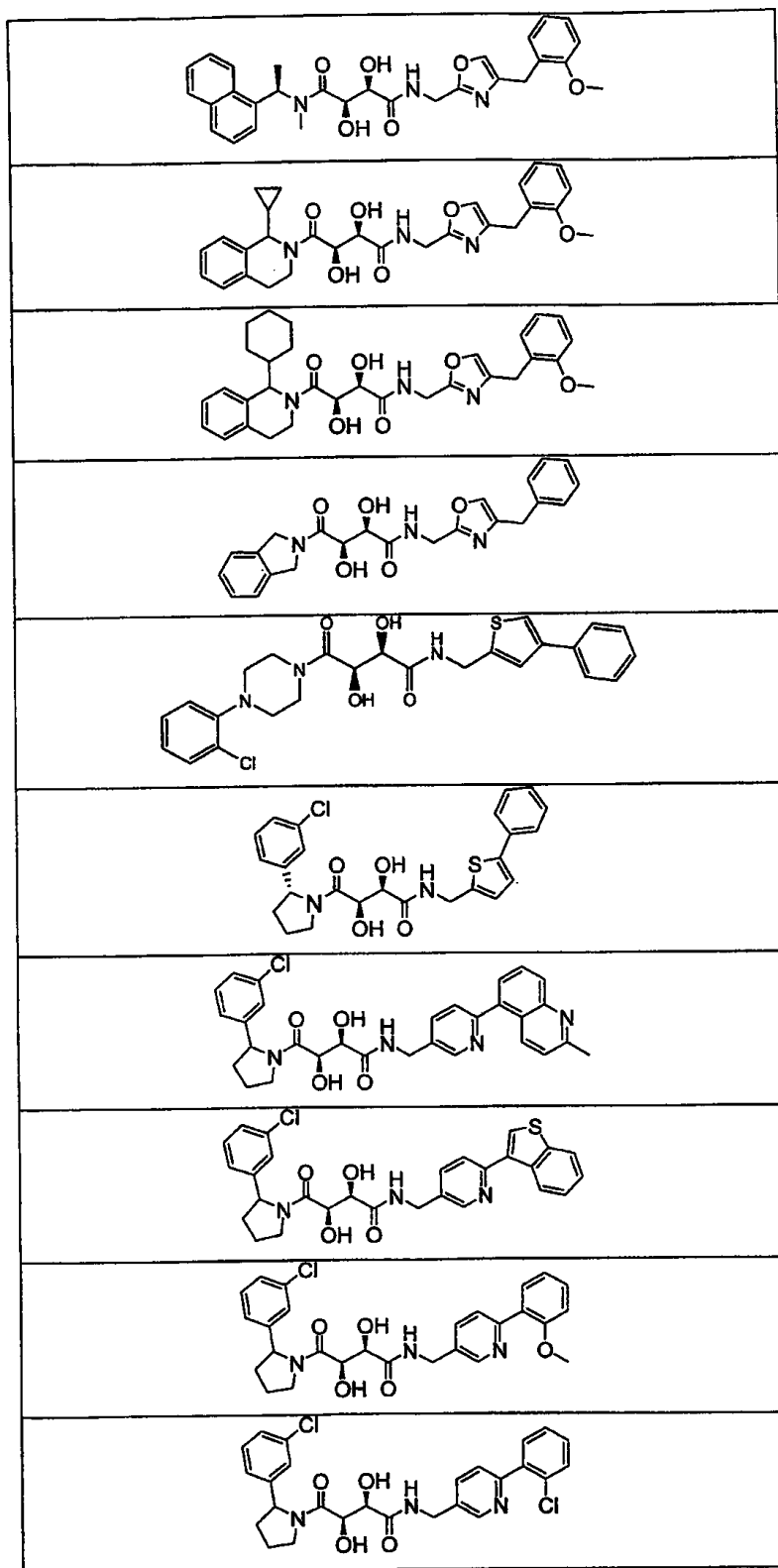











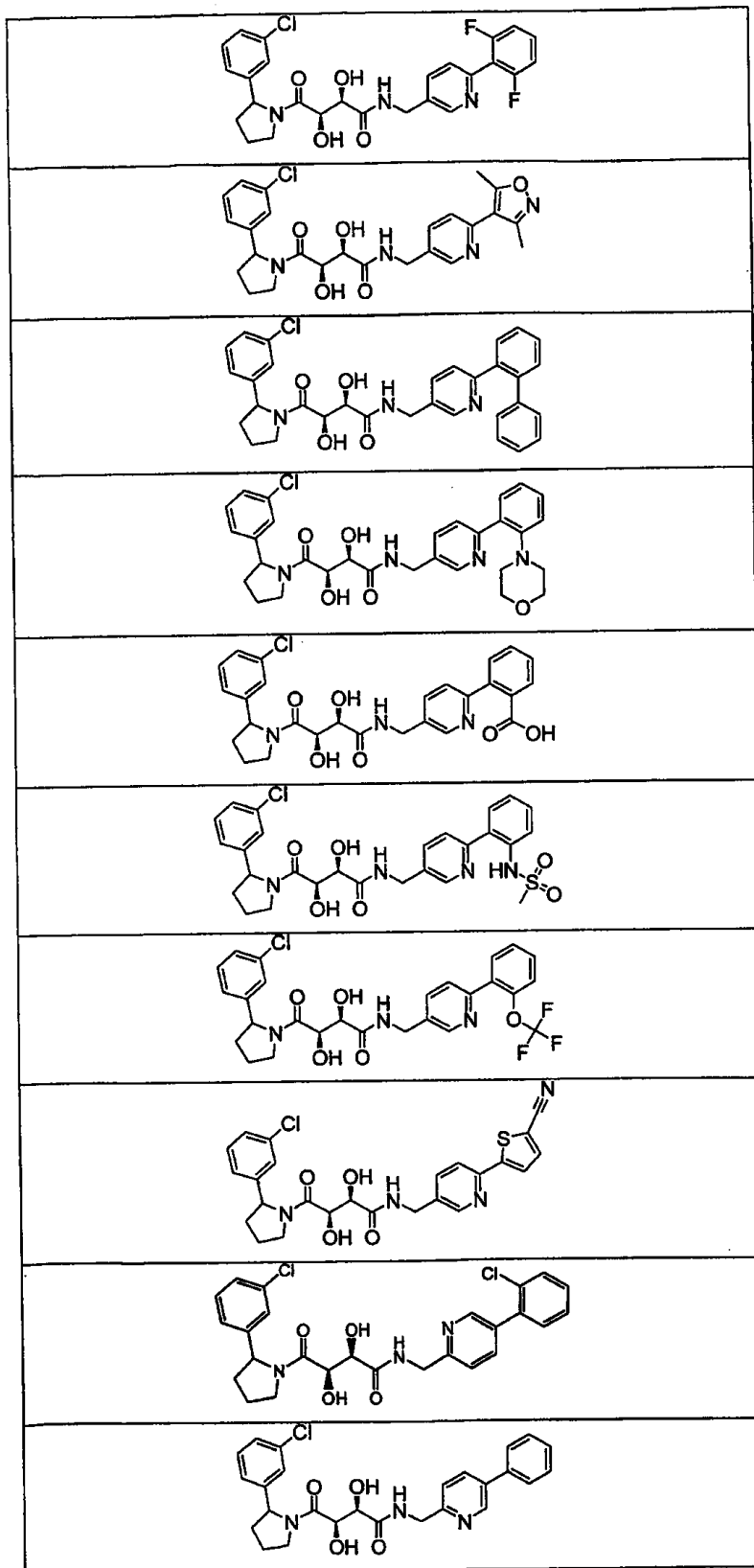


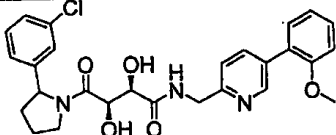
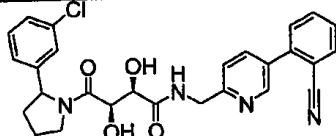
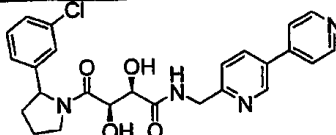
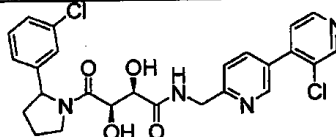
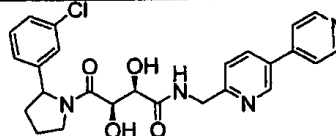
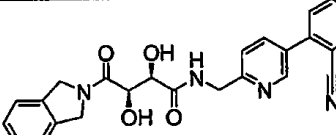
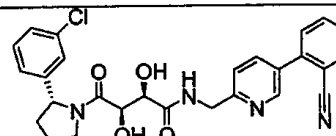
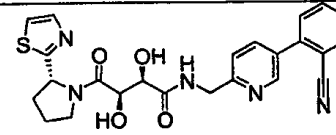
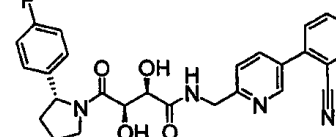
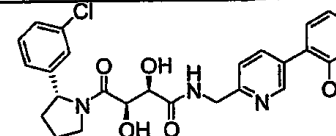


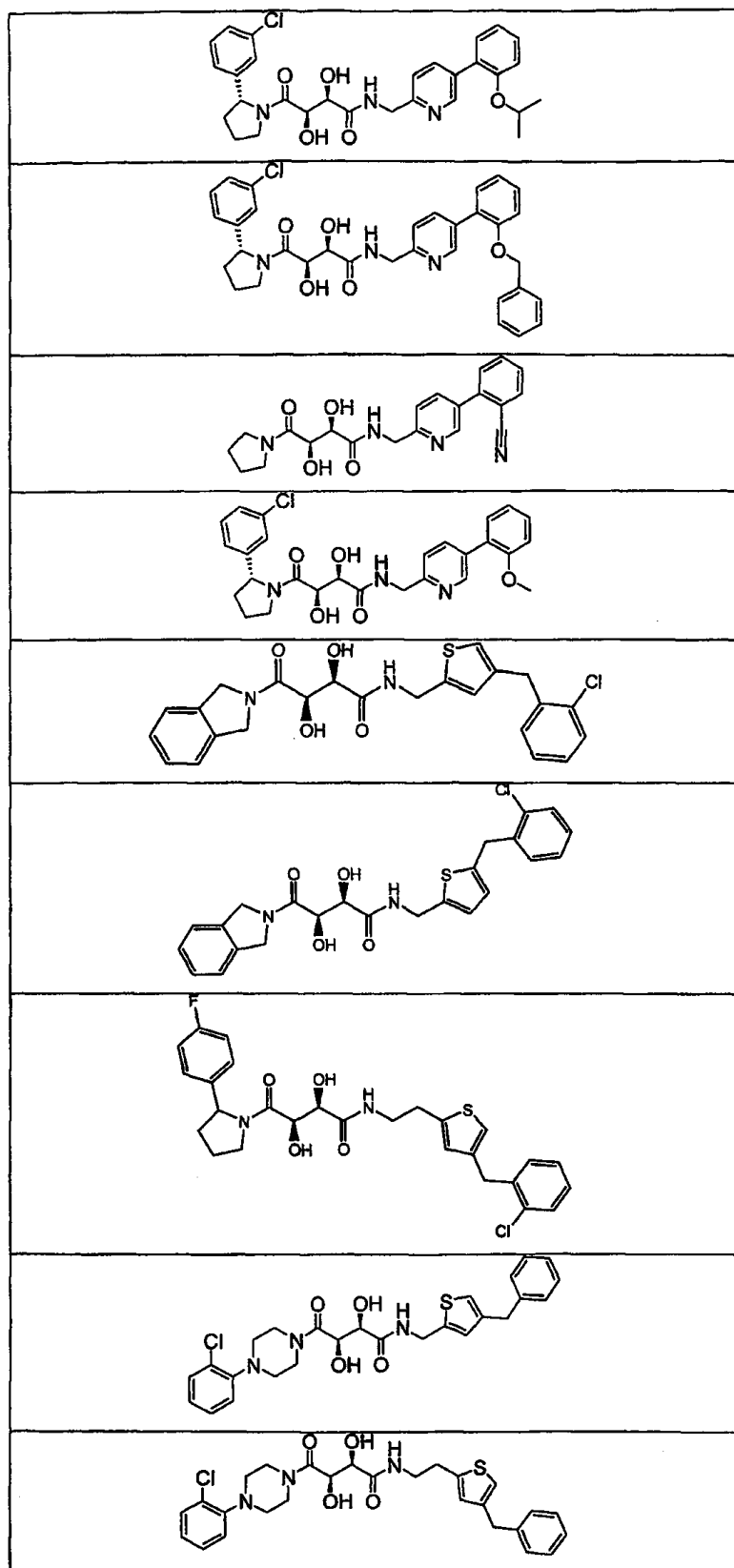


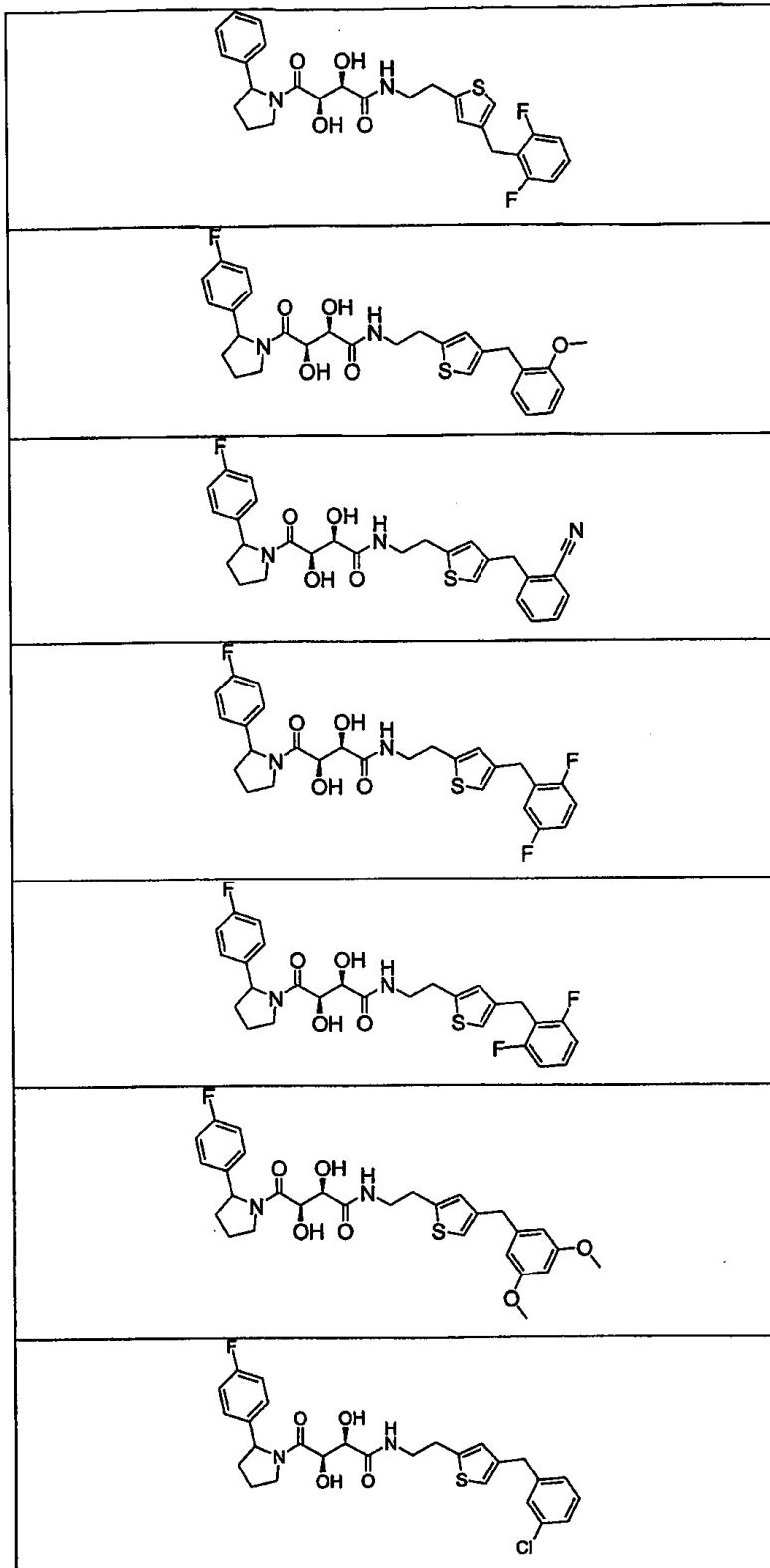


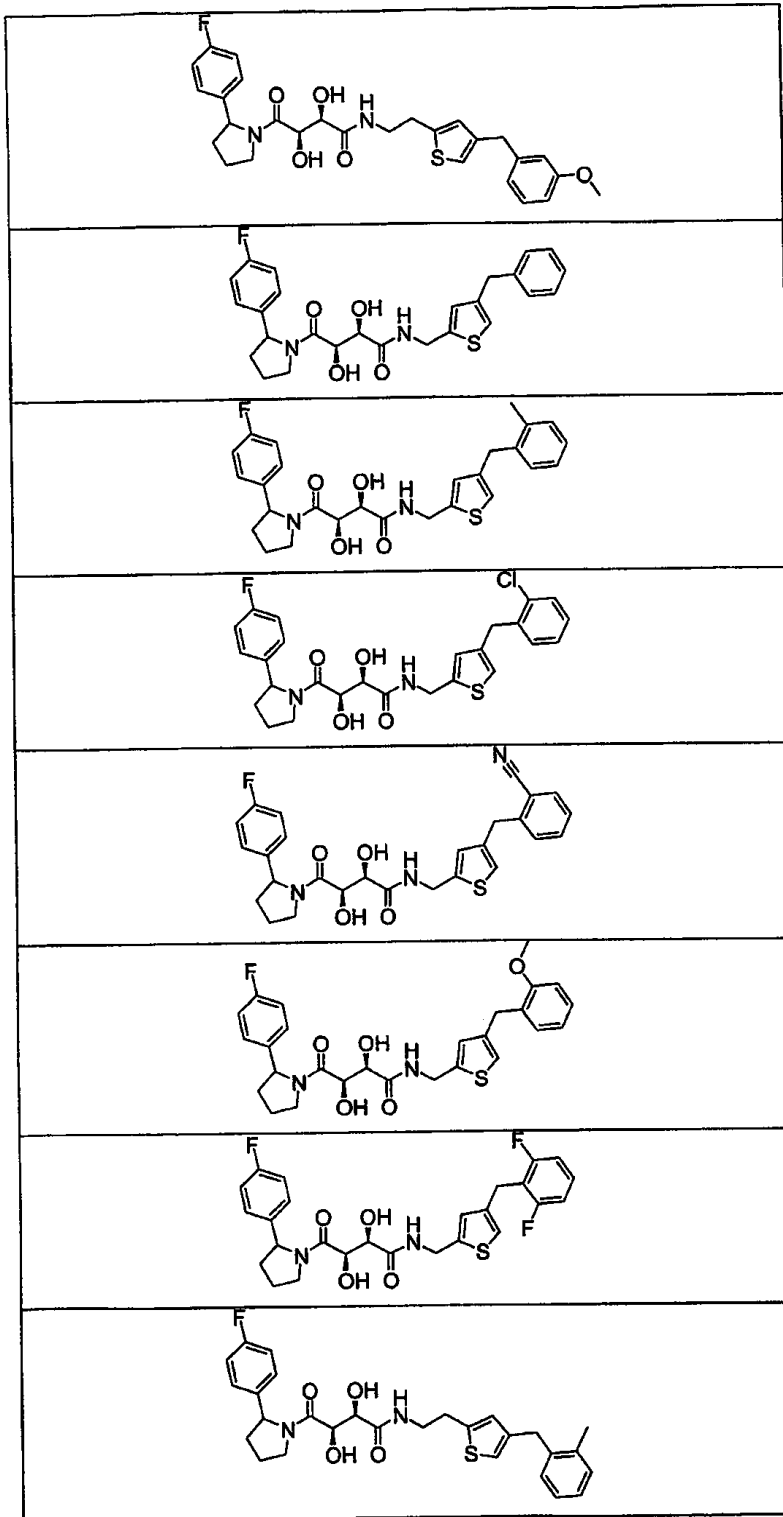


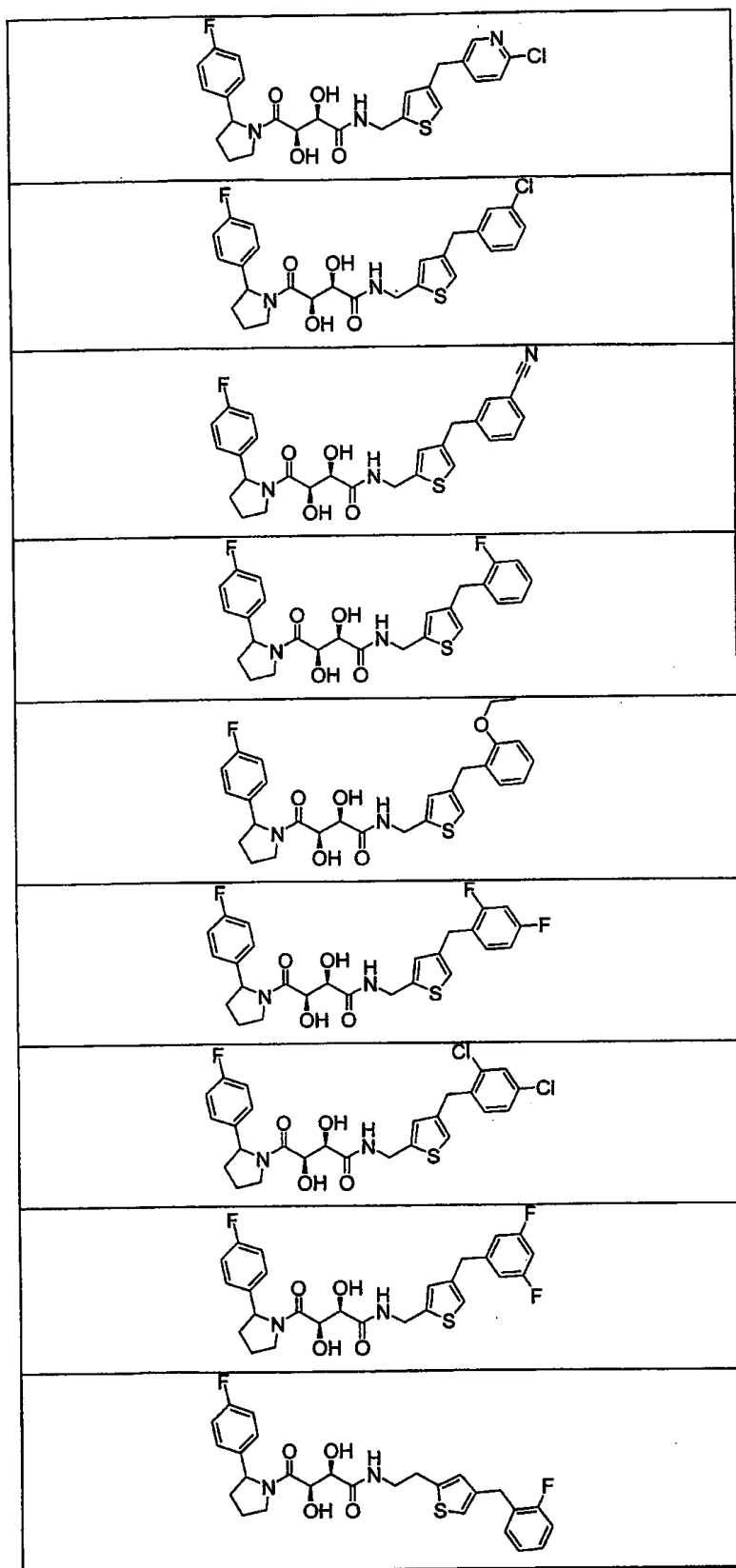


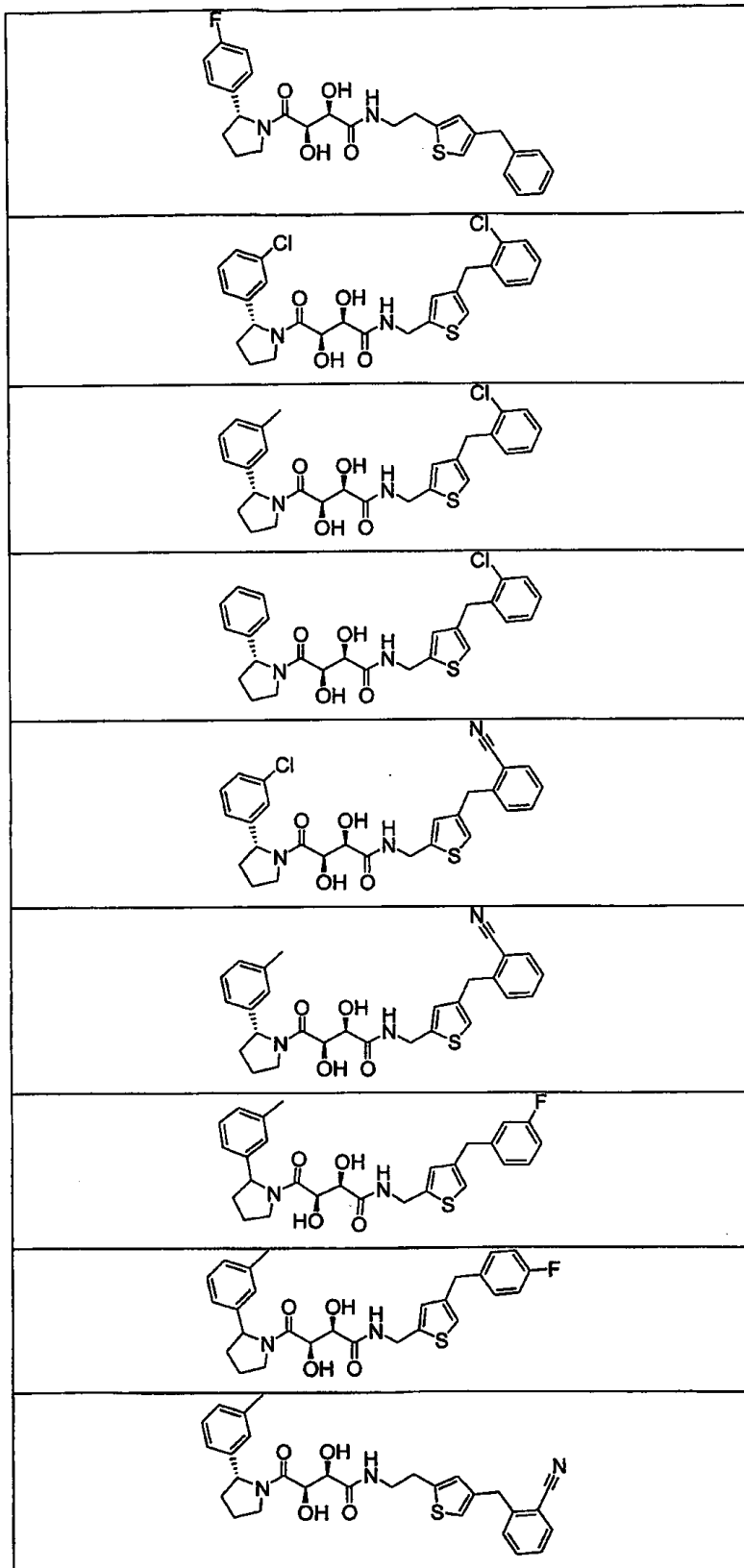











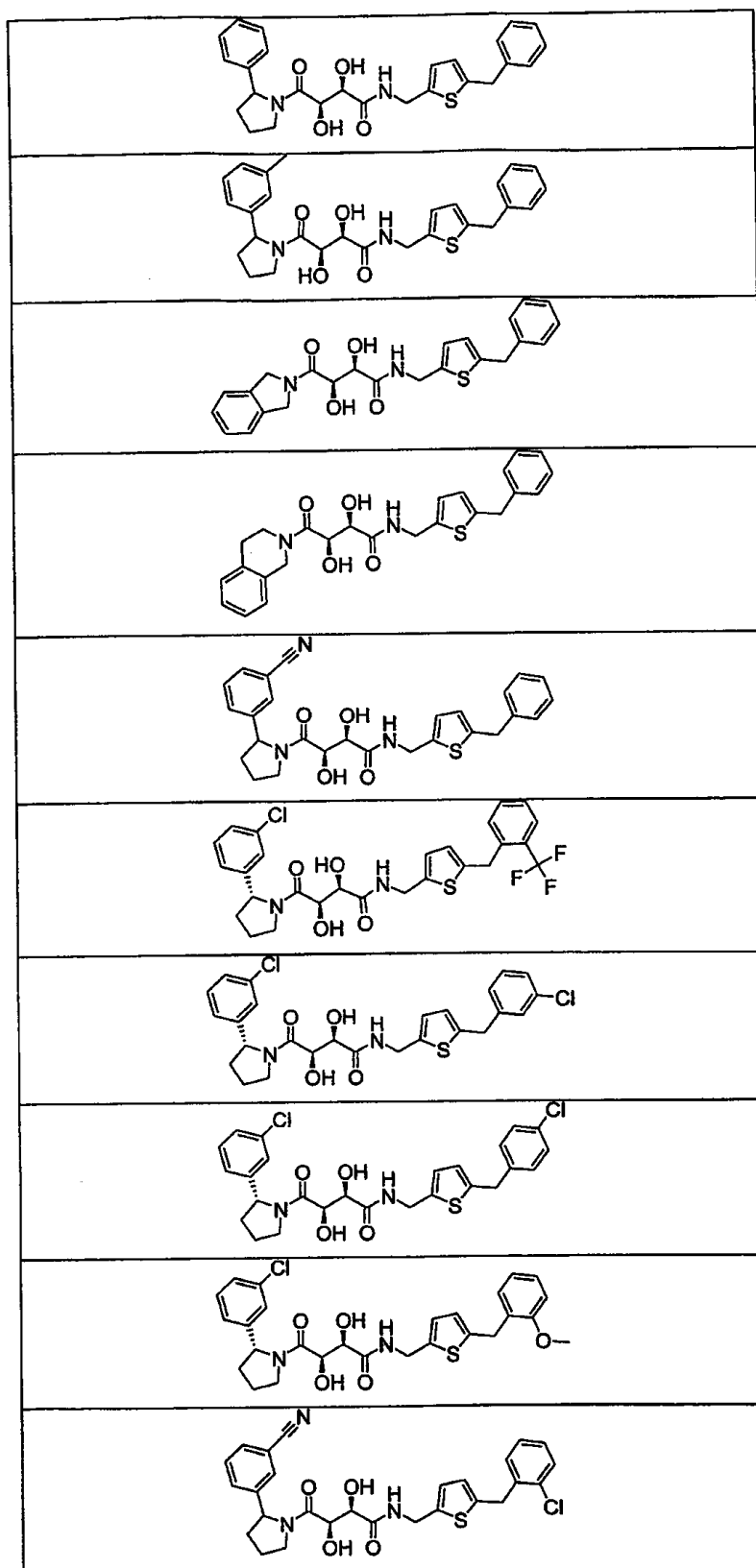


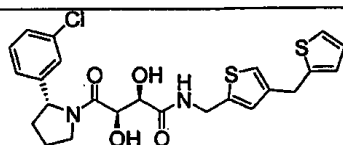
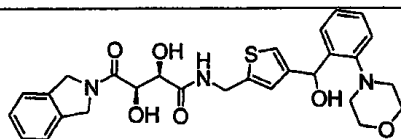
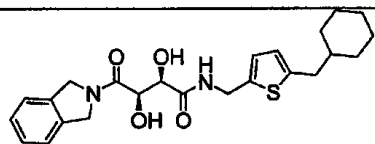
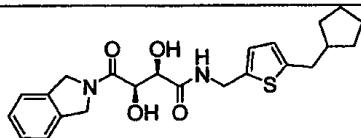
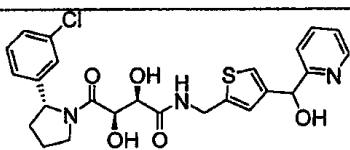
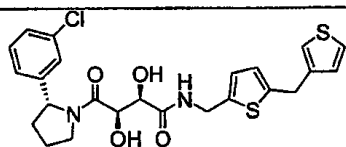
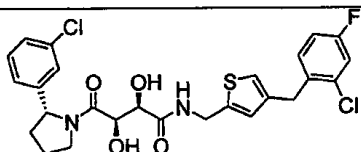
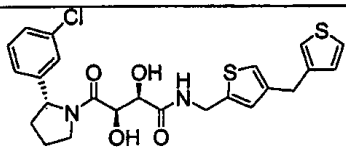
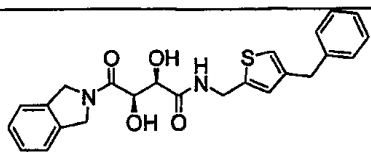
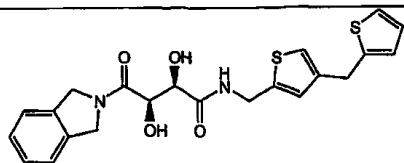


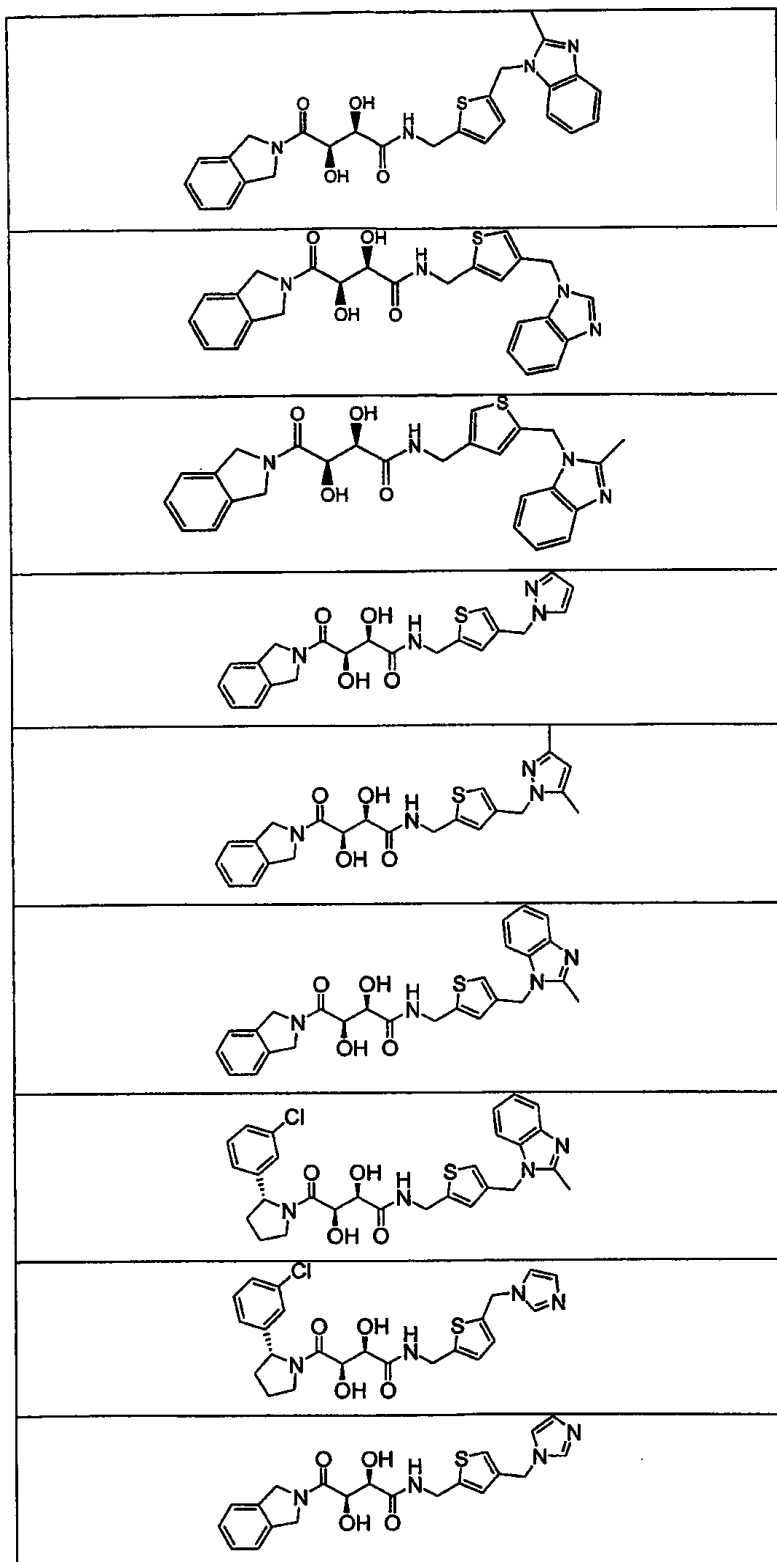


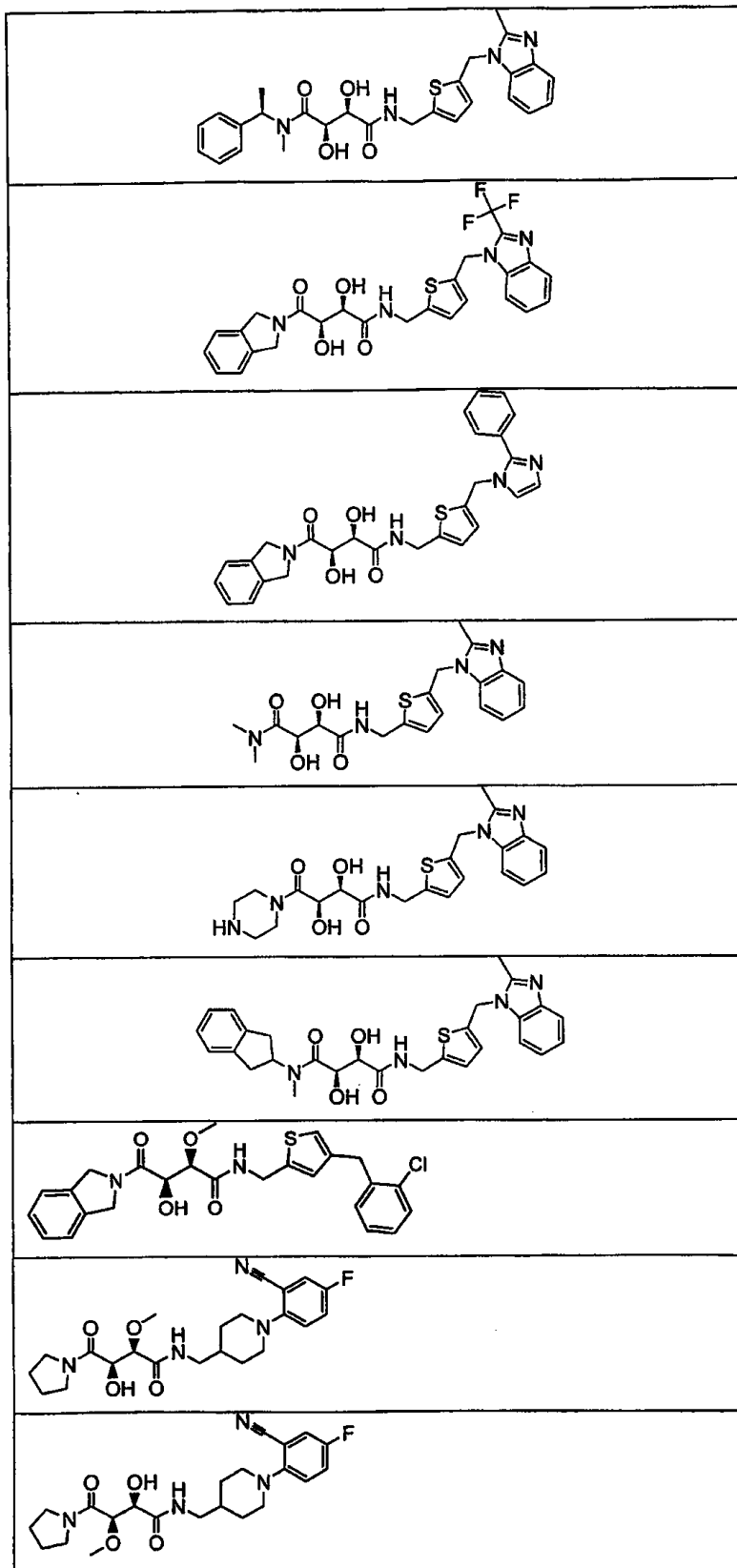


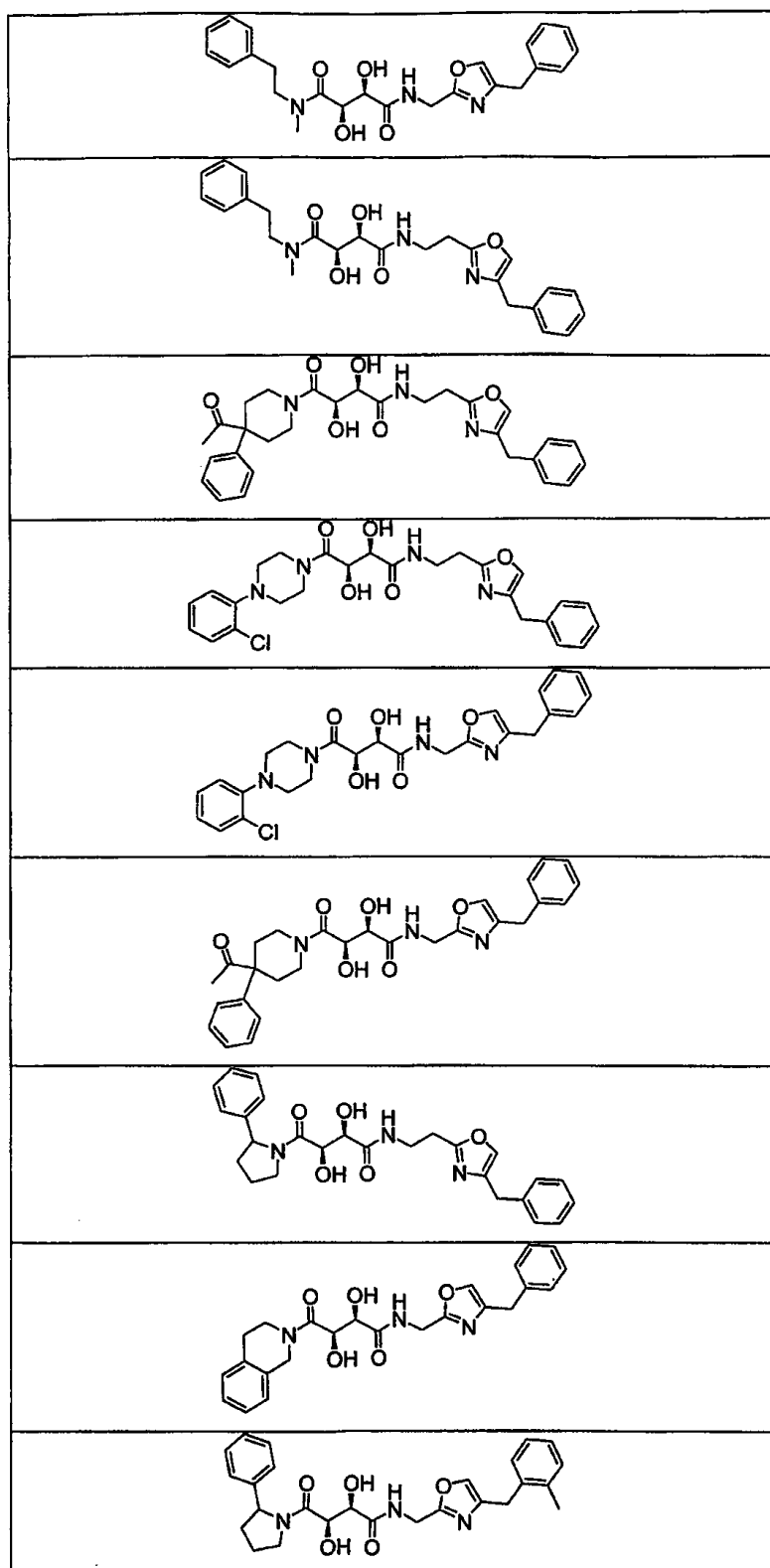


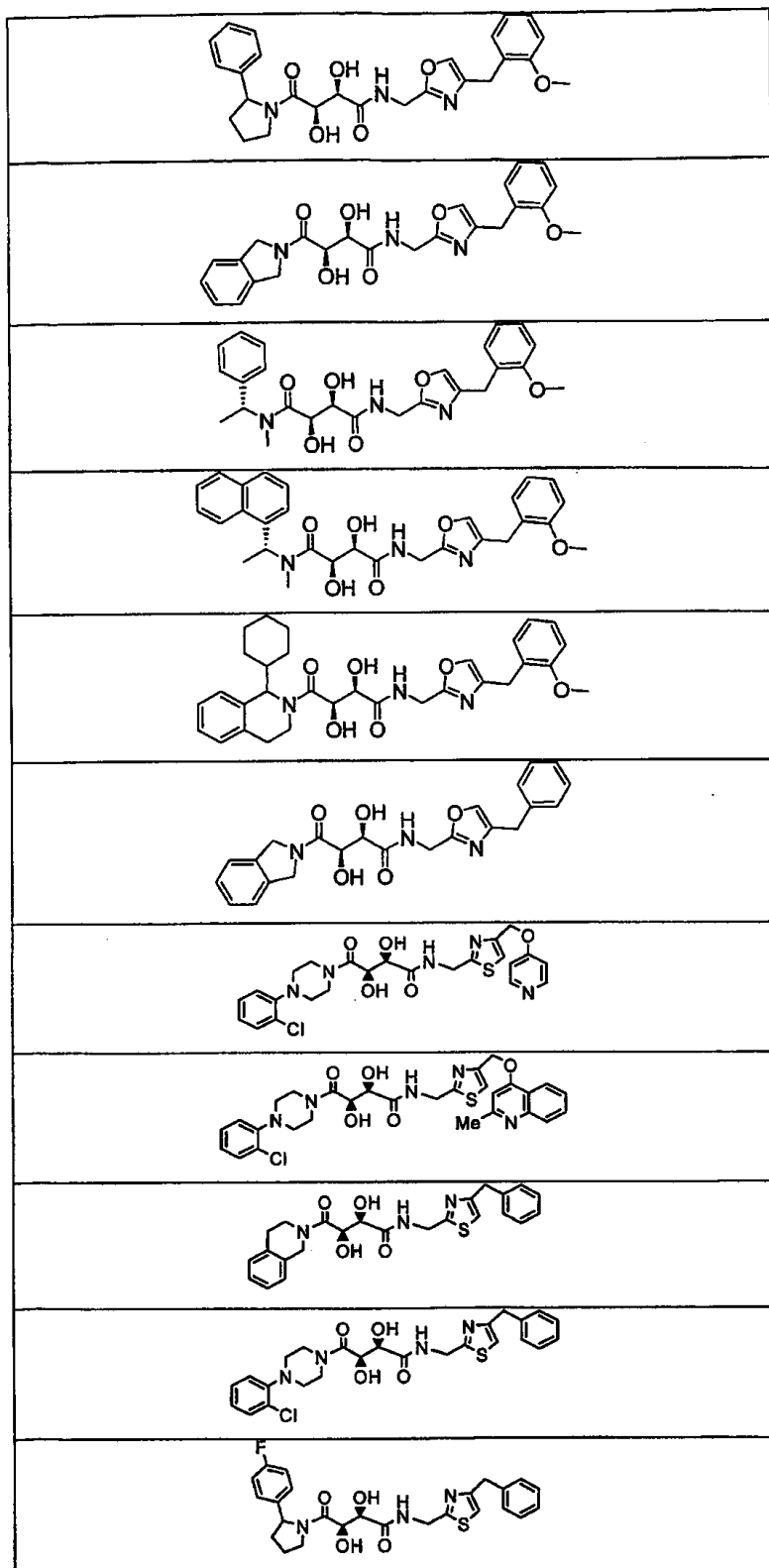


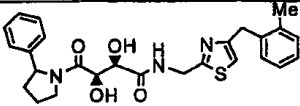
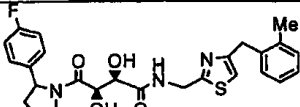
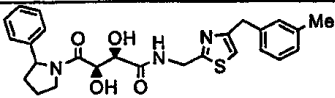
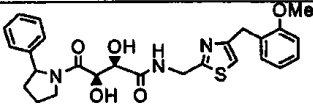
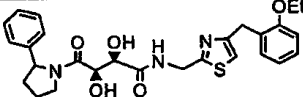
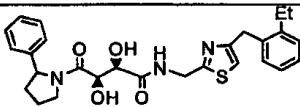
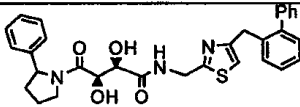
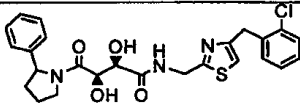
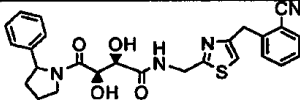
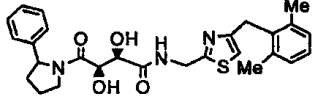
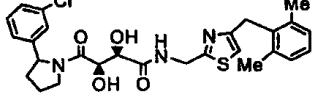
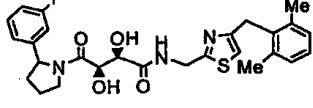
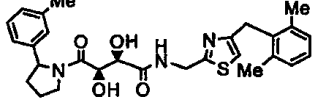


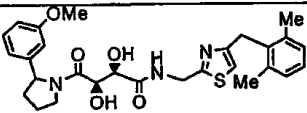
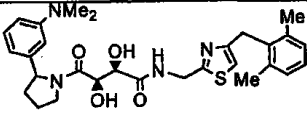
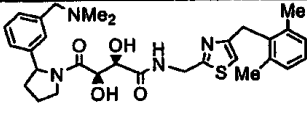
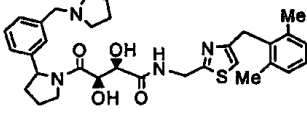
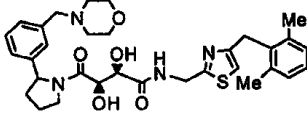
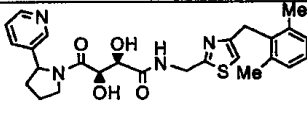
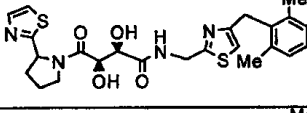
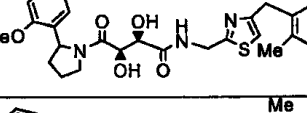
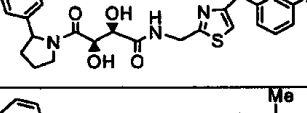
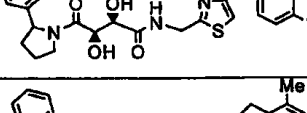
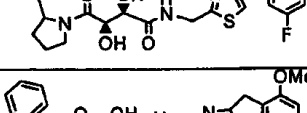
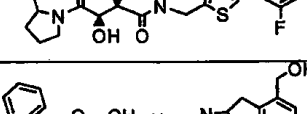
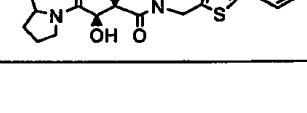


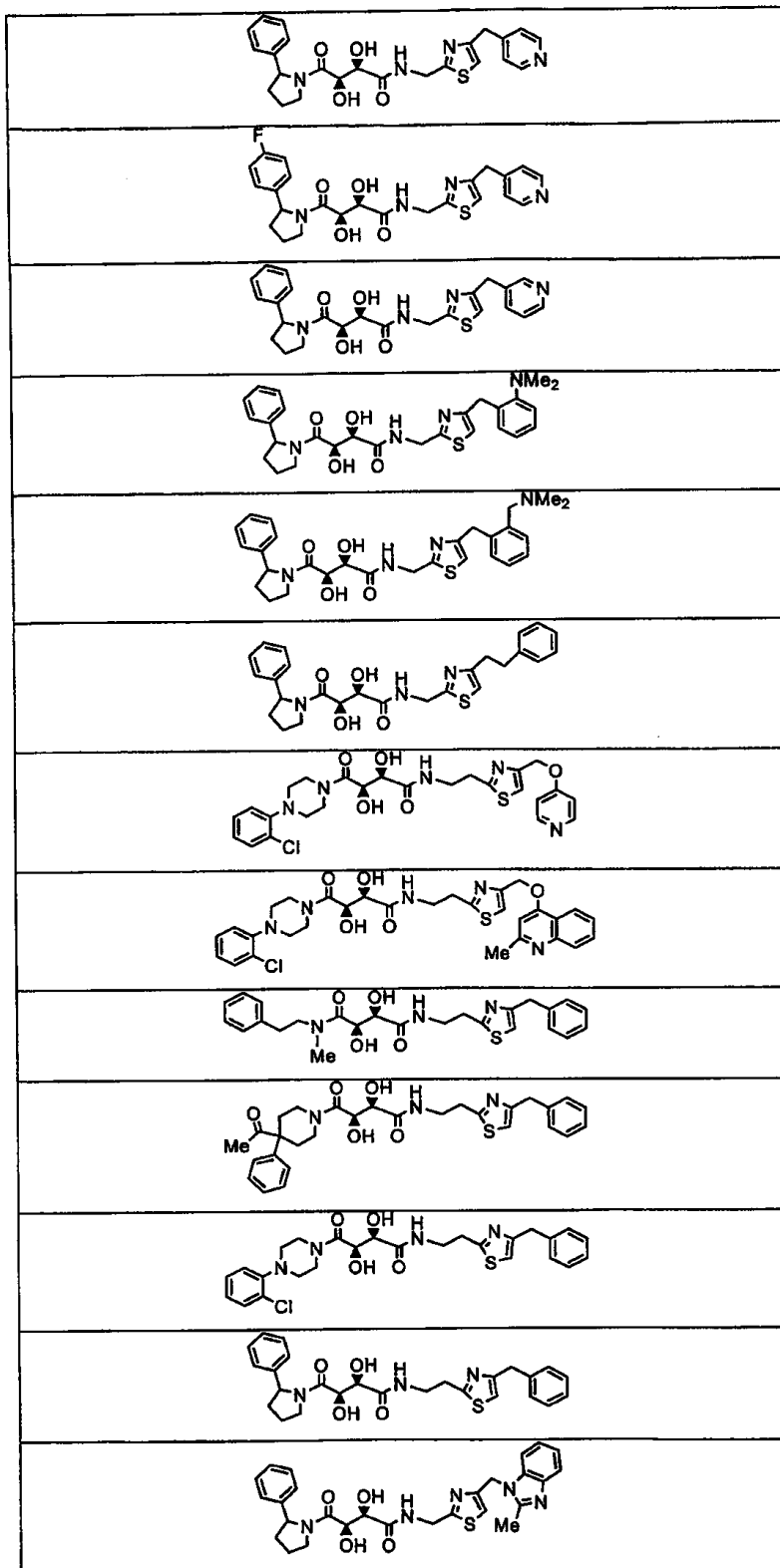


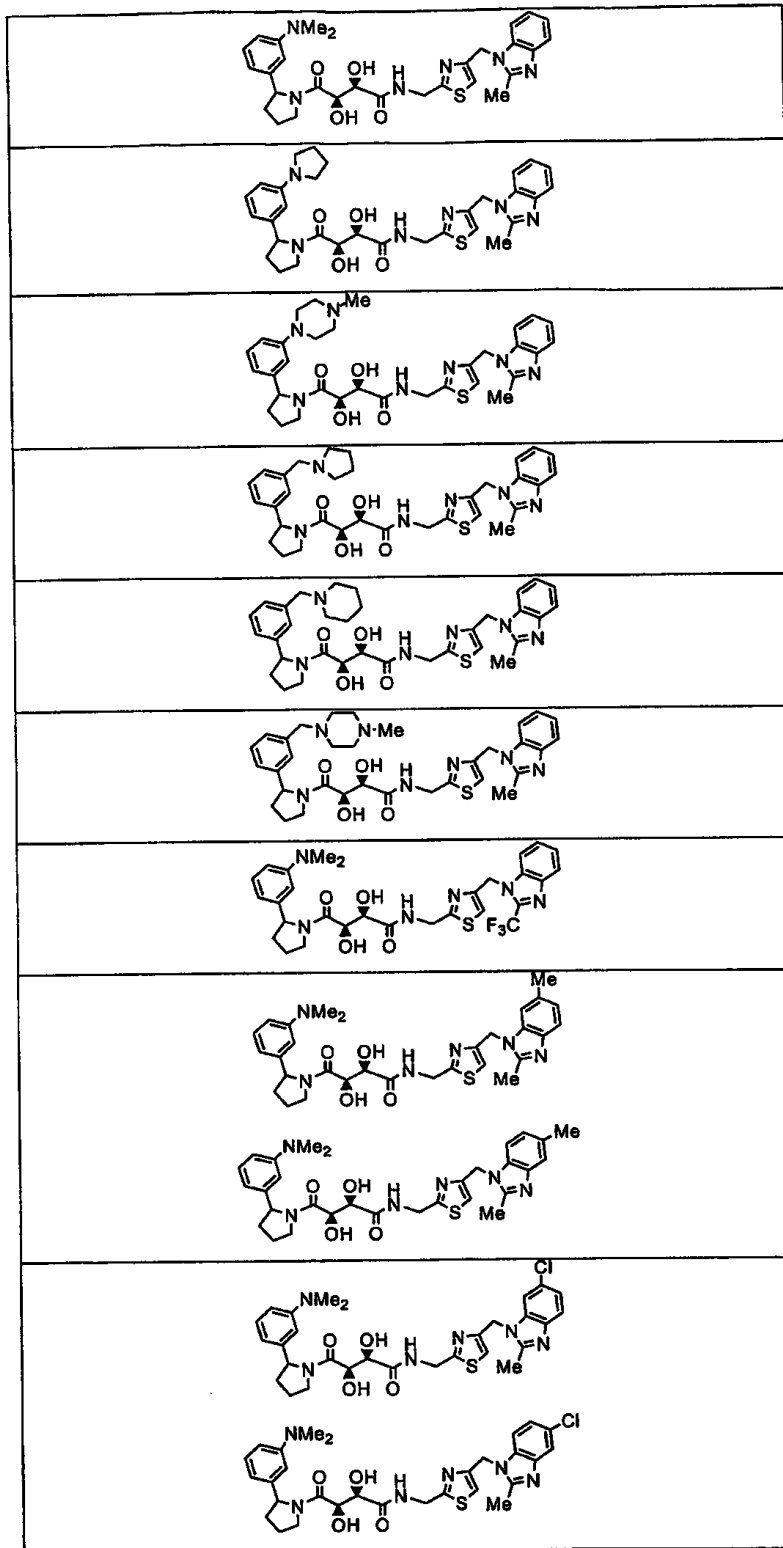


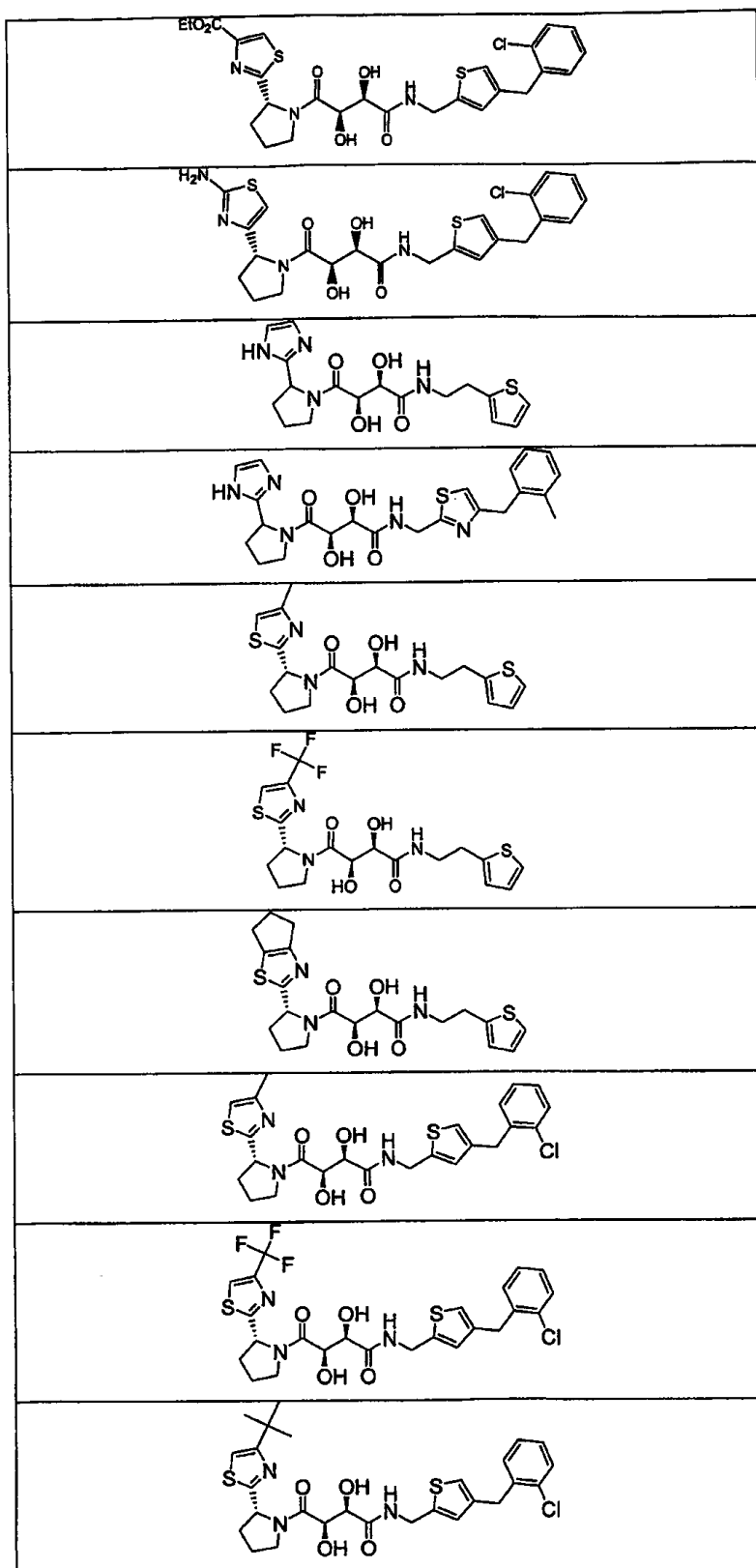


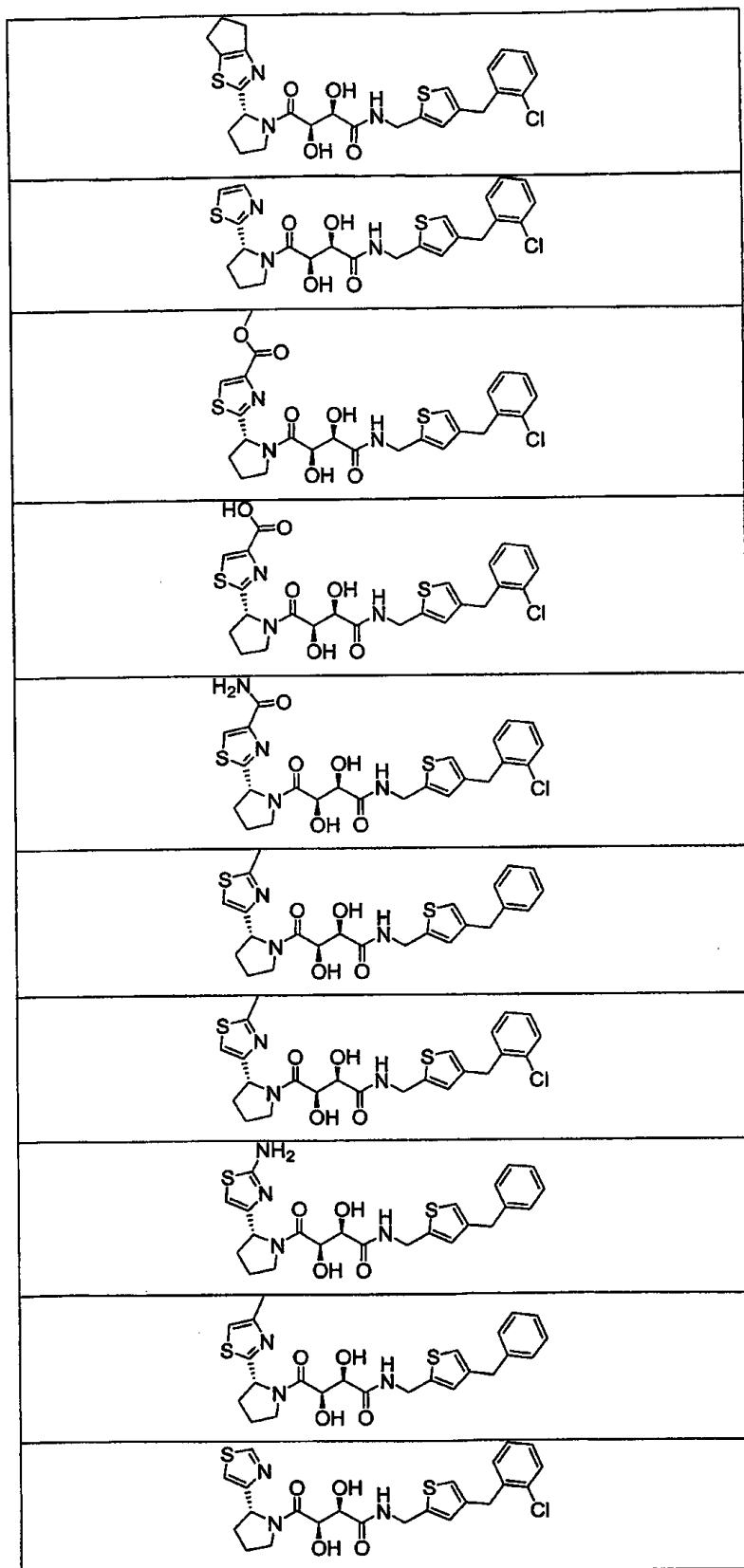














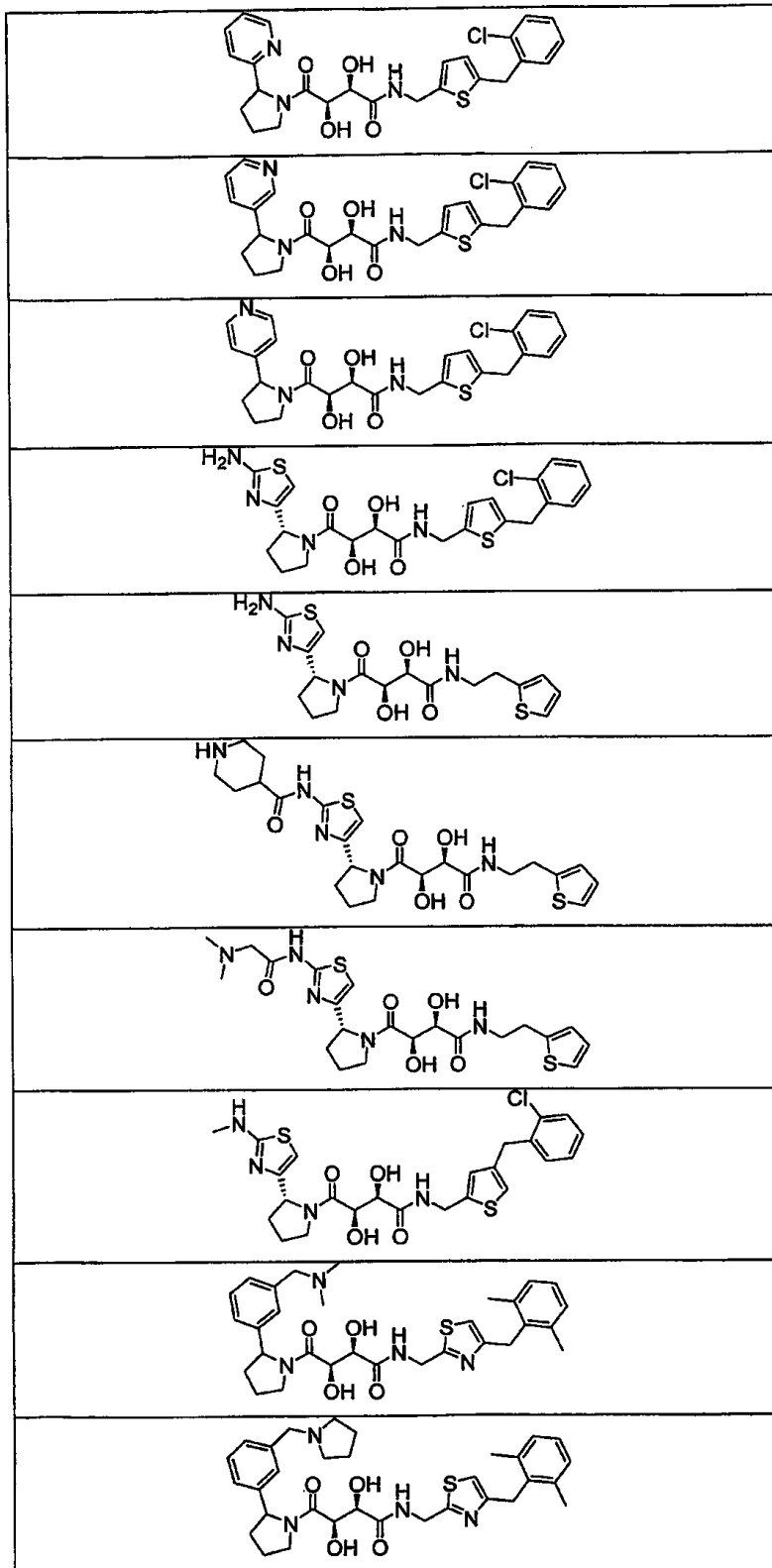














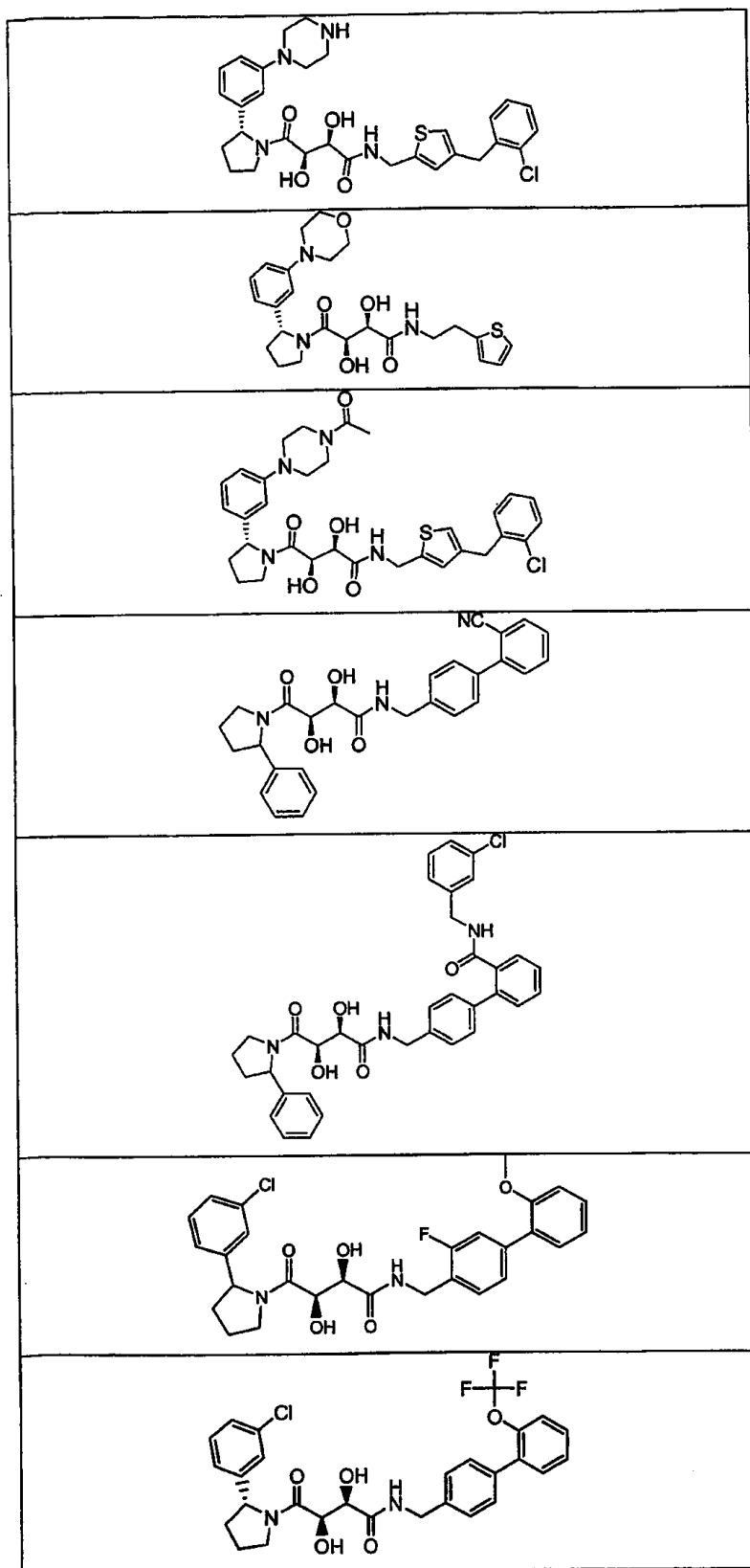


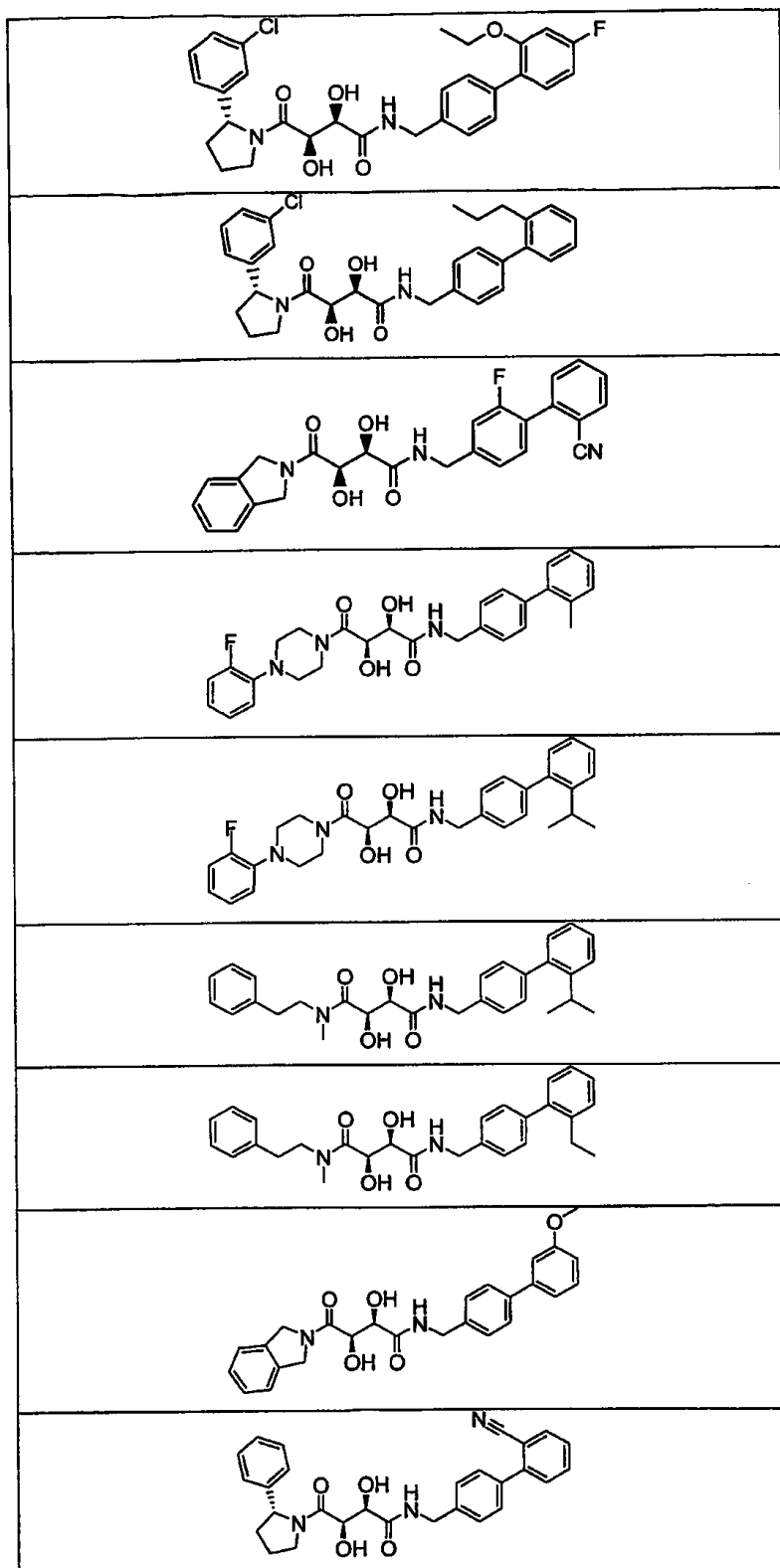


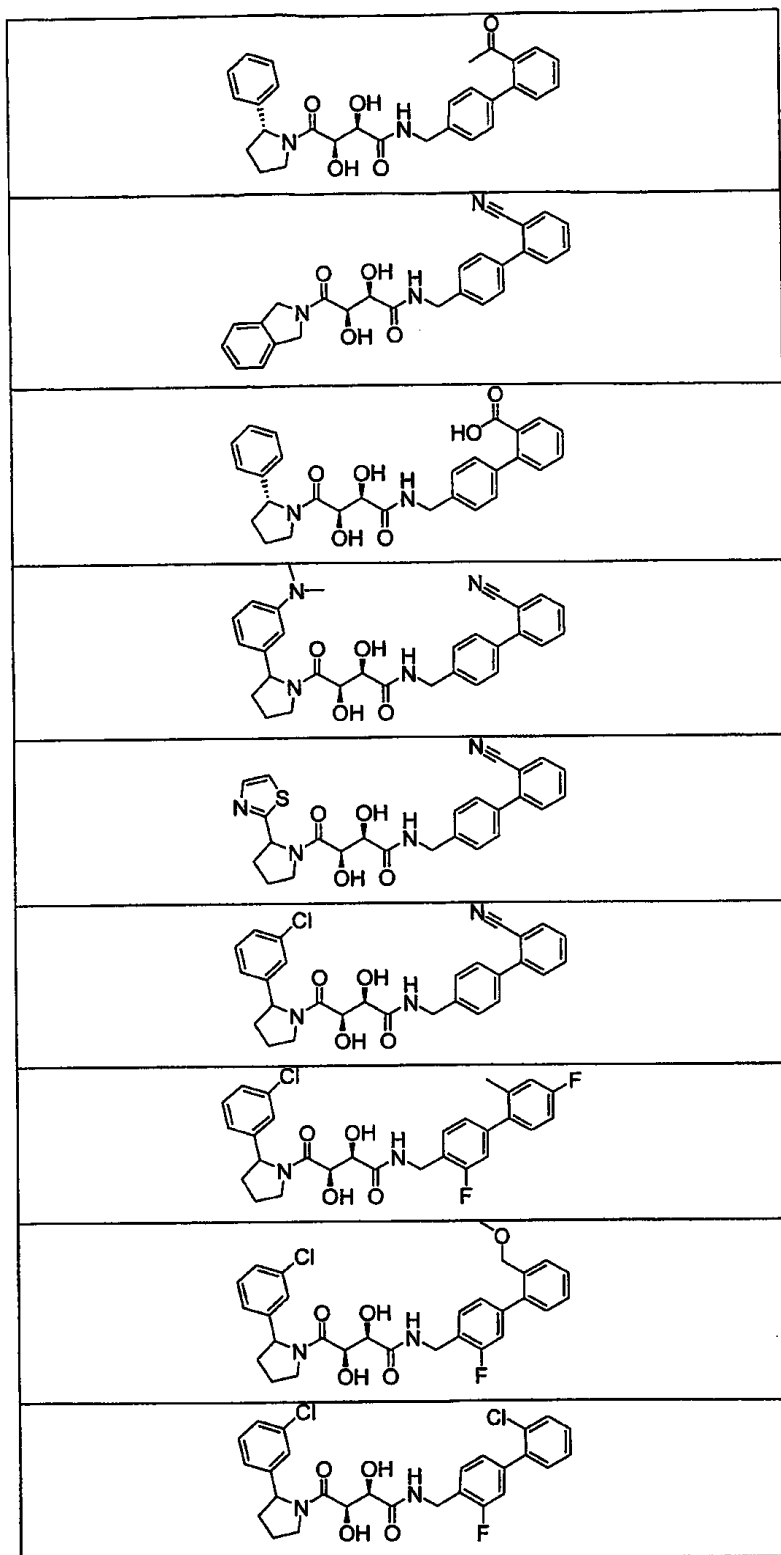


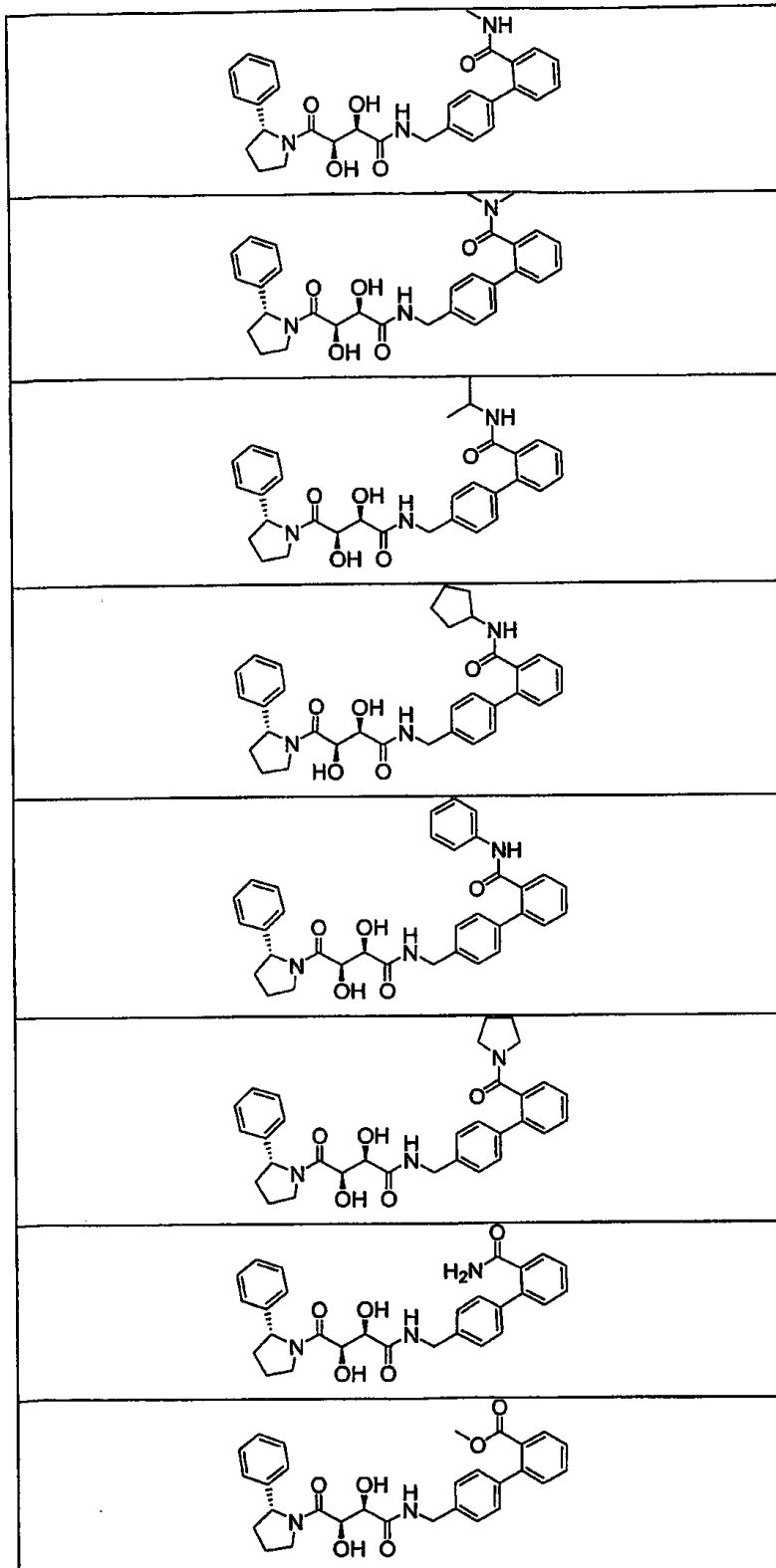


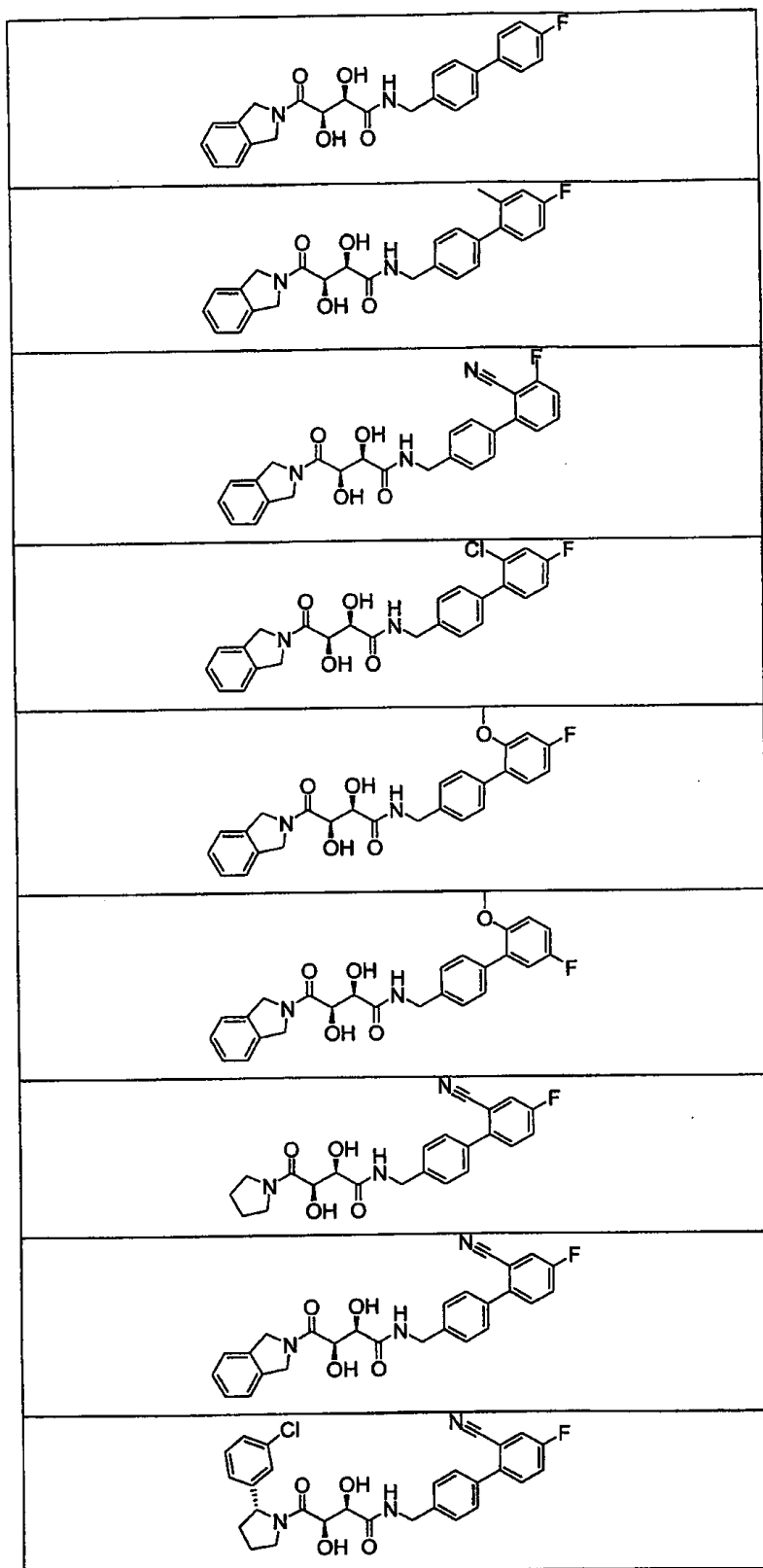


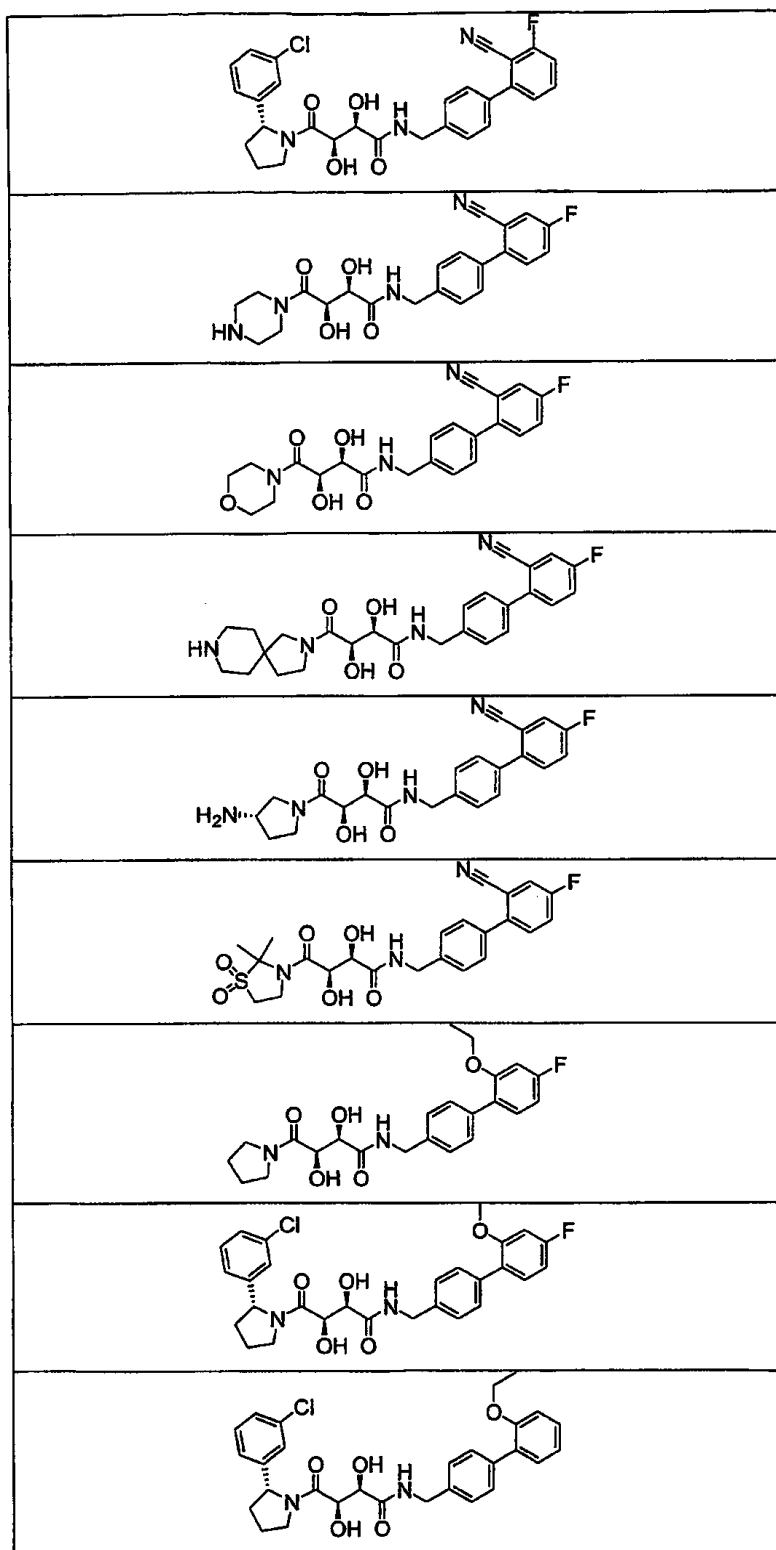


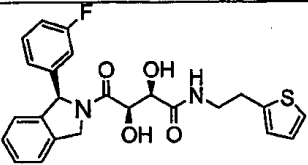
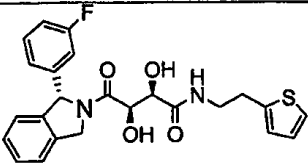
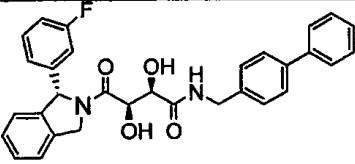
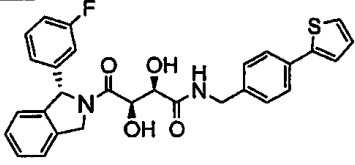
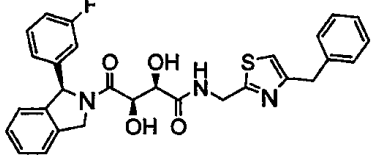
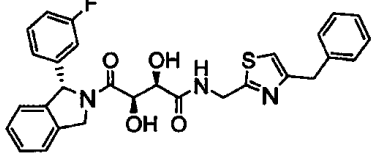
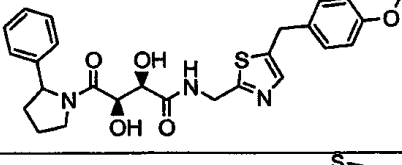
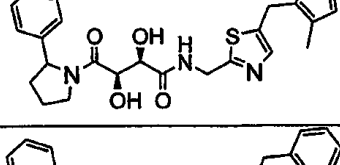
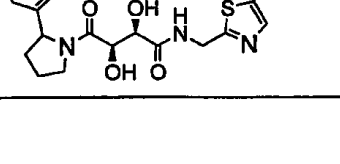


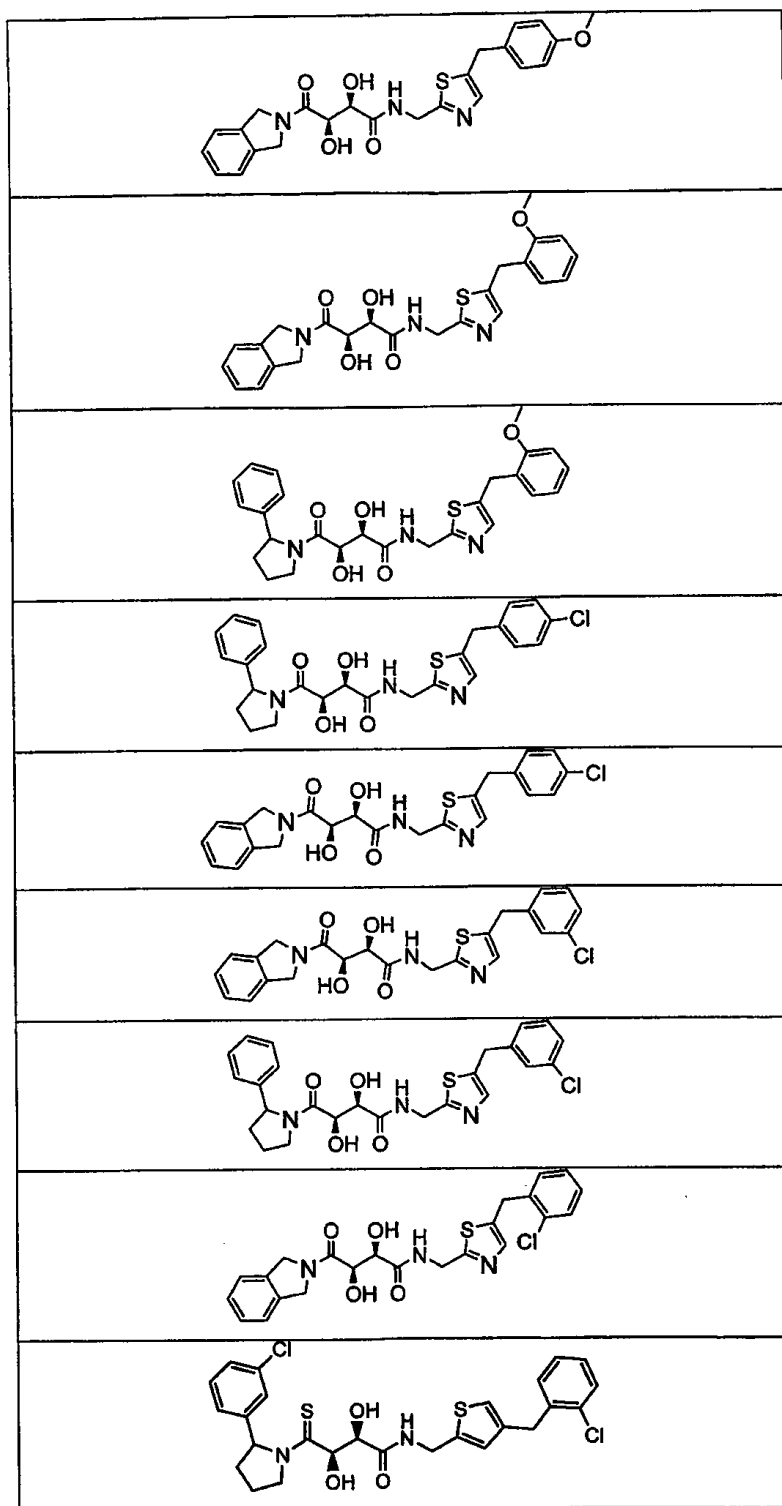


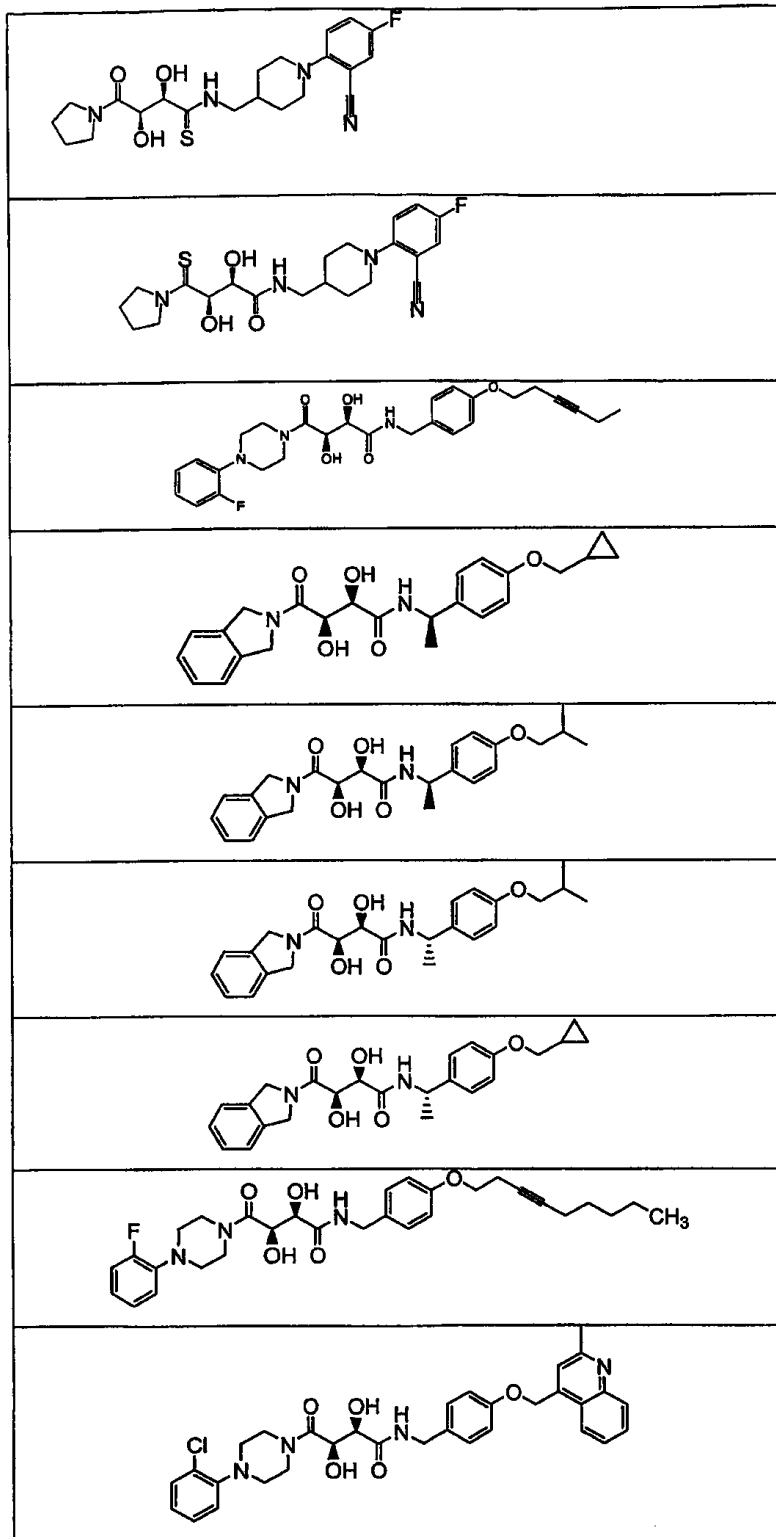


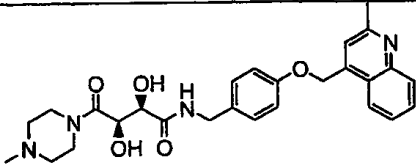
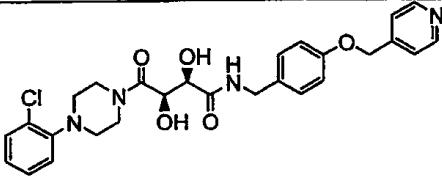
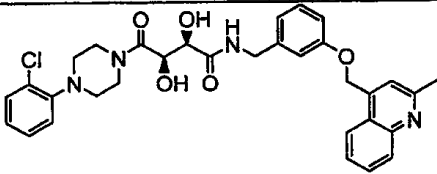
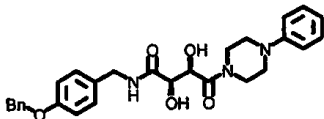
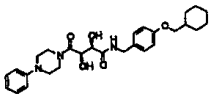
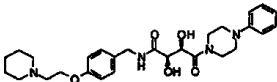
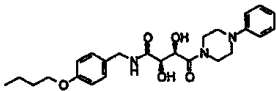
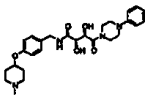
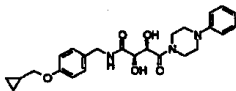


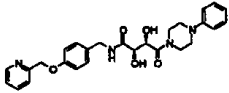
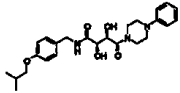
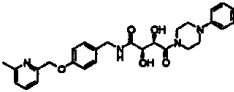
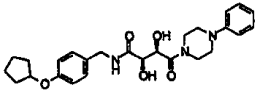
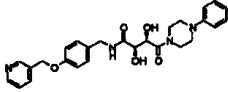
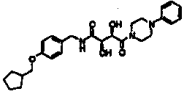
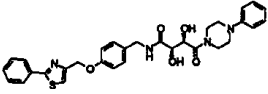
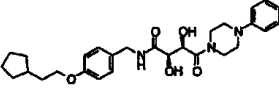
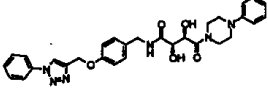
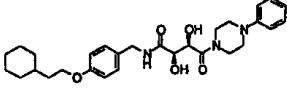


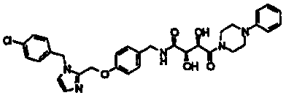
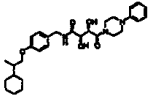
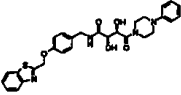
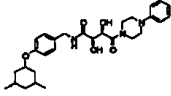
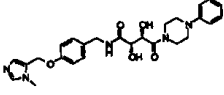
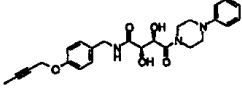
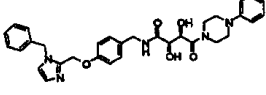
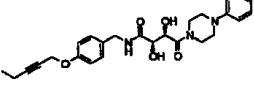
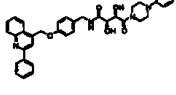










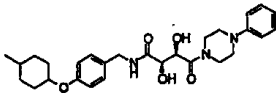
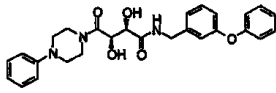
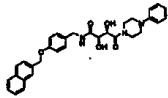
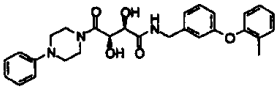
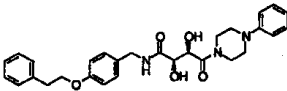
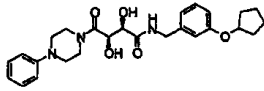
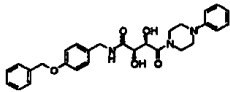
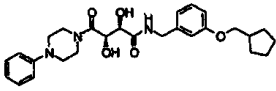
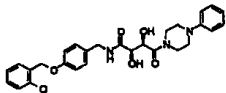


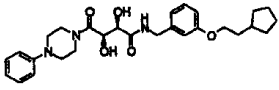
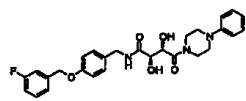
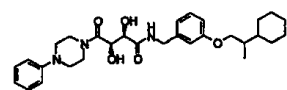
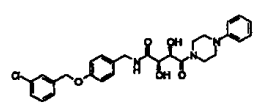
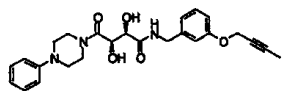
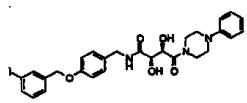
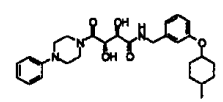
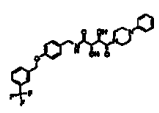
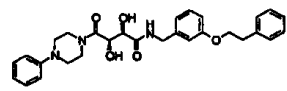


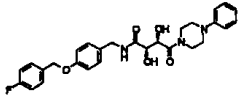
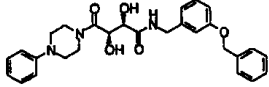
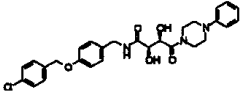
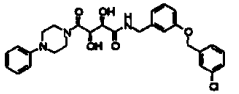
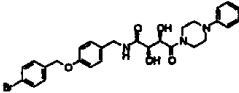
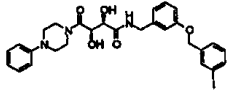
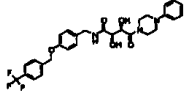
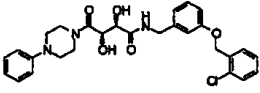
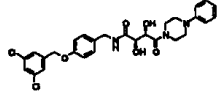










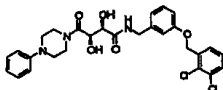
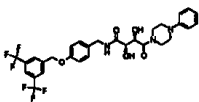
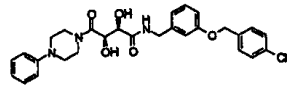
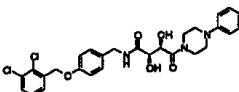
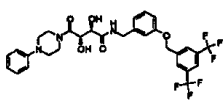
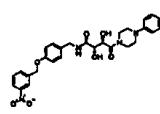
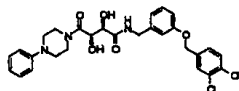
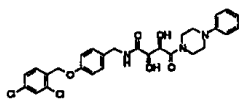
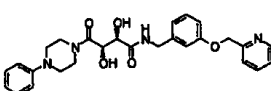











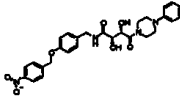
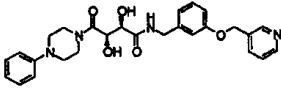
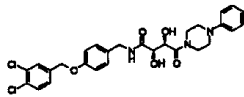
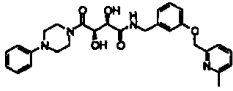
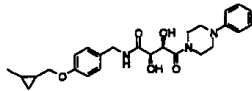
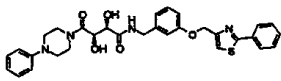
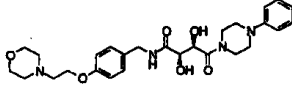
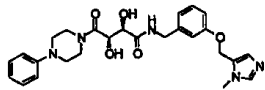
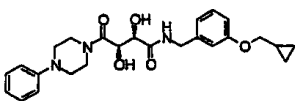










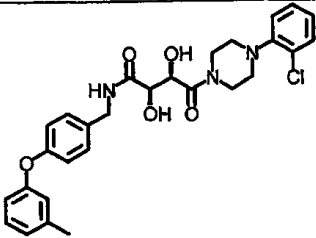
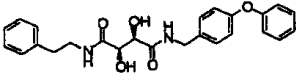
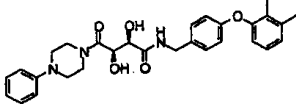
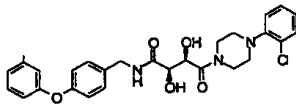
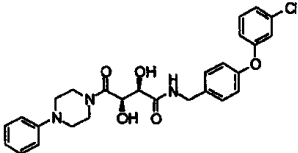
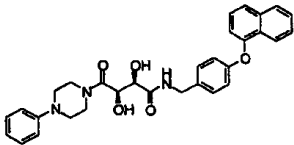
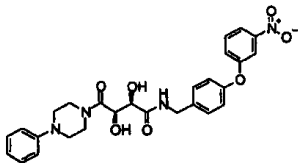
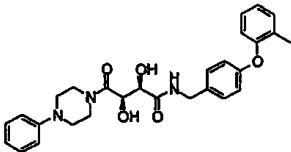










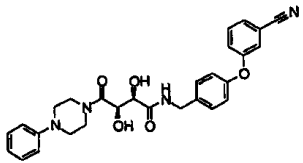
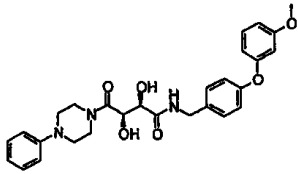
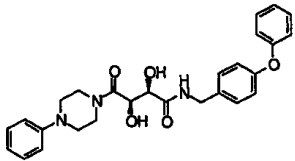
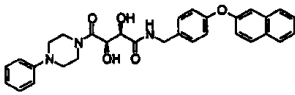
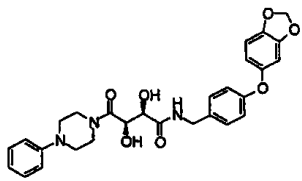
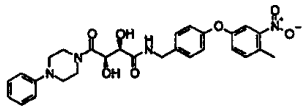
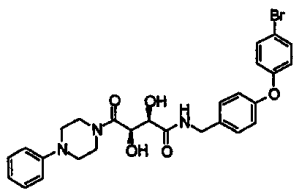










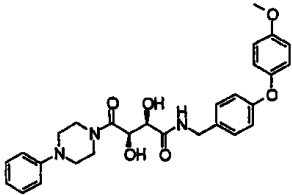
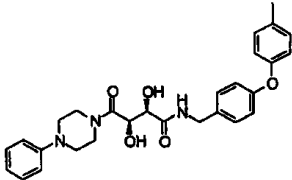
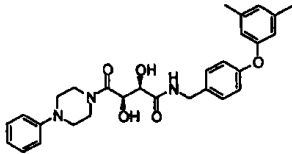
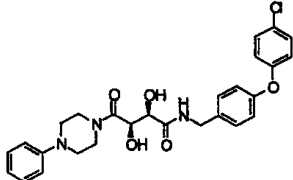
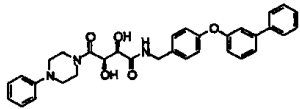
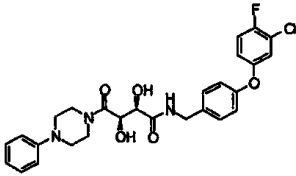
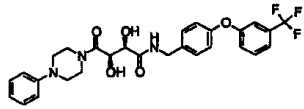










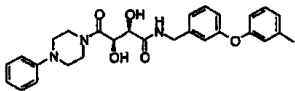
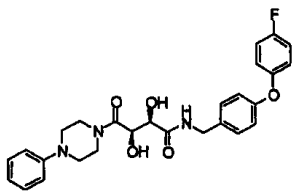
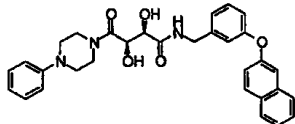
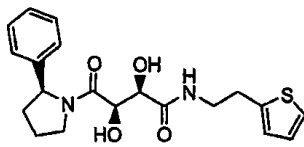
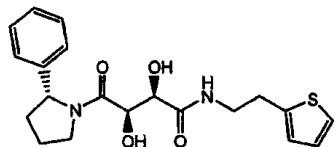
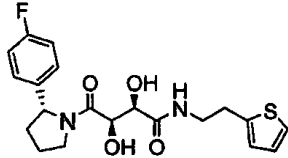
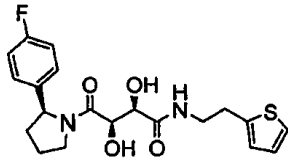
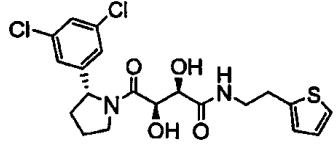










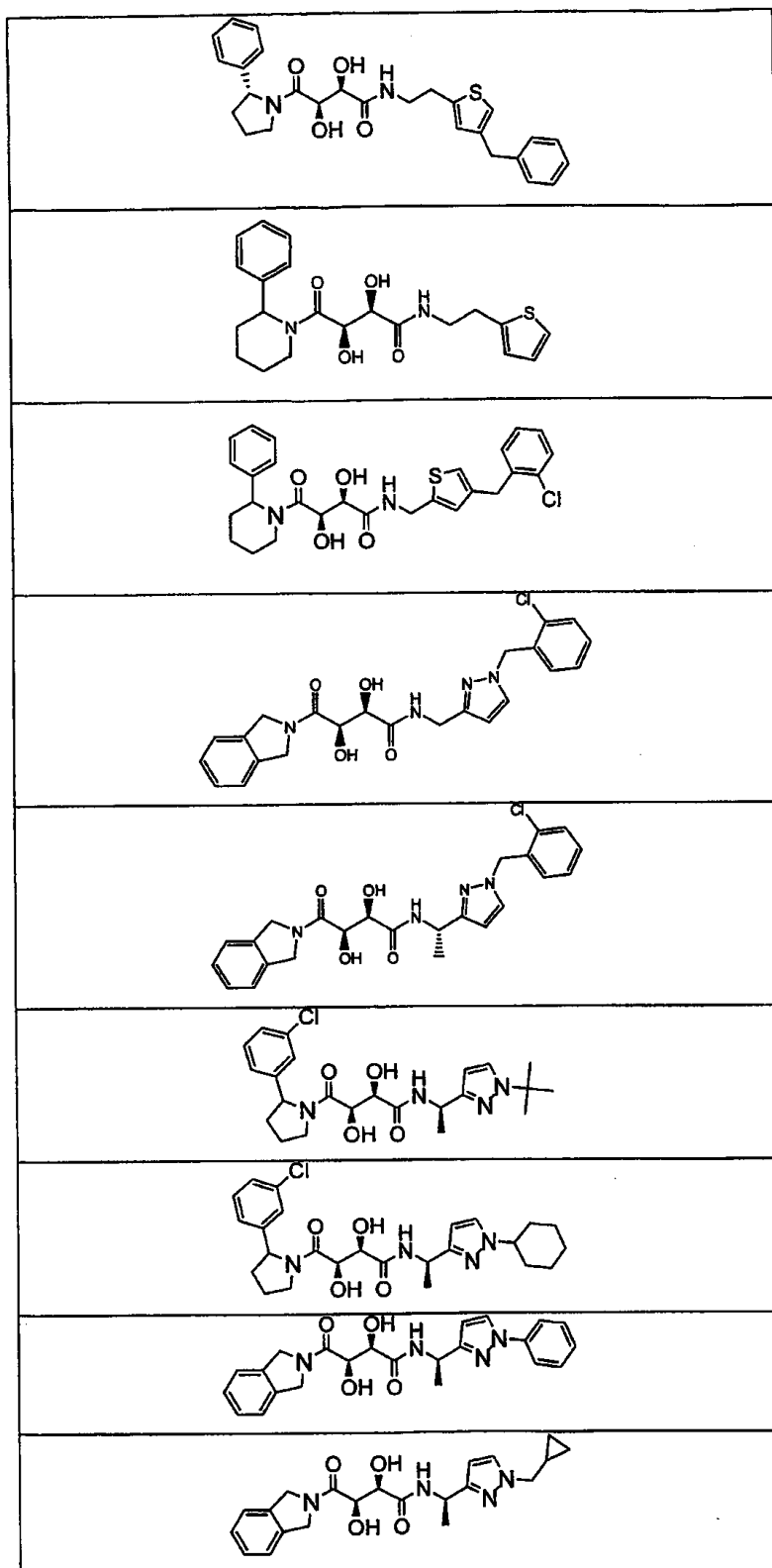










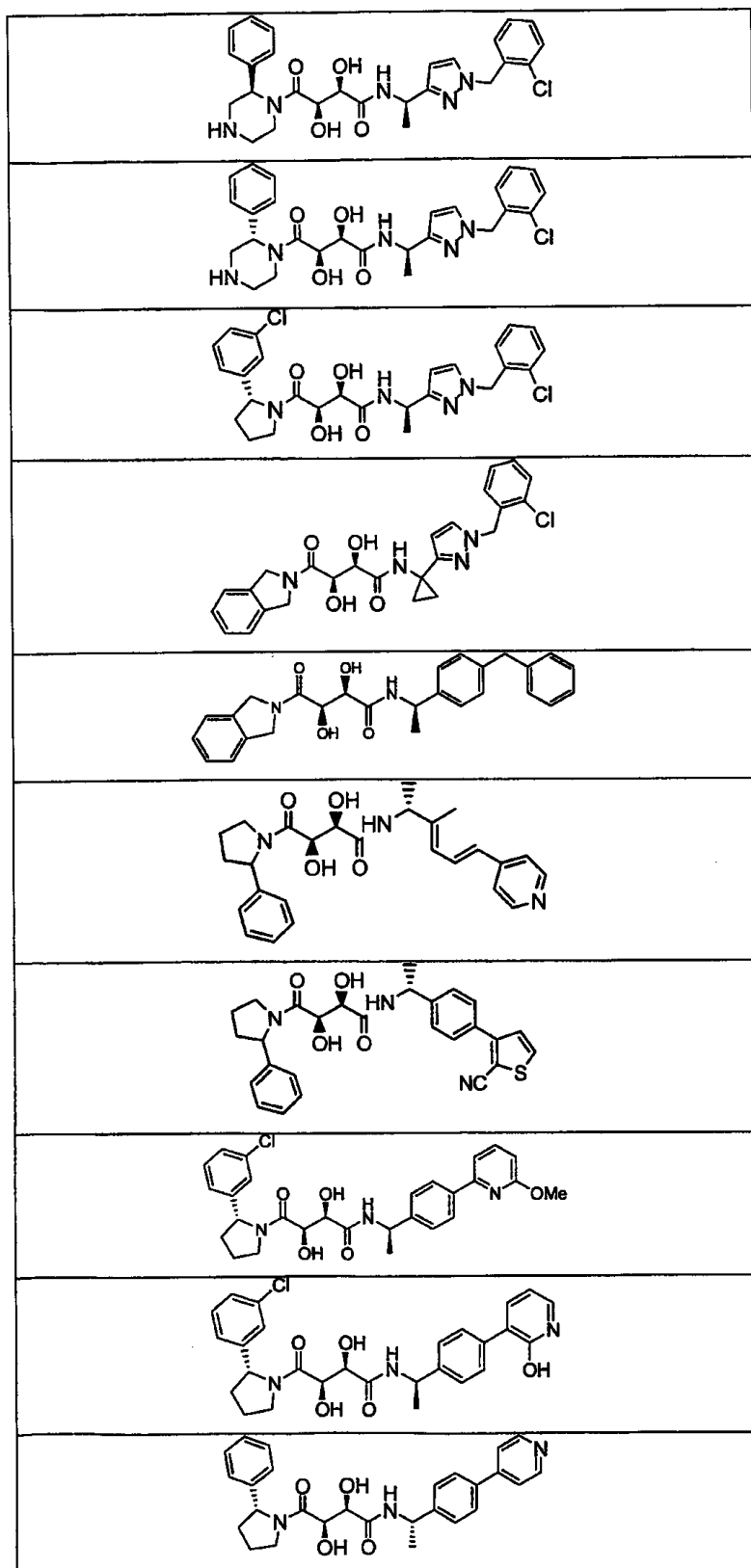









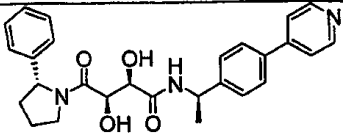
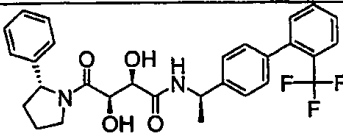
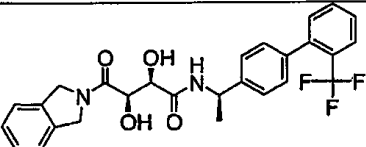
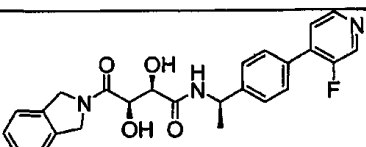
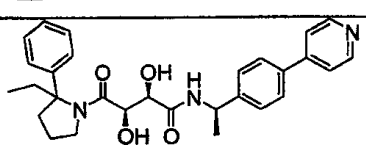
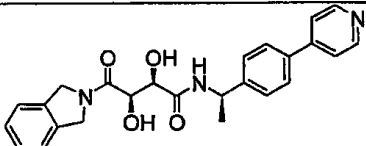
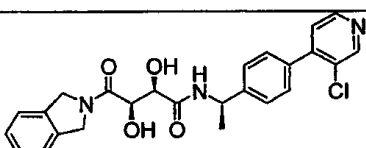
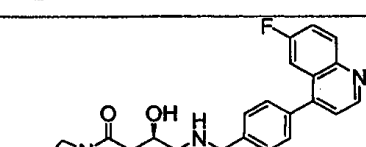
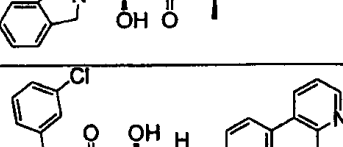
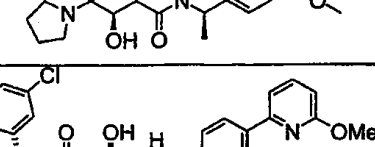








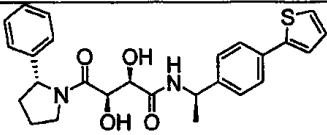
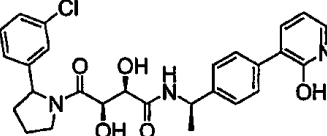
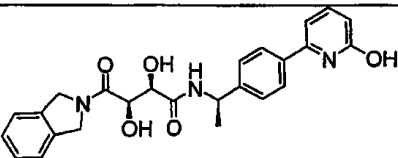
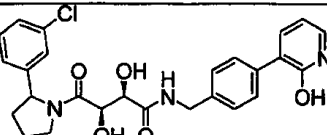
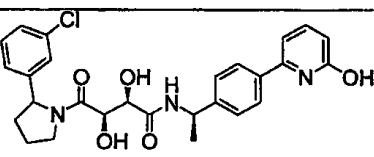
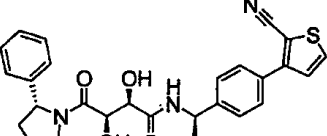
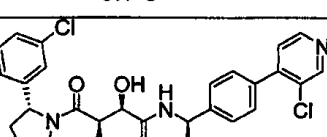
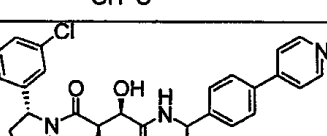
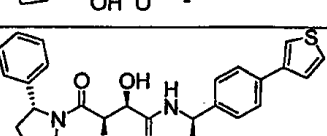
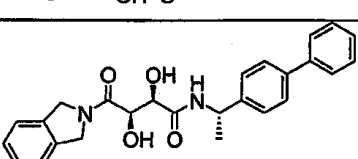








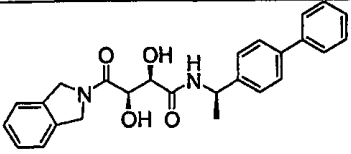
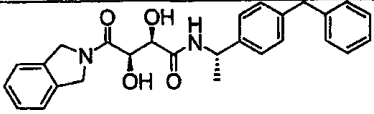
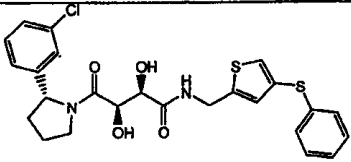
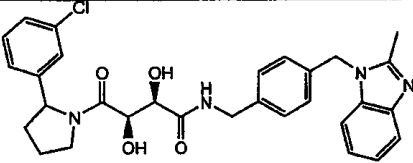
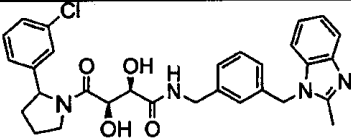
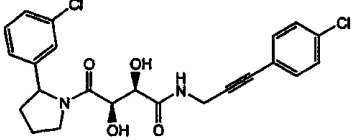
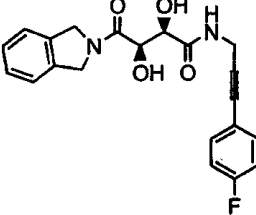
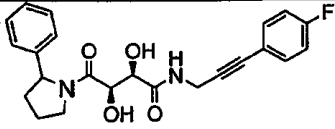
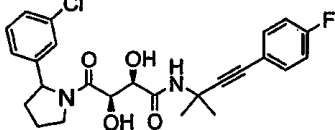
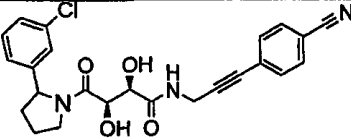









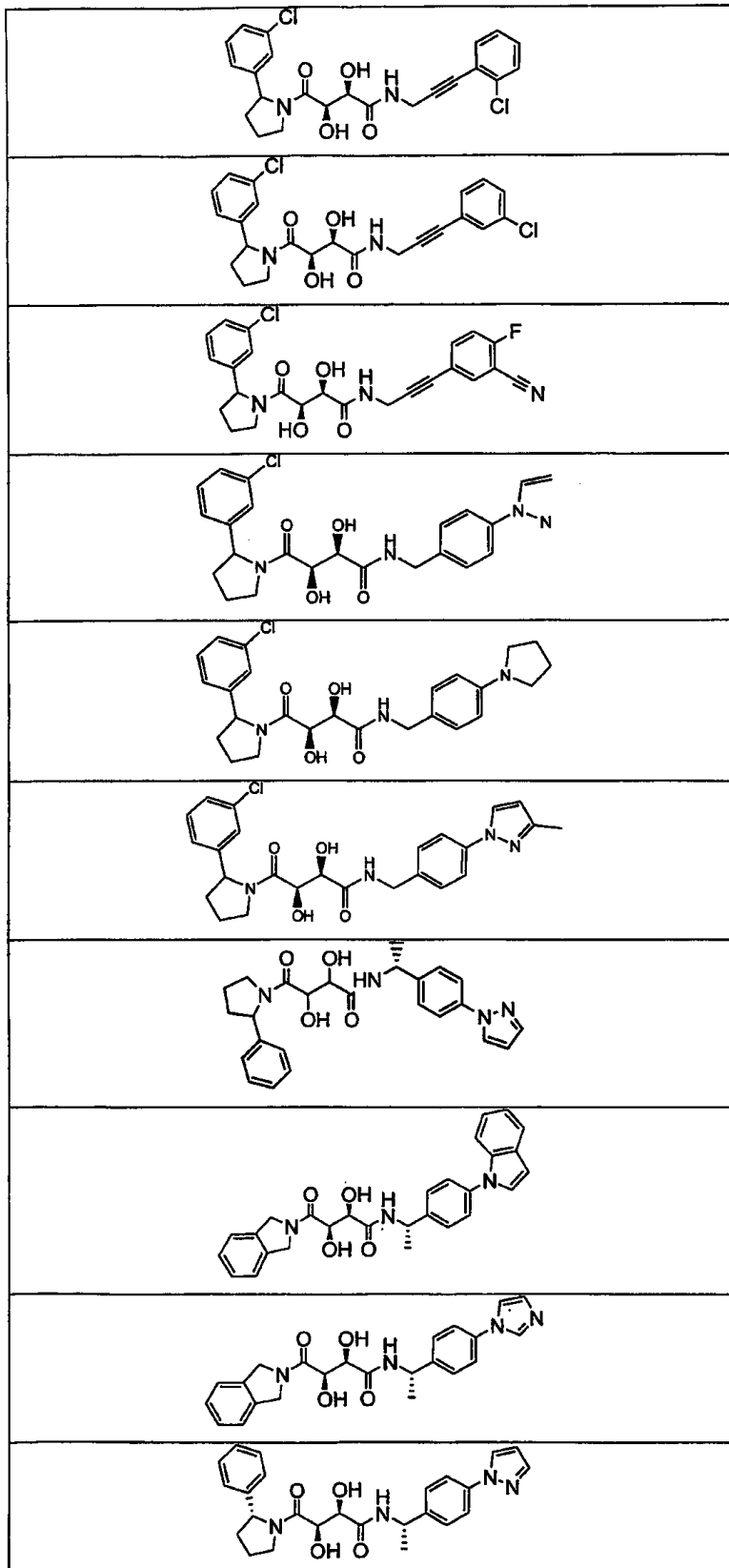


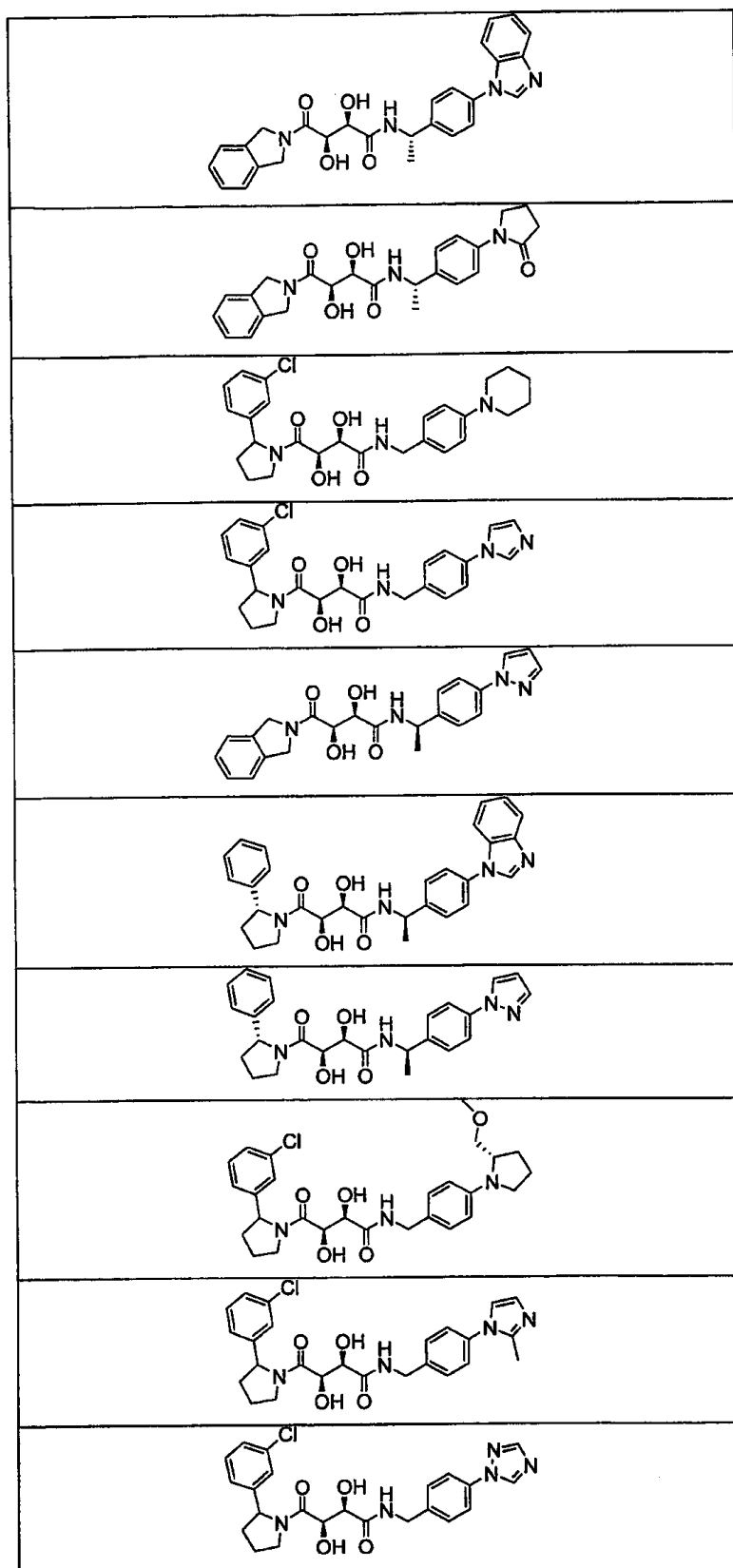


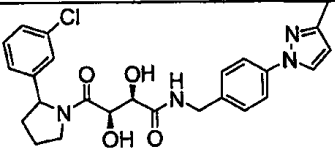
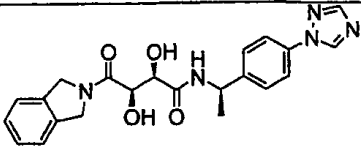
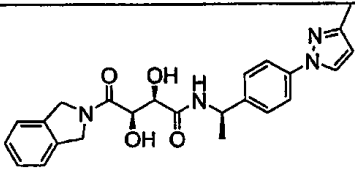
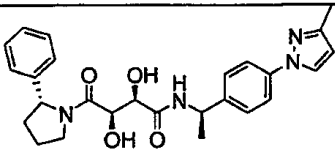
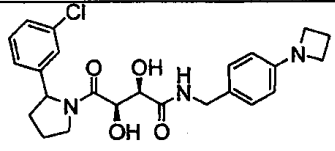
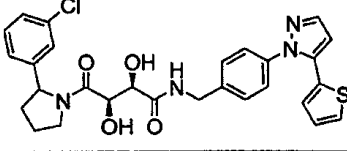
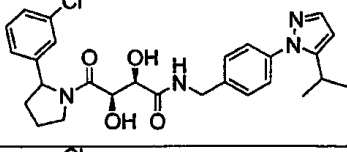
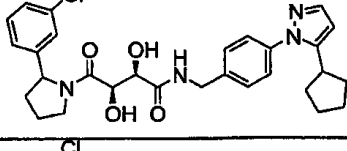
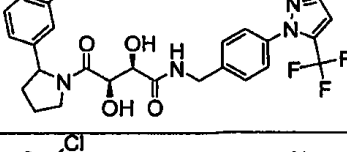
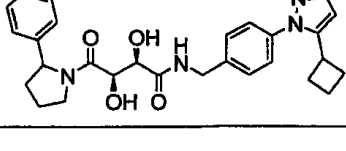











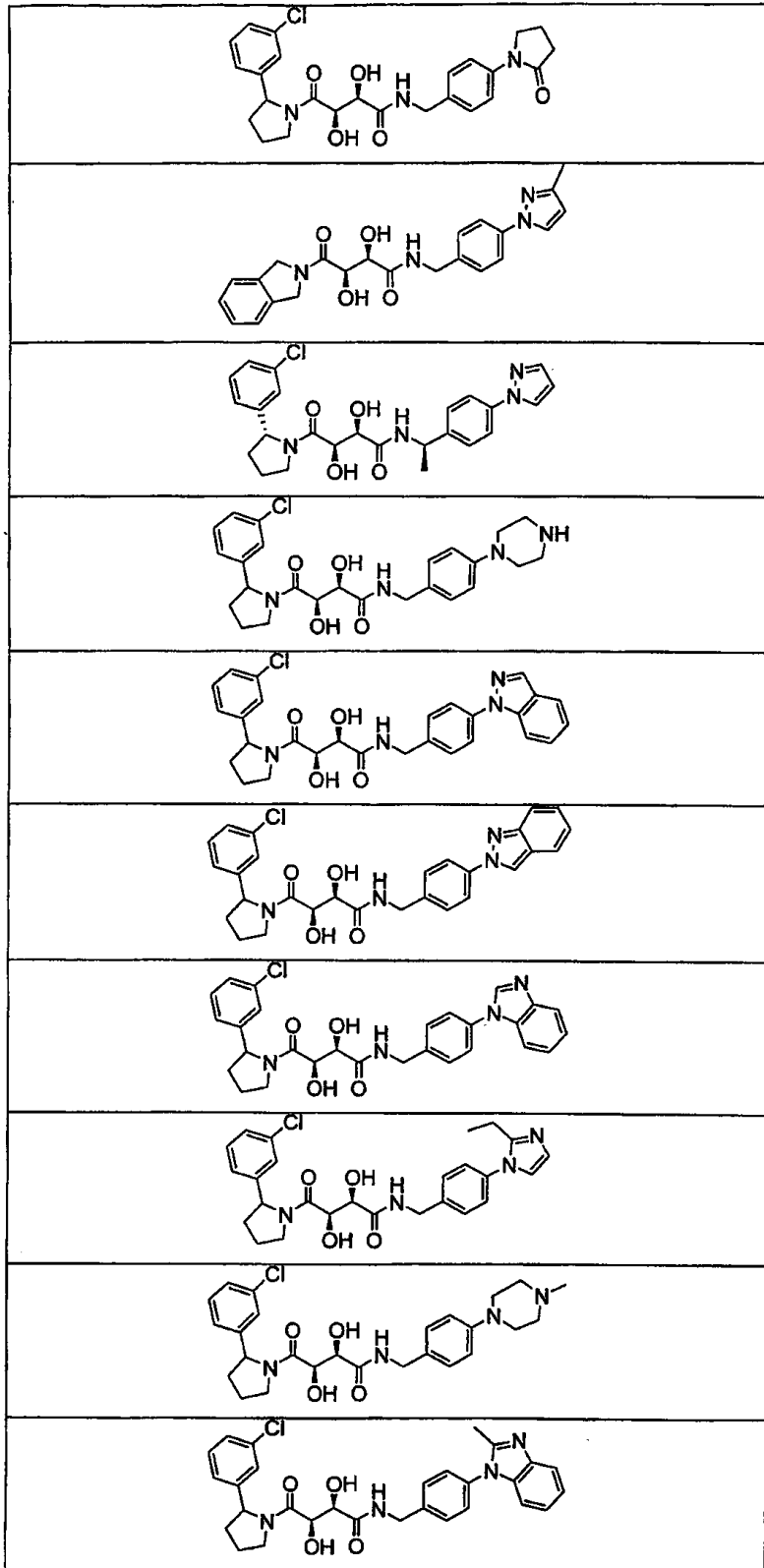











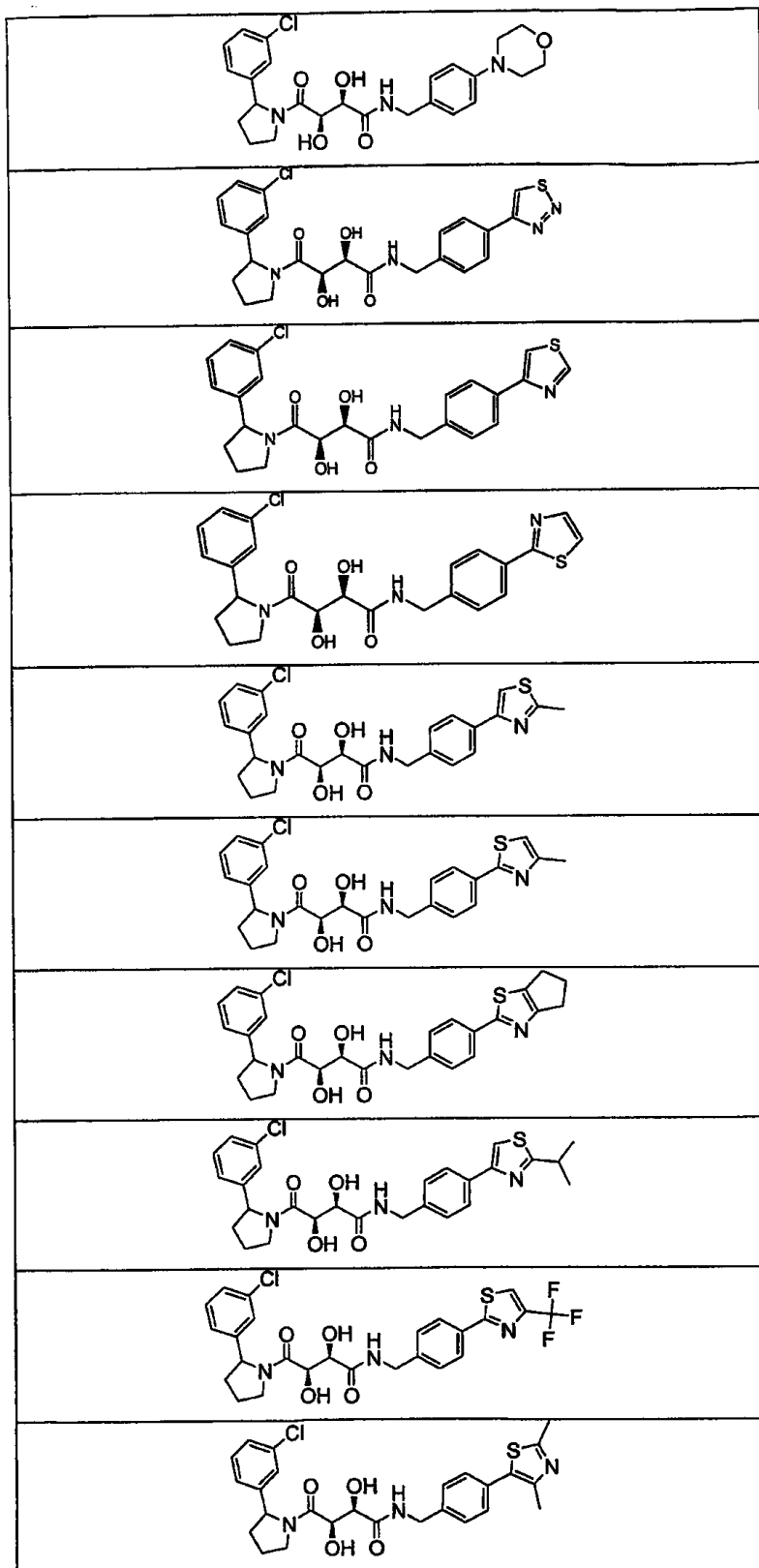











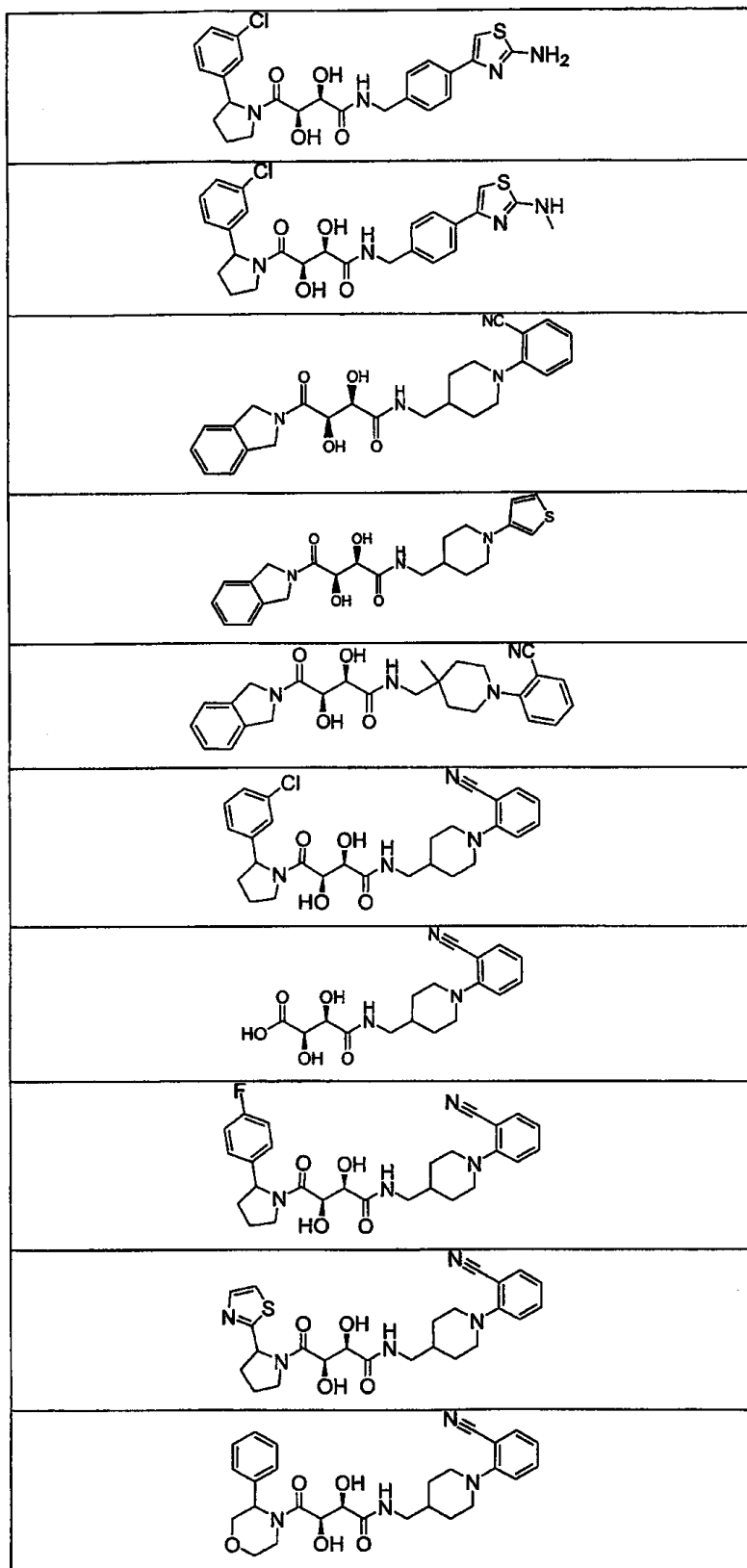


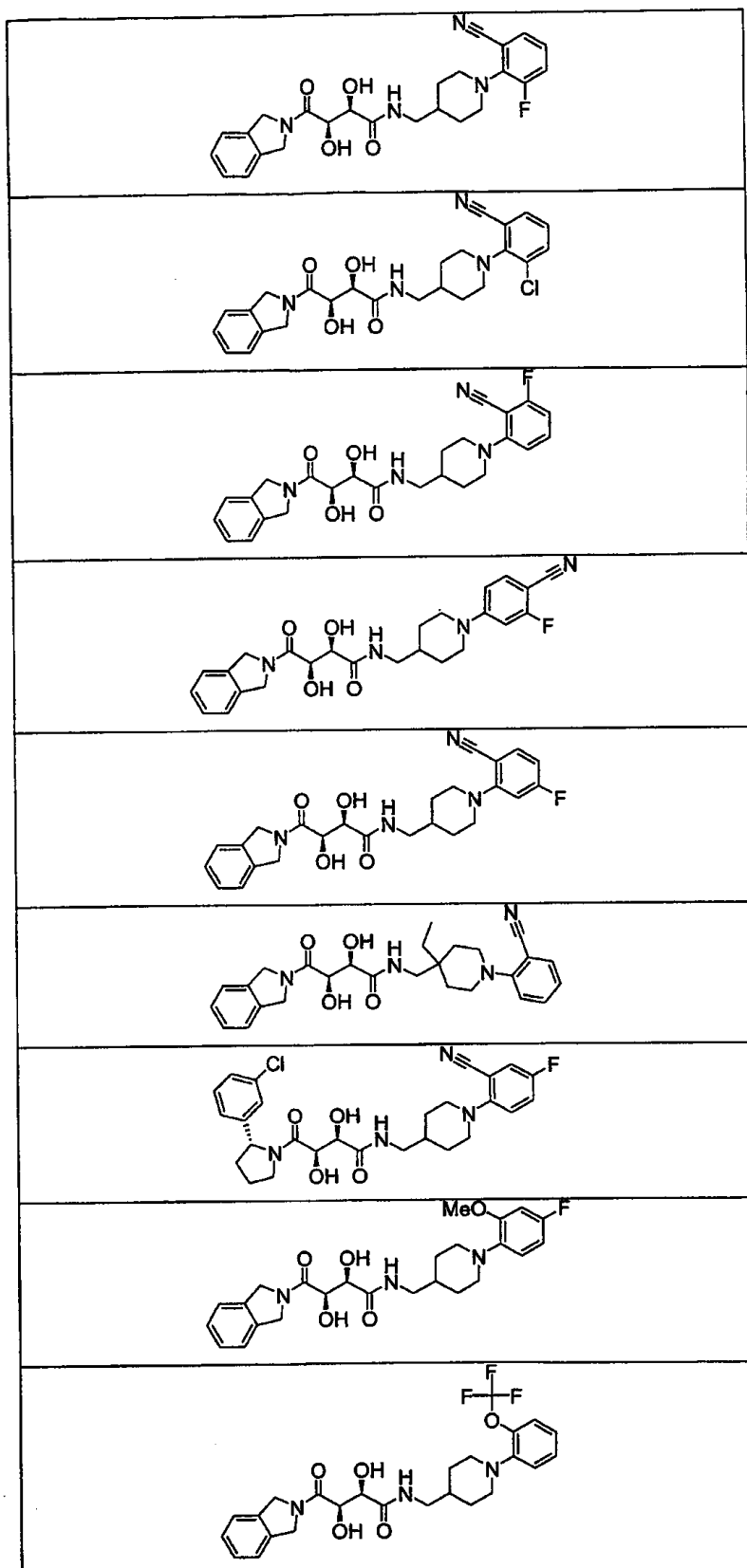


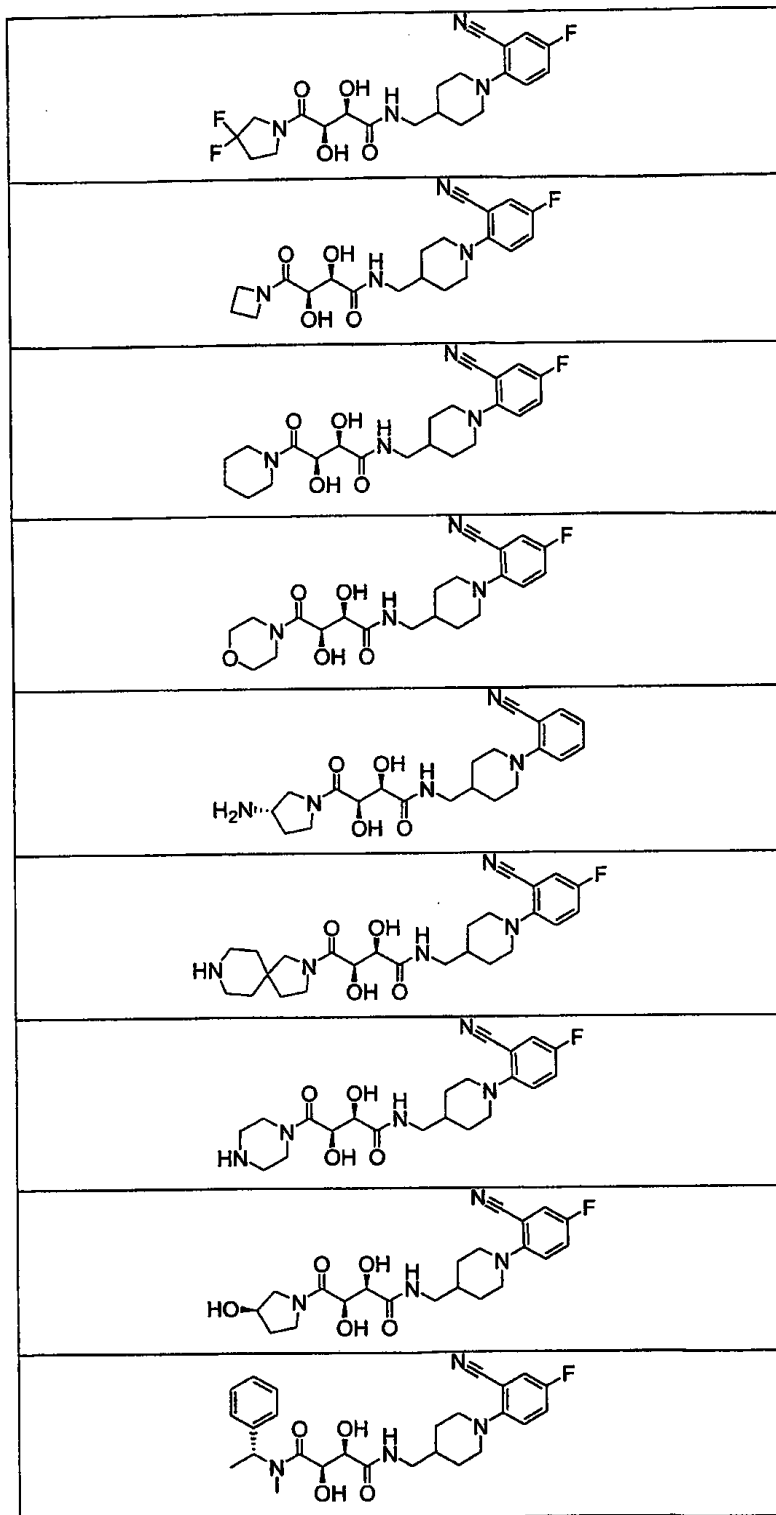











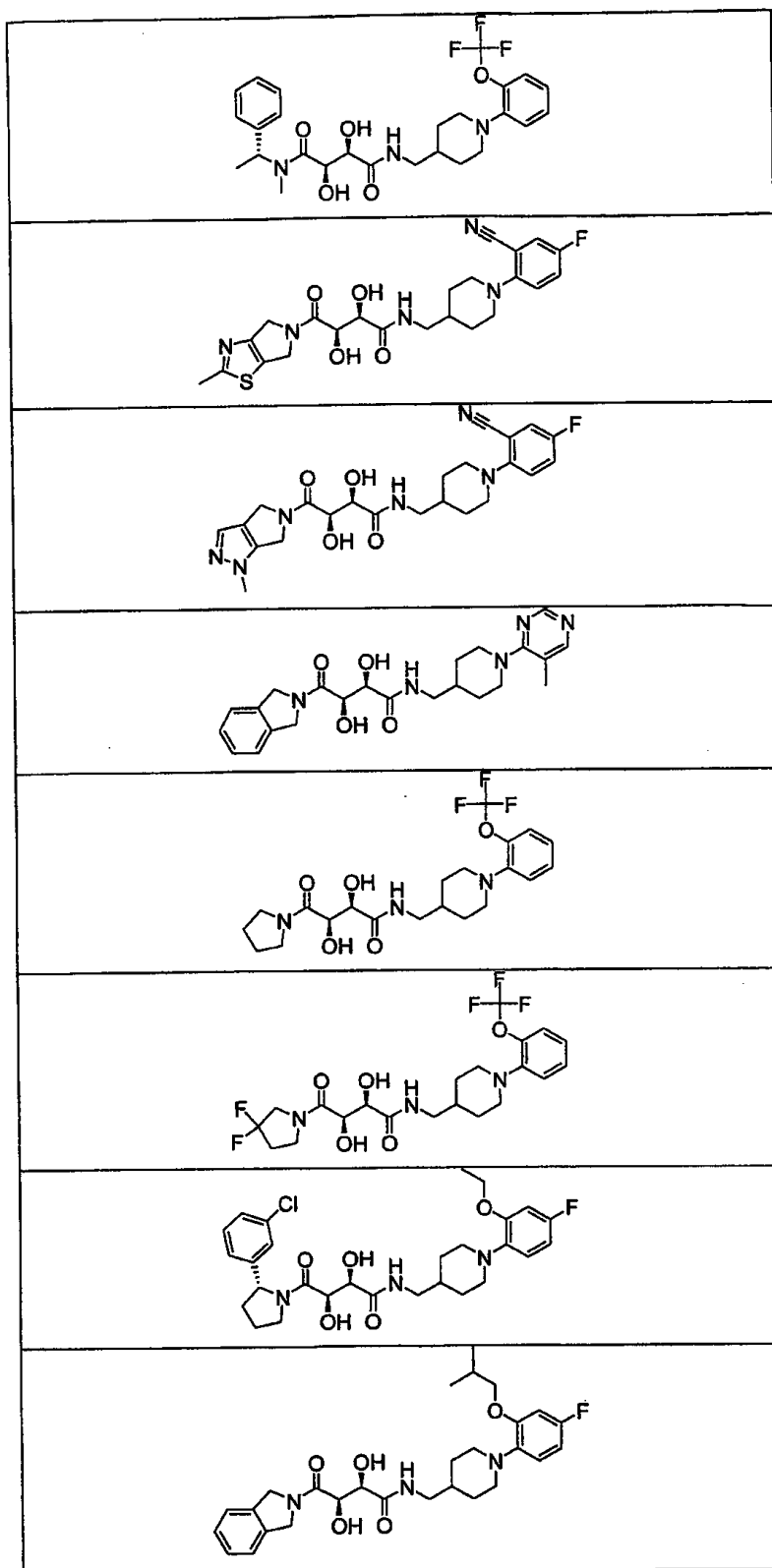


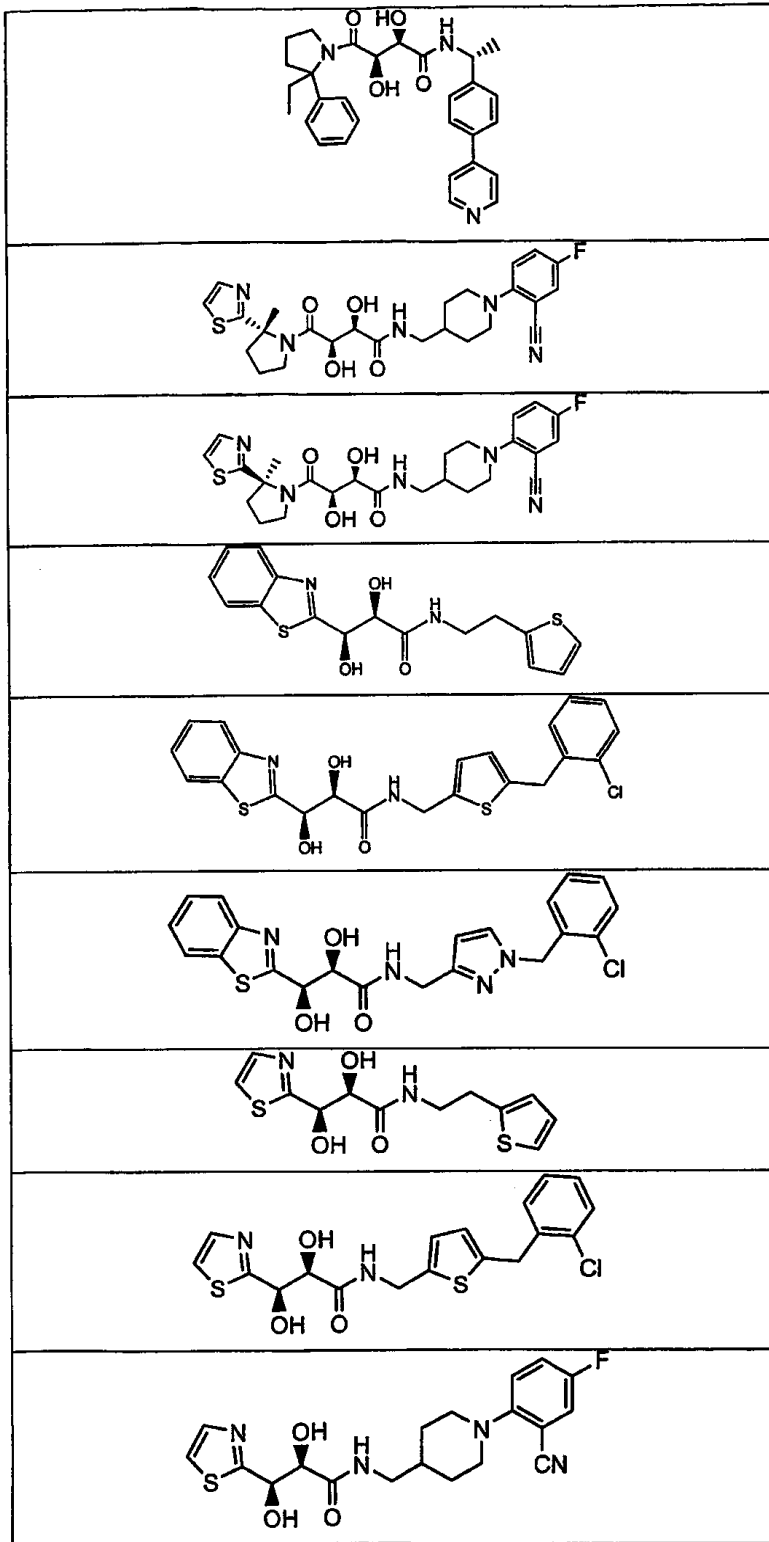


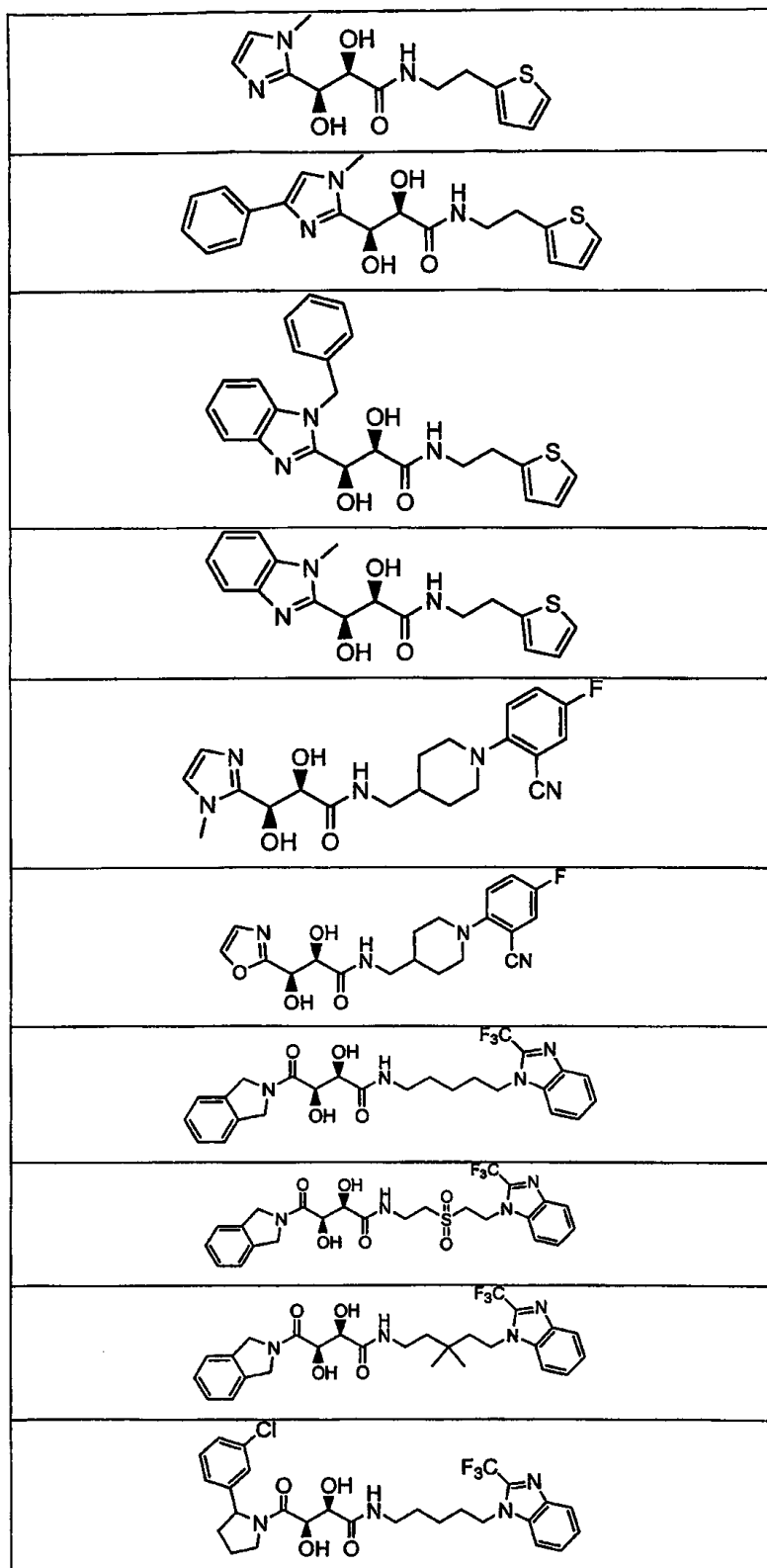


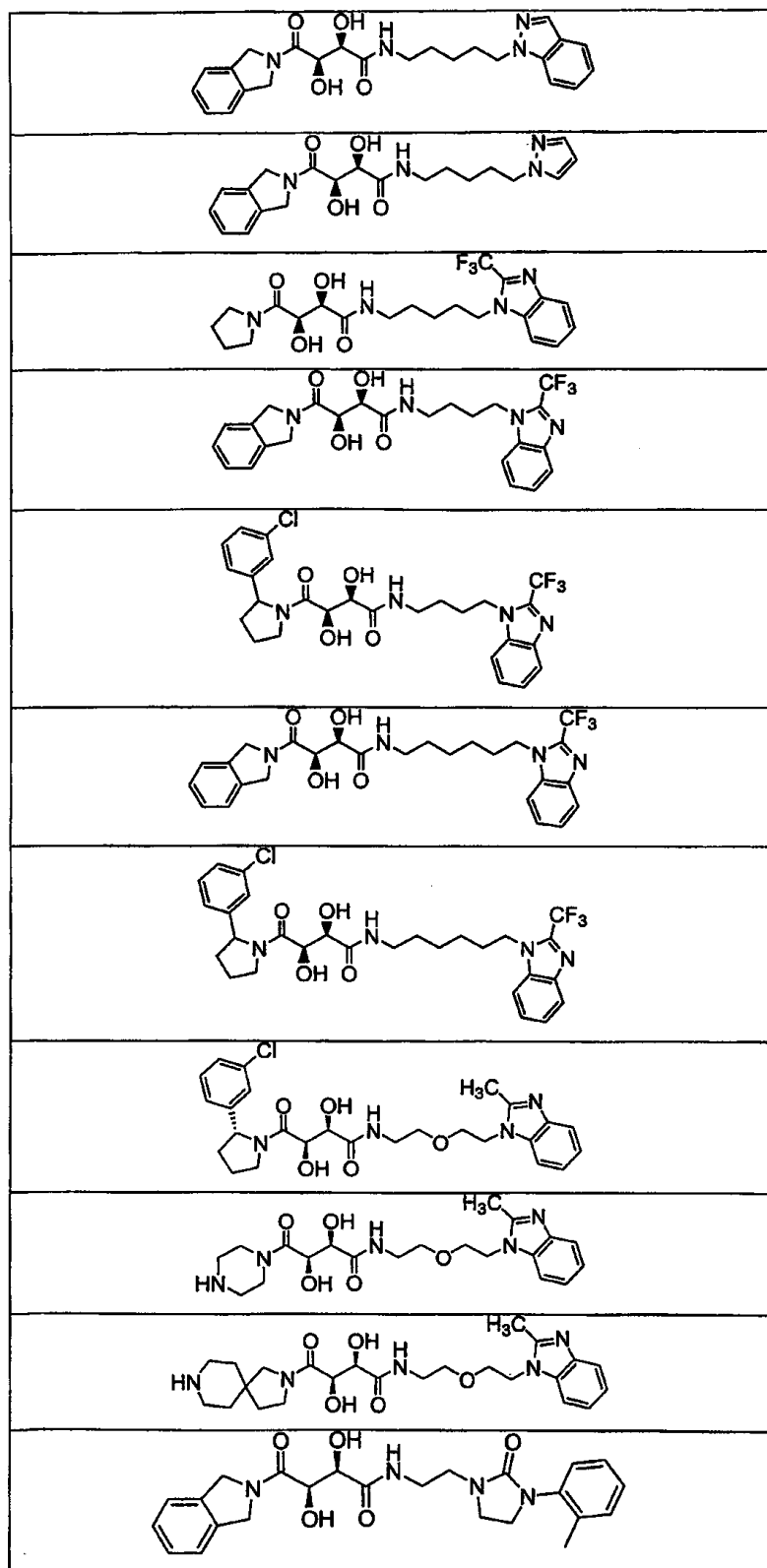


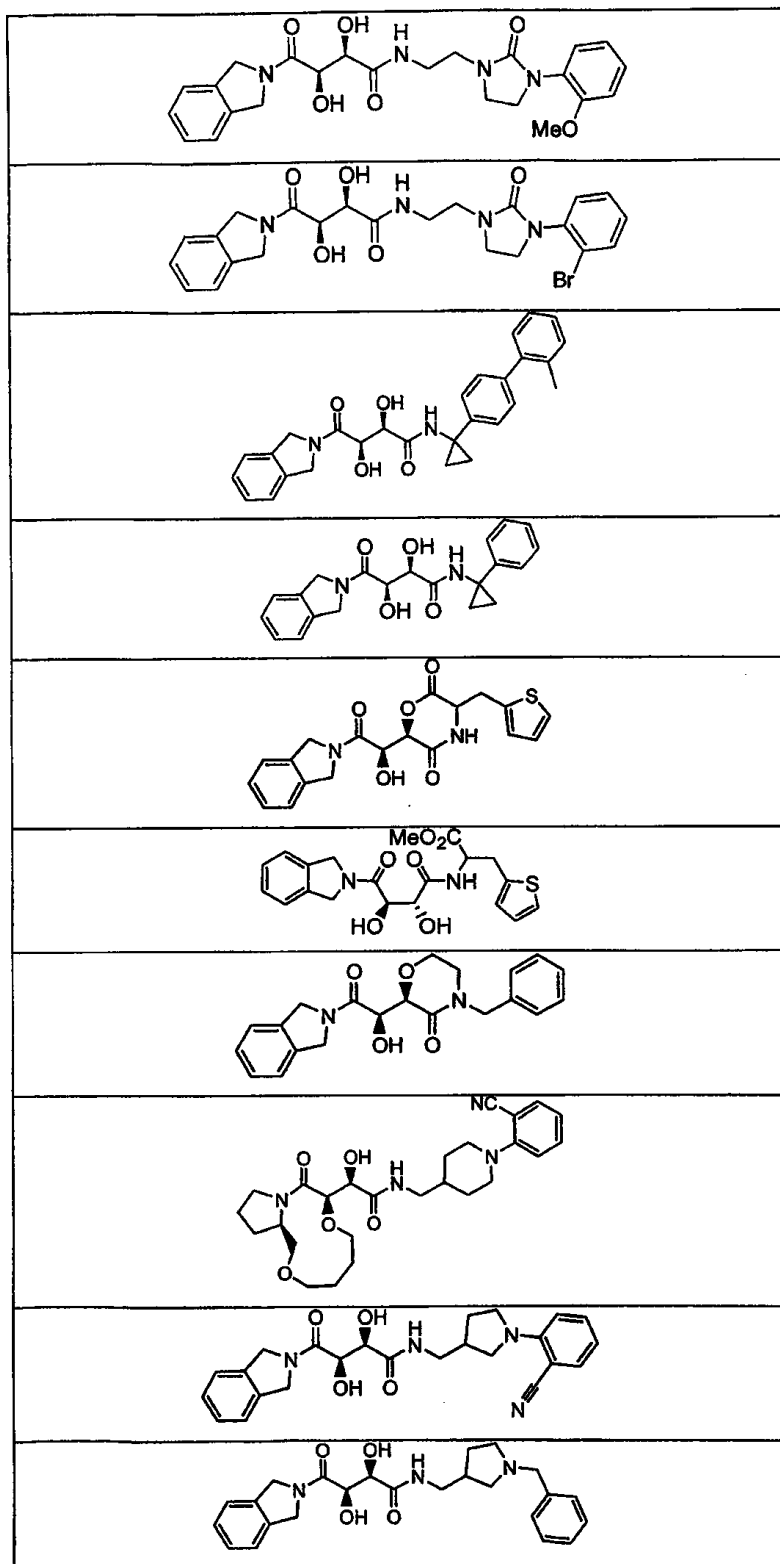


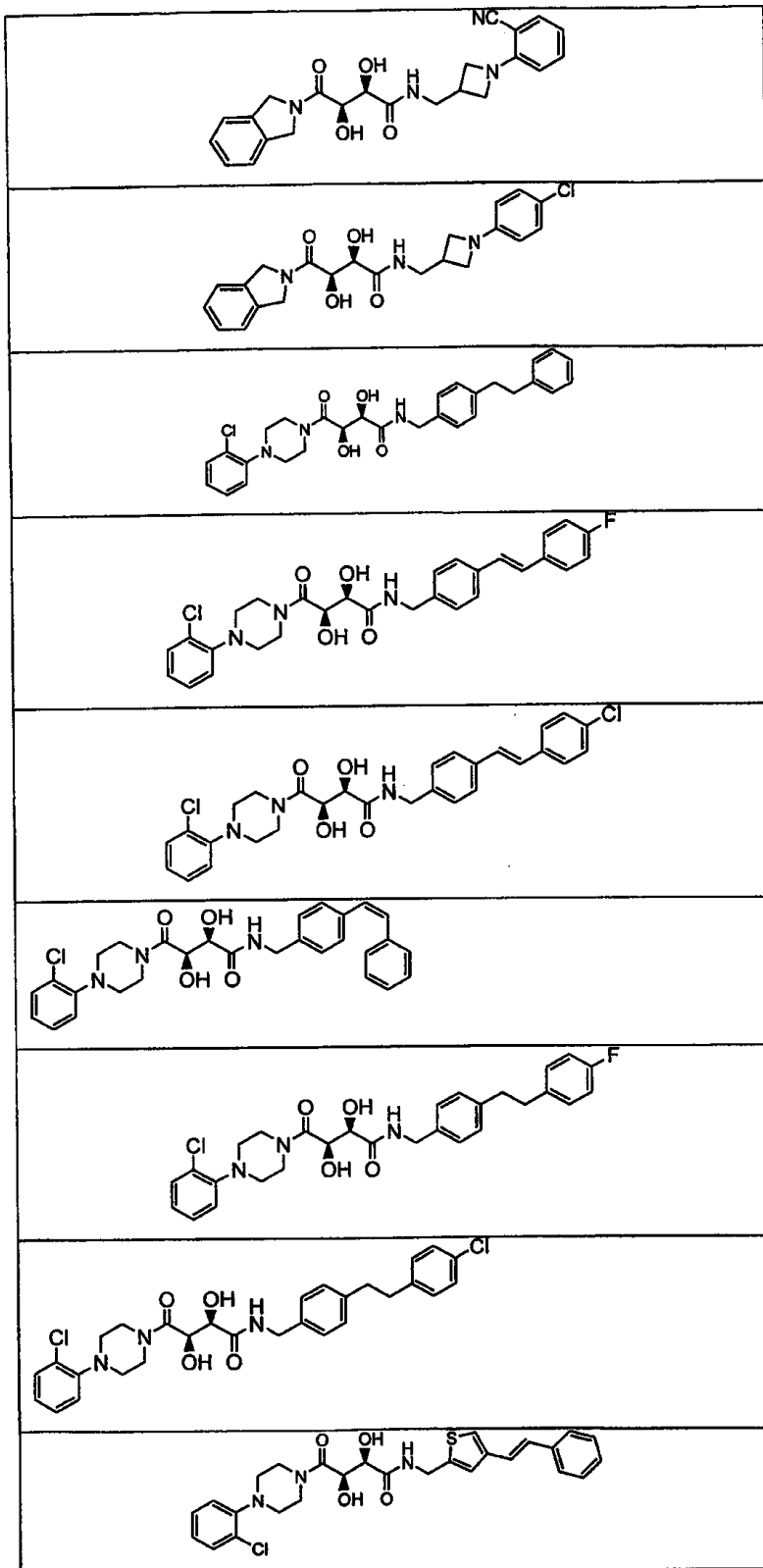


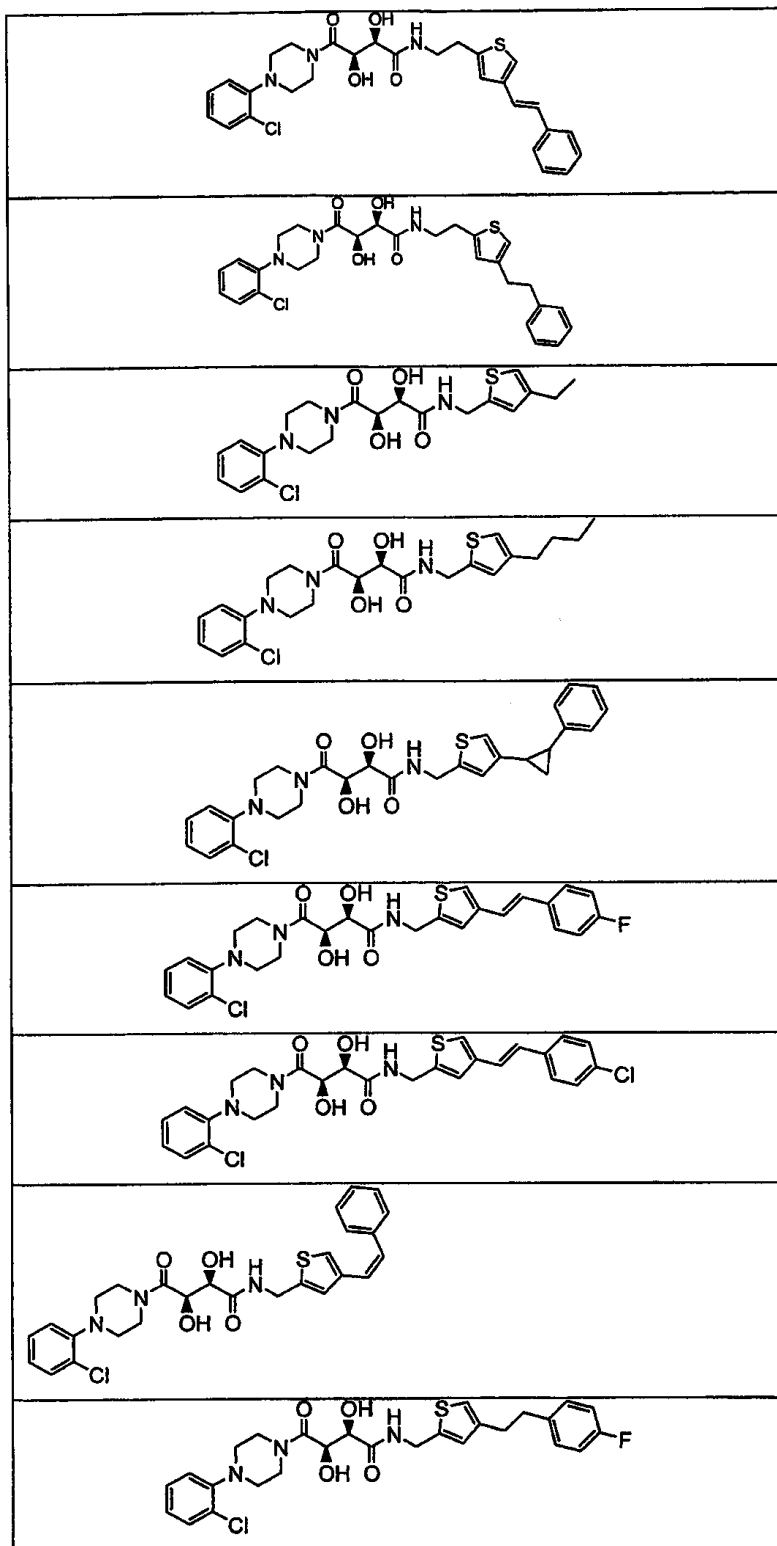


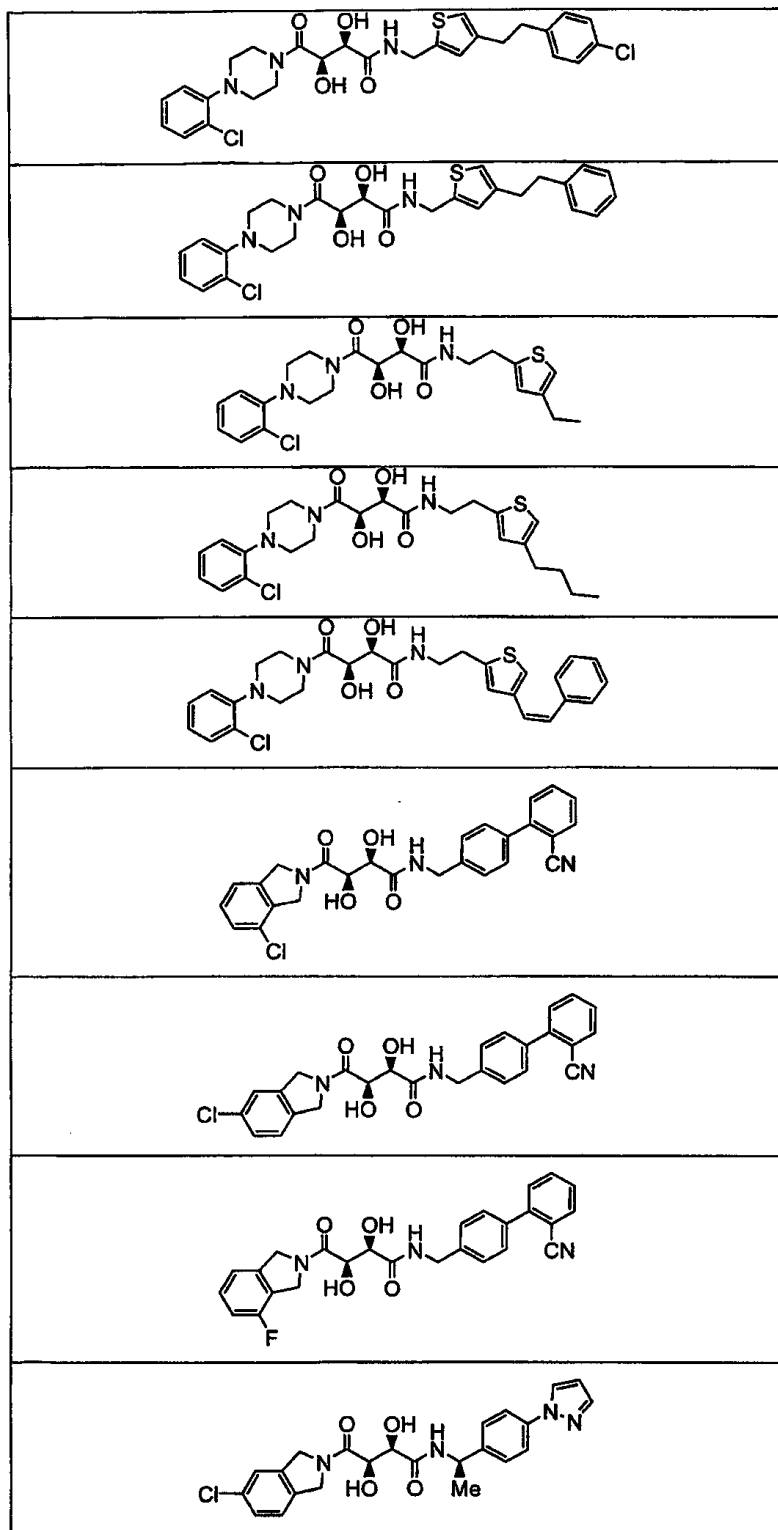


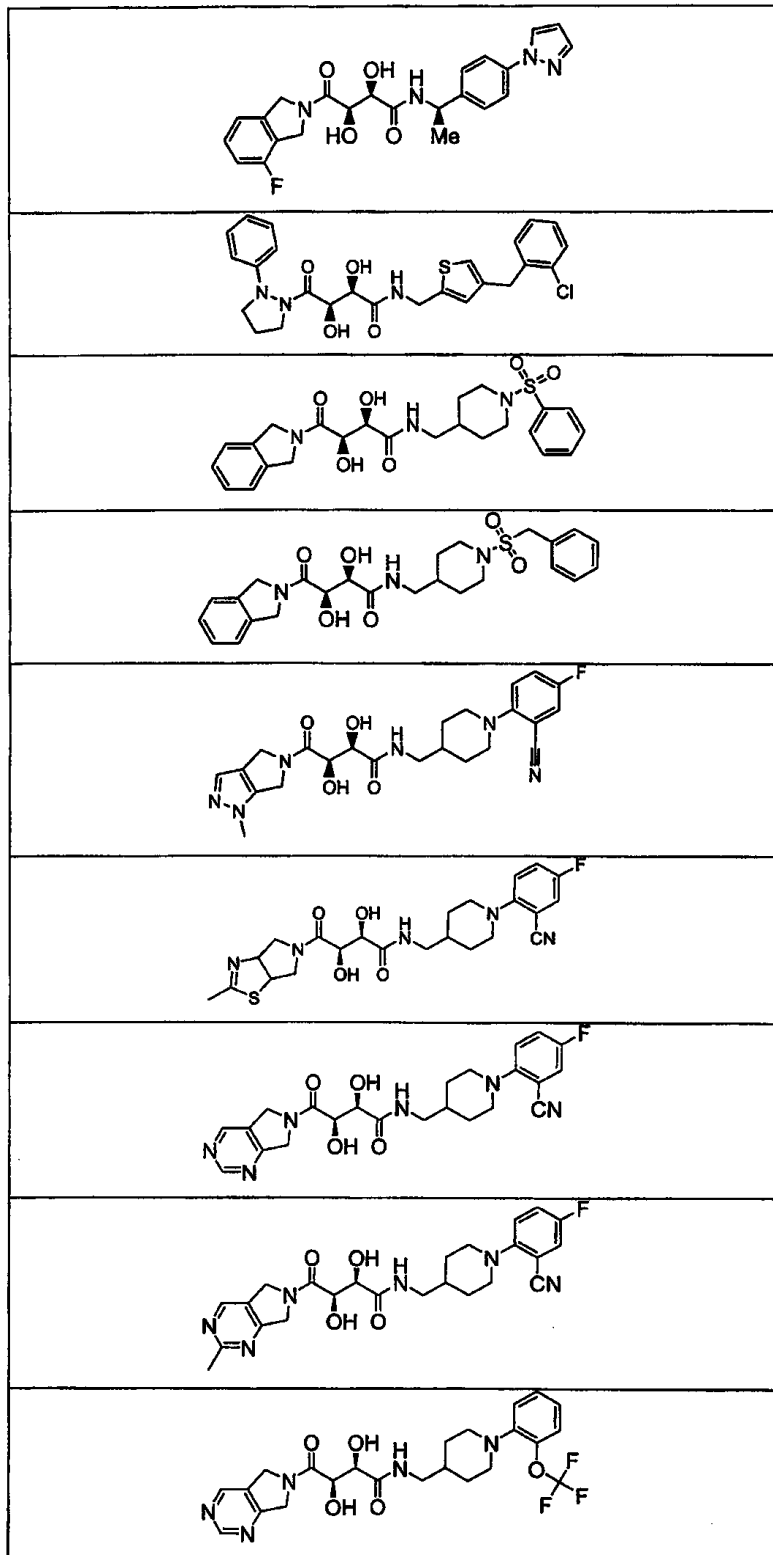


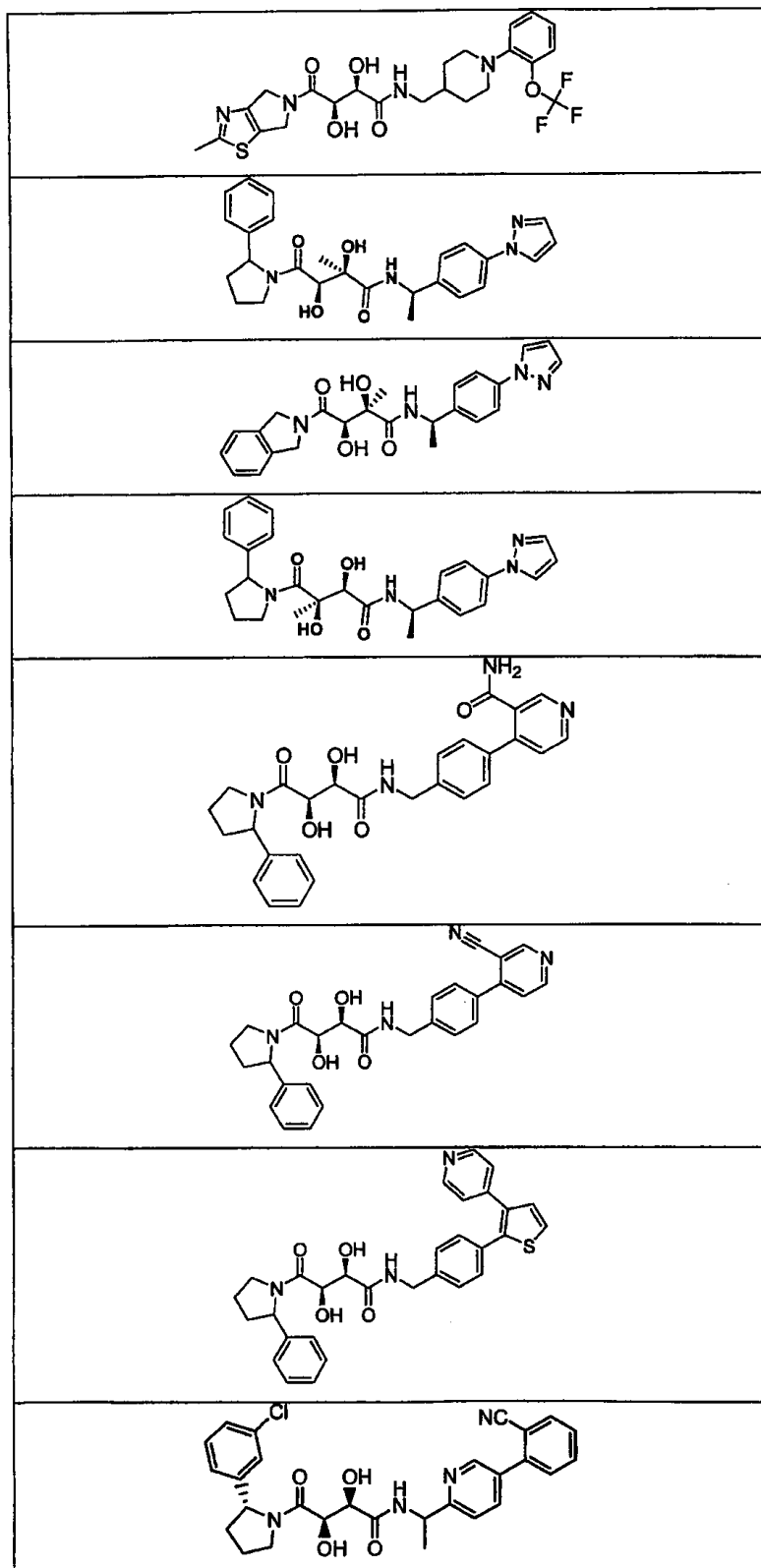


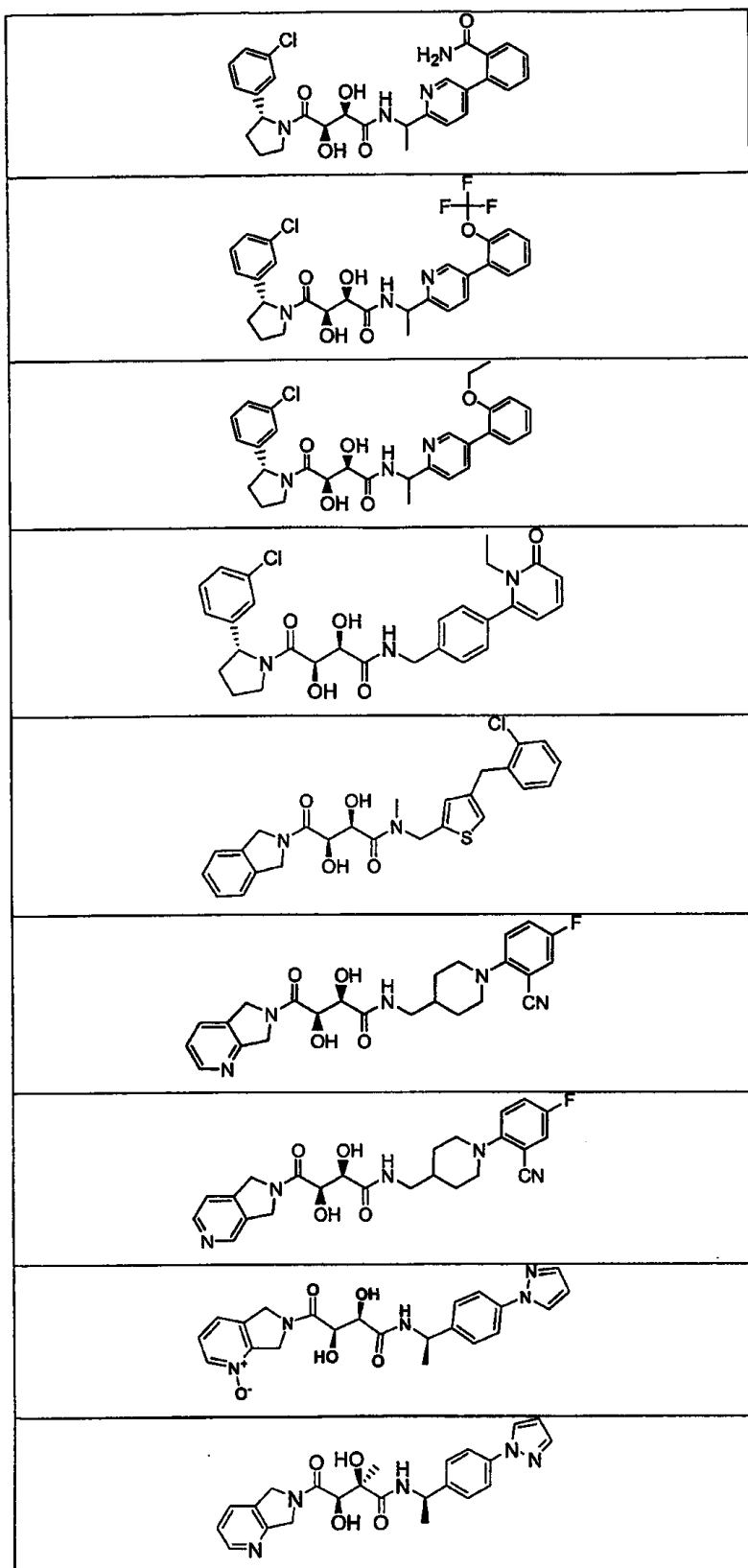


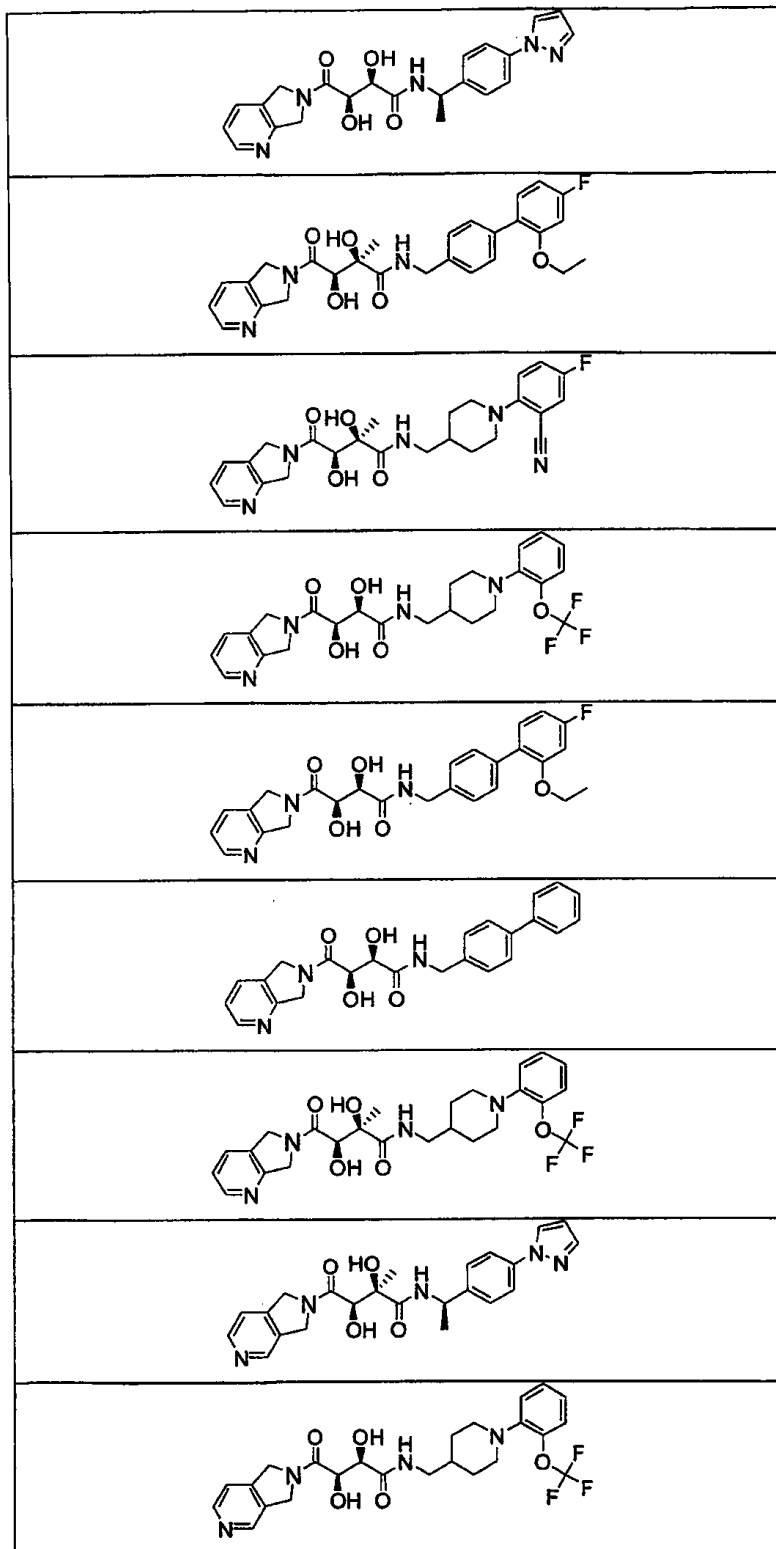


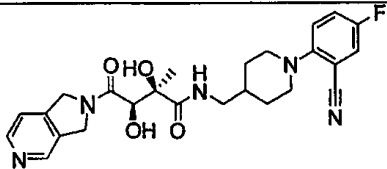
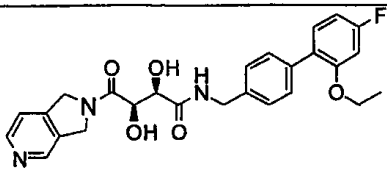
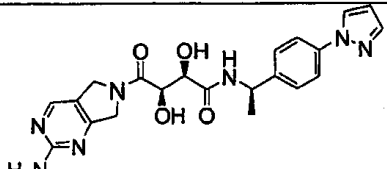
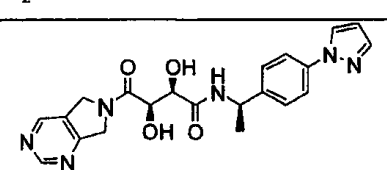
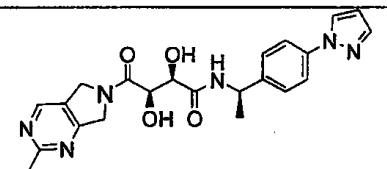
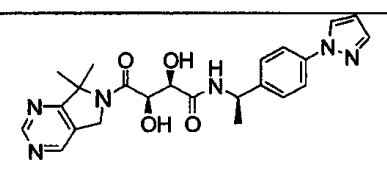
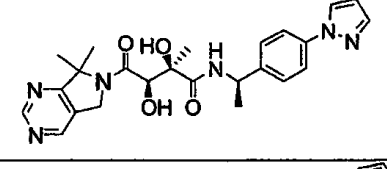
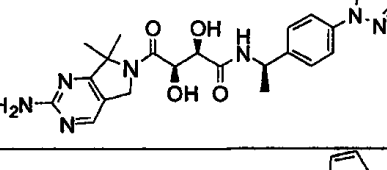
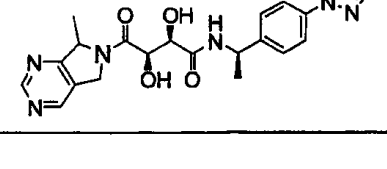


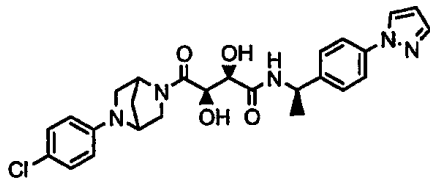
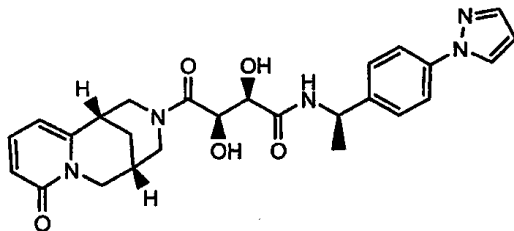
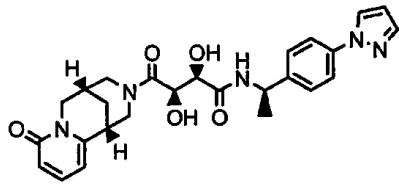
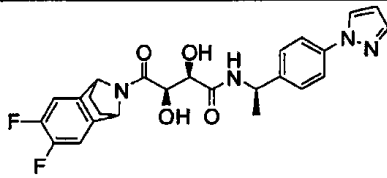
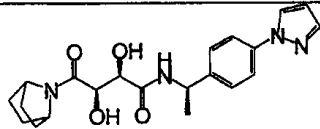
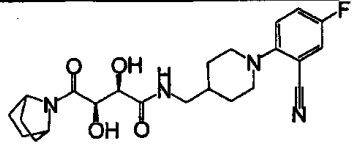
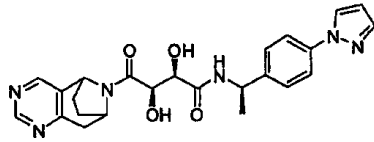


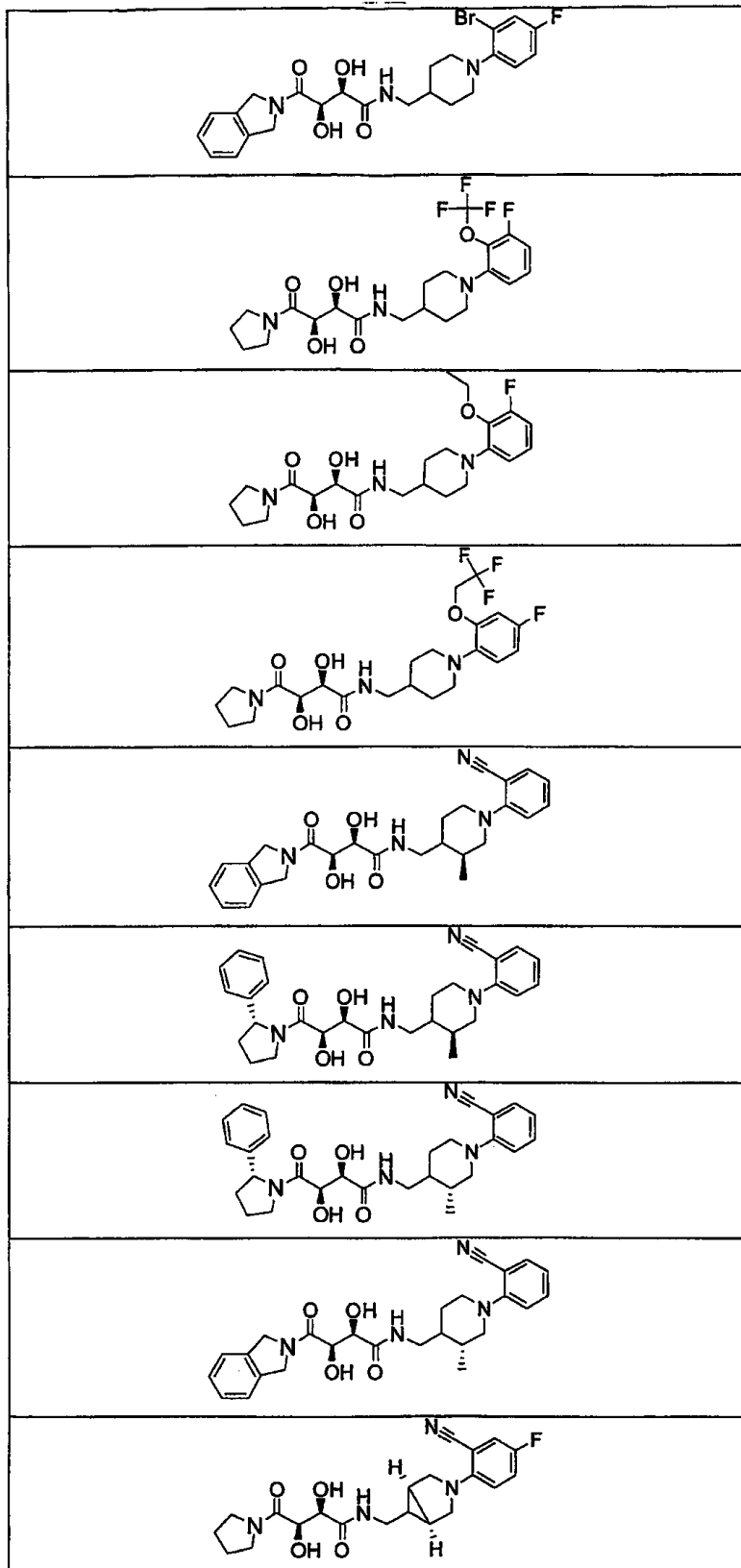


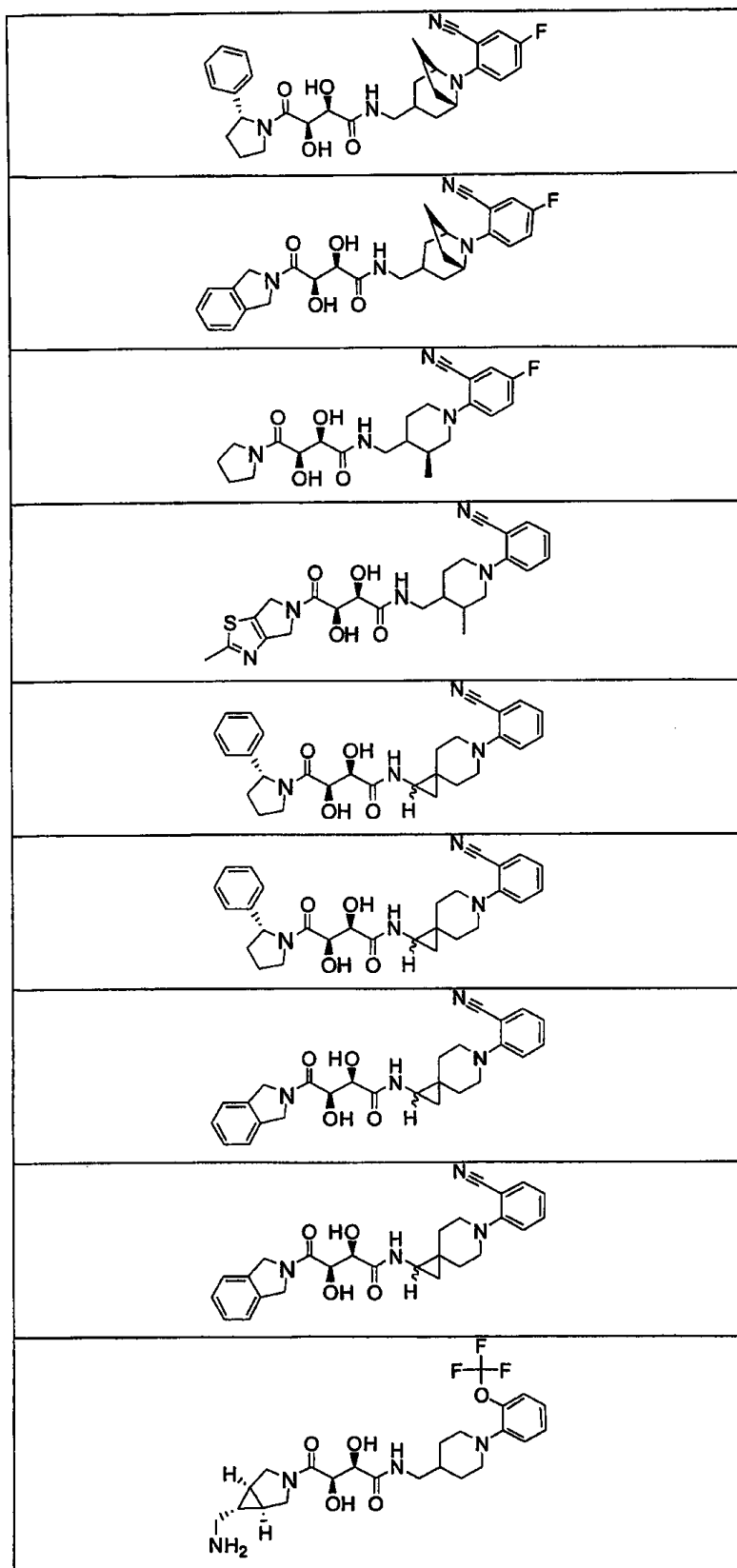


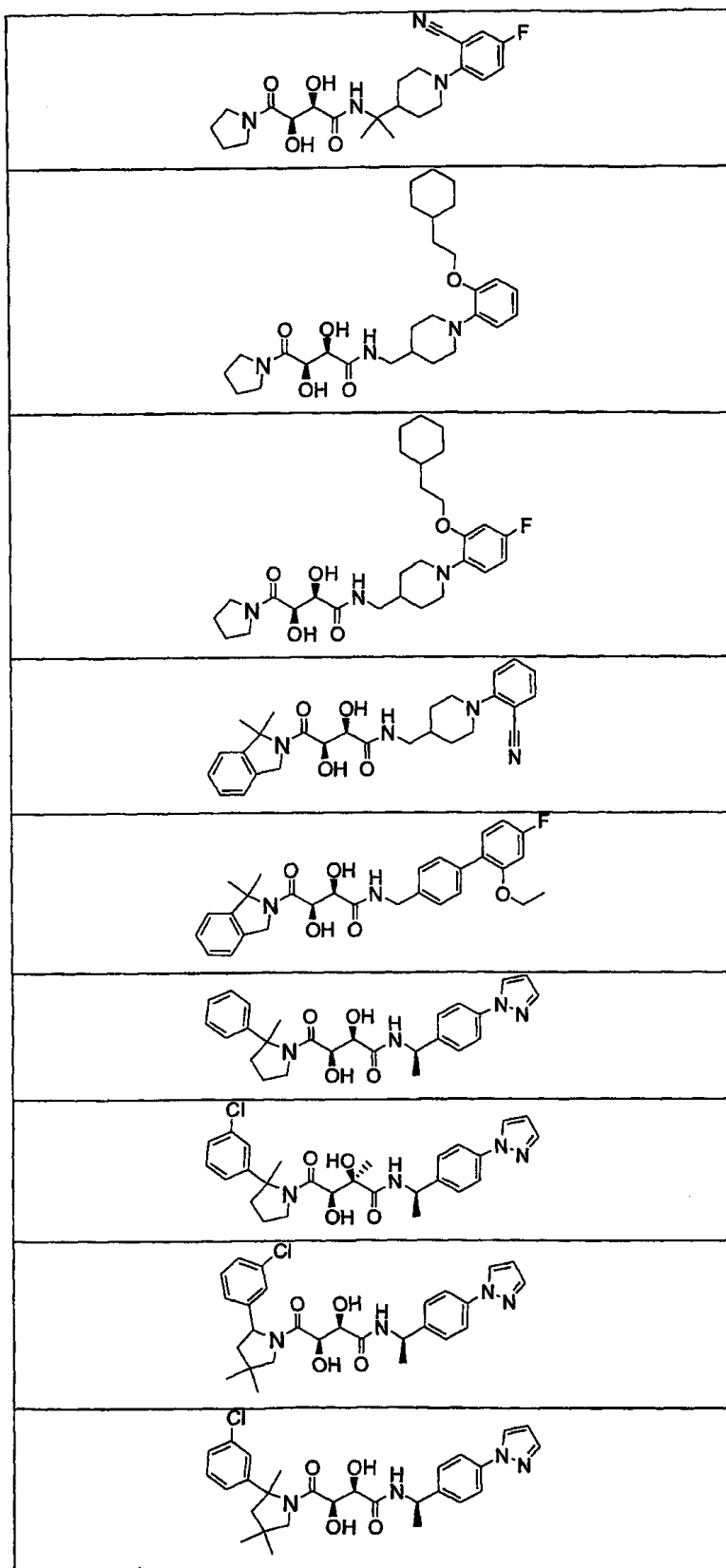


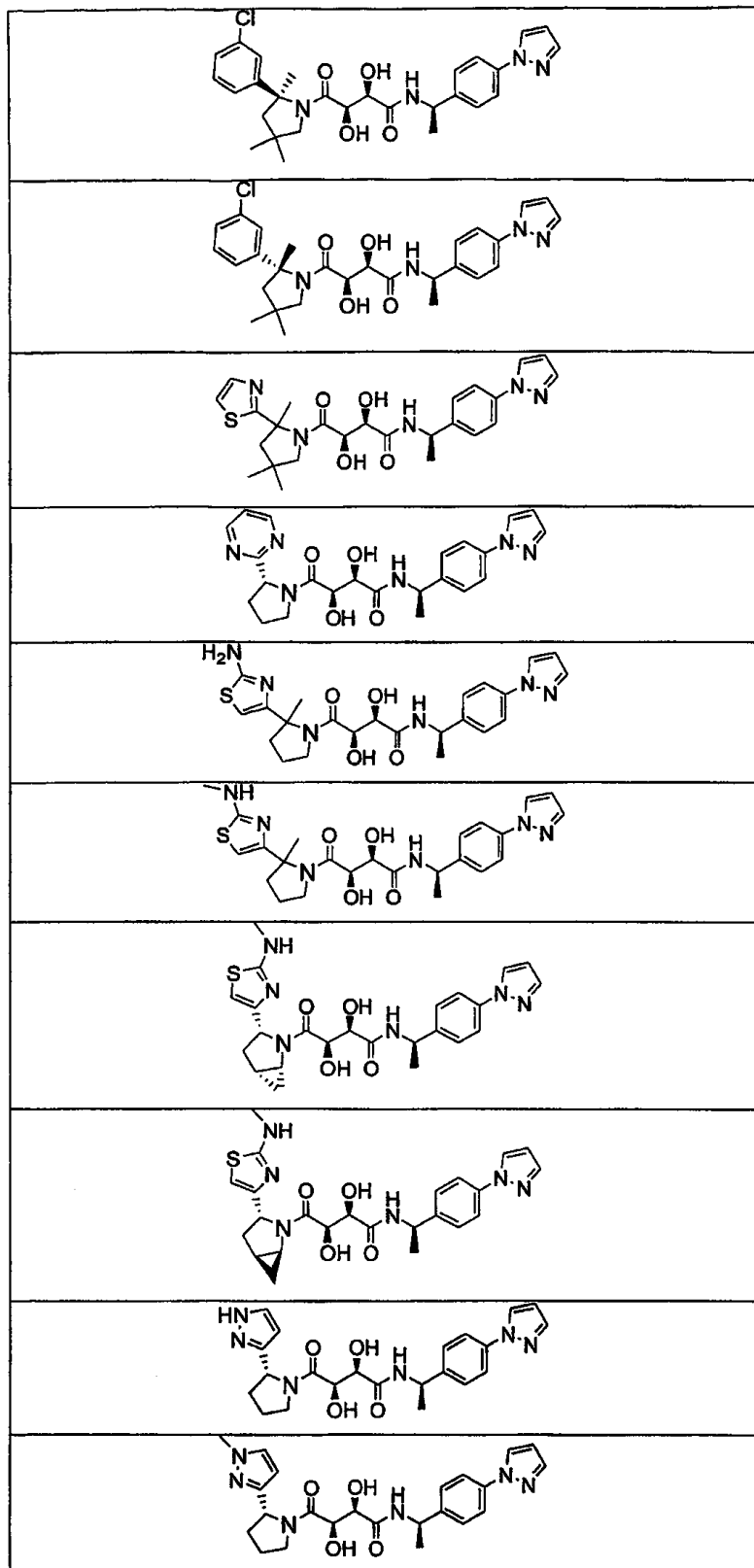










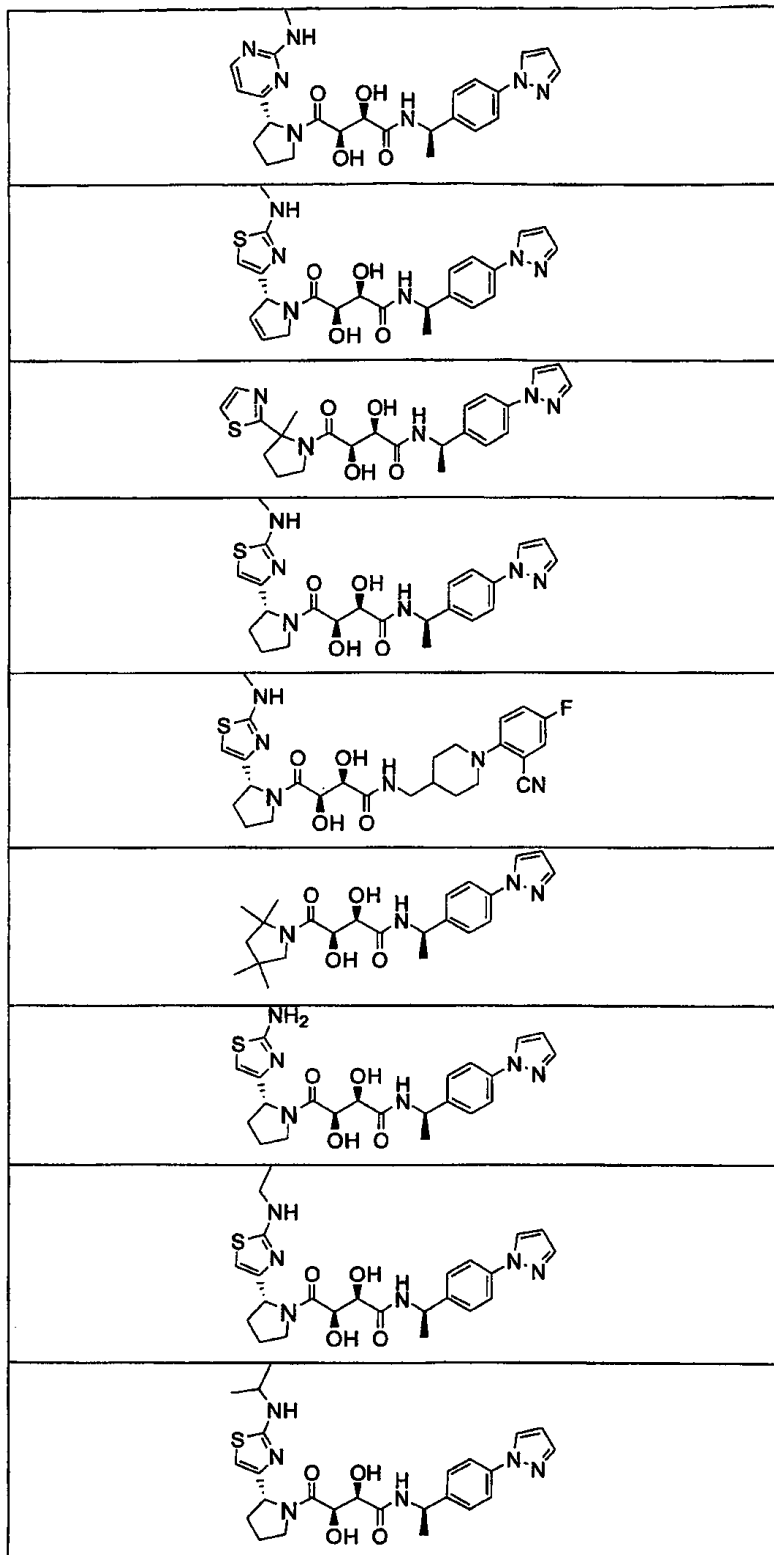


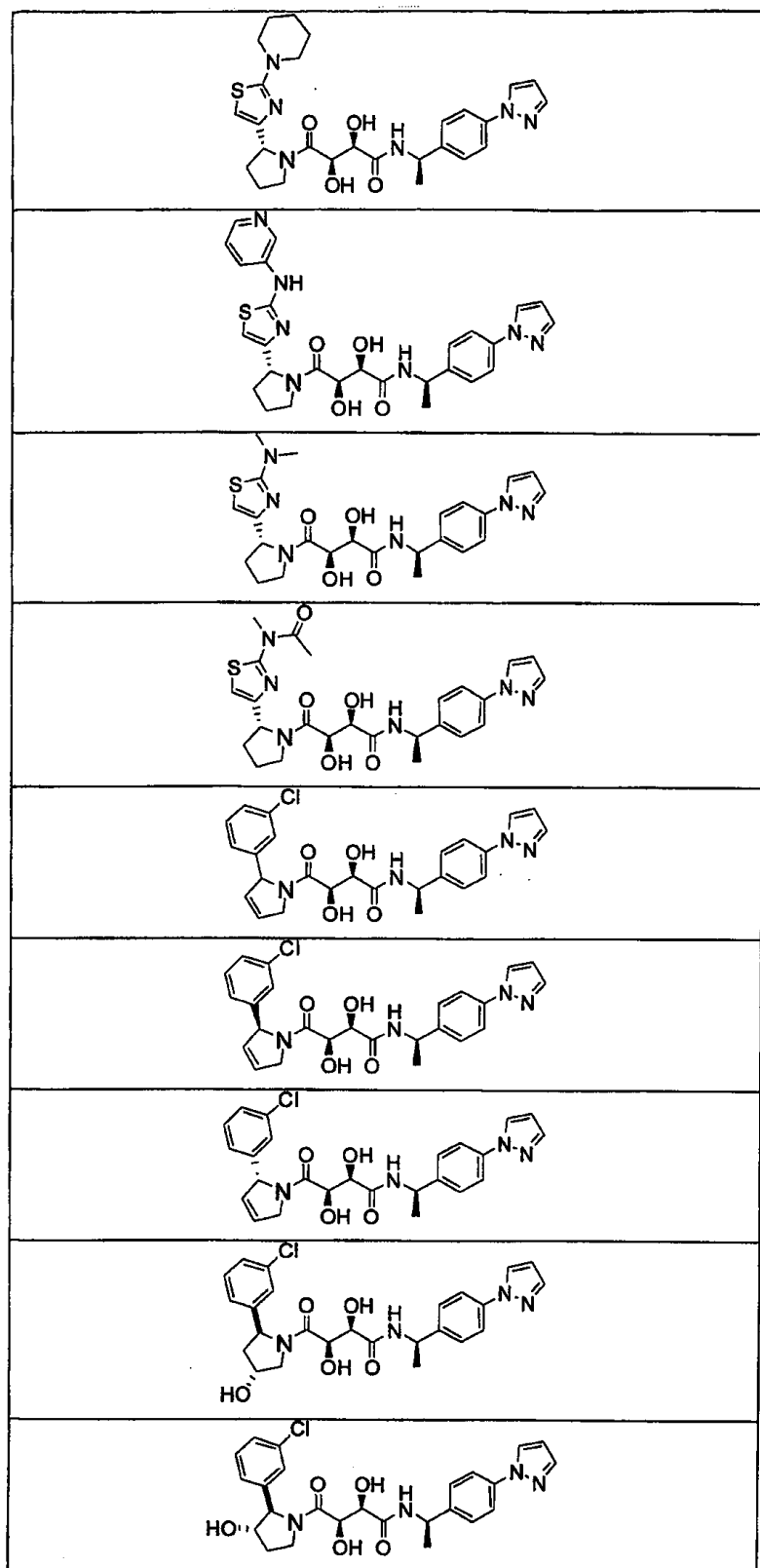


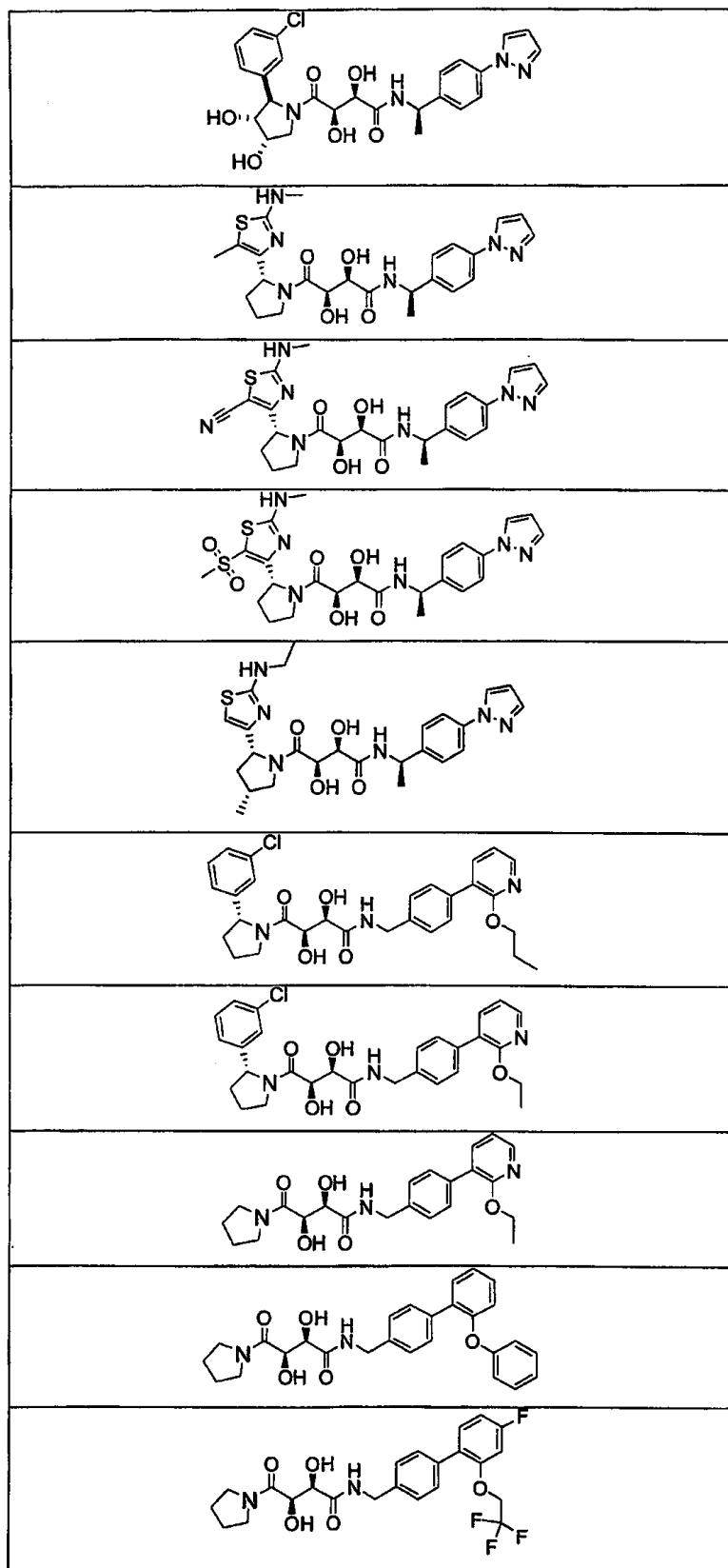


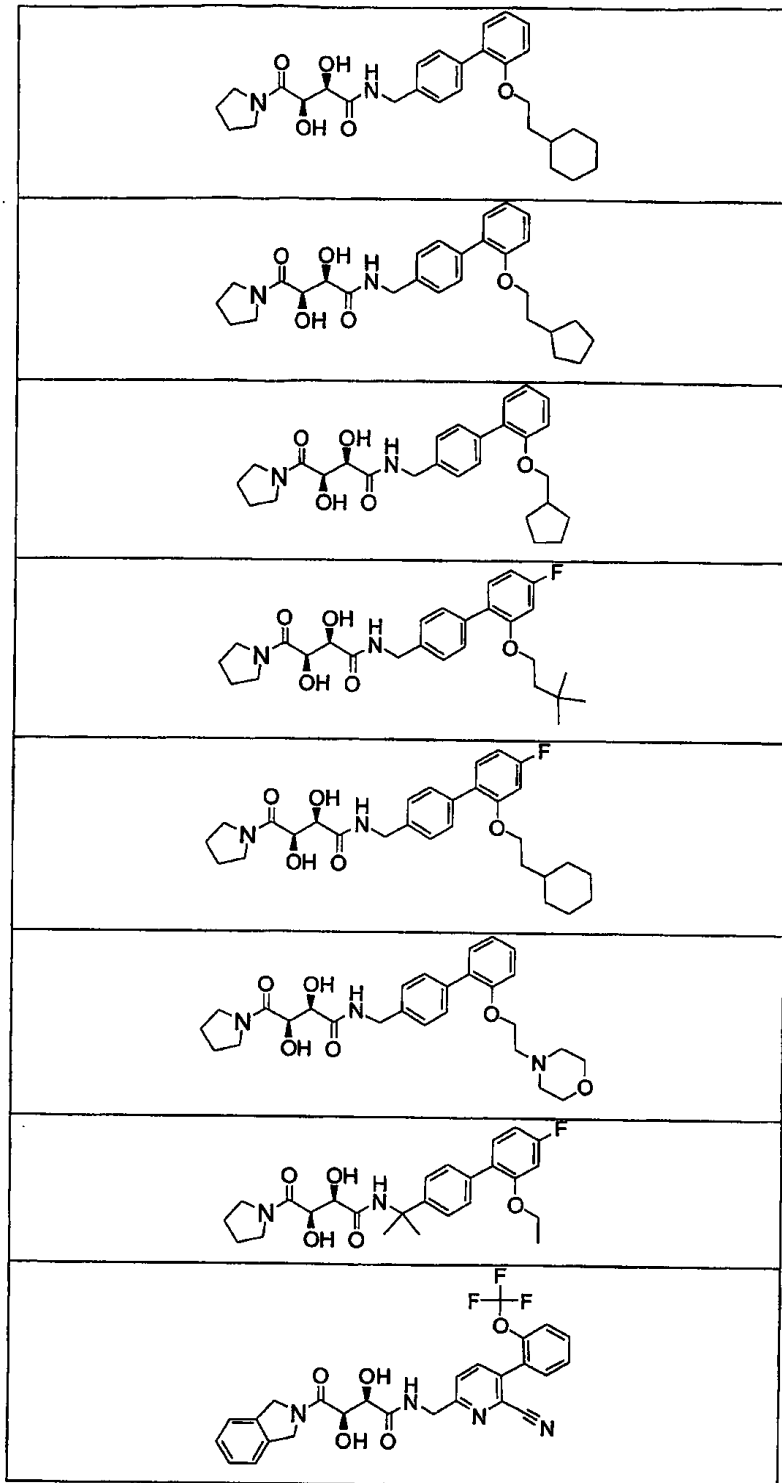


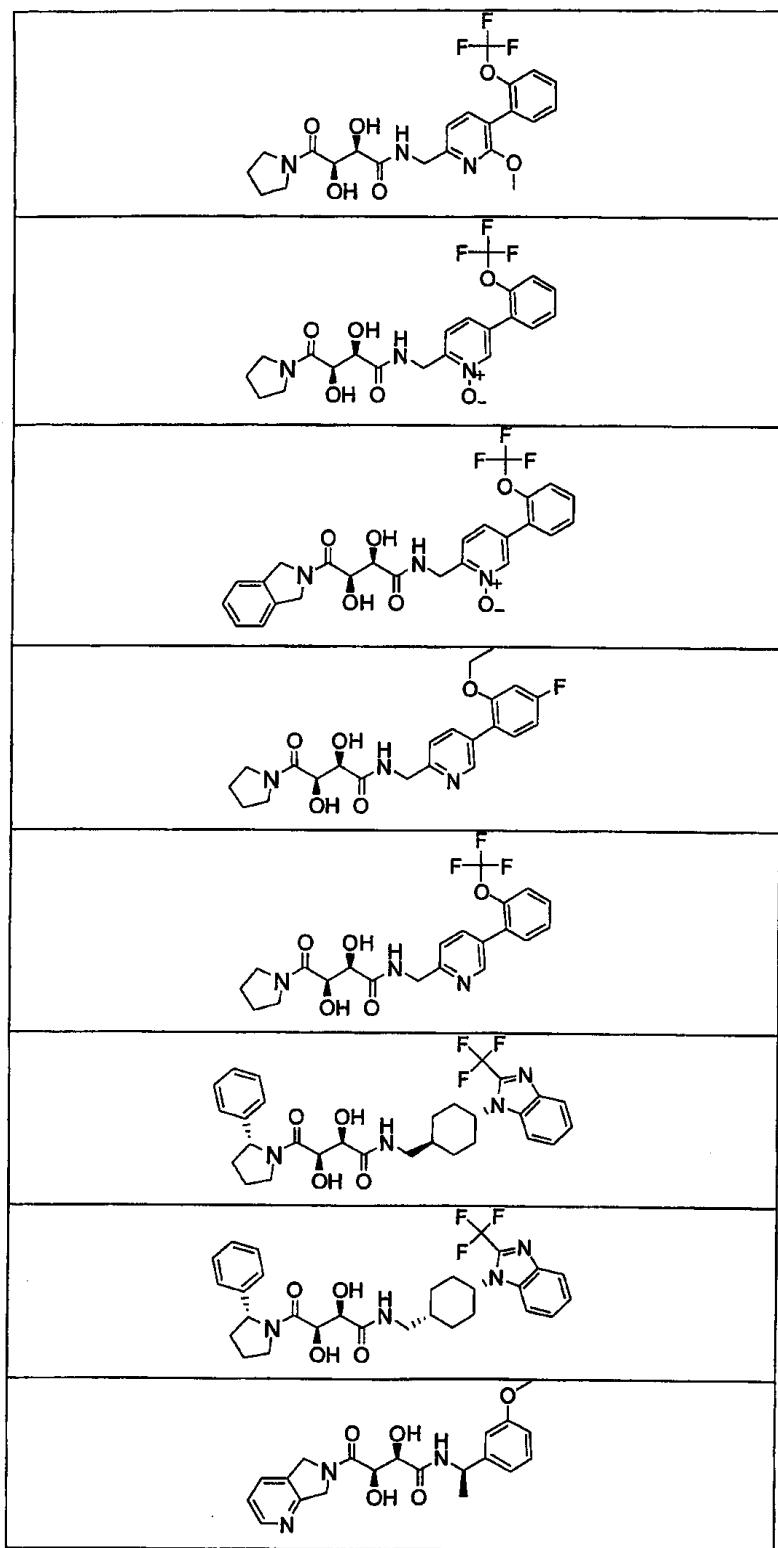


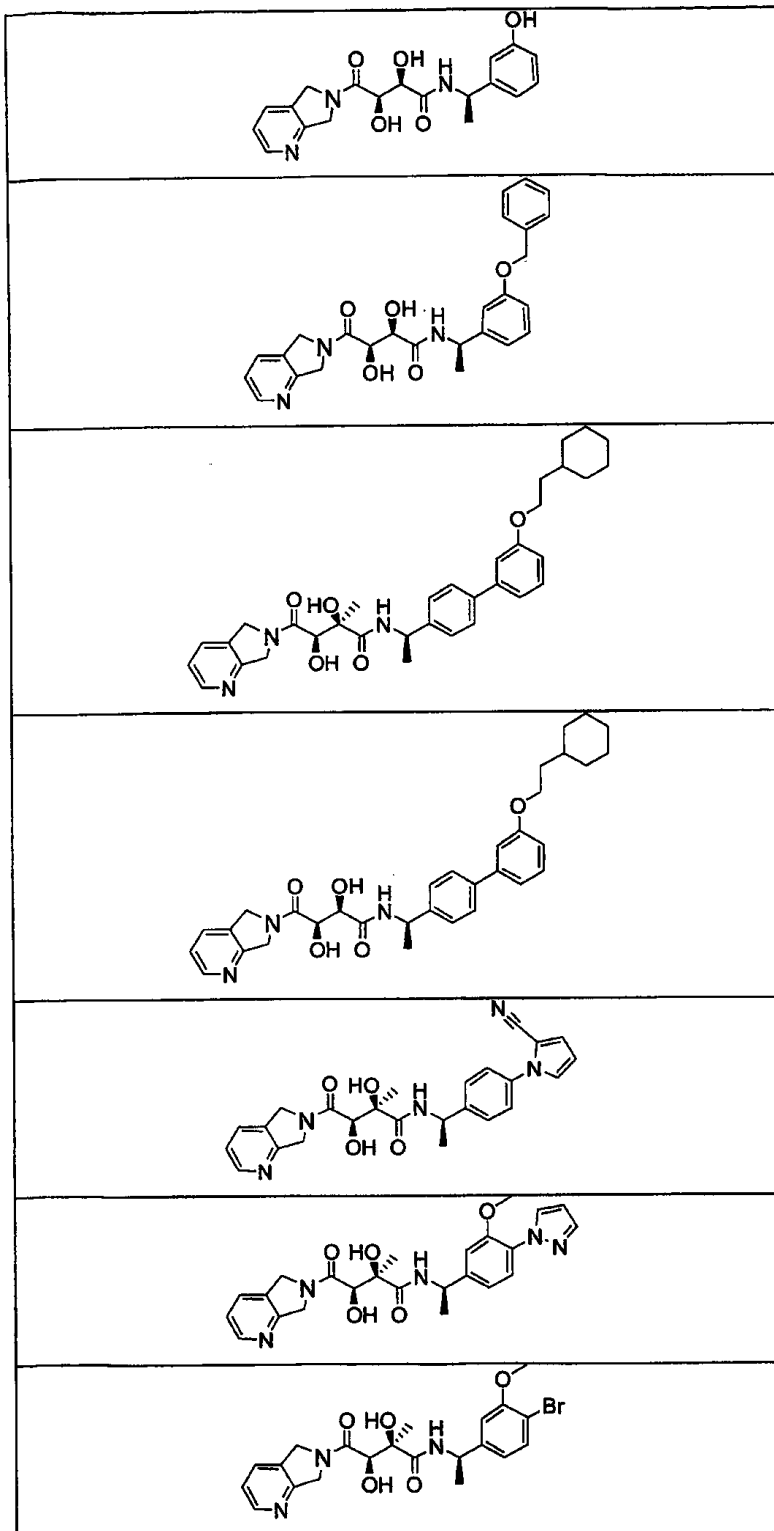


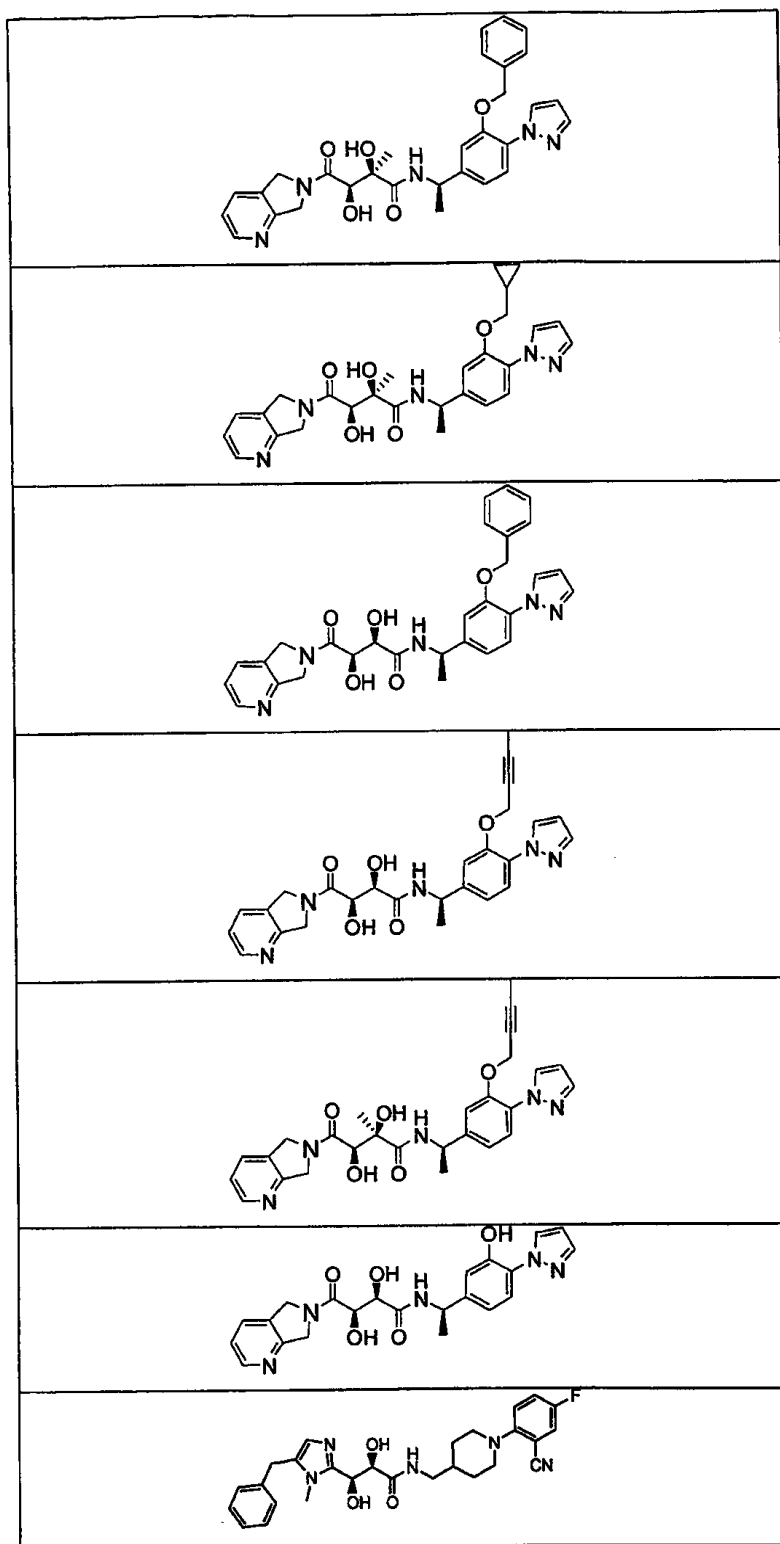


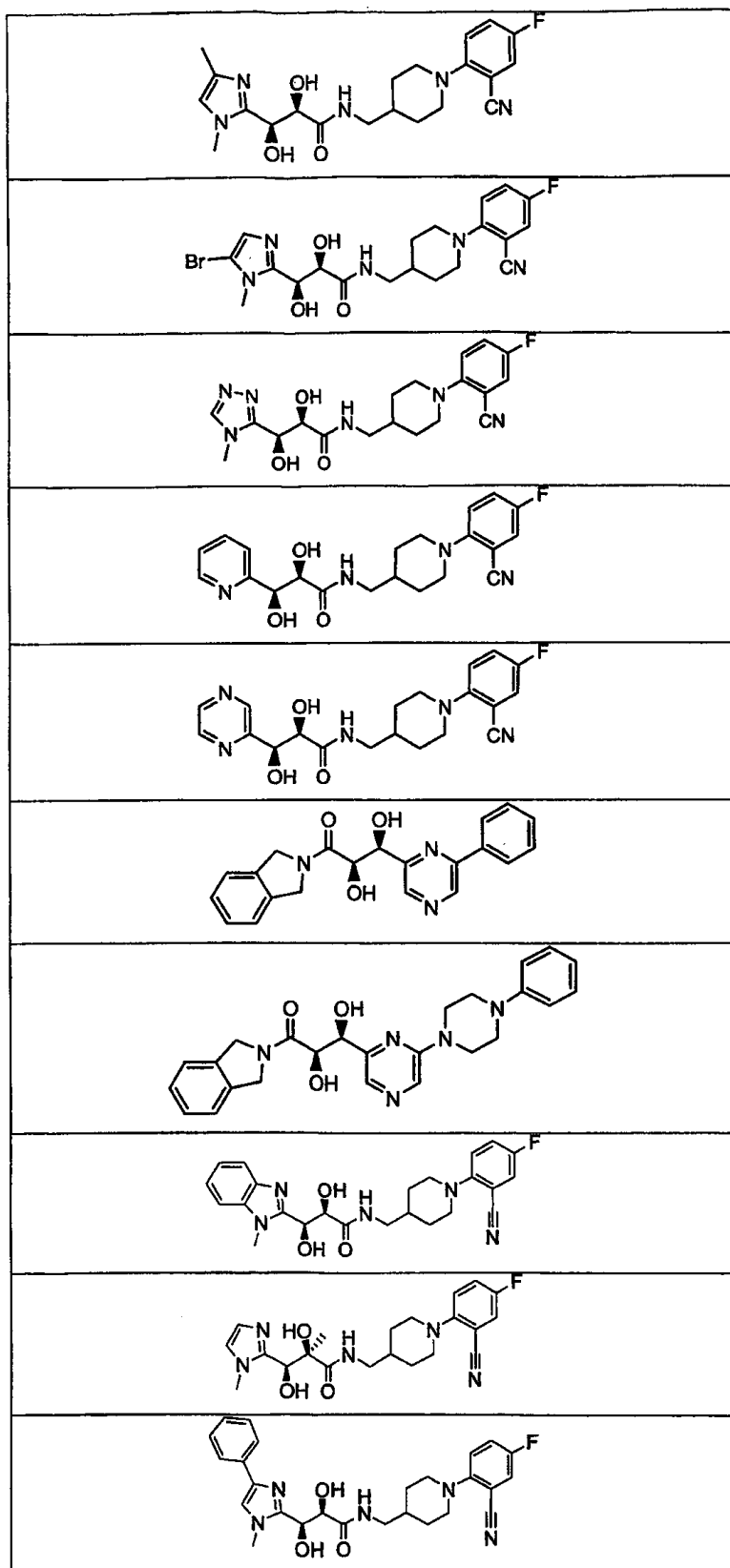


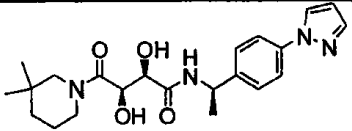
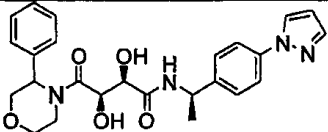
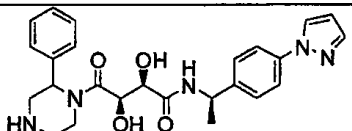
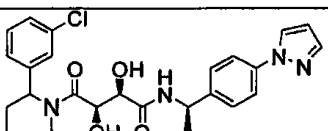
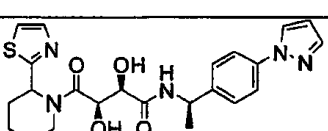
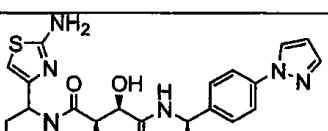
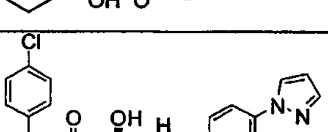
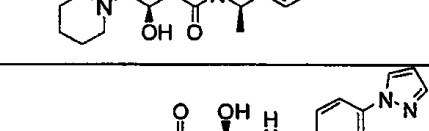
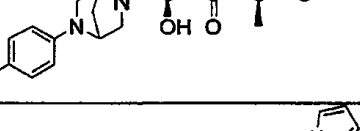
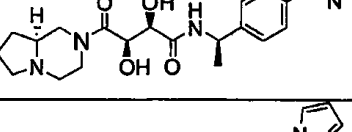


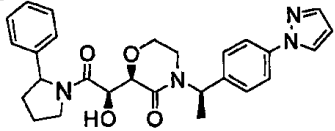
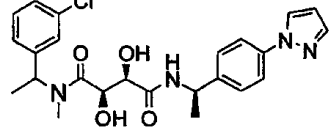
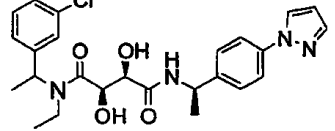
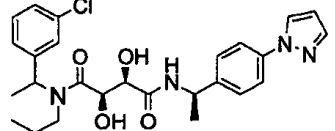
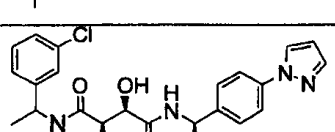
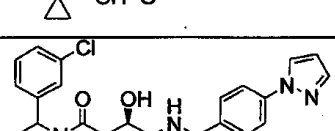
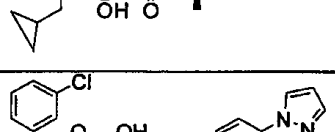
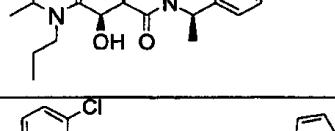
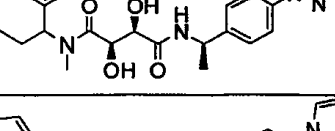
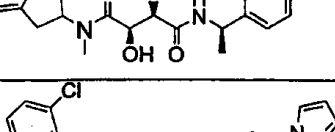


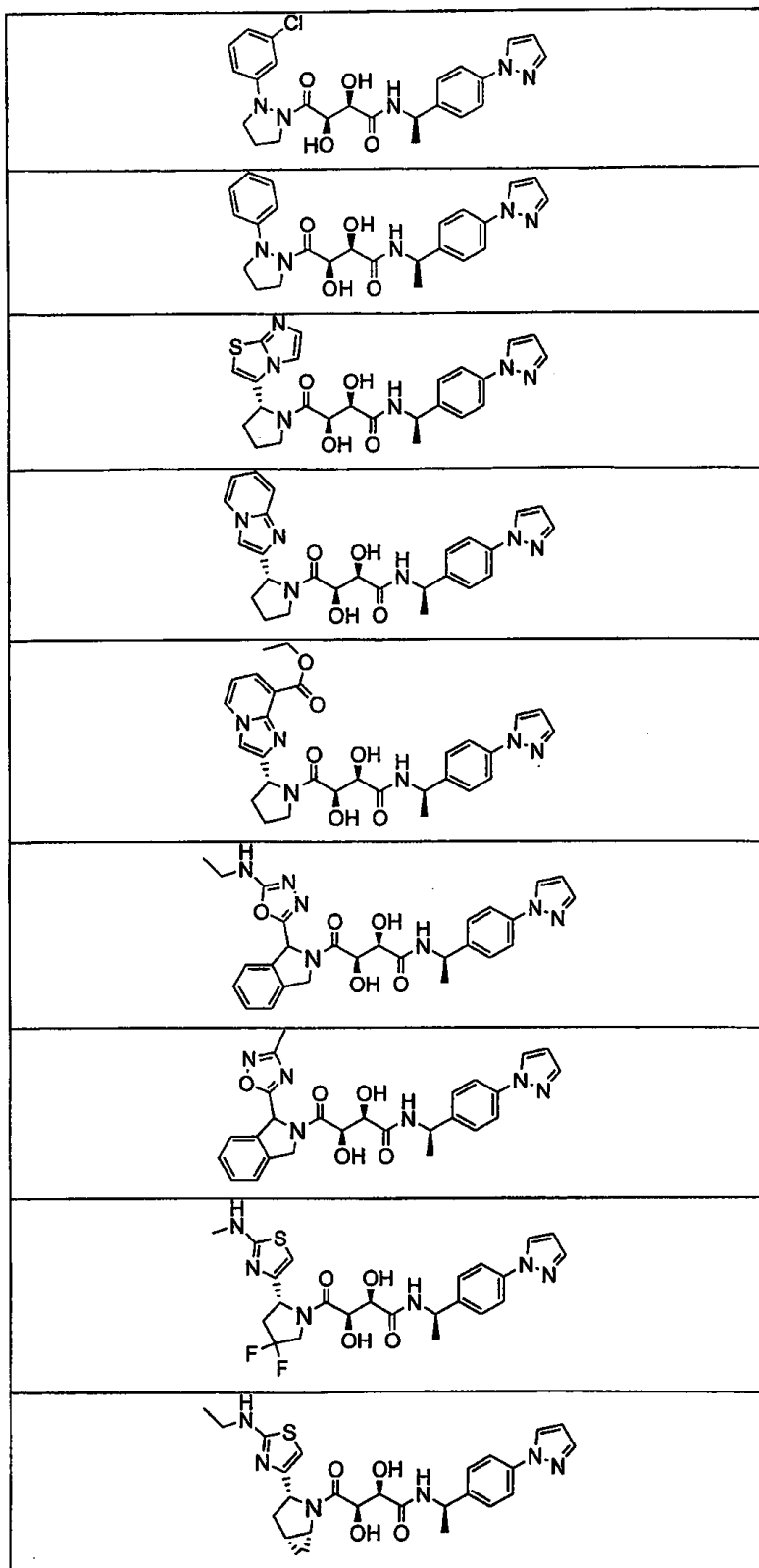


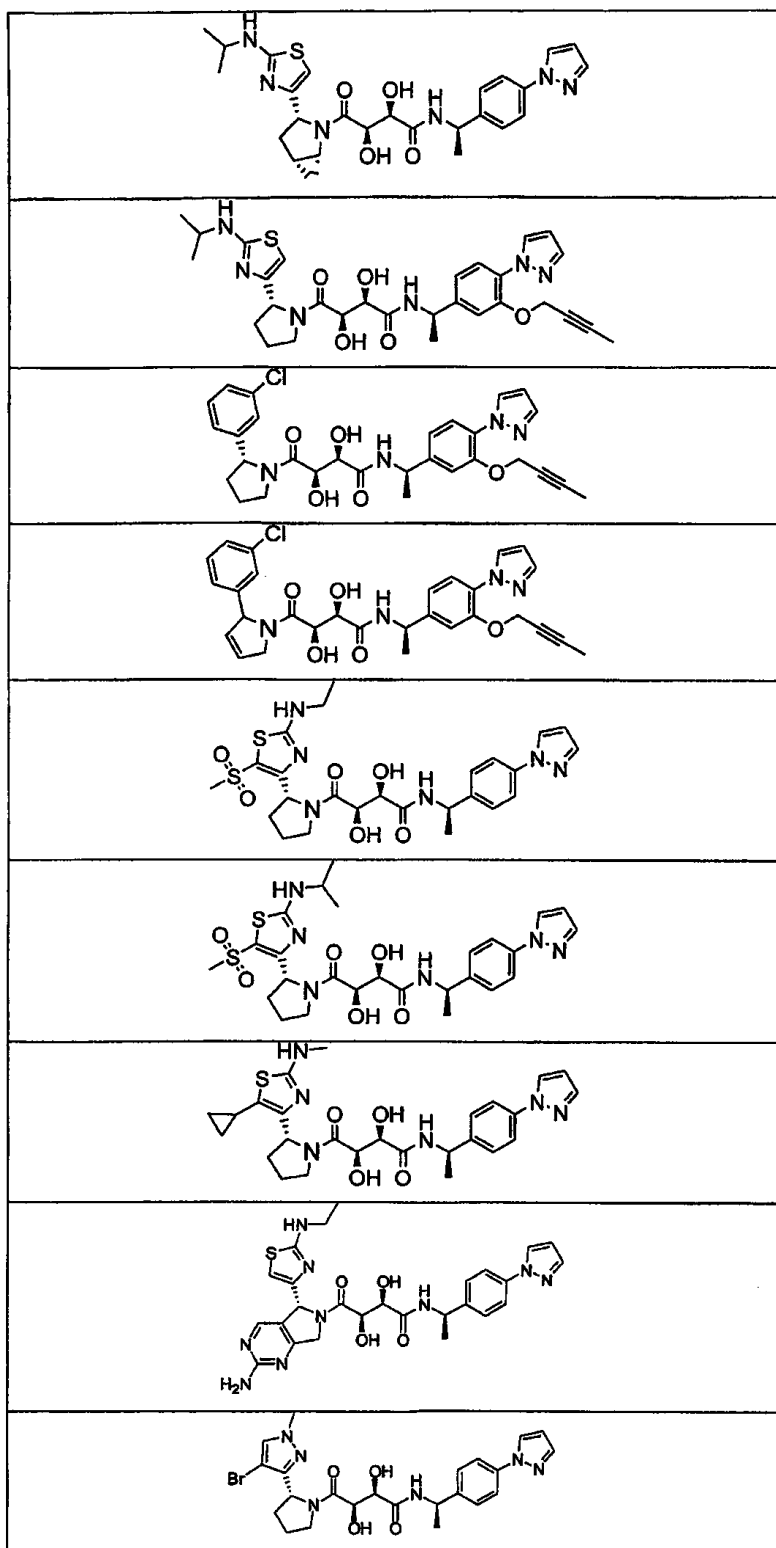


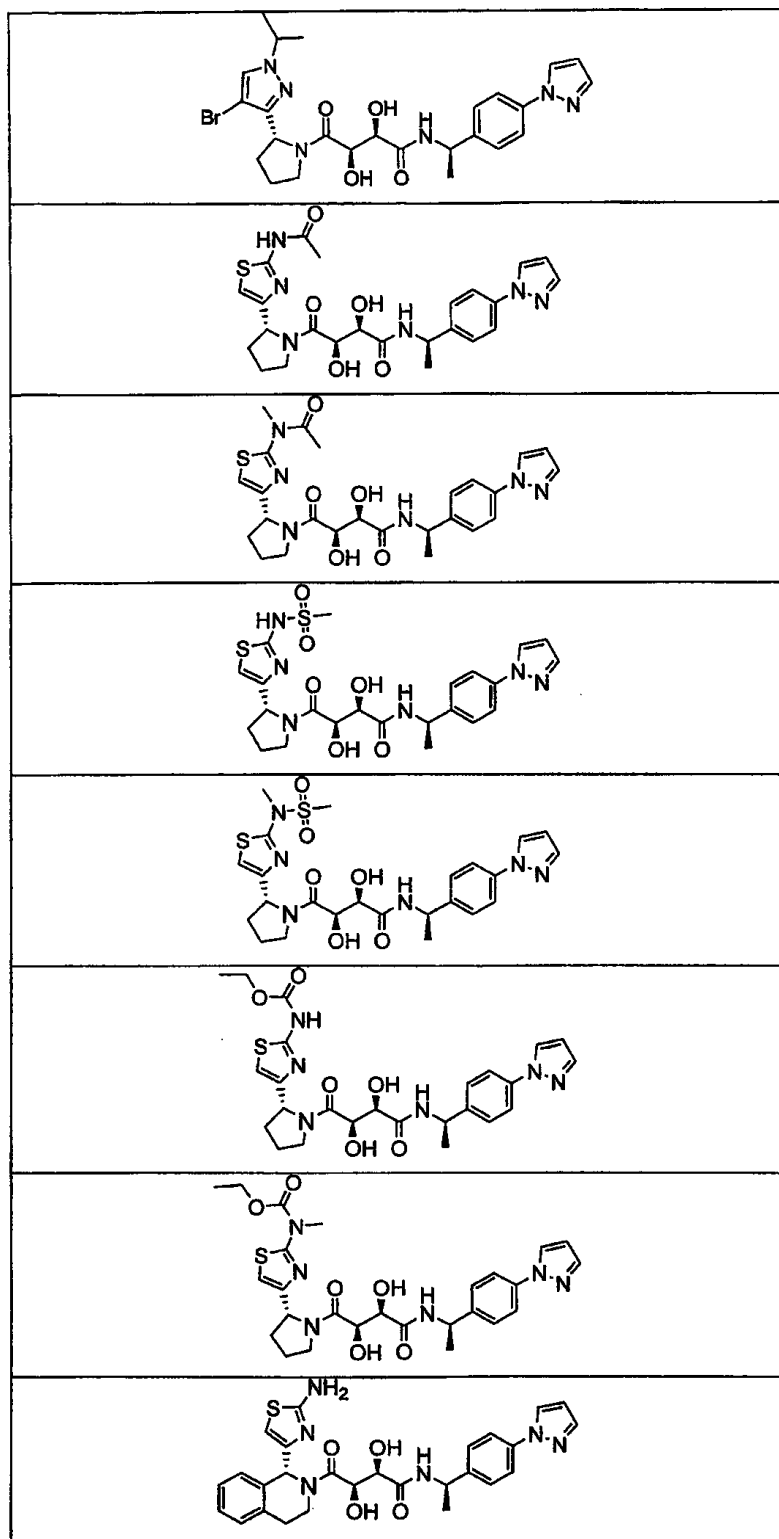


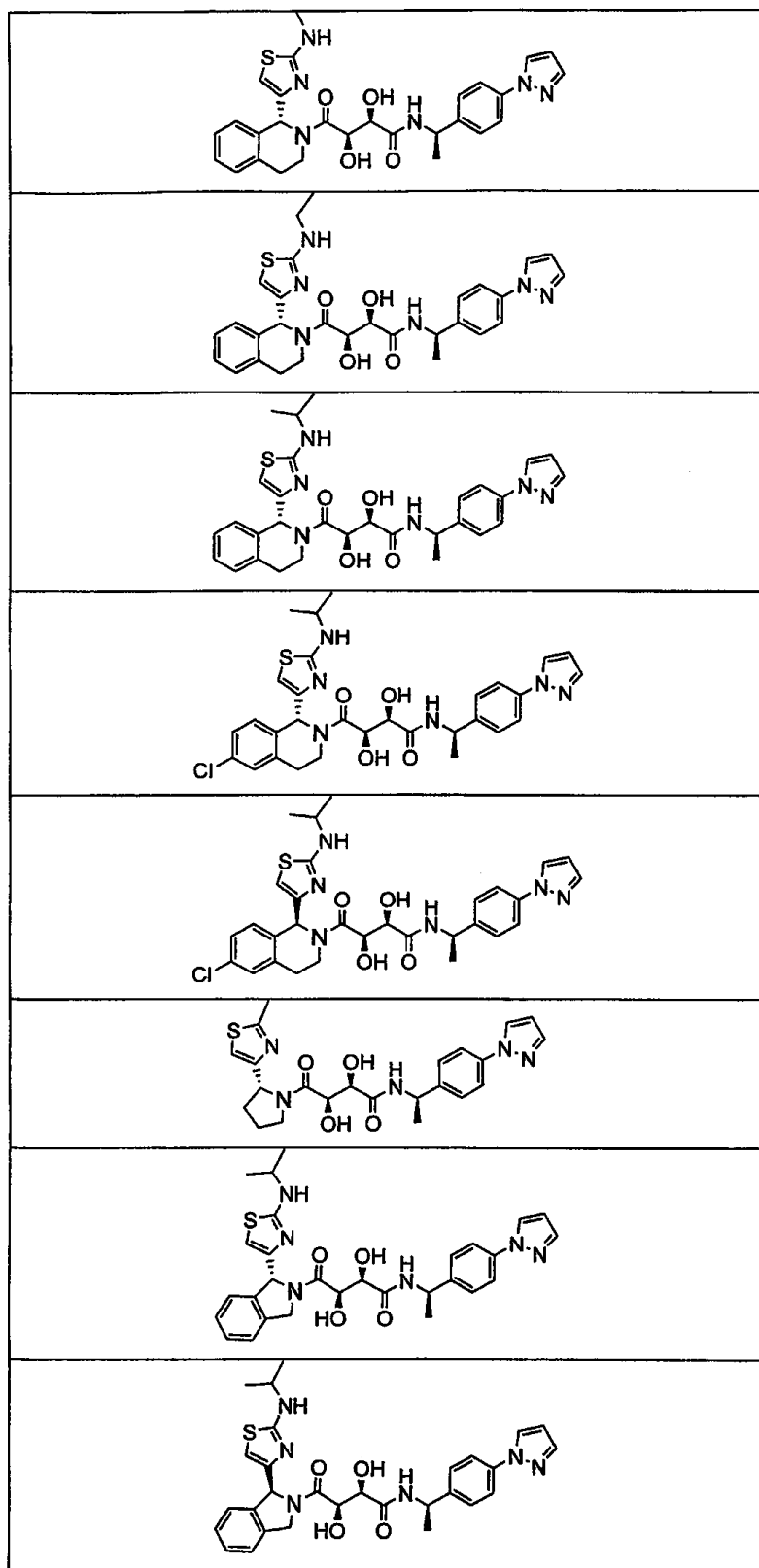











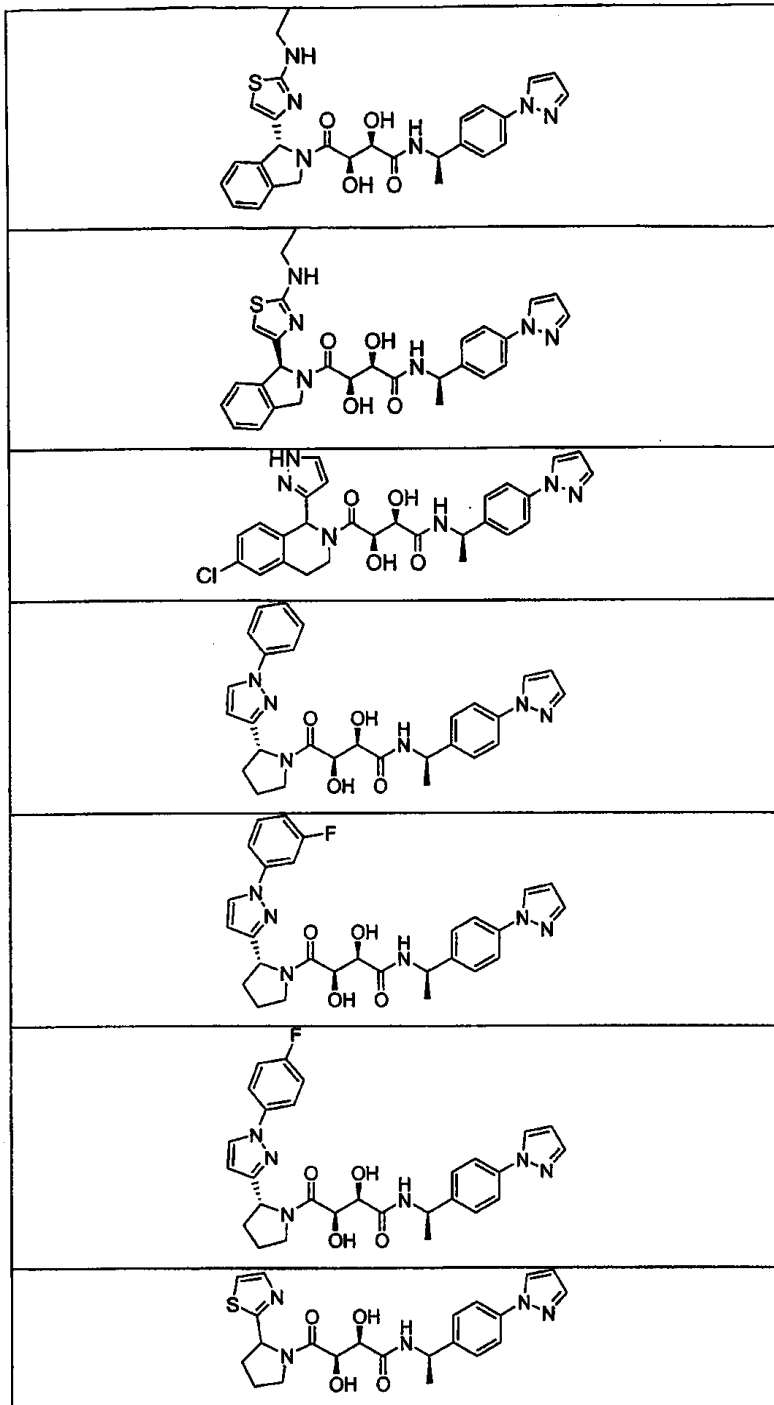















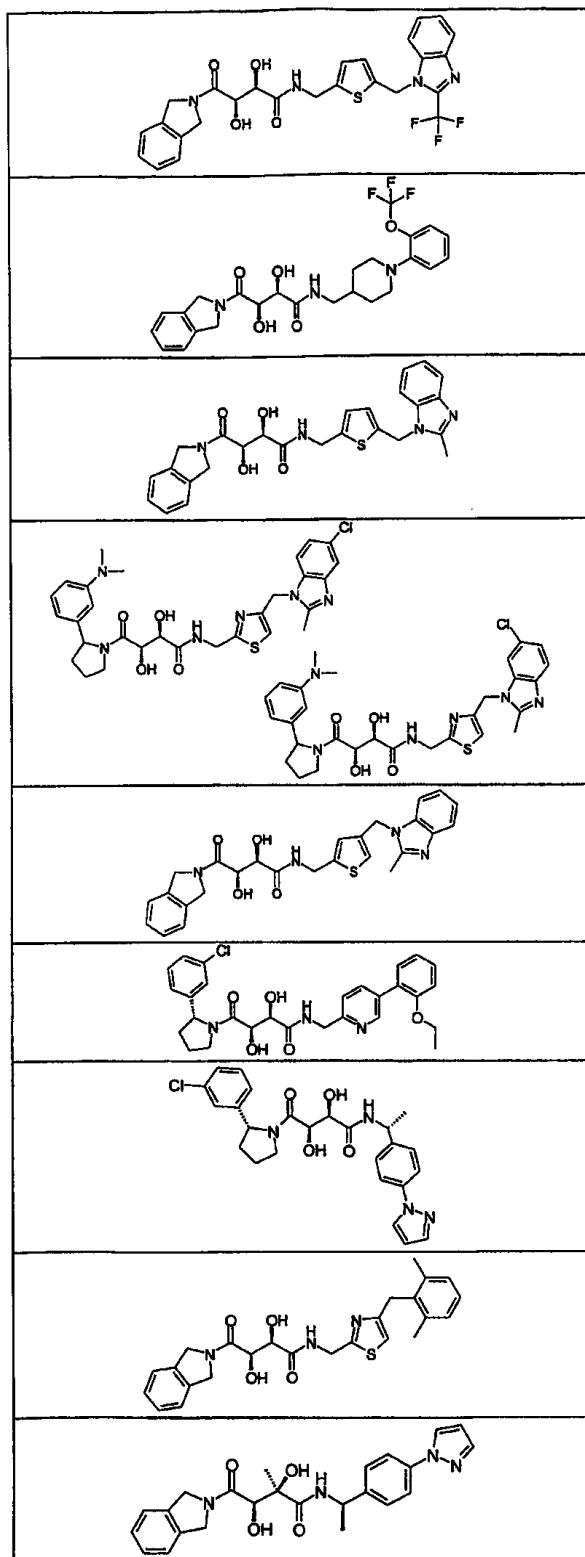


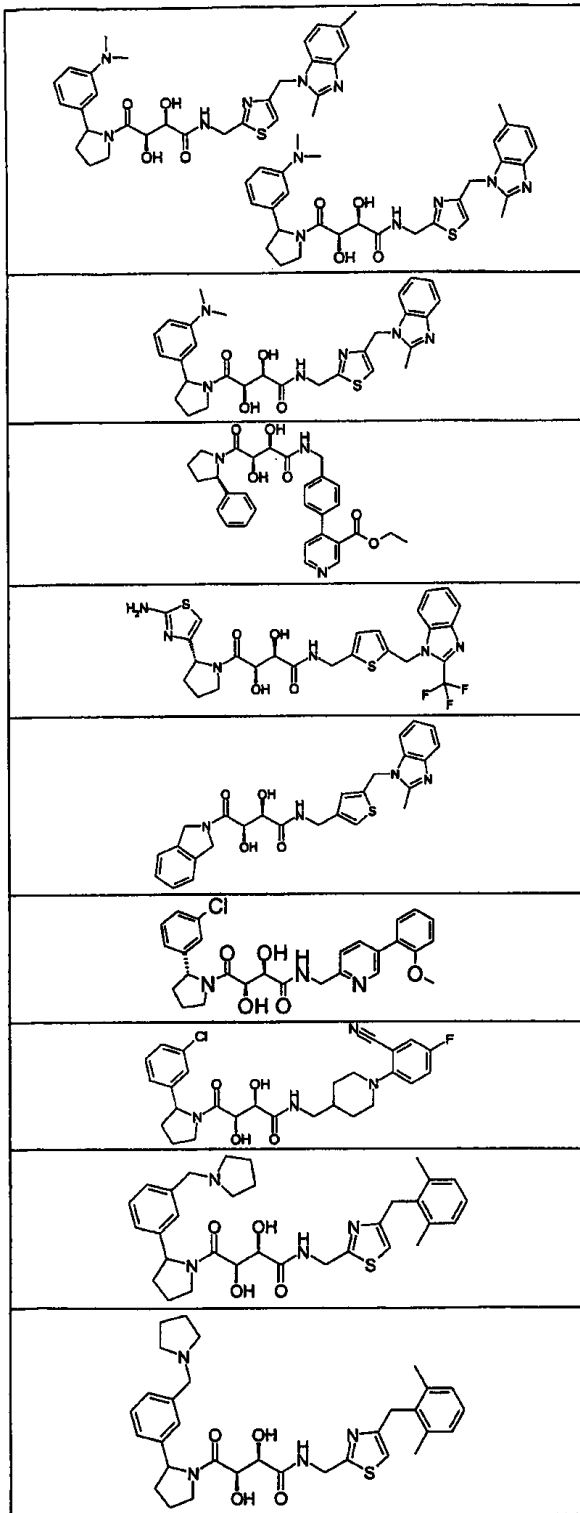


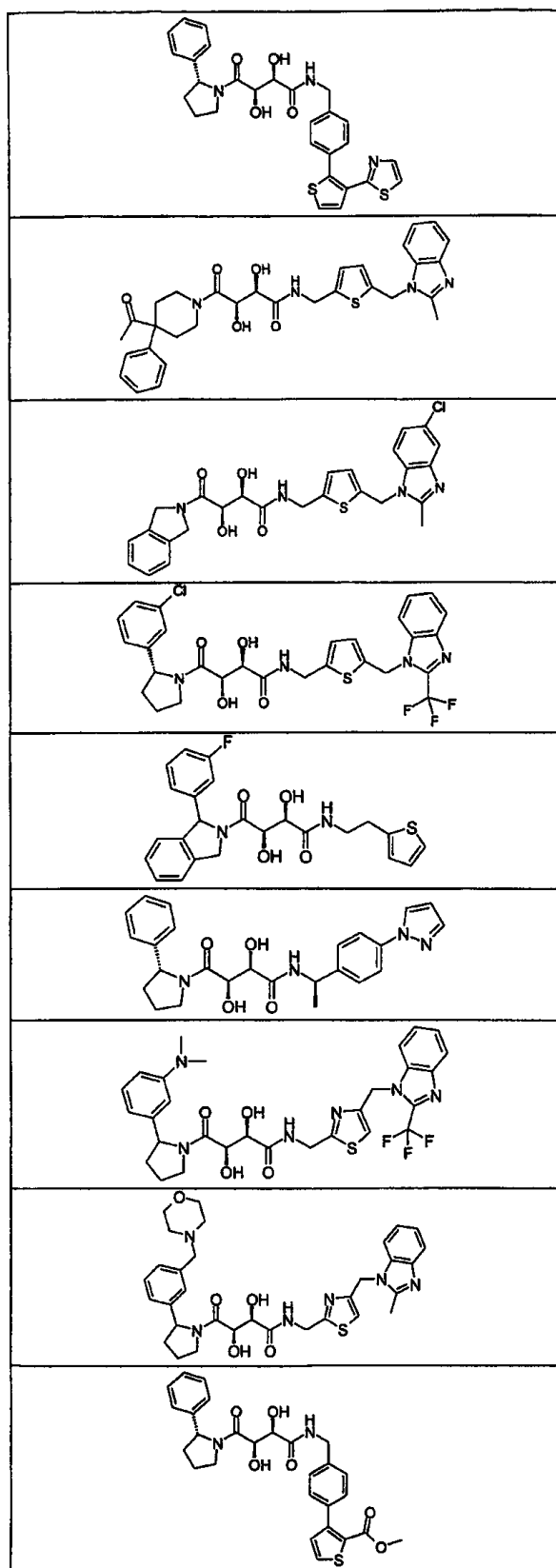


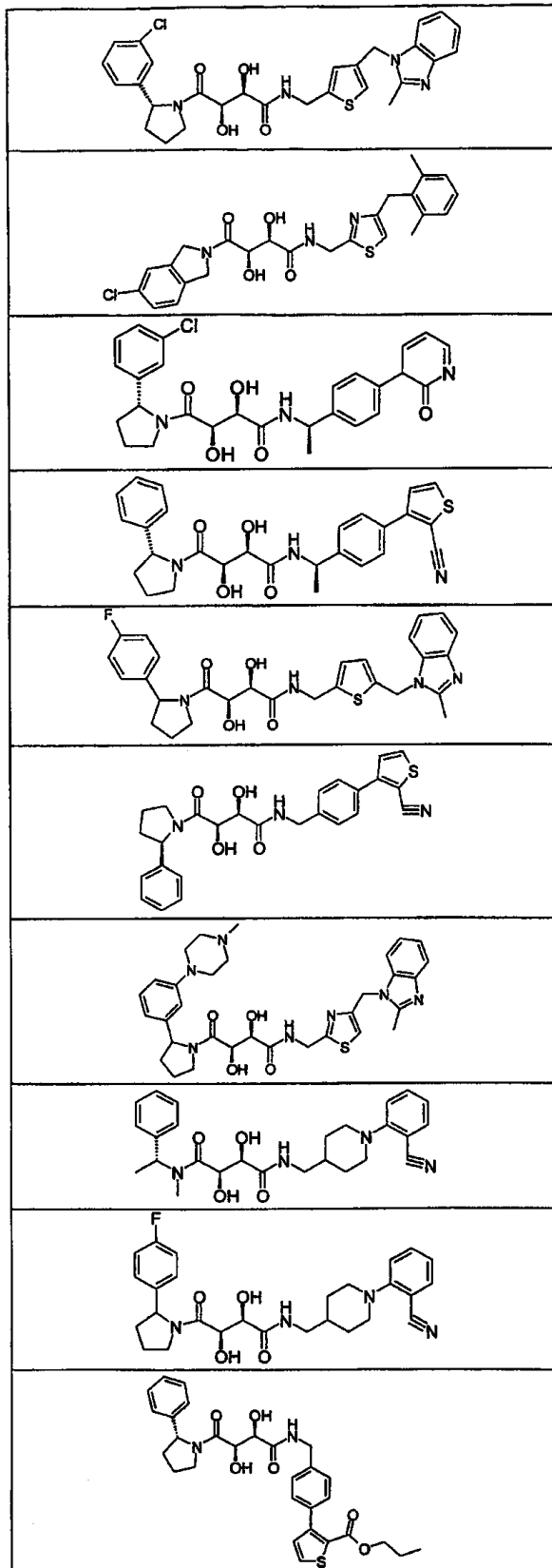
청구항 61

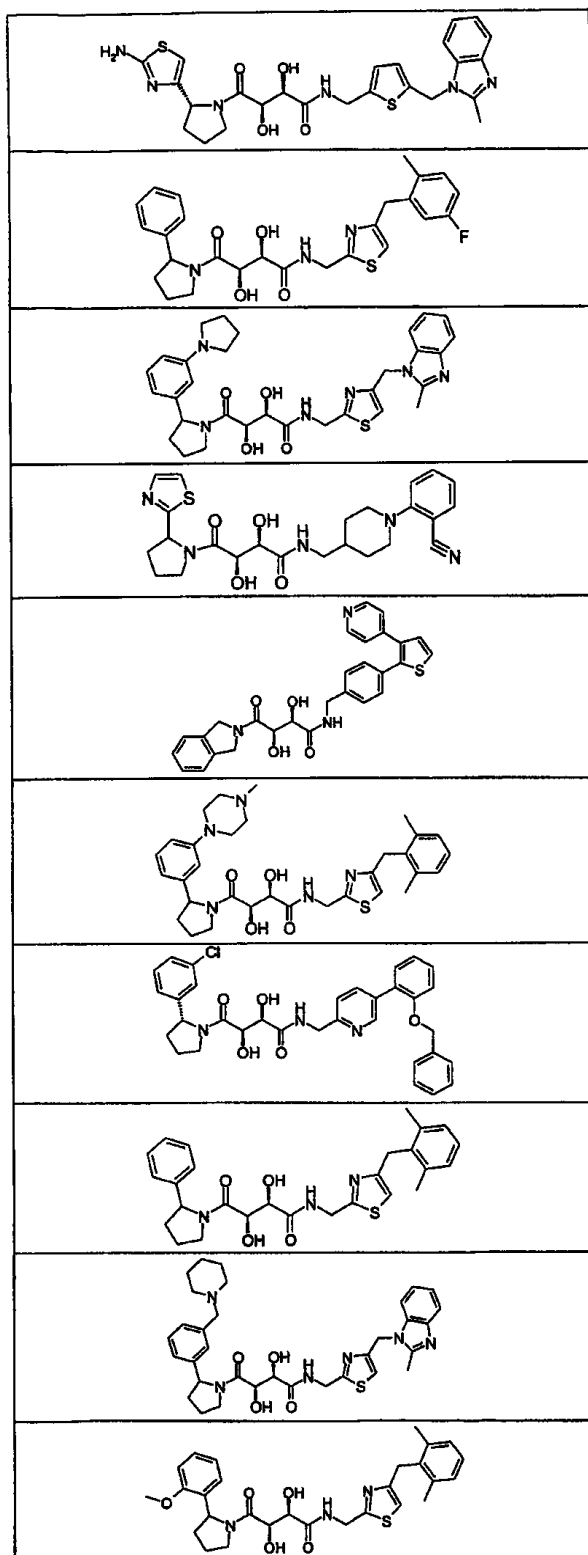
제60항에 있어서, 화합물이 하기 나열된 구조식의 화합물 중에서 선택된 화합물.

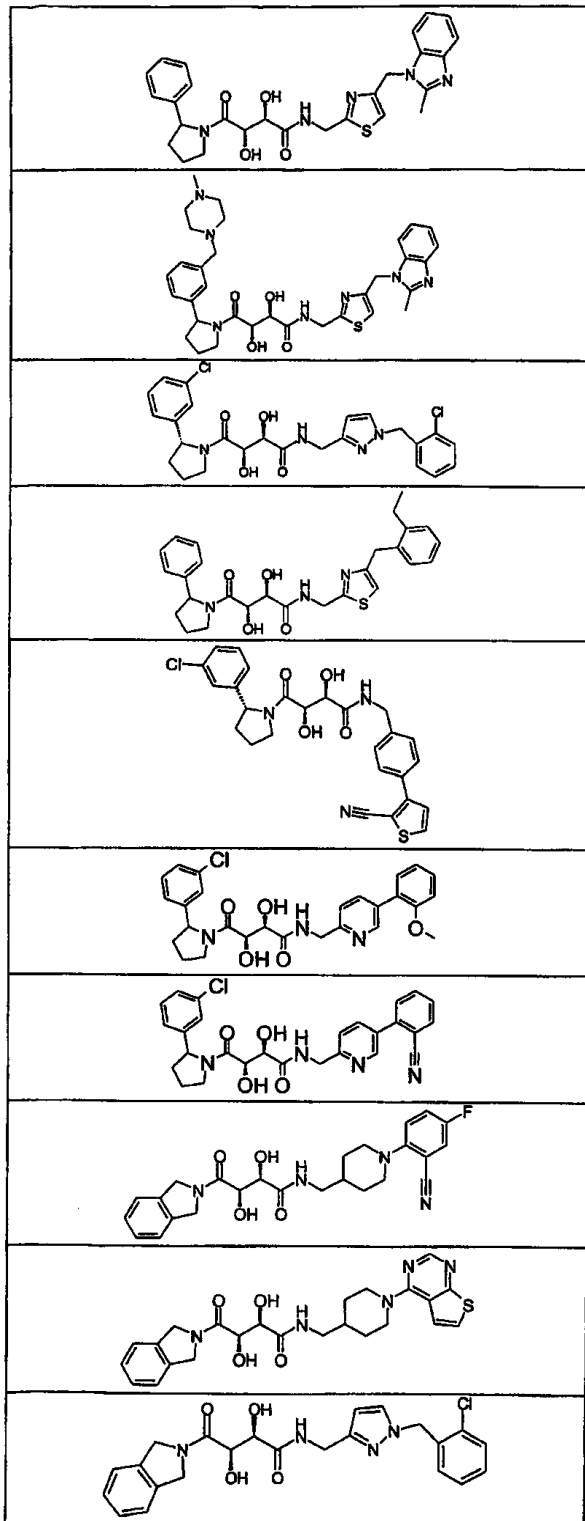


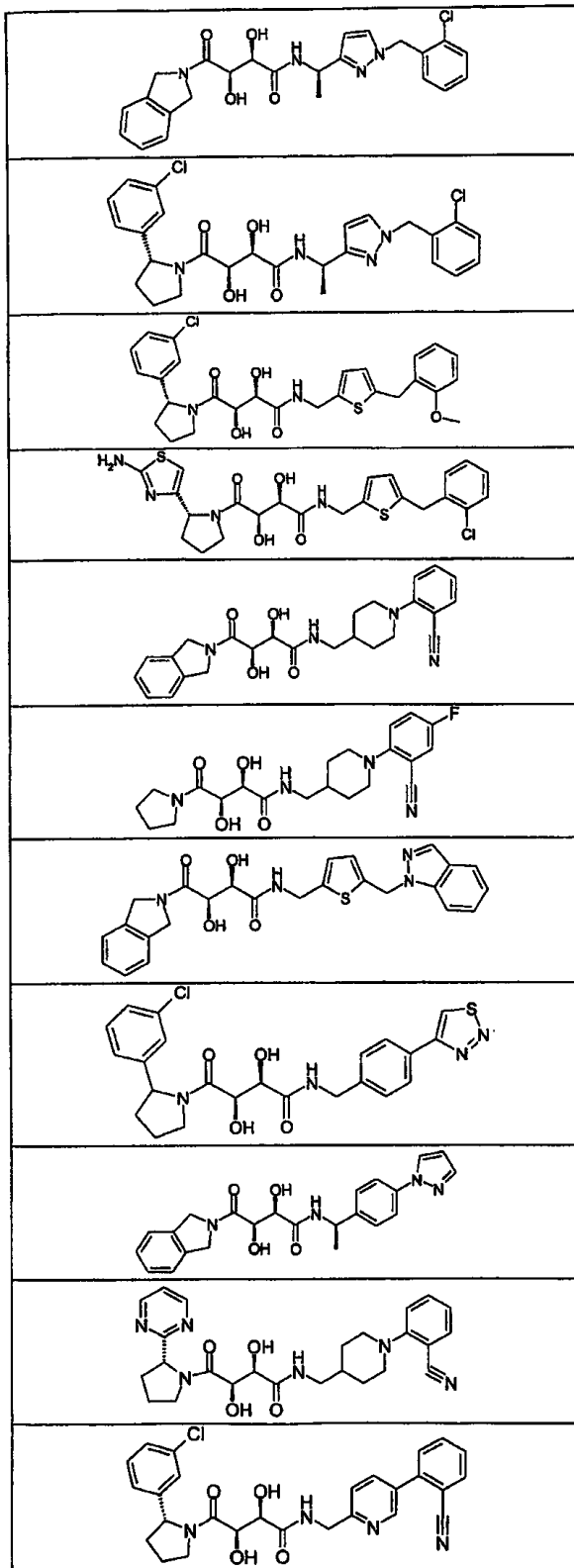


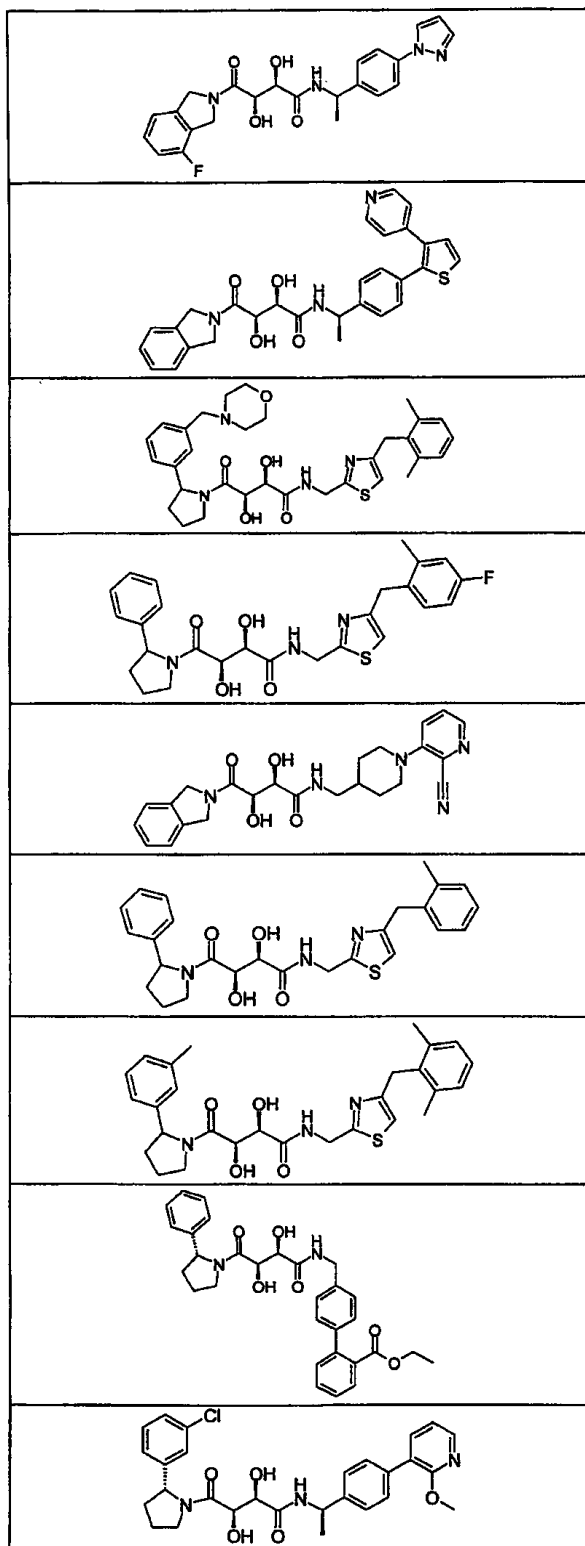


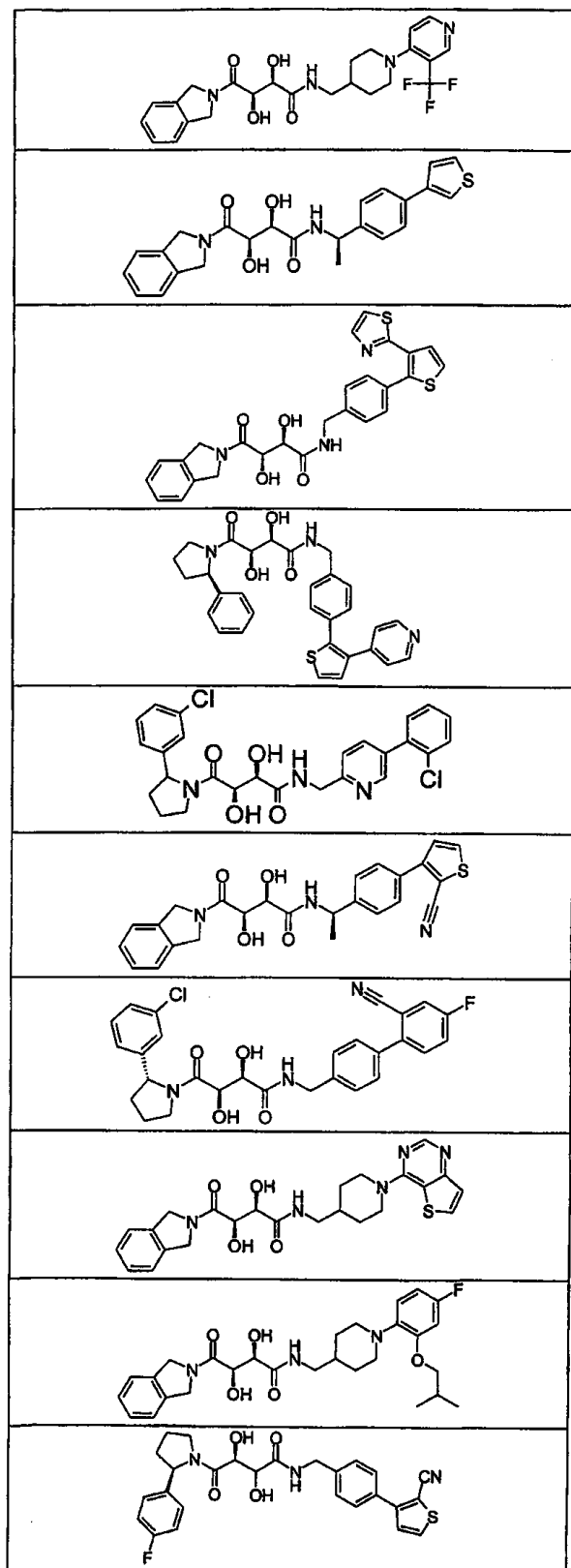


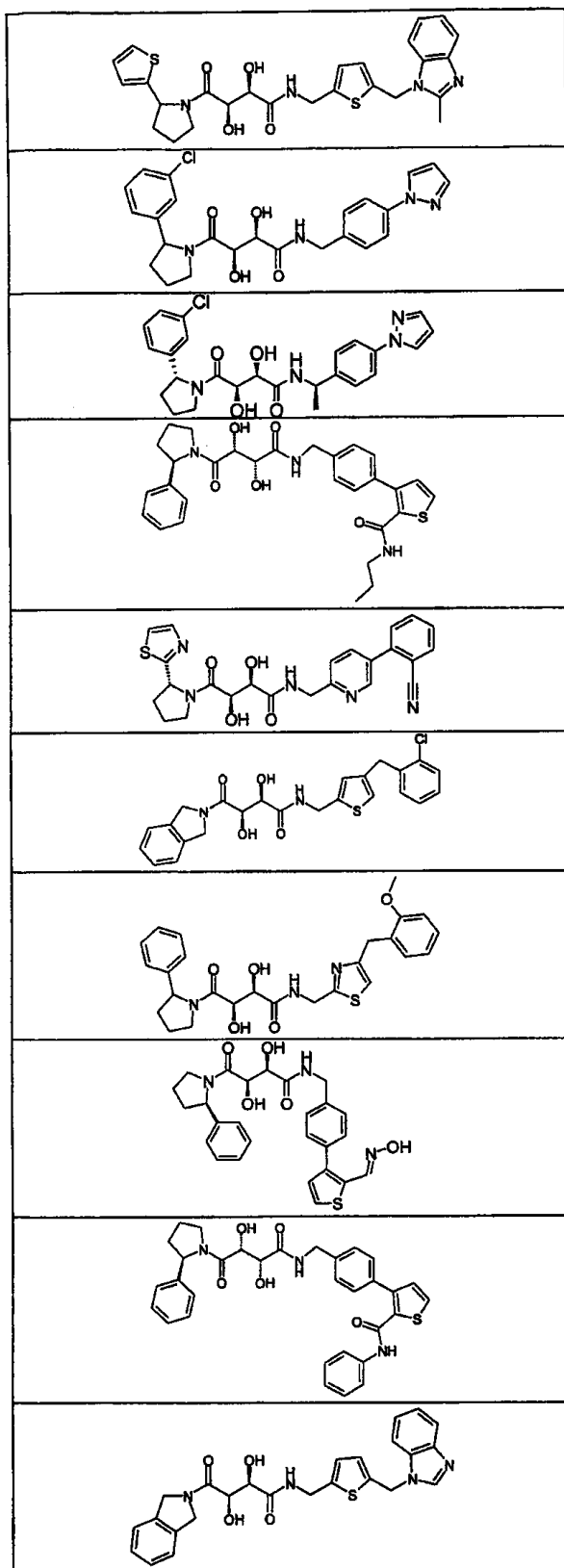


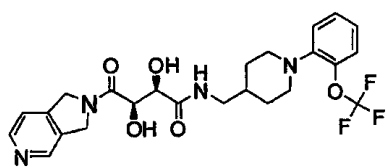
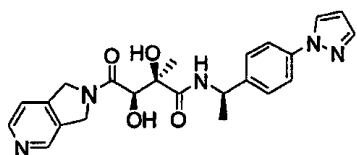
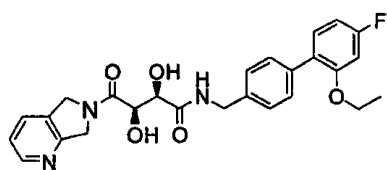
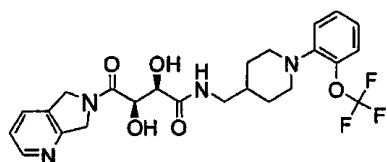
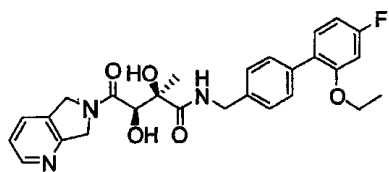
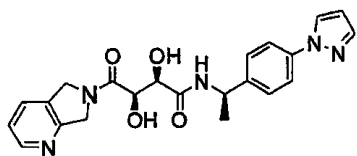
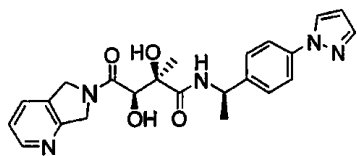
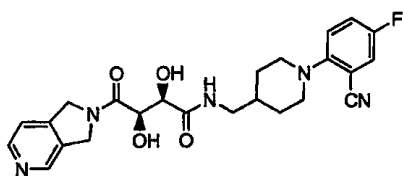


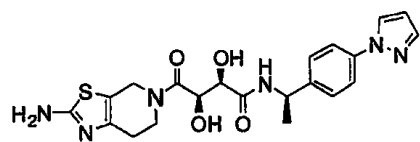
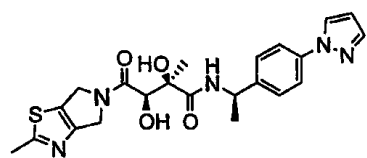
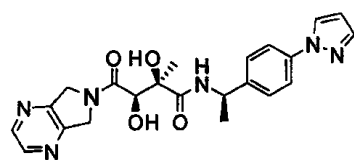
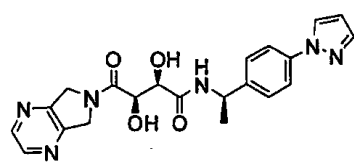
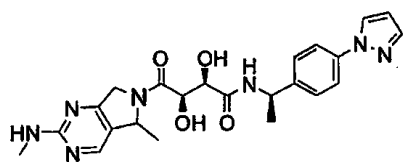
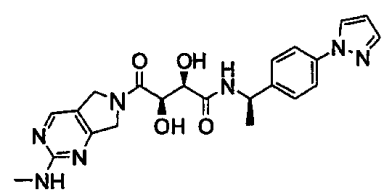
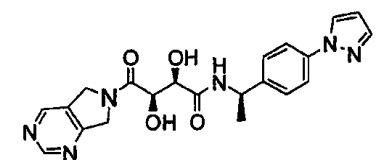
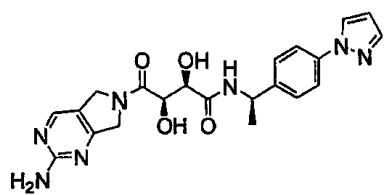
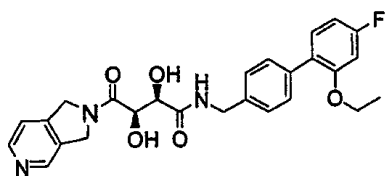


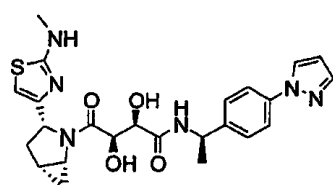
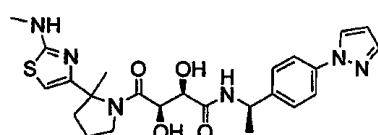
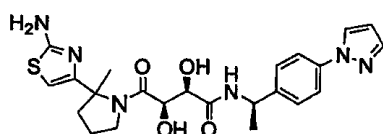
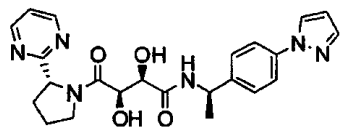
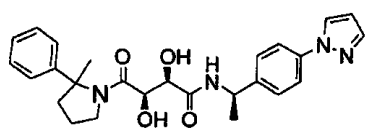
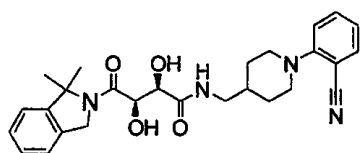
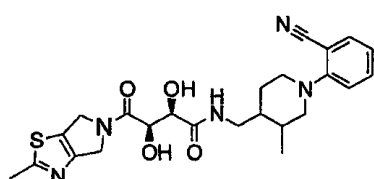
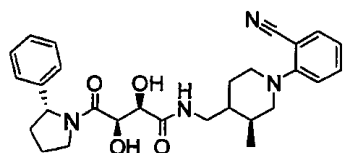
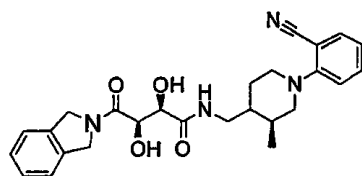
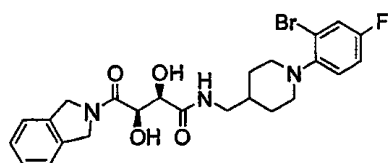


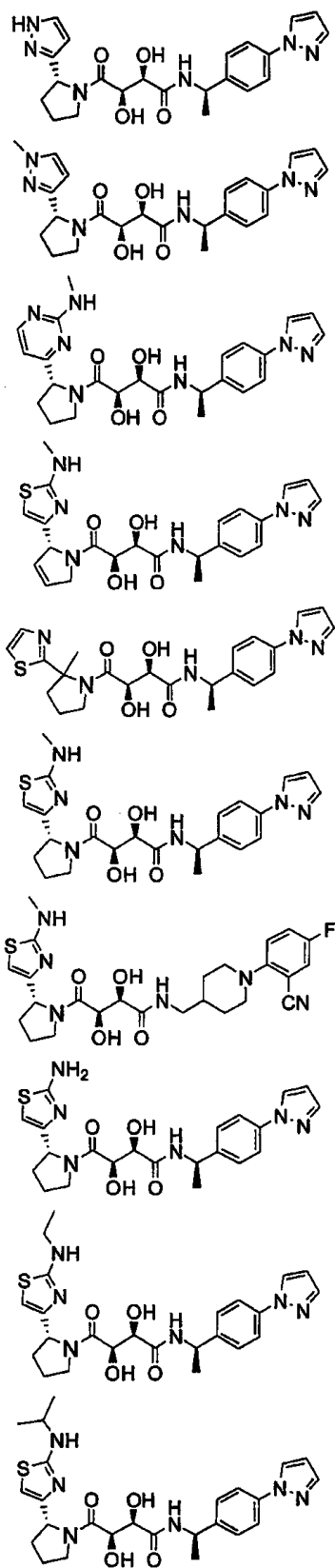


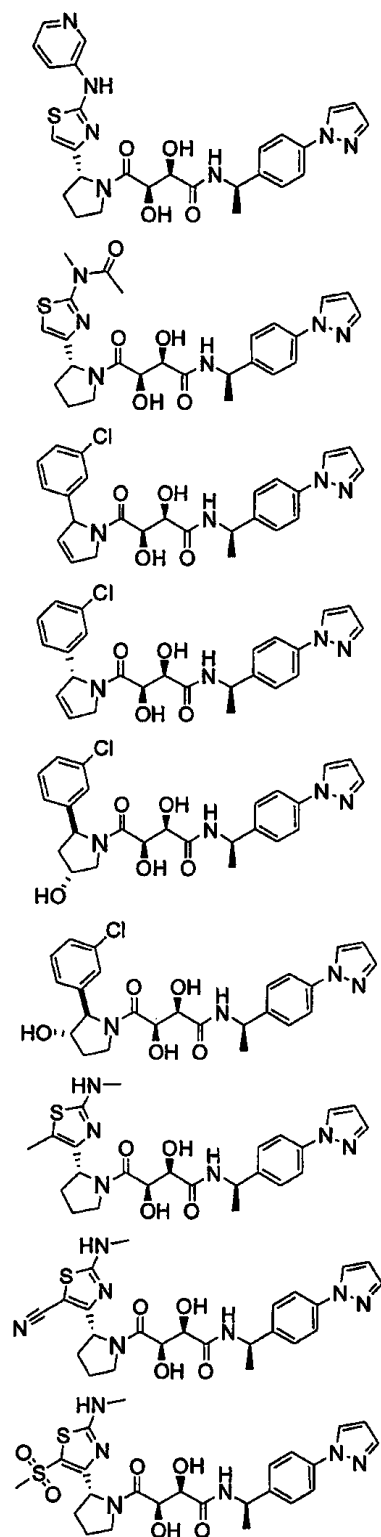


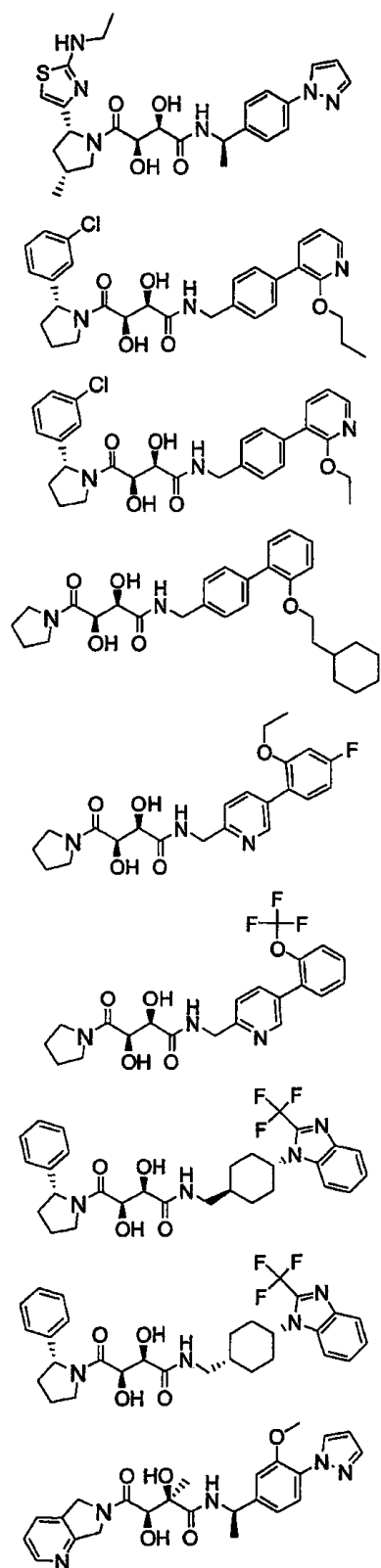


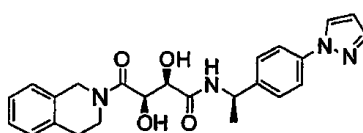
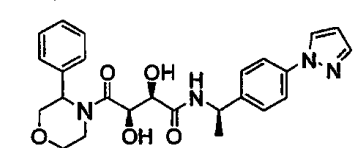
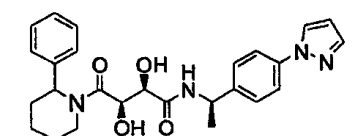
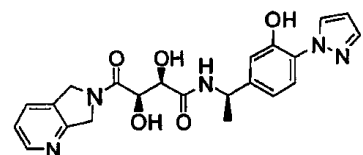
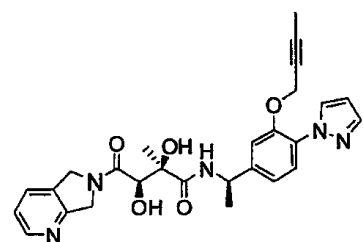
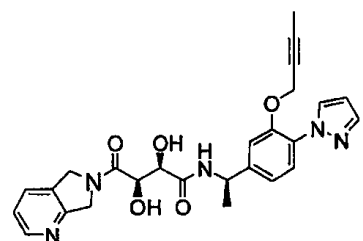
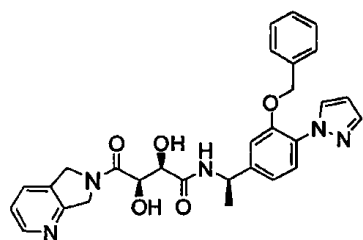
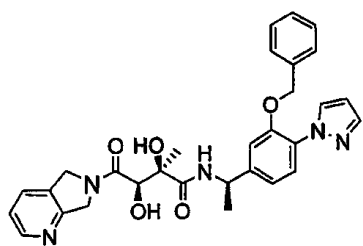


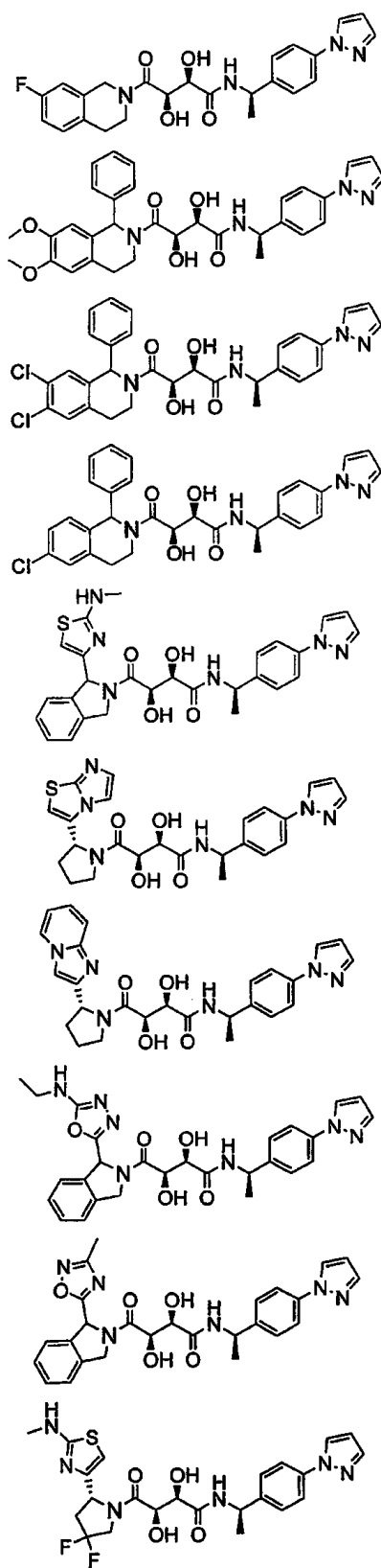


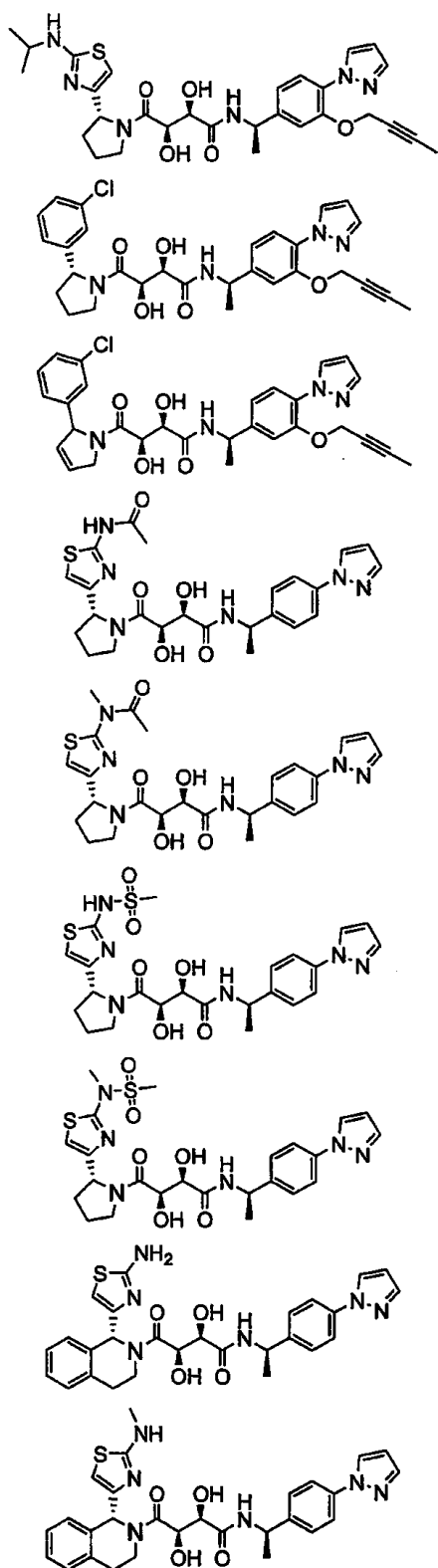


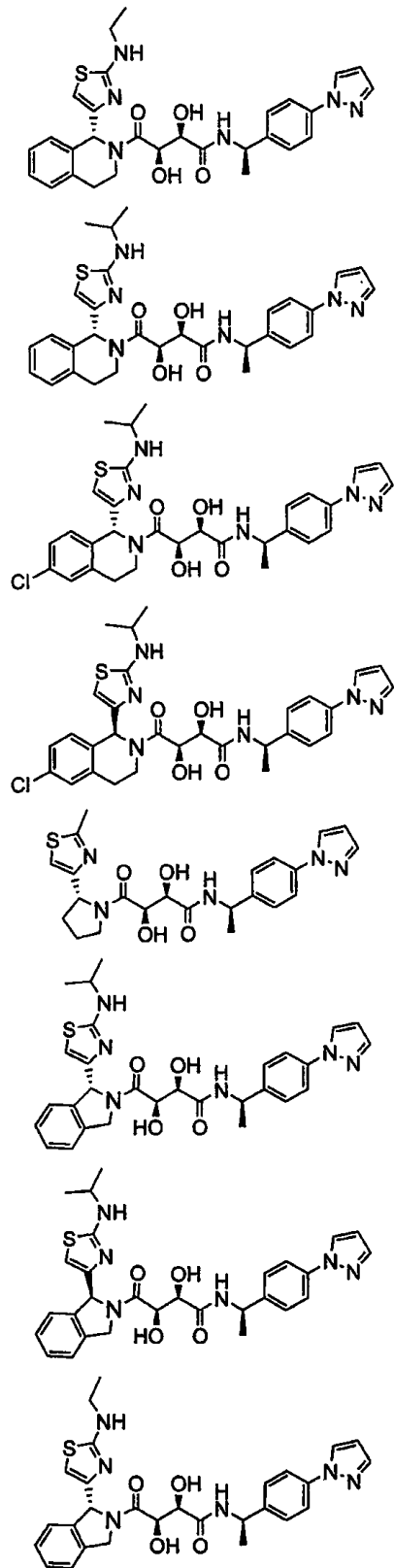


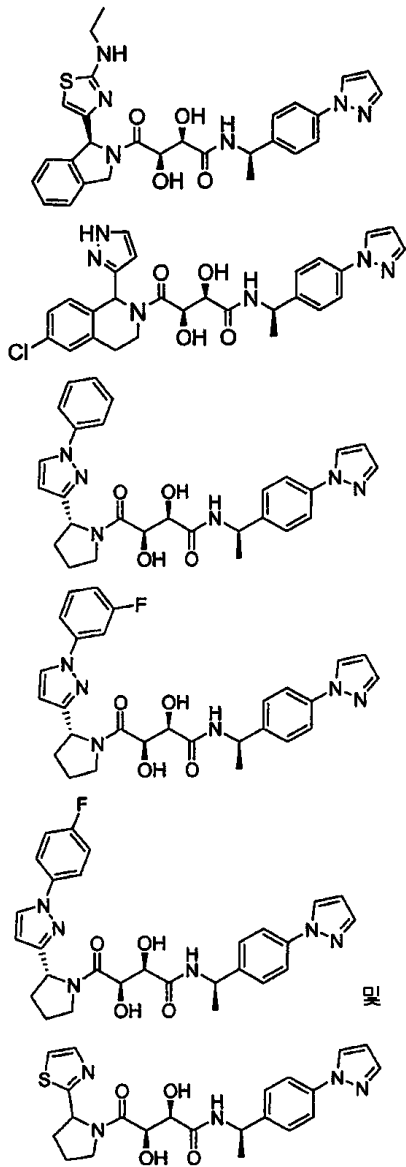






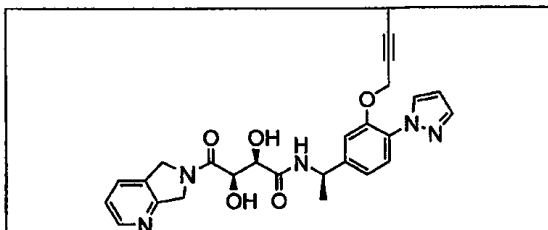


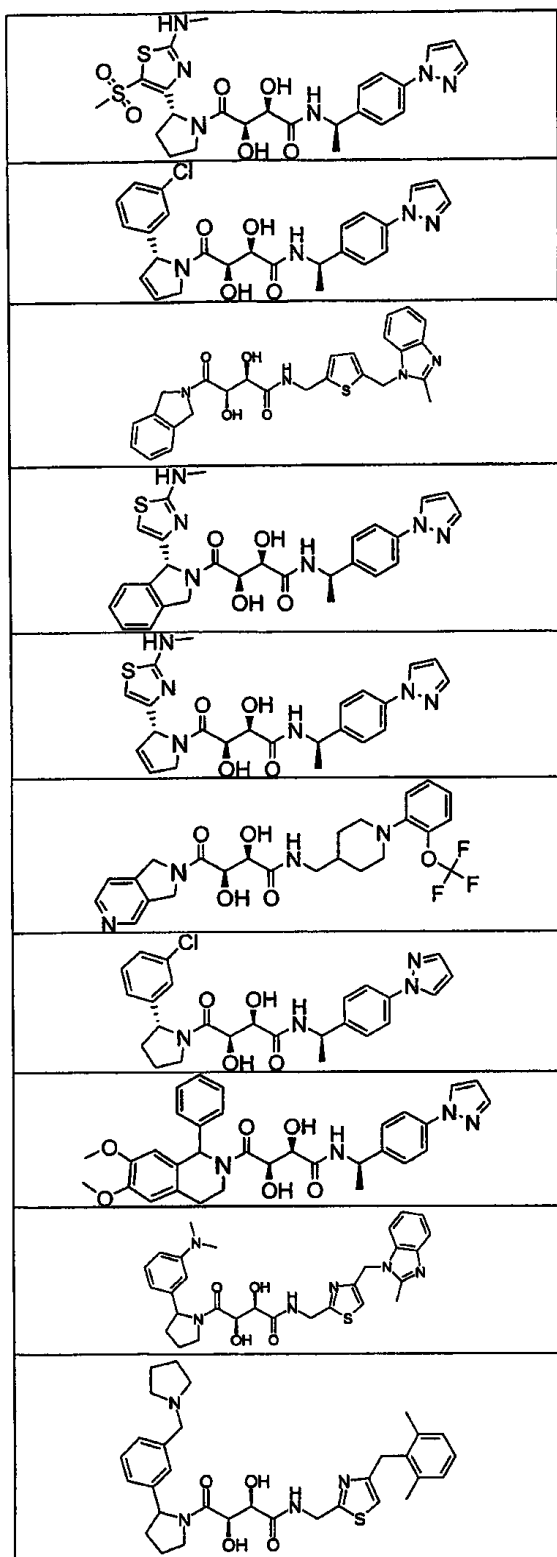


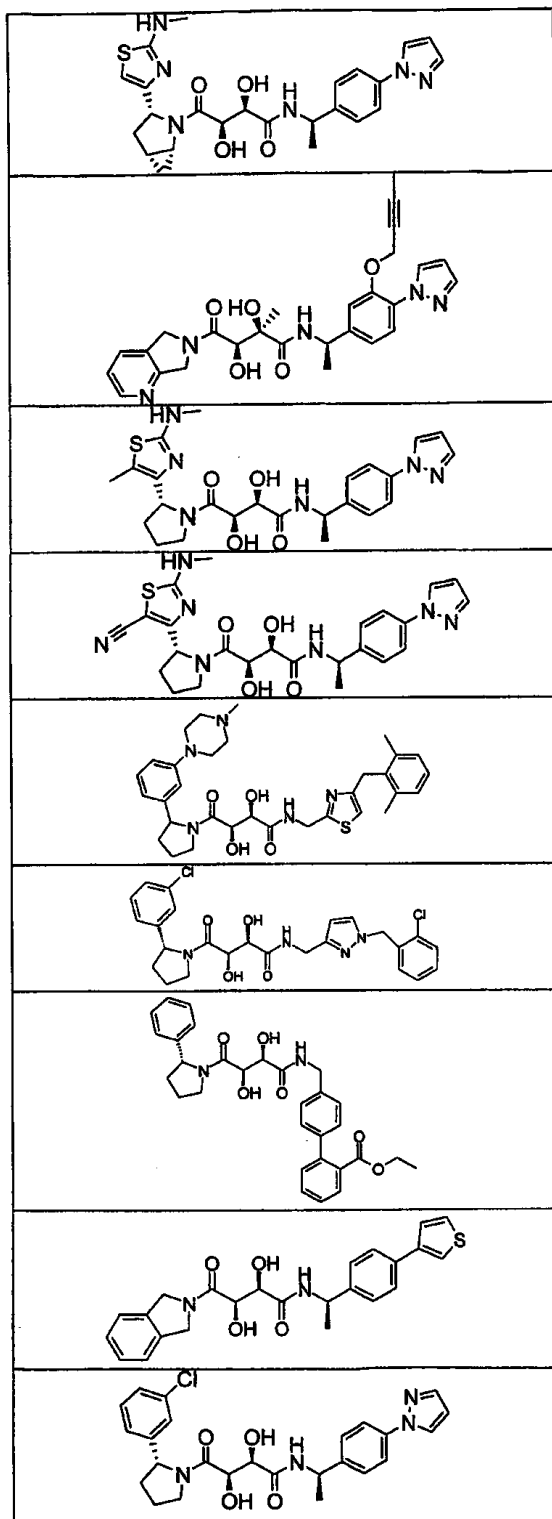


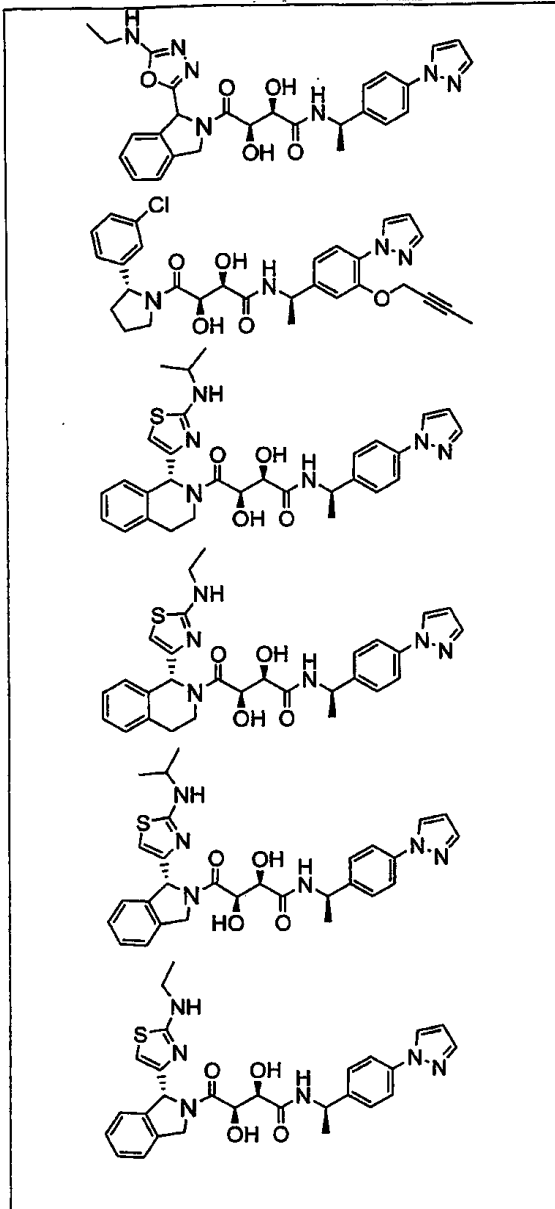
청구항 62

제61항에 있어서, 화합물이 하기 나열된 구조식의 화합물중에서 선택된 화합물.









청구항 63

활성 성분으로서 하나 이상의 제1항에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 64

하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는, 제1항의 약제학적 조성물.

청구항 65

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 하기 질병의 치료가 요구되는 환자에게 투여함을 포함하여, 중앙 피사 인자-알파-전환 효소(TACE), 중앙 피사 인자-알파($\text{TNF-}\alpha$), 매트릭스 메탈로프로테이나제(MMP), 디스인테그린 및 메탈로프로테아제(ADAM) 또는 이의 어떠한 조합과 관련된 질환을 치료하는 방법.

청구항 66

TACE, $\text{TNF-}\alpha$, MMP, ADAM 또는 이의 어떠한 조합과 관련된 질환 치료용 약제를 제조하기 위한 제1항에 따른 화합물의 용도.

청구항 67

하나 이상의 제1항에 따른 화합물과 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 친밀하게 접촉시킴을 포함하는, TACE, TNF- α , MMP, ADAM 또는 이의 어떠한 조합과 관련된 질환 치료용 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 68

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 하기 질환의 치료가 요구되는 대상체에게 투여함을 포함하여, TACE, TNF- α , MMP, ADAM 또는 이의 어떠한 조합과 관련된 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 69

제1항에 있어서, 정제된 형태의 화합물.

청구항 70

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를, 하기 상태 또는 질병의 치료가 필요한 대상체에게 투여함을 포함하여, TACE, TNF- α , 아그레카나제 또는 이의 어떠한 조합과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 아그레카나제가 아그레카나제 1 또는 아그레카나제 2인 방법.

청구항 72

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 하기 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 류마티스 관절염, 골관절염, 치주염, 치은염, 각막 궤양형성, 2차 전이에 의한 중앙 침범 및 고형 중앙 성장, 신생혈관 녹내장, 염증성 장 질환, 다발경화증 및 건선으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 상태 또는 질병을 치료하는 방법.

청구항 73

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 하기 치료가 요구되는 대상체에게 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 열, 심혈관 상태, 출혈, 응고, 악액질, 식욕부진, 알코올중독, 급성 상 반응(acute phase response), 급성 감염, 쇼크, 이식체 대 숙주 반응, 자가면역병 및 HIV 감염으로 이루어진 그룹중에서 선택된 상태 또는 질병을 치료하는 방법.

청구항 74

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를, 하기 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 패혈성 쇼크, 혈류역학적 쇼크, 패혈증 증후군, 허혈후 재관류 손상, 말라리아, 마이코박테리아 감염, 수막염, 건선, 울혈성 심장기능상실, 섬유성 질병, 악액질, 이식 거부, 피하 T-세포 림프종을 포함하는 암, 혈관형성을 포함하는 질병, 자가면역병, 피부 염증 질병, 크론병(Crohn's disease) 및 결장염과 같은 염증성 장 질환, 골관절염, 류마티스 관절염, 강직 척수염, 건선관절염, 성인 스틸씨병(adult Still's disease), 신경염, 베게너육아종증, 베세트병(Behcehe disease), 쇼그렌 증후군, 사코이드증, 다발근육염, 피부근육염, 다발경화증, 엉덩뼈신경통, 복합 국소동통 증후군, 방사선 손상, 고산소혈증성 치조 손상(hyperoxic alveolar injury), 치주병, HIV, 비-인슐린 의존성 진성 당뇨병, 전신 홍반루푸스, 녹내장, 사코이드증, 특발성폐섬유증, 기관지폐형성이상, 신장병, 공피증, 골다공증, 신허혈, 심근경색증, 뇌중풍, 대뇌 허혈, 신장염, 간염, 사구체신염, 잠복성 섬유화 아베올리티스(cryptogenic fibrosing aveolitis), 건선, 이식 거부, 아토피성 피부염, 혈관염, 알레르기, 계절성 알레르기 비염, 가역성 기도 폐쇄, 성인 호흡곤란 증후군, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및/또는 기관지염으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 상태 또는 질병을 치료하는 방법.

청구항 75

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이

성체를 COPD와 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 COPD와 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법.

청구항 76

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 류마티스 관절염과 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 류마티스 관절염과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법.

청구항 77

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 크론병의 치료가 요구되는 대상체에게 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 크론병을 치료하는 방법.

청구항 78

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 건선과 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 건선과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법.

청구항 79

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 강직 척수염의 치료가 요구되는 대상체에게 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 강직 척수염을 치료하는 방법.

청구항 80

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 엉덩뼈신경통과 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 엉덩뼈신경통과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법.

청구항 81

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 복합 국소동통 증후군과 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 복합 국소동통 증후군과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법.

청구항 82

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 건선 관절염과 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 건선 관절염과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법.

청구항 83

Avonex®, 베타세론, 코팩손 또는 다발경화증 치료용으로 지시된 다른 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물과 함께, 치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 다발경화증과 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 다발경화증과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법.

청구항 84

제71항에 있어서, 항류마티스 약물(DMARDs), NSAIDs, COX-2 억제제, COX-1 억제제, 면역억제제, 생물학적 반응개질제(BRMs), 소염제 및 H1 길항제로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 의약의 치료학적 유효량을 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 85

제73항에 있어서, 항류마티스 약물(DMARDs, NSAIDs, COX-2 억제제, COX-1 억제제, 면역억제제, BRMs, 소염제

및 H1 길항제로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 의약의 치료학적 유효량을 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 86

제75항에 있어서, DMARDS, NSAIDs, COX-2 억제제, COX-1 억제제, 면역억제제, BRMs, 소염제 및 H1 길항제로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 의약의 치료학적 유효량을 투여함을 추가로 포함하는 방법.

명세서

기술분야

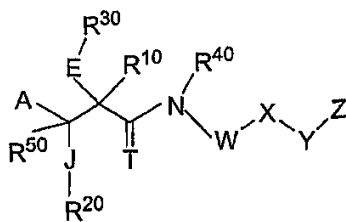
- <1> 본 발명은 일반적으로 매트릭스 메탈로프로테이나제(MMPs), 디스인테그린 및 메탈로프로테아제(ADAMs) 및/또는 종양 괴사 인자 알파-전환 효소(TACE)를 억제할 수 있고 이렇게 함으로써 종양 괴사 인자 알파(TNF- α)의 방출을 방지할 수 있는 타르타르산 작용성 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 억제학적 조성물, 및 이러한 화합물을 사용한 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 골관절염 및 류마티스 관절염(각각 OA 및 RA)은 연골 표면의 국제화된 진무름을 특징으로 하는 관절연골의 파괴성 질병이다. 발견들은, OA 환자중 넓다리뼈머리(femoral head)로부터의 관절연골이, 예를 들면, 조절하에 방사선표지된 셀레이트의 혼입이 감소되었음을 나타내고 있으며, OA에서 연골 퇴행율이 증가됨이 명백함을 제시하고 있다[참조: Mankin et al. J. Bone Joint Surg. 52A (1970) 424-434]. 포유동물 세포에서 단백질 분해성 효소에는 4개 부류가 있다: 세린, 시스테인, 아스파르트산 및 메탈로프로테이나제. 이용가능한 증거는, 이것이 OA 및 RA에서 관절연골의 세포의 매트릭스의 분해에 관여하는 메탈로프로테이나제라는 믿음을 지지한다. 콜라게나제 및 스트로멜라이신의 증가된 활성이 OA 연골에서 발견되었으며 당해 활성은 병변의 중증도와 상관관계가 있다[참조: Mankin et al. Arthritis Rheum. 21, 1978, 761-766, Woessner et al. Arthritis Rheum. 26, 1983, 63-68 and Ibid. 27, 1984, 305-312]. 또한, 아그레카나제(새로이 확인된 메탈로프로테아제)는 RA 및 OA 환자에서 발견된 프로테오글리칸의 특정 분해 산물을 제공하는 것으로 확인되었다(참조: Lohmander L. S. et al. Arthritis Rheum, 36, 1993, 1214-22).
- <3> 메탈로프로테아제(MPs)는 포유동물 연골 및 골의 파괴에 있어 주요 효소로서 관련되어 있다. 이러한 질병의 발병기전은 MP 억제제를 투여함에 의해 유리한 방식으로 개질시킬 수 있다(참조: Wahl et al. Ann. Rep. Med. Chem. 25, 175-184, AP, San Diego, 1990).
- <4> MMP는 프로테오글리칸 및 콜라겐을 포함하며 세포외 매트릭스의 흡수를 초래하는, 연결 조직의 조절되지 않는 파괴에 있어 중요한 각종의 생물학적 과정에 포함된 20개 이상의 상이한 효소군이다. 이는 RA 및 OA, 각막, 표피 또는 위 궤양; 종양 전이 또는 침범과 같은 많은 병리학적 상태의 특징이다. 일반적으로 이들 이화작용 효소는 이들의 합성 수준에서, 및 MMP와 불활성 복합체를 형성하는 알파-2-마크로글로불린 및 TIMP(MP의 조직 억제제)와 같은 특정 억제제의 작용을 통해 세포외 활성 수준에서 엄격히 조절된다.
- <5> 종양 괴사 인자 알파(TNF- α)는 26 kDa 전구체 형으로부터 17 kd 활성 형으로 프로세싱되는 세포-연합 사이토킨이다[참조: 각각 본원에 참조로 인용된, Black R.A. "Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme" Int J Biochem Cell Biol. 2002 Jan;34(1):1-5 및 Moss ML, White JM, Lambert MH, Andrews RC. "TACE and other ADAM proteases as targets for drug discovery" Drug Discov Today. 2001 Apr 1;6(8):417-426].
- <6> TNF- α 는 면역 및 염증 반응에서 축 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. TNF- α 의 부적절한 발현 또는 과발현은 RA, 크론병(Crohn's disease), 다발경화증, 건선 및 패혈증을 포함하는 다수의 질병의 특징이다. TNF- α 생산의 억제는 염증 질환의 많은 전임상 모델에서 유리하며, TNF- α 생산을 억제하거나 새로운 소염 약물을 개발하기 위한 매력적인 표적물을 시그널링(signaling)하는데 있어서 유리한 것으로 밝혀졌다.
- <7> TNF- α 는 급성 감염 및 쇼크동안 관측된 것들과 유사한 염증, 열 및 급성 상 반응의 사람 및 동물에서 주요 매개인자이다. 과도한 TNF- α 는 치명적인 것으로 밝혀져 있다. 특정 항체를 사용하여 TNF- α 의 효과를 차단시키는 것은 RA와 같은 자가면역 질환[참조: Feldman et al, Lancet, (1994) 344, 1105], 비-인슐린 의존성 진성 당뇨병[참조: Lohmander L. S. et al., Arthritis Rheum. 36 (1993) 1214-22] 및 크론병[참조: Macdonald T. et al., Clin. Exp. Immunol. 81 (1990) 301]을 포함하는 각종 질병에서 유리할 수 있다.

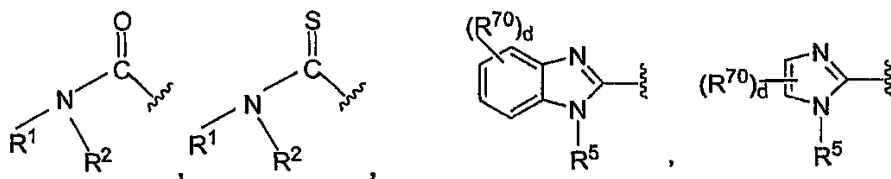
- <8> 따라서, TNF- α 의 생산을 억제하는 화합물은 염증 질환을 치료하기 위해 치료학적으로 중요하다. 최근에, TACE와 같은 메탈로프로테아제는 TNF- α 를 이의 불활성형으로부터 활성형으로 전환시킬 수 있음이 밝혀졌다(참조: Gearing et al Nature, 1994, 370,555). 과도한 TNF- α 생산은 MMP-매개된 조직 분해를 또한 특징으로 하는 몇몇 질병 상태에서 주목되므로, MMP와 TNF- α 생산 둘다를 억제하는 화합물이 또한 메카니즘 둘다를 포함하는 질병에서 특히 유리할 수 있다.
- <9> TNF- α 의 유해한 효과를 억제하기 위한 한가지 시도는, 이것이 TNF- α 를 이의 가용성 형태로 프로세싱할 수 있기 전에, 효소, TACE를 억제하는 것이다. TACE는 제I형 막 단백질의 ADAM 족 구성원이며 각종의 막-고정된 시그널링 및 부착 단백질의 엑토도메인 shedding(ectodomain shedding)을 매개한다. TACE는 TNF- α 를 이의 "줄기(stalk)" 서열로부터 분해함으로써 TNF- α 단백질의 가용성 형태를 방출하는데 있어서의 이의 역할로 인하여, 염증 질환을 포함하는 다수의 질병을 연구하는데 매우 중요해지고 있다(참조: Black R.A. Int J Biochem Cell Biol. 2002 34,1-5).
- <10> 몇몇 특허들이 하이드록사메이트, 카복실레이트 및/또는 락탐계 MMP 억제제를 기술하고 있다.
- <11> 미국 특허 제6,677,355호 및 미국 특허 제6,534,491(B2)호는 하이드록삼산 유도체 및 MMP 억제제인 화합물을 기술하고 있다.
- <12> 미국 특허 제6,495,565호는 매트릭스 메탈로프로테아제 및/또는 TNF- α 의 강력한 억제제인 락탐 유도체를 기술하고 있다.
- <13> 당해 분야에서는 소염 화합물 및 연골 보호 치료제로서 유용할 수 있는 MMP, ADAM, TACE, 및 TNF- α 의 억제제가 요구되고 있다. TNF- α , TACE 및 기타 MMP의 억제는 이들 효소에 의한 연골의 퇴행을 방지할 수 있으므로, OA 및 RA의 병리학적 상태와, 많은 다른 자가-면역 질환의 병리학적 상태를 완화시킬 수 있다.
- <14> **발명의 요약**
- <15> 본 발명은, 이의 많은 양태에서, TACE, TNF- α , MMP, ADAM 또는 어떠한 이들의 조합의 생산의 억제제로서의 신규 부류의 화합물, 이러한 화합물의 제조방법, 하나 이상의 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 하나 이상의 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 제형의 제조 방법, 및 TACE, TNF- α , MMP, ADAM 또는 어떠한 이들의 조합물과 관련된 하나 이상의 질병을 이러한 화합물 또는 약제학적 조성물을 사용하여 치료, 예방, 억제 또는 완화시키는 방법을 제공한다.
- <16> 하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 기술한다:

화학식 I



<17>

<18> 상기 화학식 I에서,



<19>

A는 식
그룹 중에서 선택되고;

<20>

d는 0 내지 4이며;

및 -CO₂R¹로 이루어진

- <21> J는 O, S 및 NR^5 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;
- <22> E는 O, S, 및 NR^5 로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;
- <23> T는 O 또는 S이고;
- <24> R^1 및 R^2 는 동일하거나 상이하며, 각각 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아르알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 달리는 R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 상기 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되며, 여기서, 각각의 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴 및 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 하기 R^{70} 잔기의 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있으며;
- <25> R^{10} 은 H, 알킬, 및 플루오로알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;
- <26> R^{20} 은 H, 알킬, 및 플루오로알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;
- <27> R^{30} 은 H 또는 알킬이거나, 또는 달리는 R^{30} 및 R^{40} 은, R^{40} 이 화학식 I의 화합물에서 부착된 것으로 나타난 N과 함께 결합하여 4 내지 7원 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 당해 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 하기 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며;
- <28> R^{40} 은 H 또는 알킬이고;
- <29> R^{50} 은 H 또는 알킬이며;
- <30> W는 $-(CR^{13})_n-$ (여기서, n은 0 내지 5이다), 또는 공유 결합이거나, 또는 달리는 2개의 R^{13} 그룹은 융합하여 3 내지 8원 사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서, 상기 3 내지 8원 사이클로알킬은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 하기 R^6 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있고;
- <31> X는 부재하거나 또는 존재하며, 존재할 경우, X는 공유 결합, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 하기 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있으며;
- <32> Y는 부재하거나, 또는 존재하고, 존재할 경우, Y는 공유결합, $-[C(R^6)_2]_n-$ (여기서, n은 1 또는 2이다), $-O-$, $-S-$, $-NR^1-$, $-SO_v-$ (여기서, v는 1 내지 2이다), $-SO_n(CR^6_2)_p-$ (여기서, n은 1 또는 2이고, p는 1 내지 4이다), $-O(CR^6_2)_q-$ 또는 $-(CR^6_2)_qO-$ (여기서, q는 1 내지 4이다), $-N(R^7)S(O)_n-$ 또는 $-S(O)_nN(R^7)-$ (여기서, n은 1 또는 2이다), 및 $-N(R^7)C(O)-$ 또는 $-C(O)N(R^7)-$ 으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;
- <33> Z는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며, 당해 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 사이클로알킬과 임의 융합되며; 여기서, 각각의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 하기 R^{70} 잔기의 그룹중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있으며;
- <34> R^5 는 수소, 알킬, 및 알킬아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

- <35> 각각의 R^6 은 동일하거나 상이하며, 수소, 할로젠, $-SR^{15}$, $-S(O)_qR^{15}$ (여기서, q는 1 내지 2이다), 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알콕실, 하이드록시, 니트로, 시아노, 아미노, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 아미노카보닐, 알킬카보닐, 및 알콕시카보닐로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;
- <36> 각각의 R^7 은 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 알킬카보닐, 및 알콕시카보닐로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 여기서, 각각의 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 하기 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며;
- <37> R^{13} 은 동일하거나 상이하고, 수소, 할로젠, $-OH$, $-OR^{14}$, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알케닐, 알키닐, 알킬아릴, 알킬아미노, 및 알킬카보닐로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;
- <38> R^{14} 는 알킬이고;
- <39> 각각의 R^{70} 은 나타난 경우 H에 대한 치환체이며, 동일하거나 상이하고, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 할로, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)_qN(R^{15})(R^{16})$ (여기서, q는 1 내지 2이다), $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-알킬-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{17})S(O)_2N(R^{16})(R^{15})$, $-N(R^{17})S(O)N(R^{16})(R^{15})$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{16})(R^{15})$, $-CH_2-N(R^{17})C(O)N(R^{16})(R^{15})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, 및 $-S(O)_qR^{15}$ (여기서, q는 1 내지 2이다)로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알케닐 및 알키닐은 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, 및 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 그룹으로 치환되며;
- <40> 각각의 R^{15} , R^{16} 및 R^{17} 은 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 달리는 R^{15} 및 R^{16} 은 이들이 부착된 것으로 나타난 N과 함께 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 4 내지 8원 사이클로알킬은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 하기 R^{75} 잔기의 그룹중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며;
- <41> 각각의 R^{75} 는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알케닐 및 알키닐은 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{19}$, $-N(R^{19})_2$, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, 및 $-N(R^{19})S(O)R^{19}$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 그룹으로 치환되고;
- <42> 각각의 R^{19} 는 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.
- <43> 화학식 I의 화합물은 억제제로서 유용하며, TACE, TNF- α , MMP, ADAM 또는 이의 어떠한 조합물과 관련된 질병의 치료 및 예방에 유용할 수 있다.

발명의 상세한 설명

- <44> 몇가지 양태에서, 본 발명은 TACE, TNF- α , MMP, ADAM 또는 이의 어떠한 조합물의 생산의 신규 부류의 억제제, 하나 이상의 이러한 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 하나 이상의 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 제형

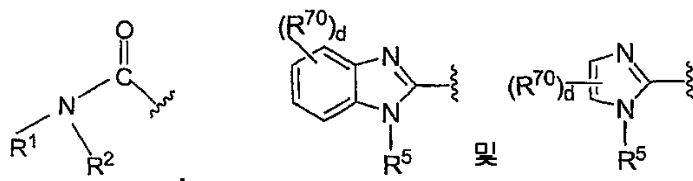
의 제조방법, 및 하나 이상의 염증 증상의 치료, 예방 또는 완화 방법을 제공한다.

<45> 하나의 양태에서, 본 발명은 상기한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 제공하며, 여기서, 각종의 잔기는 위에서 기술한 바와 같다.

<46> 하나의 양태에서, R^1 및 R^2 는 동일하거나 상이하고, 각각 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아르알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 달리는 R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 상기 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내며, 당해 헤테로사이클릭 환은 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되며, 여기서, 각각의 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴 및 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 R^{70} 의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있다.

<47> 하나의 양태에서, R^1 및 R^2 는 동일하거나 상이하고, 각각 H, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아르알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 달리는 R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 상기 헤테로사이클릭 환은 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되며, 여기서, 각각의 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴 및 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 R^{70} 의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환된다.

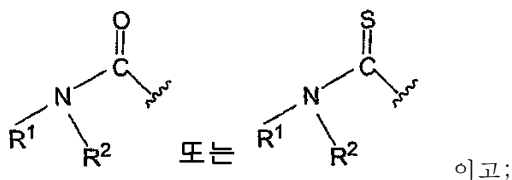
<48> 하나의 양태에서, A는



<49> , 로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

<50> 여기서, R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내며, 당해 헤테로사이클릭 환은 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되며, 여기서, 상기 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환된다.

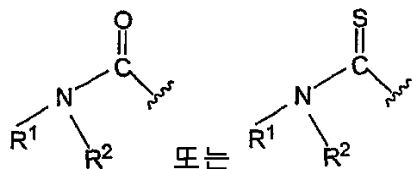
<51> 다른 양태에서, A는



<52> 또는 이고;

<53> 여기서, R^1 및 R^2 는 동일하거나 상이하며, 각각 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아르알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; 여기서, 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아르알킬 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환된다.

<54> 다른 양태에서, A는



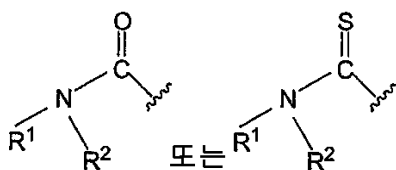
<55>

또는 이고;

여기서, R^1 및 R^2 는 동일하거나 상이하며, 각각 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아르알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; 여기서, 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아르알킬 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 R^{70} 잔기의 그룹중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환된다.

<57>

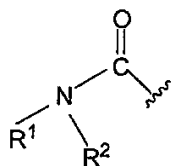
다른 양태에서, A는



<58>

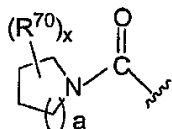
이고;

여기서, R^1 및 R^2 는 동일하거나 상이하며, 각각 H, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아르알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; 여기서, 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아르알킬 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 R^{70} 잔기의 그룹중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환된다.



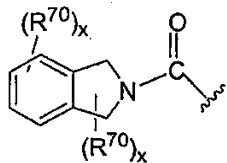
<60>

다른 양태에서, A는 이다.



<61>

다른 양태에서, A는 이고, 여기서, a는 0 내지 4이고 x는 0 내지 4이다.

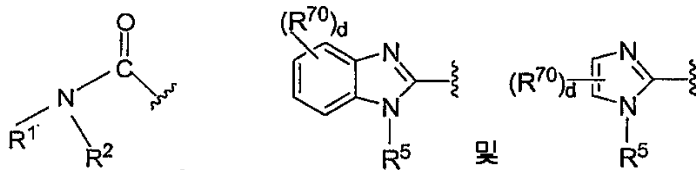


<62>

다른 양태에서, A는 이고, 여기서, 각각의 x는 독립적으로 0 내지 4이다.

<63>

다른 양태에서, A는



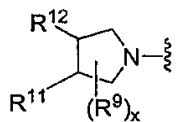
<64>

로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 여기서,

R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내며, 상기 헤테로사이클릭 환은 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되고, 여기서, 상기 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환은

치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며;

<65> 여기서, 환은 $-NR^1R^2$ 으로부터 형성되고 당해 환은



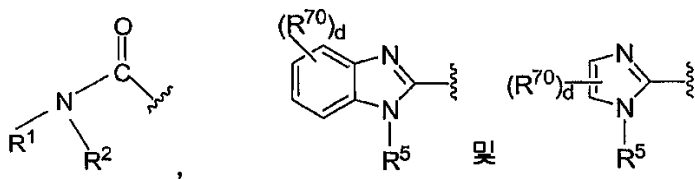
<66> 이며;

<67> 여기서, 각각의 R^9 는 나타내는 경우 H에 대한 치환체이며, 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 $-OH$, $-OR^{14}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며;

<68> R^{11} 및 R^{12} 는 각각의 R^{11} 및 R^{12} 가 부착한 것으로 나타난 탄소와 함께 융합된 헤테로아릴 또는 융합된 사이클로알킬이고, 여기서, 당해 융합된 헤테로아릴 및 융합된 사이클로알킬은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되고;

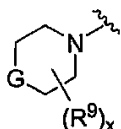
<69> x는 0 내지 4이며, x가 1 보다 큰(greater than) 경우, 각각의 R^9 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^9 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

<70> 다른 양태에서, A는



<71> 로 이루어진 그룹 중에서 선택되며, 여기서, R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 이 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 지닌 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되며, 여기서, 상기 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되고;

<72> 여기서, 환은 $-NR^1R^2$ 으로 부터 형성되며 당해 환은



<73> 이고,

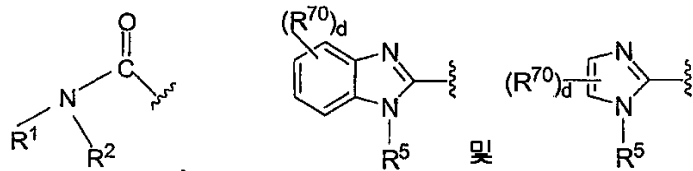
<74> 여기서,

<75> 각각의 R^9 는 나타내는 경우 H에 대한 치환체이고 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 $-OH$, $-OR^{14}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되고;

<76> x는 0 내지 4이며, x가 1보다 큰 경우, 각각의 R^9 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^9 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<77> G는 CH_2 , NR^7 , O, S, 또는 SO_2 로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

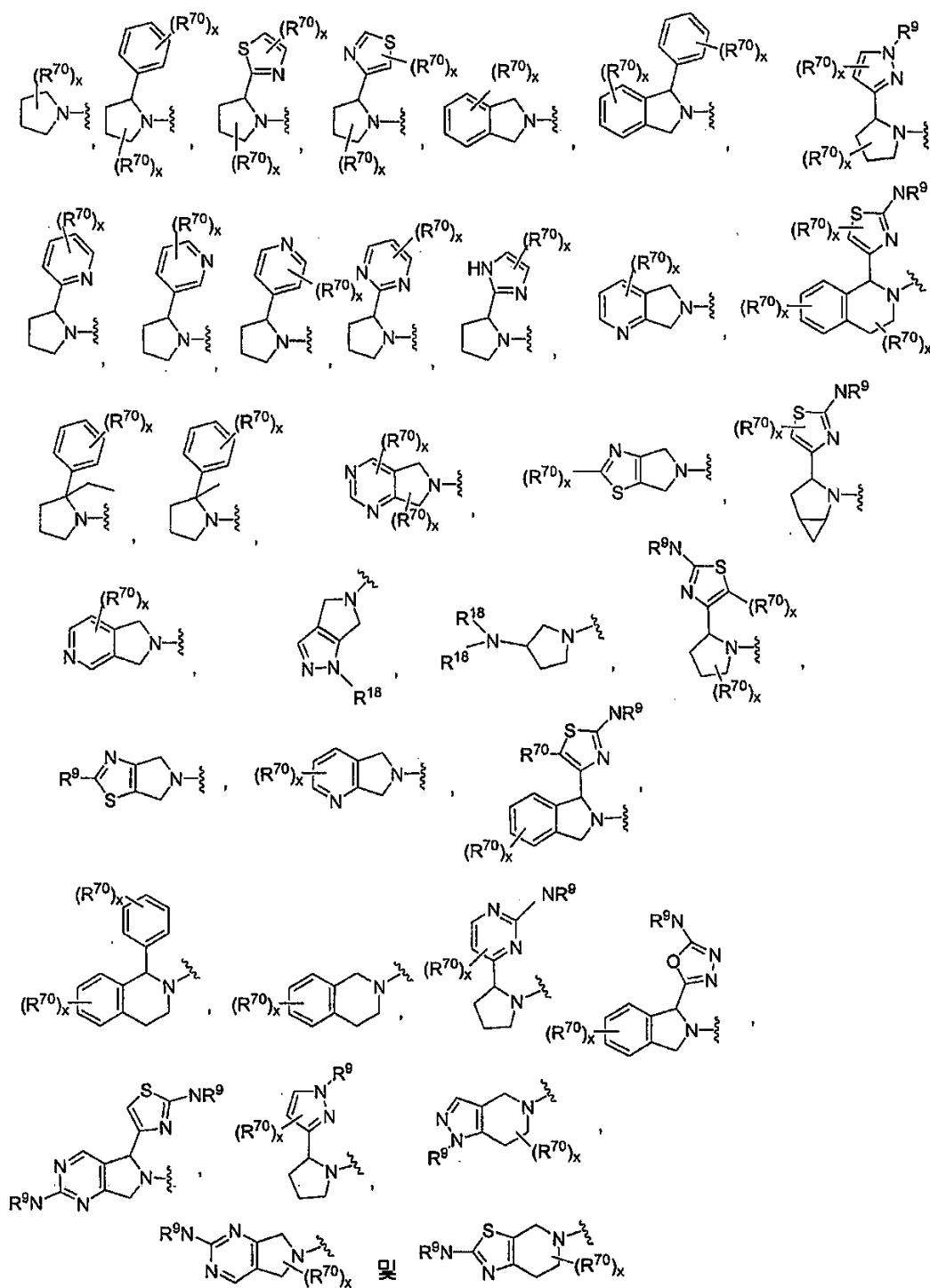
<78> 다른 양태에서, A는



<79> , 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

<80> 여기서, R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되며, 여기서, 상기 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되고;

<81> 환은 $-NR^1R^2$ 로 부터 형성되며 당해 환은



<82>

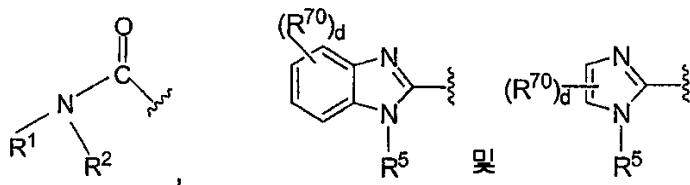
<83> 로 이루어진 그룹 중에서 선택되며,

<84> 여기서,

<85> x는 0 내지 4이고, x가 1 보다 큰 경우, 각각의 R^{70} 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

<86> 각각의 R^{18} 은 동일하거나 상이하며 독립적으로 H 또는 알킬이다.

<87> 다른 양태에서, A는



<88>

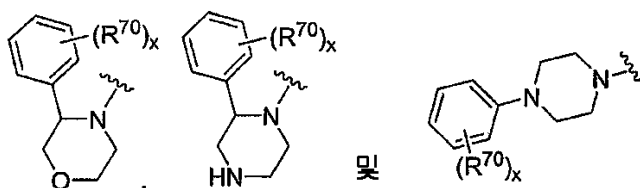
로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

<89>

여기서, R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 R^{70} 로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되며, 여기서, 상기 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되고;

<90>

환은 $-NR^1R^2$ 로 부터 형성되며 당해 환은



<91>

로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

<92>

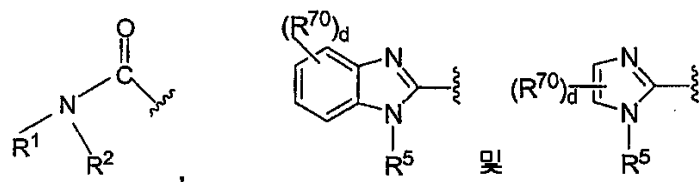
여기서,

<93>

x 는 0 내지 4이며, x 가 1 보다 큰 경우, 각각의 R^{70} 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

<94>

다른 양태에서, A는



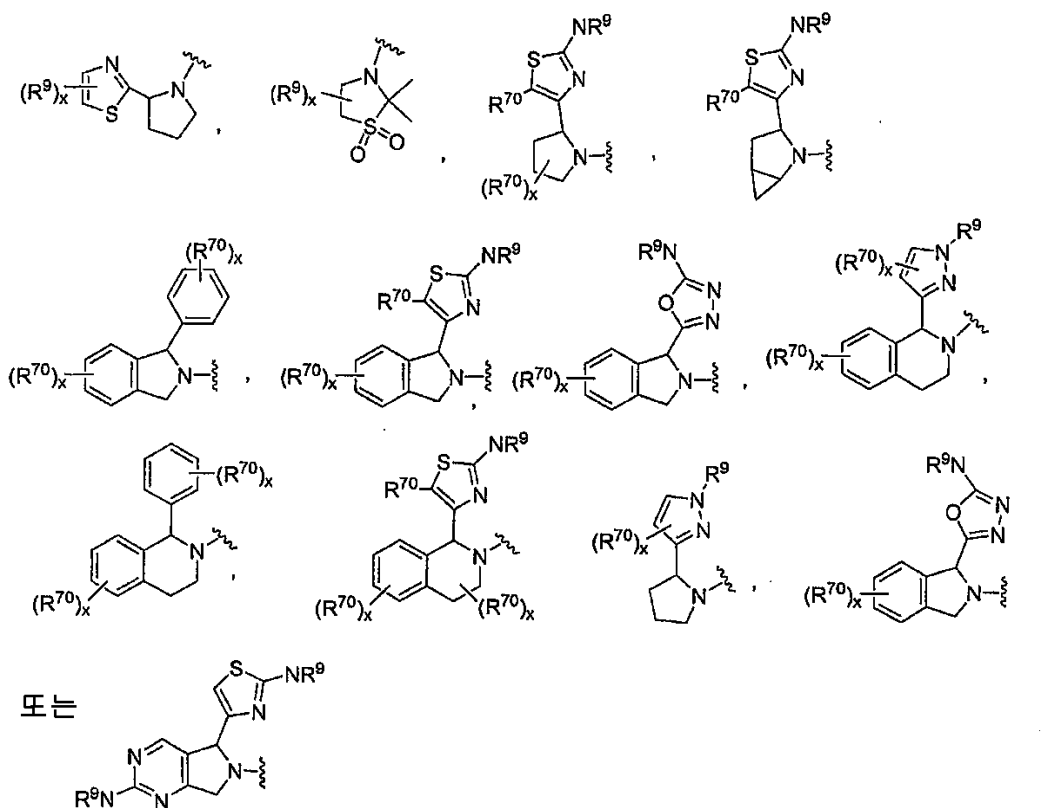
<95>

로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

<96>

여기서, R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 지닌 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되고, 여기서, 상기 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되고;

<97> 환은 $-NR^1R^2$ 로 부터 형성되며 당해 환은



<98>

<99> 이고,

<100> 여기서, 각각의 R^9 는 나타내는 경우 H에 대한 치환체이고 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 $-OH$, $-OR^{14}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되고;

<101> x 는 0 내지 4이며, x 가 1 보다 큰 경우, 각각의 R^9 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^9 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

<102> 다른 양태에서, J 는 0이다.

<103> 다른 양태에서, E 는 0이다.

<104> 다른 양태에서, R^{10} 은 H 또는 알킬이다.

<105> 다른 양태에서, R^{20} , R^{30} , R^{40} , 및 R^{50} 은 모두 동일하고 H이다.

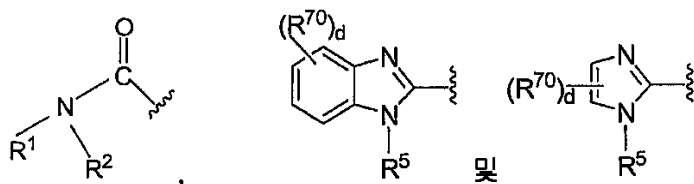
<106> 다른 양태에서, R^6 은 H 또는 알킬이다.

<107> 다른 양태에서, R^6 은 H이다.

<108> 다른 양태에서, R^{13} 은 H 또는 알킬이다.

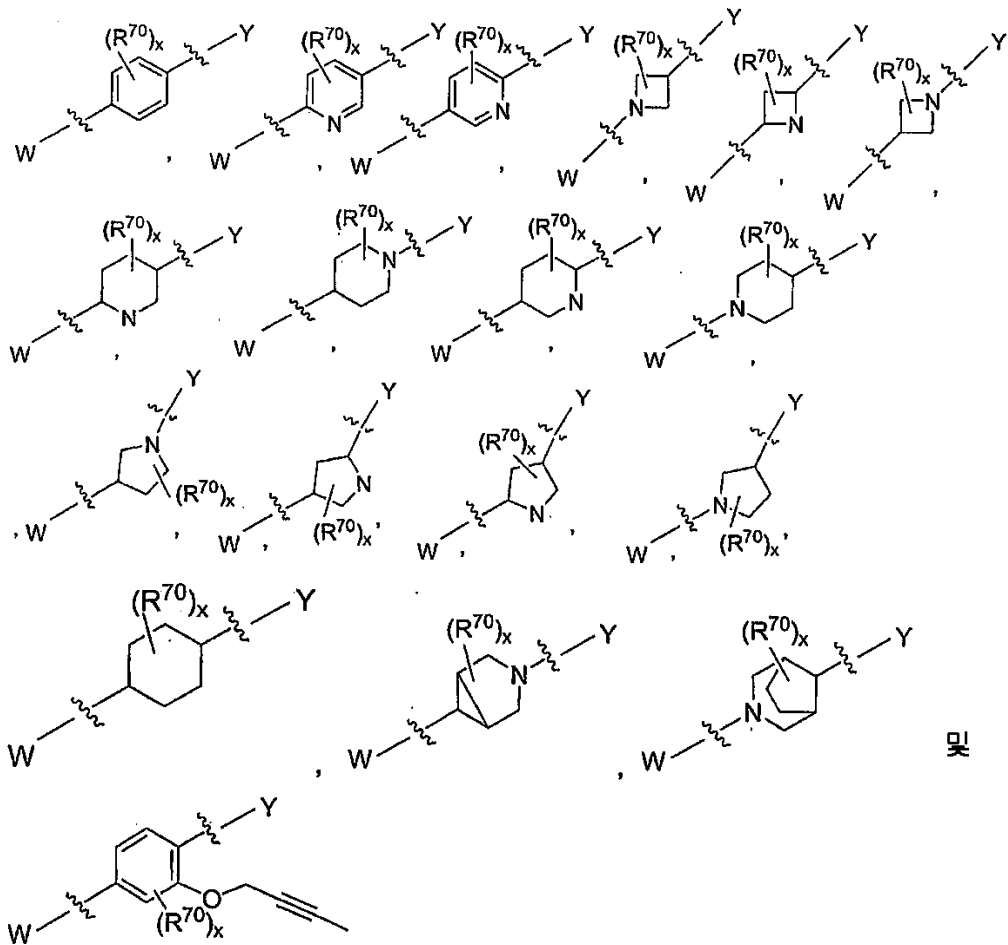
<109> 다른 양태에서, R^{13} 은 H 또는 $-CH_3$ 이다.

<110> 다른 양태에서, A는



- <111> 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,
- <112> 여기서, R¹ 및 R²는, R¹ 및 R²가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 4 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 R⁷⁰ (여기서, R⁷⁰은 아릴이다)으로 임의 치환된다.
- <113> 다른 양태에서, Y는 공유결합이거나, $-[C(R^6)_2]_n-$ (여기서, n은 1 내지 2이다) 또는 $-CH_2-$ 이다.
- <114> 다른 양태에서, Y는 공유결합, $-CH_2-$, $-C(H)(OH)-$, $-C(O)-$ 및 $-O-$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.
- <115> 다른 양태에서, Y는 공유결합 또는 $-CH_2-$ 이다.
- <116> 다른 양태에서, Y는 공유결합이다.
- <117> 다른 양태에서, W는 $-(CR^{13}_2)_n-$ (여기서, n은 0 내지 5이다)이다.
- <118> 다른 양태에서, W는 $-(CR^{13}_2)_n-$ (여기서, n은 1 내지 5이고 각각의 R¹³은 H 또는 알킬이다)이다.
- <119> 다른 양태에서, W는 $-CH_2-$, $-C(H)(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$ 및 $-CH_2CH_2-$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.
- <120> 다른 양태에서, W는 $-CH_2-$ 이다.
- <121> 다른 양태에서, W는 $-C(H)(CH_3)-$ 이다.
- <122> 다른 양태에서, X는 알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.
- <123> 다른 양태에서, X는 아릴이다.
- <124> 다른 양태에서, X는 헤테로아릴이다.
- <125> 다른 양태에서, X는 페닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피리디닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴 및 피라졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.
- <126> 다른 양태에서, X는 페닐, 피리디닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.
- <127> 다른 양태에서, X는 페닐, 피리디닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<128> 다른 양태에서, X는



<129>

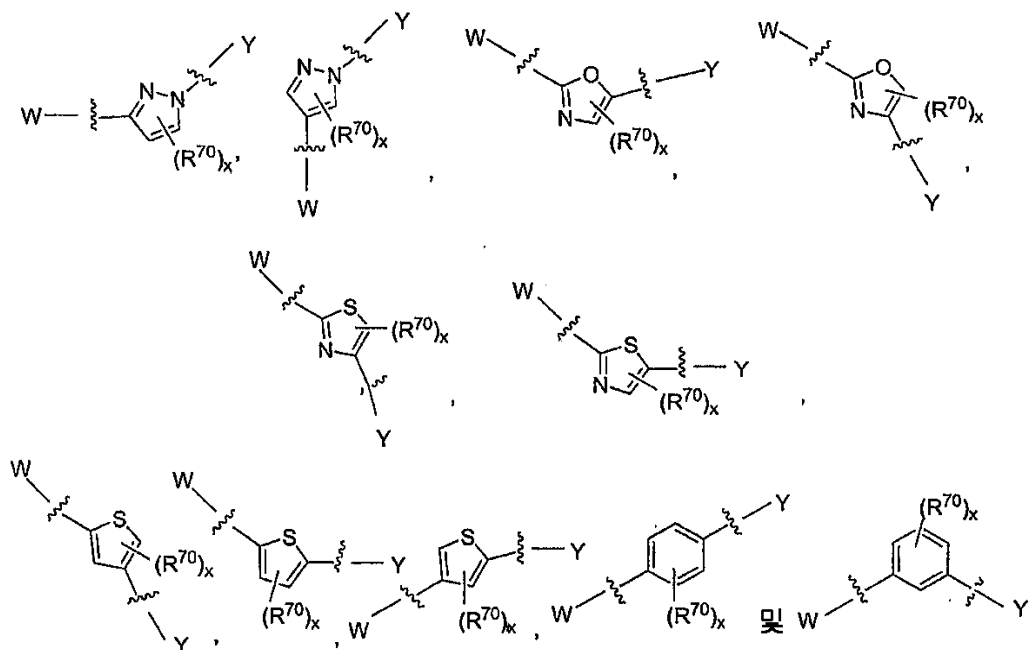
<130> 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

<131> 여기서,

<132> x는 0 내지 4이고, 여기서, x가 1 보다 큰 경우, 각각의 R^{70} 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

<133> X에 대해 상기 나타난 잔기에서, X는 --- 에 포함된 잔기이고 W 및 Y는 단지 X의 어느 말단이 W에 및 어느 말단이 Y에 부착되어 있음을 나타낸다. 유사한 묘사는 유사한 함축으로 본 출원 전체에서 사용된다.

<134> 다른 양태에서, X는



<135>

<136> 으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

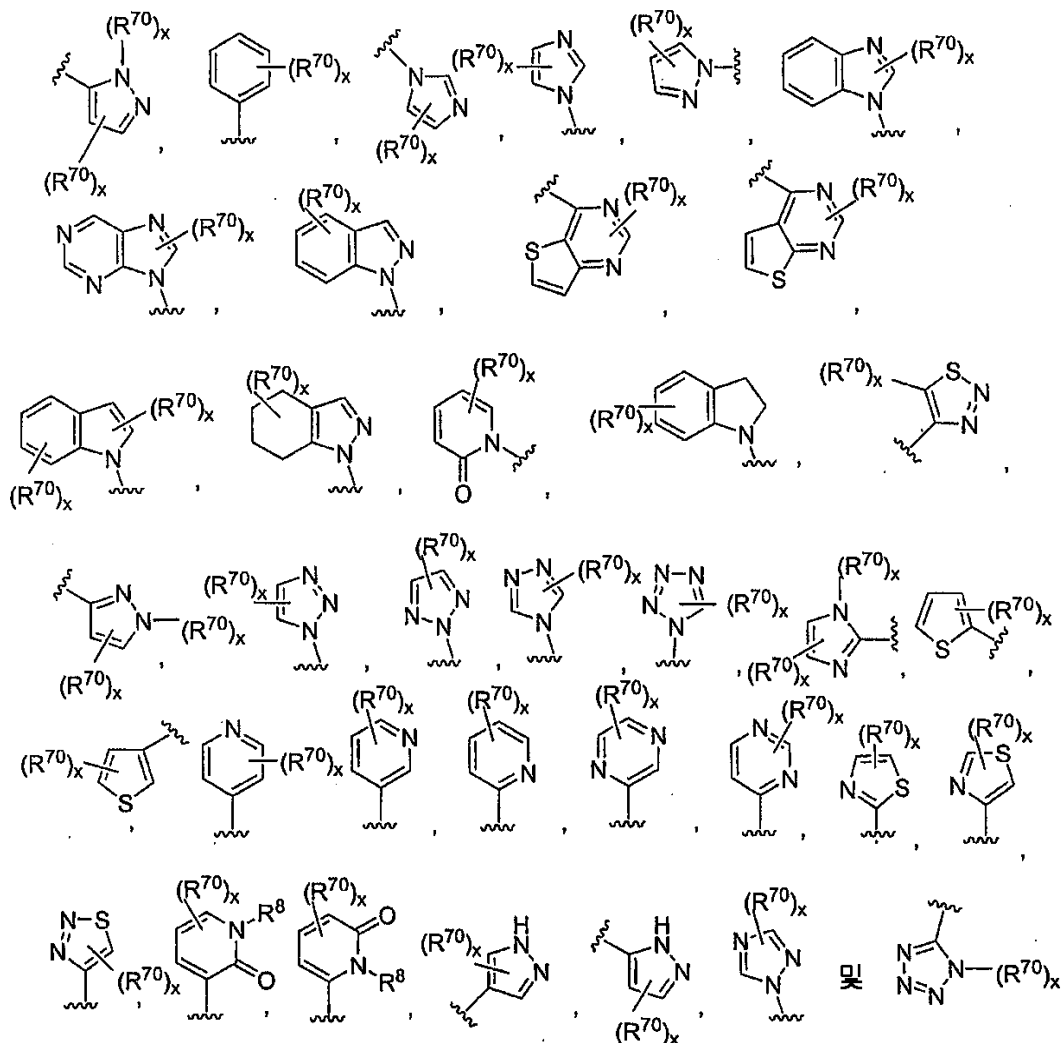
<137> 여기서,

<138> x 는 0 내지 4이며, x 가 1 보다 큰 경우, 각각의 R^{70} 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

<139> 다른 양태에서, Z는 H, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<140> 다른 양태에서, Z는 H, 페닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 티에닐, 피리디닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피롤리디닐, 피라지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 테트라지닐로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 여기서, 상기 페닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 티에닐, 피리디닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피롤리디닐, 피라지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 테트라지닐은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R⁷⁰ 잔기로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있다.

<141> 다른 양태에서, Z는



<142>

<143> 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

<144> 여기서, x는 0 내지 4이며, x가 1 보다 큰 경우, 각각의 R^{70} 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

<145> 다른 양태에서, Z는 페닐이다.

<146> 다른 양태에서, Z는 시아노, 알콕시, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 아미노 및 테트라졸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 페닐이다.

<147> 다른 양태에서, Z는 티에닐이다.

<148> 다른 양태에서, Z는시아노, 알콕시, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 아미노 및 테트라졸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 티에닐이다.

<149> 다른 양태에서, Z는 피라졸릴이다.

<150> 다른 양태에서, Z는 시아노, 알콕시, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 아미노 및 테트라졸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 피라졸릴이다.

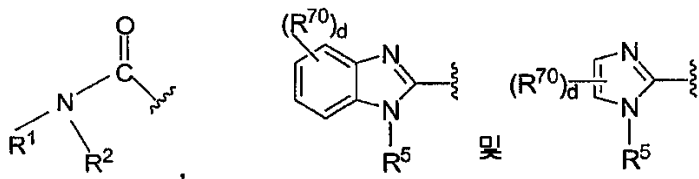
<151> 다른 양태에서, Z는 피리디닐이다.

<152> 다른 양태에서, Z는 시아노, 알콕시, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 아미노 및 테트라졸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 피리디닐이다.

<153> 다른 양태에서, Z는 이미다졸릴이다.

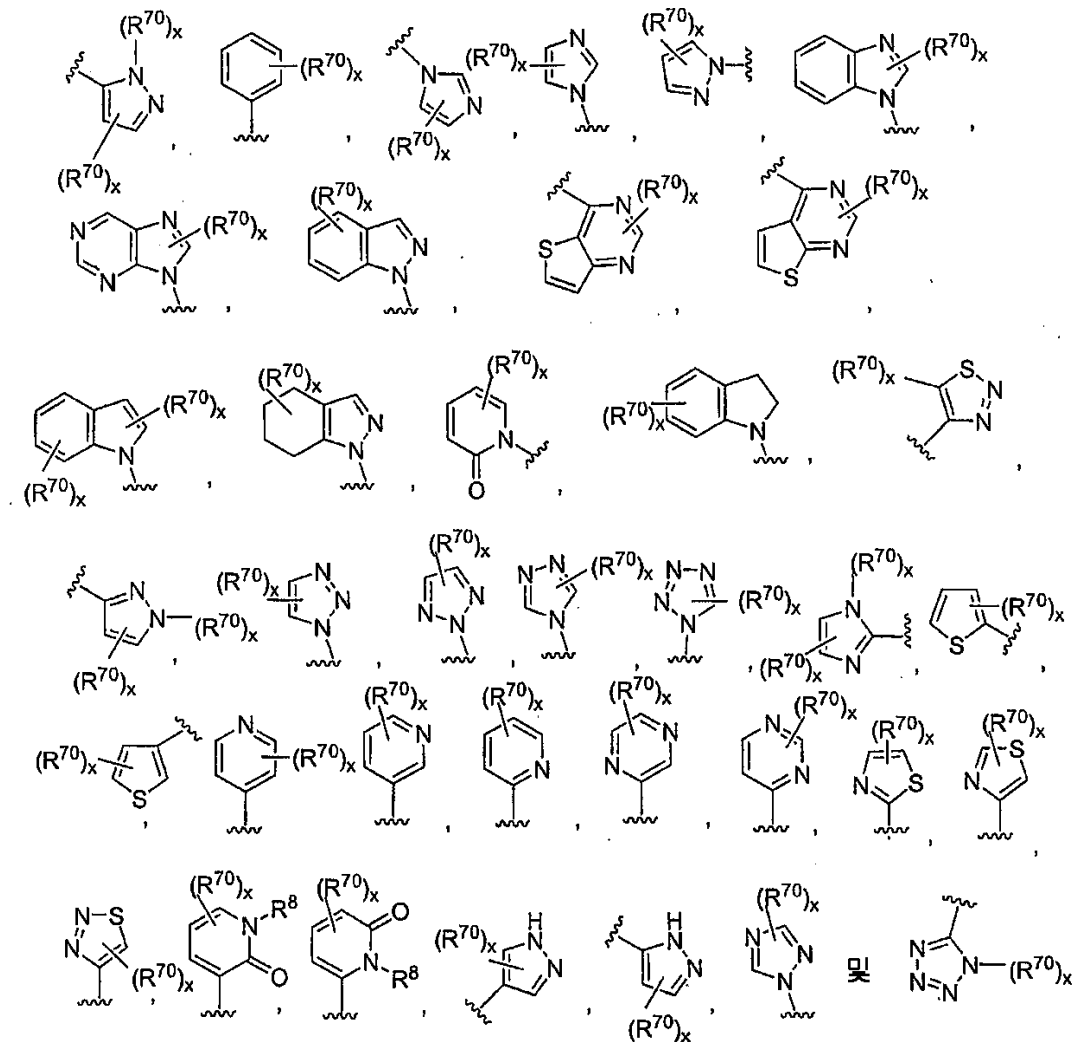
<154> 다른 양태에서, Z는 시아노, 알콕시, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 아미노 및 테트라졸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 이미다졸릴이다.

<155> 다른 양태에서, A는



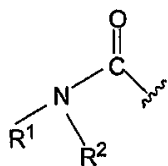
<156> 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

<157> 여기서, R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되고, 여기서, 상기 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며; E, J 및 T는 동일하고 0이며; R^{10} 은 H 또는 알킬이고; R^{20} , R^{30} , R^{40} , 및 R^{50} 은 동일하며 H이며; W는 $-(CR^{13})_n-$ (여기서, n은 0 내지 5이다)이고; X는 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; Y는 공유결합, $-[C(R^6)_2]_n-$ (여기서, n은 1 내지 2이다), $-O-$, $-S-$, 및 $-NR^1-$ 으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; Z는



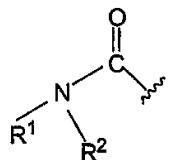
<158>

<159> 로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

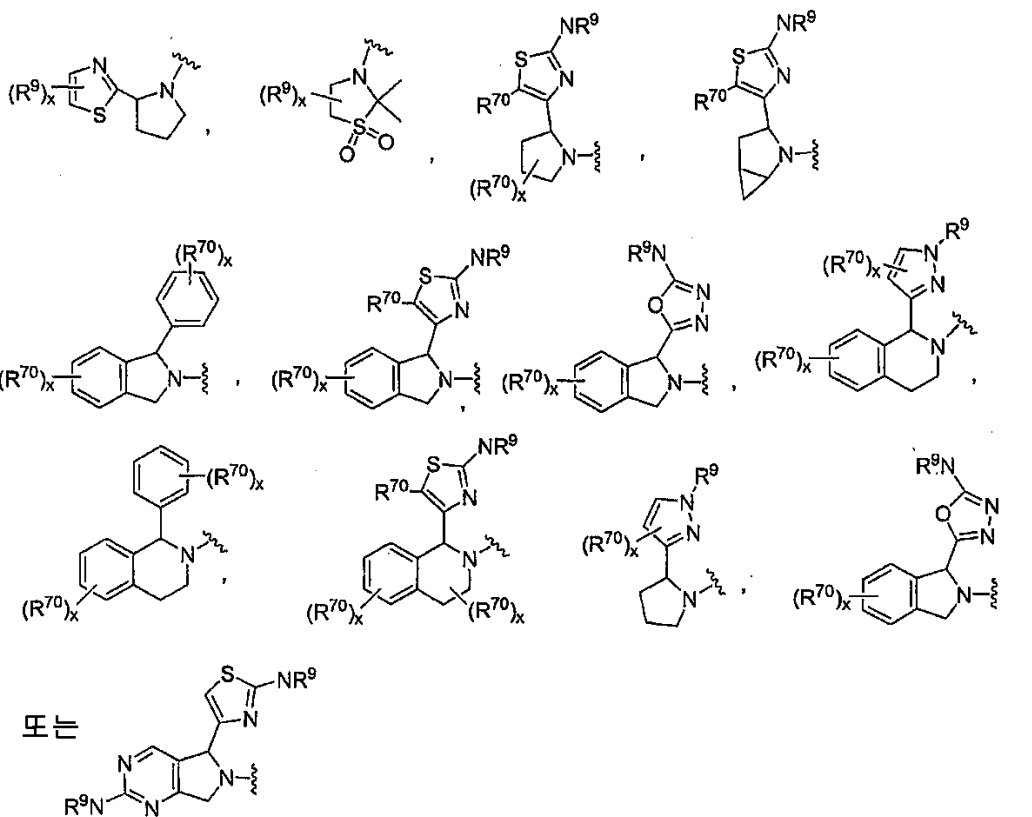


<160> 다른 양태에서, A는 이고;

<161> 여기서,



<162> 식 의 $-NR^1R^2$ 는



<163>

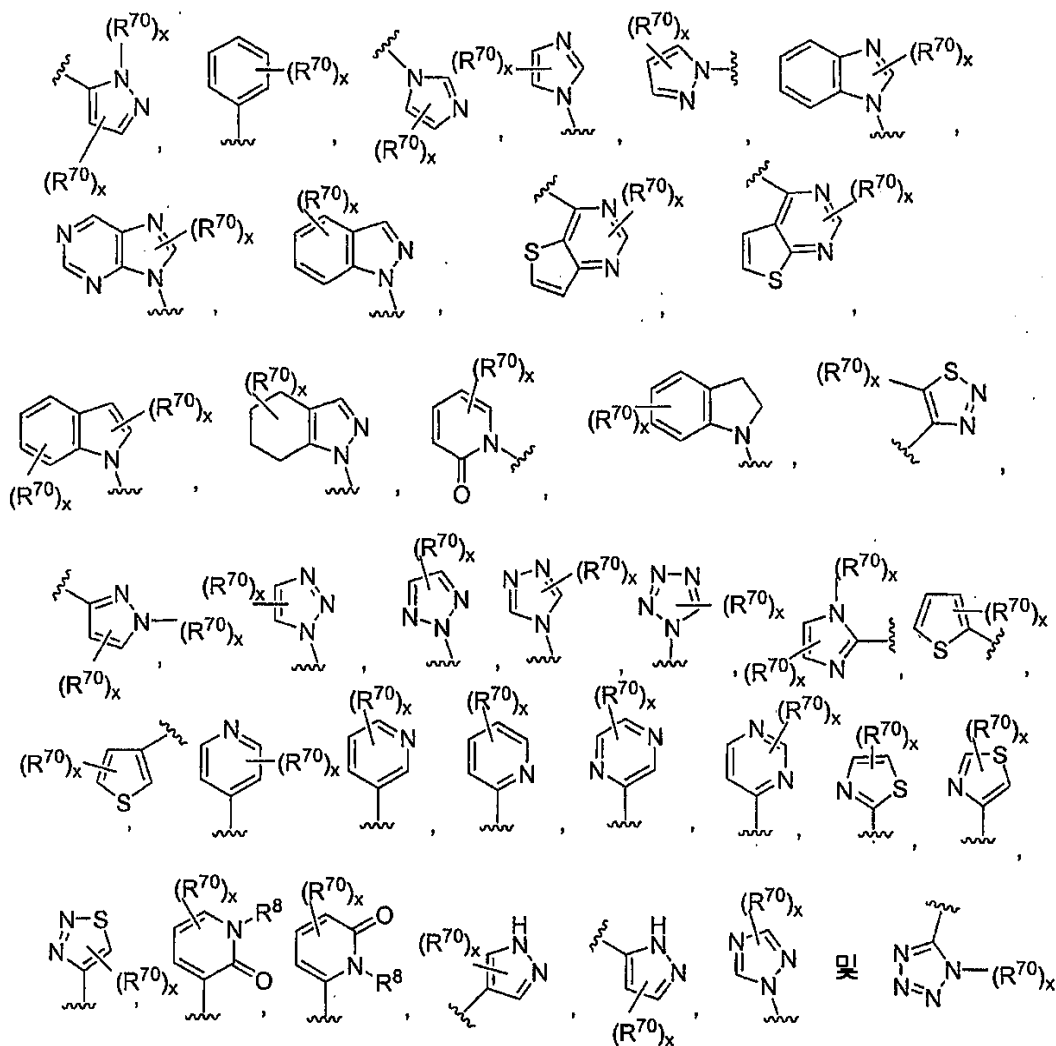
<164> 이고,

<165> 여기서, 각각의 R^9 는 나타내는 경우 H에 대한 치환체이고 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 $-OH$, $-OR^{14}$, $-(R^9)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며;

<166> x는 0 내지 4이고, 및 x가 1 보다 큰 경우, 각각의 R^9 잔기는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각의 잔기는 R^9 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<167> E, J 및 T는 동일하고 0이며; R^{10} 은 H 또는 알킬이며; R^{20} , R^{30} , R^{40} , 및 R^{50} 은 동일하고 H이며; W는 $-(CR^{13})_n-$ (여기서, n은 0 내지 5이다)이고; X는 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; Y는

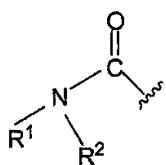
공유결합, $-[C(R^6)_2]_n-$ (여기서, n은 1 내지 2이다), $-O-$, $-S-$, 및 $-NR^1-$ 으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; Z는



<168>

<169> 로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<170> 다른 양태에서, A는



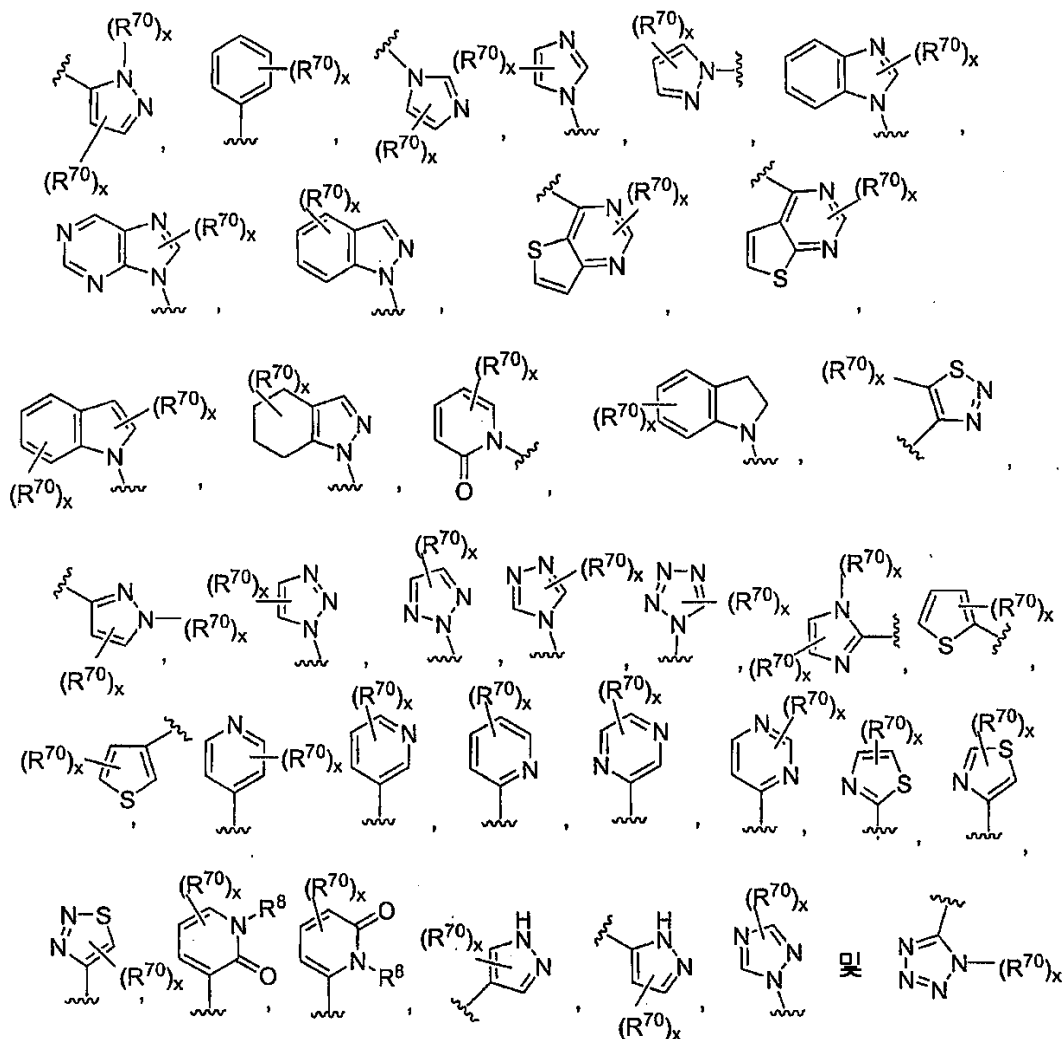
<171>

이고;

<172>

여기서, R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환이고, 당해 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴로 임의 융합되며, 여기서, 상기 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며; E, J 및 T는 동일하고 O이며; R^{10} 은 H 또는 알킬이고; R^{20} , R^{30} , R^{40} , 및 R^{50} 은 동일하고 H이며; W는 $-(CR^{13})_n-$ (여기서, n은 0 내지 5이다)이고; X는 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; Y는 공유결합, $-[C(R^6)_2]_n-$ (여기서, n은 1 내지 2이다), $-O-$, $-S-$,

및 $-NR^1$ -으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; Z는



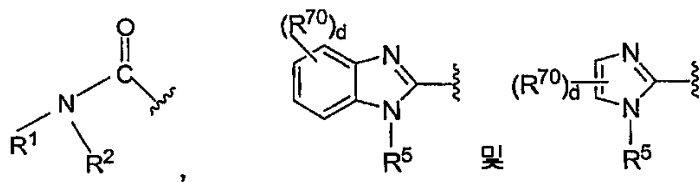
<173>

<174>

로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<175>

다른 양태에서, A는



<176>

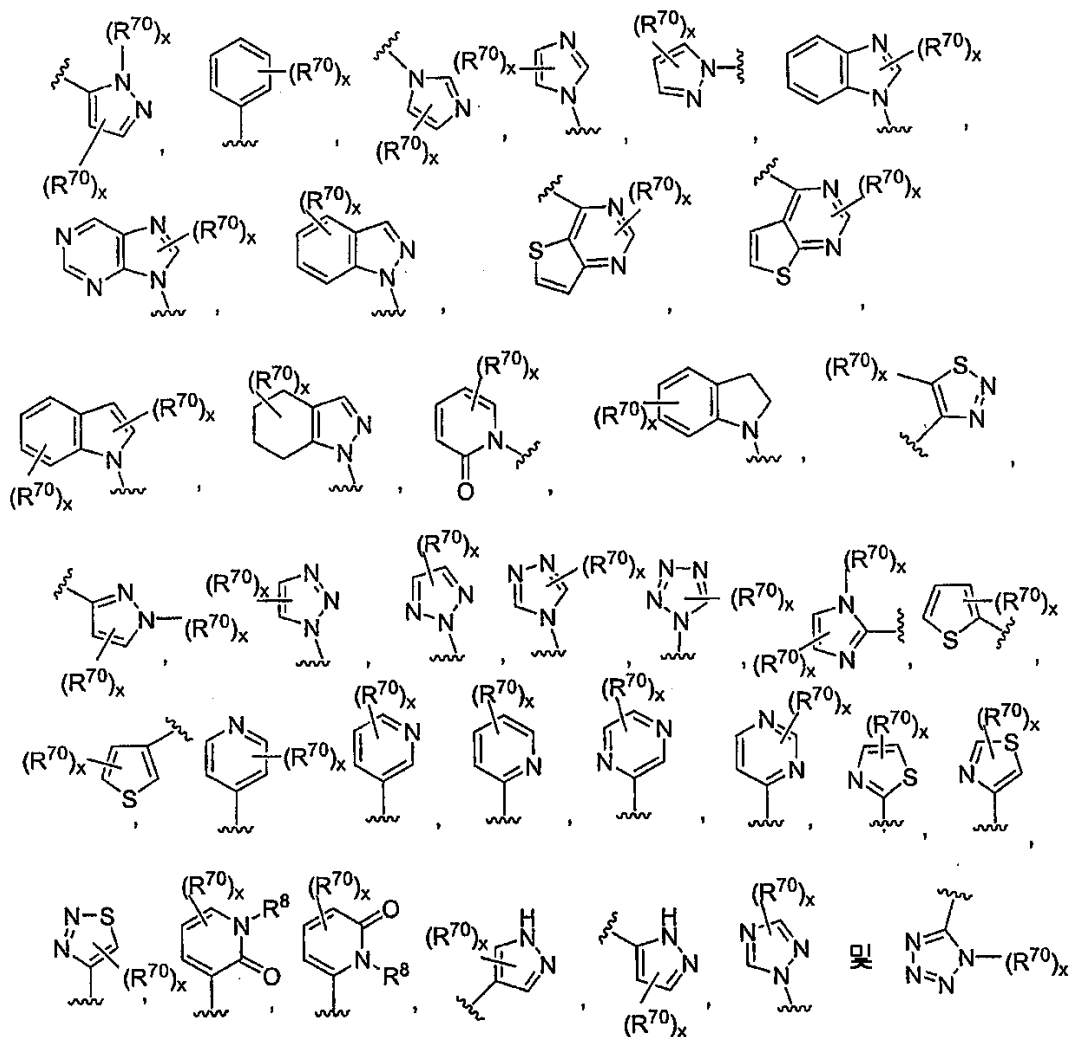
로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

<177>

여기서, R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되며, 여기서, 상기 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며;

<178>

여기서, E, J 및 T는 동일하고 O이며; R^{10} 은 H 또는 알킬이고; R^{20} , R^{30} , R^{40} , 및 R^{50} 은 동일하며 H이고; W는 $-(CR_2^6)_n$ -(여기서, n은 0 내지 5이다)이며; X는 페닐, 피페리디닐, 피리디닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 피라졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; Y는 $-[C(R_2^6)]_n$ -(여기서, n은 1 내지 2이다)이고; Z는



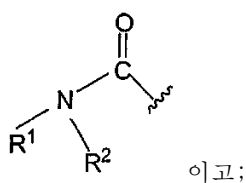
<179>

<180>

로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<181>

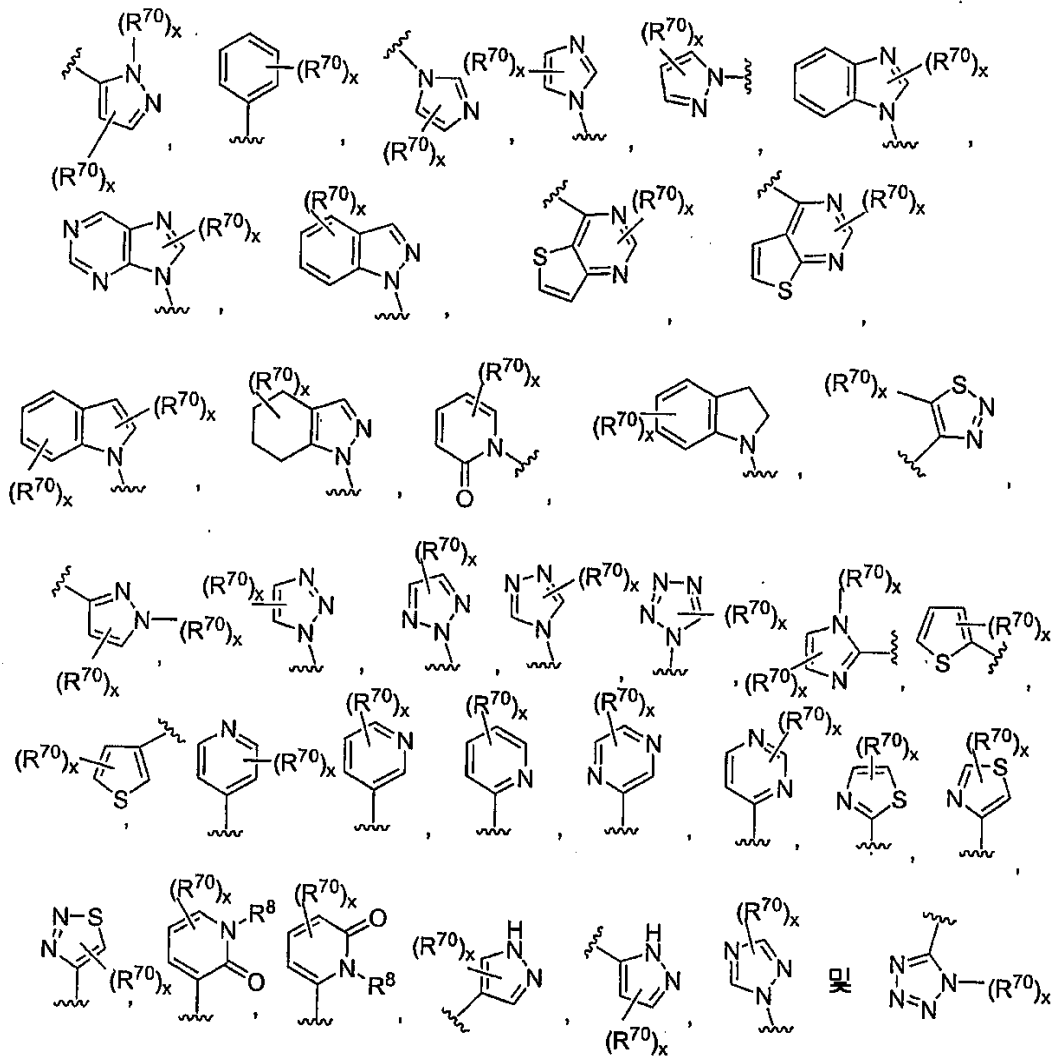
다른 양태에서, A는



<182>

<183>

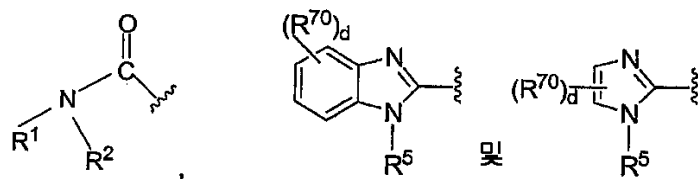
여기서, R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되고, 여기서, 상기 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며; 여기서, E, J 및 T는 동일하고 0이며; R^{10} 은 H 또는 알킬 이고; R^{20} , R^{30} , R^{40} , 및 R^{50} 은 동일하며 H이고; W는 $-(CR_2^6)_n-$ (여기서, n은 0 내지 5이다)이고; X는 페닐, 피페리디닐, 피리디닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 피라졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; Y는 $-[C(R^6)_2]_n-$ (여기서, n은 1 내지 2이다)이고; Z는



<184>

<185> 으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<186> 다른 양태에서, A는



<187>

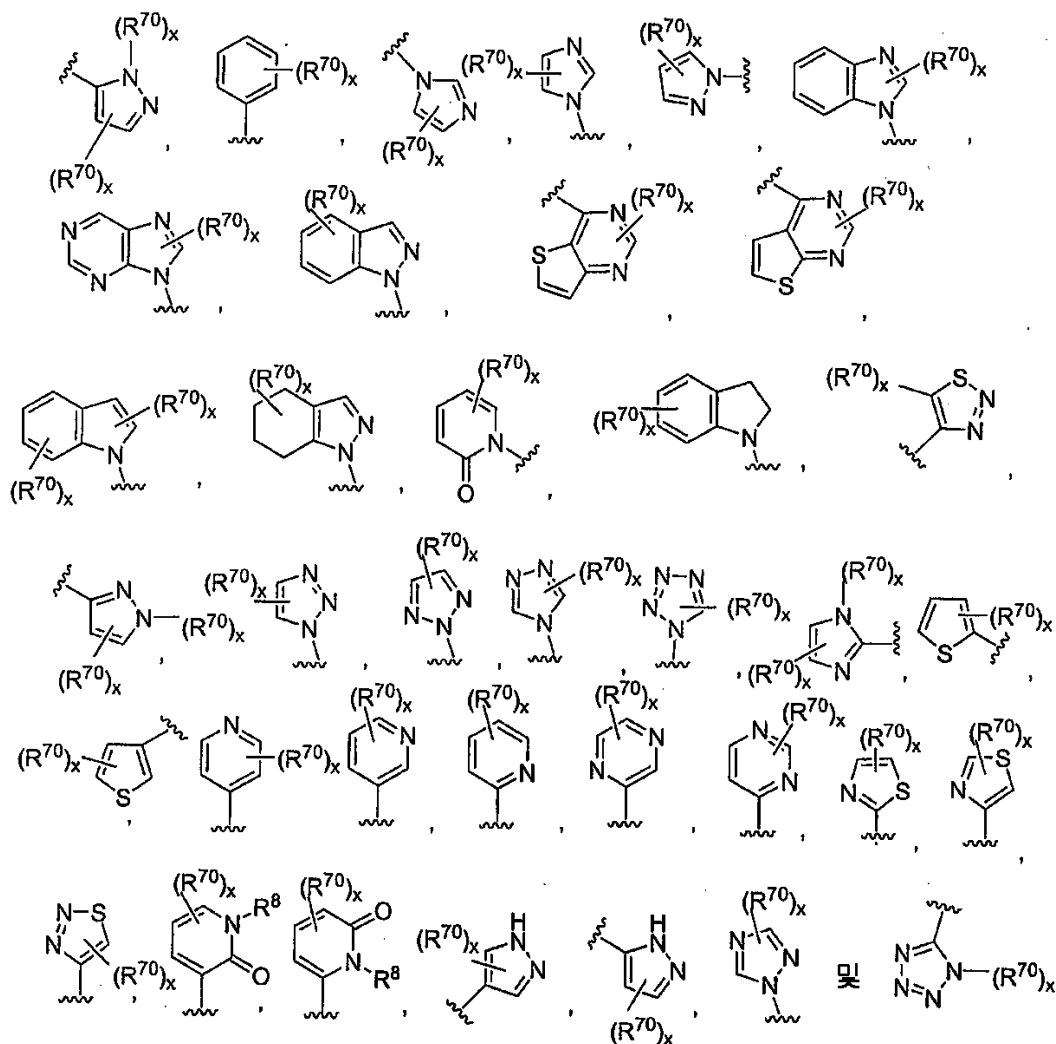
로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

<188>

여기서, R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴로 독립적으로 임의 치환되고, 여기서, 상기 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있으며;

<189>

E, J 및 T는 동일하고 0이며; R^{10} 은 H 또는 알킬이고; R^{20} , R^{30} , R^{40} , 및 R^{50} 은 동일하며 H이고; W는 $-(CR_2^6)_n-$ (여기서, n은 0 내지 5이다)이며; X는 페닐, 피페리디닐, 피리디닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 피라졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; Y는 O-, -S-, 및 $-NR^1-$ 으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; Z는



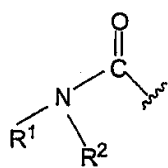
<190>

<191>

로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<192>

다른 양태에서, A는



<193>

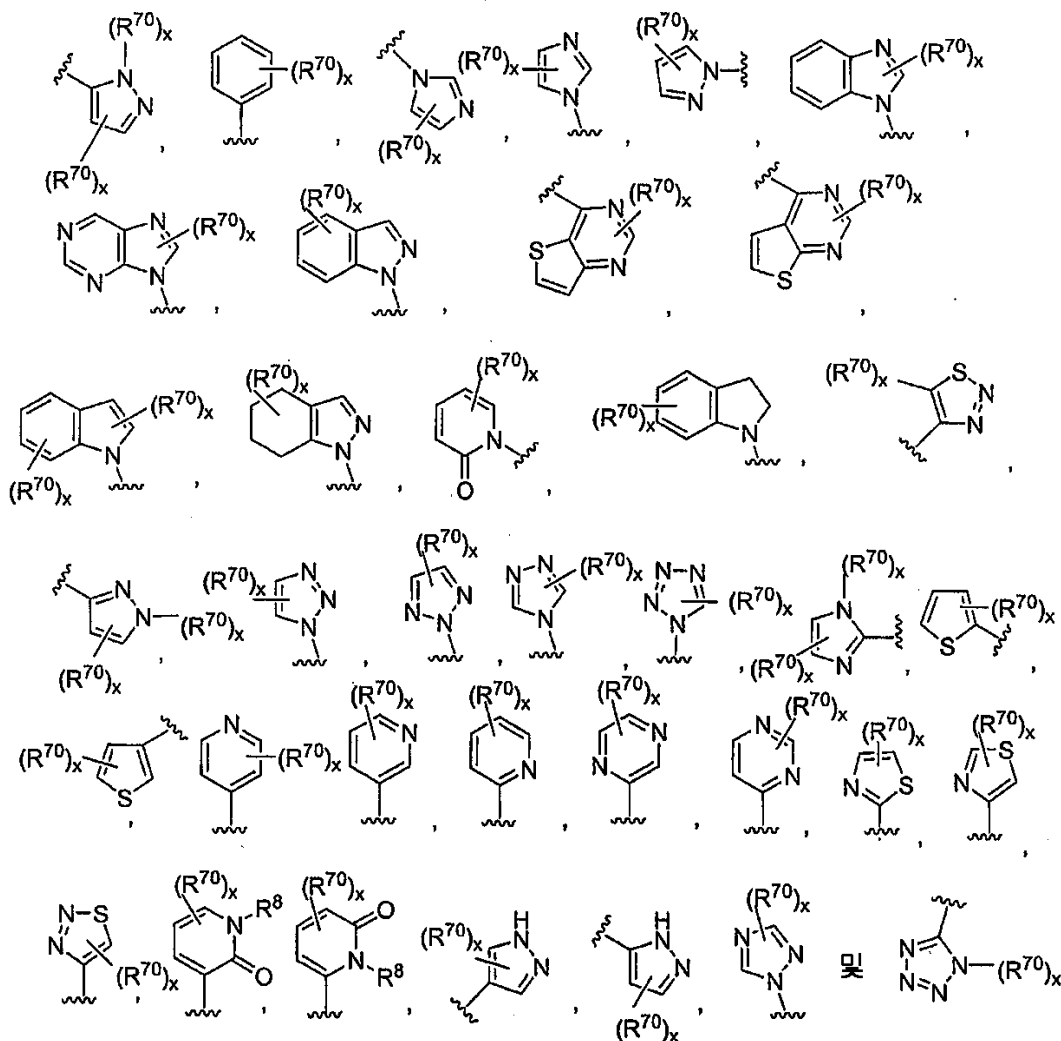
이고;

<194>

여기서, R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되며, 여기서, 상기 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며;

<195>

여기서, E, J 및 T는 동일하고 0이며; R^{10} 은 H 또는 알킬이고; R^{20} , R^{30} , R^{40} , 및 R^{50} 은 동일하고 H이며; W는 $-(CR_2)_n-$ (여기서, n은 0 내지 5이다)이고; X는 페닐, 피페리디닐, 피리디닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 피라졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; Y는 O-, -S-, 및 $-NR^1-$ 으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; Z는



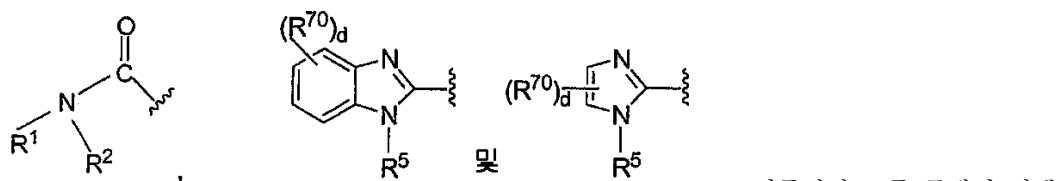
<196>

<197>

로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<198>

다른 양태에서, A는



<199>

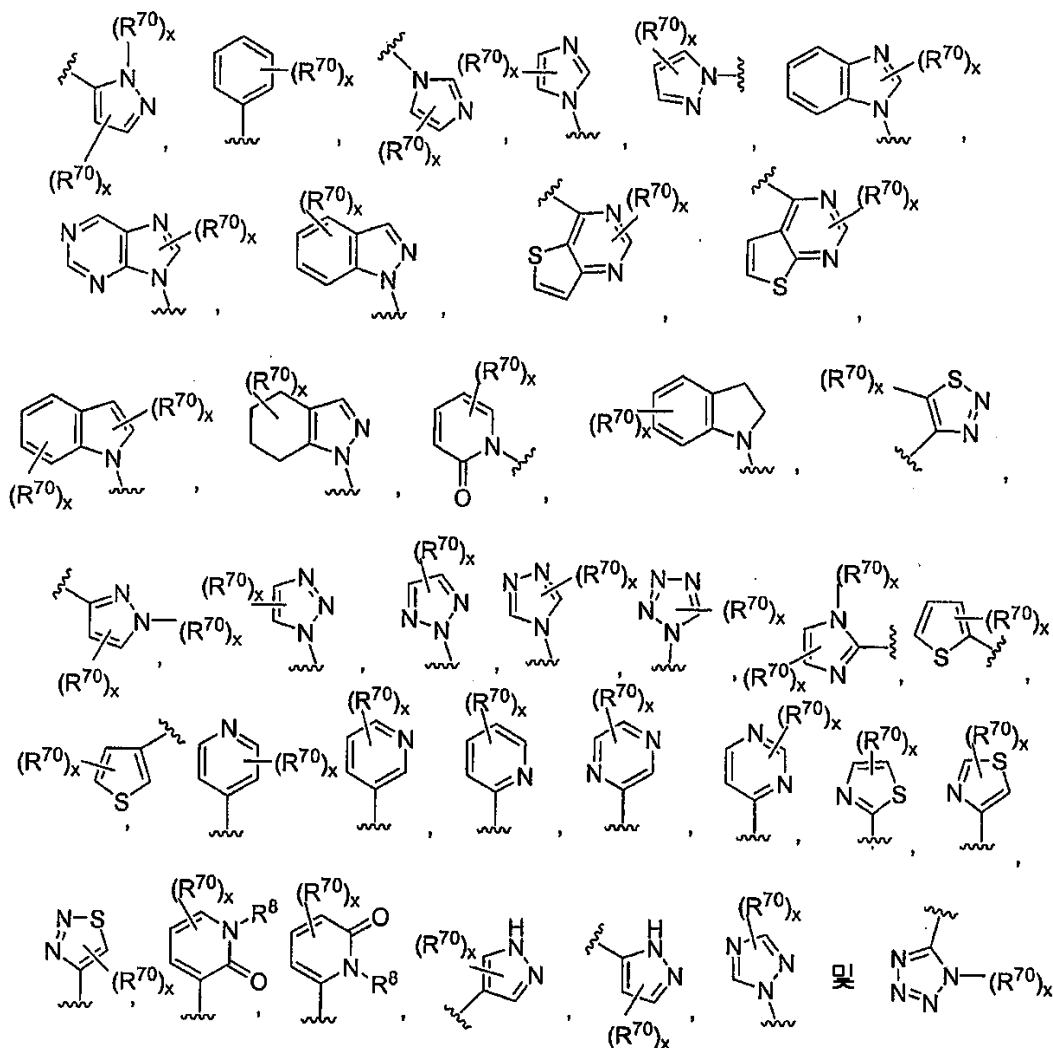
로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

<200>

여기서, R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께, 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 당해 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되고, 여기서, 상기 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며;

<201>

여기서, E, J 및 T는 동일하고 O이며; R^{10} 은 H 또는 알킬이고; R^{20} , R^{30} , R^{40} , 및 R^{50} 은 동일하며 H이고; W는 $-(CR^{13})_n-$ (여기서, n은 1 또는 2이다)이고; X는 페닐, 피페리디닐, 피리디닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 피라졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; Y는 공유결합이고 Z는



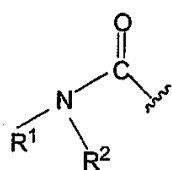
<202>

<203>

로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<204>

다른 양태에서, A는

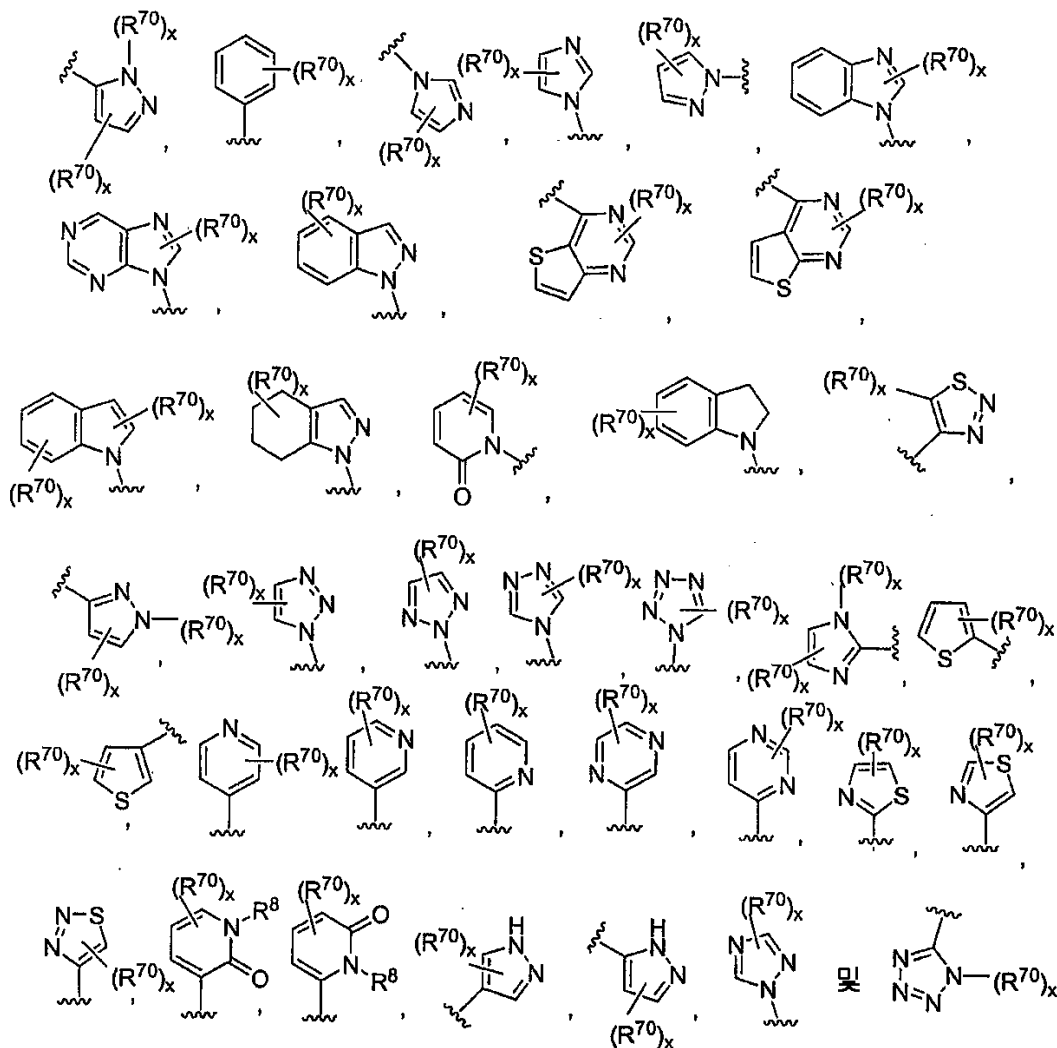


<205>

이고;

<206>

여기서, R^1 및 R^2 는, R^1 및 R^2 가 부착된 것으로 나타난 N과 함께, 당해 N을 포함하는 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환이고, 당해 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 R^{70} 으로 임의 치환되거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴과 임의 융합되고, 여기서, 상기 3 내지 8원 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 R^{70} 잔기의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환되며; 여기서, E, J 및 T는 동일하고 0이며; R^{10} 은 H 또는 알킬이고; R^{20} , R^{30} , R^{40} , 및 R^{50} 은 동일하며 H이고; W는 $-(CR^{13})_n-$ (여기서, n은 1 또는 2이다)이고; X는 페닐, 피페리디닐, 피리디닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 피라졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; Y는 공유결합이고 Z는



<207>

<208>

로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<209>

다른 양태에서, X는 페닐, 피페리디닐, 피리디닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 및 피라졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<210>

다른 양태에서, X는 페닐, 피페리디닐, 티에닐, 및 피리디닐로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, Y는 공유결합, $-[C(R^6)_2]_n-$ (여기서, n은 1 내지 2이다) 및 -O-로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<211>

다른 양태에서, X는 페닐이고 Y는 공유결합, -CH₂- 및 -O-로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<212>

다른 양태에서, X는 피페리디닐이고, Y는 공유결합이며, Z는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 시아노, 알콕시, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시 및 아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 임의의 치환된 2개의 치환체를 지닌 아릴 또는 헤테로아릴이다.

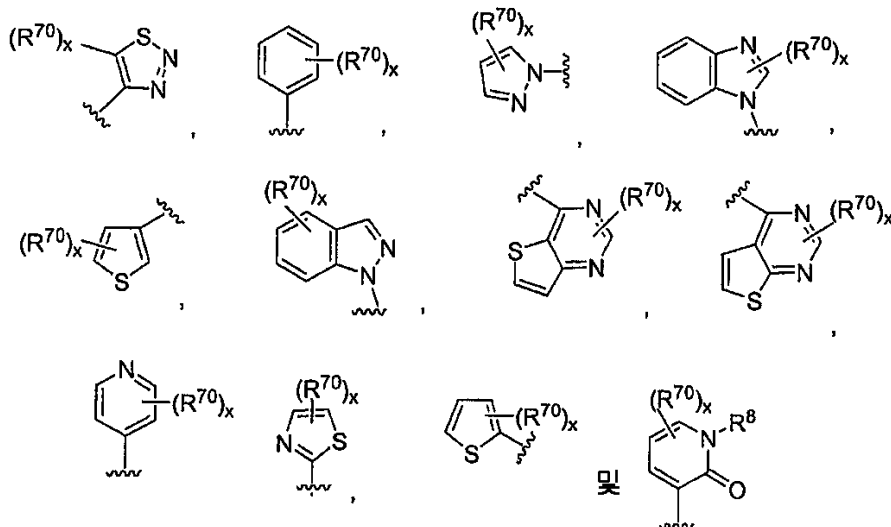
<213>

다른 양태에서, W는 -CH₂-, -C(H)CH₃- 및 -C(CH₃)₂-이고 Y는 공유결합이다.

<214>

다른 양태에서, W는 -CH₂-이고 Y는 -CH₂-이다.

<215> 다른 양태에서, Z는



<216>

<217> 로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<218> 본 발명의 다른 양태는 하기 표 1에 나타낸 화합물을 기술한다.

<219> 상기 및 본 기술내용 전체에 사용된 것으로서, 다음 용어들은, 달리 제시하지 않는 한, 다음 의미를 지니는 것으로 이해되어야 한다:

<220> "환자"는 사람 및 동물 둘 다를 포함한다.

<221> "포유동물"은 사람 및 기타 포유동물을 의미한다.

<222> "알킬"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 쇠내 탄소수가 약 1 내지 약 20개인 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬 그룹은 쇠내 탄소수가 약 1 내지 약 12개이다. 더욱 바람직한 알킬 그룹은 쇠내 탄소수가 약 1 내지 약 6개이다. 측쇄는, 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 이상의 저급 알킬 그룹이 직쇄 알킬 쇠에 부착되어 있음을 의미한다. "저급 알킬"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 쇠내 탄소수가 약 1 내지 약 6개인 그룹을 의미한다. 용어 "치환된 알킬"은, 알킬 그룹이 동일하거나 상이할 수 있고 각각 할로, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 시아노, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 아미노, -NH(알킬), -NH(사이클로알킬), -N(알킬)₂, 카복시 및 -C(O)O-알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있음을 의미한다. 적합한 알킬 그룹의 비-제한적 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 t-부틸을 포함한다. 용어 "플루오로알킬"은, 알킬이 앞서 기술한 바와 같고 여기서, 하나 이상의 수소 원자가 불소 원자로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.

<223> "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하며 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 15인 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알케닐 그룹은 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 12이고; 더욱 바람직하게는 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 6이다. 측쇄는, 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 이상의 저급 알킬 그룹이 직쇄 알케닐 쇠에 부착되어 있음을 의미한다. "저급 알케닐"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 6임을 의미한다. 적합한 알케닐 그룹의 비-제한적 예는 에틸, 프로펜, n-부틸, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜틸, 옥틸 및 데세닐을 포함한다.

<224> "알키닐"은, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하며 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 15인 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알키닐 그룹은 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 12이며; 더욱 바람직하게는 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 12이다. 측쇄는, 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 이상의 저급 알킬 그룹이 직쇄 알키닐 쇠에 부착되어 있음을 의미한다. "저급 알키닐"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 6임을 의미한다. 적합한 알키닐 그룹의 비-제한적 예는 에틸, 프로핀, 2-부틸 및 3-메틸부틸을 포함한다. 용어 "치환된 알키닐"은, 알키닐 그룹이 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 알킬, 아릴 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있음을 의미한다.

<225> "아릴"은, 탄소수가 약 6 내지 약 14, 바람직하게는 약 6 내지 약 10인 방향족의 모노사이클릭 또는 다사이클릭 환 시스템을 의미한다. 아릴 그룹은 동일하거나 상이할 수 있고 본원에 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의 치환될 수 있다. 적합한 아릴 그룹의 비-제한적 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다.

<226> "헤테로아릴"은 약 5 내지 약 14개 환 원자, 바람직하게는 약 5 내지 약 10개의 환 원자를 포함하는 방향족의 모노사이클릭 또는 다사이클릭 환 시스템을 의미하며, 여기서, 하나 이상의 환 원자는 탄소 이외의 성분, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황, 단독 또는 조합이다. 바람직한 헤테로아릴은 약 5 내지 약 6개의 환 원자를 함유한다. "헤테로아릴"은 동일하거나 상이할 수 있고 본원에 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의 치환될 수 있다. 헤테로아릴 근명앞의 접두사 아자, 옥사 또는 티아는, 하나 이상의 질소, 산소 또는 황 원자 각각이 환 원자로서 존재함을 의미한다. 헤테로아릴의 질소 원자는 상응하는 N-산화물로 임의 산화될 수 있다. 적합한 헤테로아릴의 비-제한적 예는 피리딜, 피라지닐, 푸라닐, 티에닐, 피리미디닐, 피리돈(N-치환된 피리돈 포함), 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀살리닐, 프탈라지닐, 옥스인돌릴, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 벤조푸라자닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티에노피리딜, 퀴나졸리닐, 티에노피리미딜, 피롤로피리딜, 이미다조피리딜, 이소퀴놀리닐, 벤조아자인돌릴, 1,2,4-트리아지닐, 벤조티아졸릴 등을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 예를 들면, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴 등과 같은 부분 포화된 헤테로아릴 잔기를 말한다.

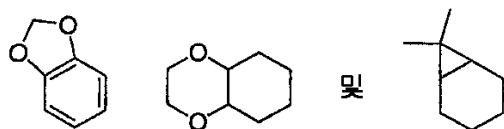
<227> "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은, 아릴 및 알킬이 앞서 기술한 바와 같은 아릴-알킬- 그룹을 의미한다. 바람직한 아르알킬은 저급 알킬 그룹을 포함한다. 적합한 아르알킬 그룹의 비-제한적 예는 벤질, 2-펜에틸 및 나프탈레닐메틸을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 알킬을 통한다.

<228> "알킬아릴"은, 알킬 및 아릴이 앞서 기술한 바와 같은 알킬-아릴- 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬아릴은 저급 알킬 그룹을 포함한다. 적합한 아릴알킬 그룹의 비-제한적 예는 톨릴이다. 모 잔기에 대한 결합은 아릴을 통한다.

<229> "사이클로알킬"은, 탄소수가 약 3 내지 약 10, 바람직하게는 약 5 내지 약 10인 비-방향족의 모노- 또는 다사이클릭 환 시스템을 의미한다. 바람직한 사이클로알킬 환은 약 5 내지 약 7개의 환 원자를 포함한다. 사이클로알킬은 동일하거나 상이할 수 있고 위에서 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의 치환될 수 있다. 적합한 모노사이클릭 사이클로알킬의 비-제한적 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을 포함한다. 적합한 다사이클릭 사이클로알킬의 비-제한적 예는 1-테칼리닐, 노르보르닐, 아다만틸 등 및 예를 들면, 인다닐, 테트라하이드로나프틸 등과 같은 부분 포화된 중을 포함한다.

<230> "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 불소, 염소 및 브롬이 바람직하다.

<231> "환 시스템 치환체"는 예를 들면 환 시스템상에서 유용한 수소를 대체하는 방향족 또는 비-방향족 환 시스템에 부착된 치환체를 의미한다. 환 시스템 치환체는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알킬아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 알킬헤테로아릴, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 아실, 아로일, 할로, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 아르알콕시카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아르알킬티오, 헤테로아르알킬티오, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH(알킬)$, Y_1Y_2N- , $Y_1Y_2N-알킬-$, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ 및 $-SO_2NY_1Y_2$ (여기서, Y_1 및 Y_2 는 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 및 아르알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다)로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다. "환 시스템 치환체"는 또한 환 시스템상의 2개의 인접한 탄소 원자상의 2개의 유용한 수소로(각각의 탄소상에서 하나의 H로) 동시에 치환된 단일 잔기를 의미할 수 있다. 이러한 잔기의 예는 메틸렌 디옥시, 에틸렌디옥시, $-C(CH_3)_2-$ 등이며, 이들은 예를 들면,

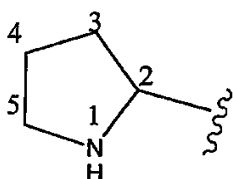


<232> 와 같은 잔기를 형성한다.

<233> "헤테로사이클릴"은 약 3 내지 약 10개의 환 원자, 바람직하게는 약 5 내지 약 10개의 환 원자를 포함하는 비-

방향족의 포화된 모노사이클릭 또는 다사이클릭 환 시스템을 의미하며, 여기서, 환 시스템내 하나 이상의 원자는 탄소이외의 성분, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황, 단독 또는 조합이다. 환 시스템내에는 인접한 산소 및/또는 황 원자가 존재하지 않는다. 바람직한 헤테로사이클릭은 약 5 내지 약 6개의 환 원자를 함유한다. 헤테로사이클릭 근명 앞의 접두사 아자, 옥사 또는 티아는, 하나 이상의 질소, 산소 또는 황 원자 각각이 환 원자로서 존재함을 의미한다. 헤테로사이클릭 환내 어떠한 -NH도 예를 들면, -N(Boc), -N(Cbz), -N(Tos) 그룹 등과 같이 보호되어 존재할 수 있고, 이러한 보호는 본 발명의 일부로서도 고려된다. 헤테로사이클릭은 동일하거나 상이할 수 있고 본원에 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의 치환될 수 있다. 헤테로사이클릭의 질소 또는 황 원자는 상응하는 N-산화물, S-산화물 또는 S,S-이산화물로 임의 산화될 수 있다. 적합한 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환의 비-제한적 예는 피페리딘, 피롤리딘, 피페라지닌, 모르폴리닌, 티오모르폴리닌, 티아졸리딘, 1,4-디옥사닌, 테트라하이드로푸라닌, 테트라하이드로티오펜, 락탐, 락톤 등을 포함한다.

<234> 본 발명의 헤테로-원자 함유 환 시스템에서, N, O 또는 S에 인접한 탄소 원자상에 하이드록실 그룹은 존재하지 않으며, 다른 헤테로원자에 인접한 탄소상에 N 또는 S 그룹은 존재하지 않음에 주목하여야 한다. 따라서, 예를 들면, 환:



<235> <236> 내에서, 2 및 5로 표시된 탄소에 직접 부착된 -OH는 없다. <237> 또한, 예를 들어, 잔기



<238> <239> 와 같은 토포머형(tautomeric form)은 본 발명의 특정 양태에서 동등한 것으로 고려되어야 한다.

<240> "알킬알킬"은, 알킬 및 알킬이 앞서 기술한 바와 같은 알킬-알킬- 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬알킬은 저급 알킬 및 저급 알킬 그룹을 함유한다. 모 잔기에 대한 결합은 알킬을 통한다. 적합한 알킬알킬 그룹의 비-제한적 예는 프로파르길메틸을 포함한다.

<241> "헤테로아르알킬"은, 헤테로아릴 및 알킬이 앞서 기술한 바와 같은 헤테로아릴-알킬- 그룹을 의미한다. 바람직한 헤테로아르알킬은 저급 알킬 그룹을 함유한다. 적합한 아르알킬 그룹의 비-제한적 예는 피리디메틸 및 퀴놀린-3-일메틸을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 알킬을 통한다.

<242> "하이드록시알킬"은, 알킬 그룹이 앞서 정의한 바와 같은 HO-알킬- 그룹을 의미한다. 적합한 하이드록시알킬 그룹의 비-제한적 예는 하이드록시메틸 및 2-하이드록시에틸을 포함한다.

<243> "아실"은, 각종 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 H-C(O)-, 알킬-C(O)- 또는 사이클로알킬-C(O)- 그룹을 의미한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다. 바람직한 아실은 저급 아킬을 함유한다. 적합한 아실 그룹의 비-제한적 예는 포르밀, 아세틸 및 프로파노일을 포함한다.

<244> "아로일"은, 아릴 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아릴-C(O)- 그룹을 의미한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다. 적합한 그룹의 비-제한적 예는 벤조일 및 1-나프토일을 포함한다.

<245> "알콕시"는, 알킬 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 알킬-O- 그룹을 의미한다. 적합한 알콕시 그룹의 비-제한적 예는 메톡시, 에톡시, n-프로톡시, 이소프로톡시 및 n-부톡시를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 에테르 산소를 통한다.

<246> "아릴옥시"는, 아릴 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아릴-O- 그룹을 의미한다. 적합한 아릴옥시 그룹의 비-제한적 예는 페녹시 및 나프톡시를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 에테르 산소를 통한다.

<247> "아르알킬옥시"는, 아르알킬 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아르알킬-O- 그룹을 의미한다. 적합한 아르알킬옥

시 그룹의 비-제한적 예는 벤질옥시 및 1- 또는 2-나프탈렌메톡시를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 에테르 산소를 통한다.

<248> "알킬티오"는, 알킬 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 알킬-S- 그룹을 의미한다. 적합한 알킬티오 그룹의 비-제한적 예는 메틸티오 및 에틸티오를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 황을 통한다.

<249> "아릴티오"는, 아릴 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아릴-S- 그룹을 의미한다. 적합한 아릴티오 그룹의 비-제한적 예는 페닐티오 및 나프틸티오를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 황을 통한다.

<250> "아르알킬티오"는, 아르알킬 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아르알킬-S- 그룹을 의미한다. 적합한 아르알킬티오 그룹의 비-제한적 예는 벤질티오이다. 모 잔기에 대한 결합은 황을 통한다.

<251> "알콕시카보닐"은 알킬-O-CO- 그룹을 의미한다. 적합한 알콕시카보닐 그룹의 비-제한적 예는 메톡시카보닐 및 에톡시카보닐을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다.

<252> "아릴옥시카보닐"은 아릴-O-C(=O)- 그룹을 의미한다. 적합한 아릴옥시카보닐 그룹의 비-제한적 예는 페녹시카보닐 및 나프톡시카보닐을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다.

<253> "아르알콕시카보닐"은 아르알킬-O-C(=O)- 그룹을 의미한다. 적합한 아르알콕시카보닐 그룹의 비-제한적 예는 벤질옥시카보닐이다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다.

<254> "알킬설포닐"은 알킬-S(O₂)- 그룹을 의미한다. 바람직한 그룹은, 알킬 그룹이 저급 알킬인 것들이다. 모 잔기에 대한 결합은 설포닐을 통한다.

<255> "아릴설포닐"은 아릴-S(O₂)- 그룹을 의미한다. 모 잔기에 대한 결합은 설포닐을 통한다.

<256> 용어 "치환된"은, 지정된 원자상의 하나 이상의 수소가 나타낸 그룹 중에서 선택되어 치환됨을 의미하며, 단, 존재하는 상황에서 지정된 탄소의 정상 원자가는 초과되지 않으며, 치환은 안정한 화합물을 생성한다. 치환체 및/또는 변수의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다. "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 순도로 분리되기에 충분히 강한 화합물, 및 유효한 치료제로 되는 제형을 의미한다.

<257> 용어 "임의 치환된"은 특정 그룹, 라디칼 또는 잔기에 의한 임의의 치환을 의미한다.

<258> 화합물에 대해 용어 "분리된" 또는 "분리된 형태"는 합성 과정 또는 천연 공급원 또는 이의 조합으로부터 분리된 후 상기 화합물의 물리적 상태를 말한다. 화합물에 대해 용어 "정제된" 또는 "정제된 형태"는 본원에 기술되거나 또는 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 정제 과정 또는 과정들로부터 수득된 후, 본원에 기술되거나 또는 당해 분야의 숙련가에게 잘 공지된 표준 분석 기술에 의해 특성화되기에 충분한 순도의 상기 화합물의 물리적 상태를 말한다.

<259> 본원의 내용, 반응식, 실시예 및 표에서 충족되지 않은 원가가를 갖는 어떠한 탄소 및 헤테로원자도 원가가를 충족시키기에 충분한 수의 수소 원자(들)을 지니는 것으로 추정해야함을 주목하여야 한다.

<260> 화합물내 작용 그룹이 "보호된"으로 명명되는 경우, 이는, 당해 그룹이 화합물이 반응하는 경우 보호된 부위에서 바람직하지 않은 부 반응이 제외되도록 하는 변형된 형태임을 의미한다. 적합한 보호 그룹은 당해 분야의 숙련가에 의해서 및 문헌[참조: T. W. Greene et al, Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York]과 같은 표준 기술서를 참조로 인지될 것이다.

<261> 어떠한 가변성(예: 아릴, 헤테로아릴, R² 등)이 화학식 I의 화합물 또는 어떠한 성분에 1회 이상 존재하는 경우, 각각의 존재시 이의 정의는 매 다른 존재시 이의 정의에 따른다.

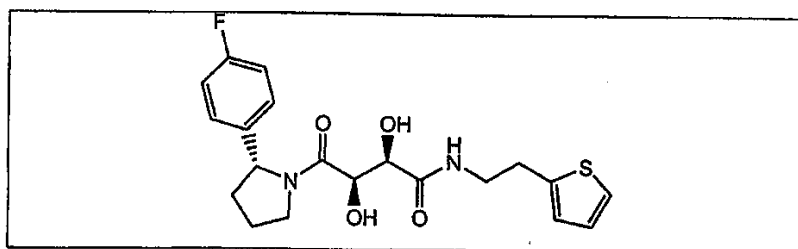
<262> 본원에 사용된 것으로서, 용어 "조성물"은 특정 양의 정의된 성분, 및 특정 양의 특정 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성된 어떠한 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

<263> 본 발명의 화합물의 전구약물 및 용매화물도 또한 본원에서 고려된다. 본원에 사용된 것으로서, 용어 "전구약물"은, 환자에 투여시, 약물 전구체가 대사과정 또는 화학 과정에 의해 화학적으로 전환되어 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염 및/또는 용매화물을 생성하는 약물 전구체인 화합물을 말한다. 전구약물에 대한 논의는 둘다 본원에서 참조로 인용한 문헌[참조: T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14의 the A.C.S. Symposium Series, 및 in Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B.

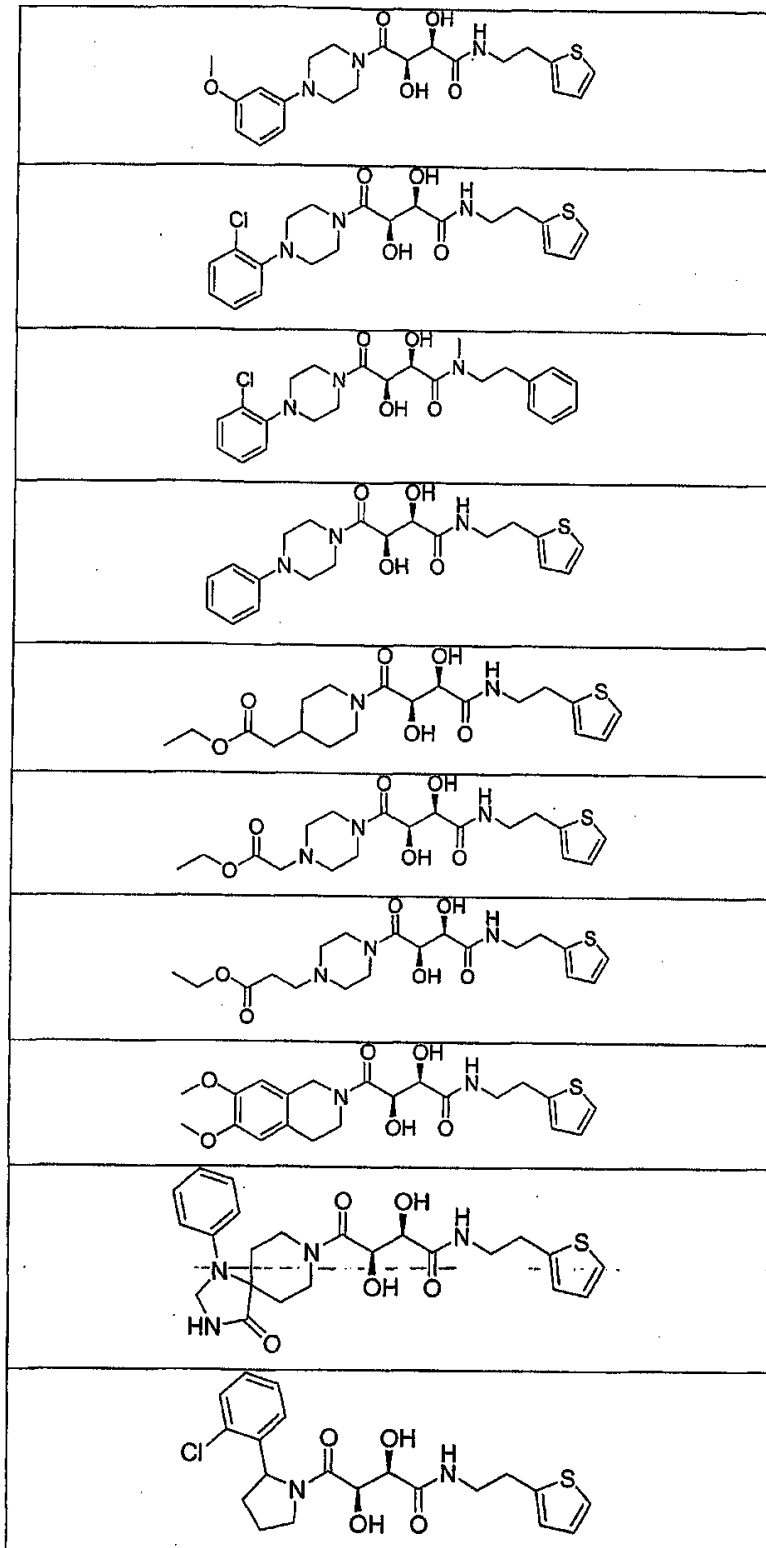
Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press]에 제공되어 있다.

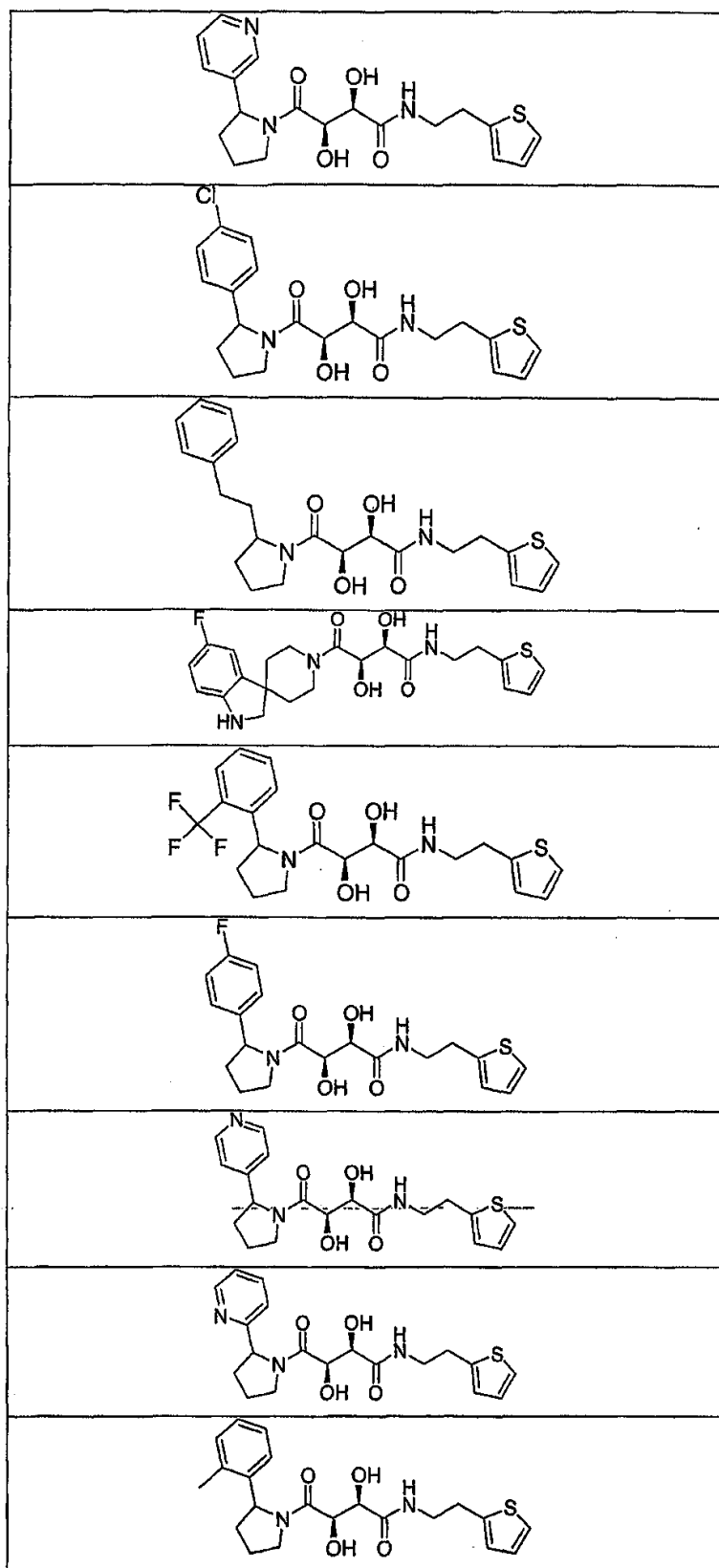
- <264> "용매화물"은, 하나 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물의 물리적 연합을 의미한다. 이러한 물리적 연합은 수소 결합을 포함하는, 다양한 정도의 이온 및 공유 결합을 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은 예를 들면, 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자내에 혼입되는 경우 분리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 분리가 가능한 용매화물 둘다를 포함한다. 적합한 용매화물의 비-제한적 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다. "수화물"은, 용매 분자가 H₂O인 용매화물이다.
- <265> "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은, CDK(s)를 억제함으로써 바람직한 치료, 완화, 억제 또는 예방 효과를 제공하는 데 유효한 본 발명의 화합물 또는 조성물의 양을 기술하는 것을 의미한다.
- <266> 화학식 I의 화합물은 또한 본 발명의 영역내에 있는 염을 형성할 수 있다. 본원에서 화학식 I의 화합물에 대한 참조는, 달리 제시하지 않는 한, 이의 염에 대한 참조를 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 것으로서, 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산과 함께 형성된 산염, 및 무기 및/또는 유기 염기와 함께 형성된 염기 염을 나타낸다. 또한, 화학식 I의 화합물이 피리딘 또는 이미다졸과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 염기성 잔기, 및 카복실산과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 산성 잔기를 함유하는 경우, 양쪽성이온("내부 염")이 형성될 수 있으며 본원에 사용된 용어 "염(들)"내에 포함된다. 비록 다른 염이 또한 유용하다고 해도, 약제학적으로 허용되는(예: 무-독성의 생리학적으로 허용되는) 염이 바람직하다. 화학식 I의 화합물의 염은 예를 들면, 화학식 I의 화합물을 등량과 같은 양의 산 또는 염기와 염이 침전되는 것과 같은 매질 또는 수성 매질속에서 반응시킨 후 동결건조시켜 형성시킬 수 있다.
- <267> 예시적인 산 부가염은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 나프탈렌설포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르타레이트, 티오시아네이트, 톨루엔설포네이트(또한 토실레이트로서 공지됨) 등을 포함한다. 또한, 염기성의 약제학적 화합물로부터 약제학적으로 유용한 염을 형성하는데 적합한 것으로 일반적으로 고려되는 산은 예를 들면, 문헌[참조: P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection 및 Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; 및 in The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D. C. on their website)]에 논의되어 있다. 이들 기술내용은 본원에서 참조로 인용한다.
- <268> 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 나트륨, 리튬 및 칼륨 염과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 및 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속 염, 유기 염기(예: 유기 아민)과의 염, 예를 들면, 디사이클로헥실아민, t-부틸 아민, 및 아르기닌, 라이신 등과 같은 아미노산과의 염 등을 포함한다. 염기성 질소-함유 그룹은 저급 알킬 할라이드(예: 메틸, 에틸 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 디알킬 설페이트(예: 디메틸, 디에틸 및 디부틸 설페이트), 장쇄 할라이드(예: 데실, 라우릴 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 아르알킬 할라이드(예: 벤질 및 펜에틸 브로마이드) 및 기타와 같은 제제로 4급화될 수 있다.
- <269> 모든 이러한 산 염 및 염기 염은 본 발명의 영역내에서 약제학적으로 허용되는 염인 것으로 의도되며 모든 산 및 염기 염은 본 발명의 목적을 위해 상응하는 화합물의 자유 형과 동등한 것으로 고려된다.
- <270> 화학식 I의 화합물, 및 이의 염, 용매화물 및 전구약물은 이들의 토우토머형(예를 들면, 아미드 또는 이미노 에테르)으로 존재할 수 있다. 이러한 모든 토우토머형은 본원에서 본 발명의 일부로 고려된다.
- <271> 거울상이성체형(이는 심지어 비대칭 탄소의 부재하에서도 존재할 수 있다), 회전이성체형, 아트로피이성체형 및 부분입체이성체형을 포함하는 각종 치환체상의 비대칭 탄소로 인하여 존재할 수 있는 것들과 같은, 본 발명의 화합물의 모든 입체이성체(예: 기하학적 이성체, 광학 이성체 등)(본 발명의 화합물의 염, 용매화물 및 전구약물의 것들 및 전구약물의 염 및 용매화물 포함)도 위치 이성체(예: 4-피리딜 및 3-피리딜)와 같이 본 발명의 영역내에서 고려된다. 본 발명의 개개의 입체이성체는 예를 들면, 다른 이성체와 실질적으로 유리될 수 있거나, 또는 예를 들면, 라세메이트와 같이 또는 다른 모든 또는 다른 선택된 입체이성체와 같이 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄 중심은 IUPAC 1974 추천에서 정의된 바와 같이 S 또는 R 배위를 지닐 수 있다. 용어 "염", "용매화물", "전구약물" 등의 사용은 본 발명의 거울상이성체, 입체이성체, 회전이성체, 토우토머, 위치이성체, 라세메이트 또는 전구약물의 염, 용매화물 및 전구약물에 동등하게 적용되는 것으로 의도된다.

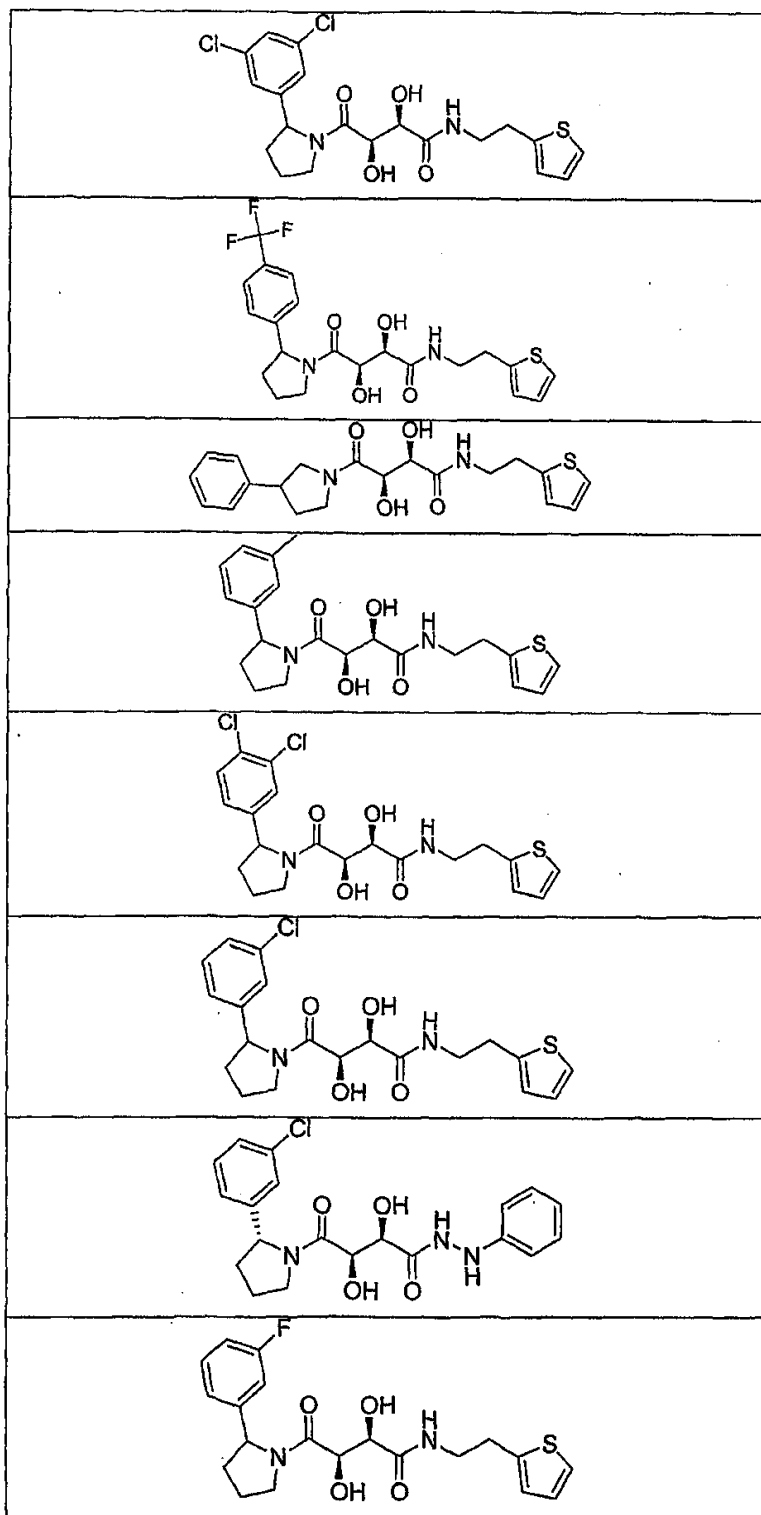
- <272> 화학식 I의 화합물, 및 화학식 I의 화합물의 염, 용매화물 및 전구약물의 다형체 형태 본 발명내에 포함되는 것으로 의도된다.
- <273> 본 발명에 따른 화합물은 약리학적 특성을 지니며; 특히, 화학식 I의 화합물은 TACE, TNF- α , ADAM 및/또는 MMP 활성의 억제제일 수 있다.
- <274> 하나의 측면에서, 본 발명은 활성 성분으로서 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 포함하는 억제학적 조성물을 제공한다.
- <275> 다른 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 억제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 화학식 I의 화합물의 억제학적 조성물을 제공한다.
- <276> 다른 측면에서, 본 발명은, TACE, TNF- α , MMPs, ADAMs 또는 이의 어떠한 조합과 관련된 상태의 치료가 요구되는 환자에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하여, 상기 환자에서, TACE, TNF- α , MMPs, ADAMs 또는 이들의 어떠한 조합과 관련된 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- <277> 다른 측면에서, 본 발명은 TACE, TNF- α , MMPs, ADAMs 또는 이들의 어떠한 조합과 관련된 상태 치료용 의약을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- <278> 화학식 I의 화합물은 소염 활성 및/또는 면역조절 활성을 지닐 수 있고 패혈성 쇼크, 혈류역학적 쇼크, 패혈증 증후군, 허혈후 재관류 손상, 말라리아, 마이코박테리아 감염(mycobacterial infection), 수막염, 건선, 울혈성 심장기능상실, 섬유성 질병, 악액질, 이식 거부, 피하 T-세포 림프종과 같은 암, 혈관형성, 자가면역병, 피부 염증 질병, 크론병(Crohn's disease) 및 결장염과 같은 염증성 창자염, OA 및 RA, 강직 척수염, 건선관절염, 성인 스틸씨병(adult Still's disease), 신경염, 베게너 육아종증, 베세트병(Behcehe disease), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 사코이드증, 다발근육염, 피부근육염, 다발경화증, 엉덩뼈신경통, 복합국소동통증후군, 방사선 손상, 고산소혈증성 치조 손상(hyperoxic alveolar injury), 치주질환(또는 치주병), HIV, 비-인슐린 의존성 진성 당뇨병, 전신 홍반루푸스, 녹내장, 사코이드증, 특발성 폐섬유증, 기관지폐형성이상, 신장병, 공피증, 골다공증, 신허혈, 심근경색증, 뇌중풍, 대뇌 허혈, 신장염, 간염, 사구체신염, 잠복성 섬유화 아베올리티스(cryptogenic fibrosing aveolitis), 건선, 이식 거부, 아토피성 피부염, 혈관염, 알레르기, 계절성 알레르기 비염, 가역성 기도 폐쇄, 성인 호흡곤란증후군, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및/또는 기관지염을 포함하는 질병을 포함하나, 이에 한정되지 않는 질병을 치료하는데 유용할 수 있다.
- <279> 다른 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 억제학적으로 허용되는 염을 친밀하게 접촉시킴을 포함하여, TACE, TNF- α , MMPs, ADAMs 또는 이의 어떠한 조합과 관련된 장애를 치료하기 위한 억제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.
- <280> 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 거울상이성체, 입체이성체 및 토포이머를 포함하는, TACE, TNF- α , MMPs, ADAMs 또는 이의 어떠한 조합의 억제 활성을 나타내는 화학식 I의 화합물, 및 당해 화합물의 억제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공하며, 상기 화합물은 하기 나열한 구조의 화합물로부터 선택된다:

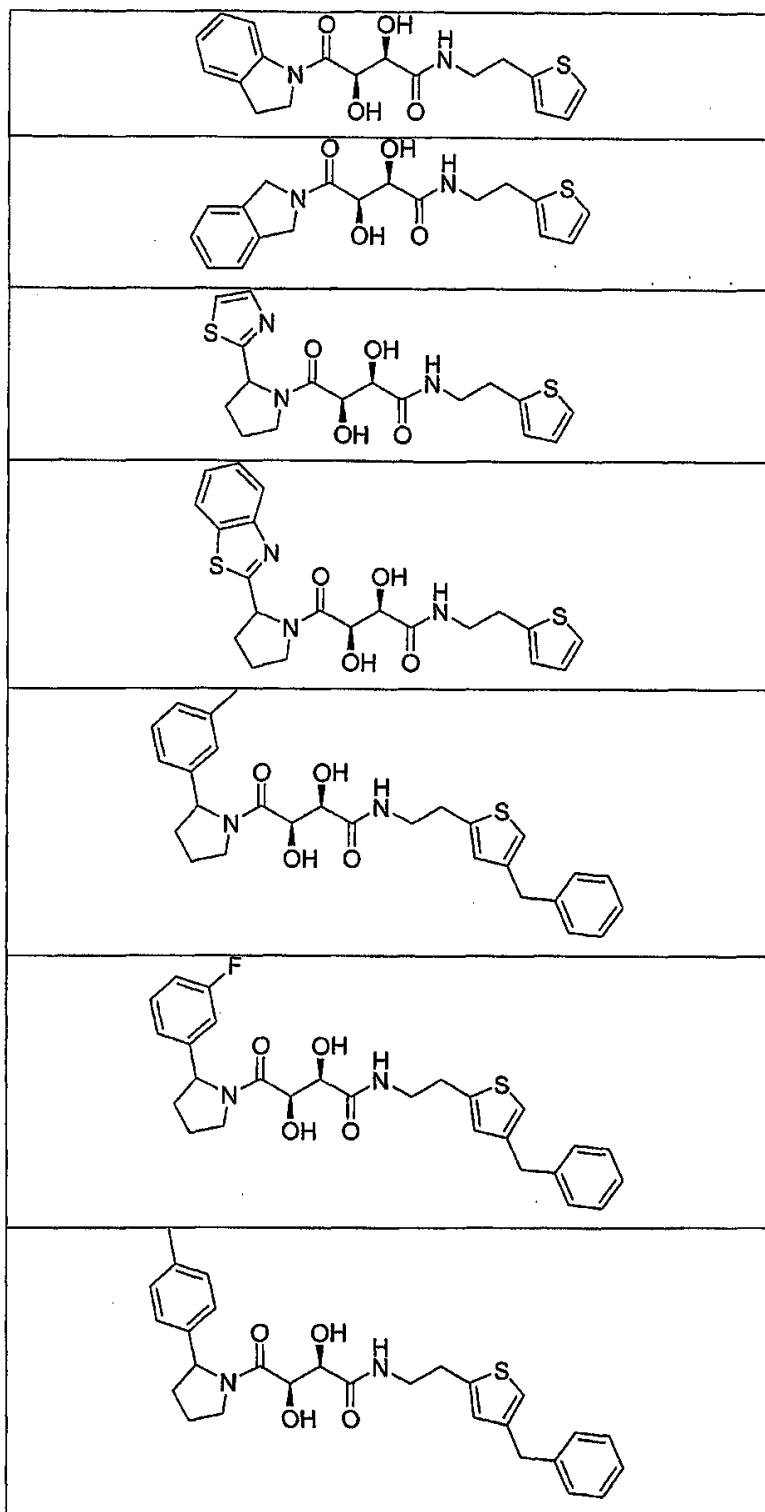


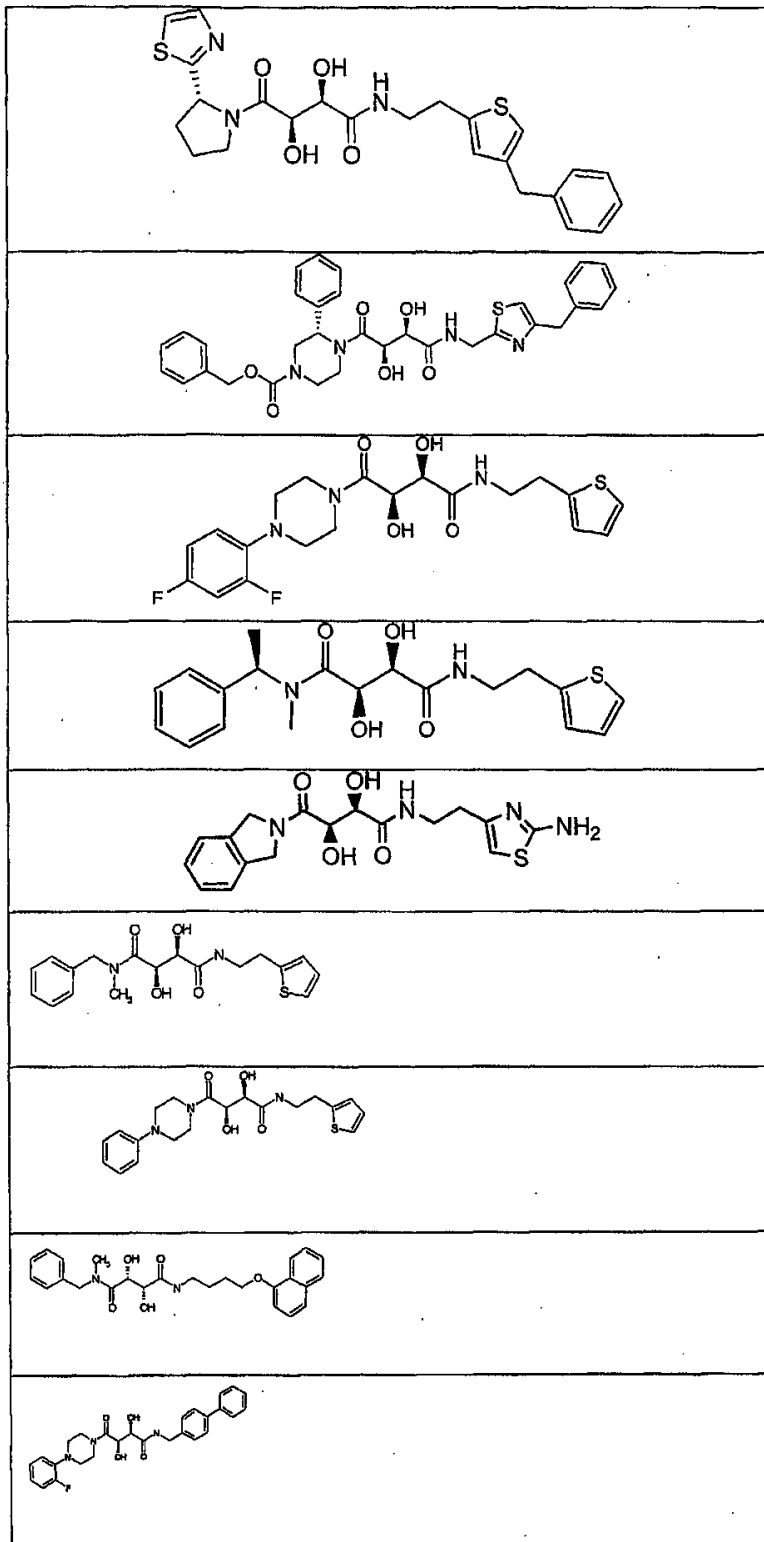
<281>

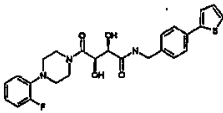
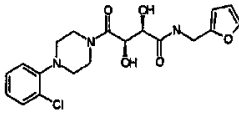
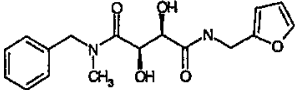
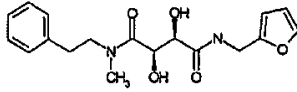
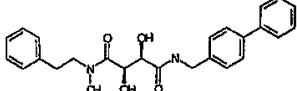
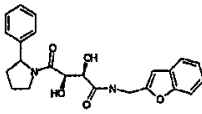
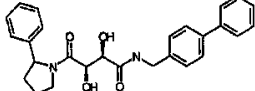
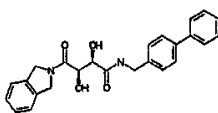
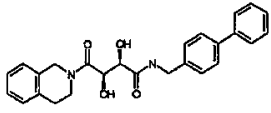


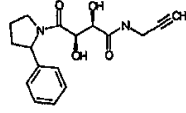
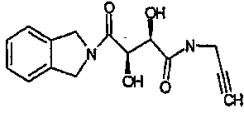
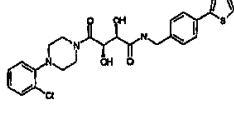
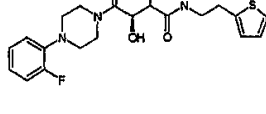
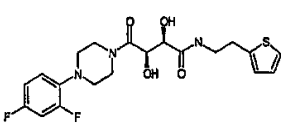
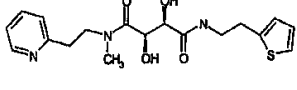
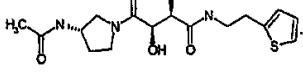
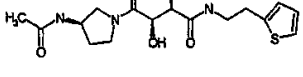
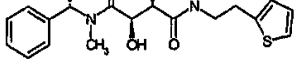
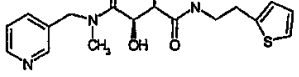


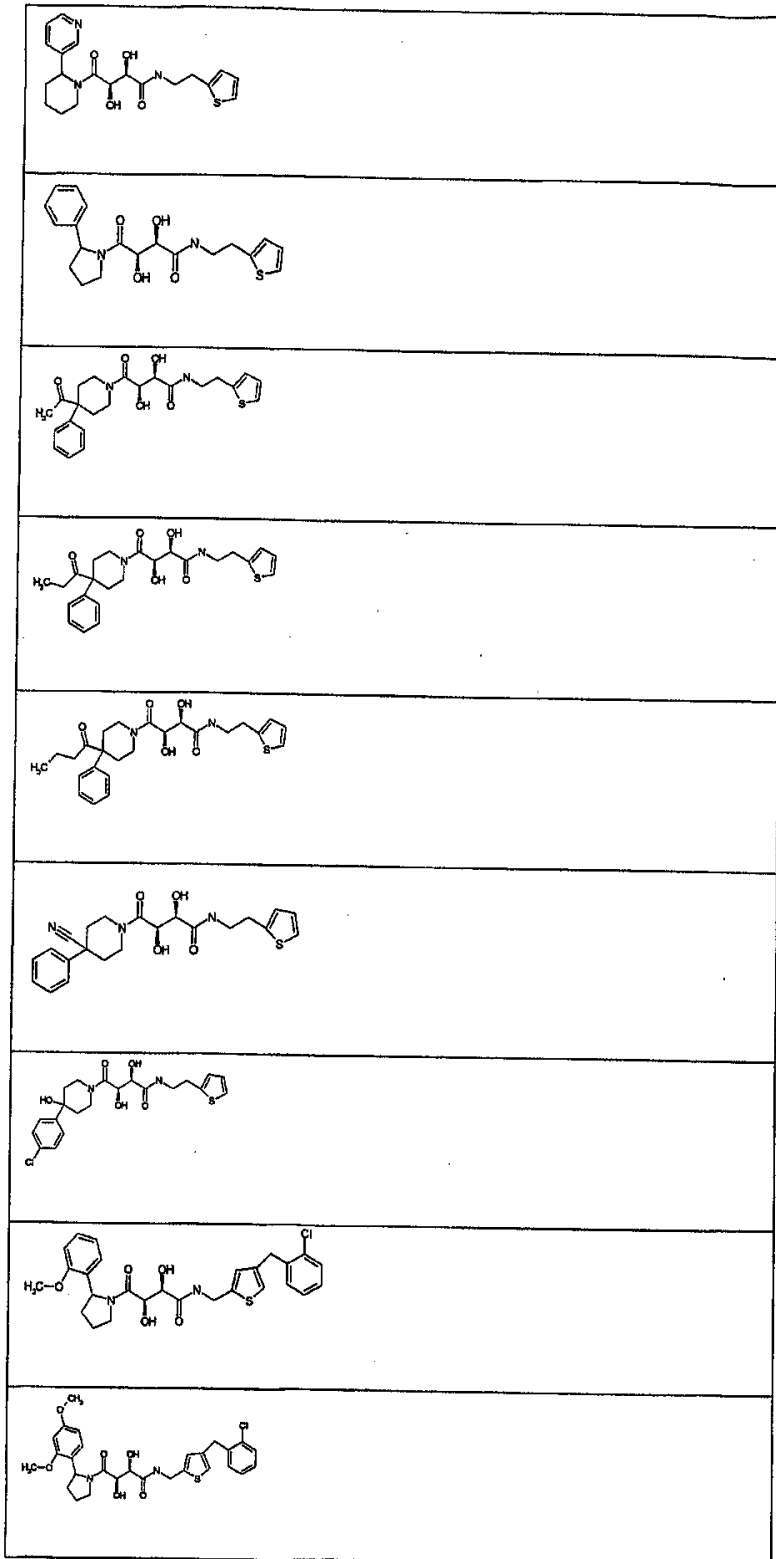


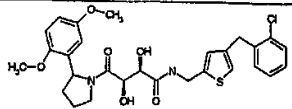
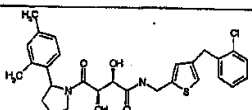
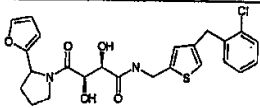
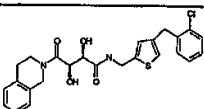
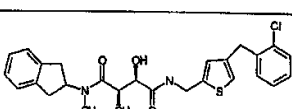
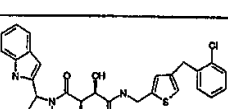
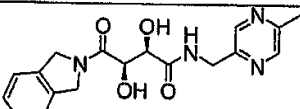
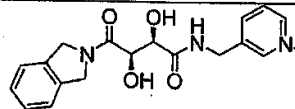
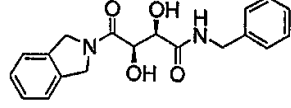
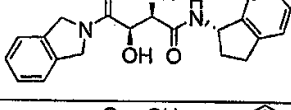
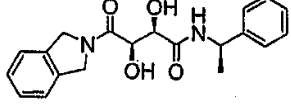


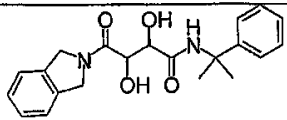
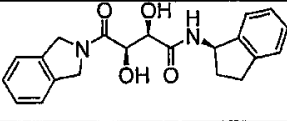
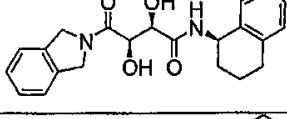
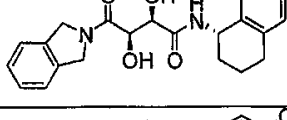
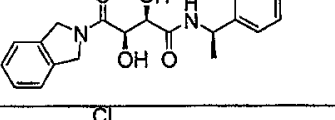
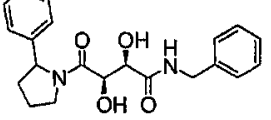
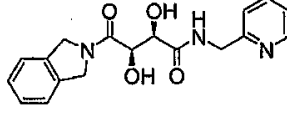
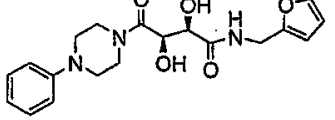
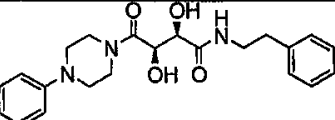
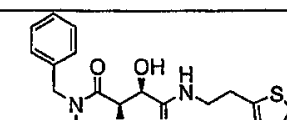


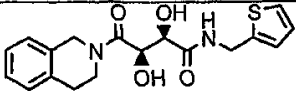
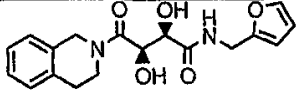
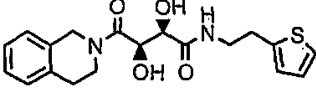
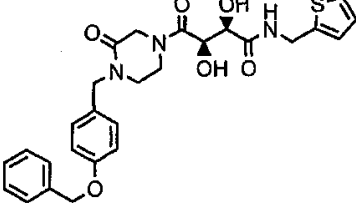
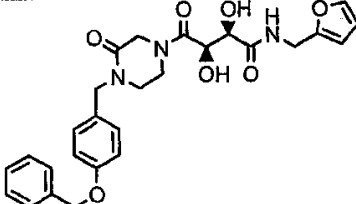
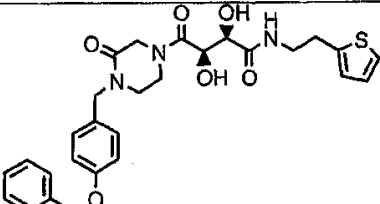
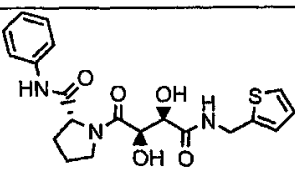
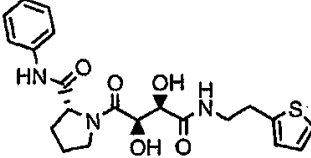
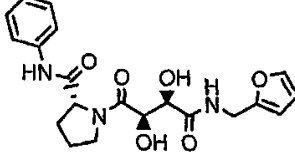










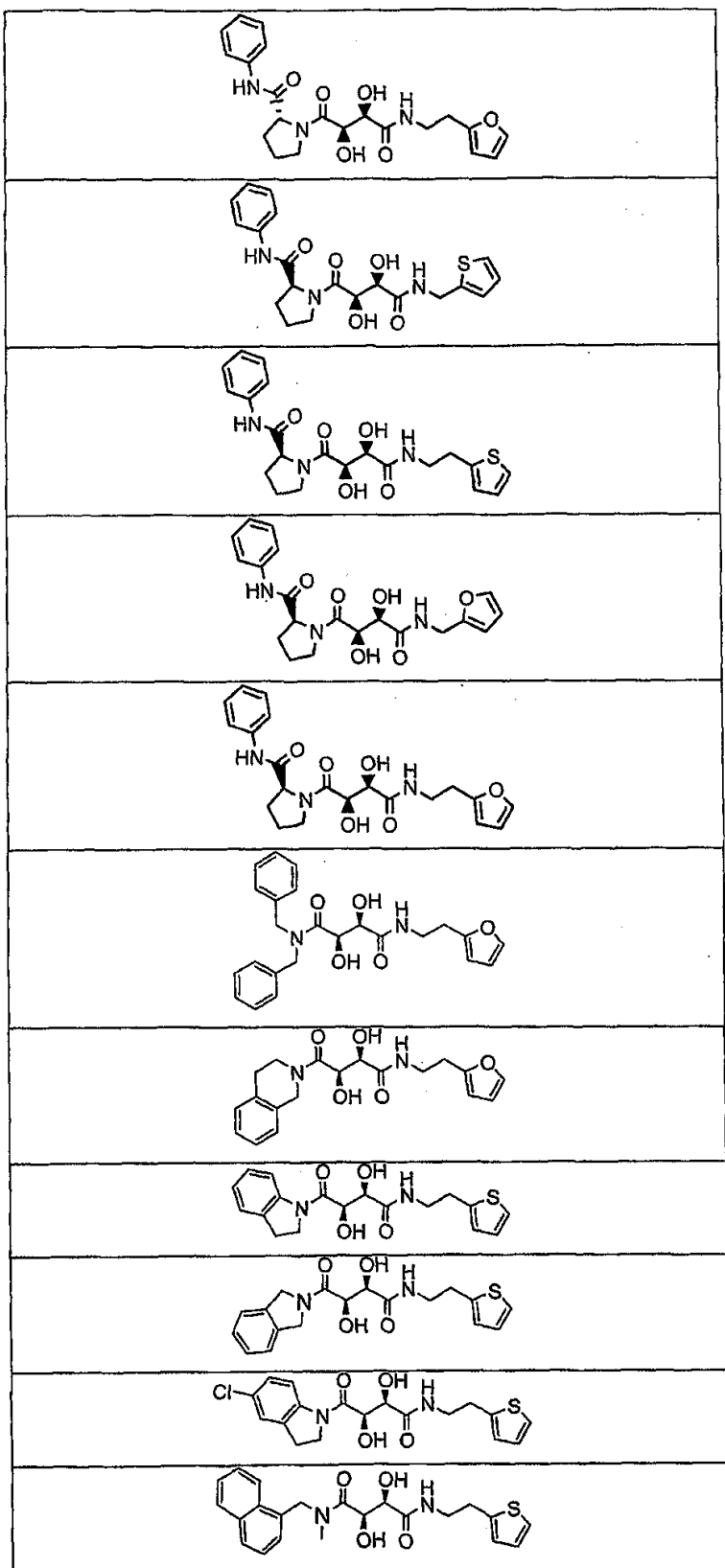











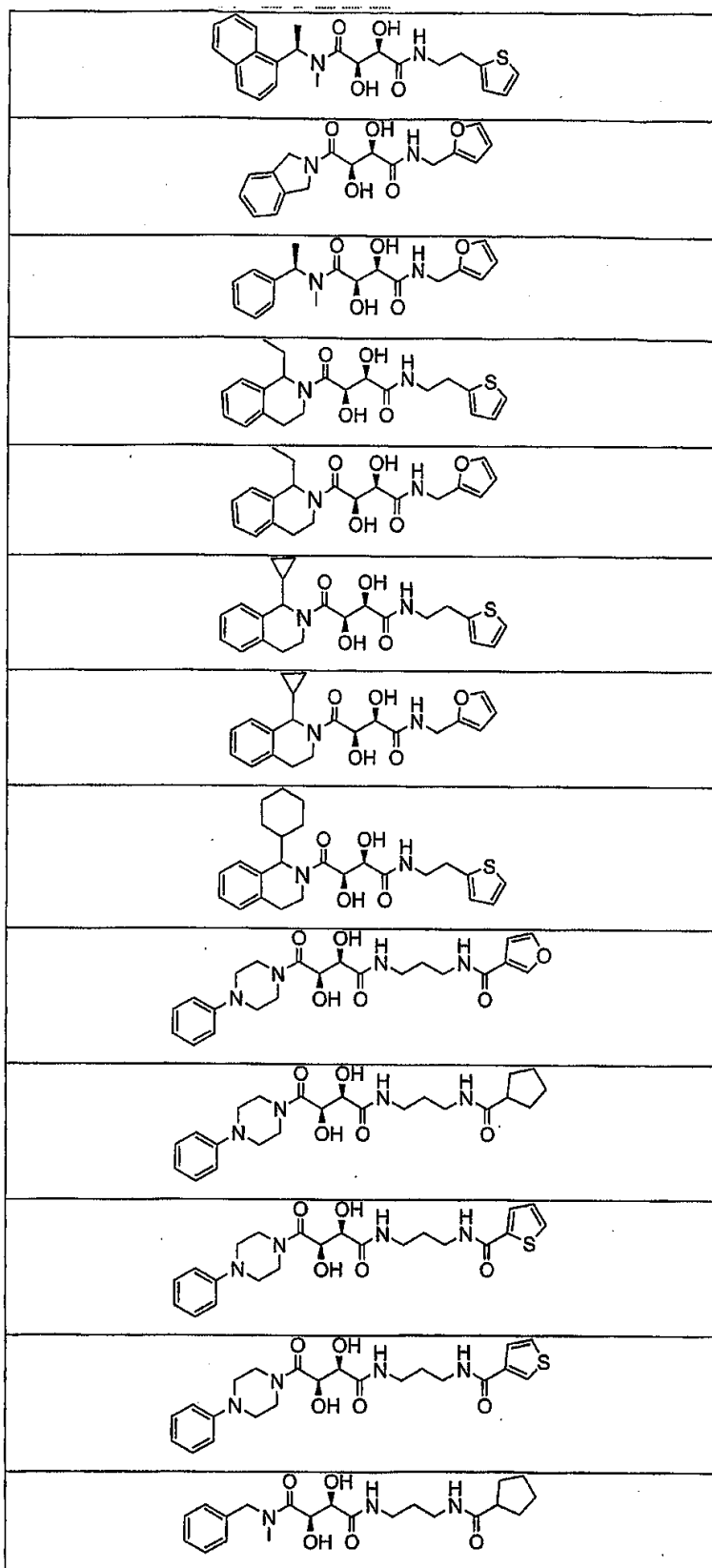


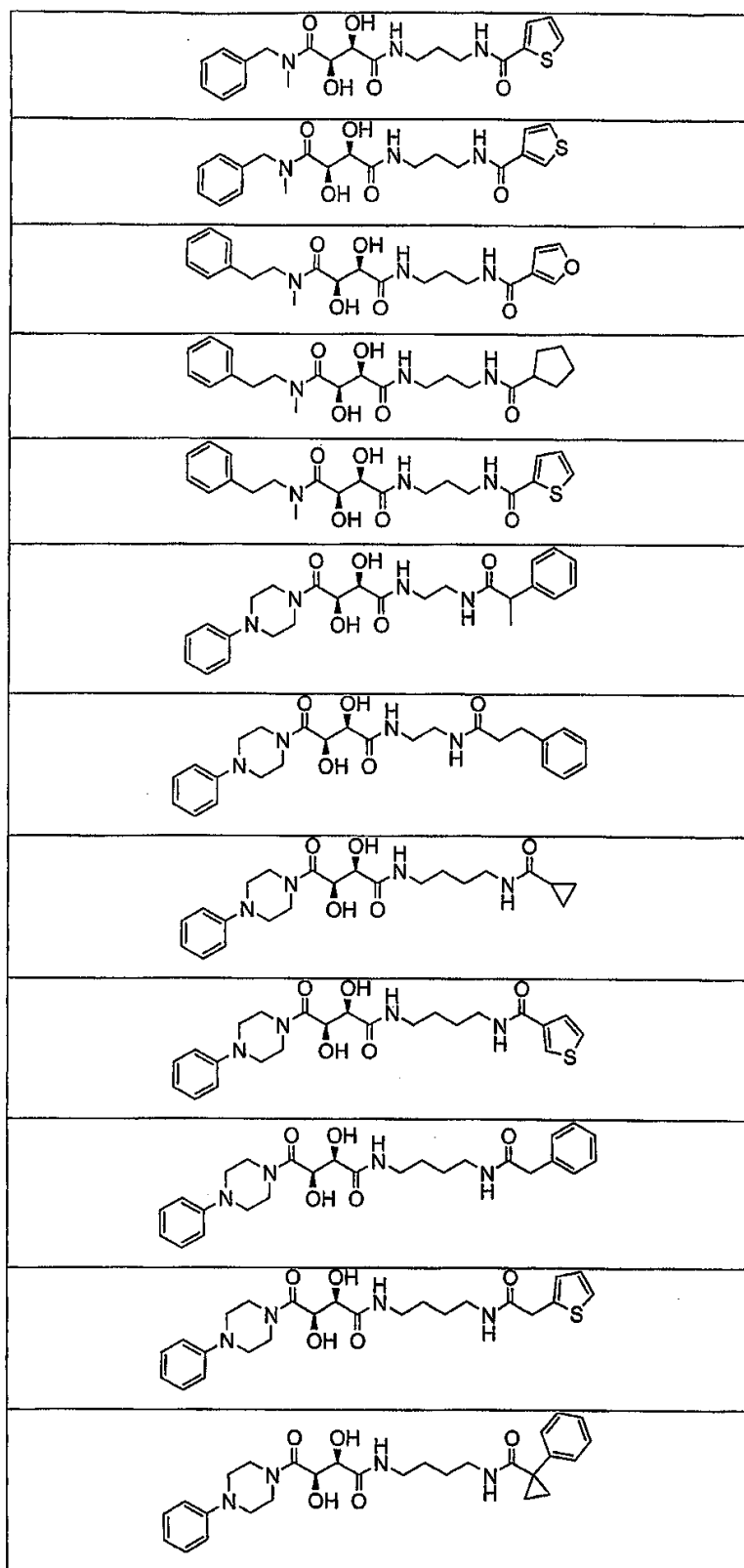












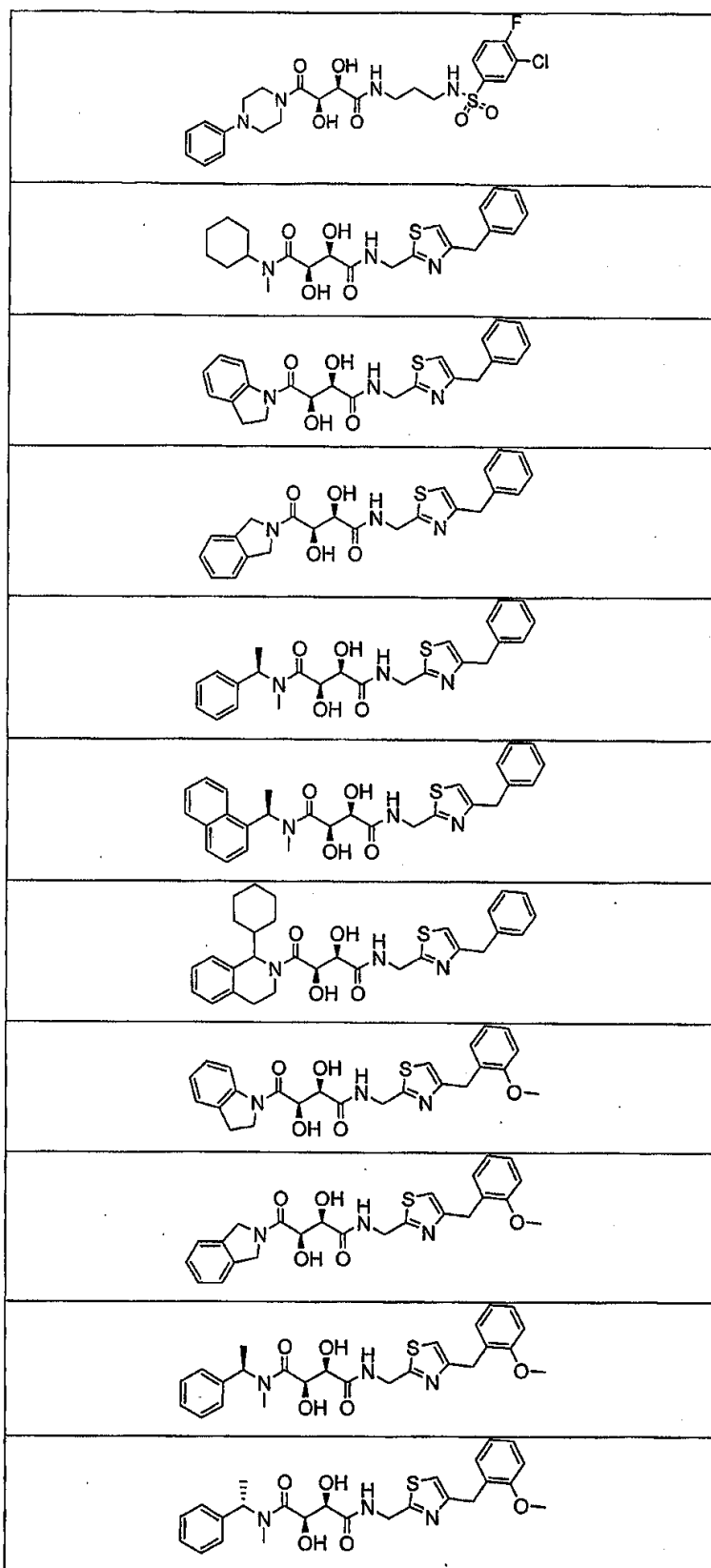







$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{N} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}(\text{OH}) - \text{C}(=\text{O}) - \text{N} - \text{R}^3 \\ \\ \text{R}^2 \end{array} $ <p>(R¹ = R² = CH₂Ph, R³ = CH₂CH₂(C₄H₄O))</p>




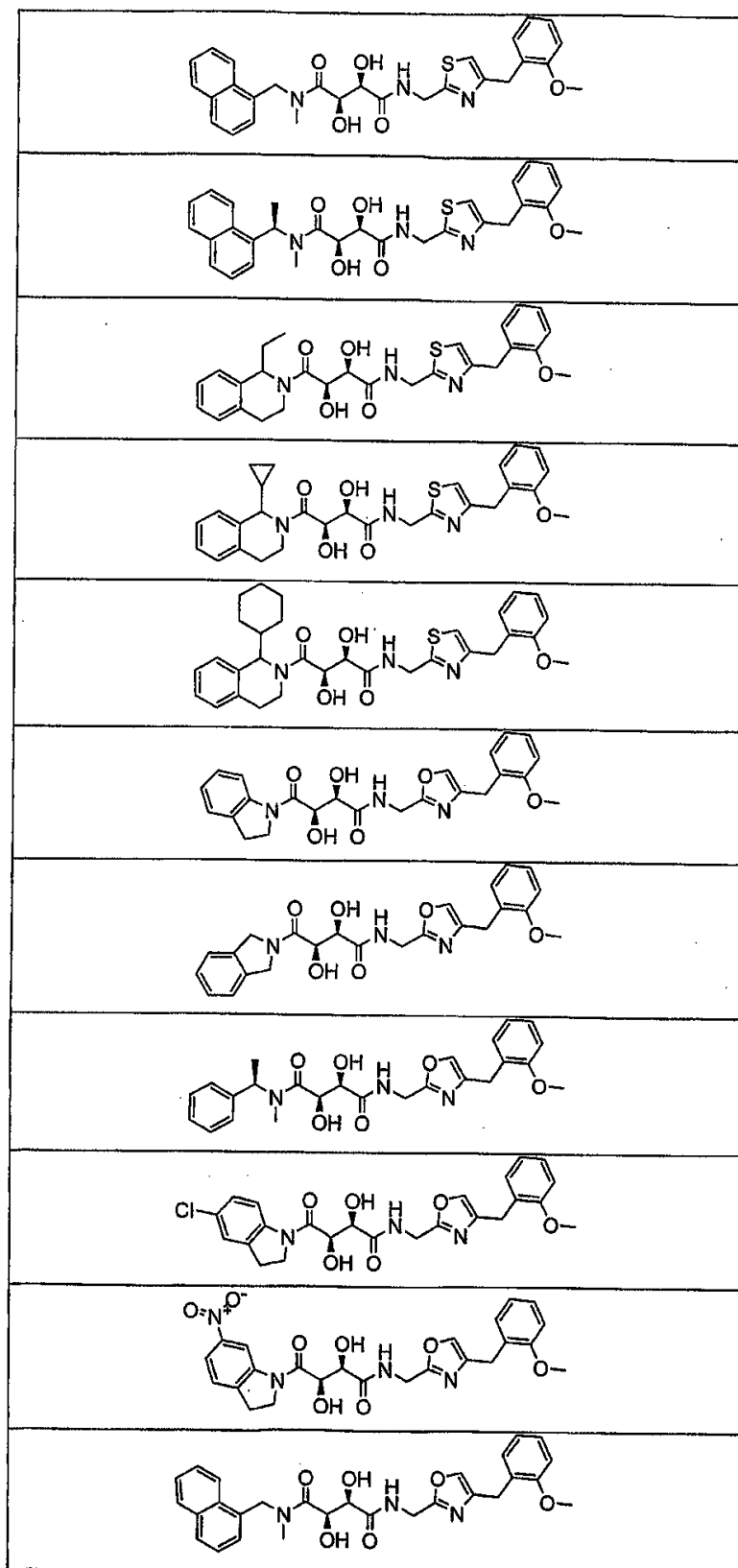










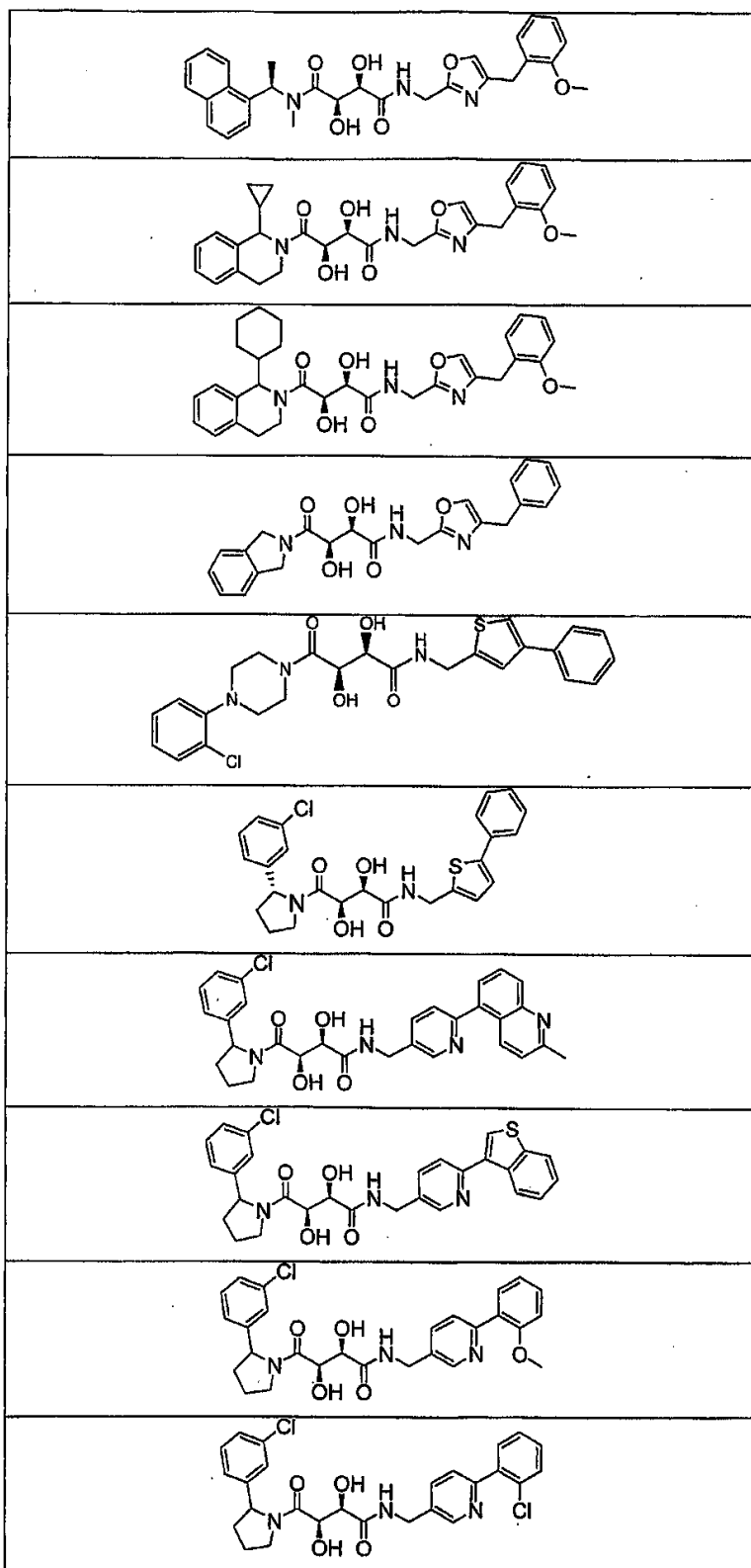


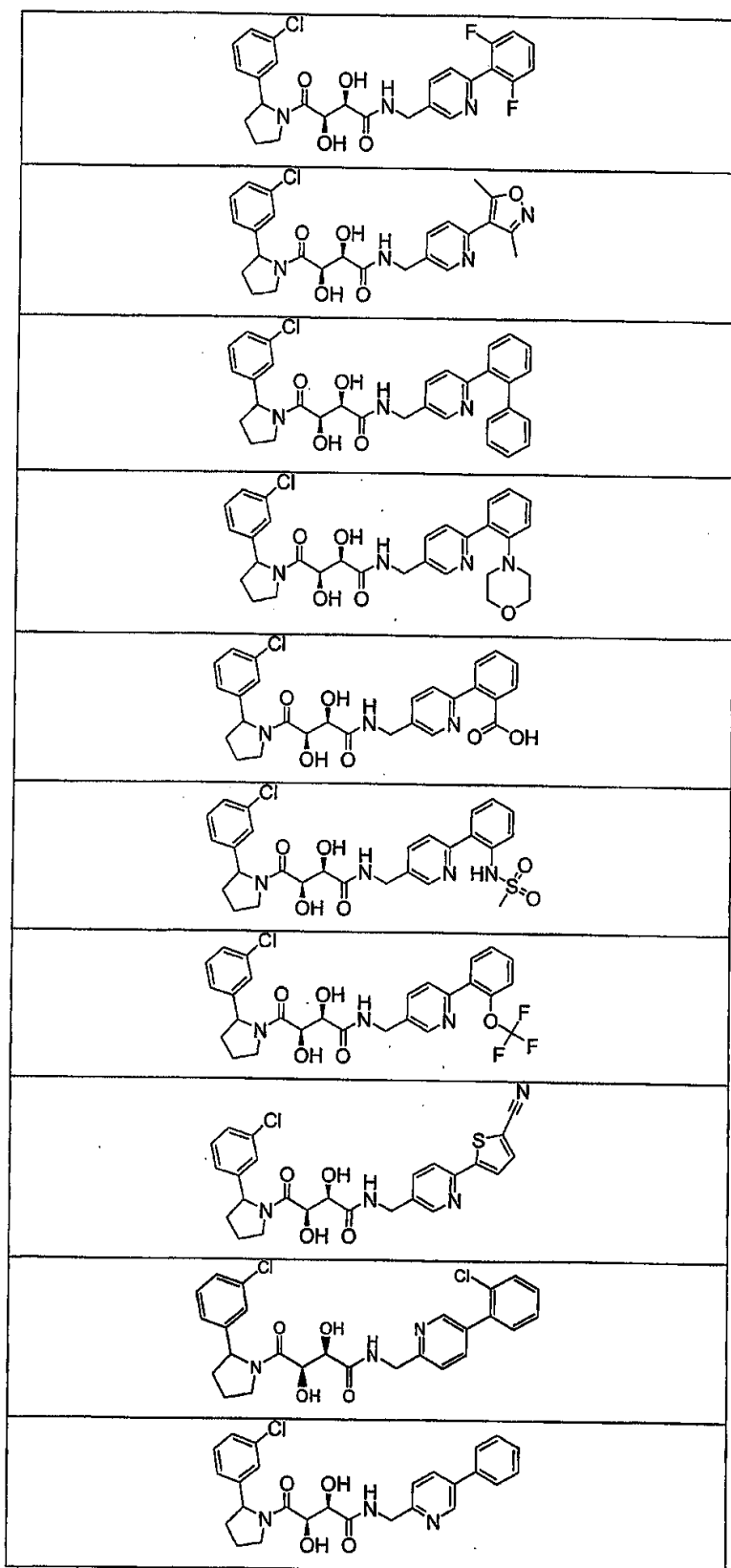


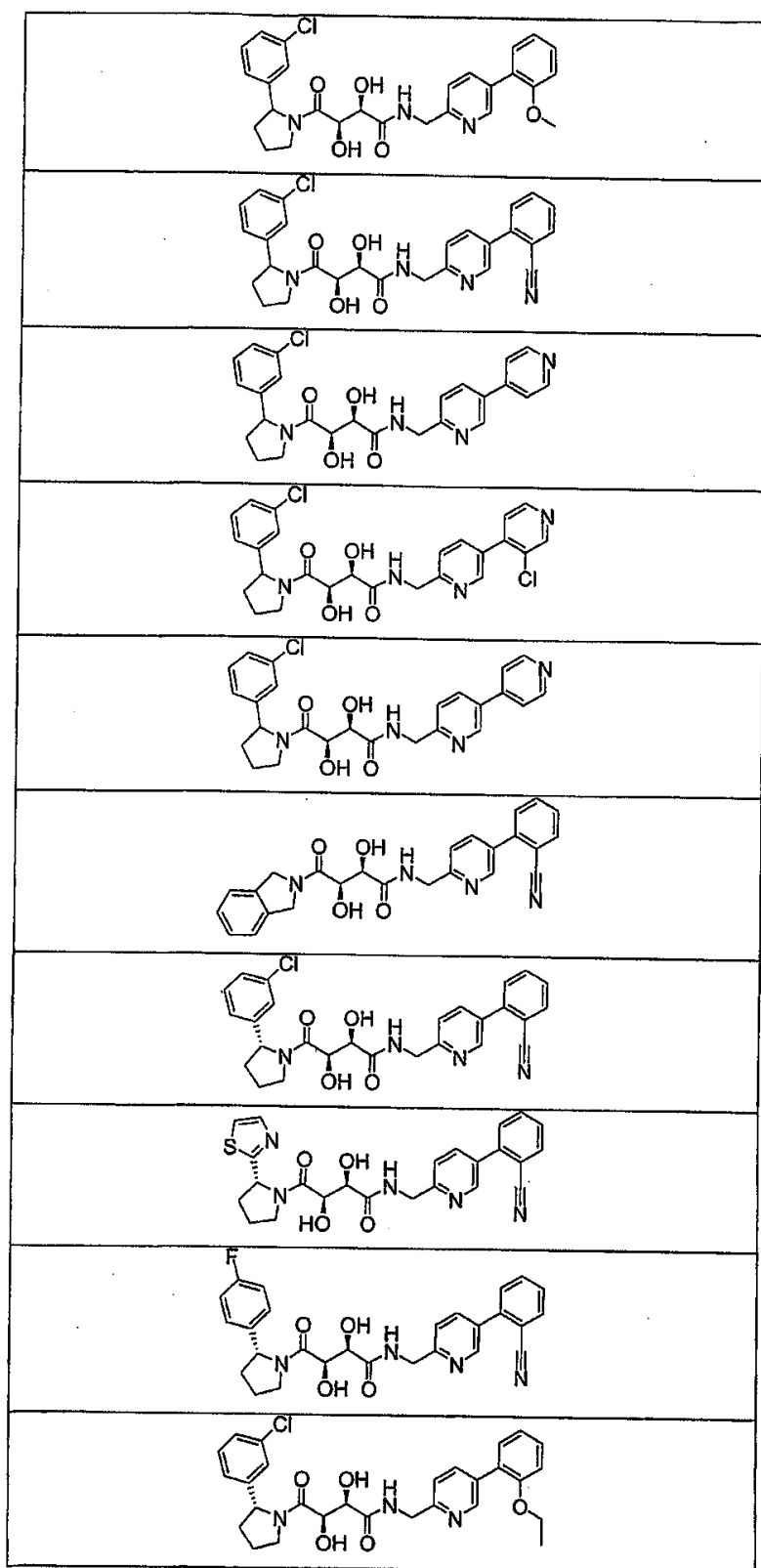


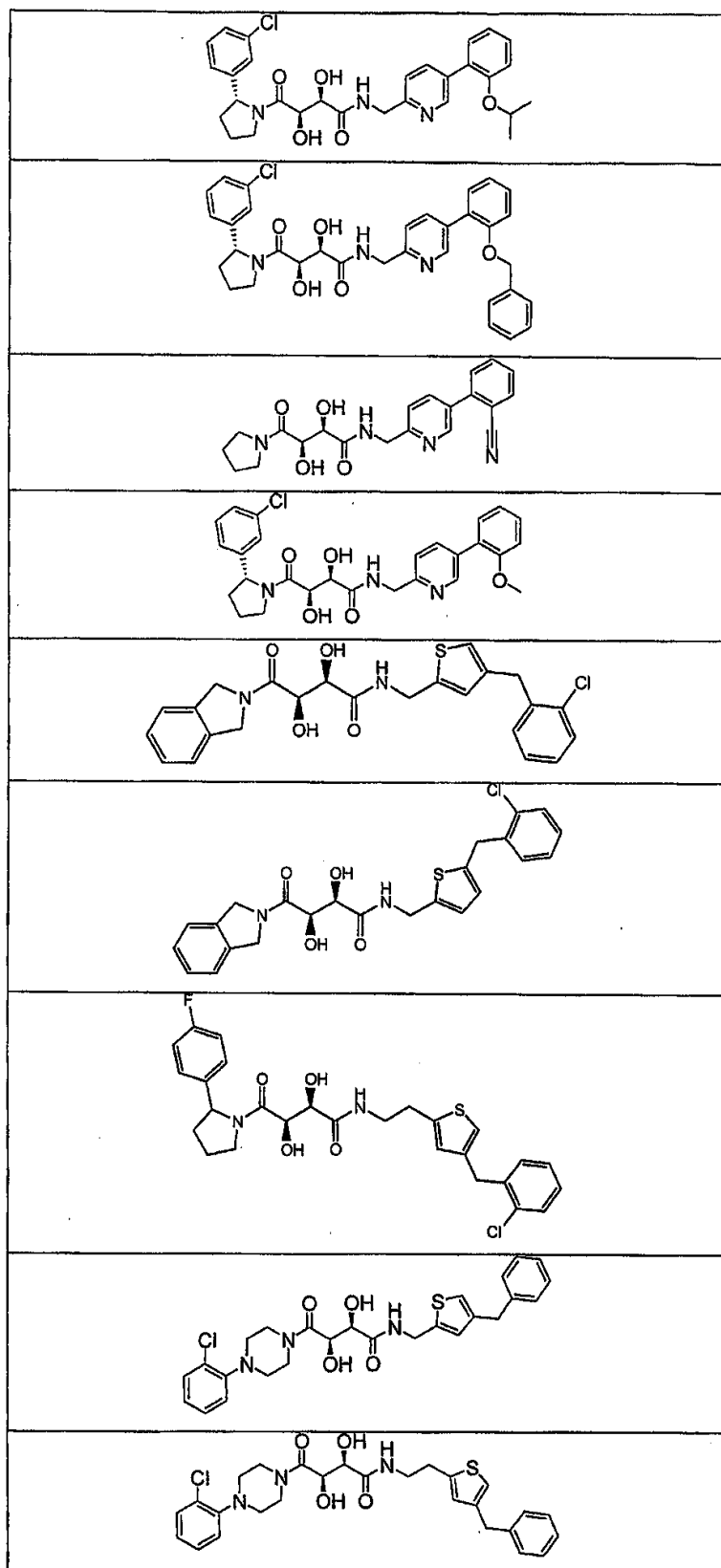


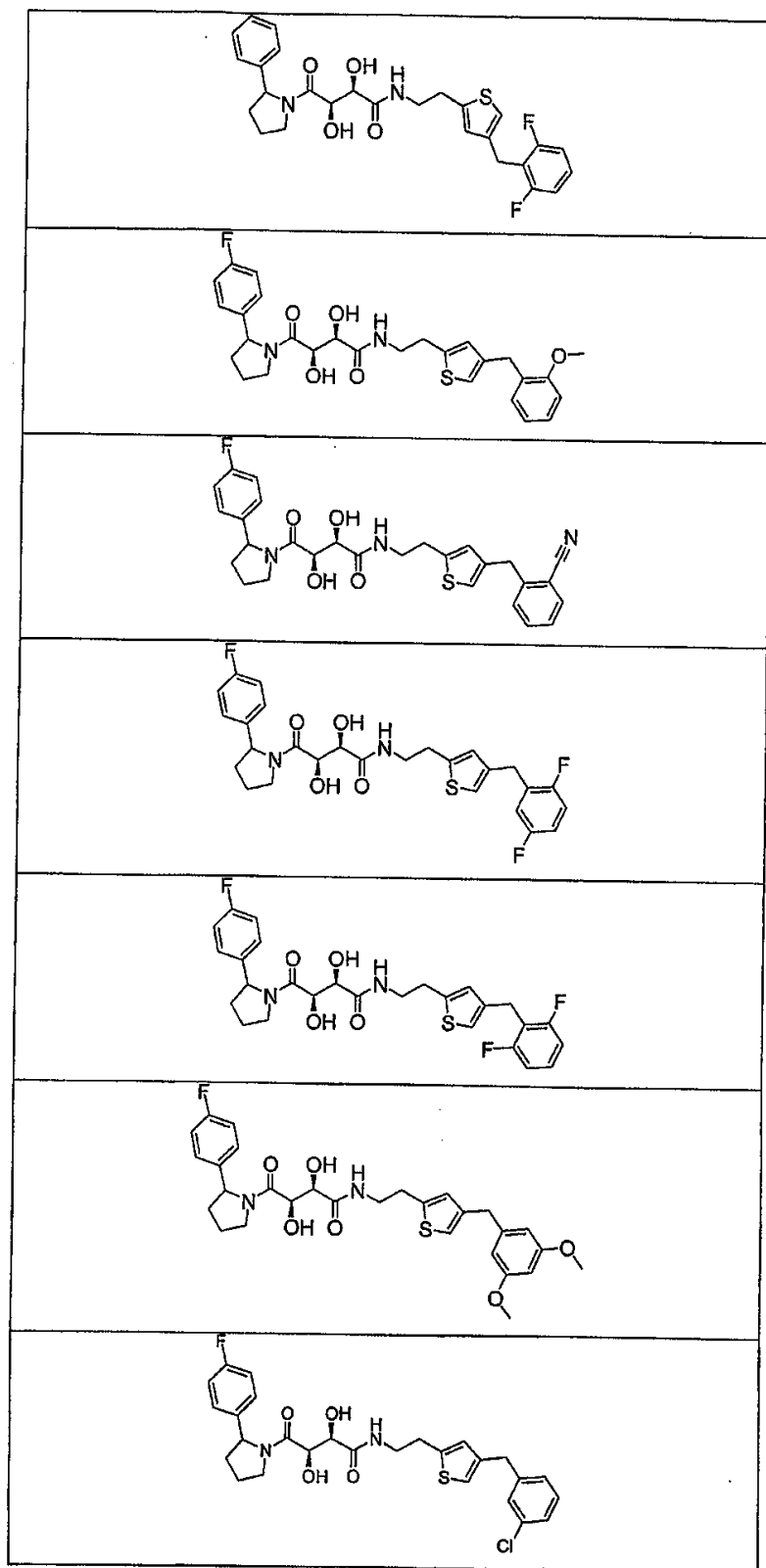


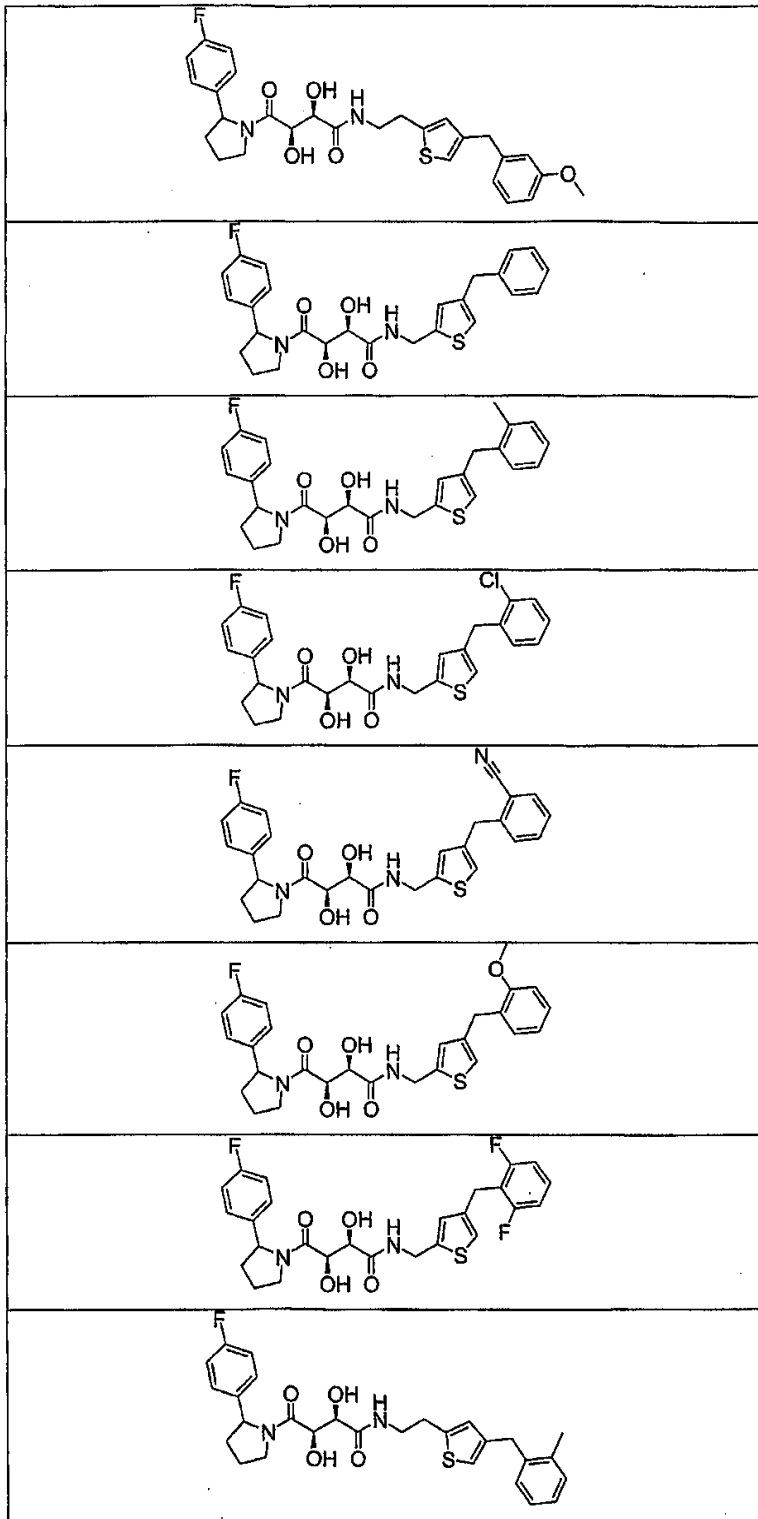


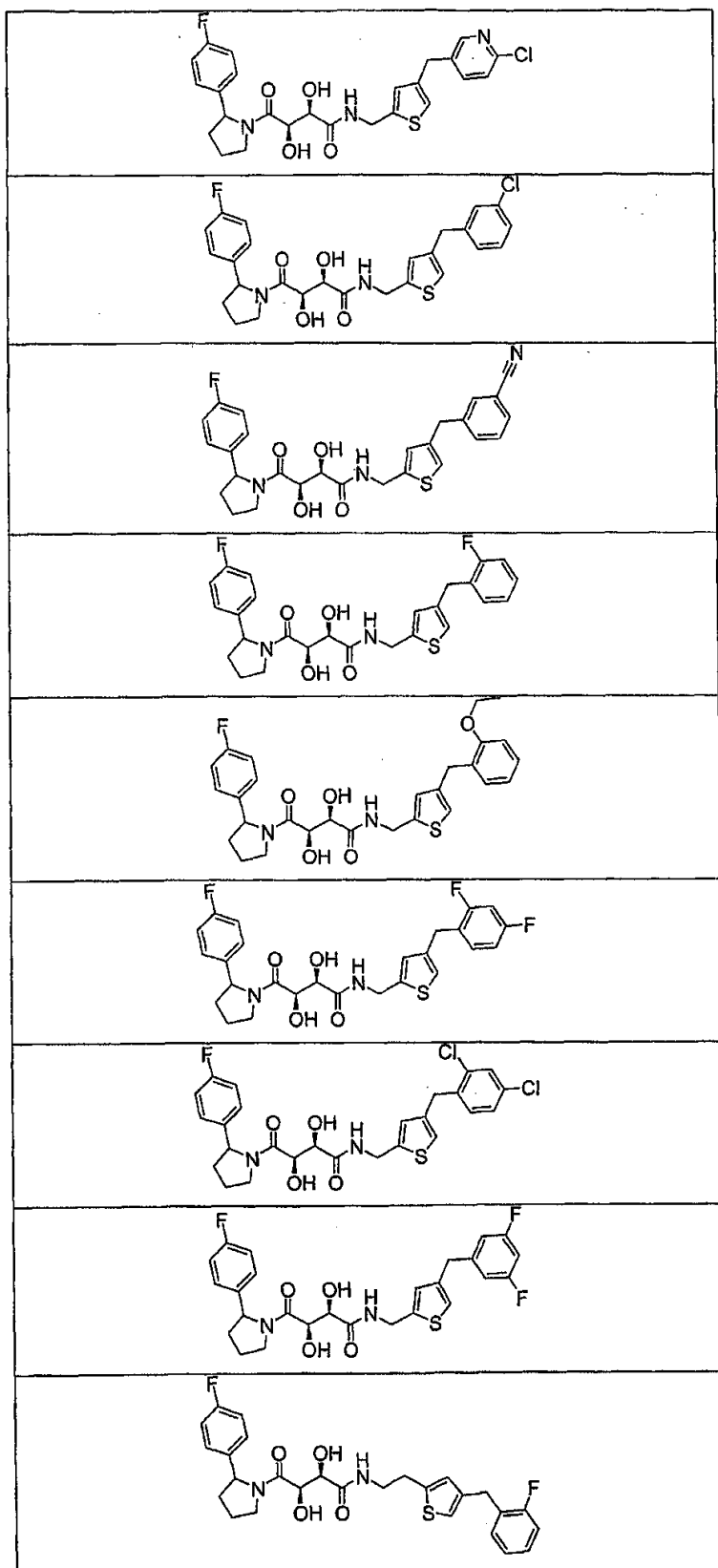


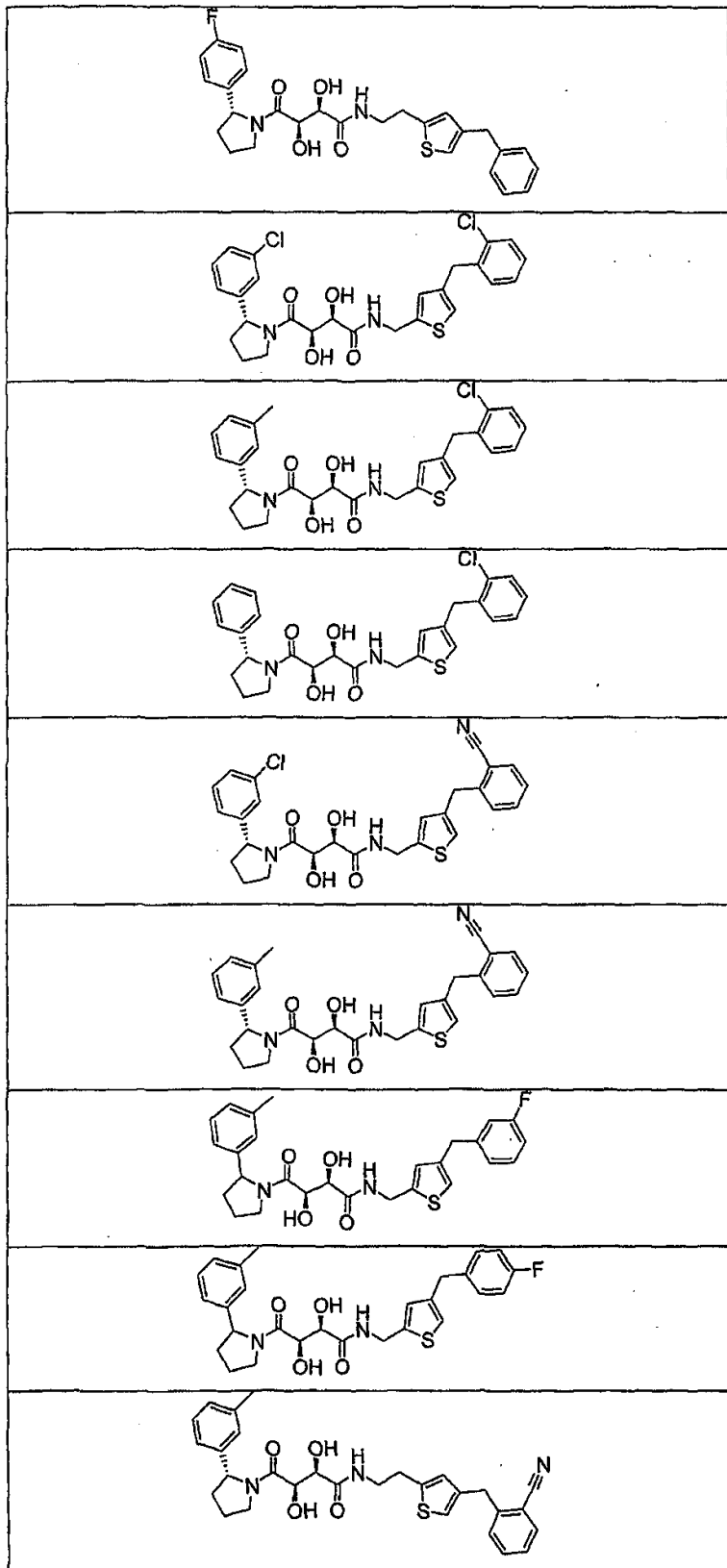


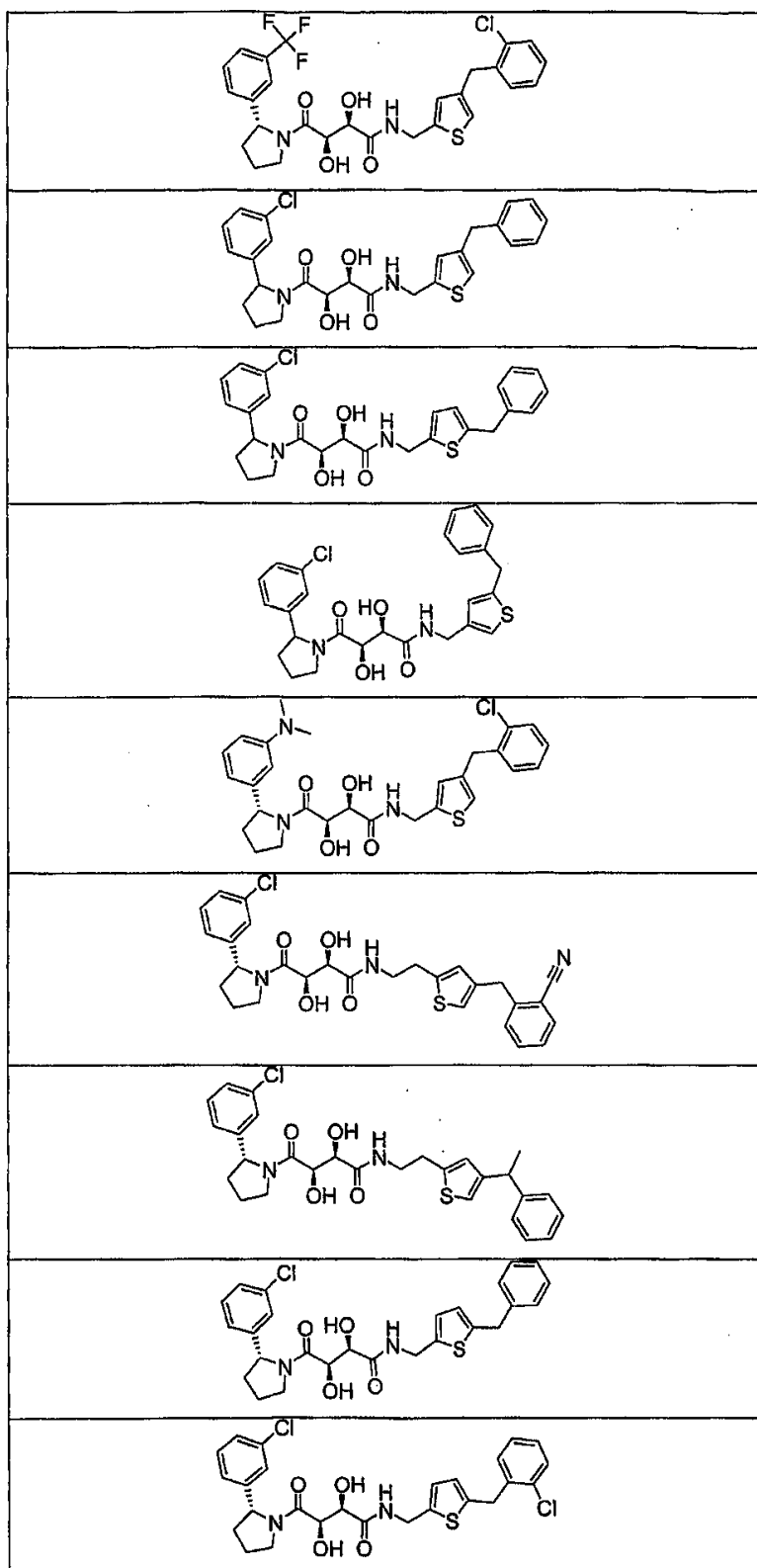


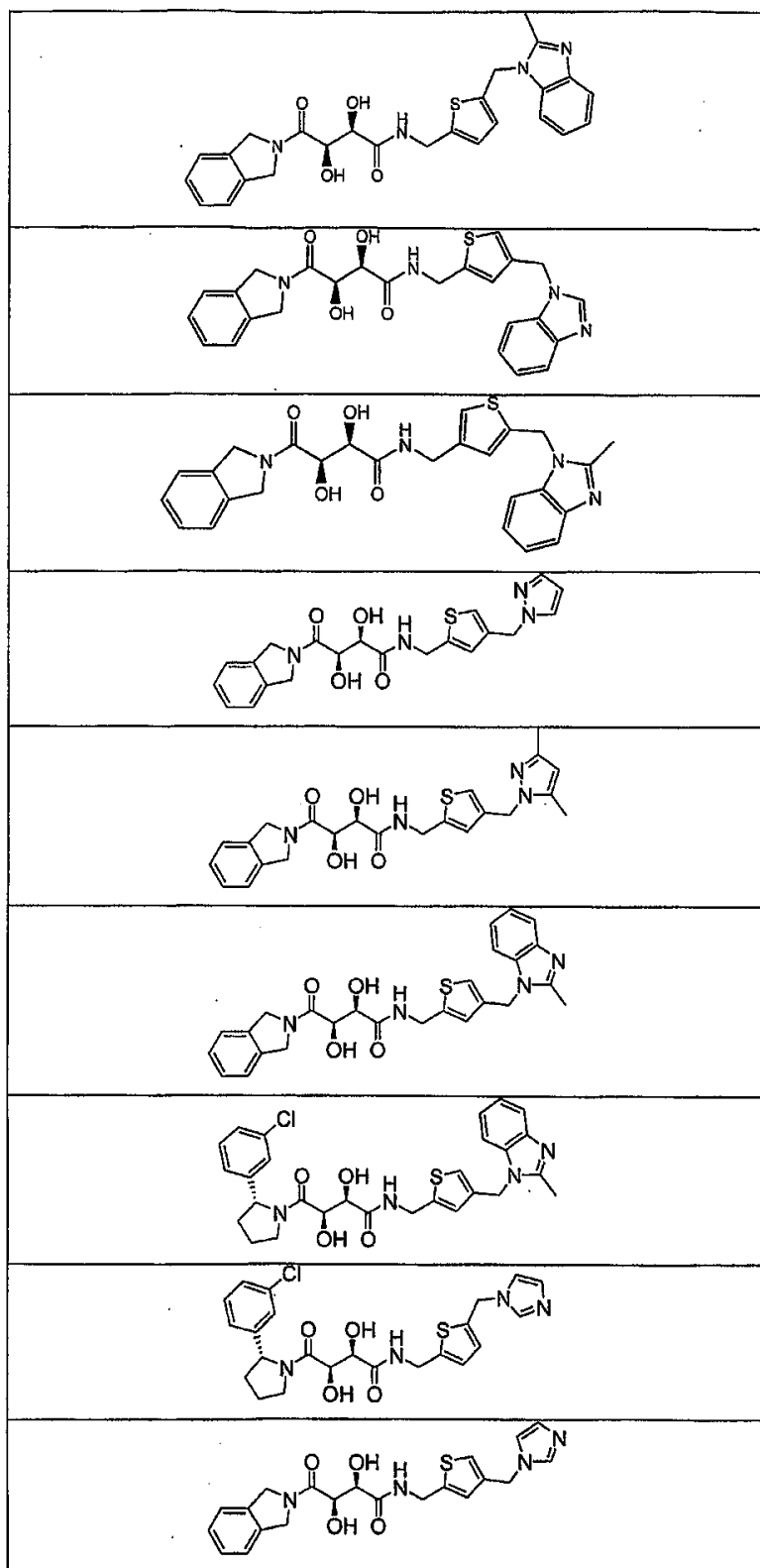


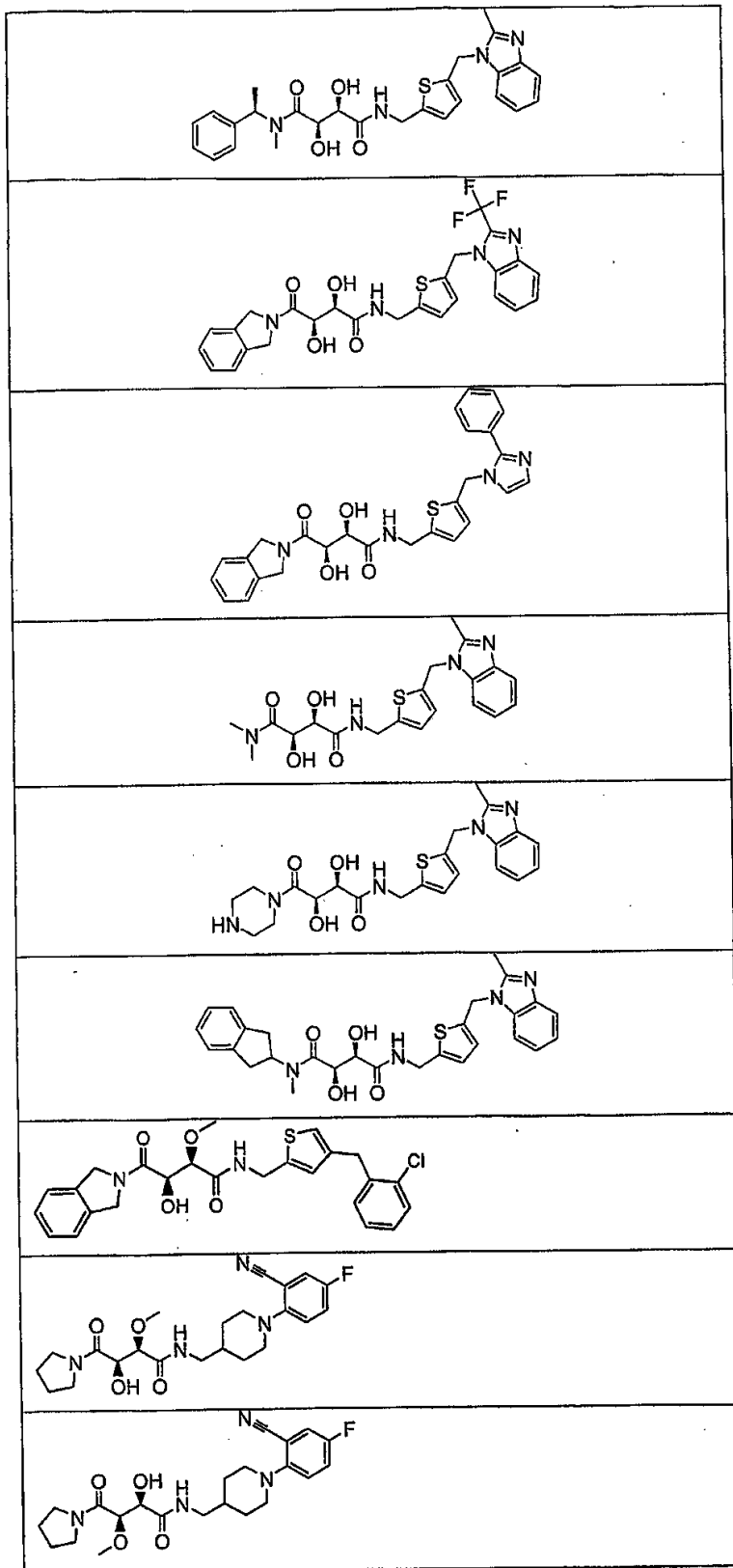


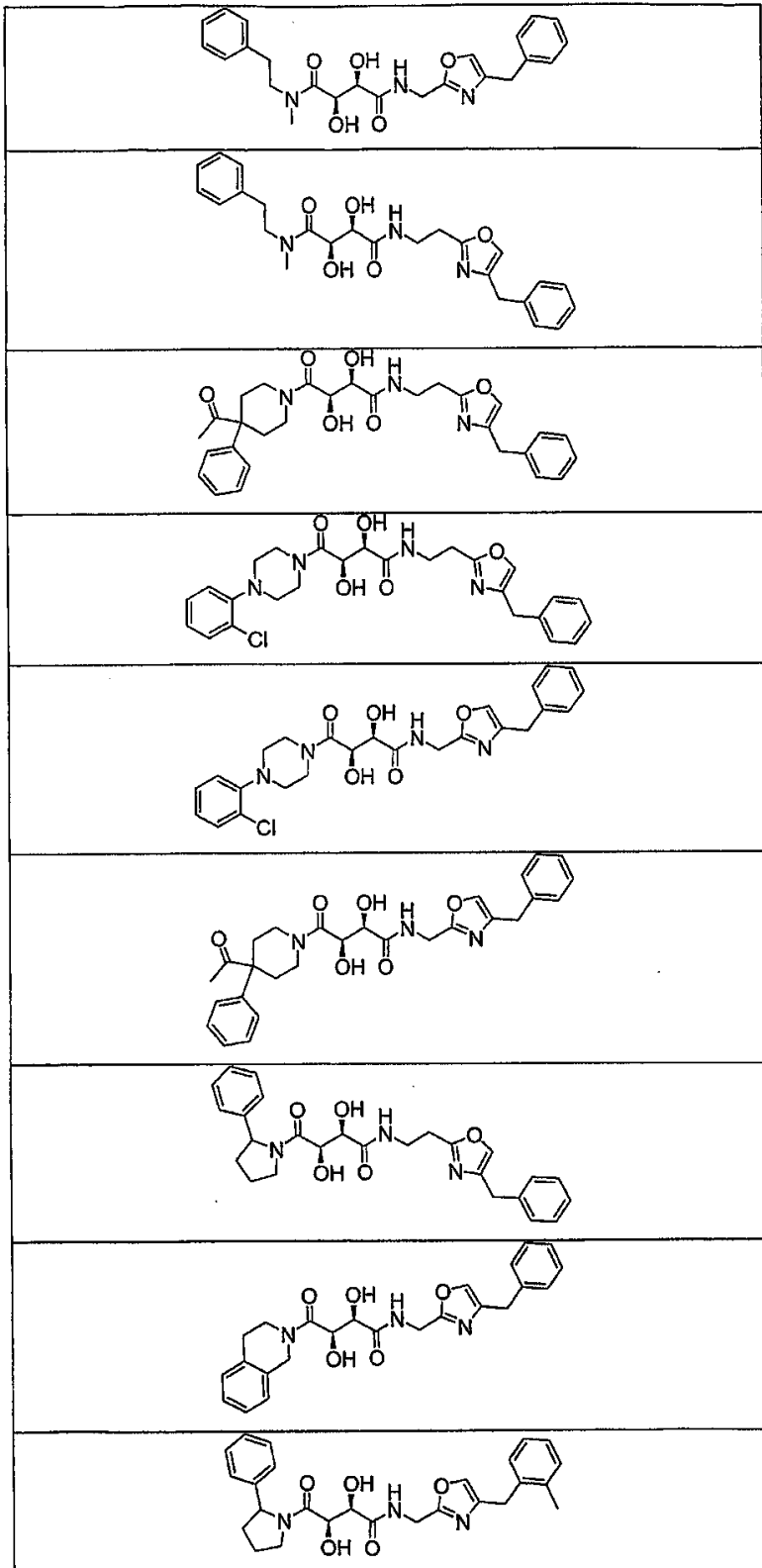


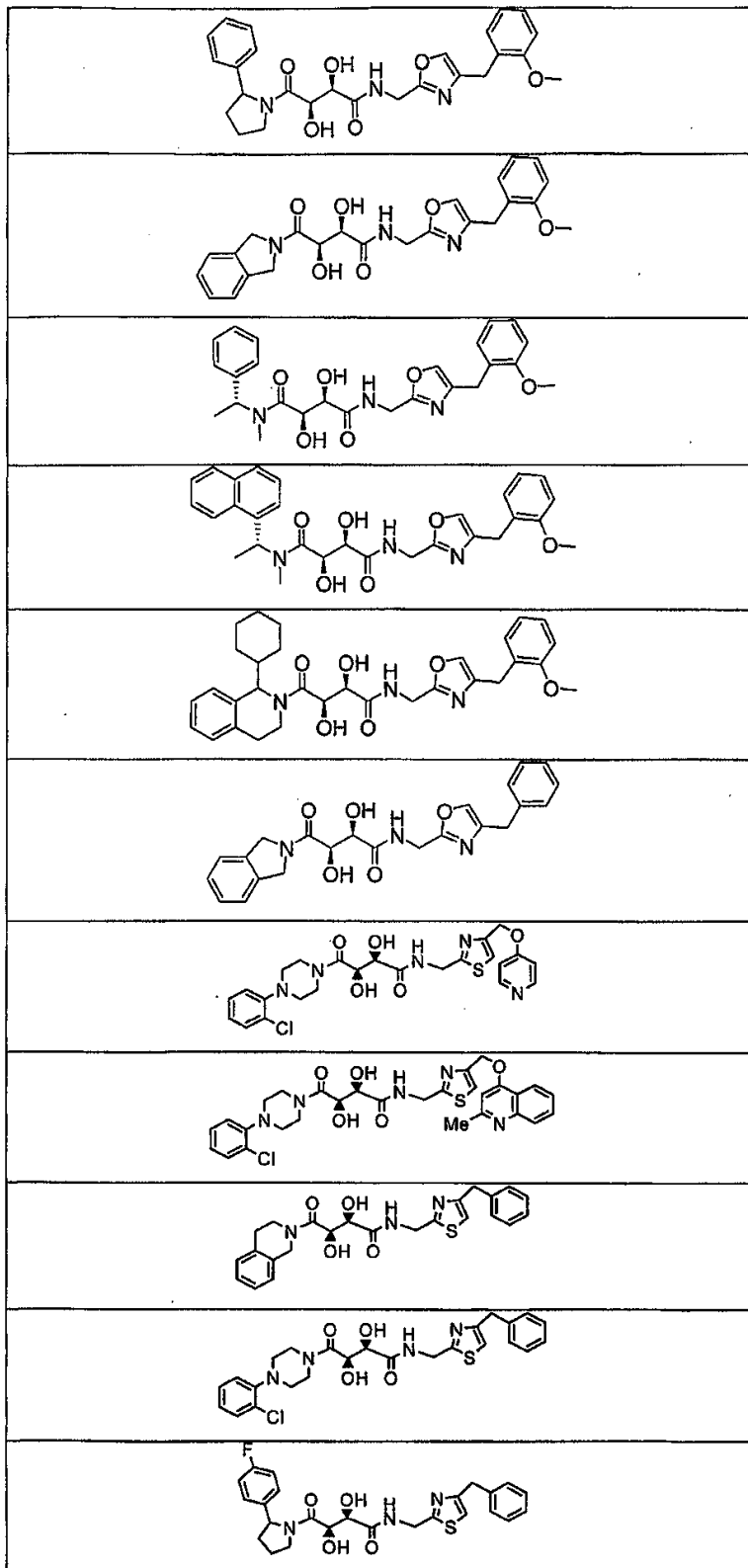


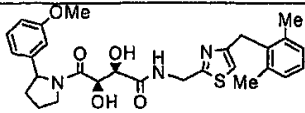
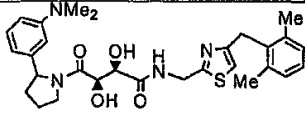
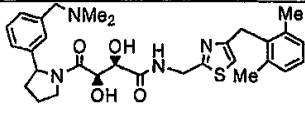
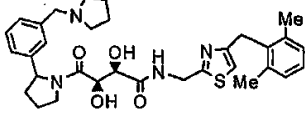
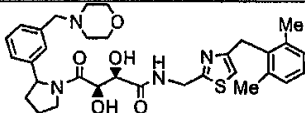
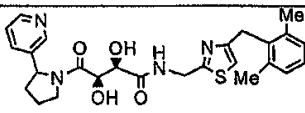
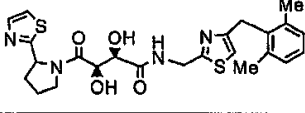
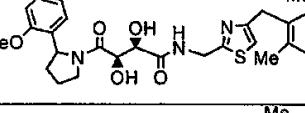
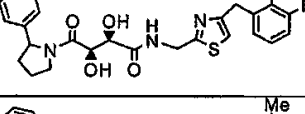
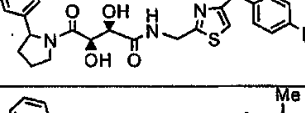
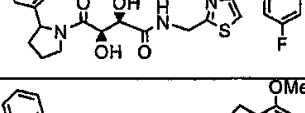
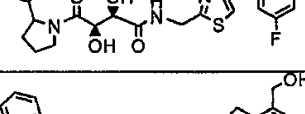


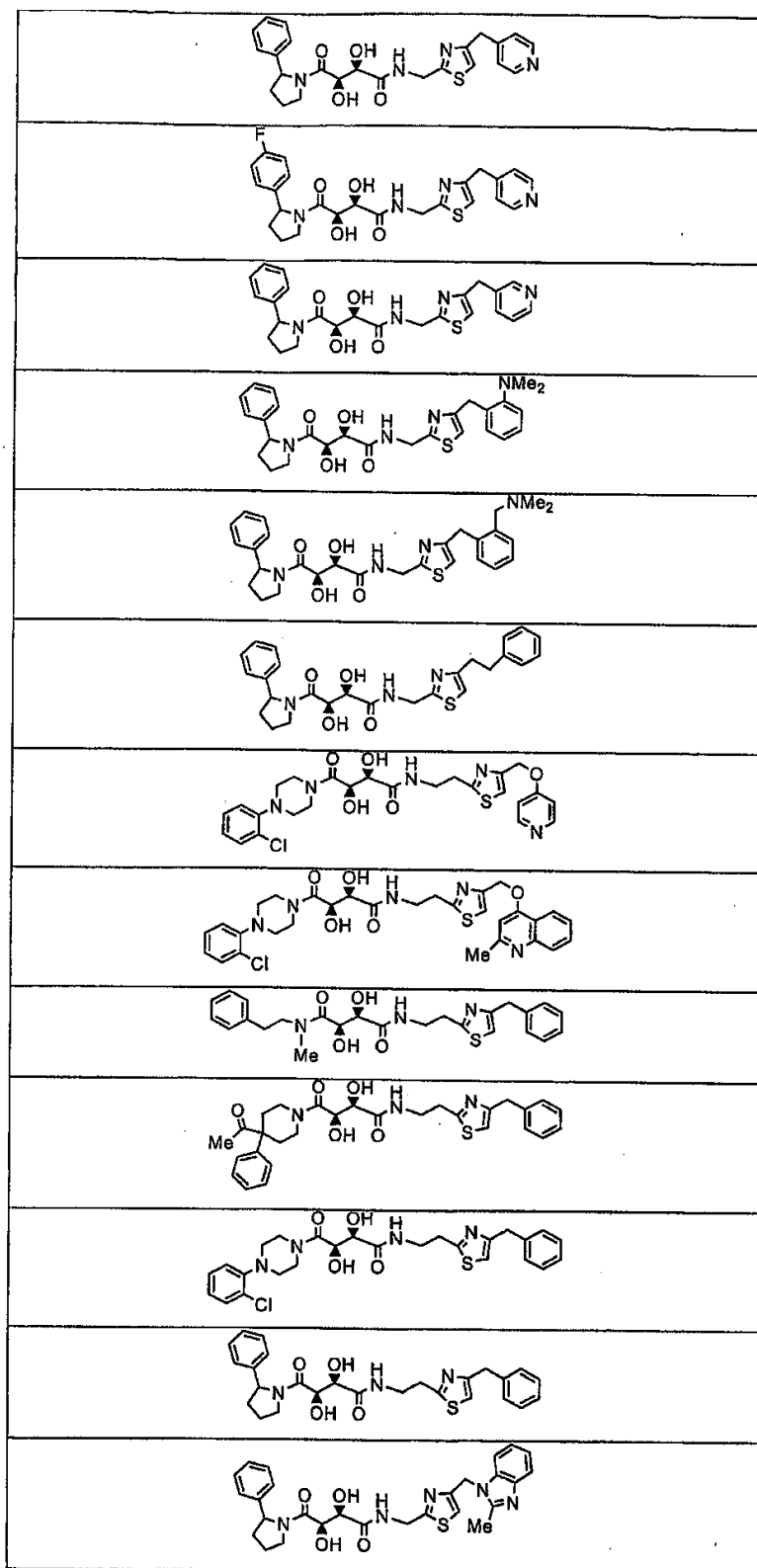


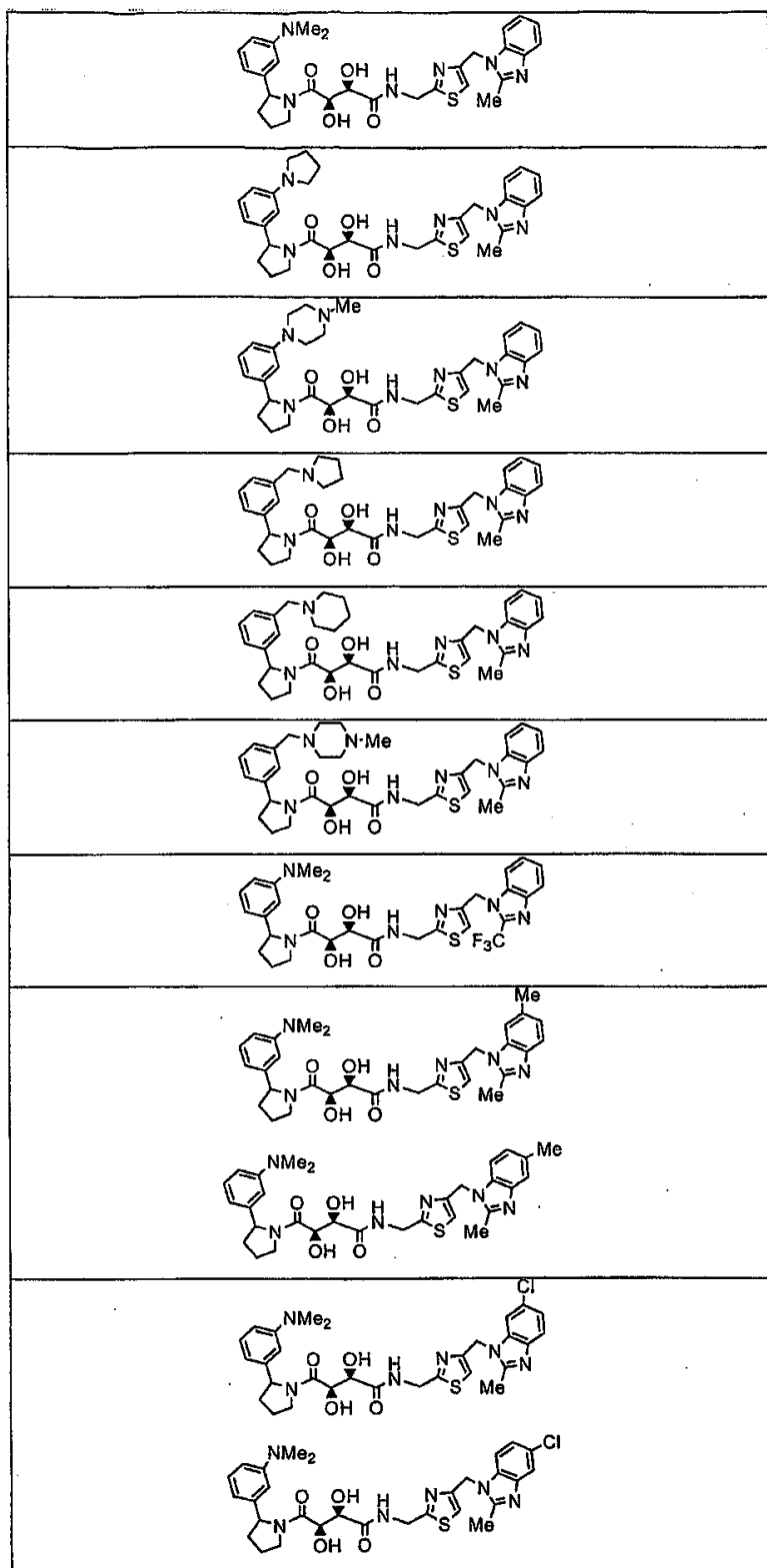


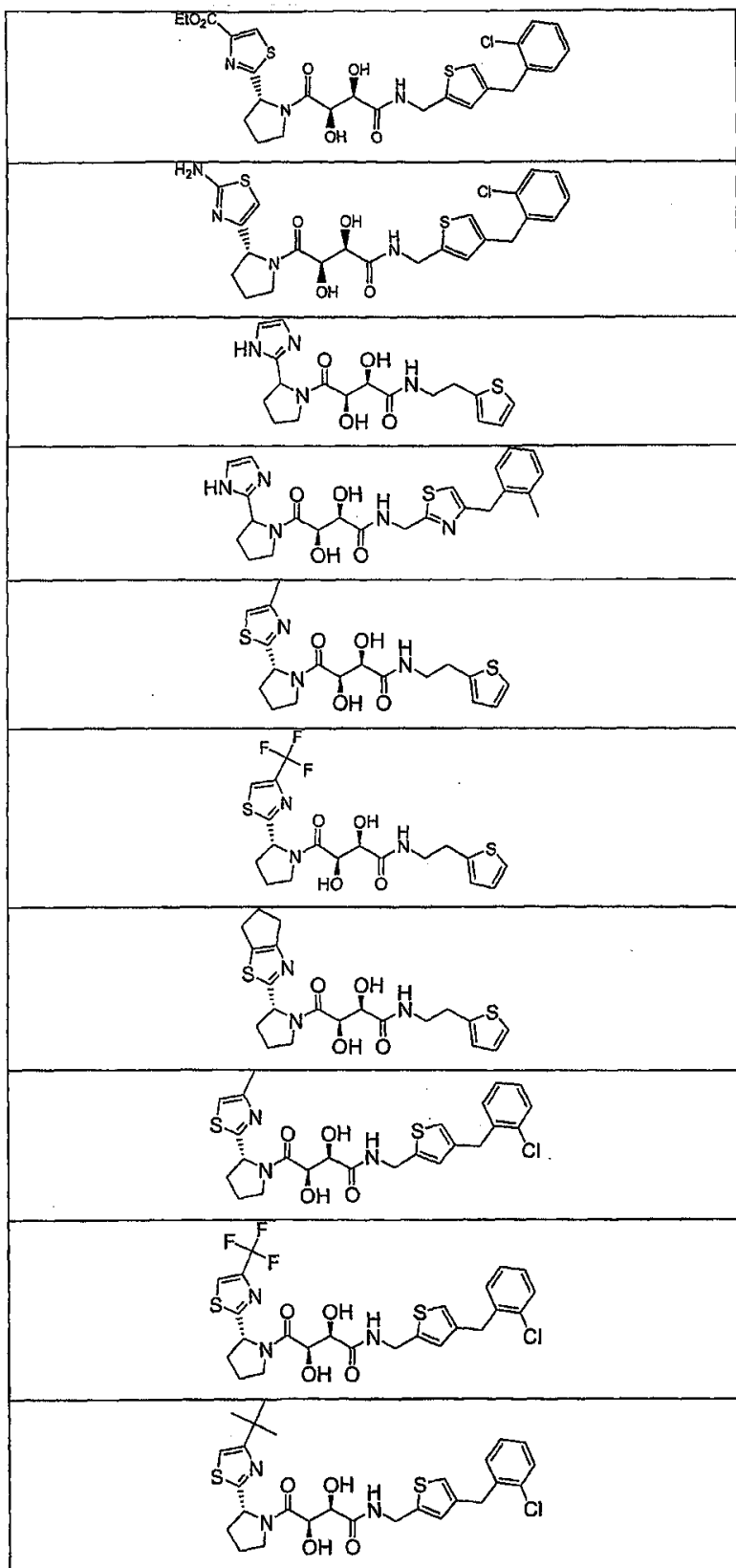


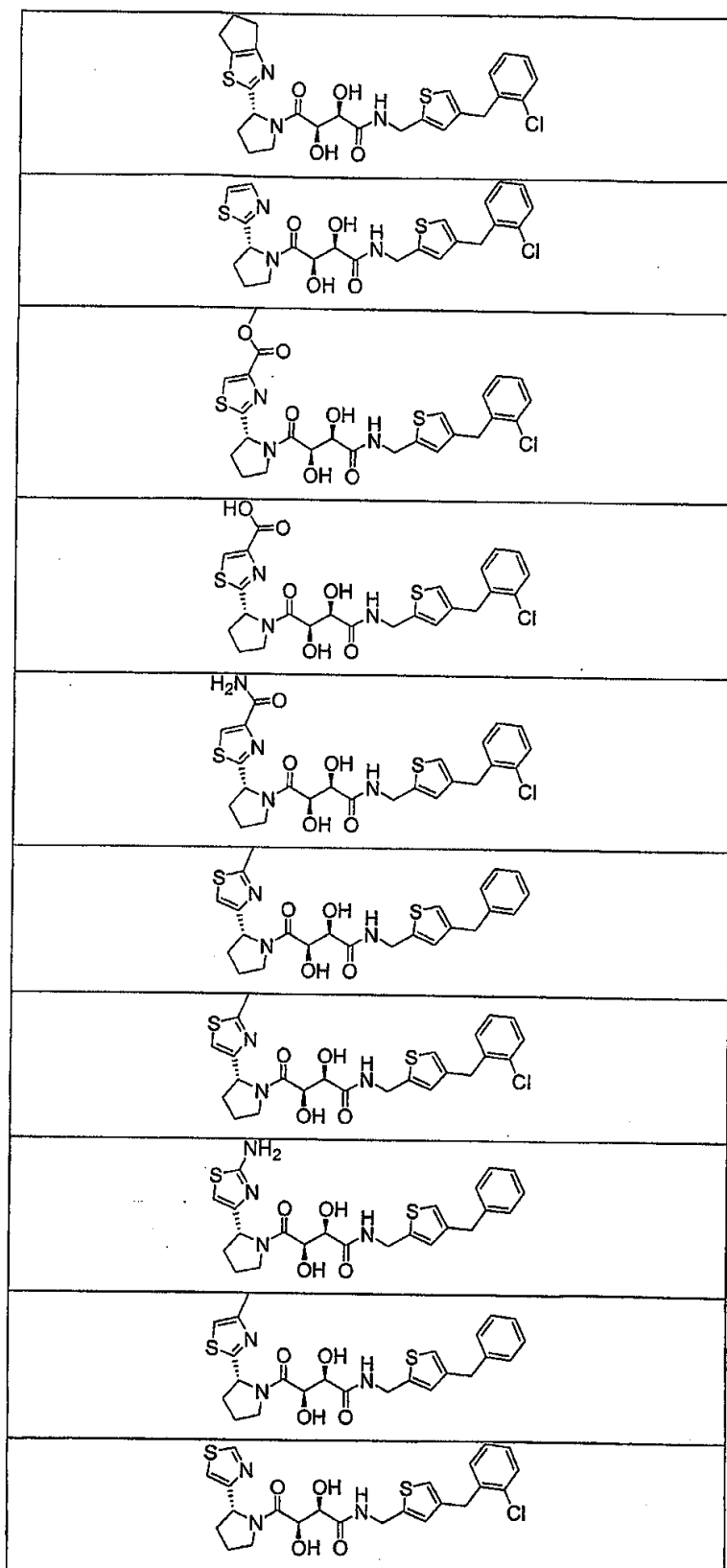


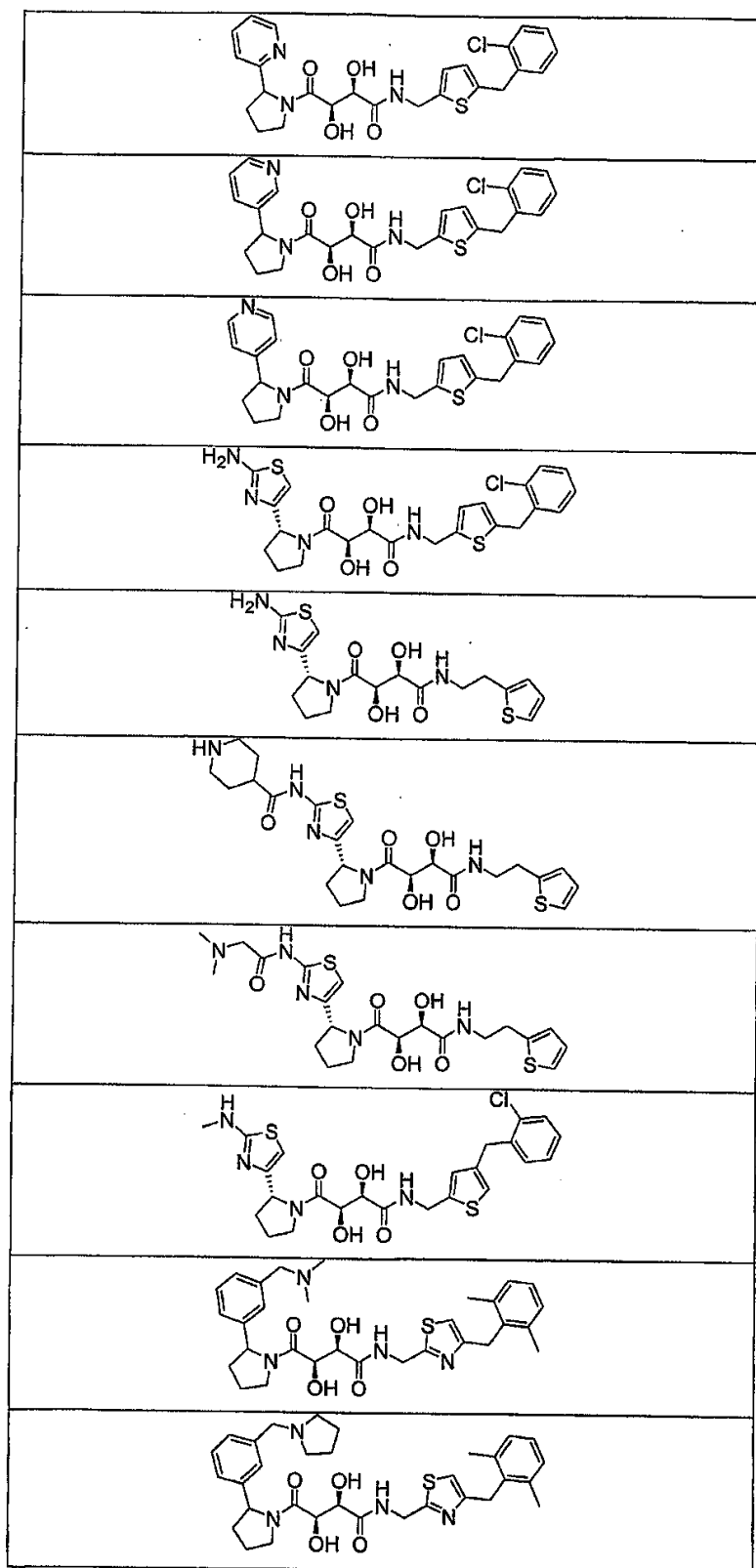















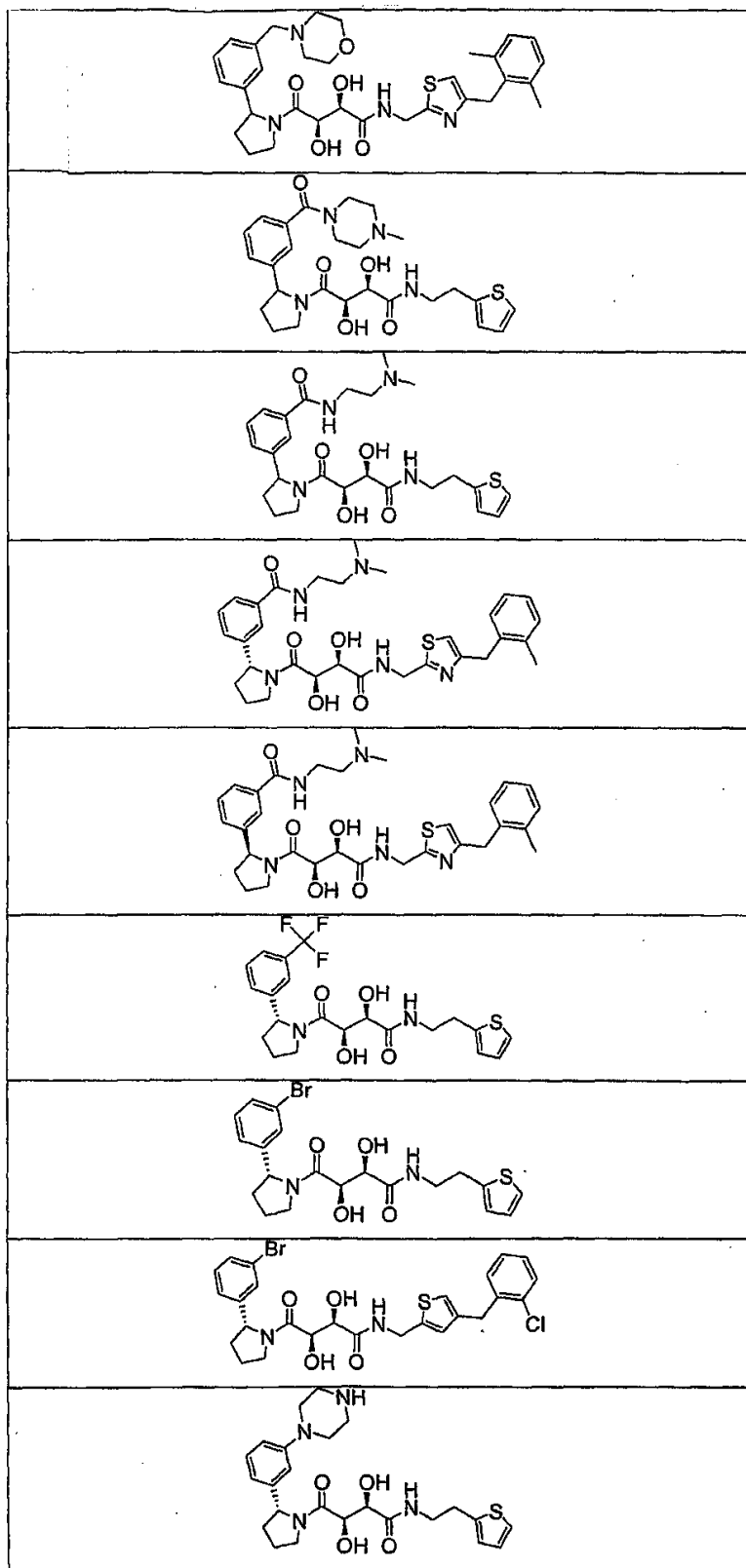


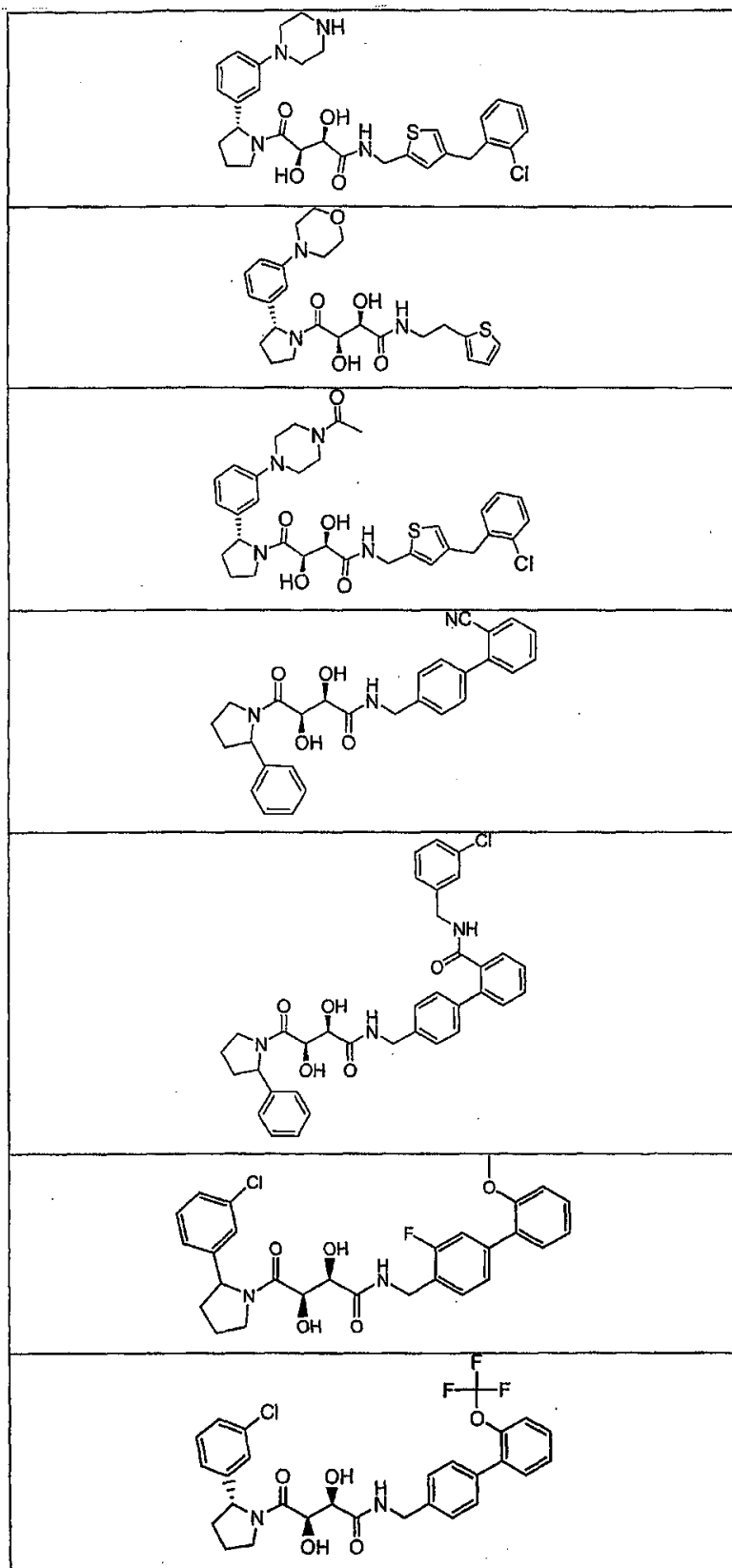


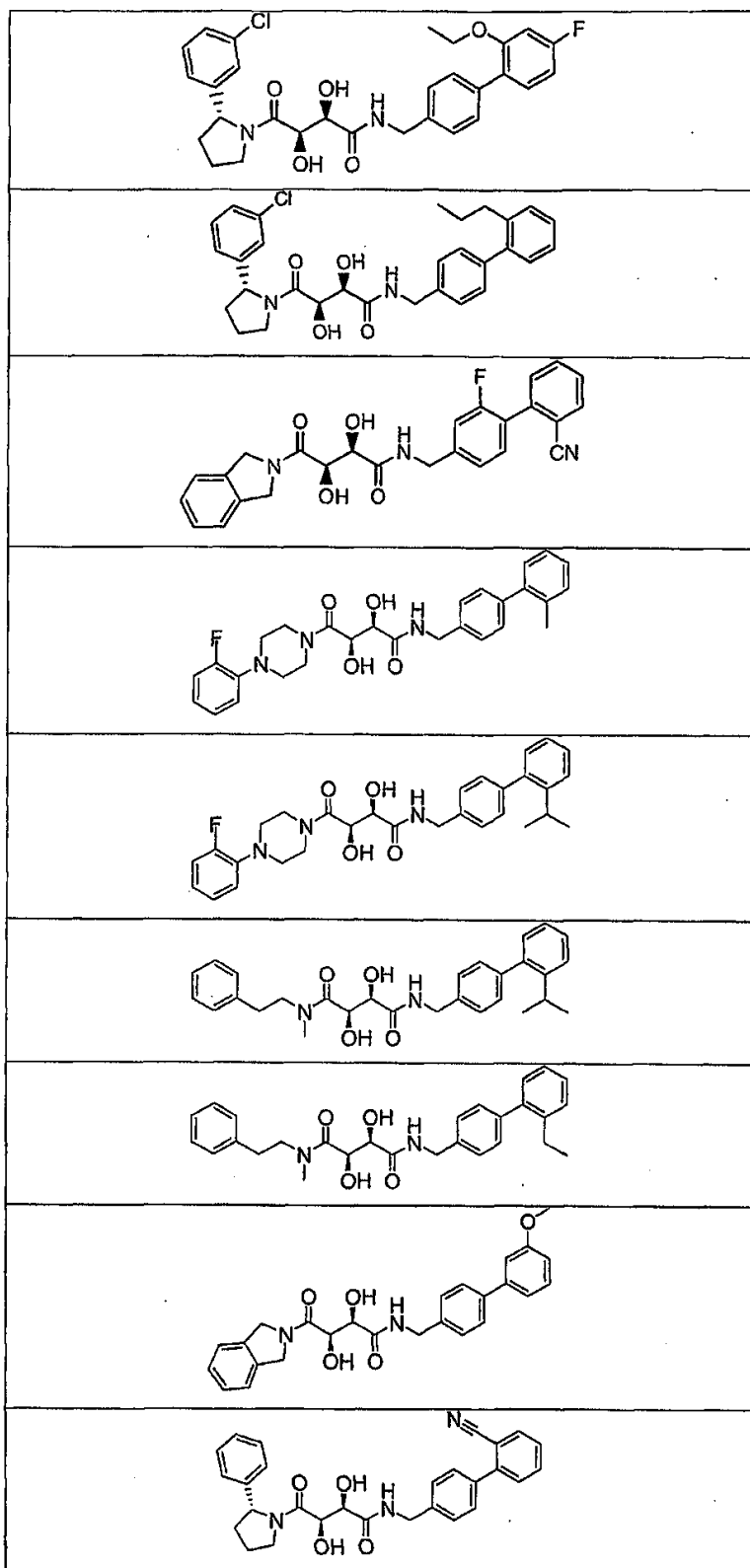


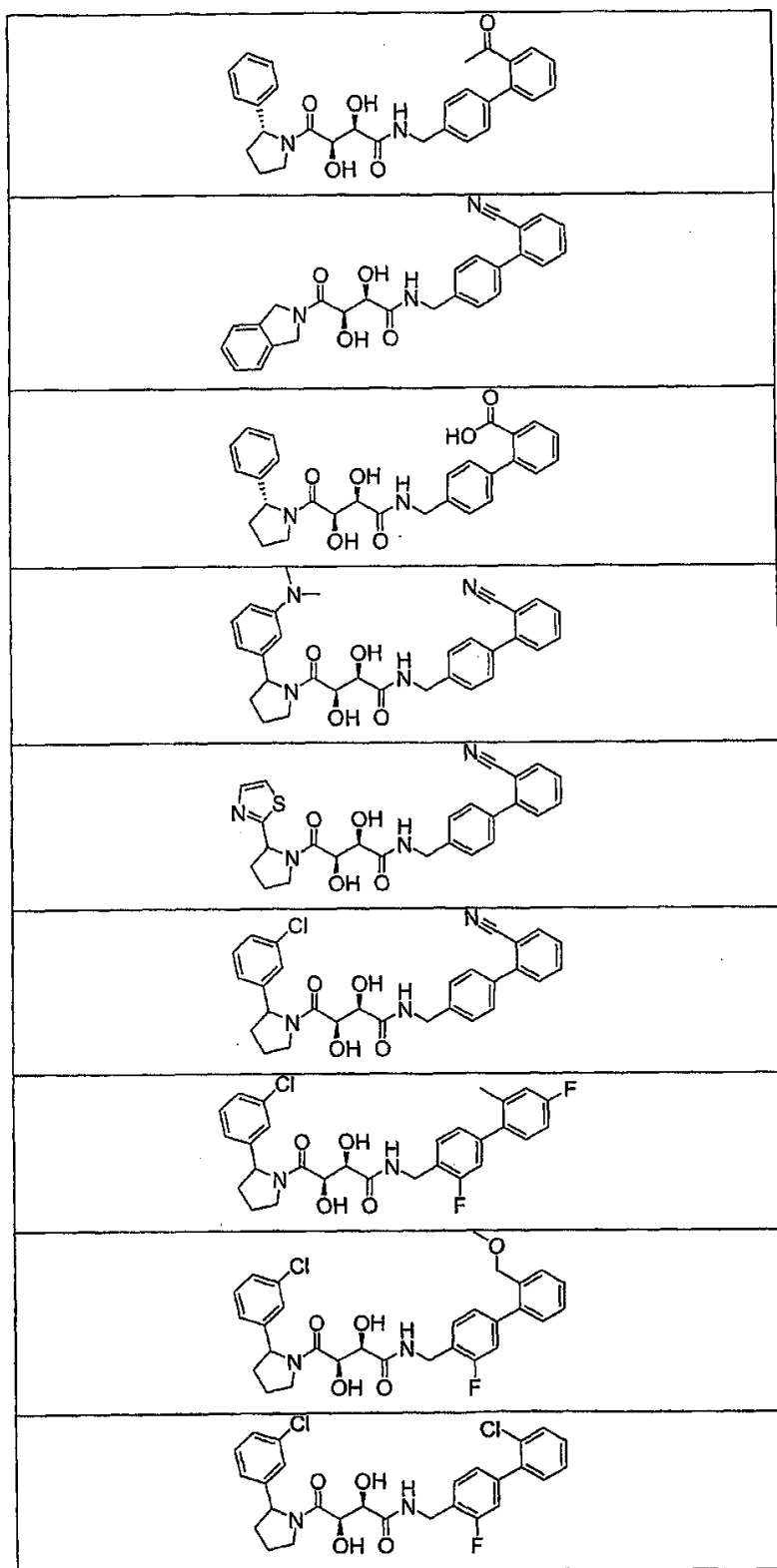


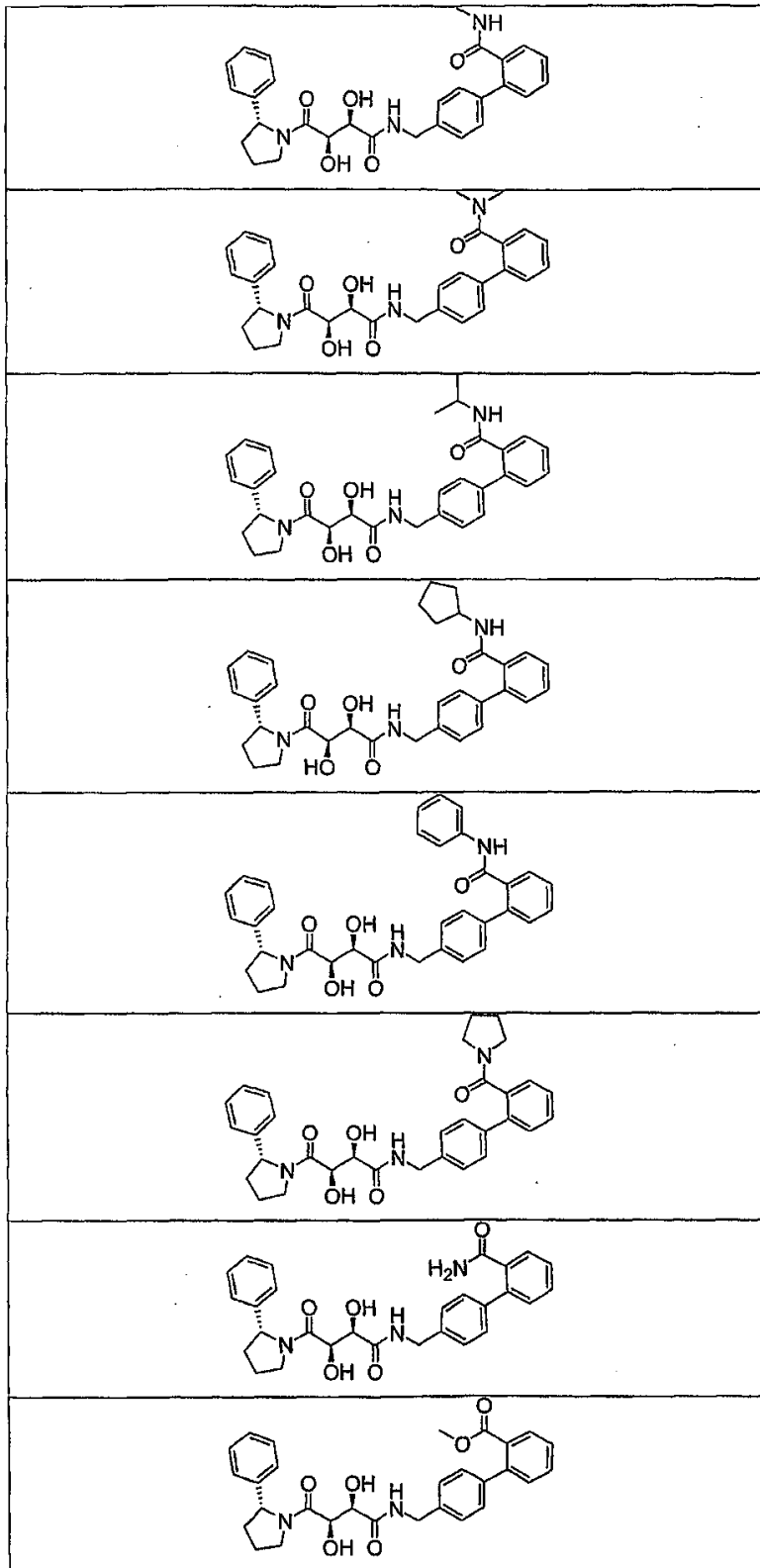
<321>

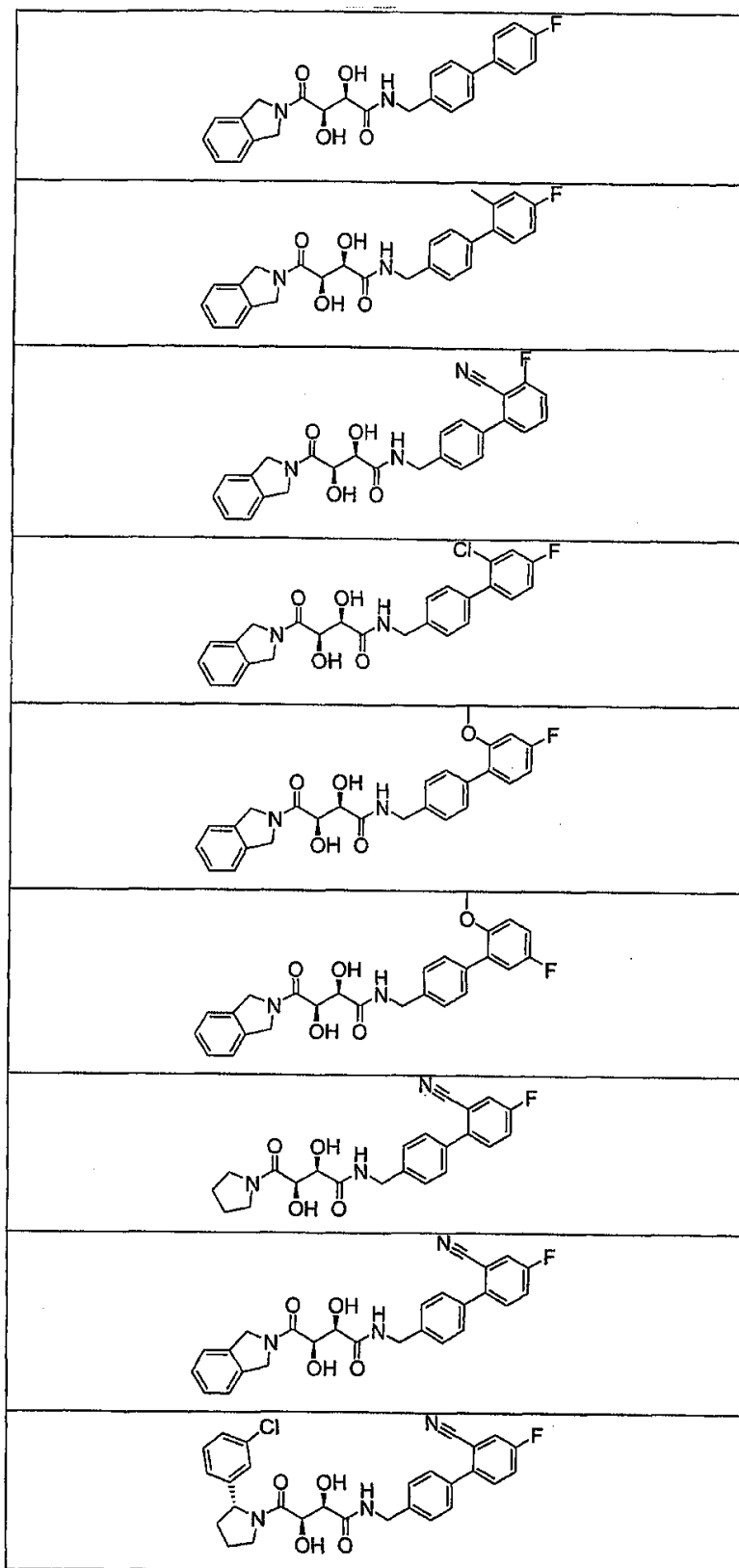


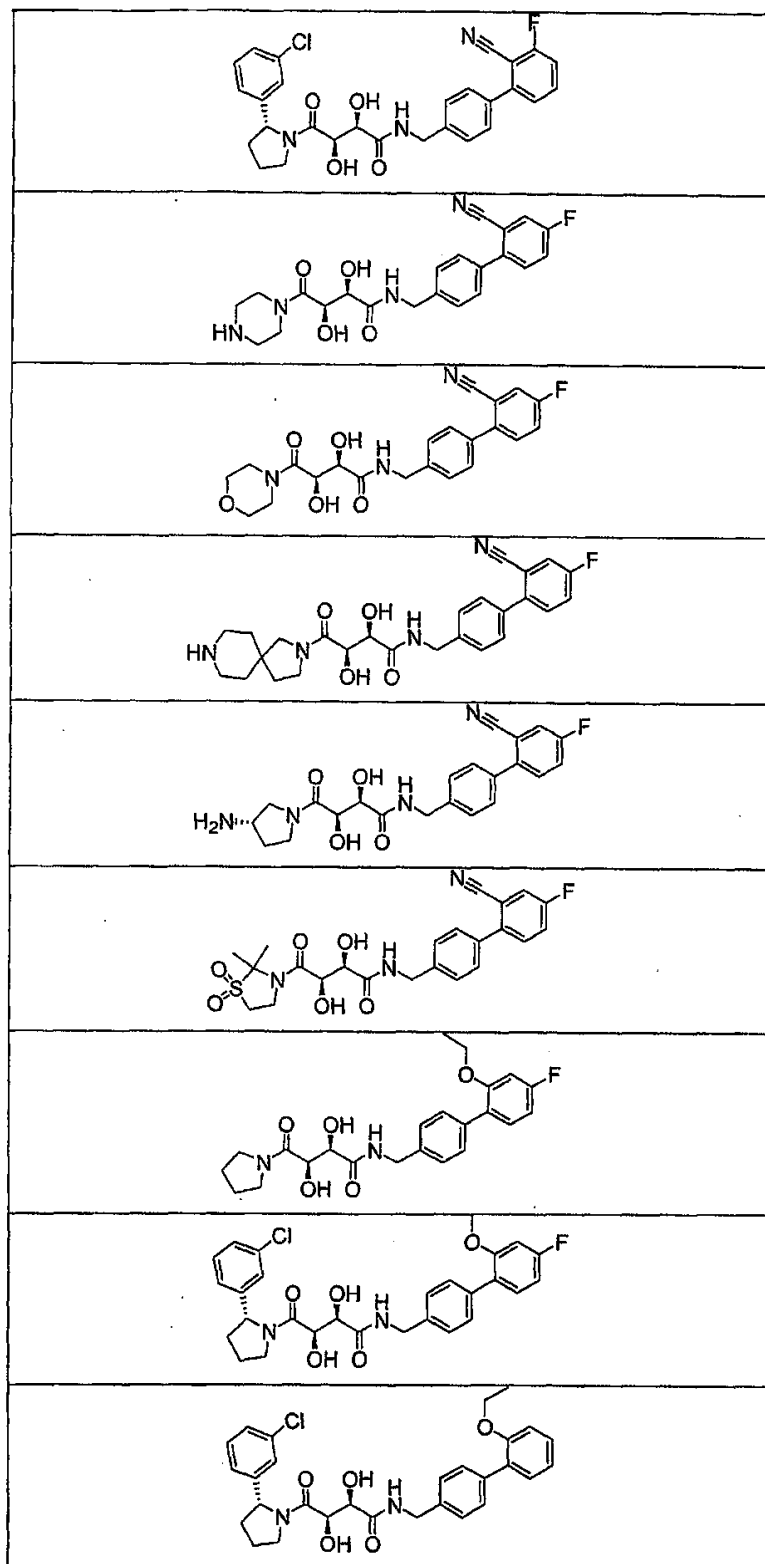


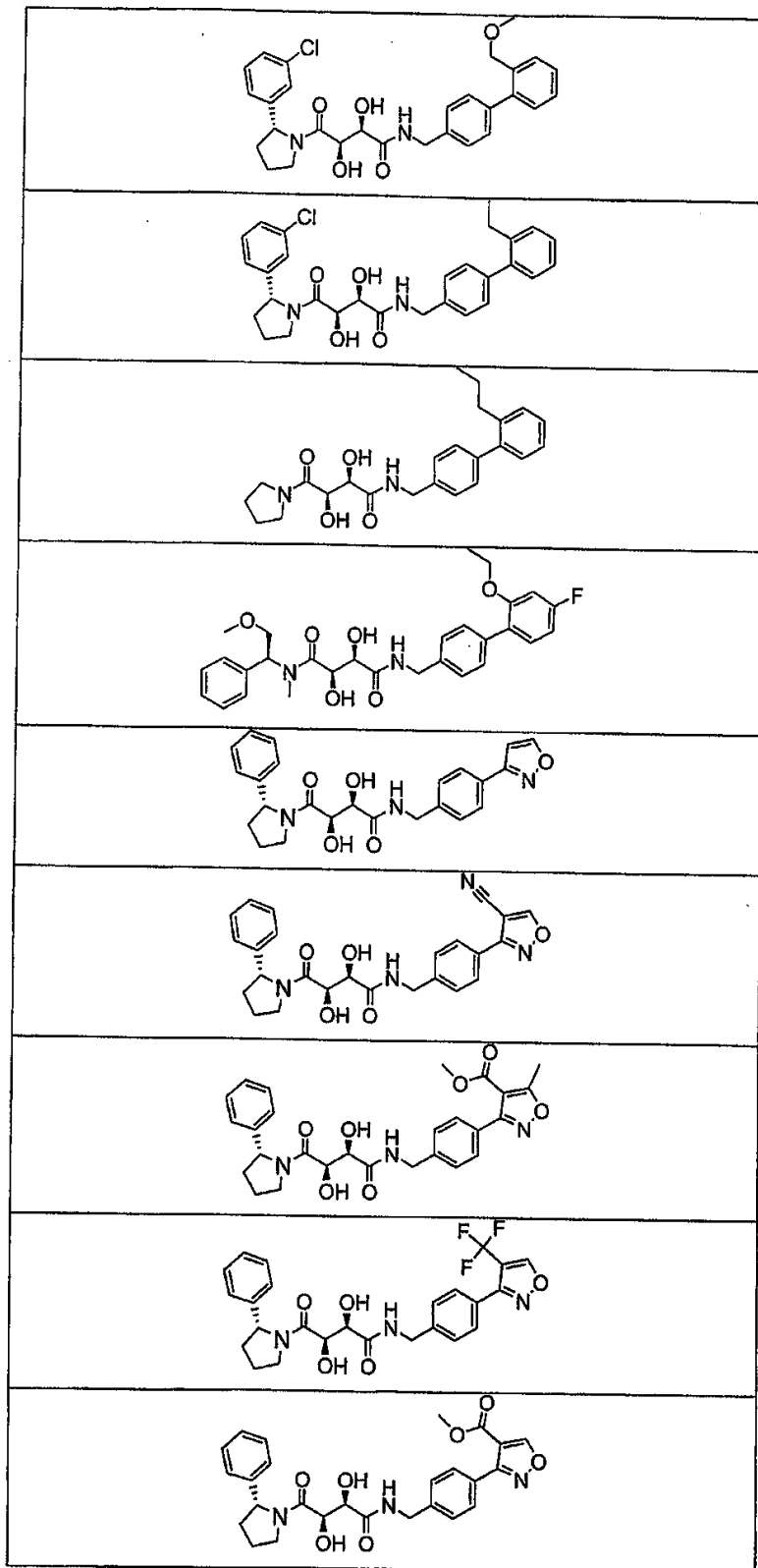


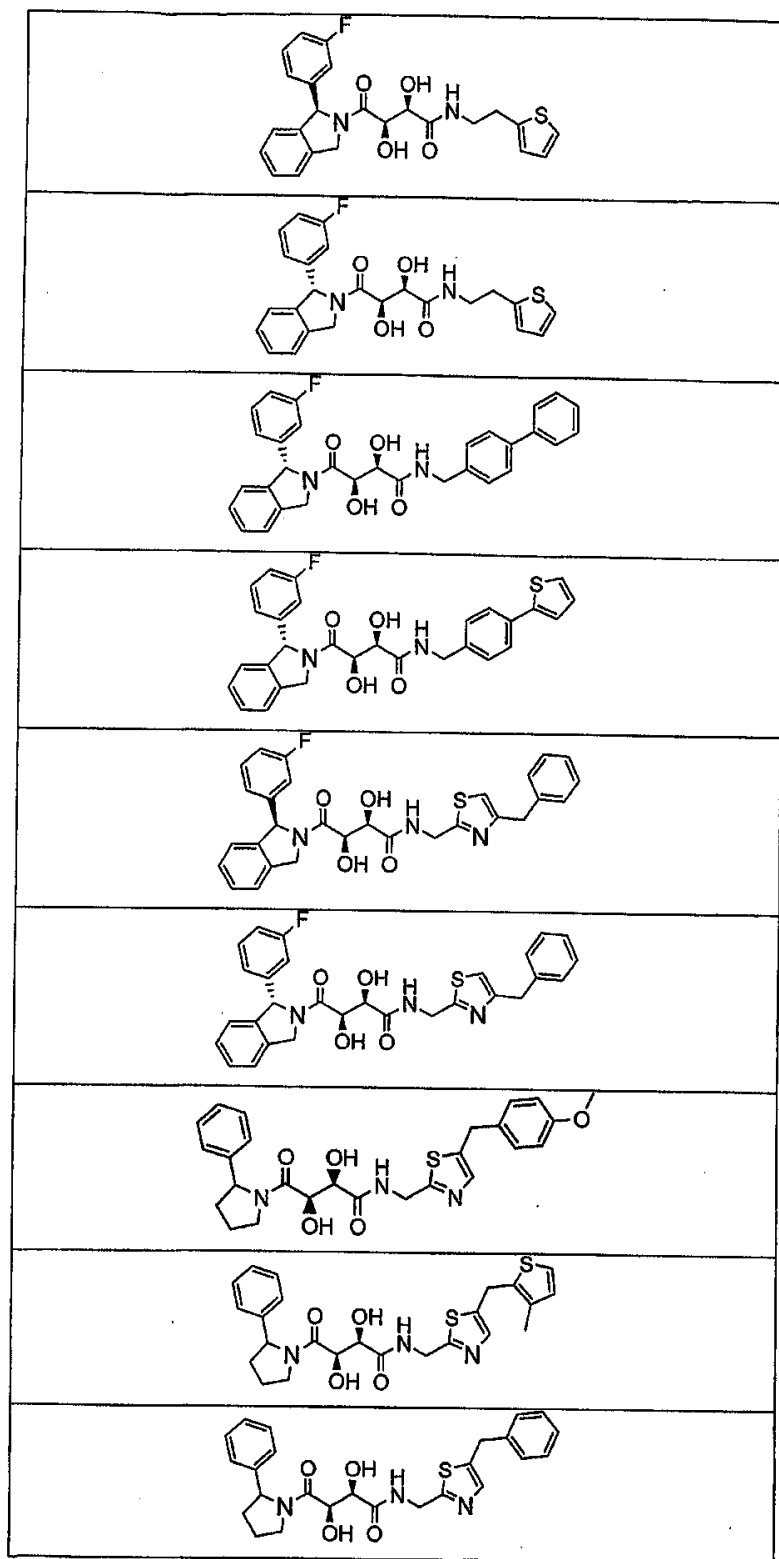


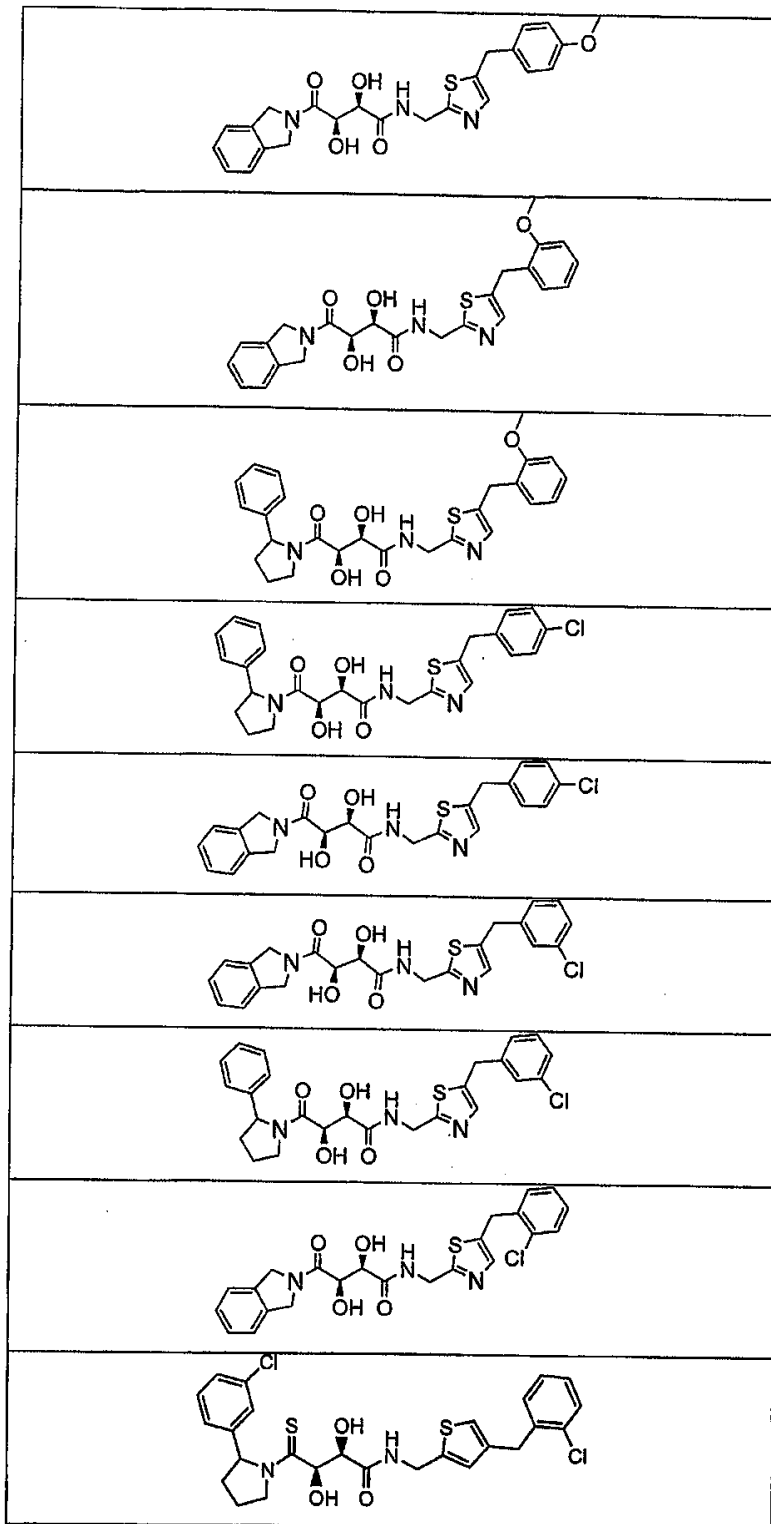


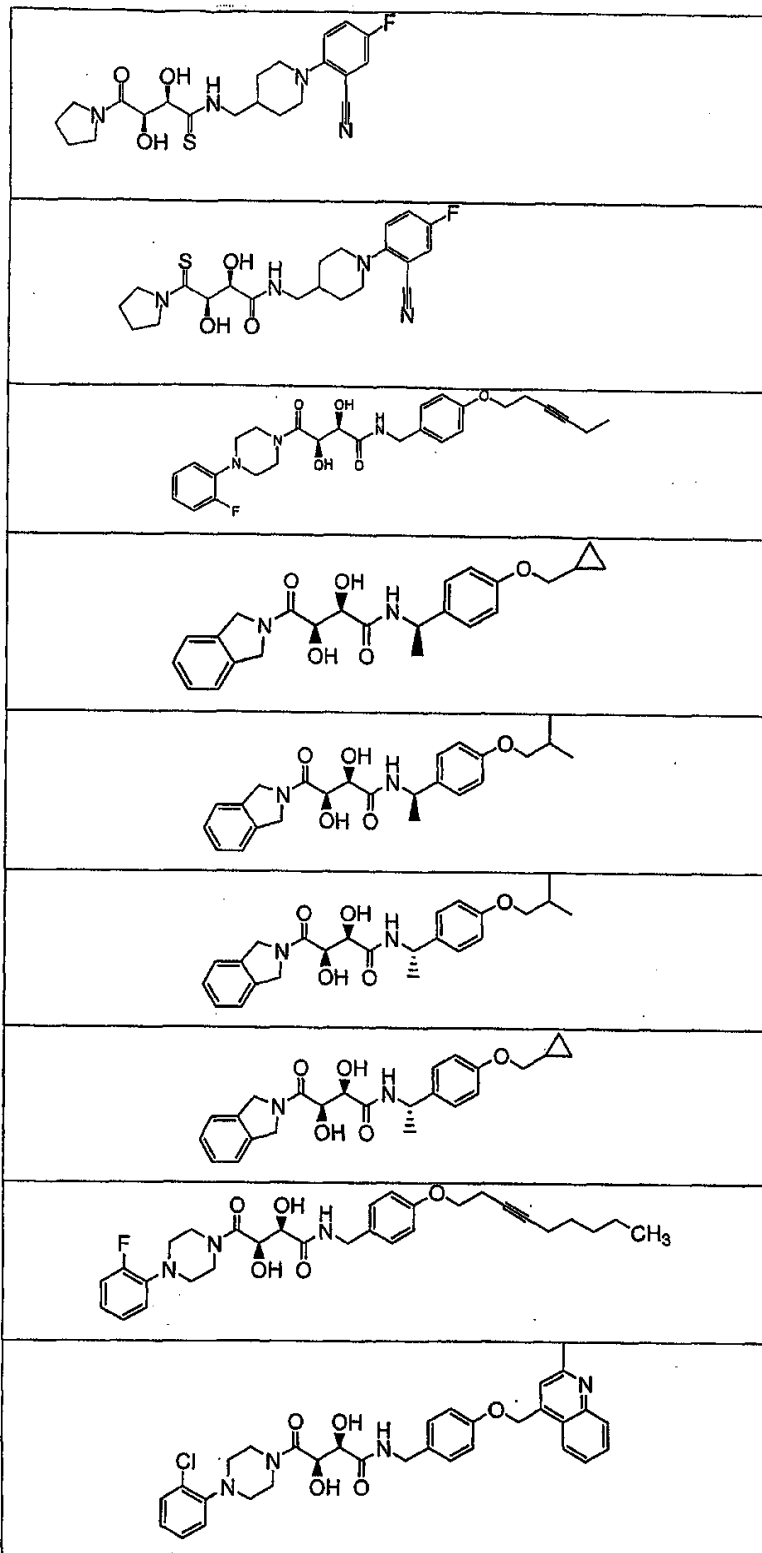


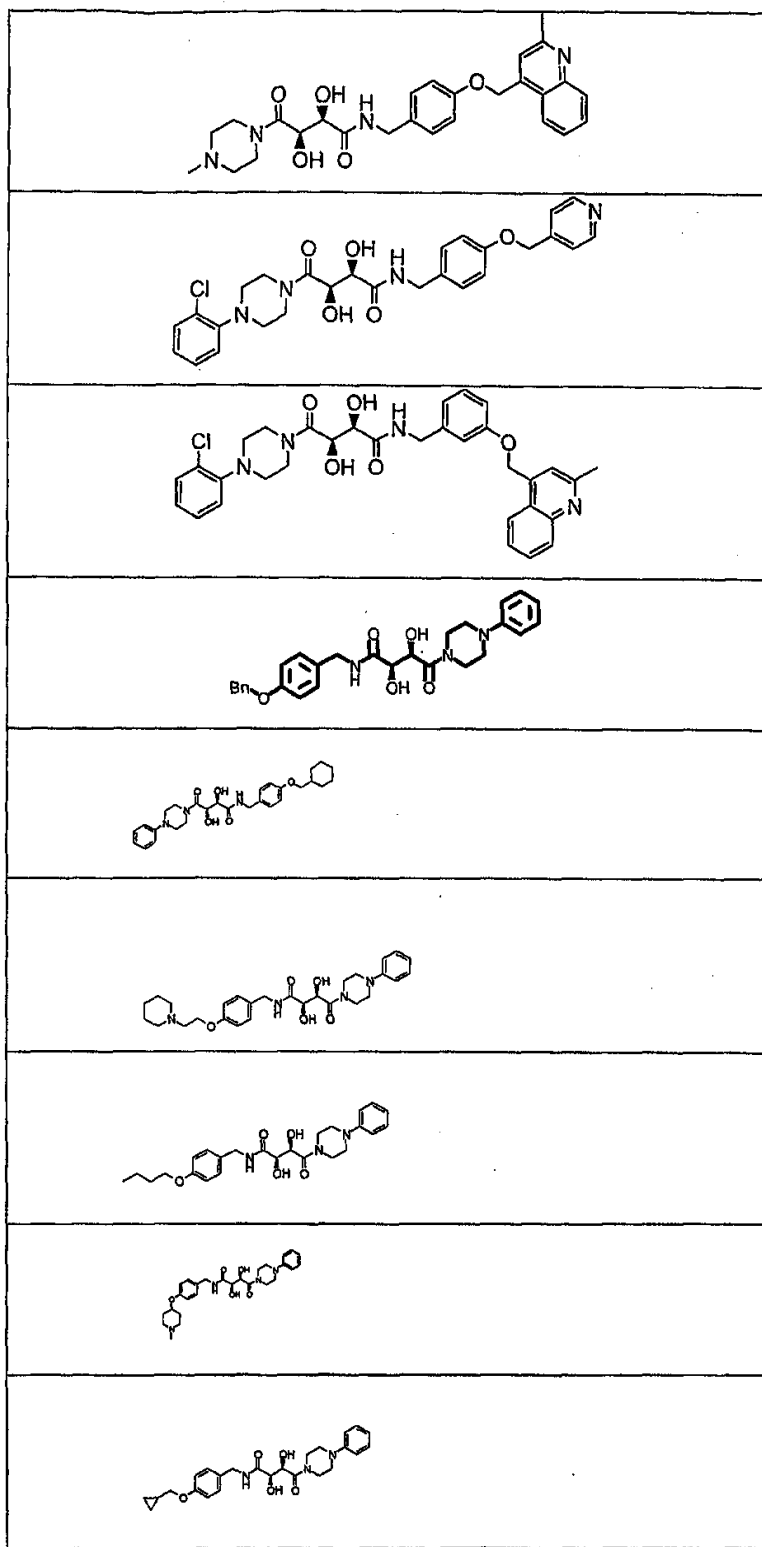


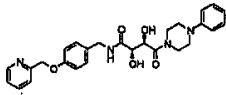
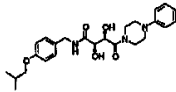
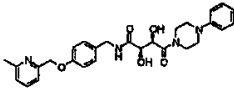
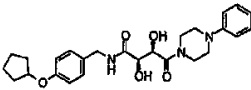
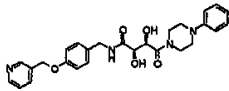
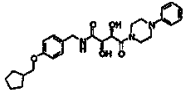
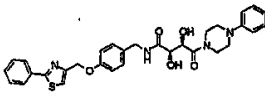
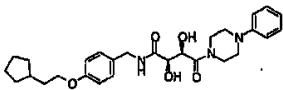
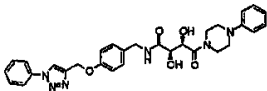
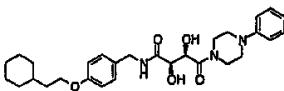


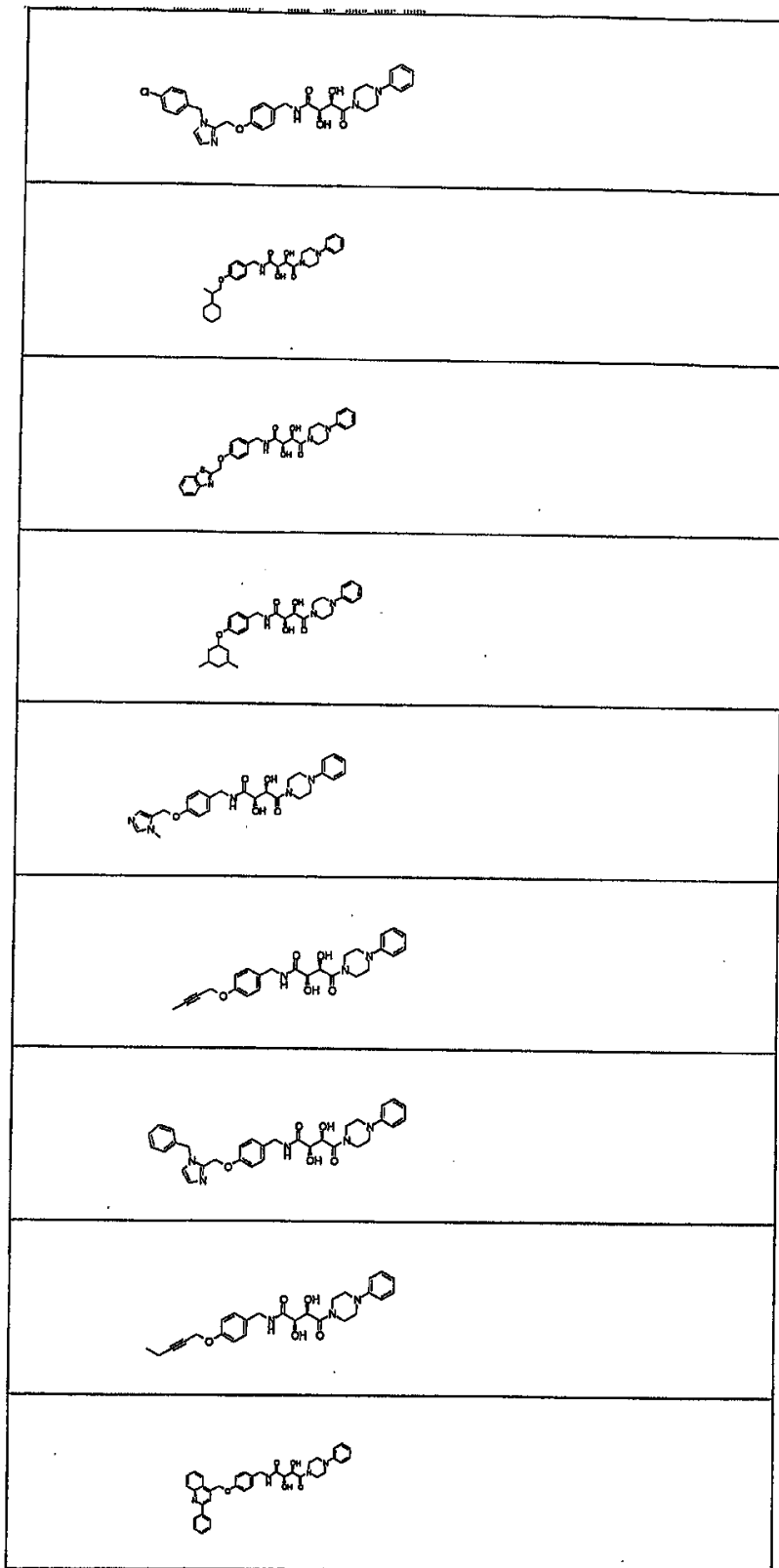


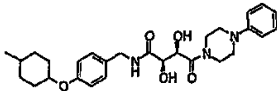
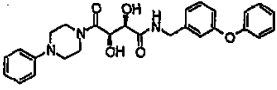
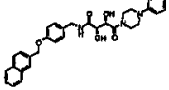
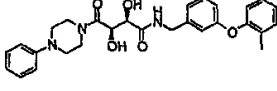
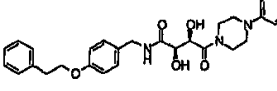
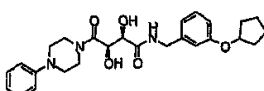
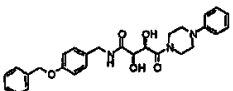
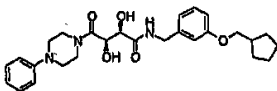
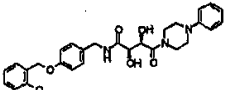


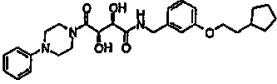
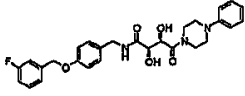
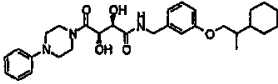
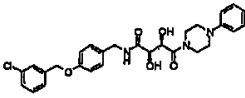
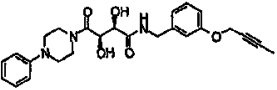
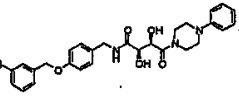
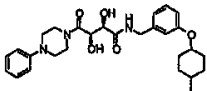
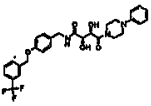
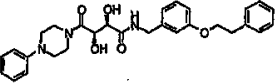


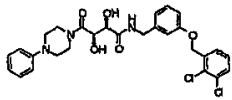
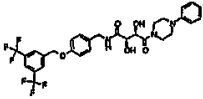
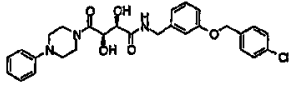
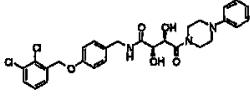
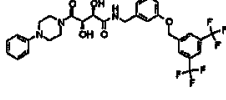
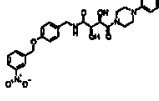
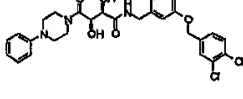
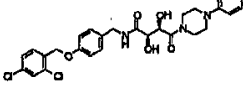
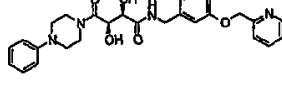


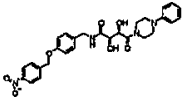
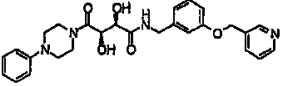
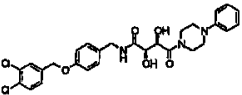
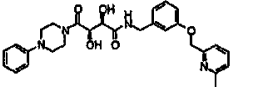
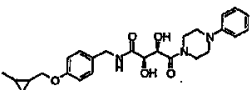
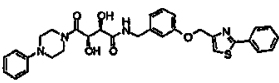
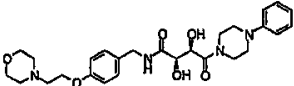
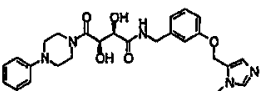
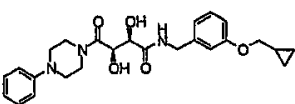











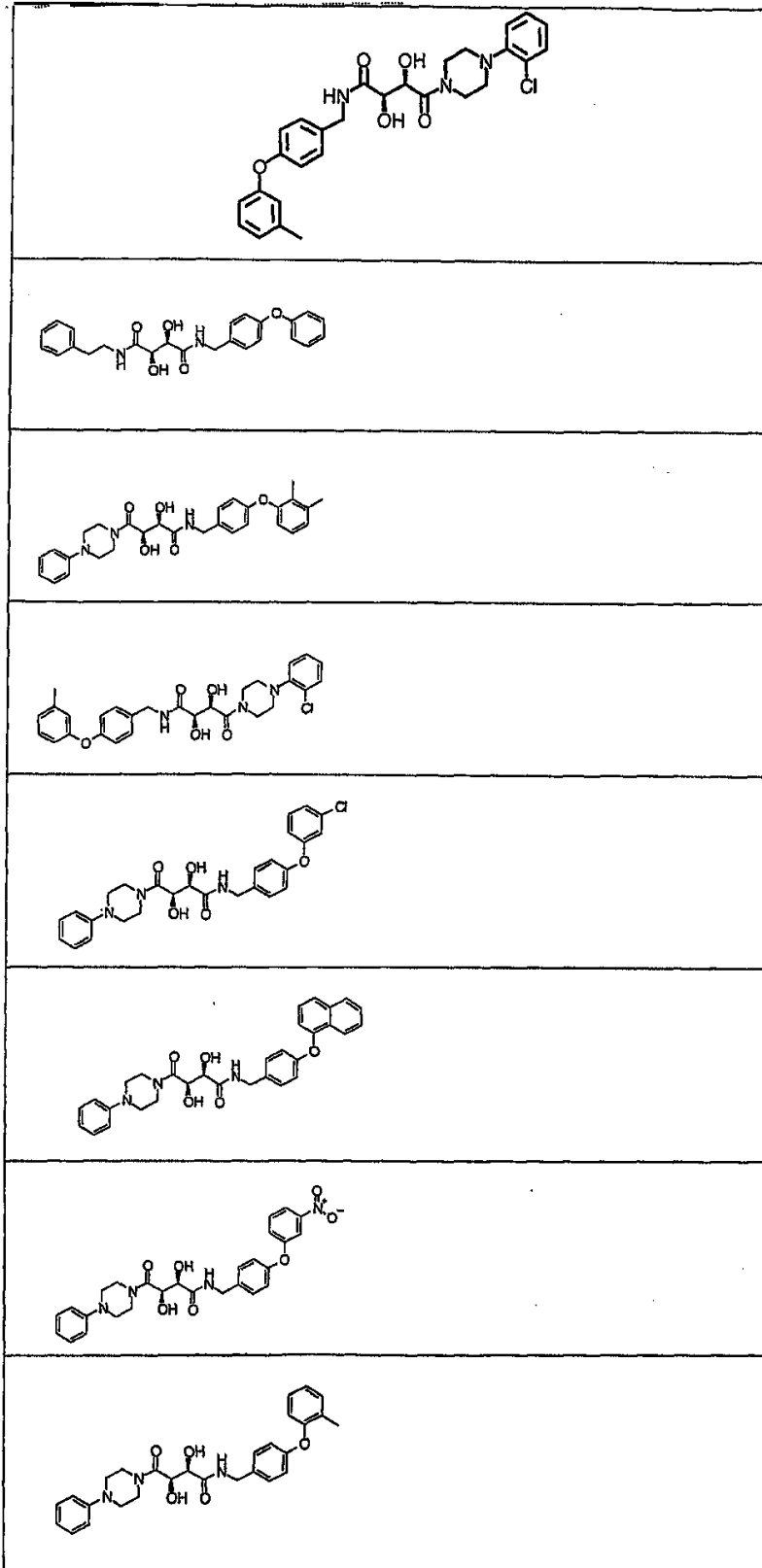


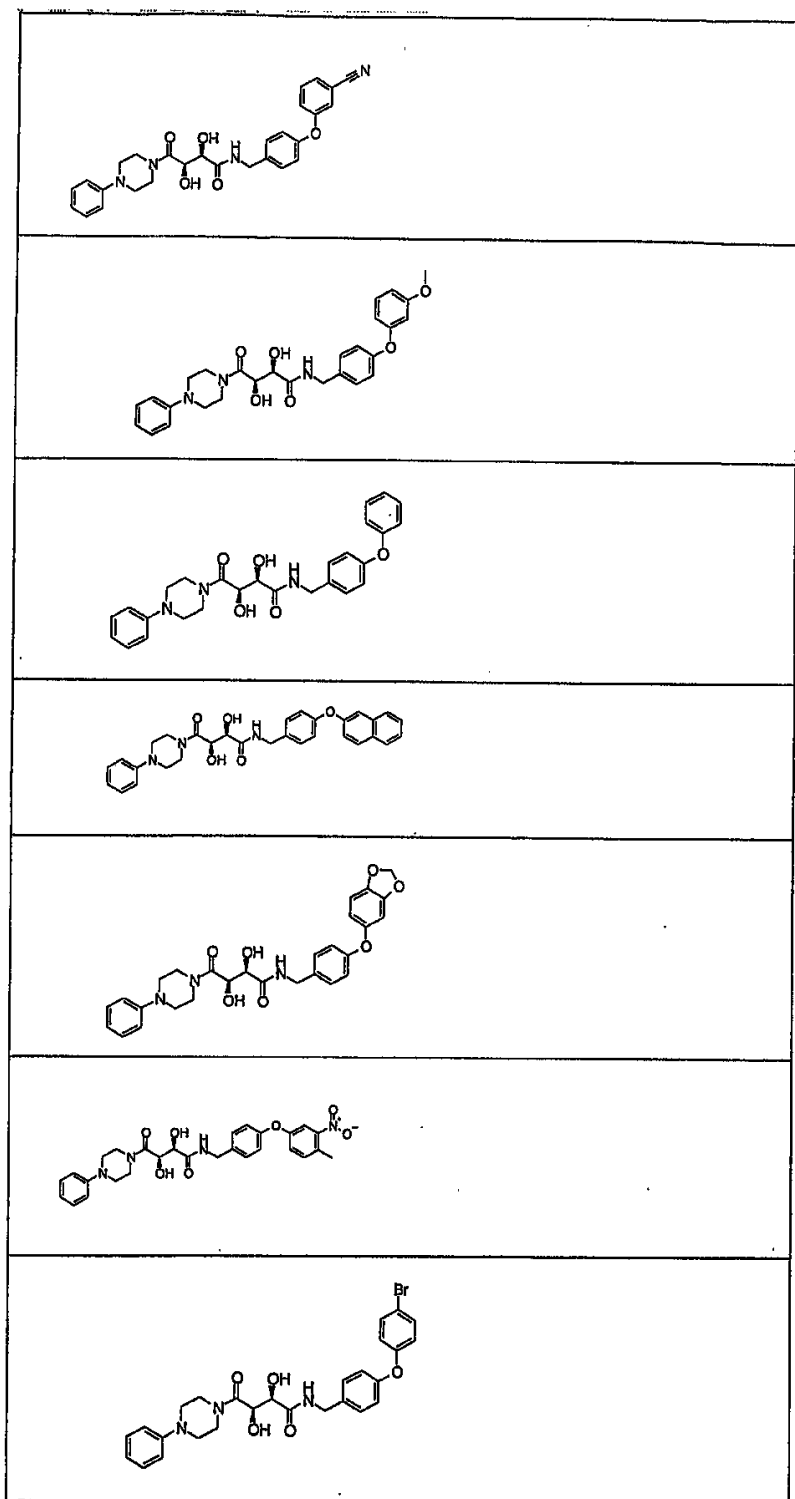










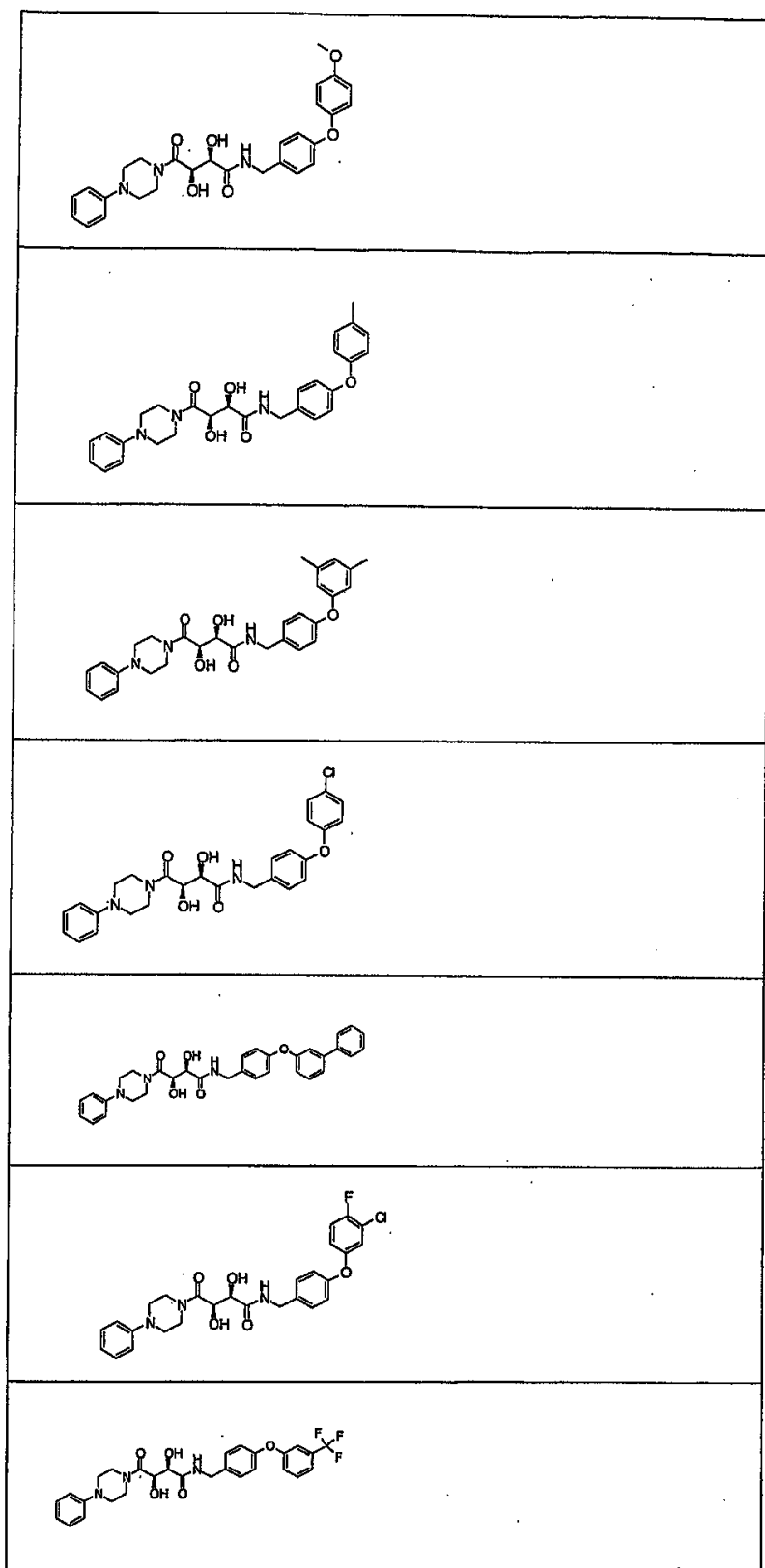










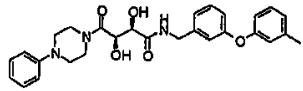
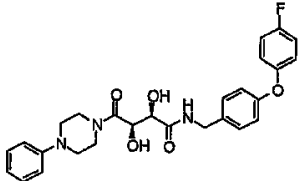
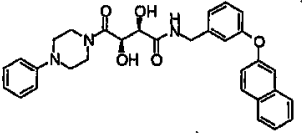
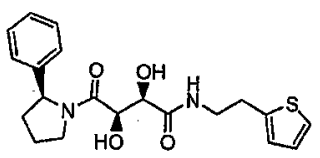
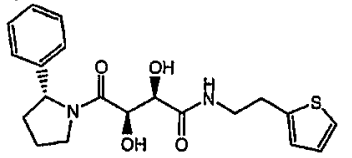
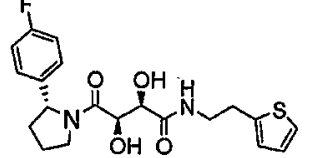
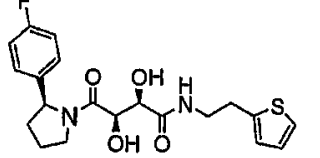
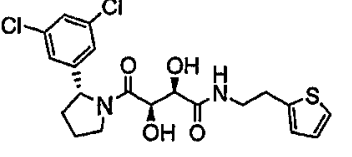










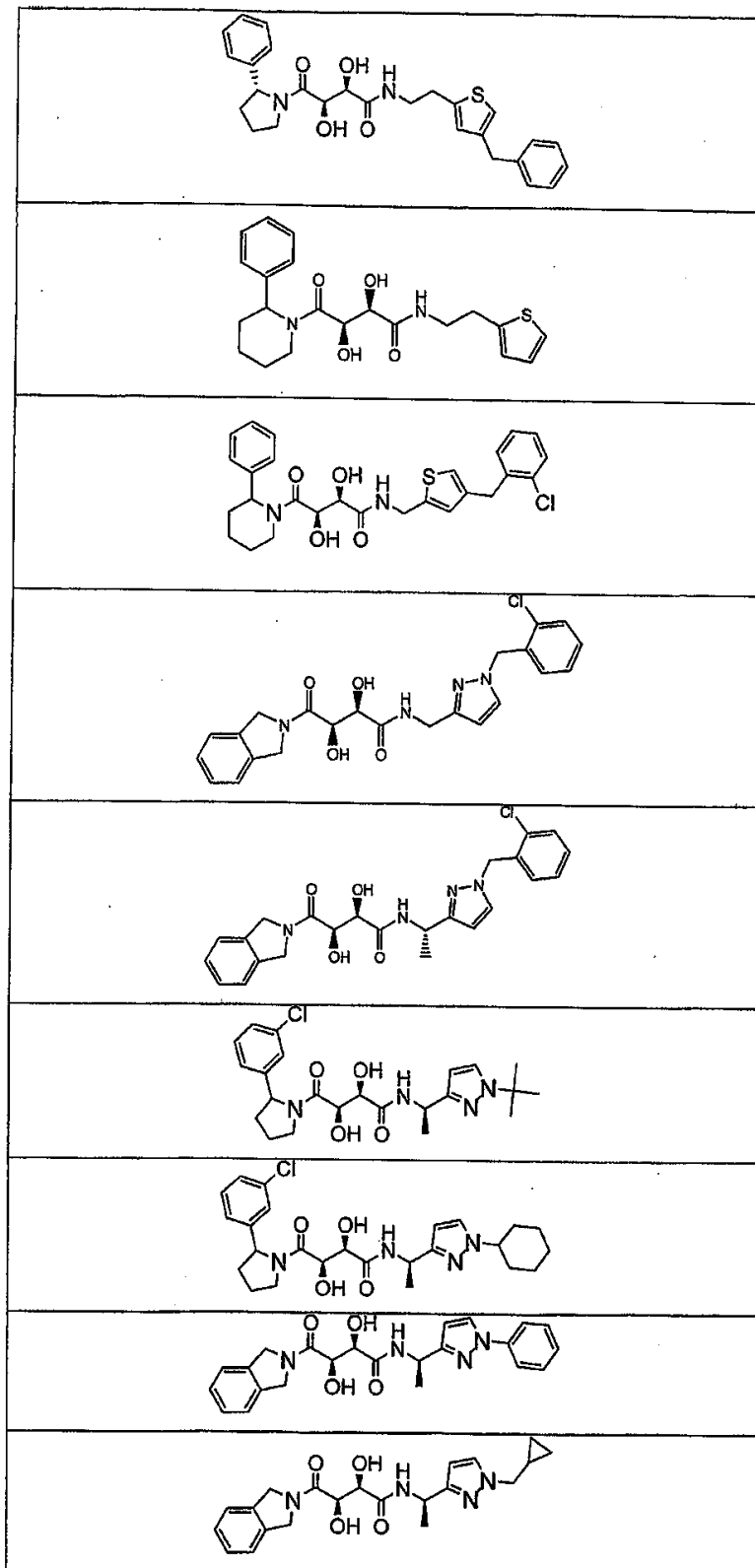


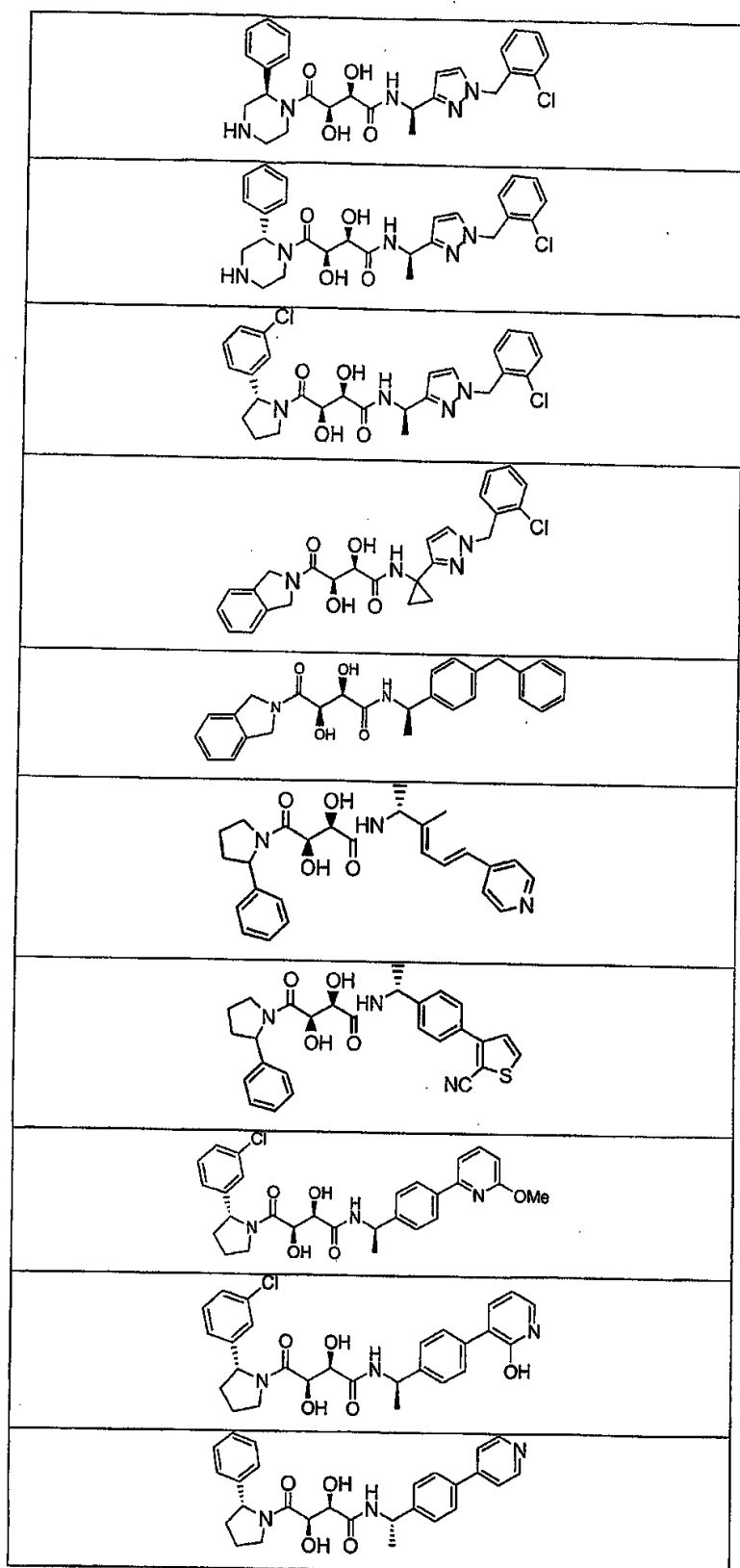


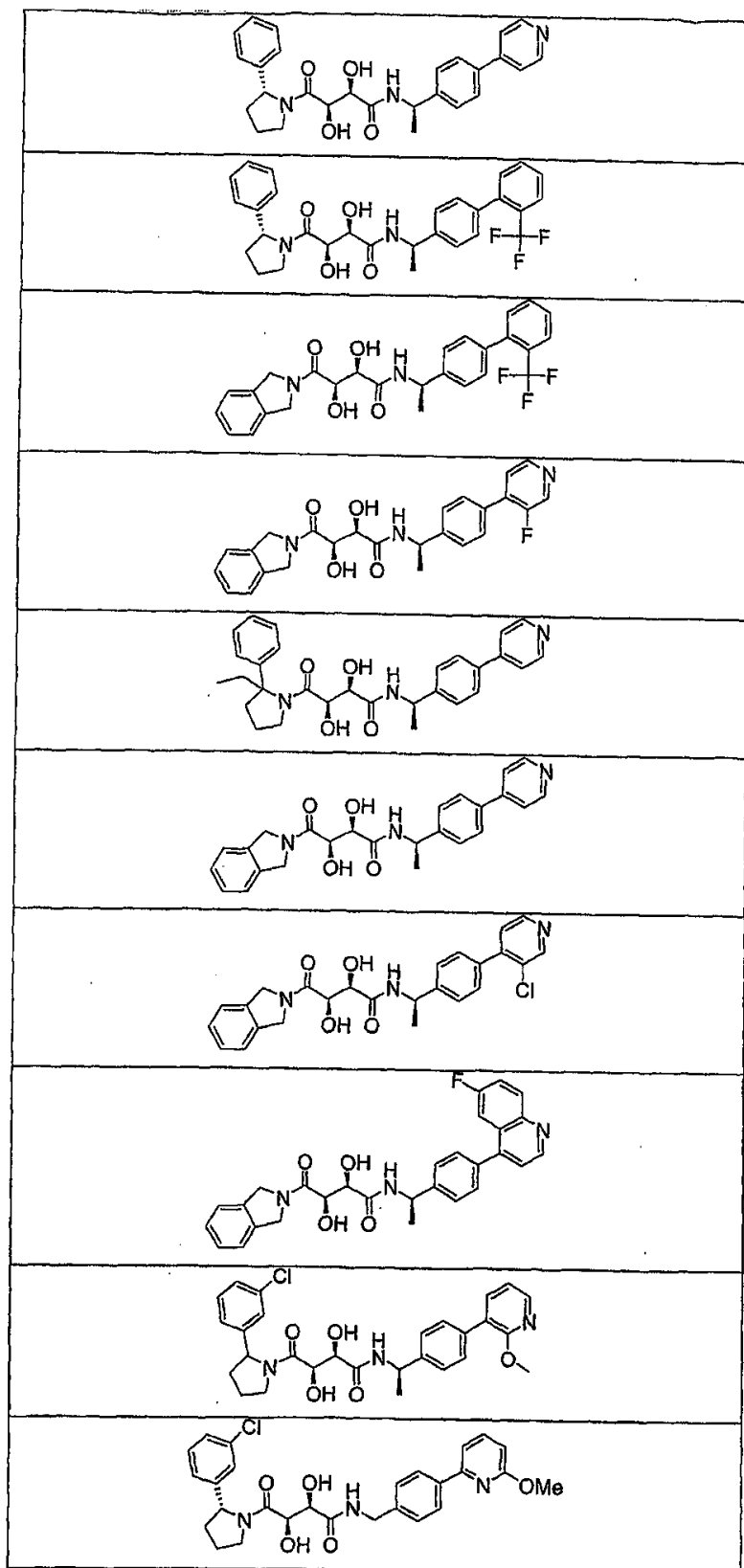


<343>

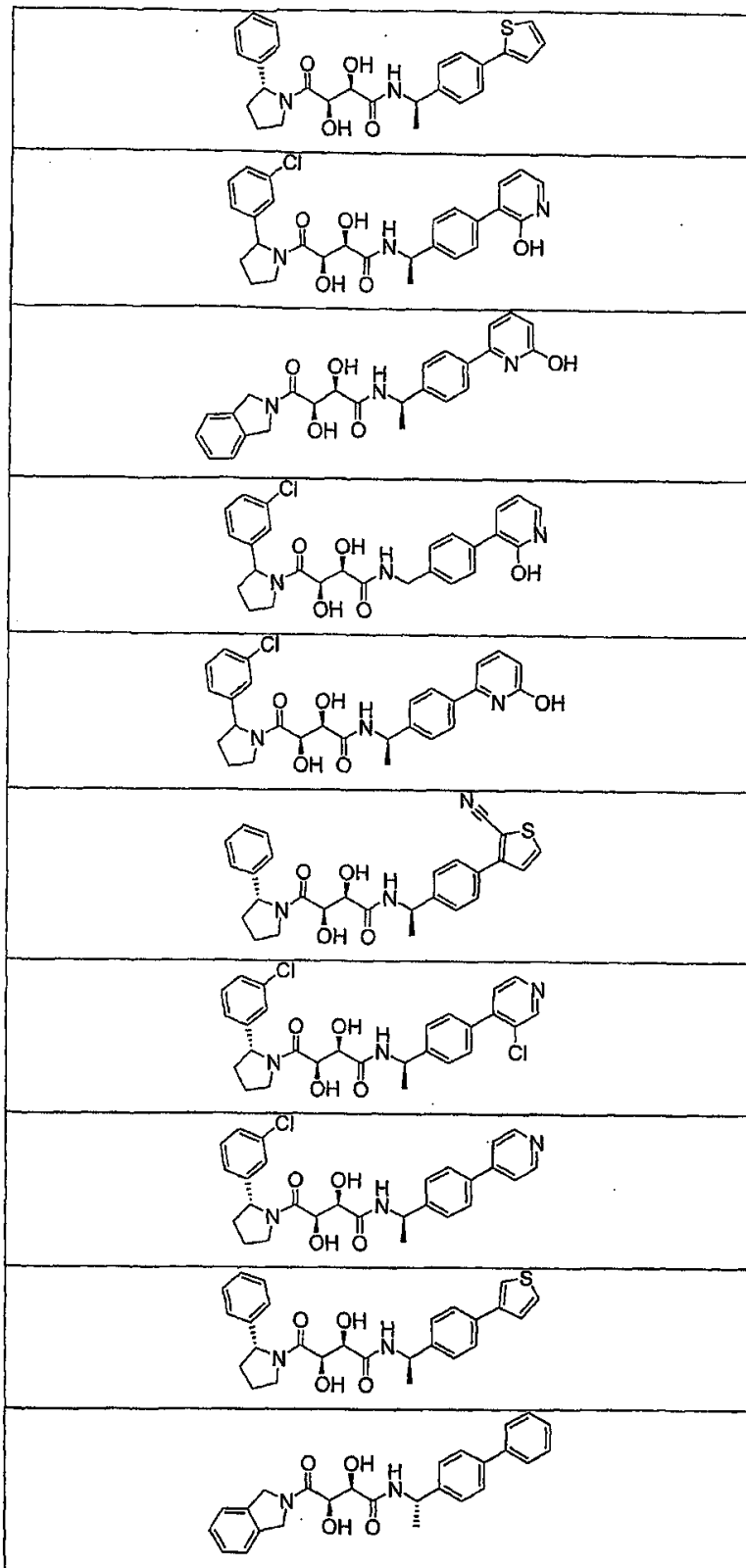









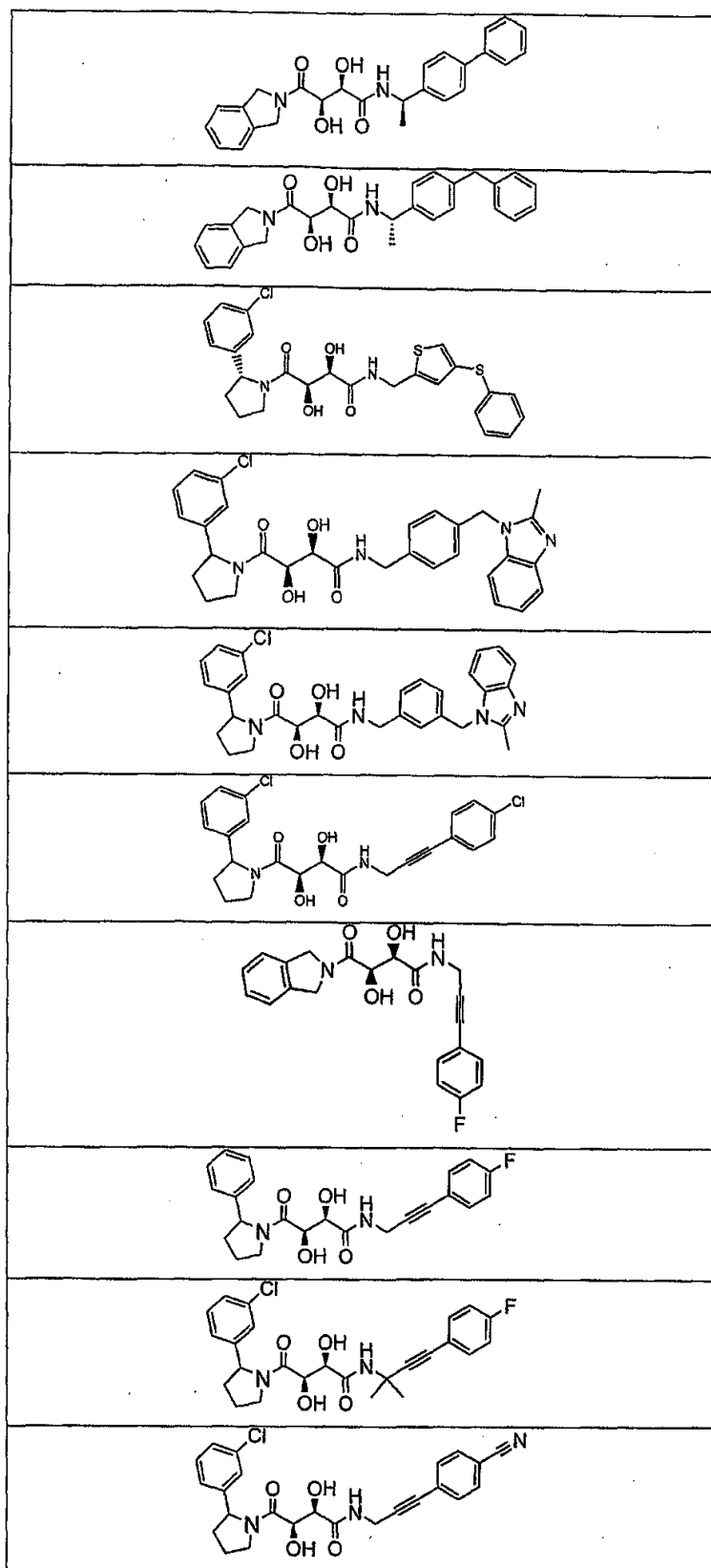


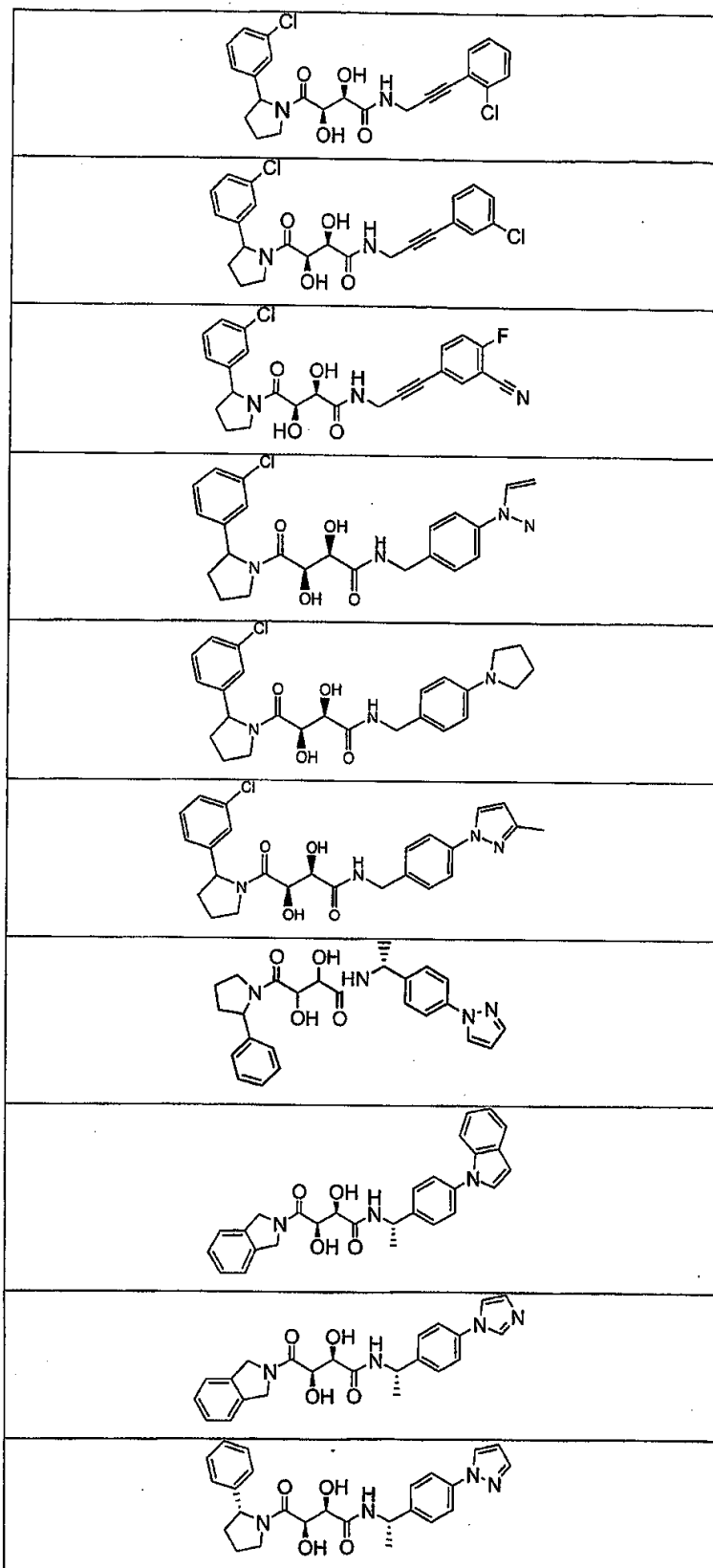


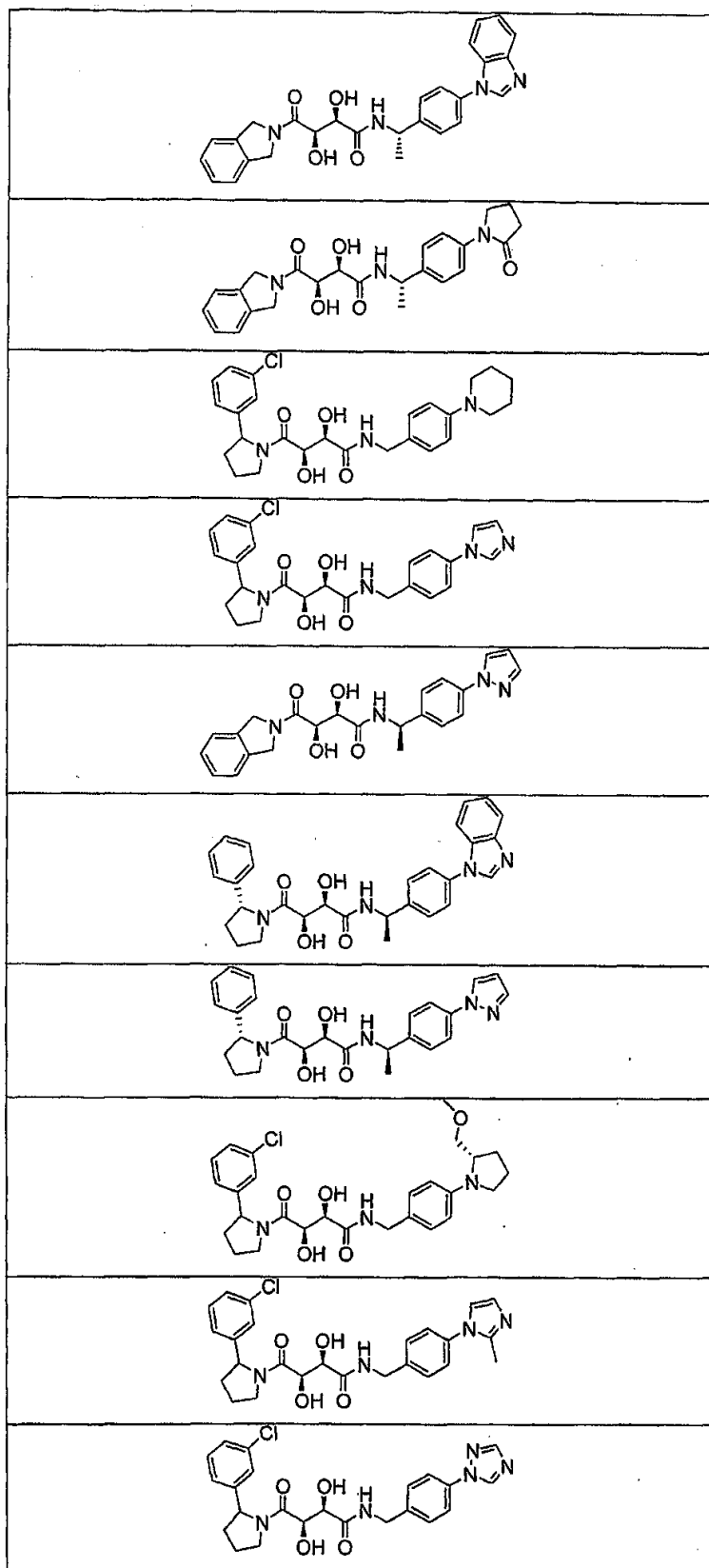


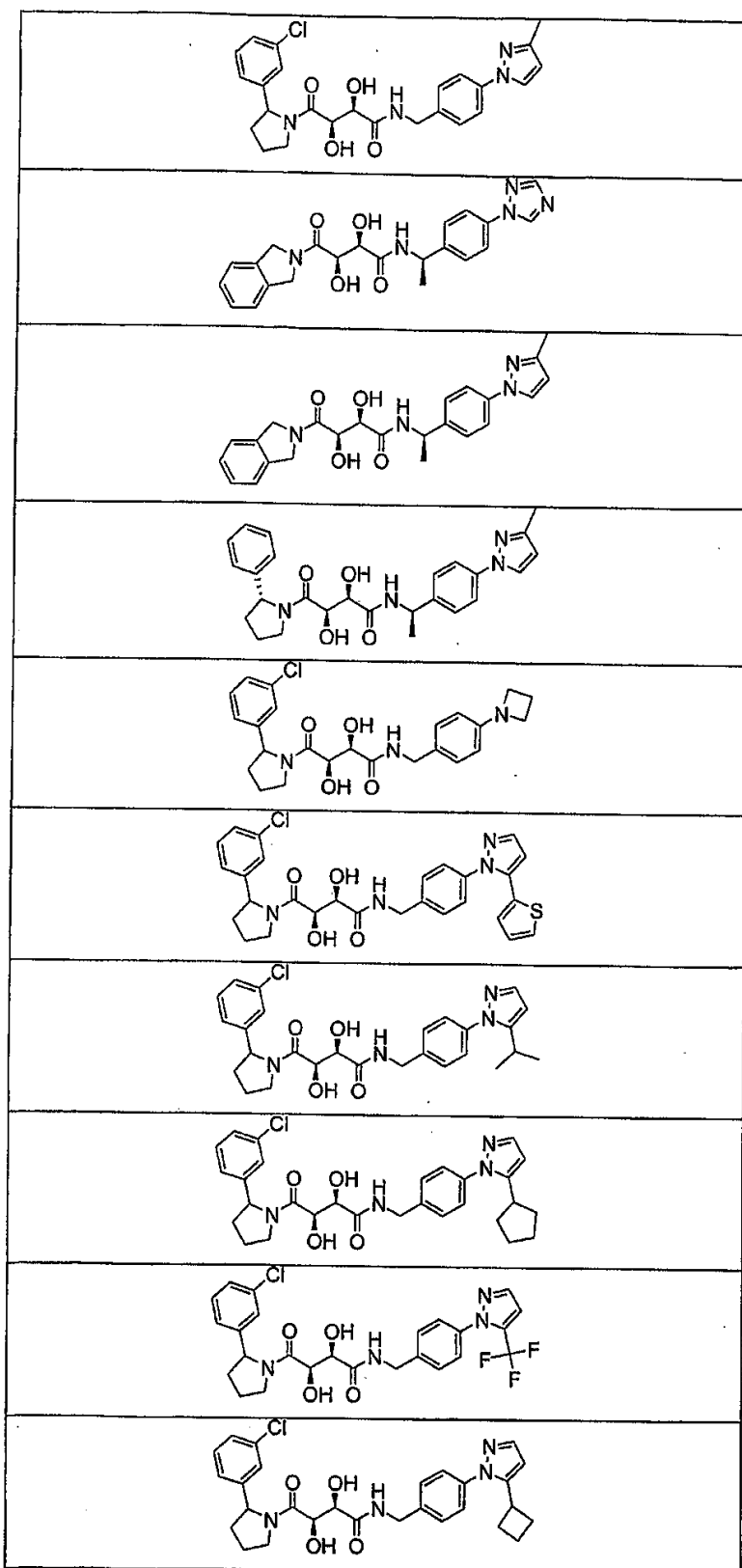
<347>

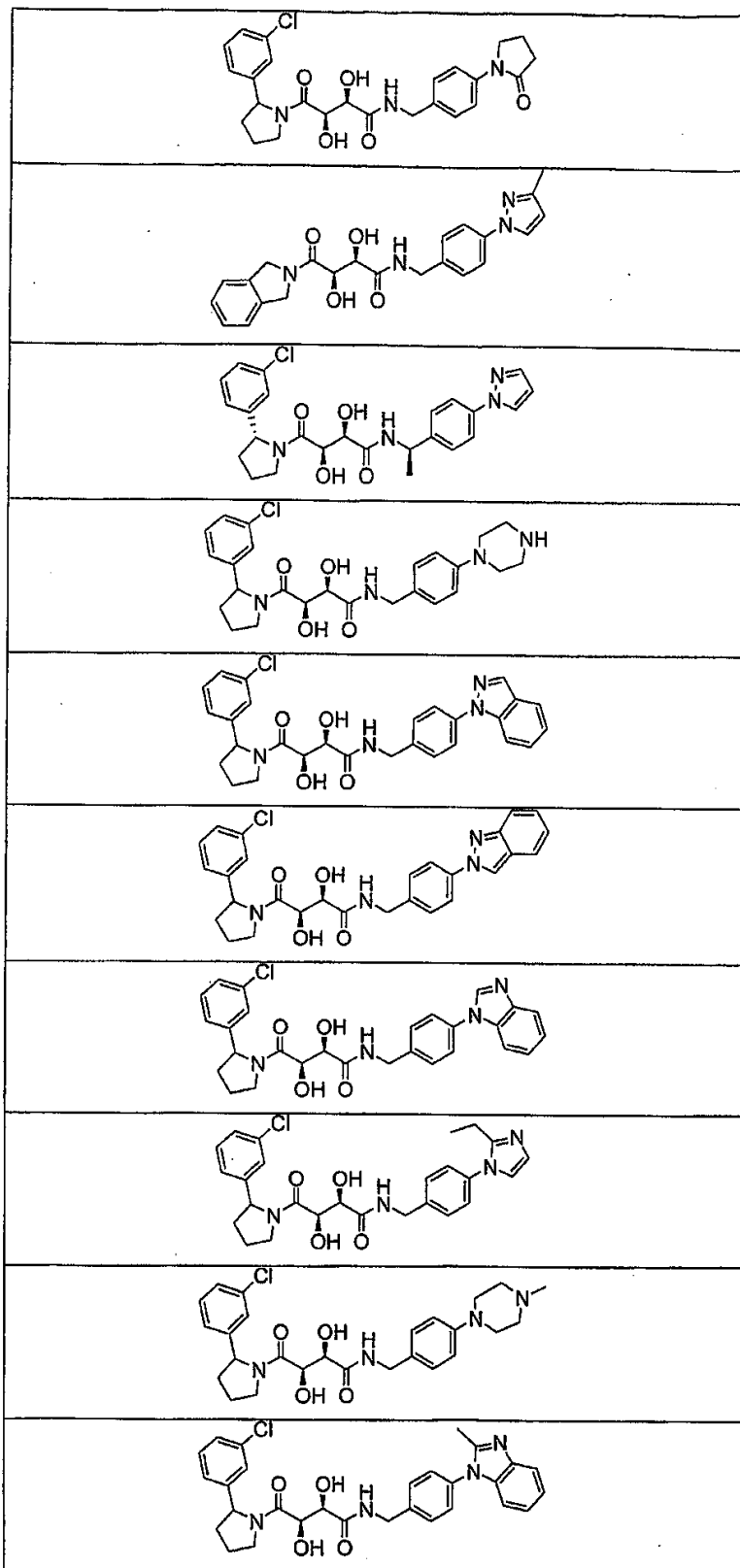


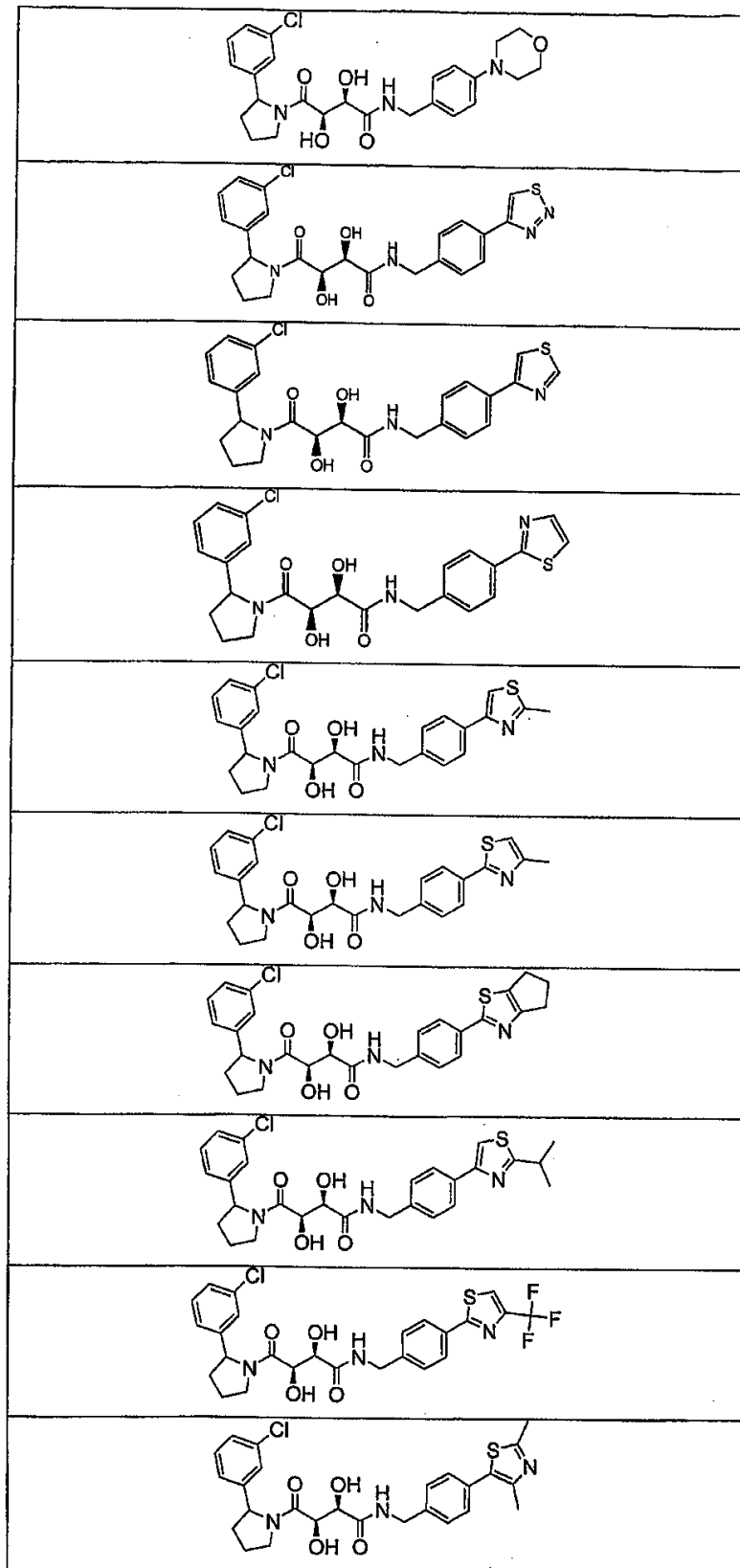


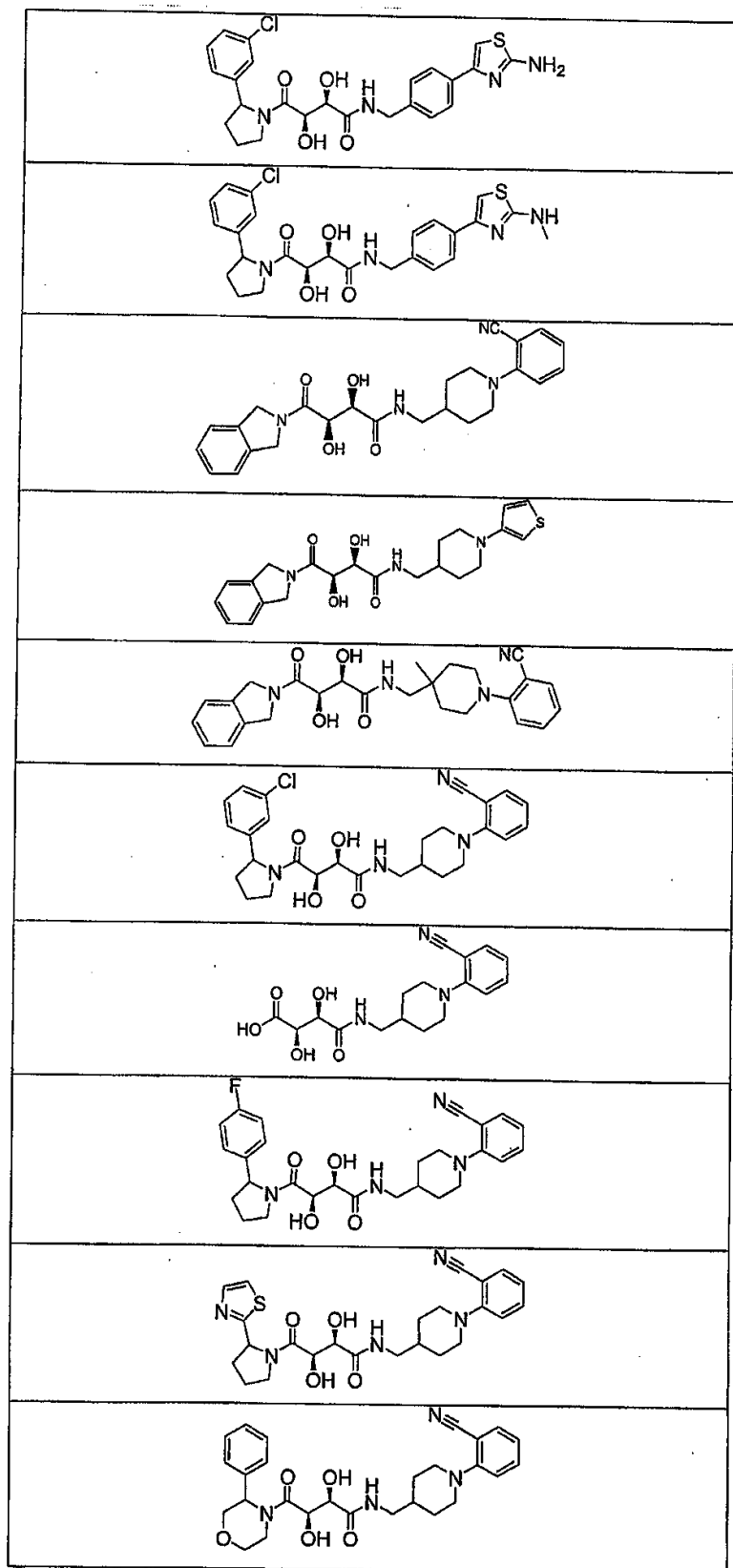


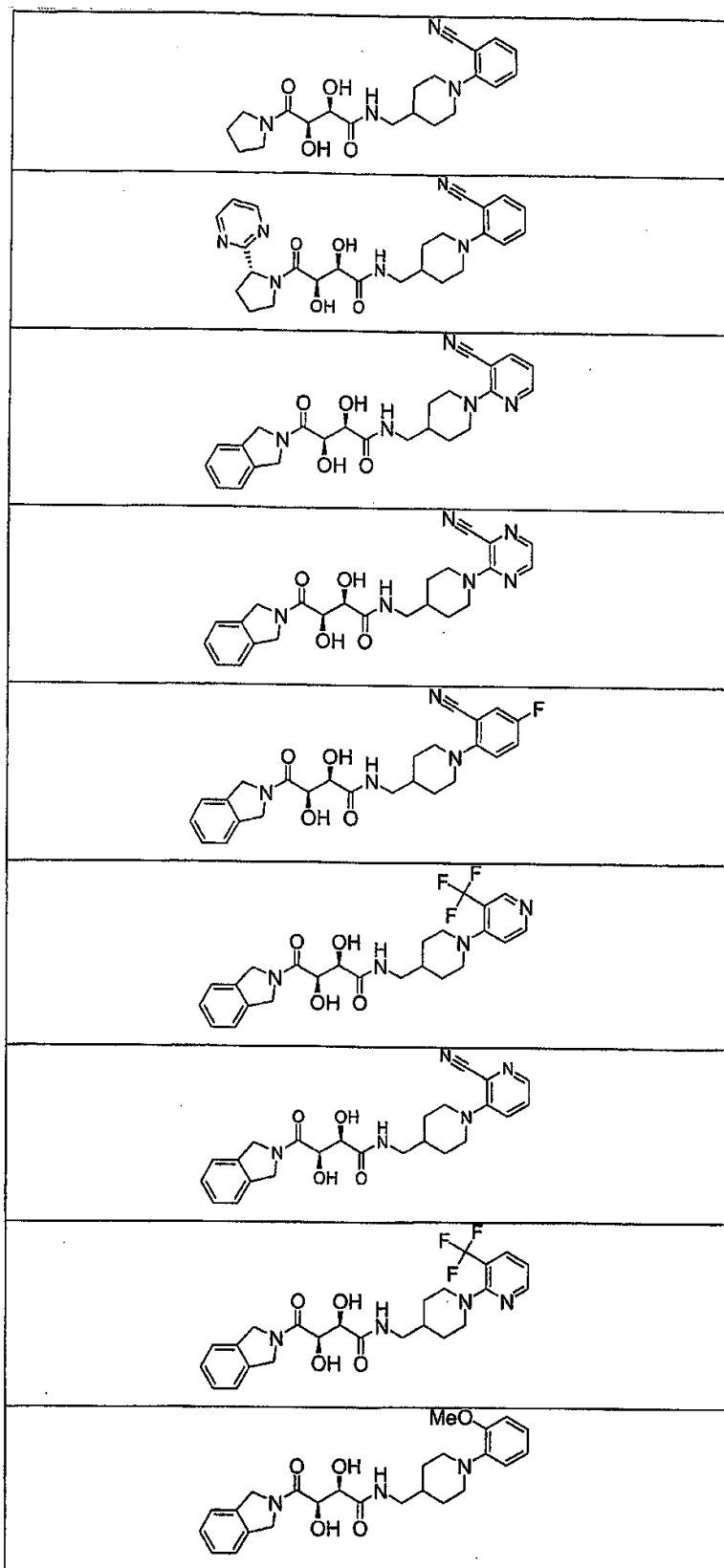


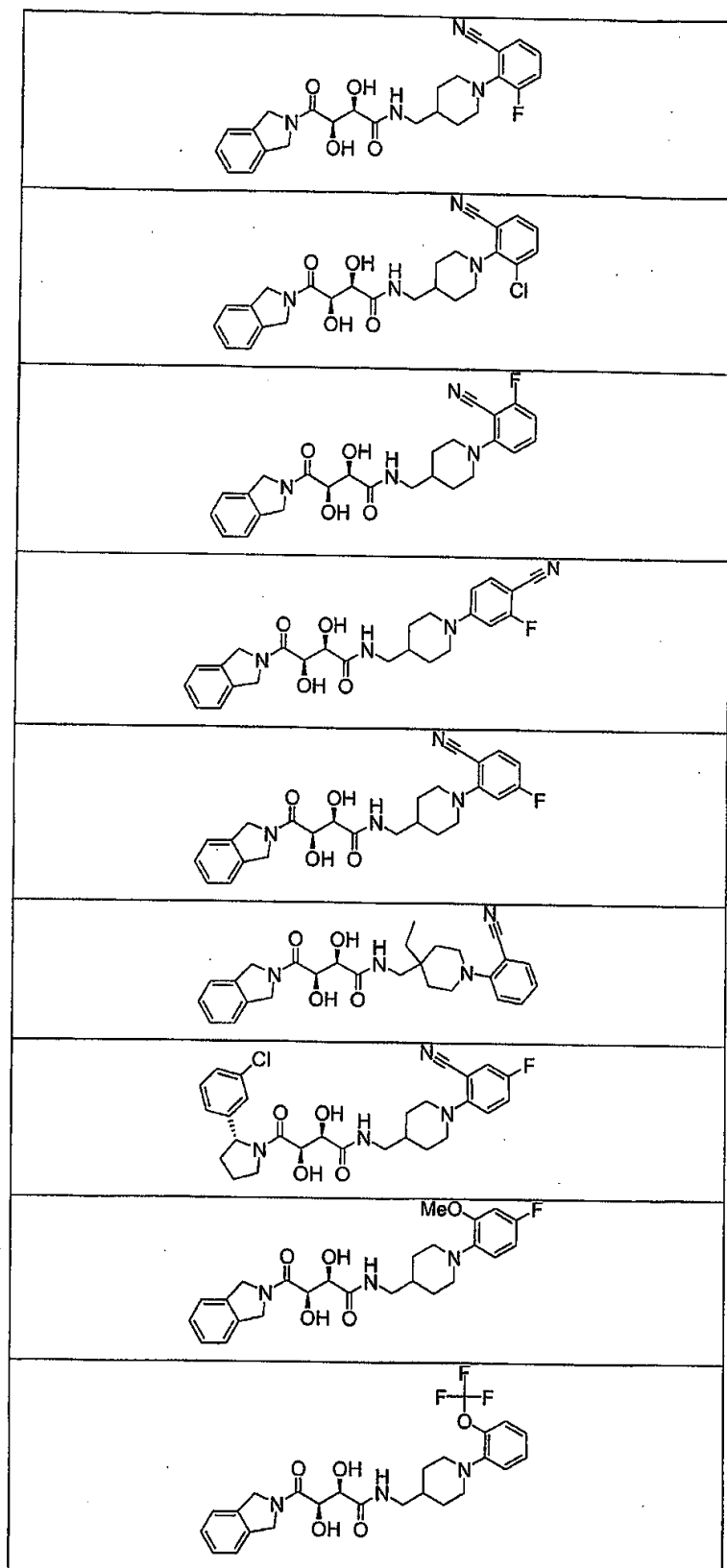




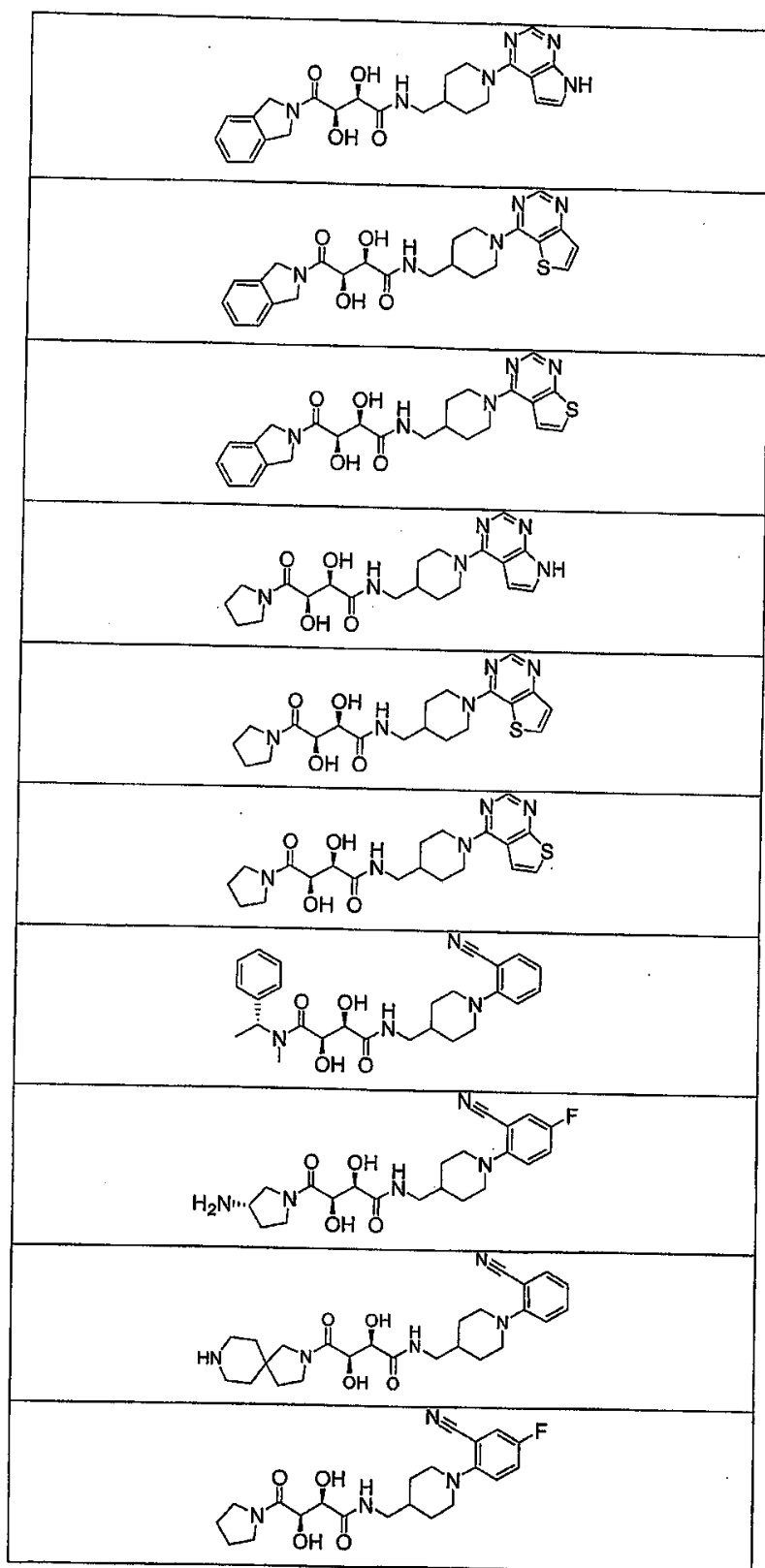


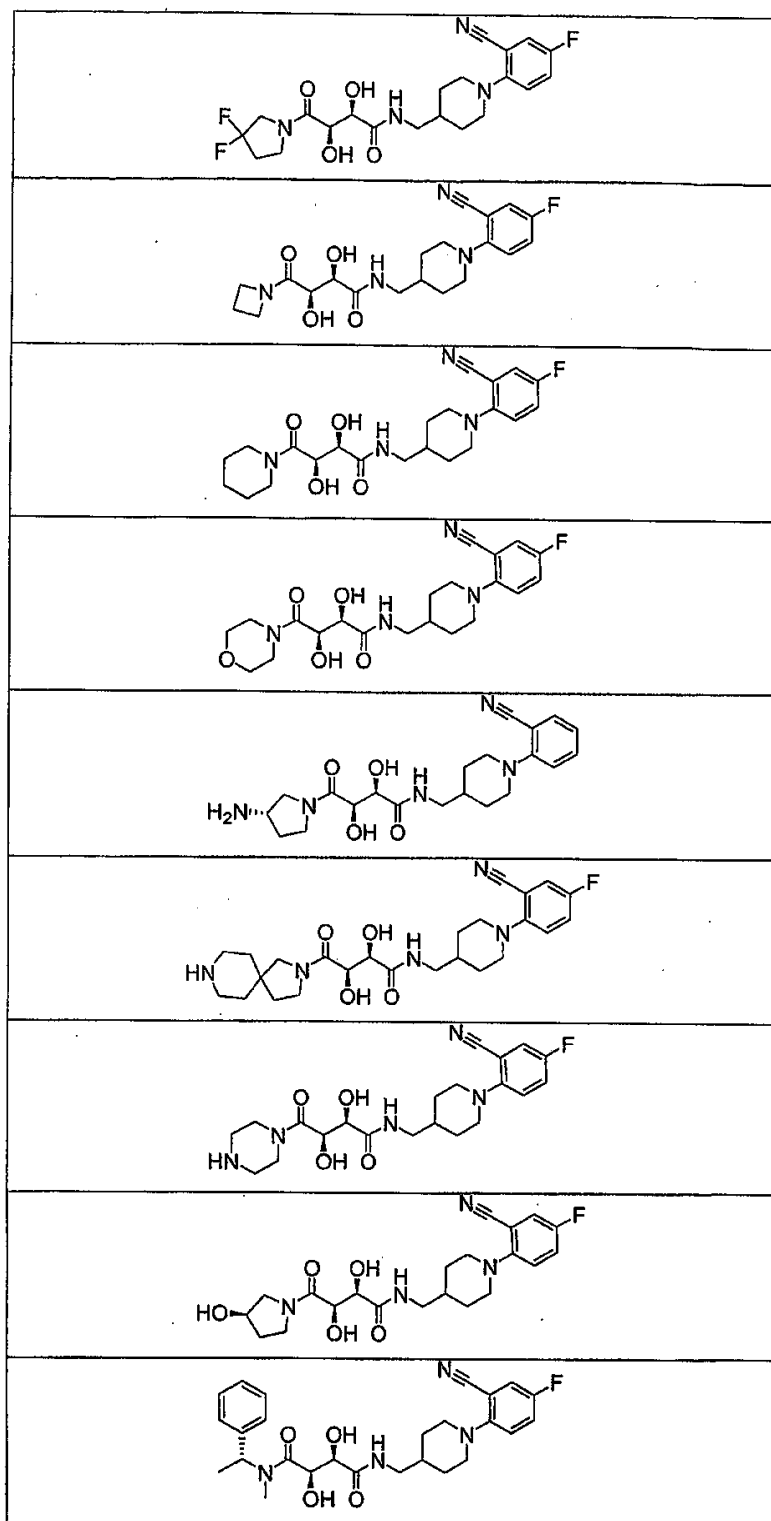


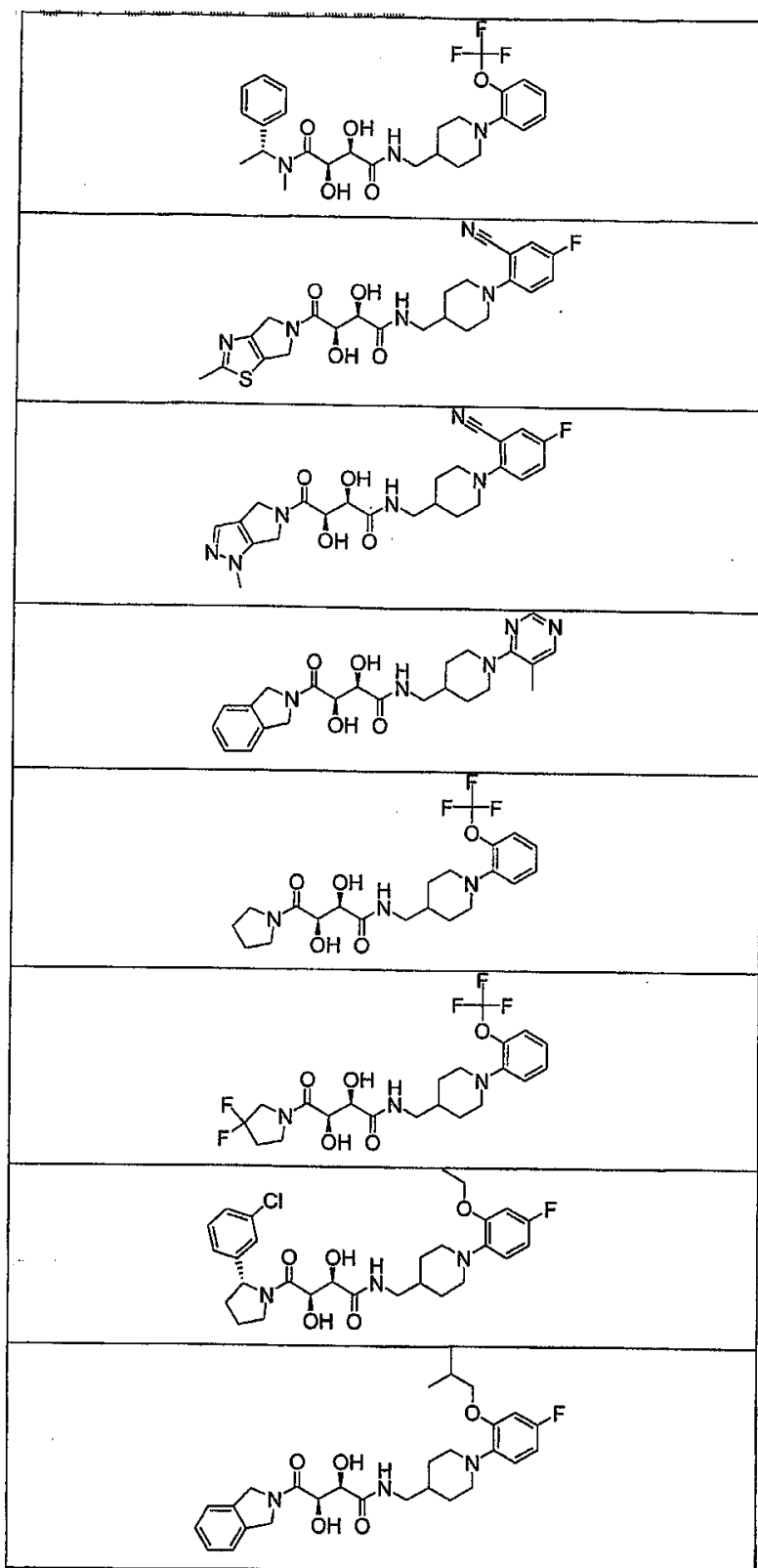


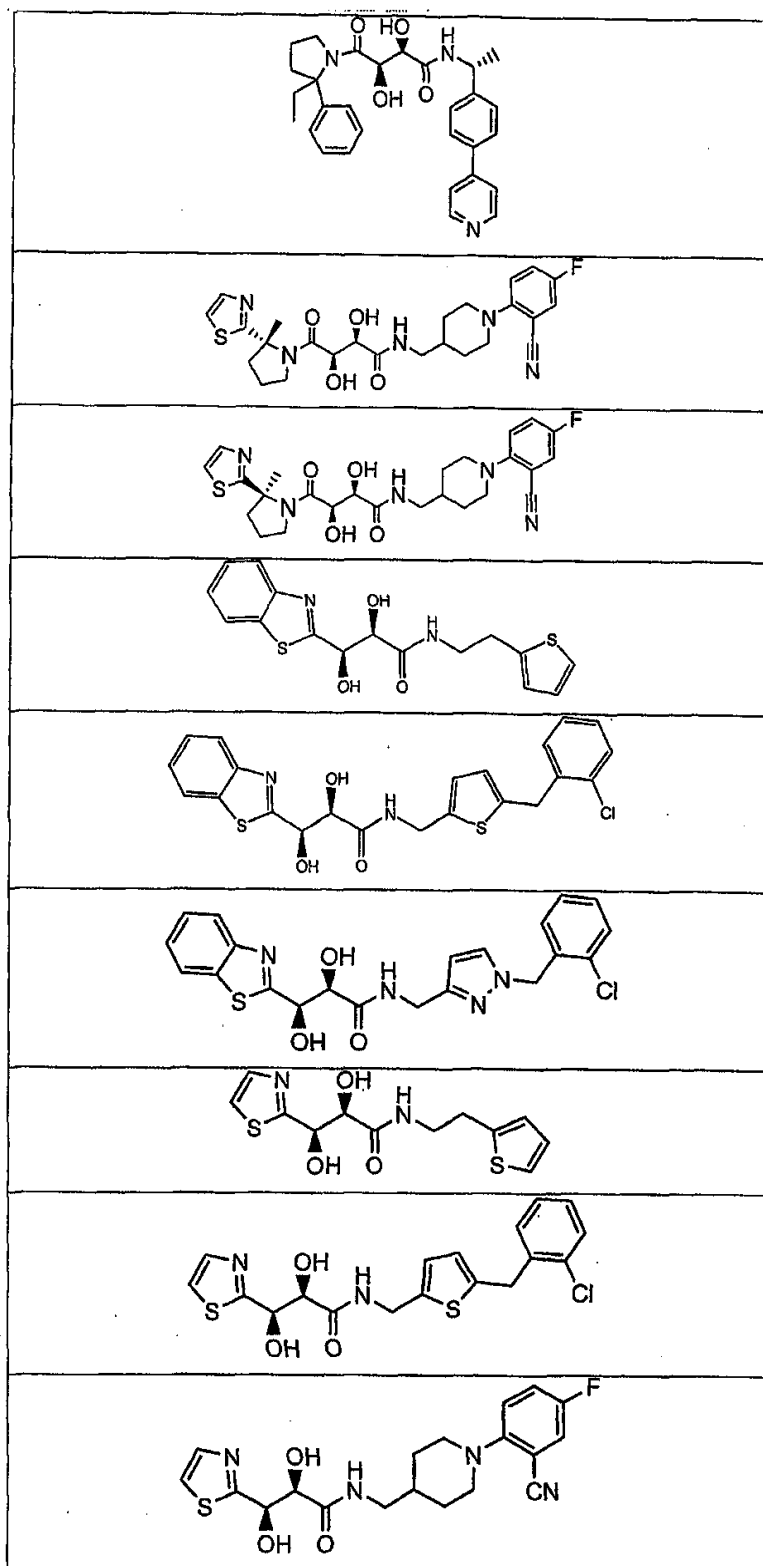


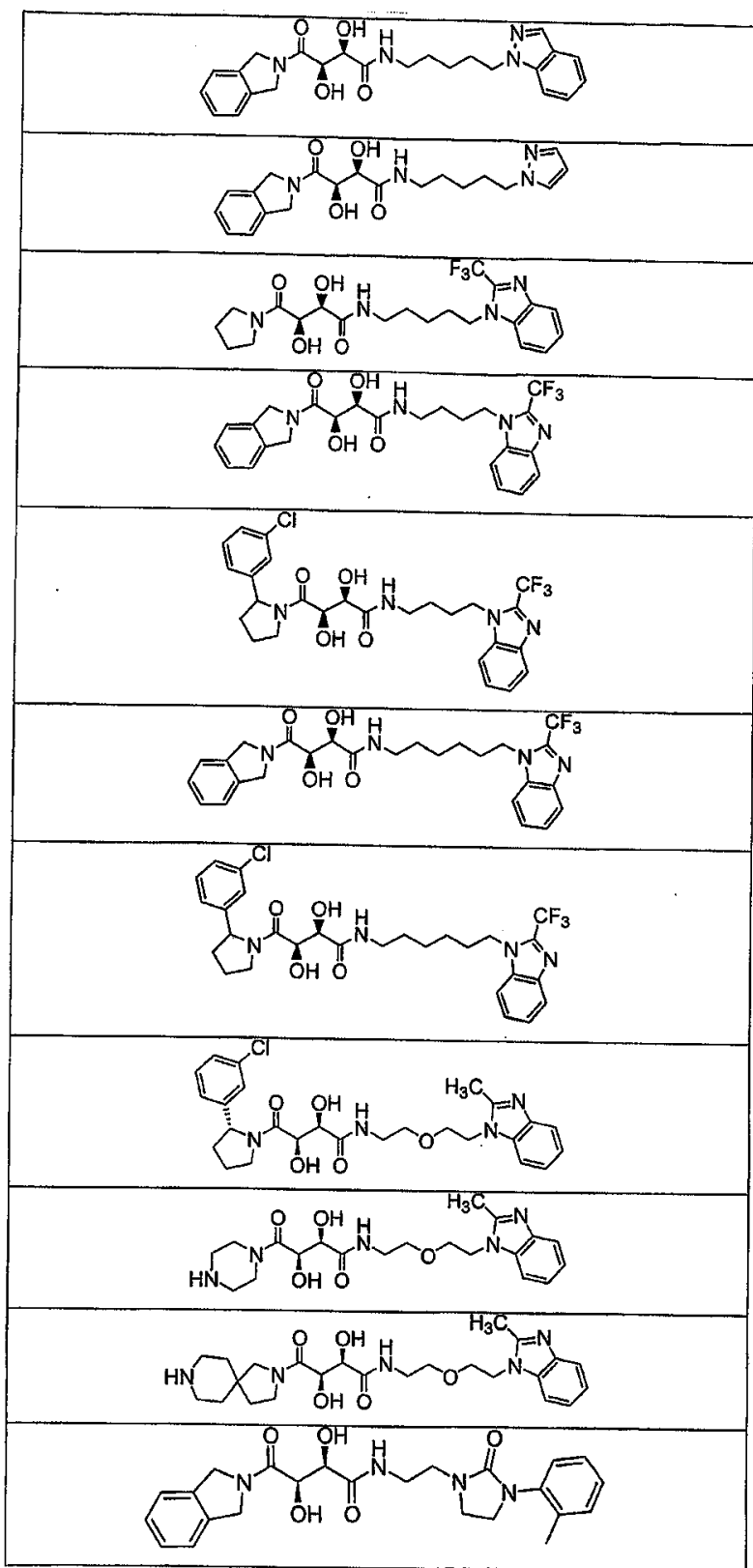
<357>

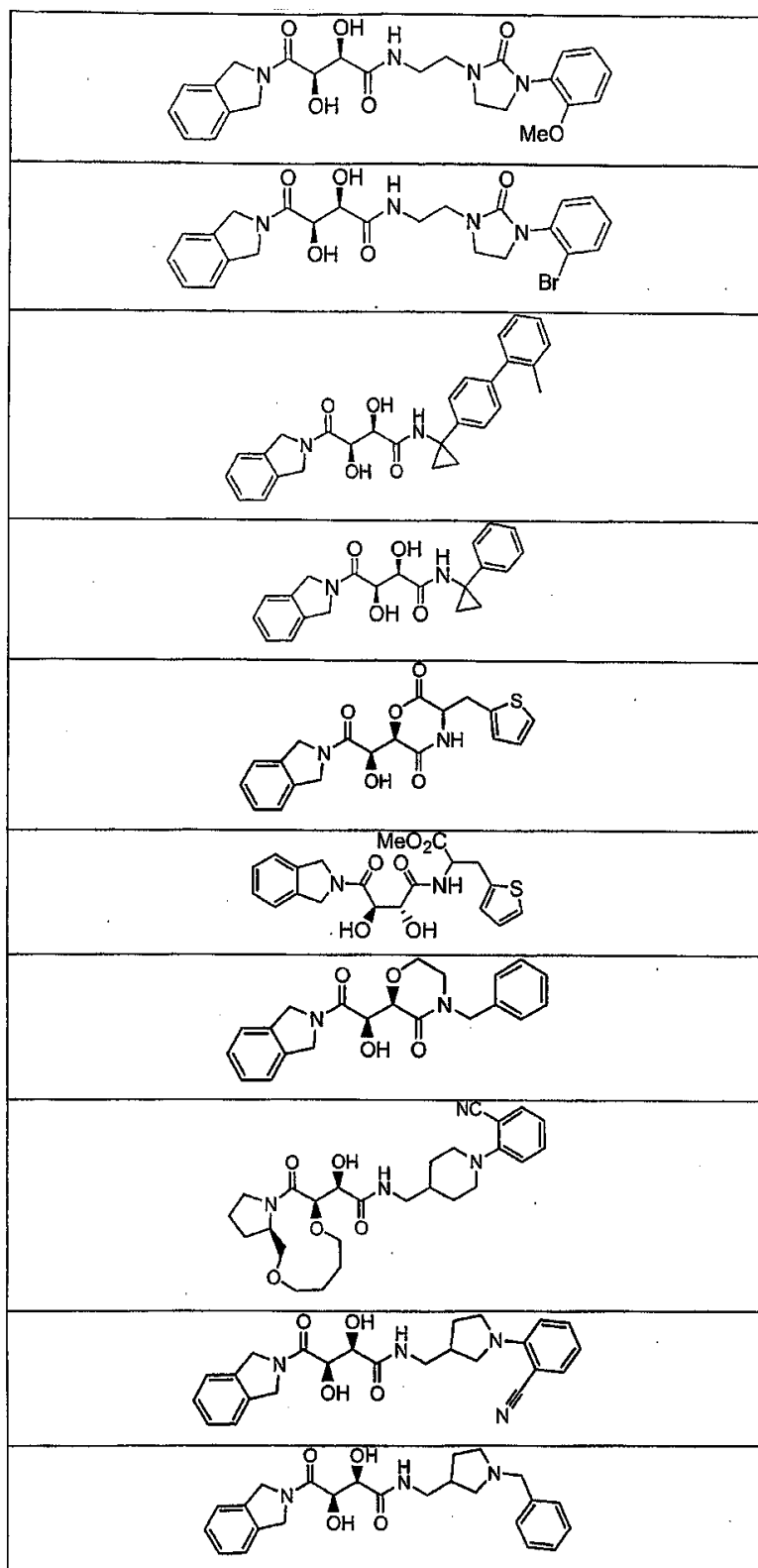


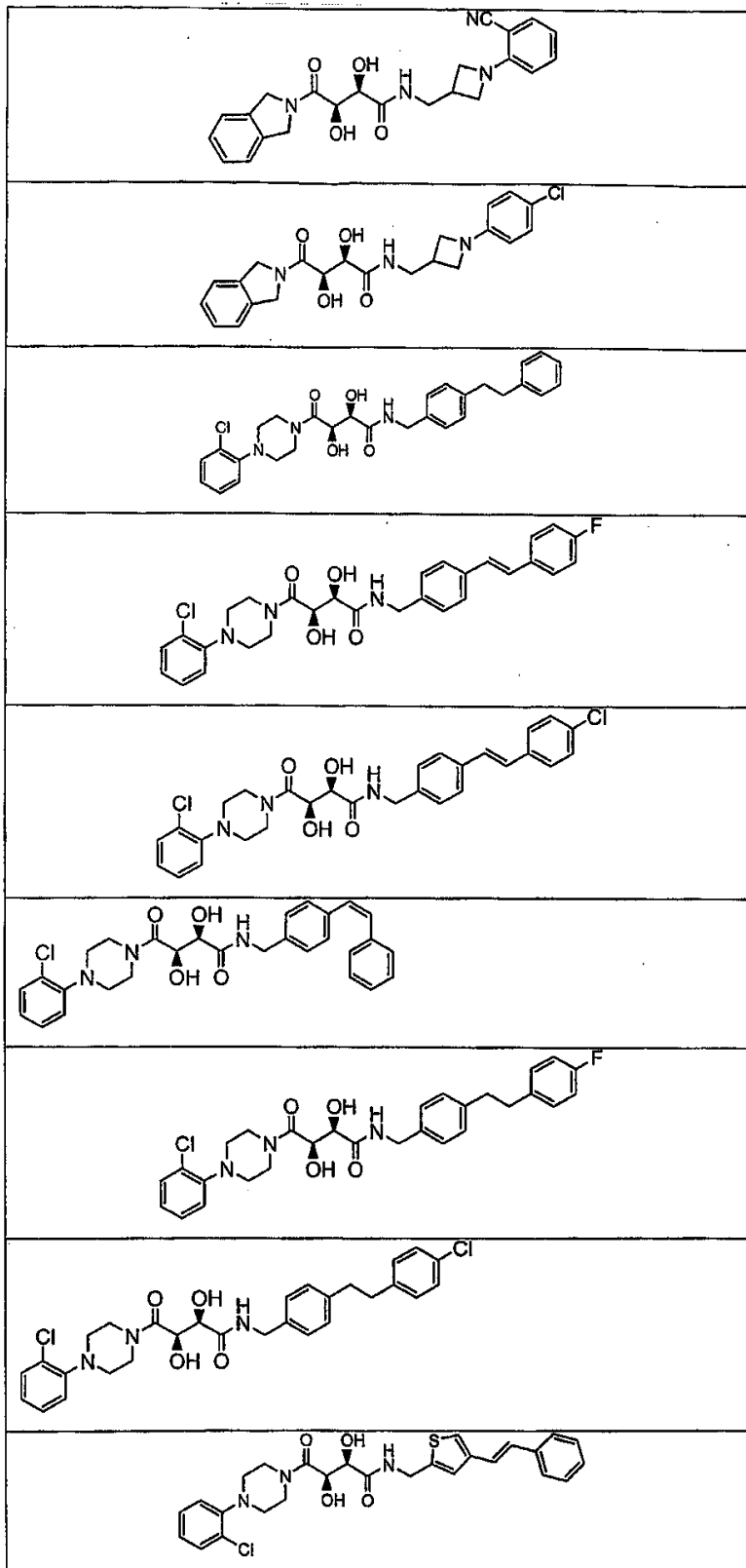


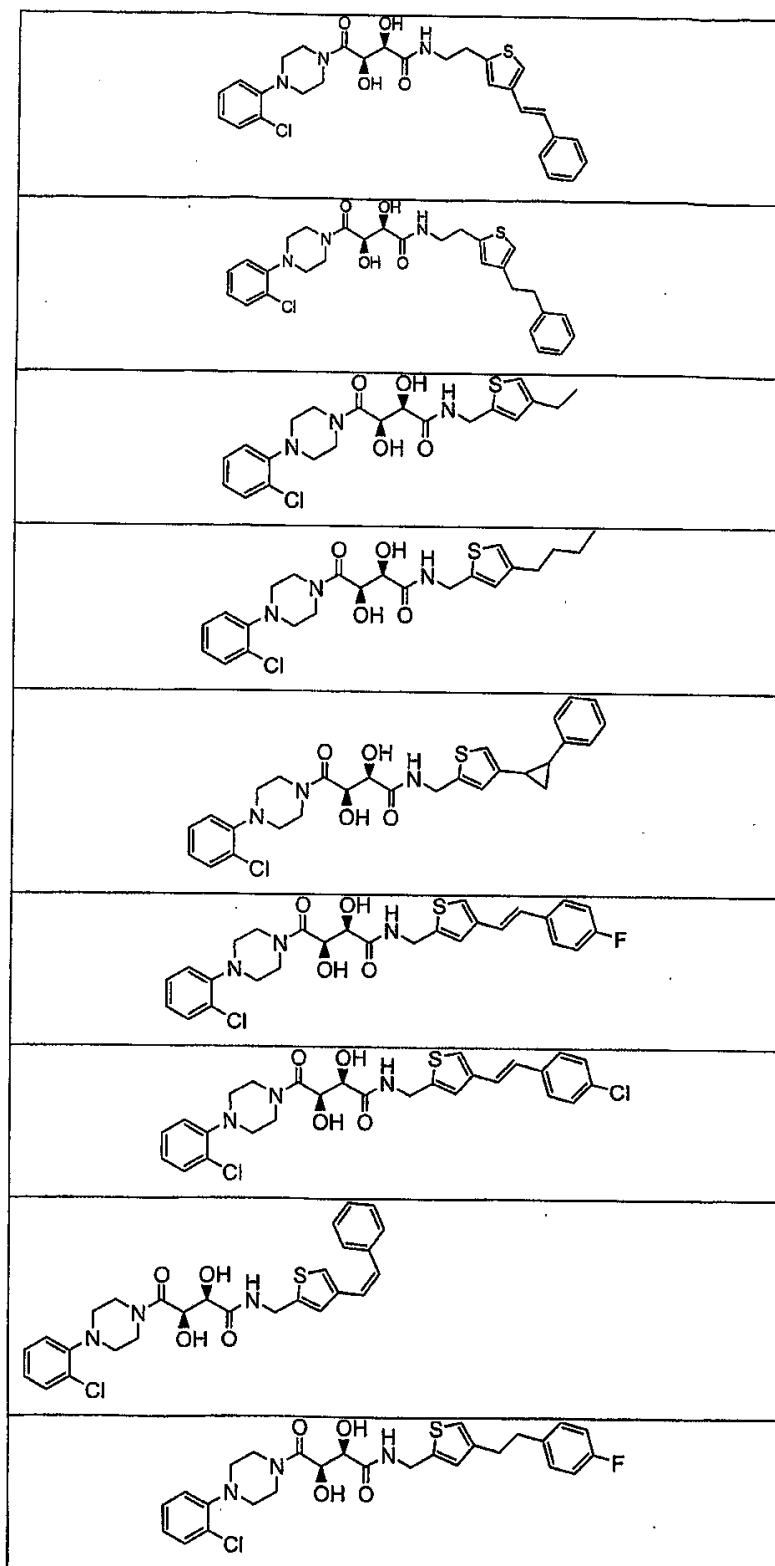


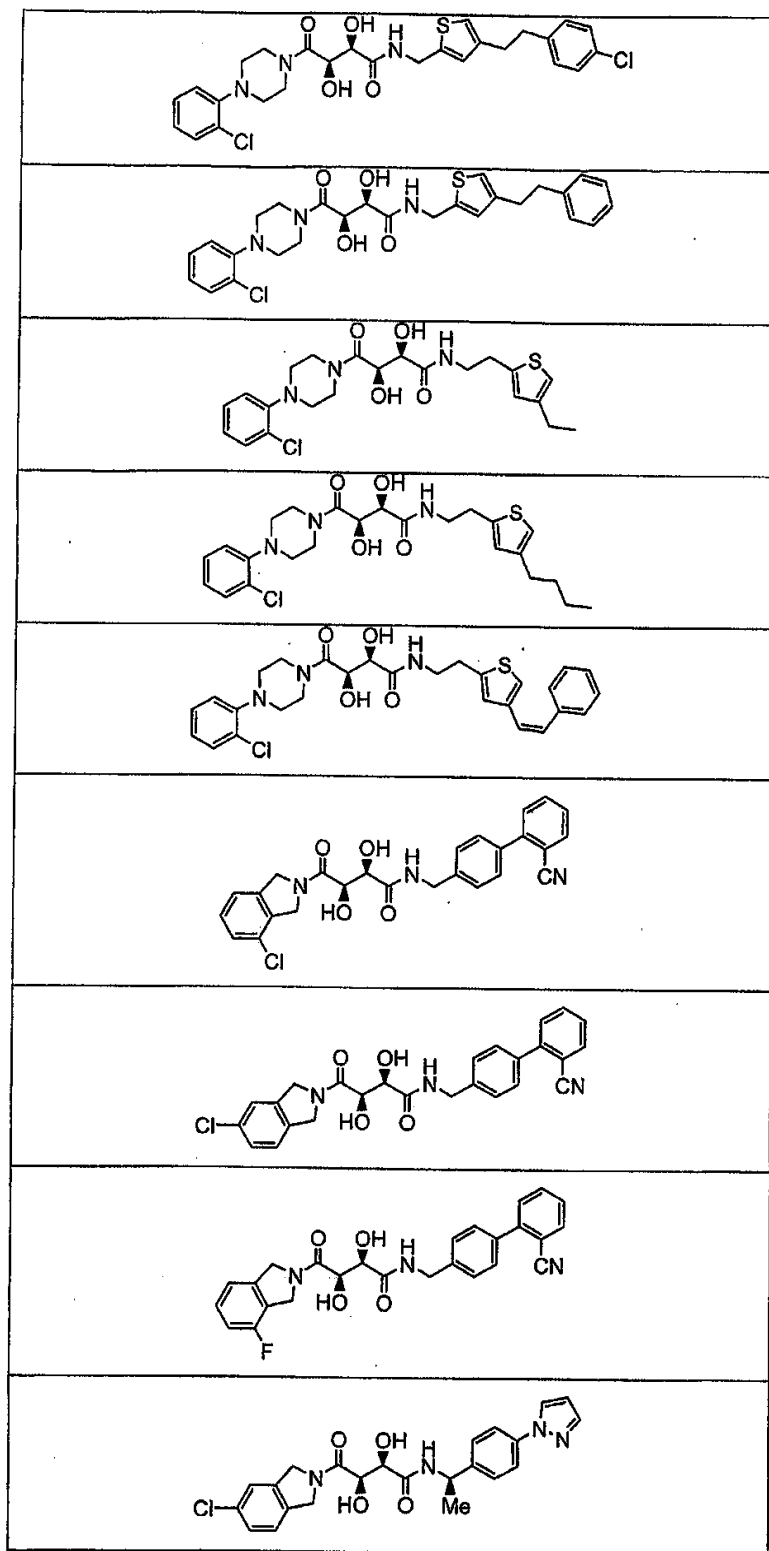


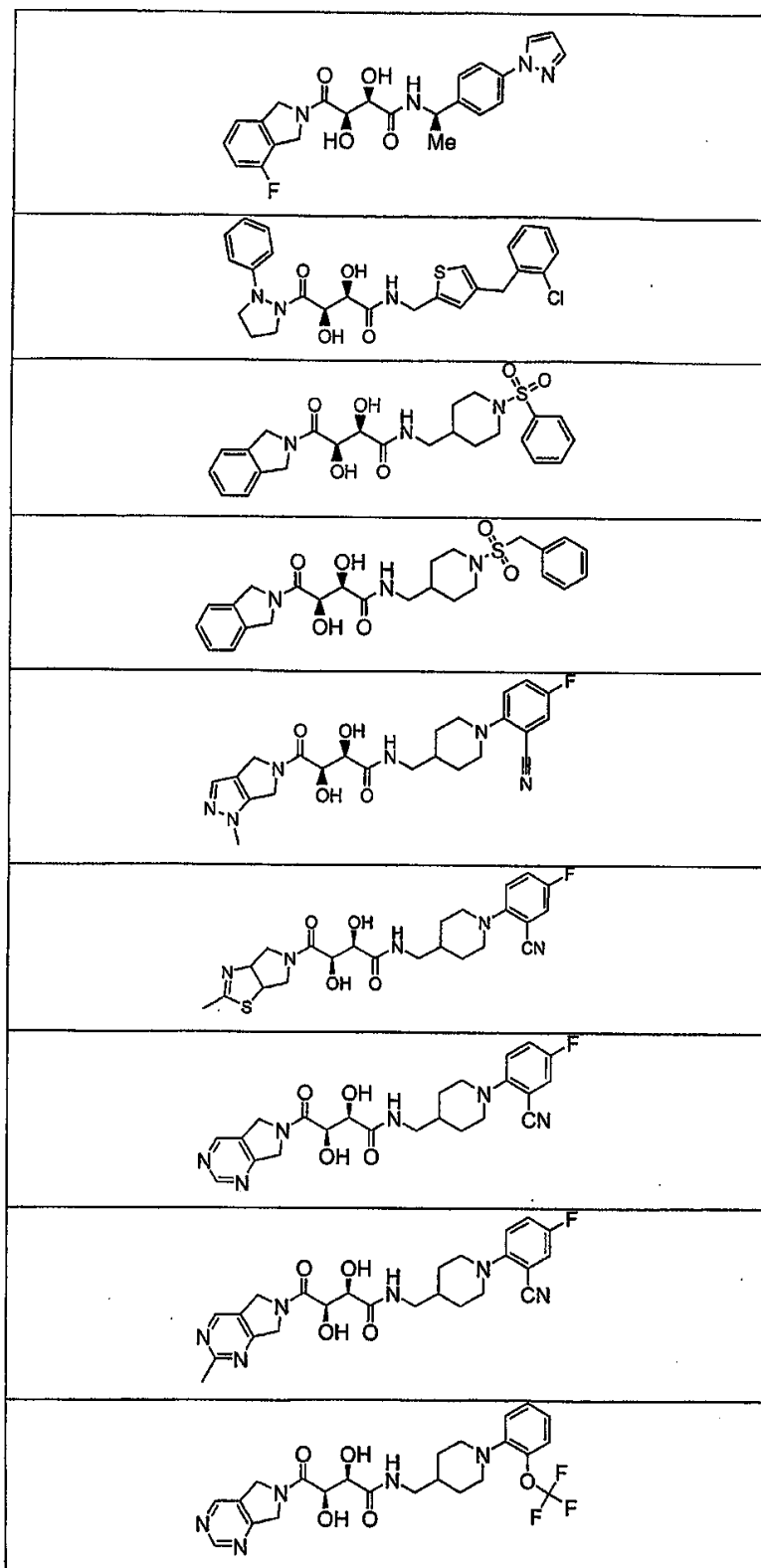


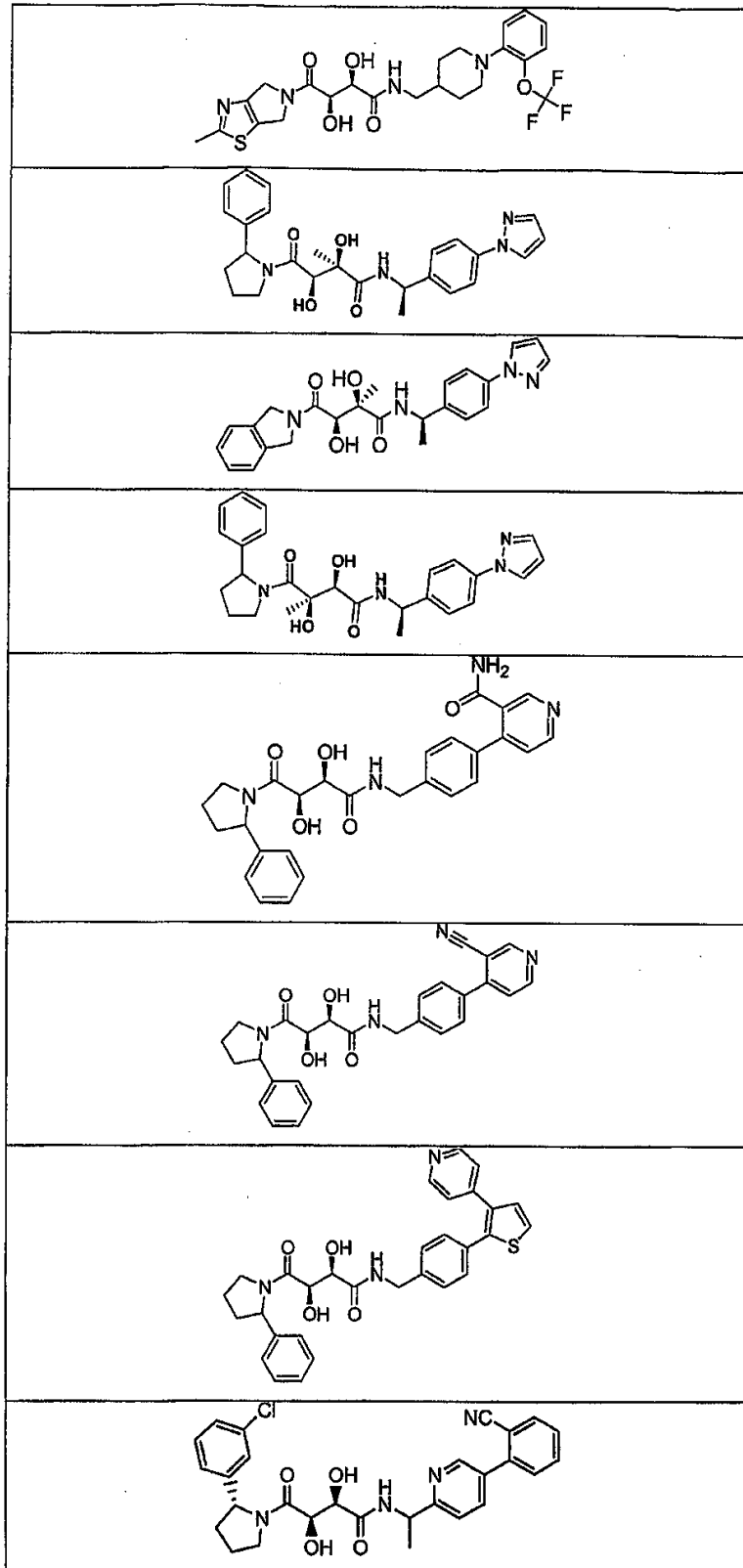


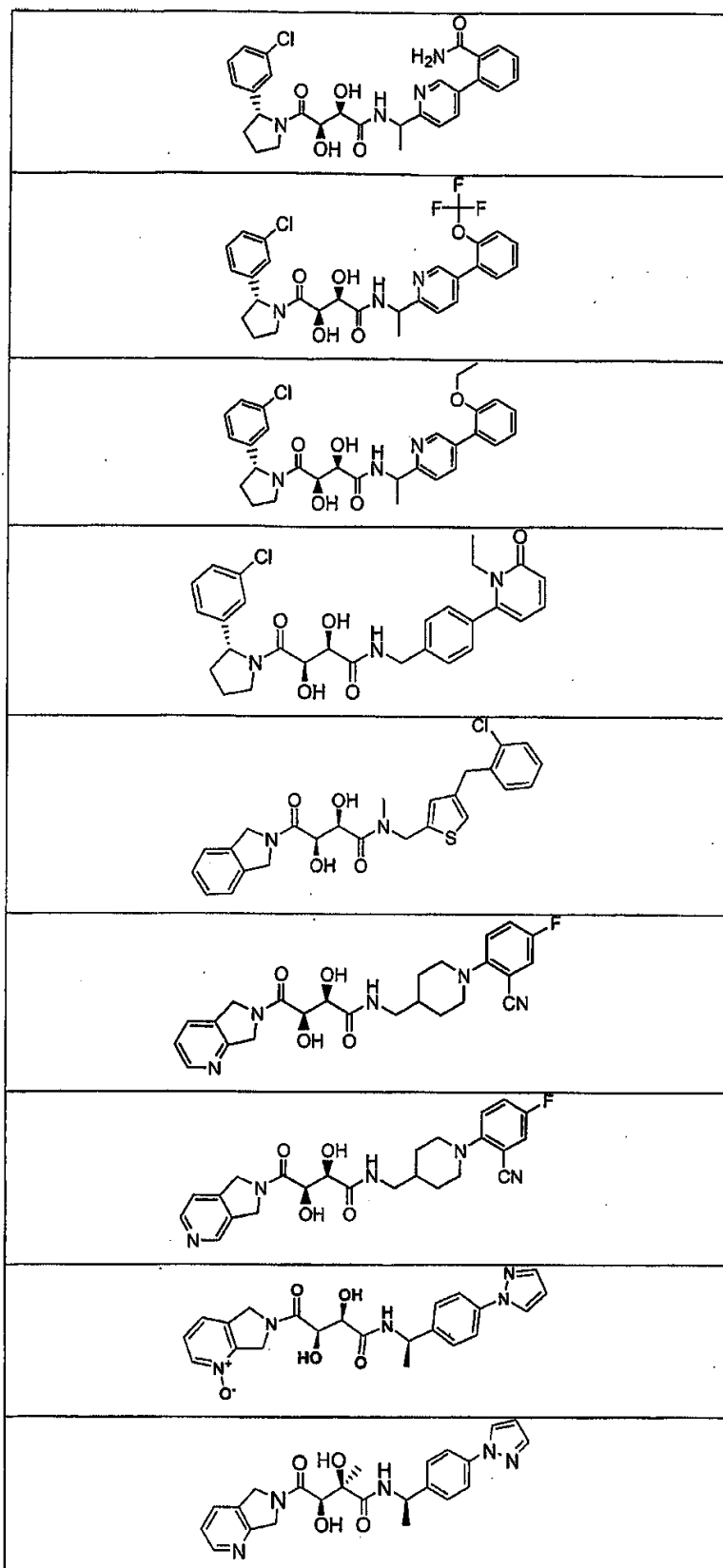


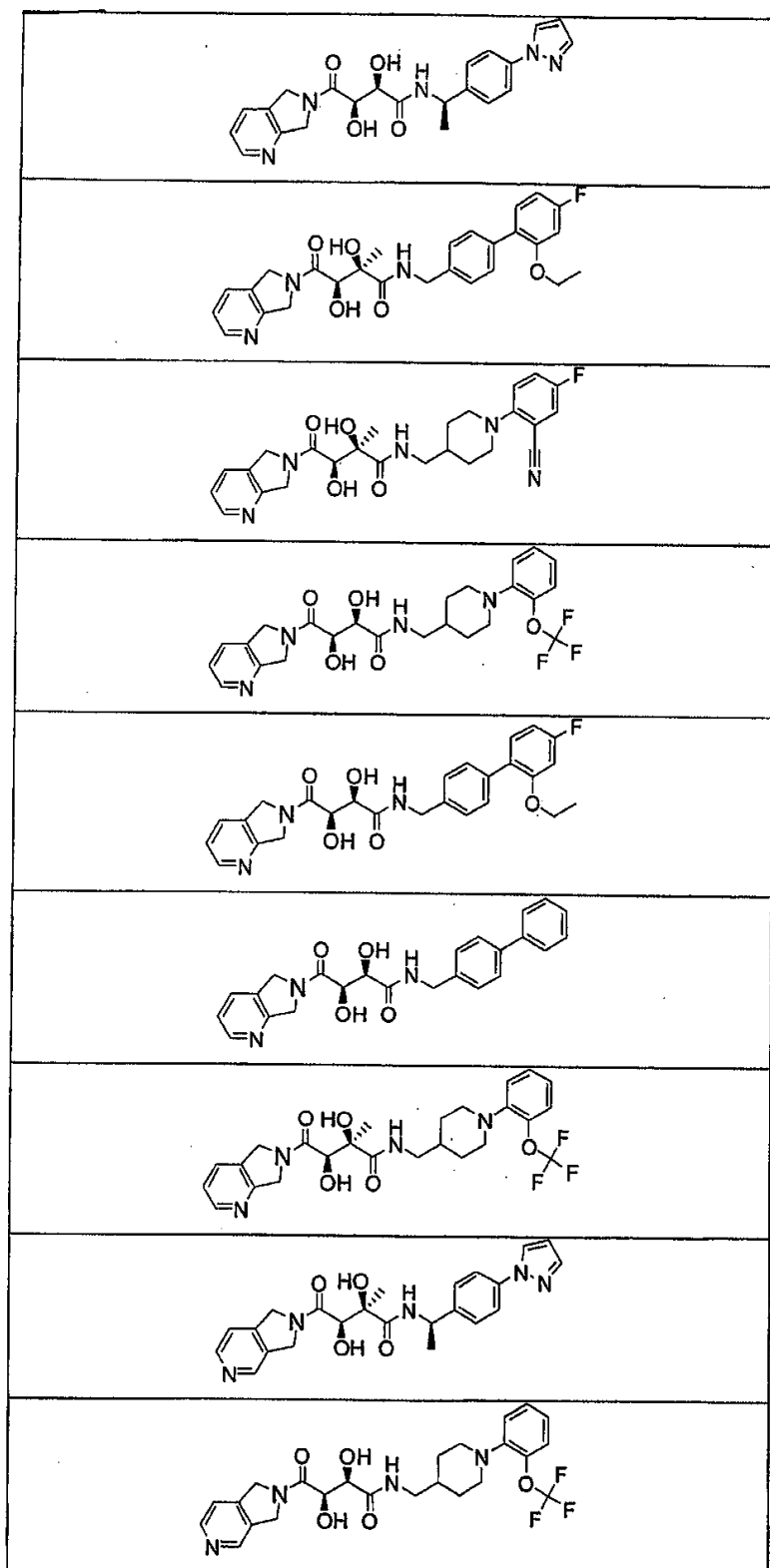




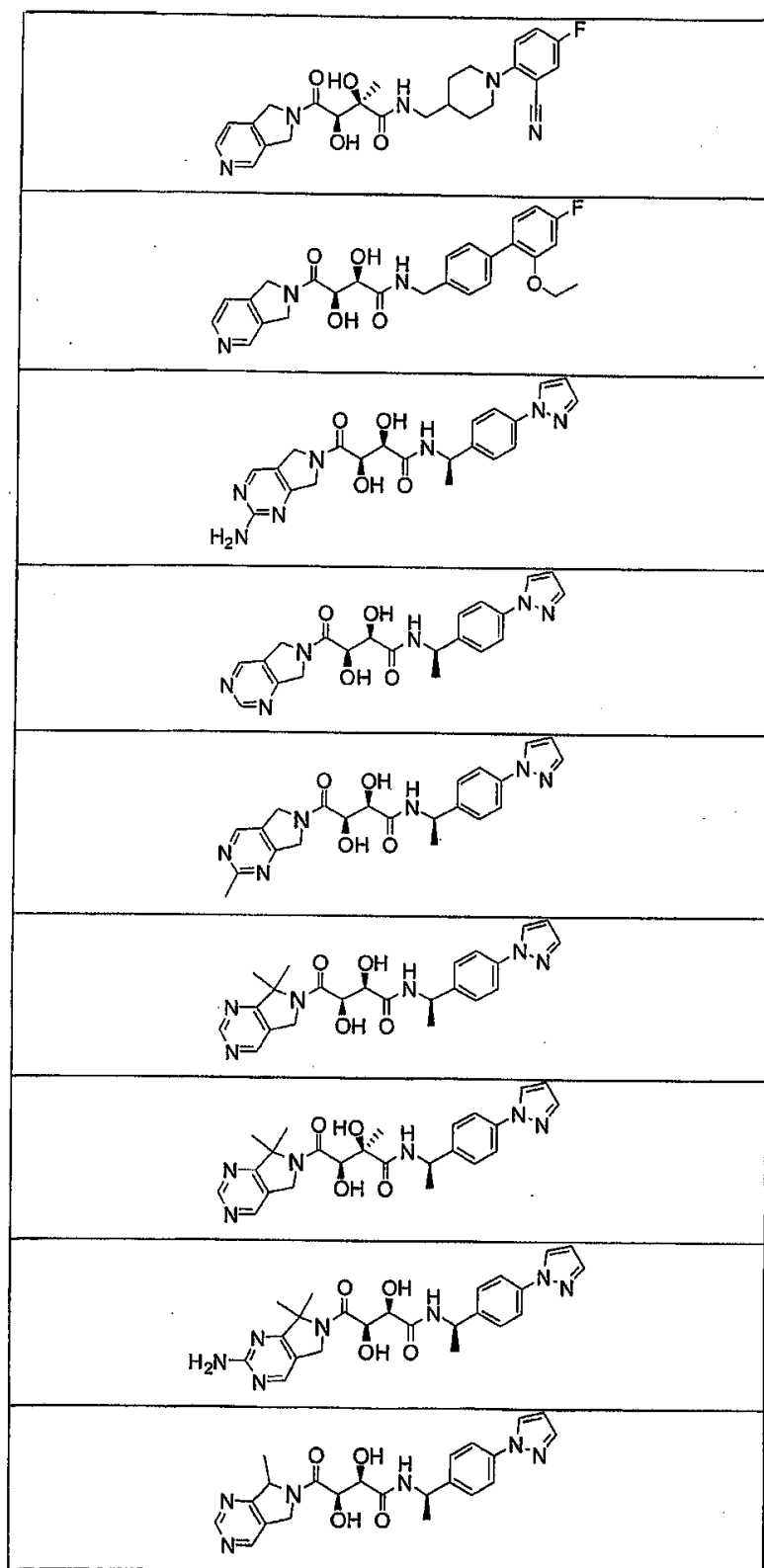


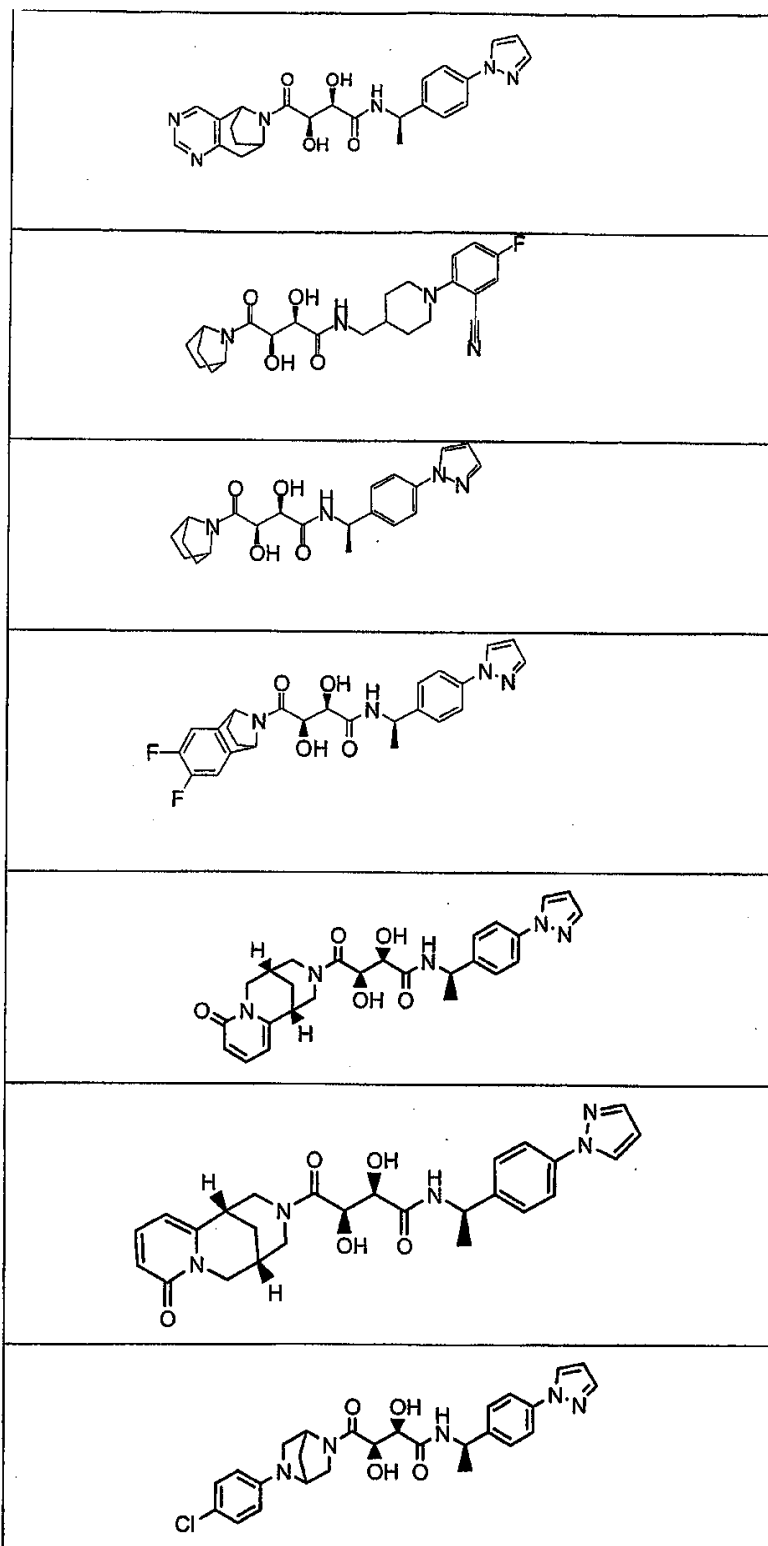


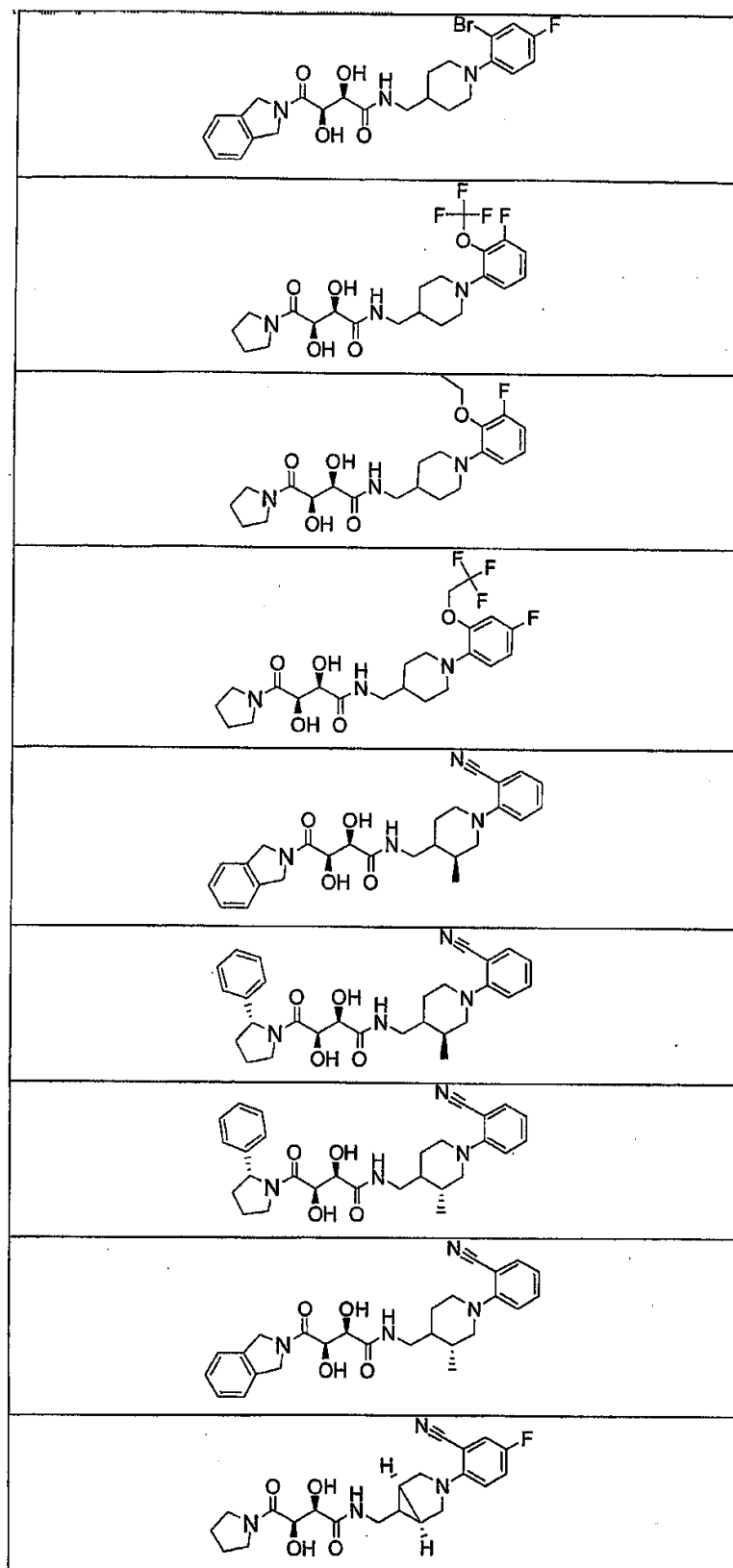




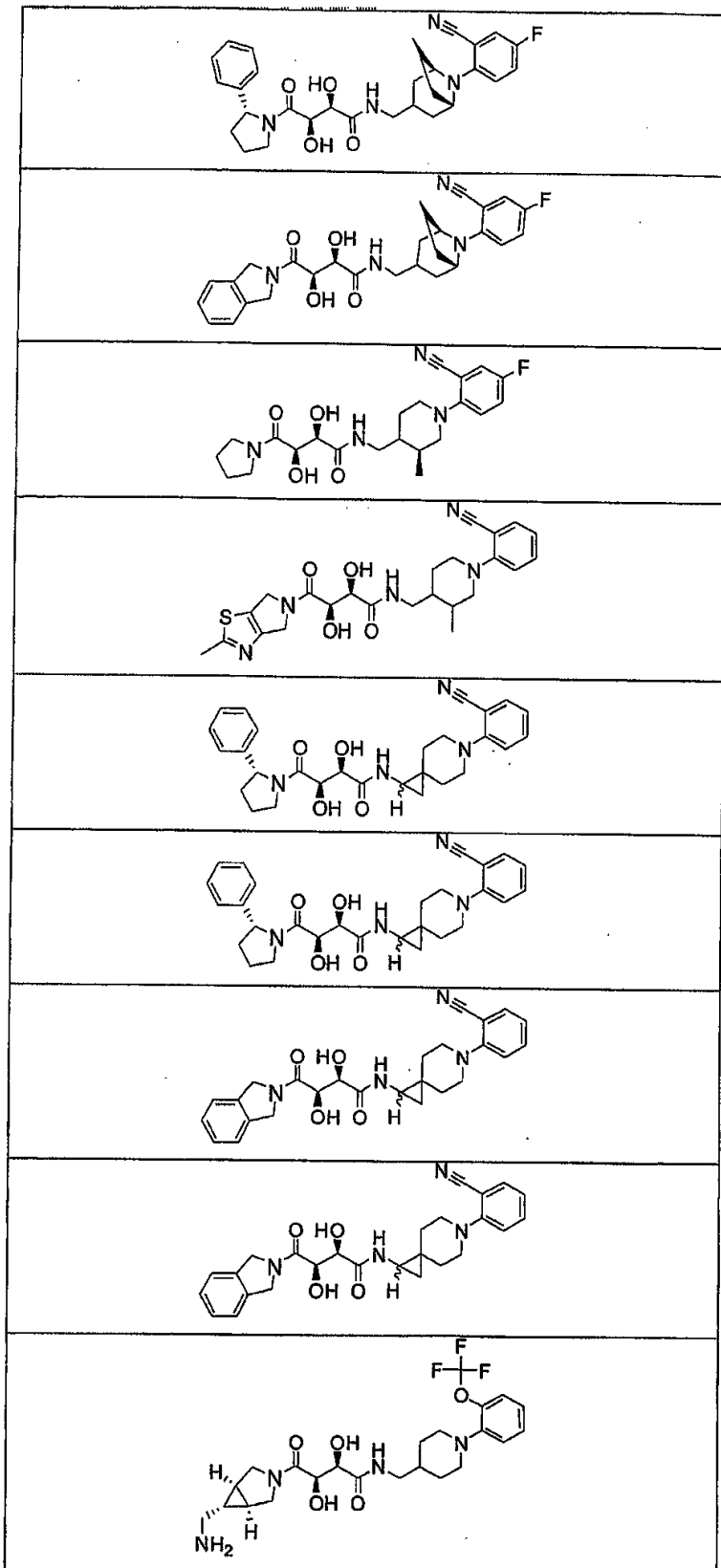
<371>



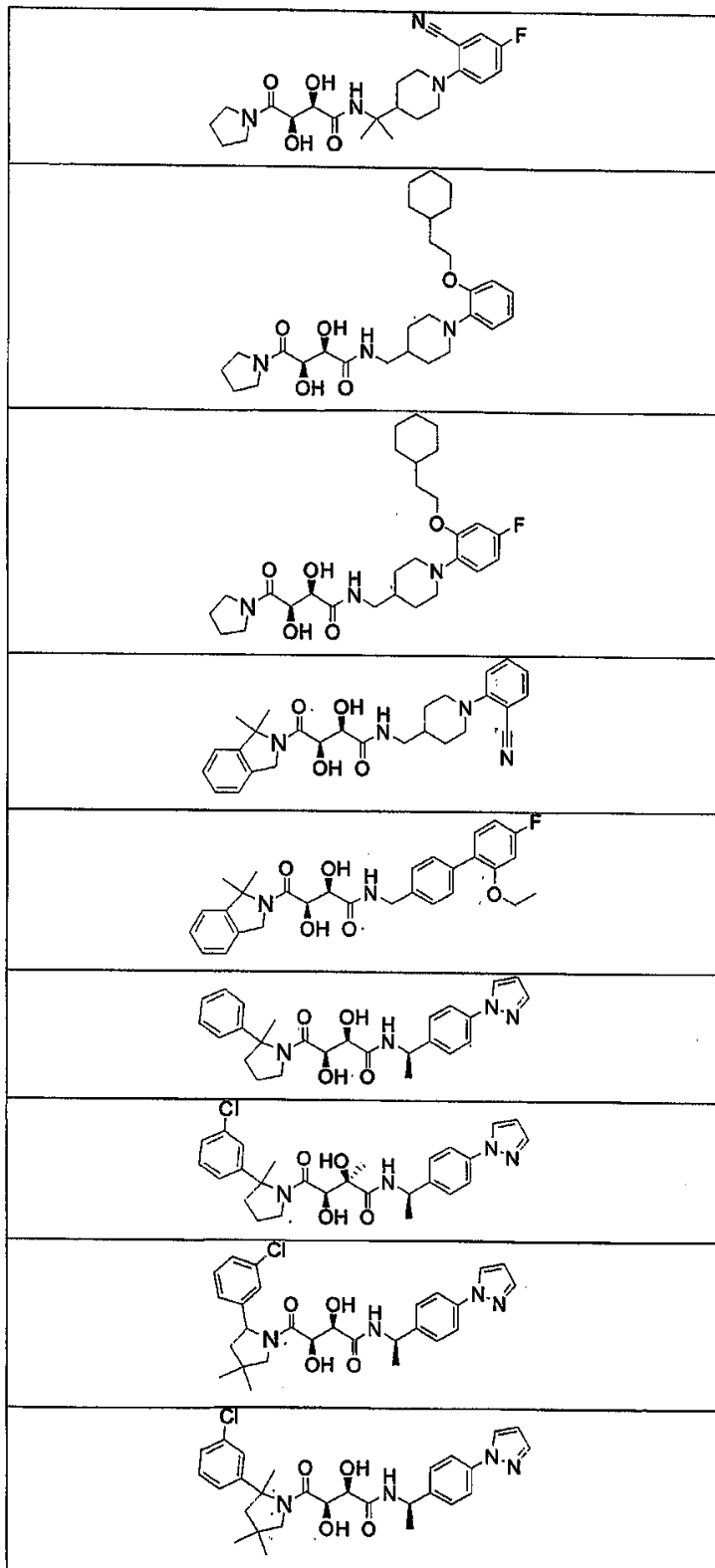


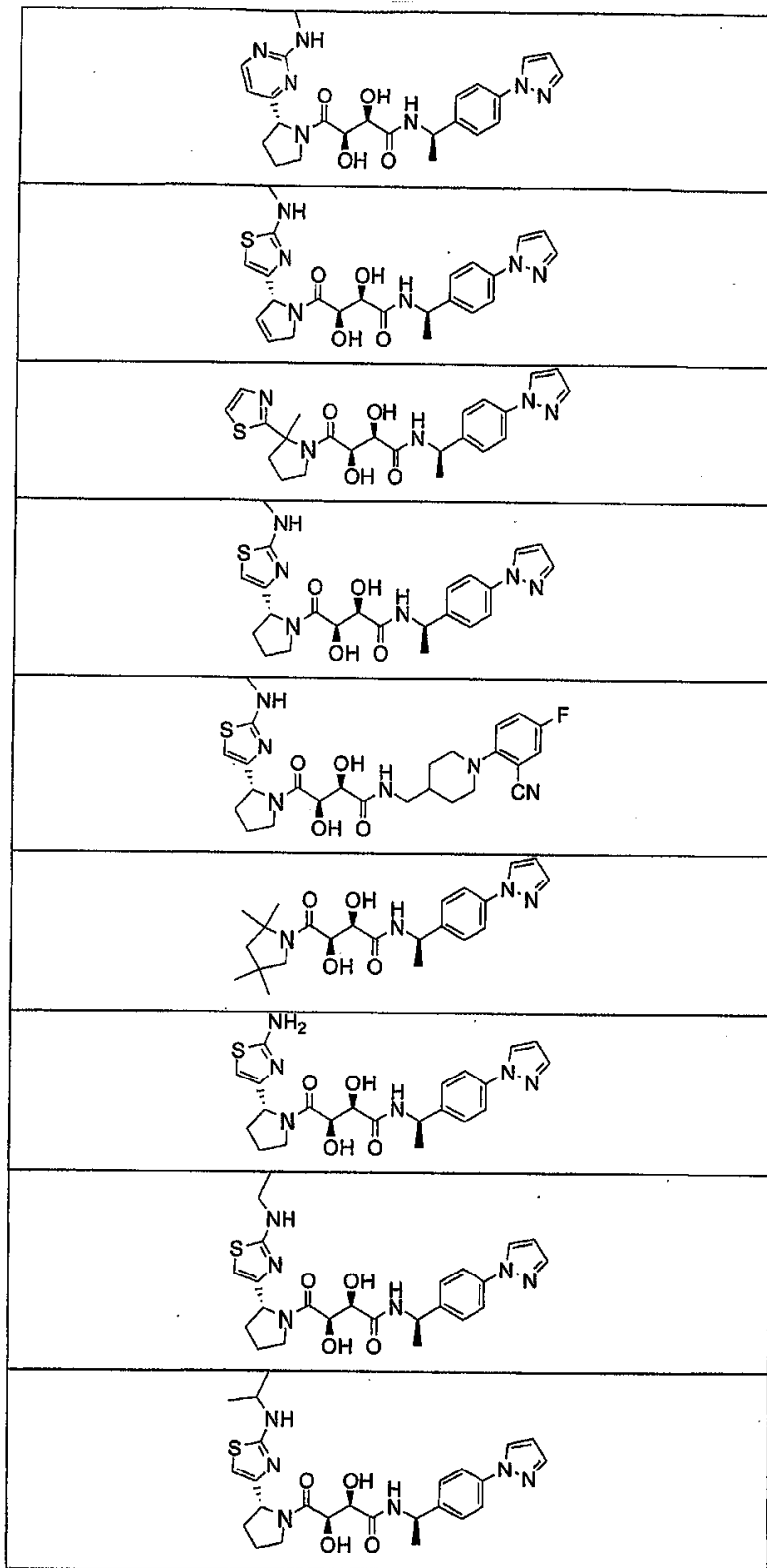


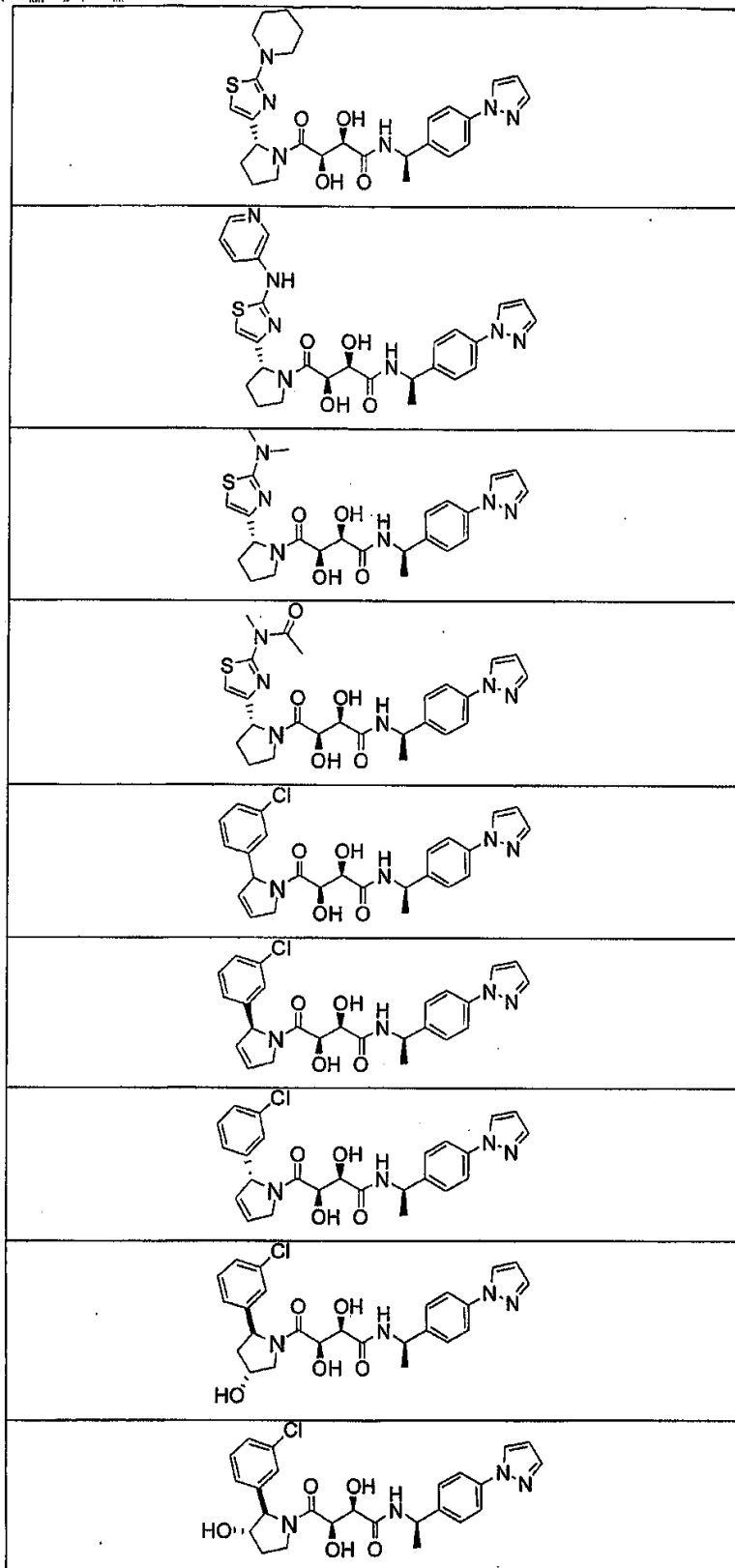
<376>

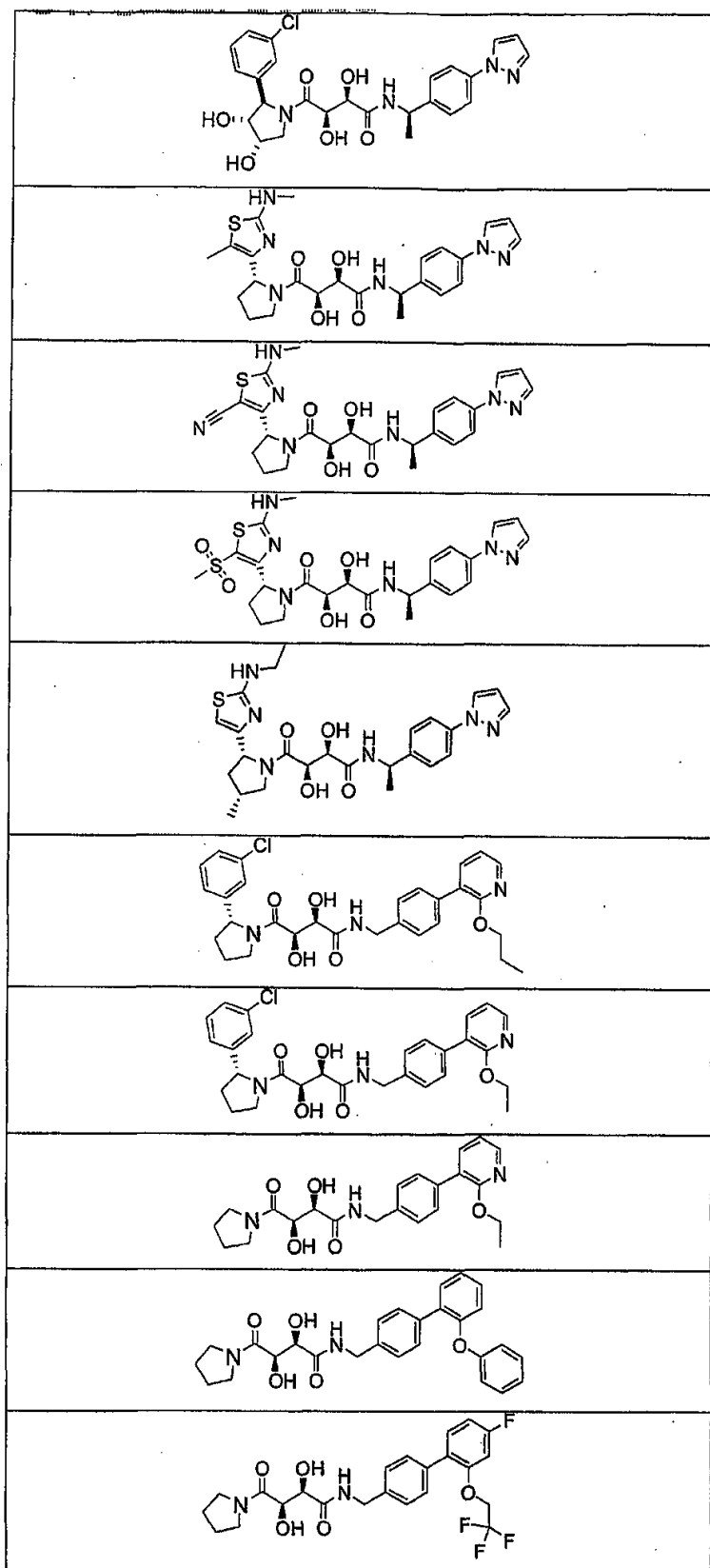


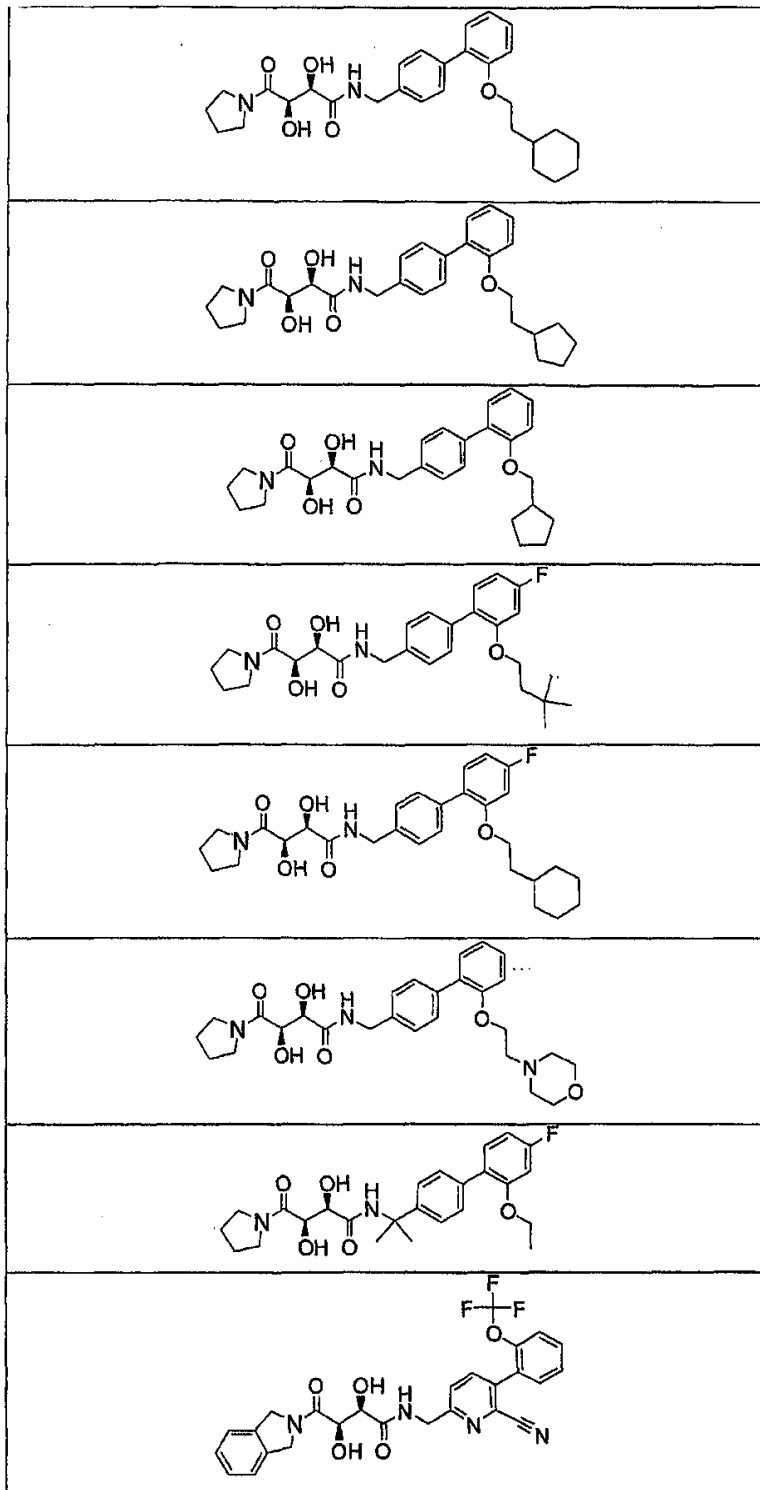
<377>

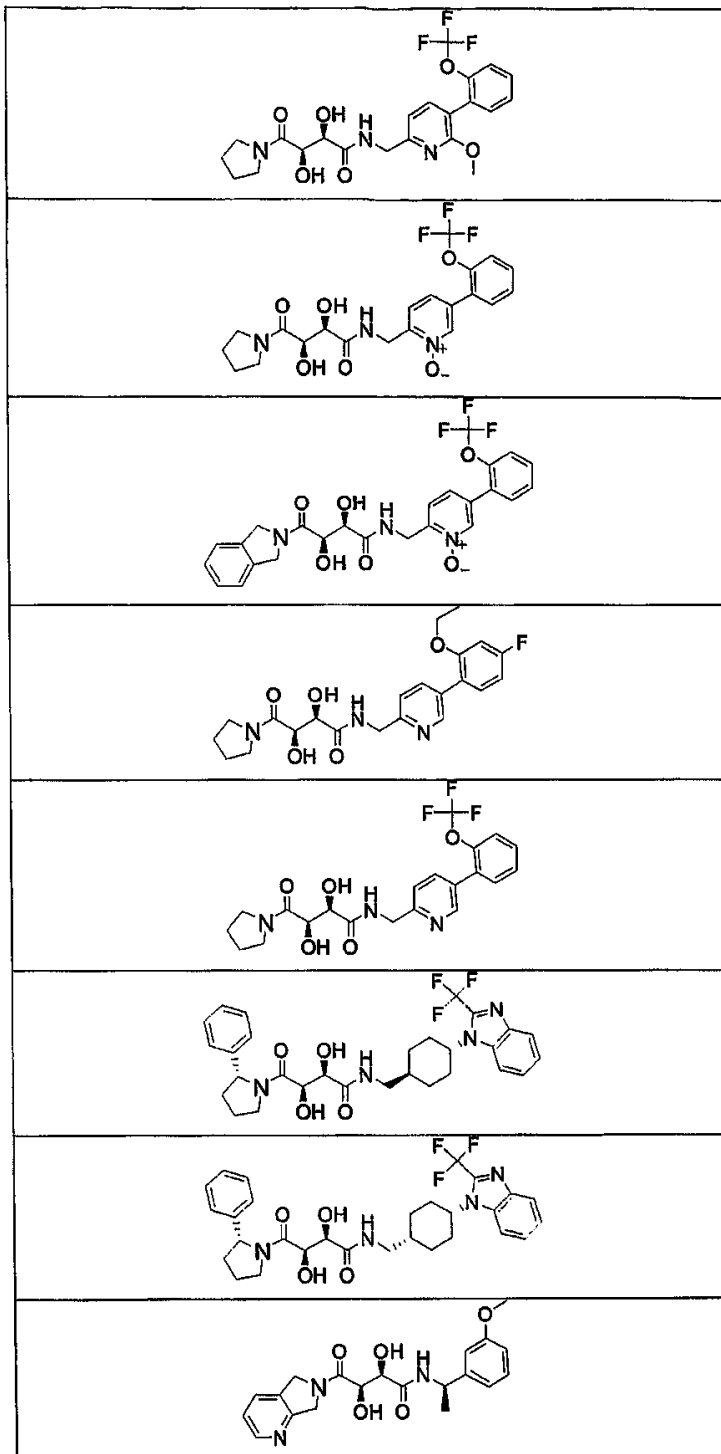


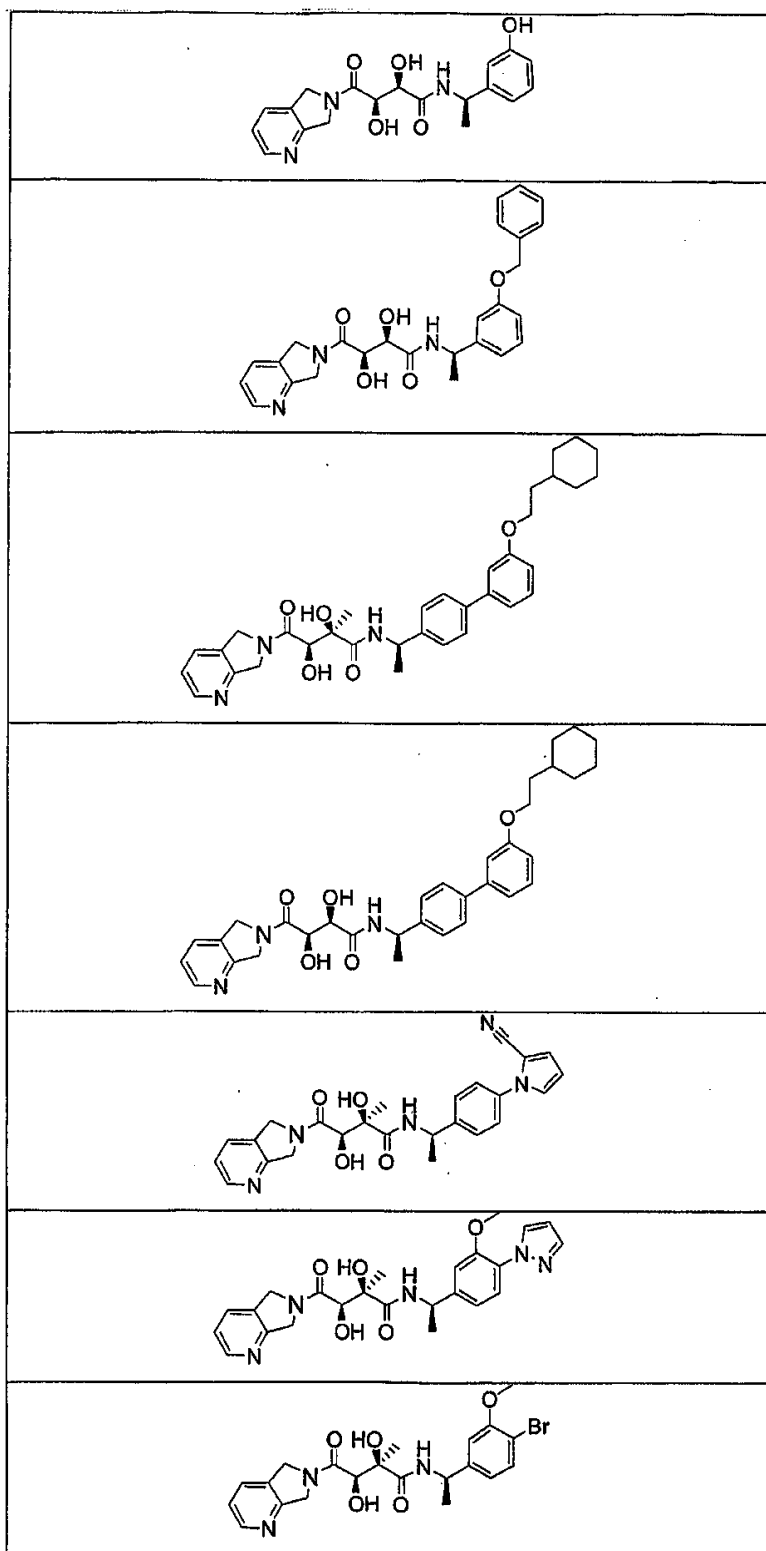


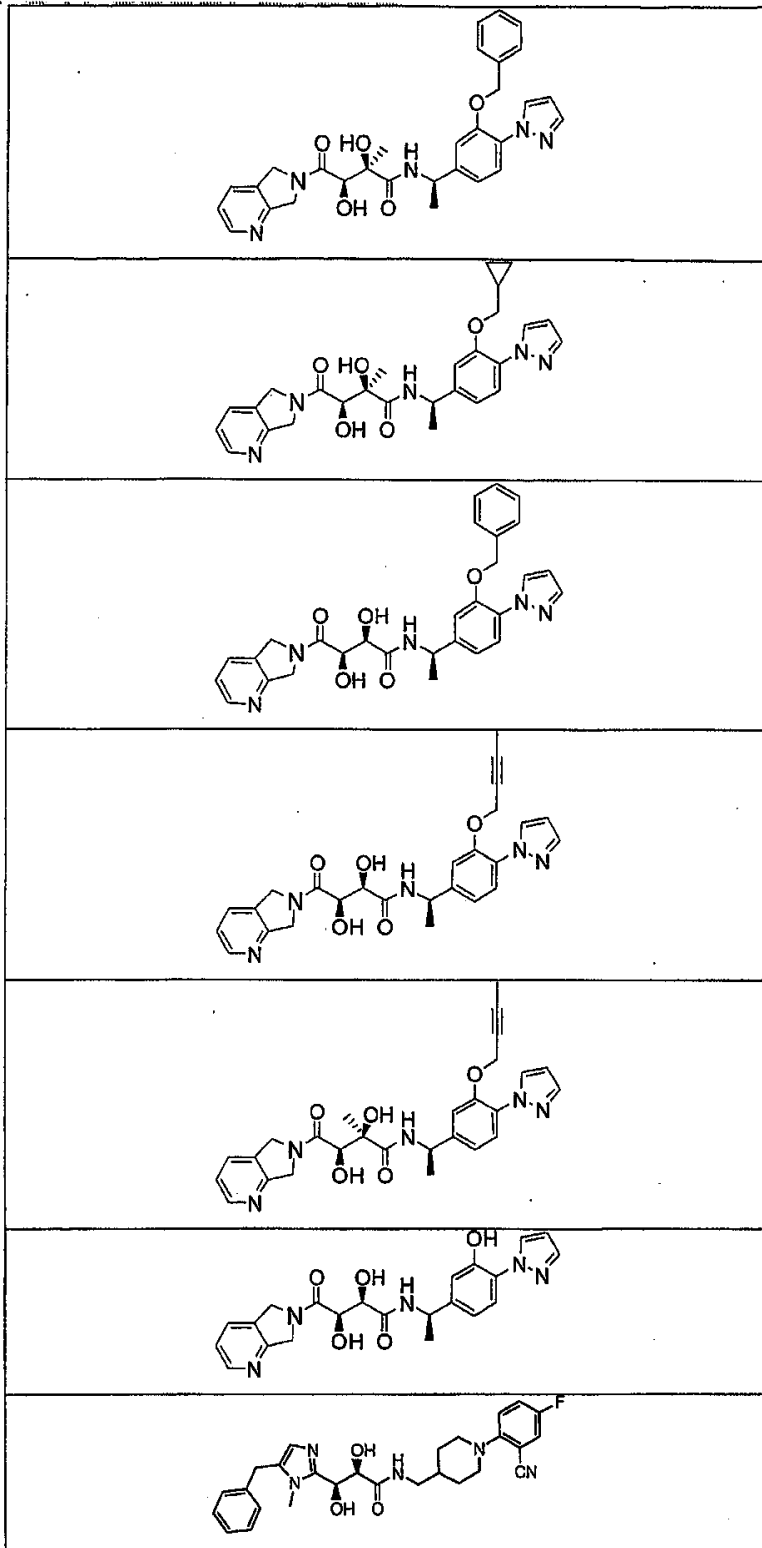


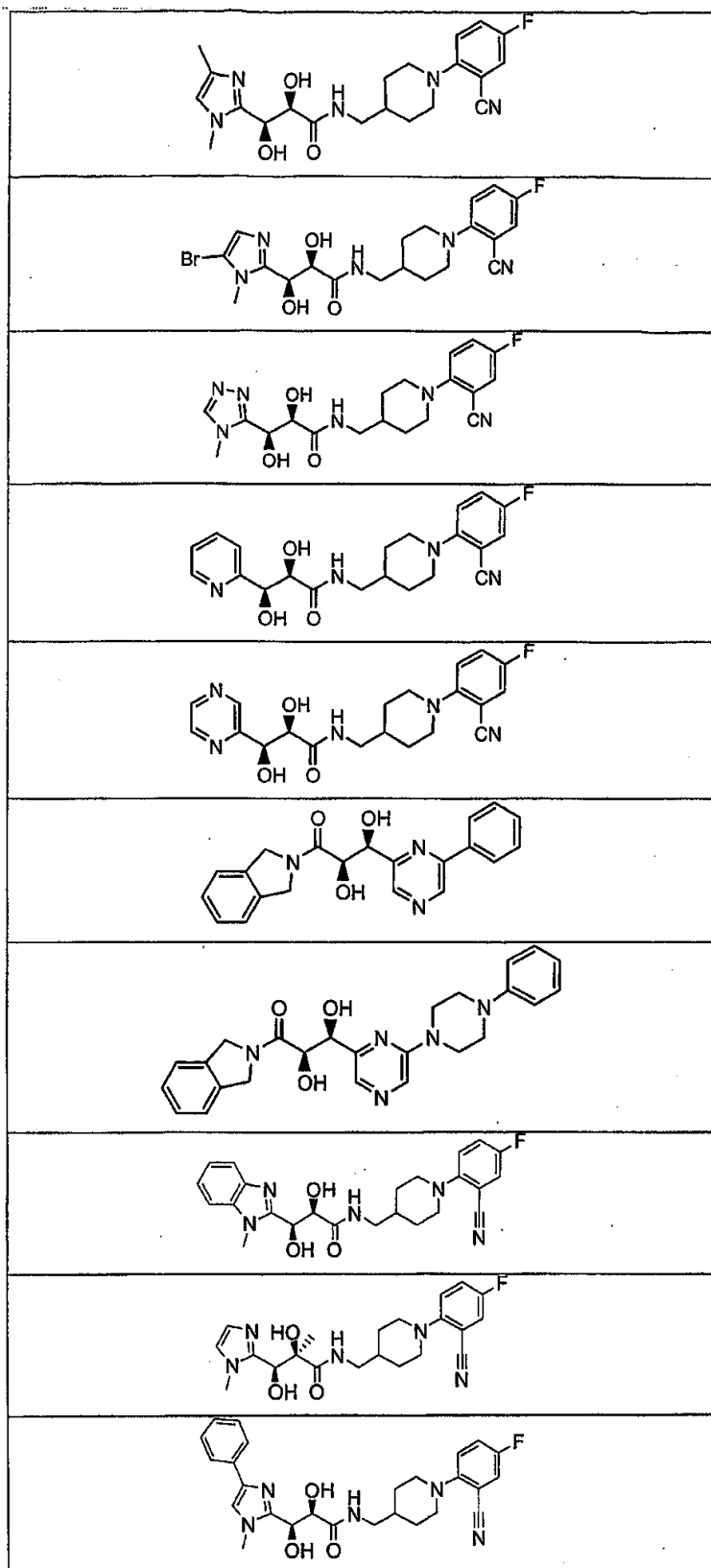


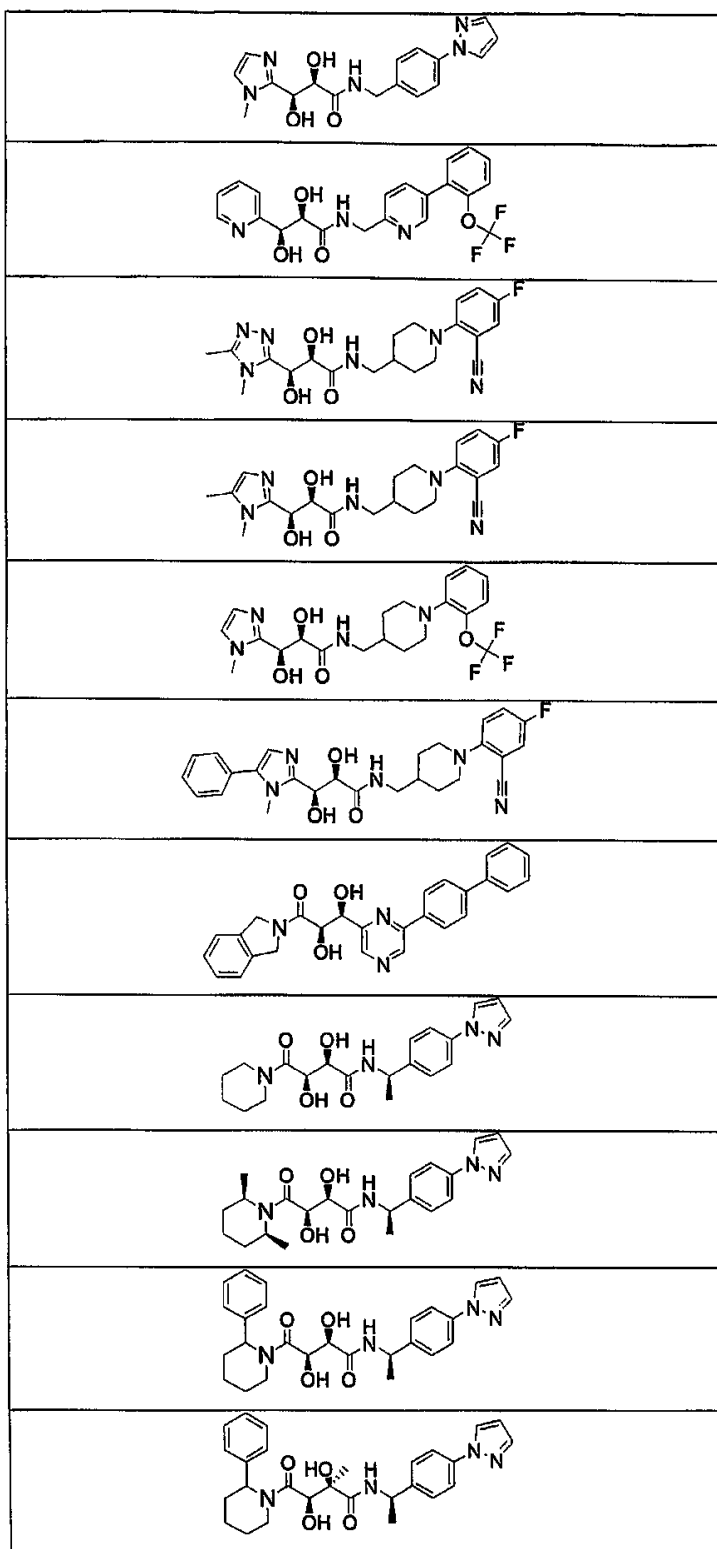


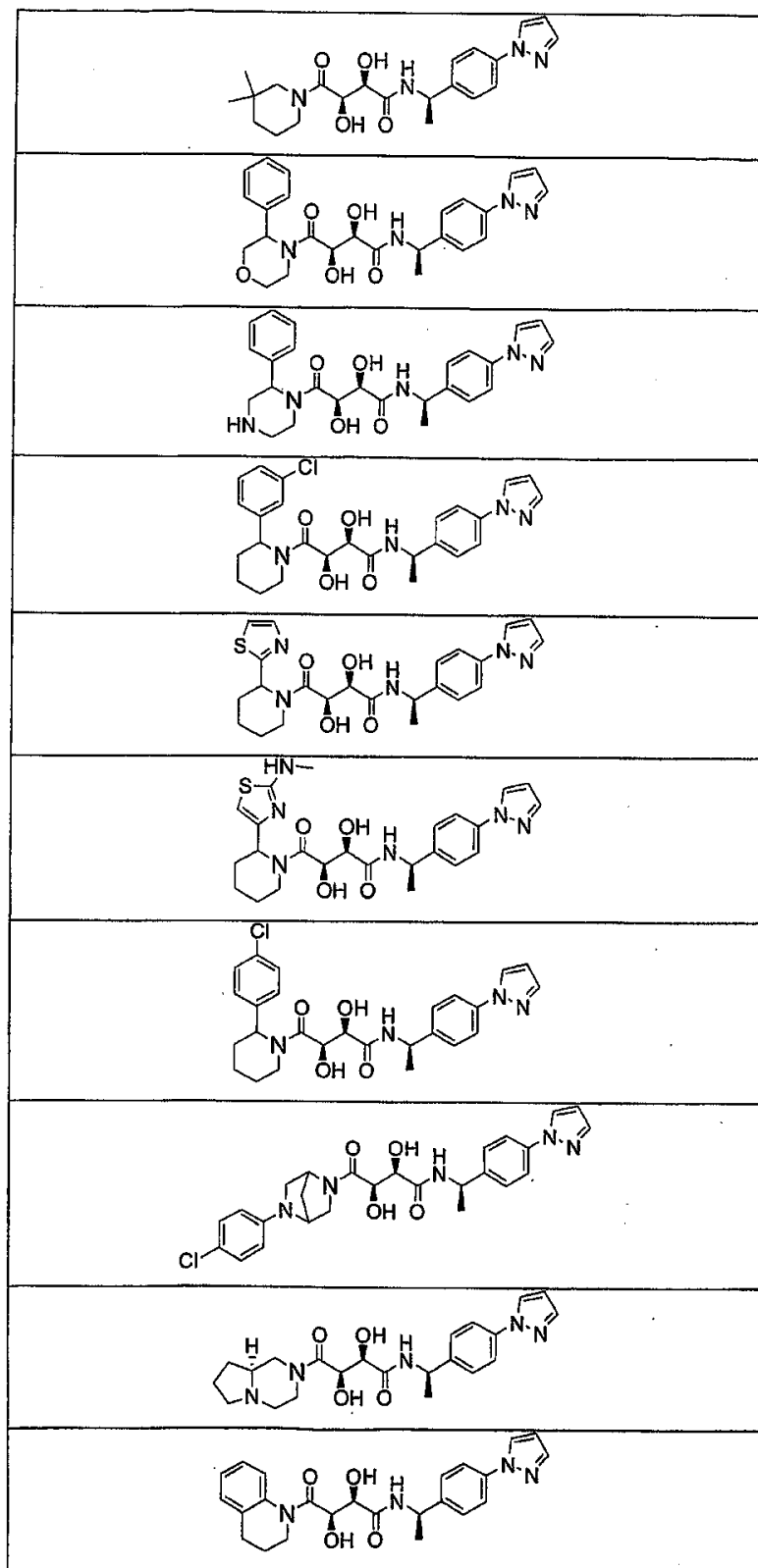


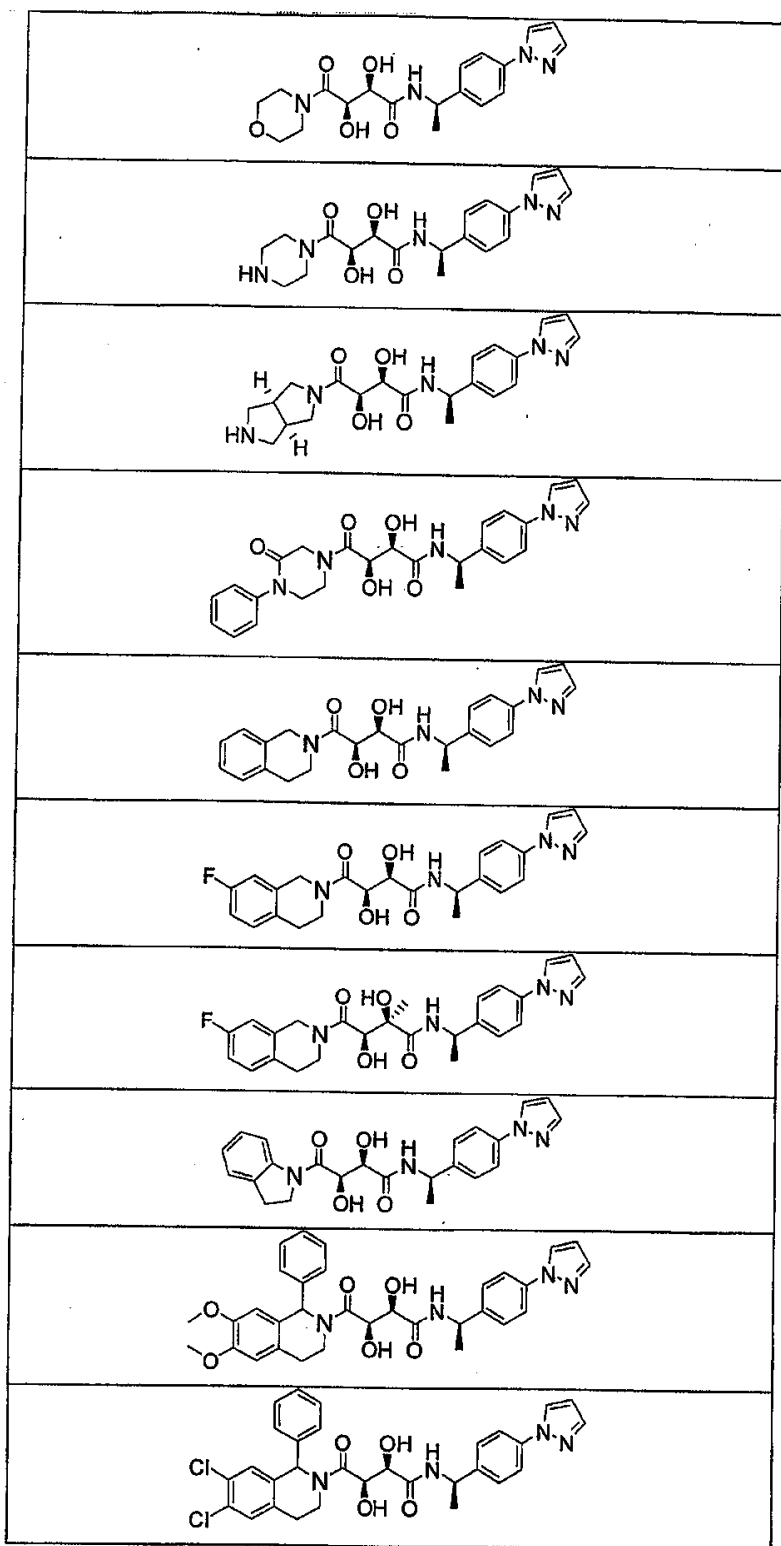


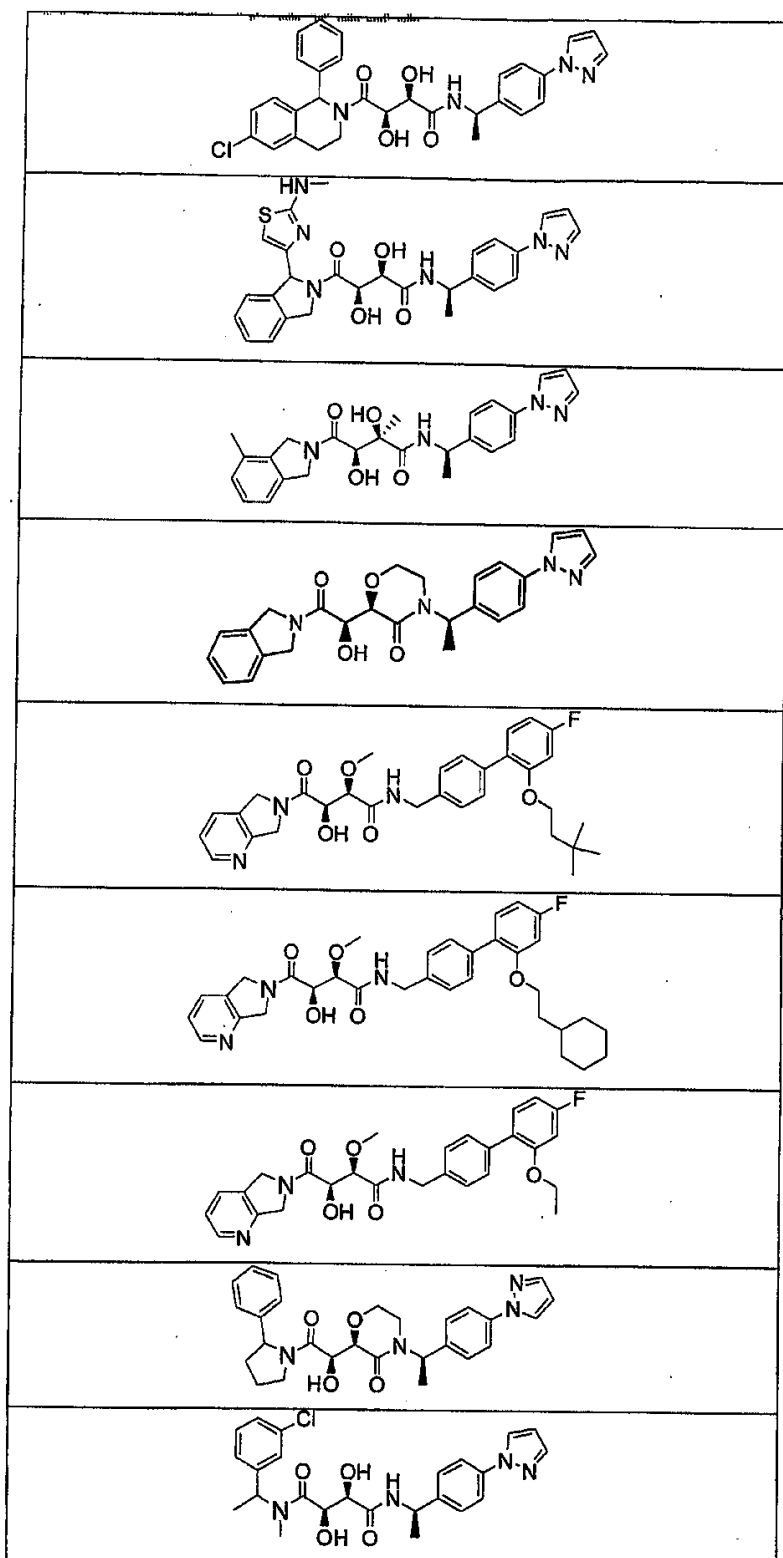


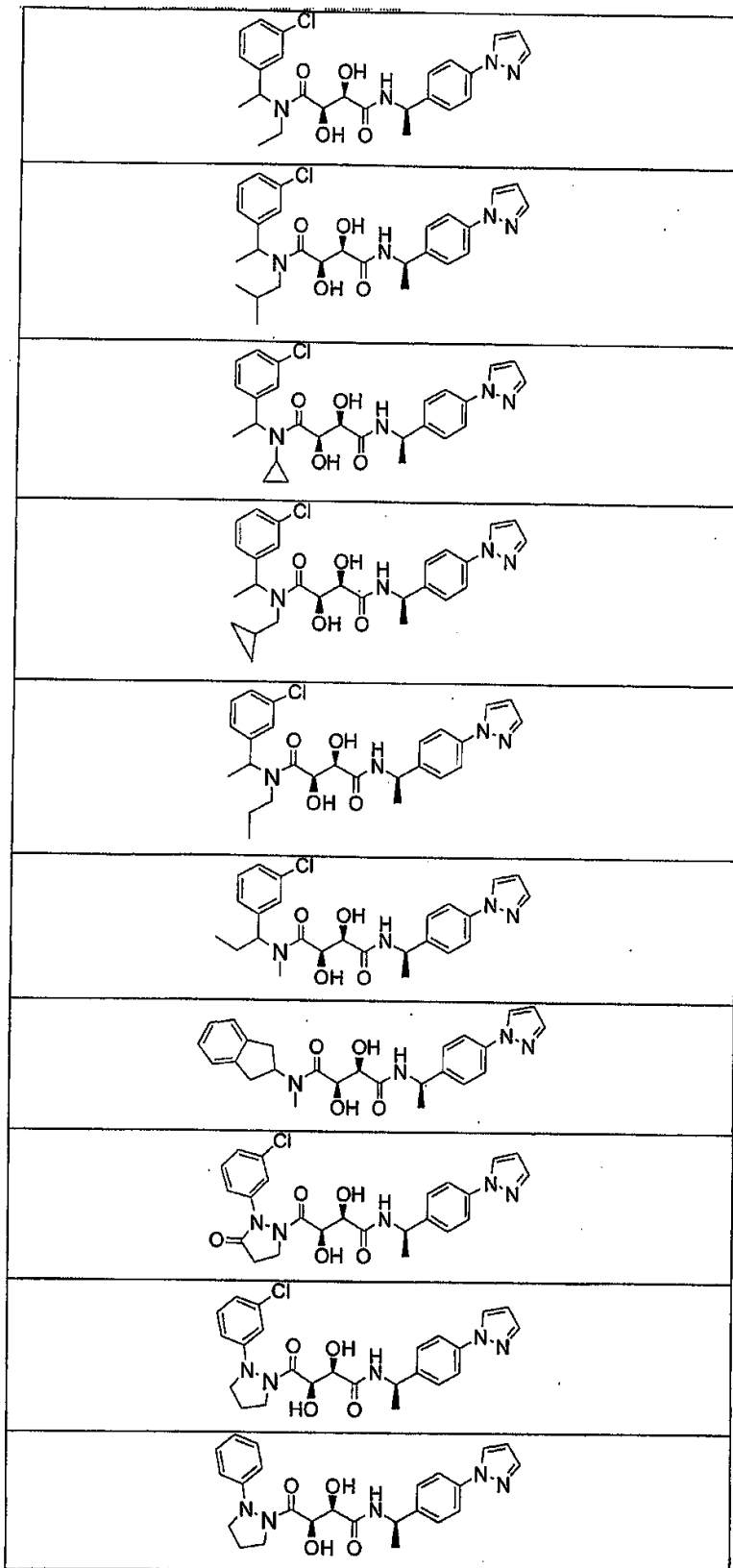


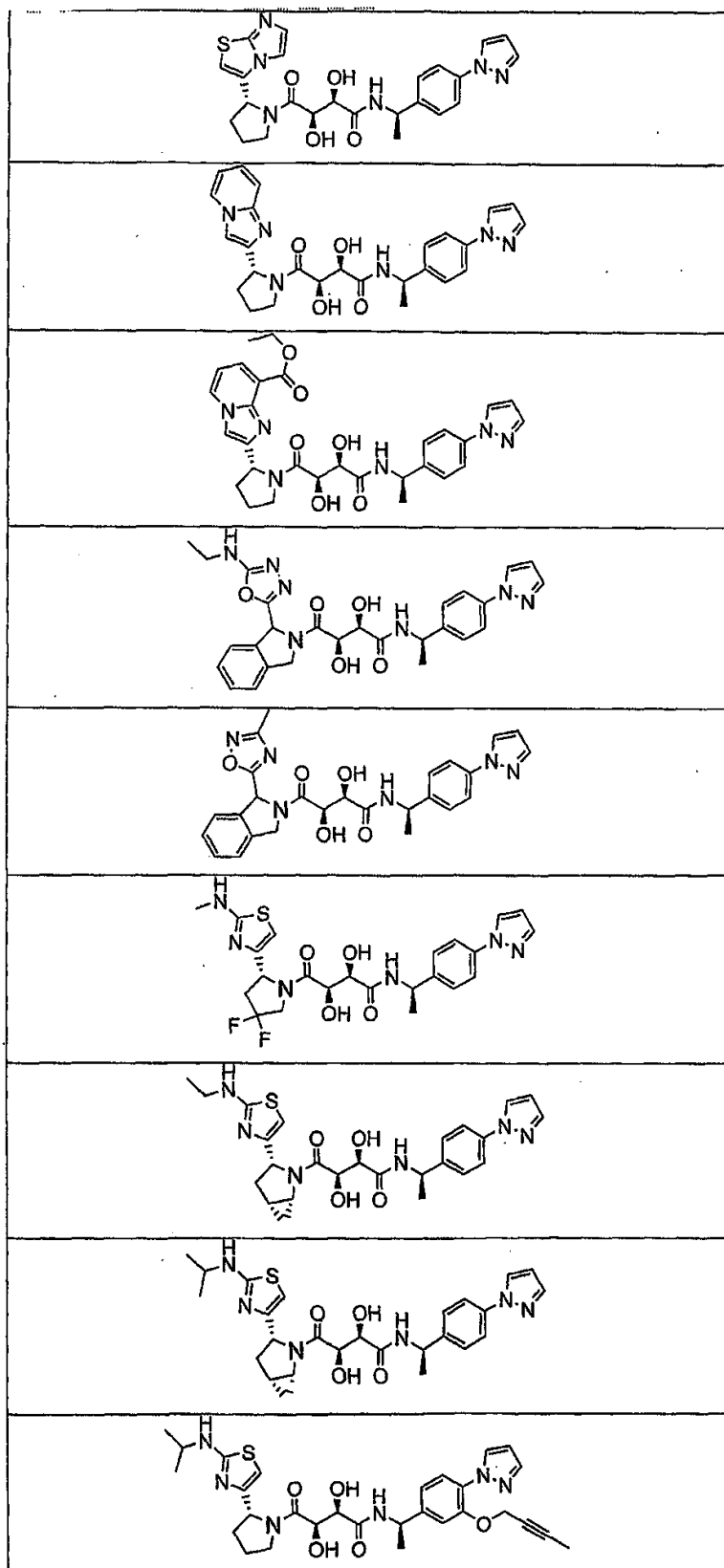


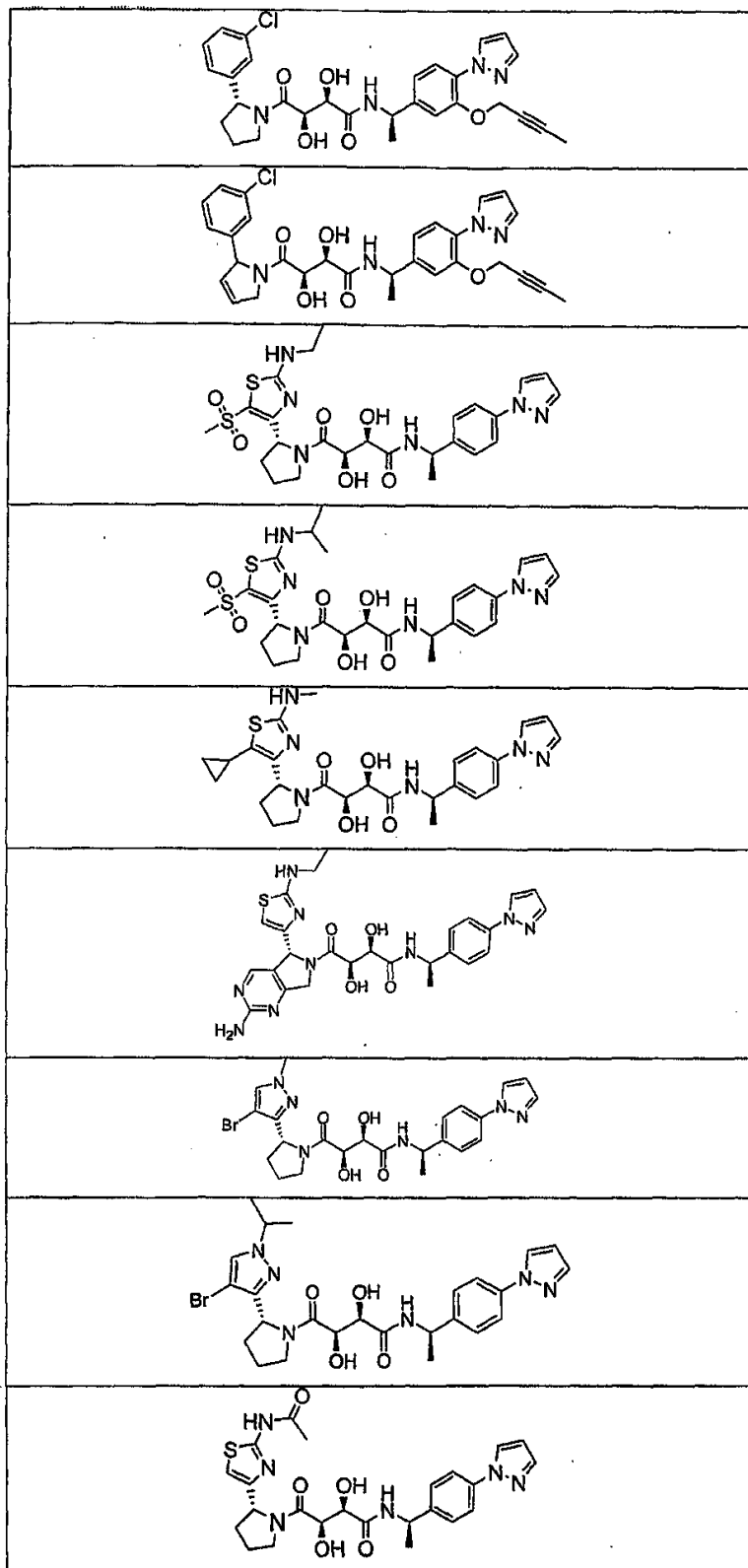


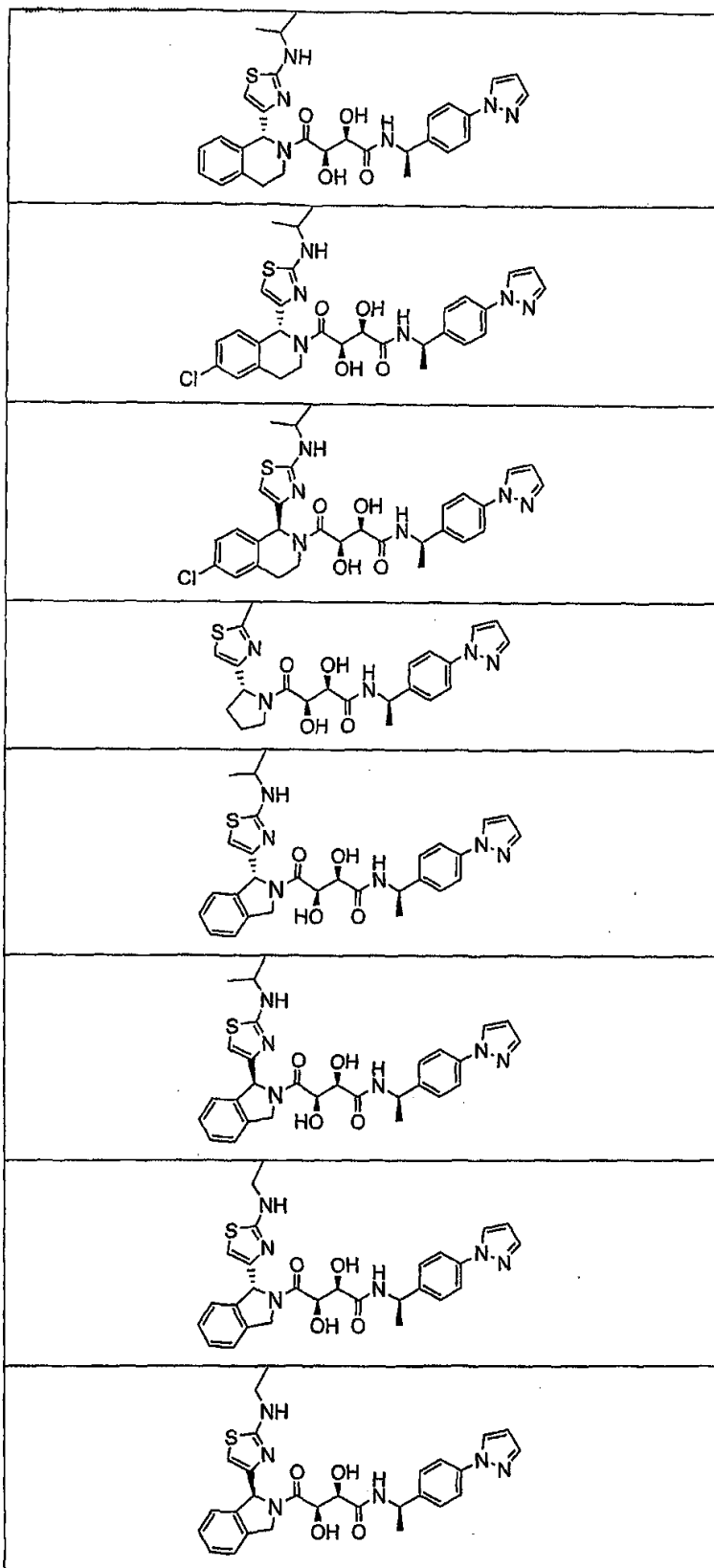


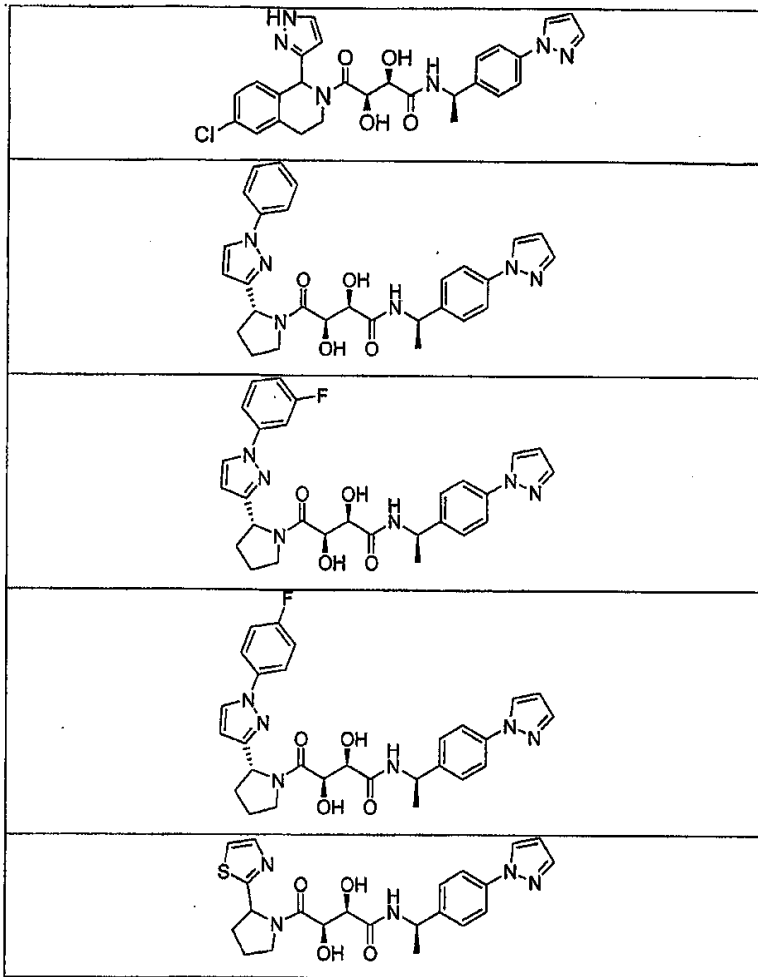






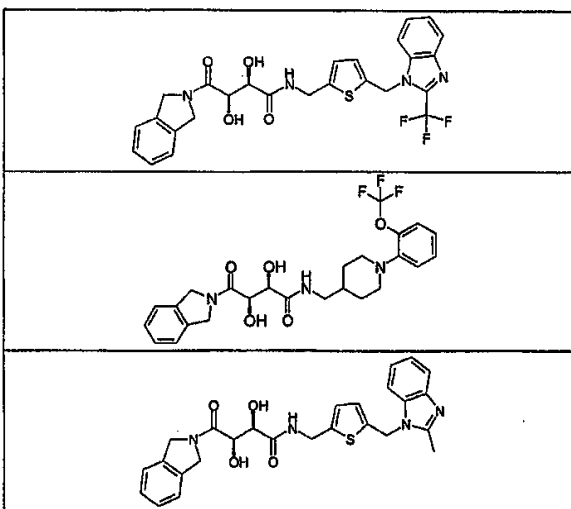




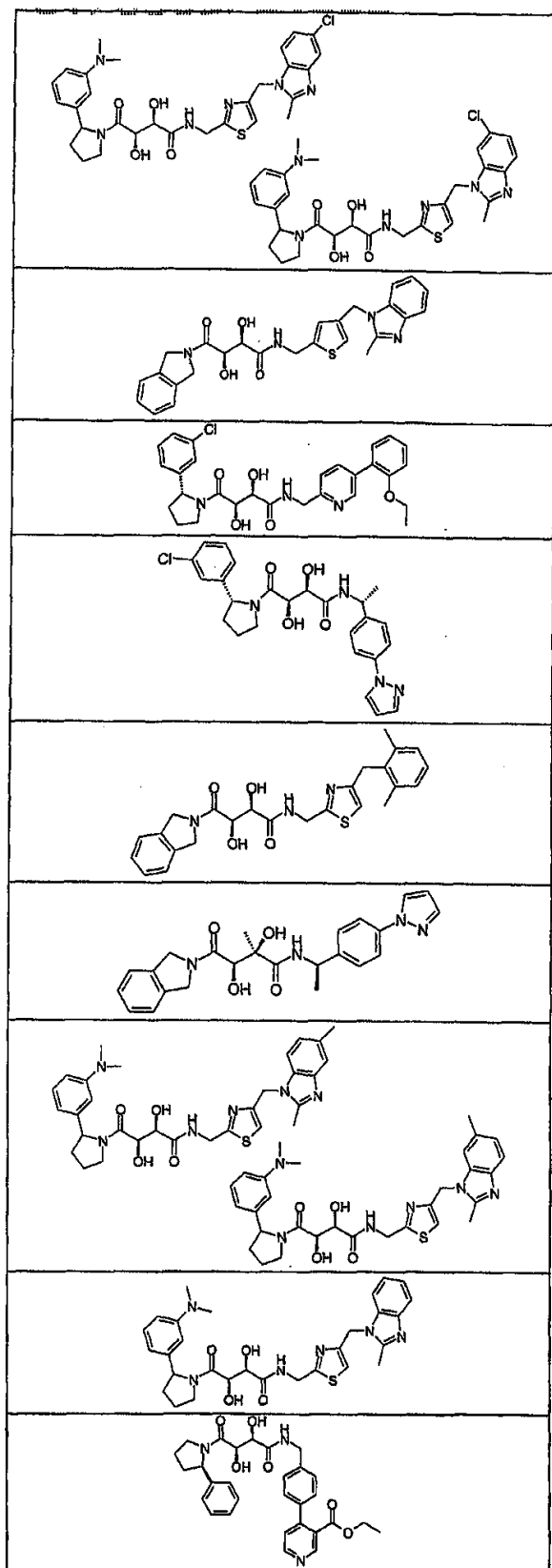


<397>

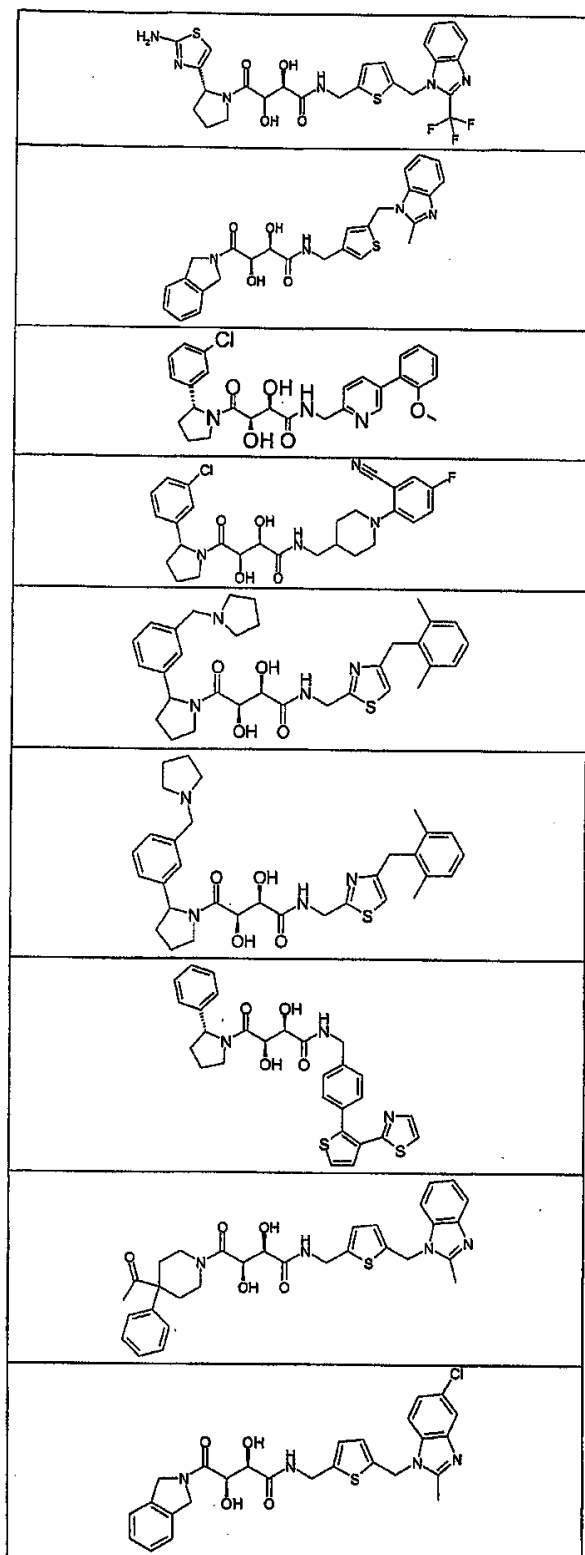
<398> 바람직한 양태에서, 당해 화합물은 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다:



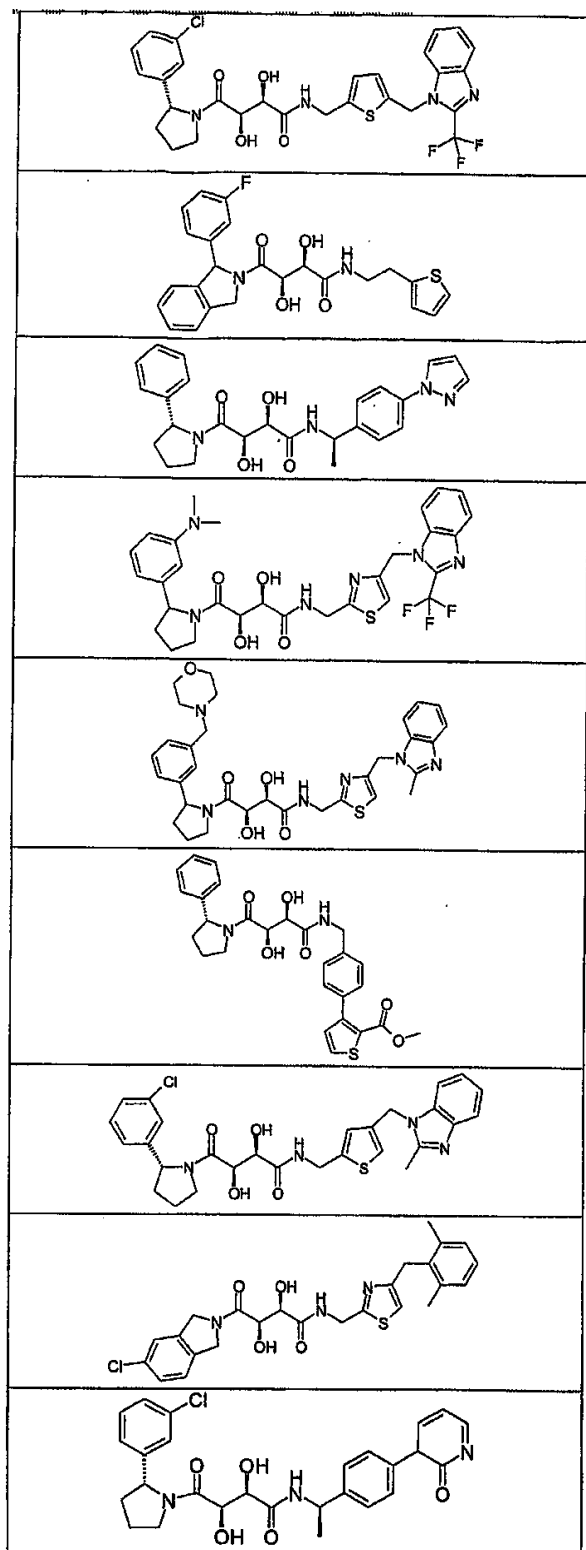
<399>

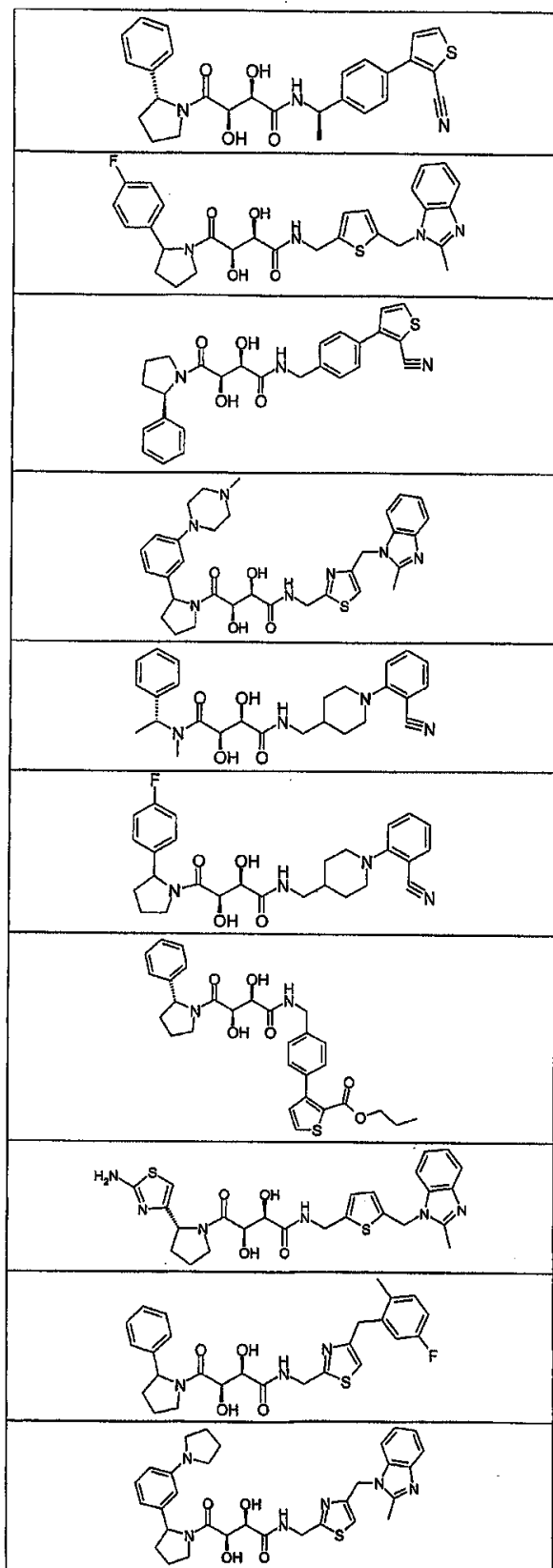


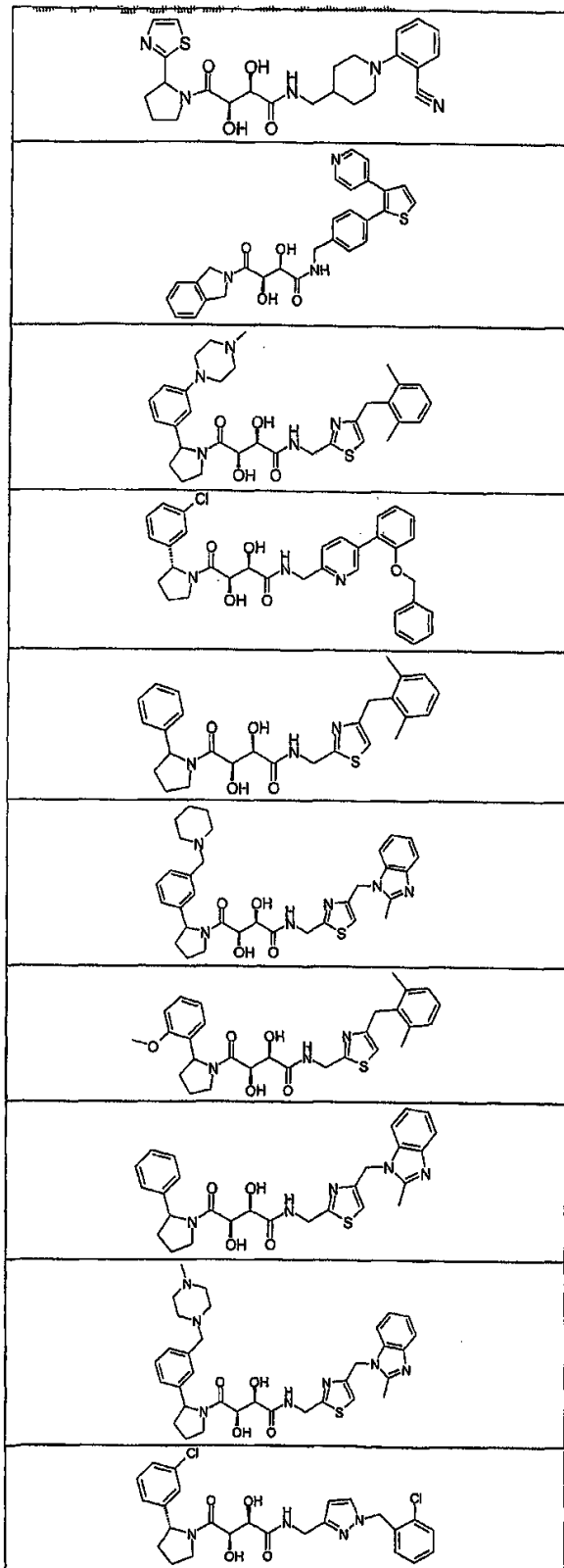
<400>

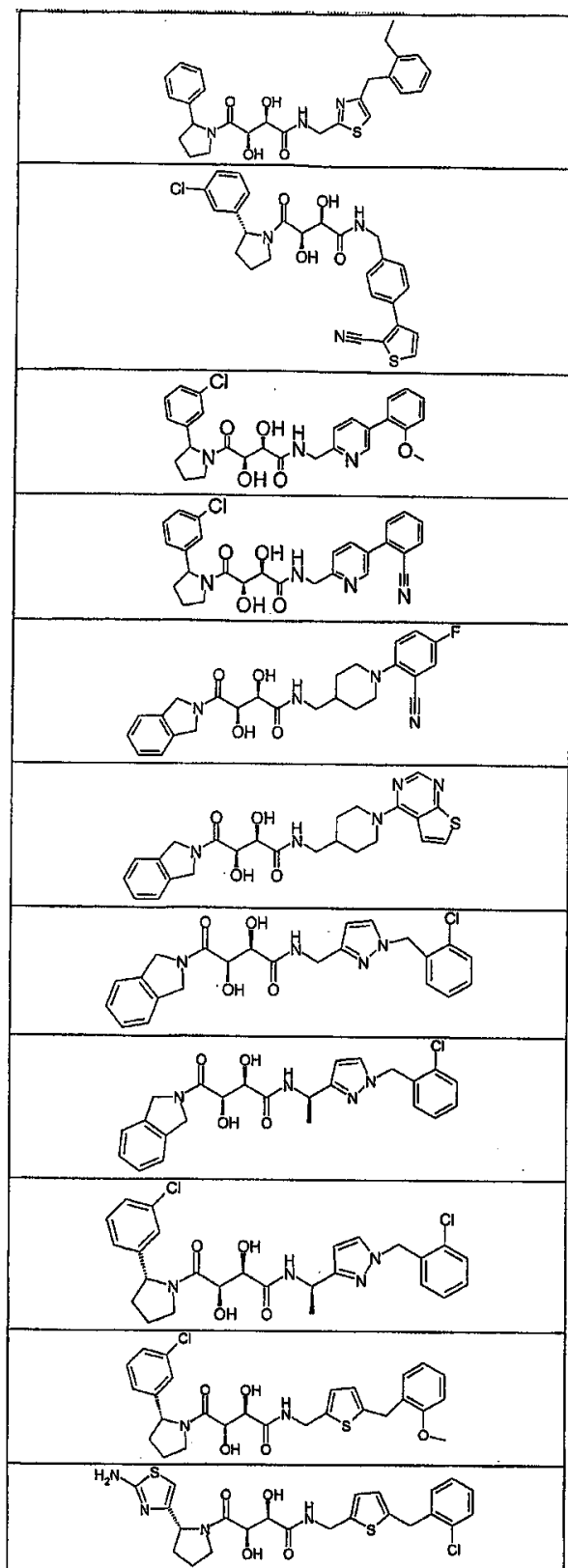


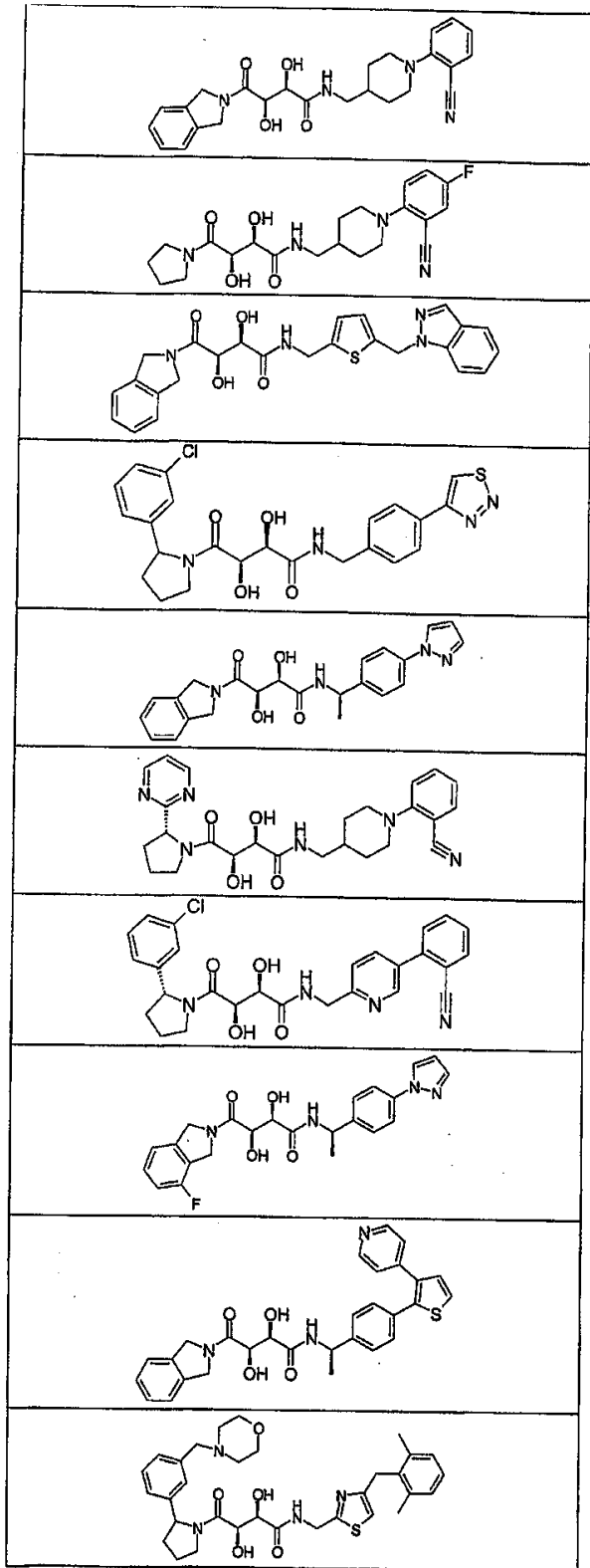
<401>

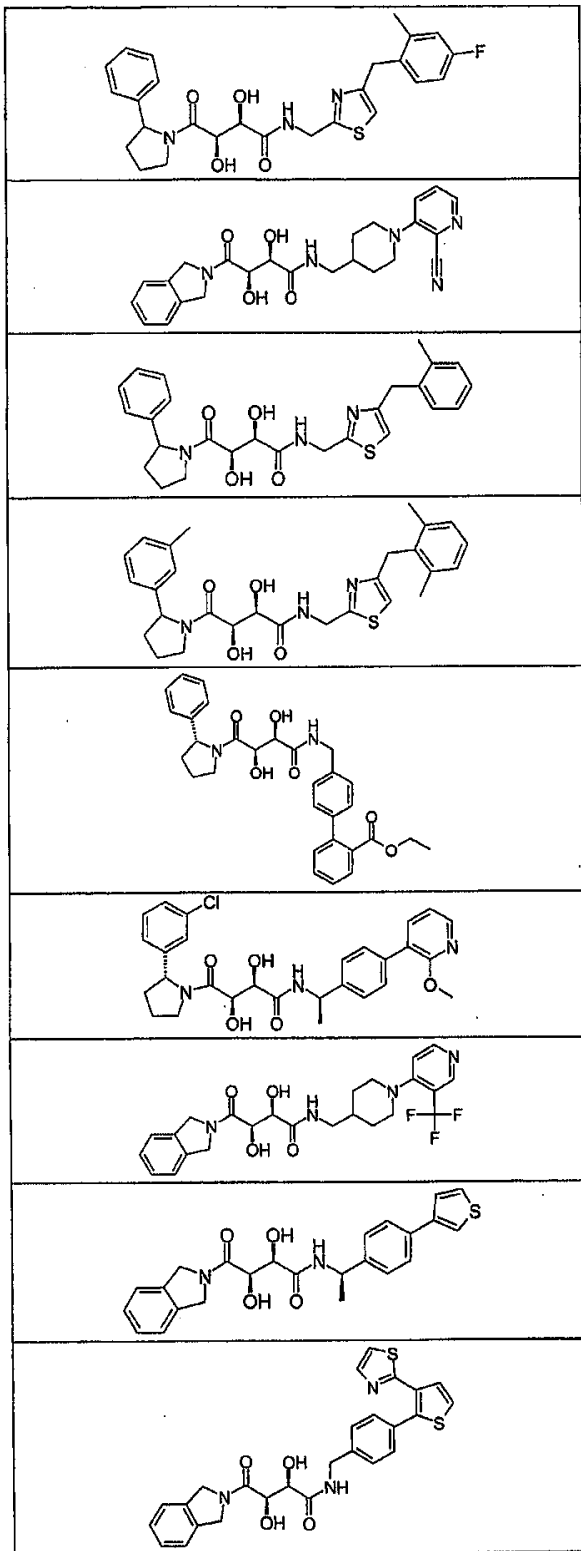


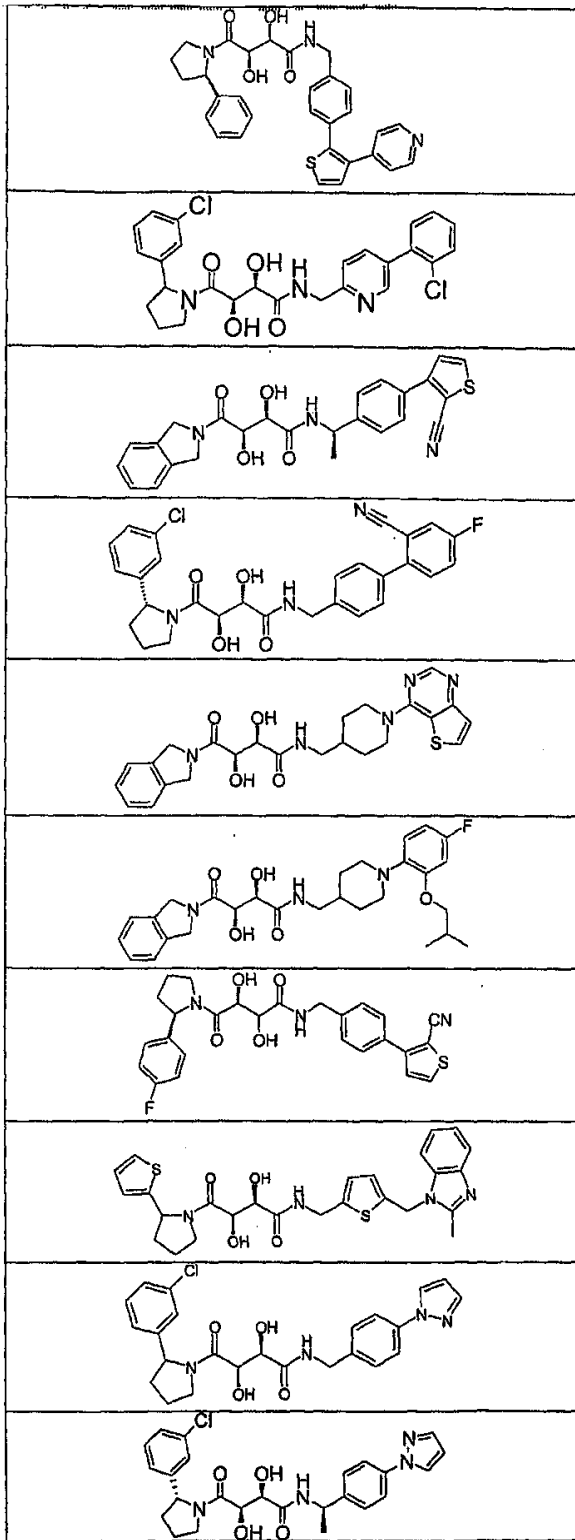


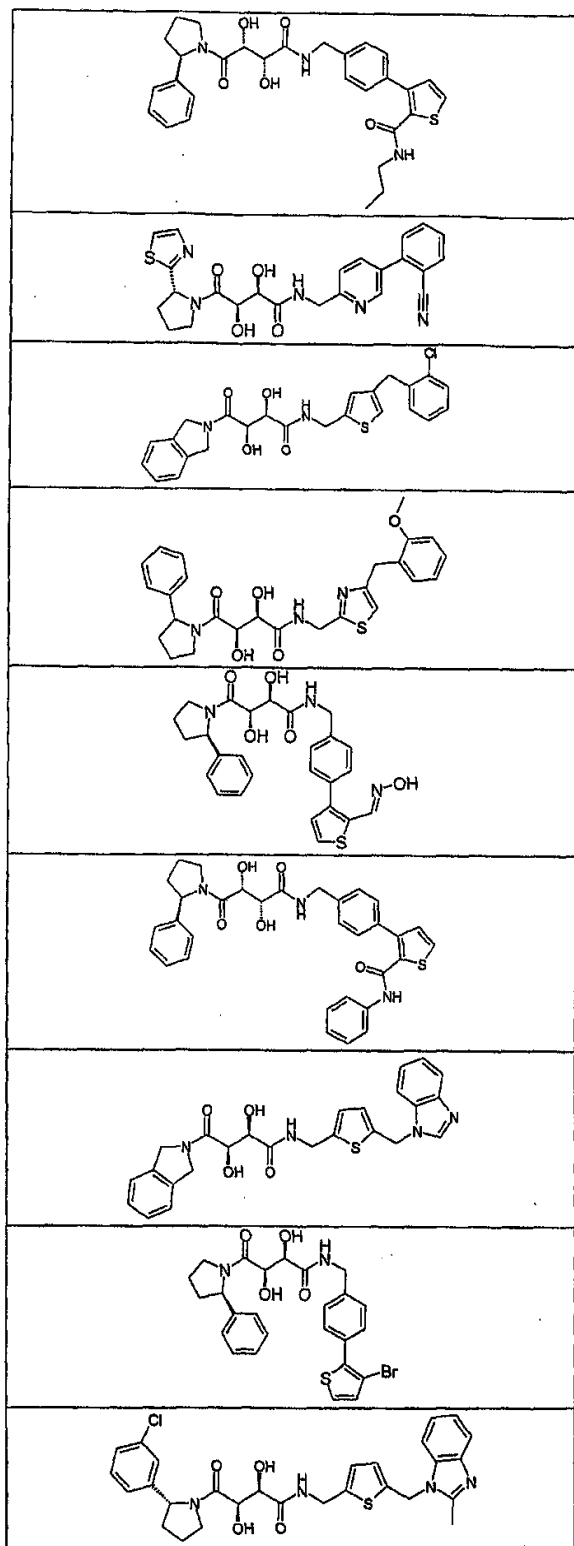


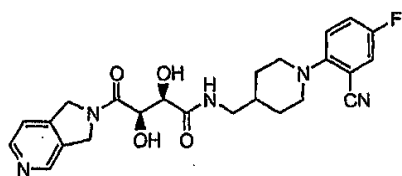
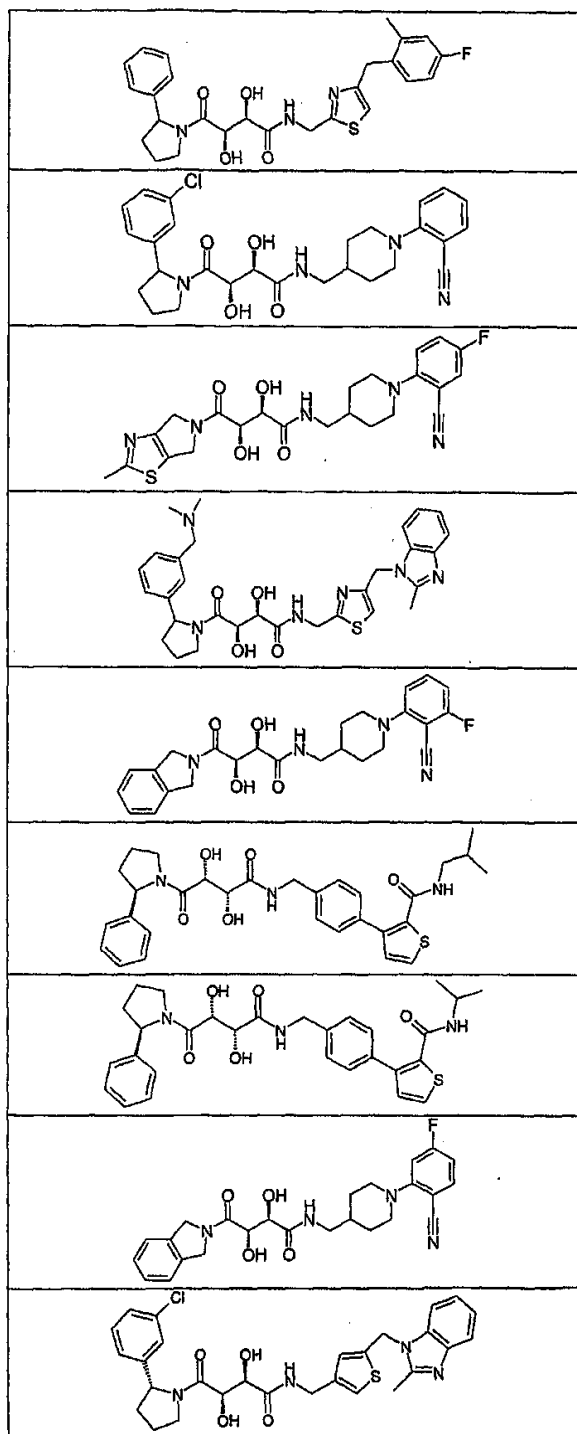


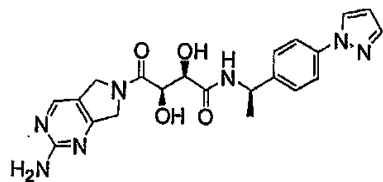
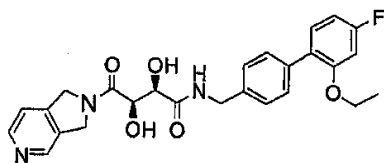
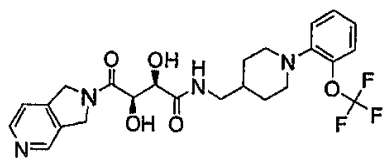
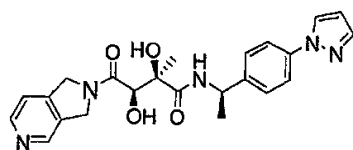
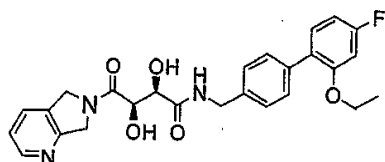
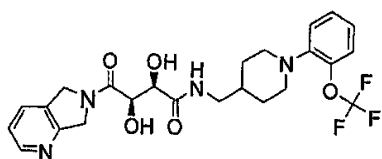
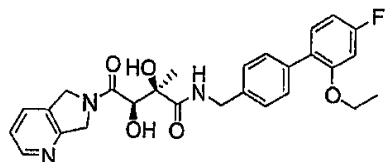
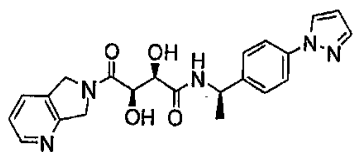
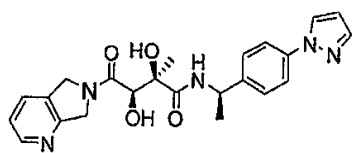




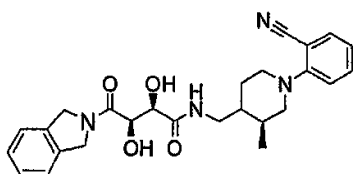
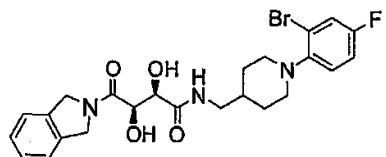
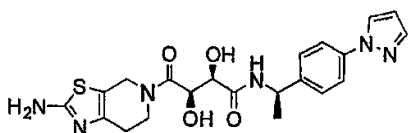
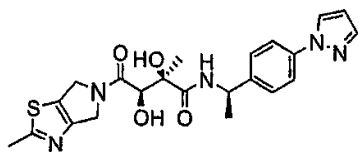
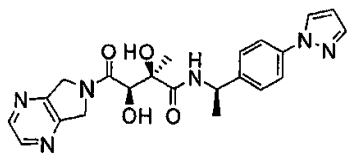
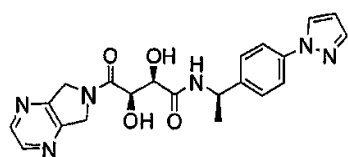
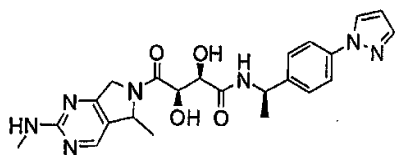
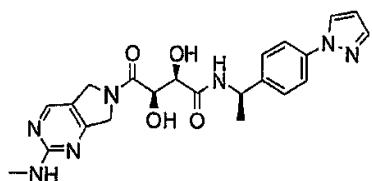
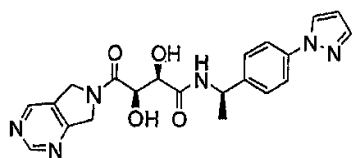




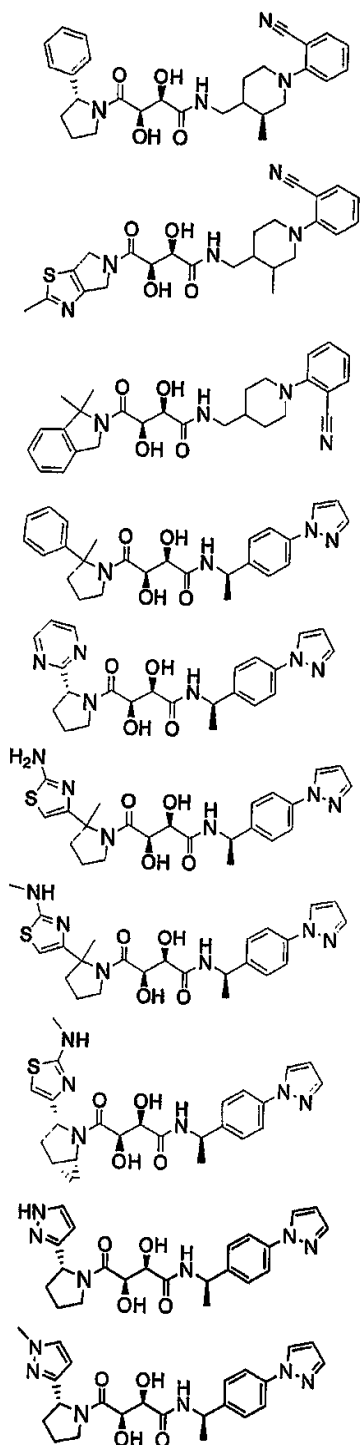




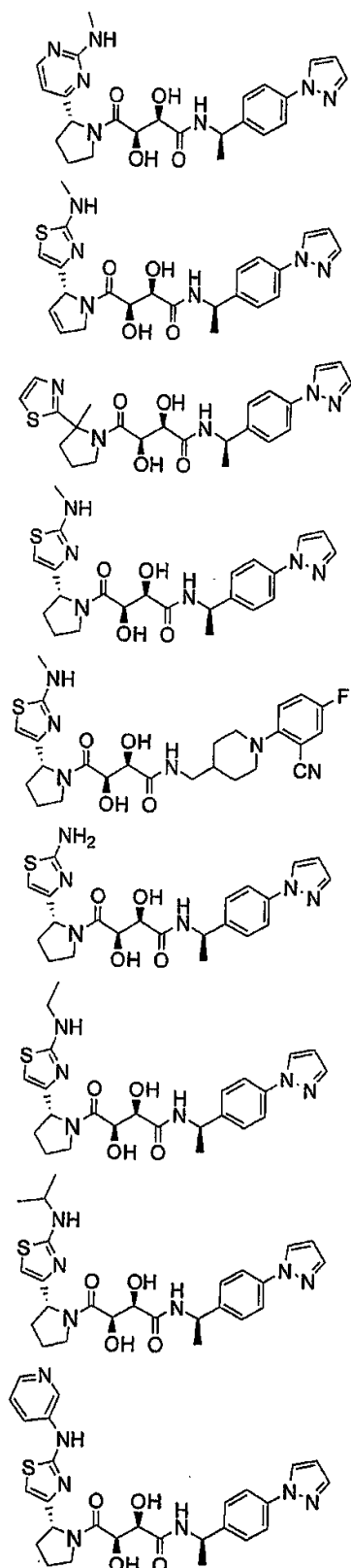
<411>



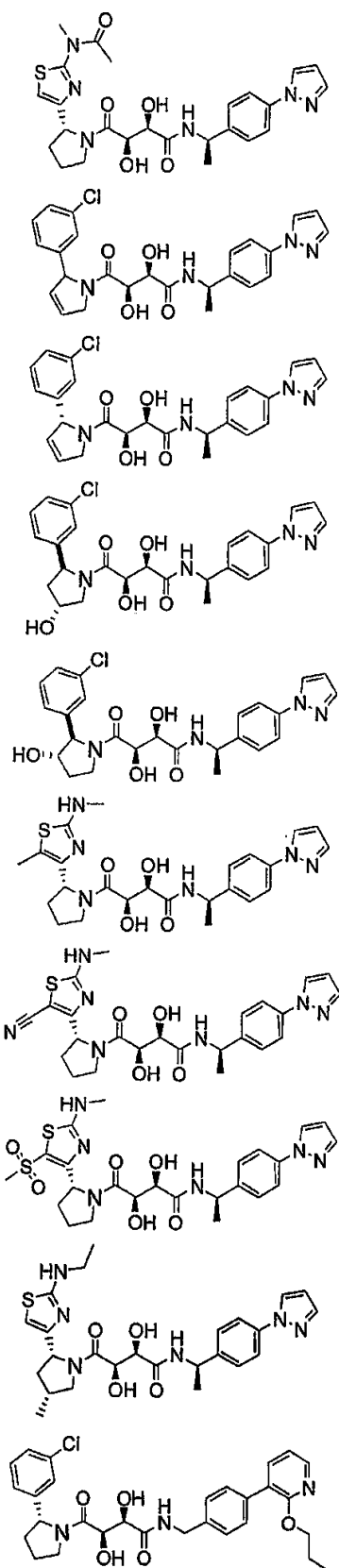
<412>

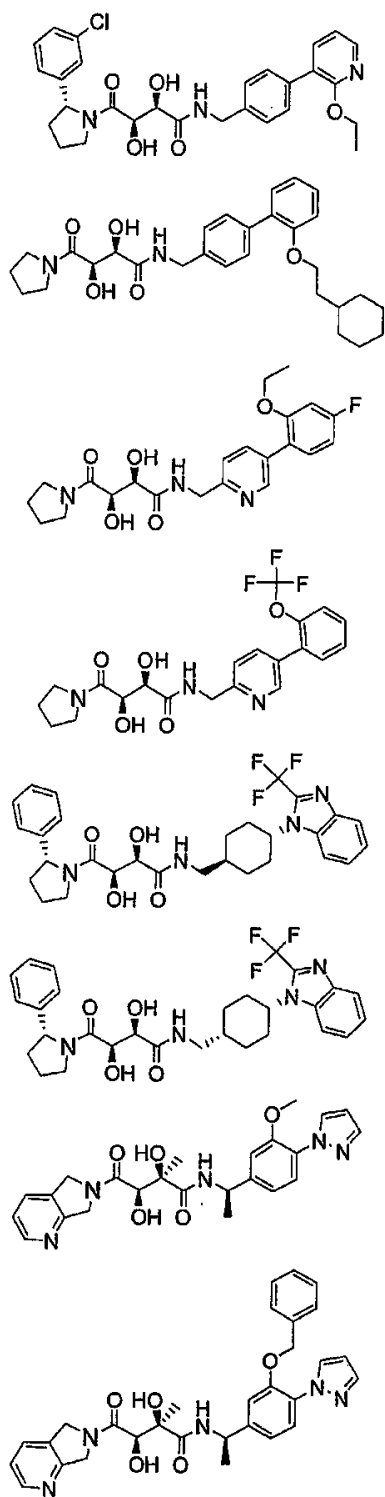


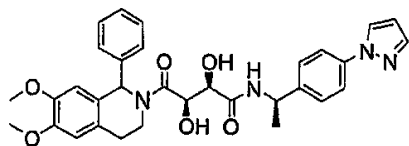
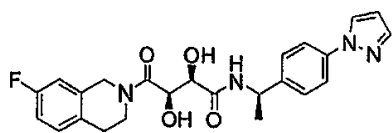
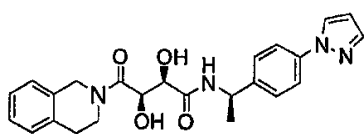
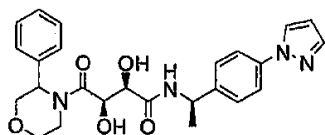
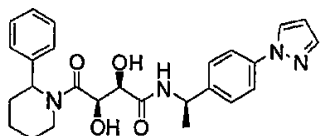
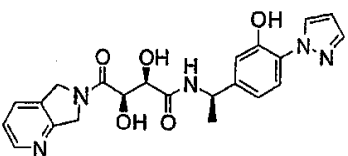
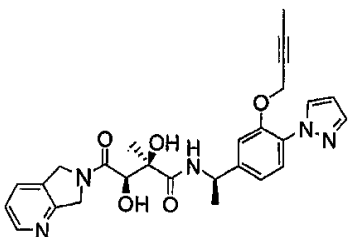
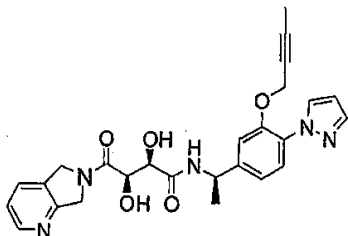
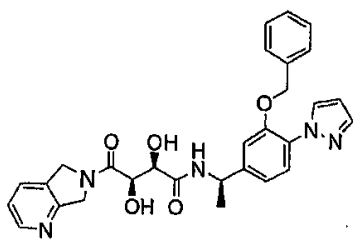
<413>

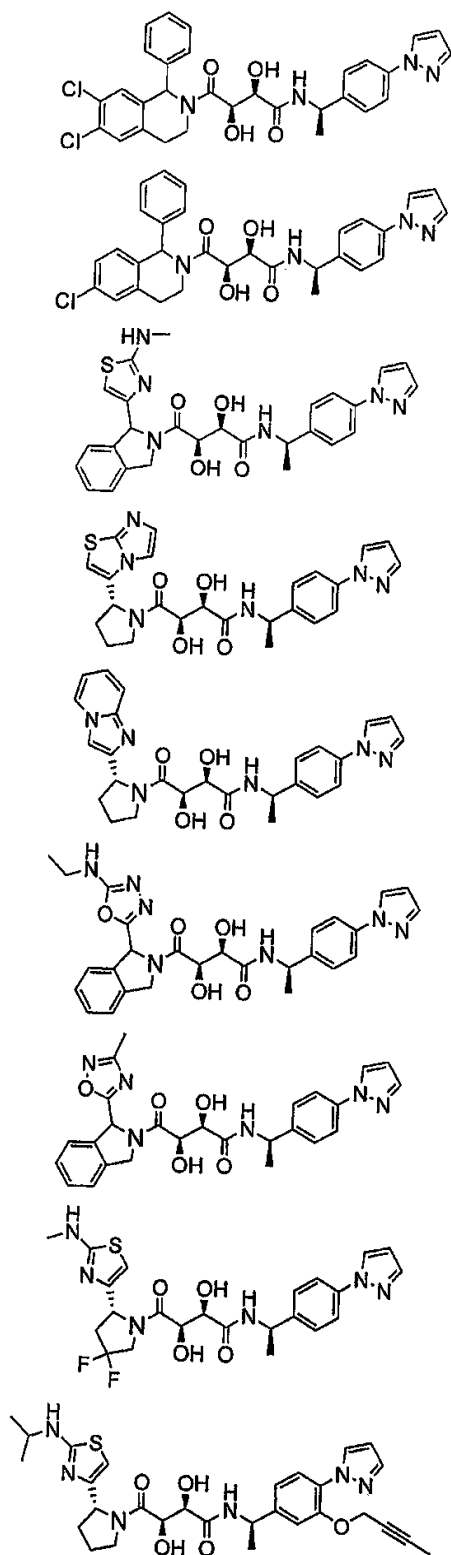


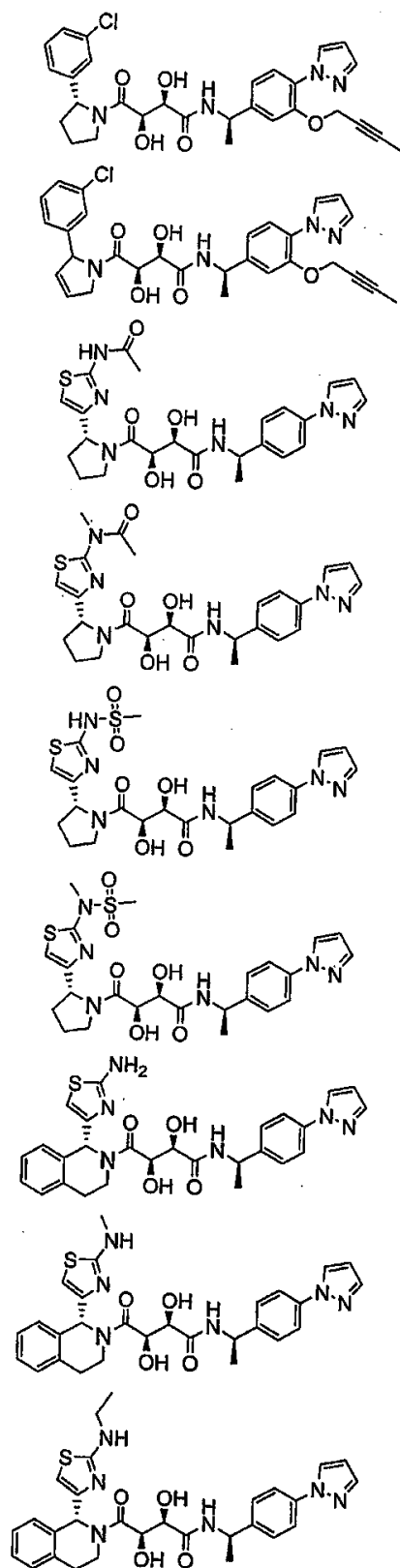
<414>

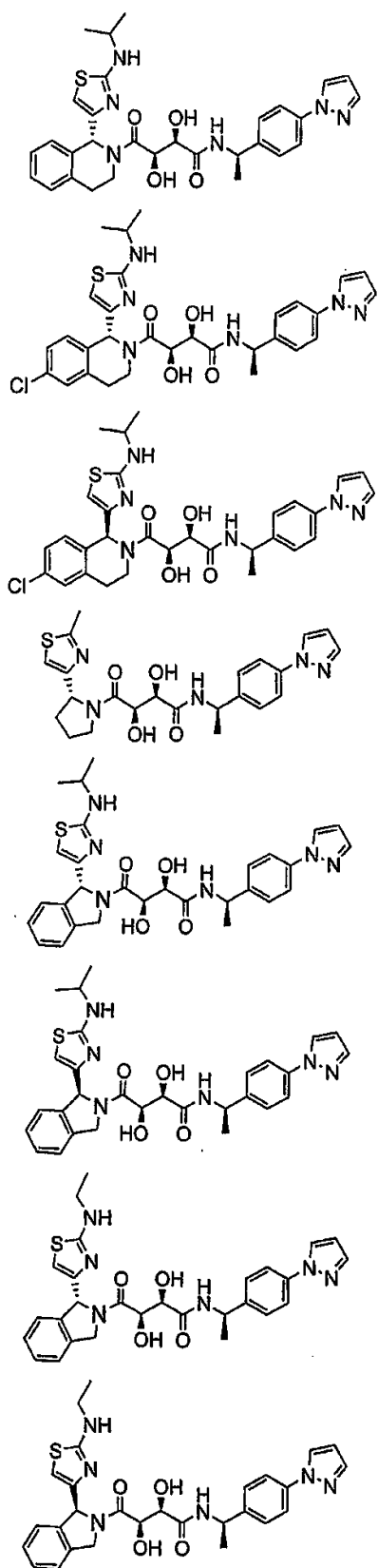




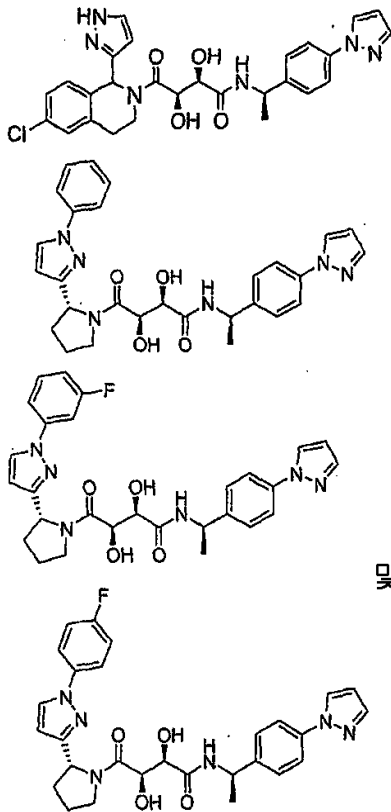








<420>



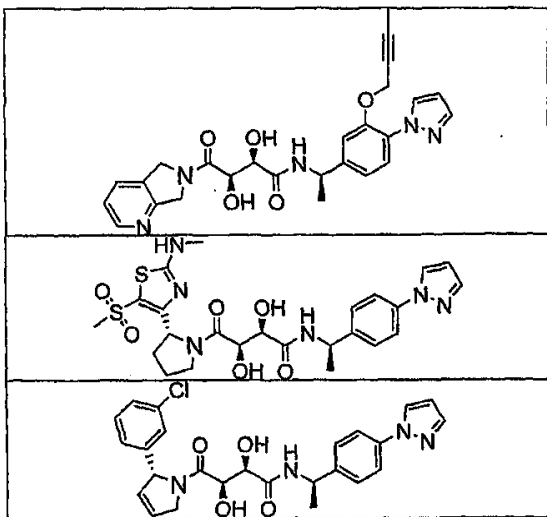
<421>

<422>

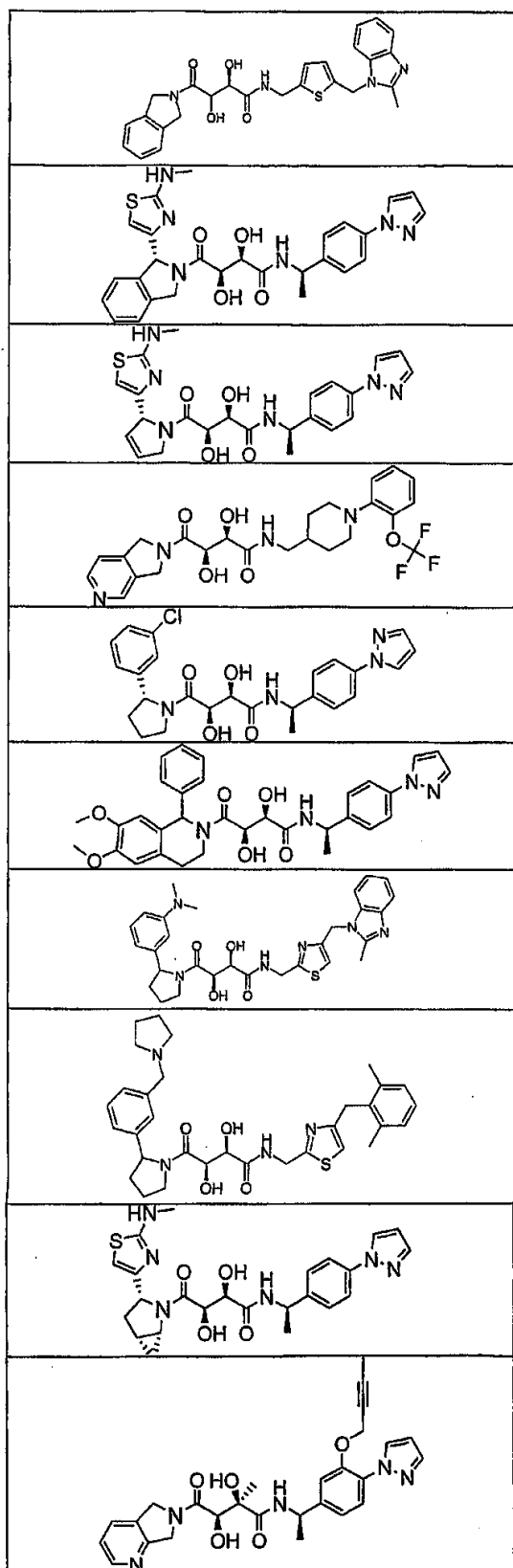
상기 바람직한 화합물은 20nM 미만의 TACE K_i 값을 갖는다.

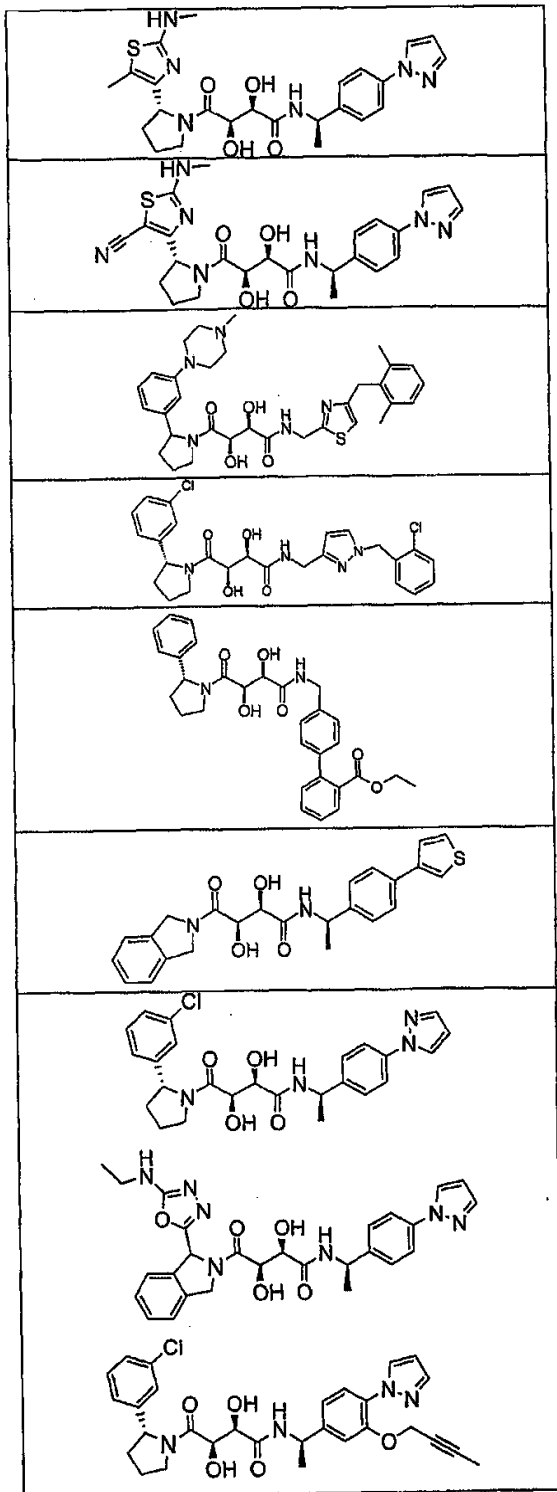
<423>

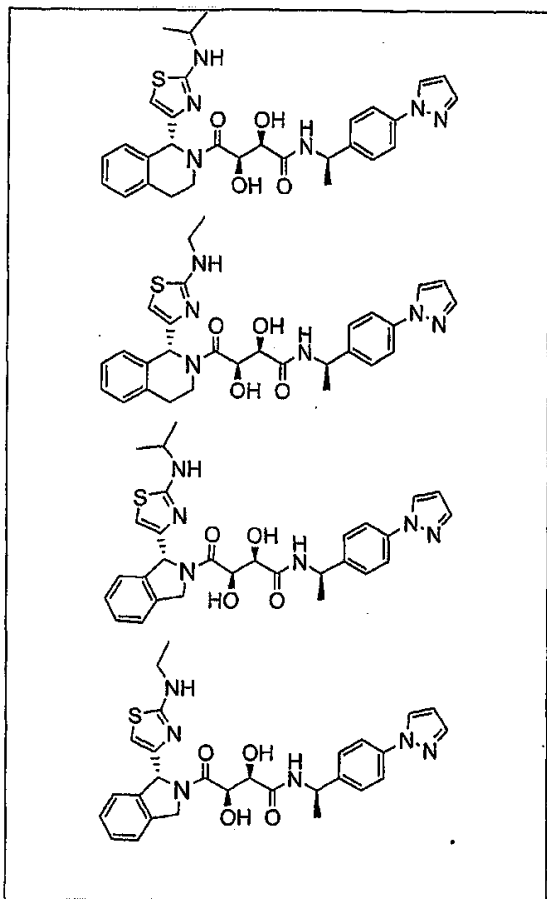
더욱 바람직한 양태에서, 화합물은 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다:



<424>







<427>

<428>

상기 더욱 바람직한 화합물은 5nM 미만의 TACE K 값을 갖는다.

<429>

다른 측면에서, 본 발명은 TACE, TNF- α , MMP, ADAM 또는 이의 어떠한 조합과 관련된 장애의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 TACE, TNF- α , MMP, ADAM 또는 이의 어떠한 조합과 관련된 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

<430>

다른 측면에서, 본 발명은 정제된 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<431>

다른 측면에서, 본 발명은 TACE, MMPs, TNF- α , 아그레카나제(예: 아그레카나제 1 또는 아그레카나제 2), 또는 이의 어떠한 조합에 의해 매개된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 TACE, MMPs, TNF- α , 아그레카나제(예: 아그레카나제 1 또는 아그레카나제 2), 또는 이의 어떠한 조합에 의해 매개된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

<432>

다른 측면에서, 본 발명은 하기 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 류마티스 관절염, 골관절염, 치주염, 치은염, 각막 궤양형성, 2차 전이에 의한 종양 침범 및 고형 종양 성장, 신생혈관 녹내장, 염증성 장 질환, 다발경화증 및 건선으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

<433>

다른 양태에서, 본 발명은 하기 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 열, 심혈관 상태, 출혈, 응고, 악액질, 식욕부진, 알코올중독, 급성 상 반응(acute phase response), 급성 감염, 쇼크, 이식체 대 숙주 반응, 자가면역병 및 HIV 감염으로 이루어진 그룹중에서 선택된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

<434>

다른 측면에서, 본 발명은 하기 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 투여함을 포함하여, 상기 대

상체에서 패혈성 쇼크, 혈류역학적 쇼크, 패혈증 증후군, 허혈후 재관류 손상, 말라리아, 마이코박테리아 감염, 수막염, 건선, 울혈성 심장기능상실, 섬유성 질병, 악액질, 이식 거부, 피하 T-세포 림프종과 같은 암, 혈관형성, 자가면역병, 피부 염증 질병, 크론병(Crohn's disease) 및 결장염과 같은 염증성 장 질환, 골 관절염(OA), 류마티스 관절염(RA), 강직 척수염, 건선관절염, 성인 스틸씨병(adult Still's disease), 신경염, 베게너육아종증, 베세트병(Behcehe disease), 쇼그렌 증후군, 사코이드증, 다발근육염, 피부근육염, 다발경화증, 엉덩뼈신경통, 복합 국소동통 증후군, 방사선 손상, 고산소혈증성 치조 손상(hyperoxic alveolar injury), 치주병, HIV, 비-인슐린 의존성 진성 당뇨병, 진신 홍반루푸스, 녹내장, 사코이드증, 특발성폐섬유증, 기관지폐형성이상, 신장병, 공피증, 골다공증, 신허혈, 심근경색증, 뇌중풍, 대뇌 허혈, 신장염, 간염, 사구체신염, 잠복성 섬유화아베올리티스(cryptogenic fibrosing aveolitis), 건선, 이식 거부, 아토피성 피부염, 혈관염, 알레르기, 계절성 알레르기비염, 가역성 기도 폐쇄, 성인 호흡곤란증후군, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및/또는 기관지염을 포함하는 질병으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

- <435> 다른 측면에서, 본 발명은 COPD와 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 COPD와 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- <436> 다른 측면에서, 본 발명은 류마티스 관절염과 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 류마티스 관절염과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- <437> 다른 측면에서, 본 발명은 크론병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 크론병을 치료하는 방법을 제공한다.
- <438> 다른 측면에서, 본 발명은 건선과 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 건선과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- <439> 다른 측면에서, 본 발명은 강직 척추염과 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 강직 척추염과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- <440> 다른 측면에서, 본 발명은 엉덩뼈신경통과 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 엉덩뼈신경통과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- <441> 다른 측면에서, 본 발명은 복합 국소동통 증후군과 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 복합국소동통증후군과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- <442> 다른 측면에서, 본 발명은 건선 관절염과 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 건선 관절염과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- <443> 다른 측면에서, 본 발명은 다발경화증과 관련된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 Avonex®, 베타세론, 코팩손 또는 다발경화증 치료용으로 지시된 다른 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물과 함께 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 다발경화증과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- <444> 추가로, 본 발명의 화합물은 메토티렉세이트, 아자티오프린, 레플루노마이드, 펜실린아민, 금 염, 마이코페놀레이트 모페틸, 사이클로포스파미드 및 기타 유사 약물과 같은 질병-변형 항류마티스 약물(DMARDs)와 함께 공-투여되거나 사용될 수 있다. 이들은 또한 피록시캄, 나프록센, 인도메타신, 이부프로펜 등과 같은 NSAIDs; Vioxx® 및 Celebrex®와 같은 COX-2 선택적인 억제제; 스테로이드, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신 등과 같은 면역억제제; Enbrel®, Remicade®, IL-1 길항제, 항-CD40, 항-CD28, IL-10, 항-부착 분자 등과 같은 생물학적 반응 개질제(BRMs); 및 p38 키나제 억제제, PDE4 억제제, 기타 화학적으로 상이한 TACE 억제제, 케모킨 수

용체 길항제, 탈리도마이드 및 전-염증성 사이토킨 생산의 다른 소 분자 억제제와 같은 다른 소염제와 동시 투여되거나, 또는 이와 함께 사용될 수 있다.

<445> 또한, 본 발명의 화합물은 계절성 알레르기 비염 및/또는 천식의 치료용 H1 길항제와 동시 투여되거나, 또는 이와 함께 사용될 수 있다. 적합한 H1 길항제는 예를 들면, Claritin®, Clarinex®, Allegra®, 또는 Zyrtec®일 수 있다.

<446> 다른 측면에서, 본 발명은 TACE, MMPs, TNF- α , 아그레카나제, 또는 이들의 어떠한 조합에 의해 매개된 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를, 질병 개질 항-류마티스 약물(DMARDs), NSAIDs, COX-2 억제제, COX-1 억제제, 면역억제제, 생물학적 반응 개질제(BRMs), 소염제 및 H1 길항제로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 의약의 치료학적 유효량과 함께 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 TACE, MMPs, TNF- α , 아그레카나제, 또는 이의 어떠한 조합에 의해 매개된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

<447> 다른 측면에서, 본 발명은 하기 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를, DMARDs, NSAIDs, COX-2 억제제, COX-1 억제제, 면역억제제, BRMs, 소염제 및 H1 길항제로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 의약의 치료학적 유효량과 함께 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 류마티스 관절염, 골관절염, 치주염, 치은염, 각막 궤양형성, 2차 전이에 의한 중앙 침범 및 고형 중앙 성장, 신생혈관 녹내장, 염증성 장 질환, 다발경화증 및 건선으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

<448> 다른 측면에서, 본 발명은 하기 상태 또는 질병의 치료가 요구되는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를, DMARDs, NSAIDs, COX-2 억제제, COX-1 억제제, 면역억제제, BRMs, 소염제 및 H1 길항제로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 의약의 치료학적 유효량과 함께 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 패혈성 쇼크, 혈류역학적 쇼크, 패혈증 증후군, 허혈후 재관류 손상, 말라리아, 마이코박테리아 감염, 수막염, 건선, 울혈성 심장기능상실, 섬유성 질병, 악액질, 이식 거부, 피하 T-세포 림프종과 같은 암, 혈관형성, 자가면역병, 피부 염증 질병, 크론병(Crohn's disease) 및 결장염과 같은 염증성 창자염, 골 관절염, 류마티스 관절염, 강직 척수염, 건선관절염, 성인 스틸씨병(adult Still's disease), 신경염, 베게너육아중증, 베세트병(Behcehe disease), 쇼그렌 증후군, 사코이드증, 다발근육염, 피부근육염, 다발경화증, 엉덩뼈신경통, 복합 국소동통 증후군, 방사선 손상, 고산소혈증성 치조 손상(hyperoxic alveolar injury), 치주병, HIV, 비-인슐린 의존성 진성 당뇨병, 전신 홍반루푸스, 녹내장, 사코이드증, 특발성폐섬유증, 기관지폐형성이상, 신장병, 공피증, 골다공증, 신허혈, 심근경색증, 뇌중풍, 대뇌 허혈, 신장염, 간염, 사구체신염, 잠복성 섬유화 아베올리티스(cryptogenic fibrosing aveolitis), 건선, 이식 거부, 아토피성 피부염, 혈관염, 알레르기, 계절성 알레르기비염, 가역성 기도 폐쇄, 성인 호흡곤란증후군, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 기관지염을 포함하는 질병으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 상태 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

<449> 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물과 함께 COX-2 억제제, 예를 들면, Celebrex® 또는 Vioxx®; COX-1 억제제, 예를 들면, Feldene®; 면역억제제, 예를 들면, 메토트렉세이트 또는 사이클로스포린; 스테로이드, 예를 들면, β -메타손; 및 항-TNF- α 화합물, 예를 들면, Enbrel® 또는 Remicade®; PDE IV 억제제, 또는 RA의 치료용으로 지시된 다른 부류의 화합물로 이루어진 부류중에서 선택된 화합물과 함께 투여함을 포함하여, RA를 치료하는 방법을 제공한다.

<450> 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물과 함께 Avonex®, 베타세론, 코팩손 또는 다발경화증의 치료용으로 지시된 기타 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물과 함께 투여함을 포함하여, 다발경화증을 치료하는 방법을 제공한다.

<451> TACE 활성은 내부적으로 퀸칭된(quenched) 펩타이드 기질(SPDL-3)의 TACE 촉매작용된 분해에 의해 생성된 형광 강도에 있어서의 증가율을 측정하는 역학적 검정으로 측정한다. 재조합 사람 TACE[rhTACEc, 2개의 돌연변이(S266A 및 N452Q) 및 6xHis 테일을 지닌 잔기 215 내지 477)의 정제된 촉매 도메인을 검정에서 사용한다. 이는 친화성 크로마토그래피를 사용하는 바콜로바이러스/Hi5 세포 발현 시스템으로부터 정제한다. 기질 SPDL-3는 내부적으로 퀸칭된 펩타이드(MCA-Pro-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-Arg-Ser-Ser-Ser-Dpa-Arg-NH₂)이며, 이의 서열은 전-TNF α 분해 부위로부터 기원한다. MCA는 (7-메톡시코우마린-4-일)아세틸이다. Dpa는 N-3-(2,4-디니트로페

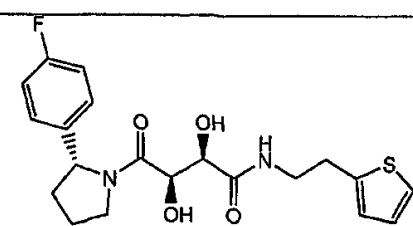
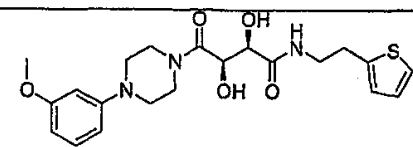
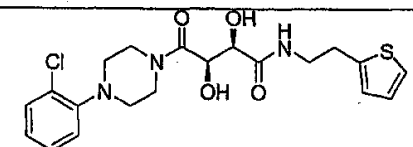
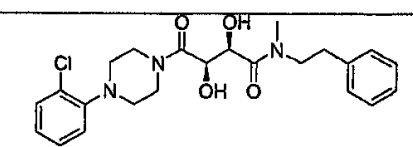
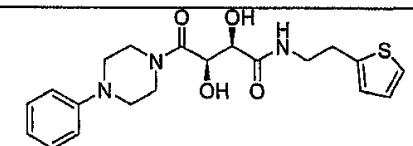
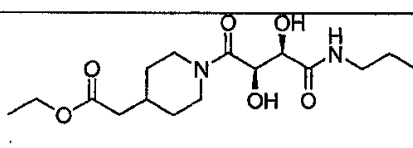
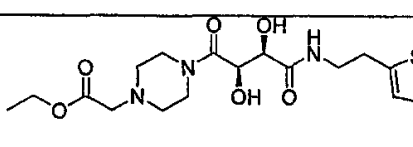
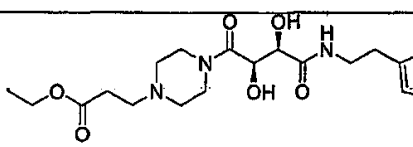
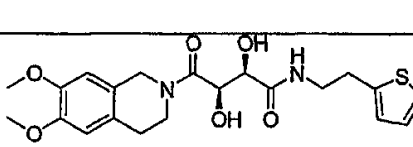
닐)-L-2,3-디아미노프로피오닐이다.

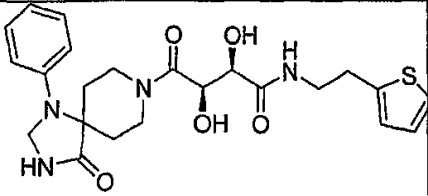
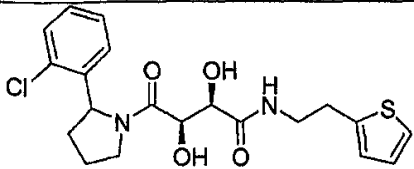
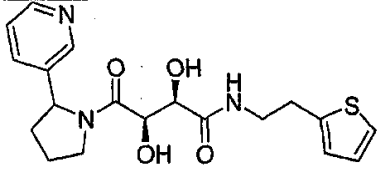
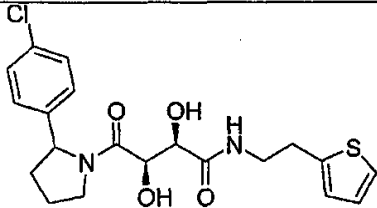
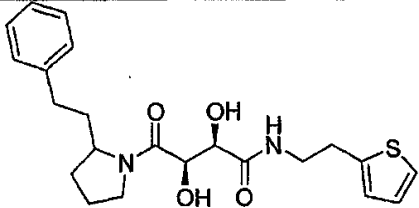
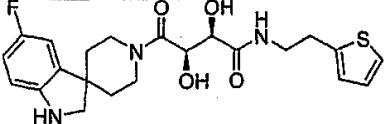
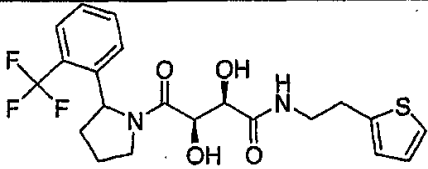
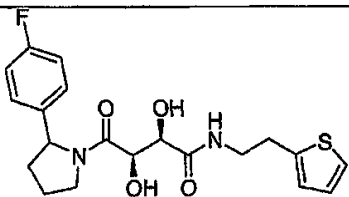
<452>

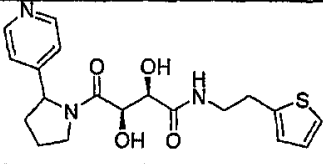
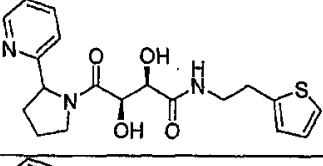
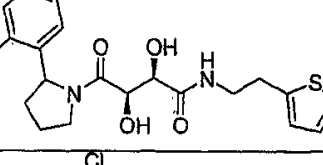
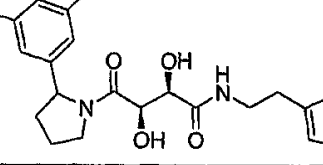
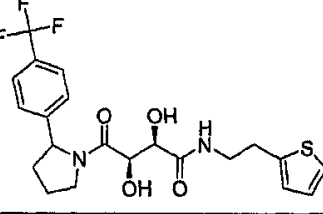
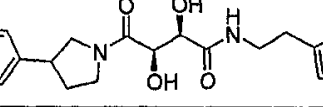
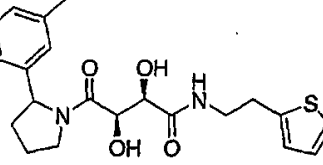
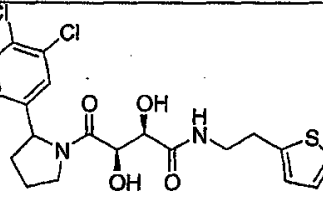
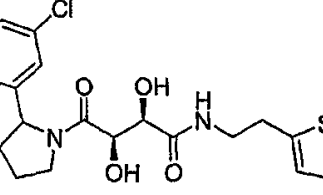
50 μ l의 검정 혼합물은 20 mM HEPES, pH 7.3, 5 mM CaCl_2 , 100 μ M ZnCl_2 , 2% DMSO, 0.04% 메틸셀룰로즈, 30 μ M SPDL-3, 70 pM rhTACE 및 시험 화합물을 함유한다. RhTACE는 시험 화합물과 함께 90분 동안 25°C에서 예비-향온처리한다. 반응은 기질을 첨가하여 개시한다. 형광 강도(320 nm에서 여기, 405 nm에서 방사)는 30분 동안 매 45초마다, 형광광도계[GEMINI XS, 몰레큘러 디바이스(Molecular Devices)]로 측정하였다. 효소 반응율은 단위/초(Unit per second)로 나타낸다. 시험 화합물의 효과는 화합물의 부재하에서 TACE 활성의 %로 나타낸다.

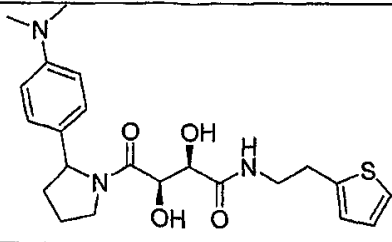
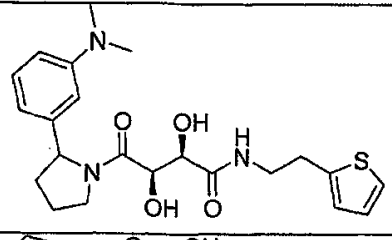
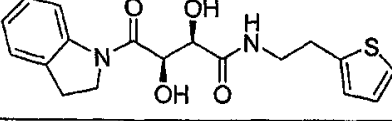
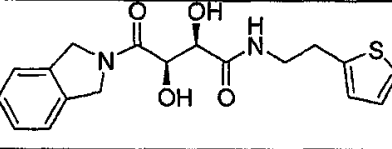
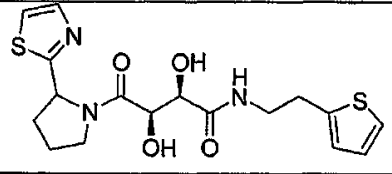
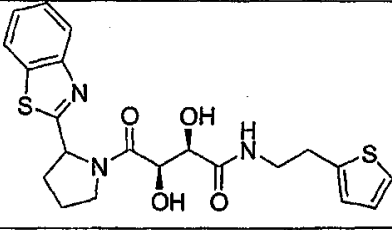
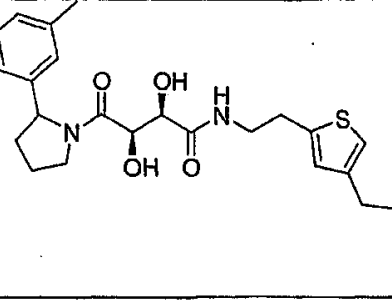
<453>

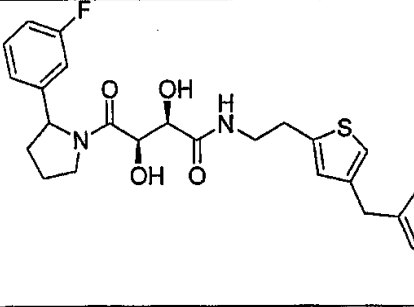
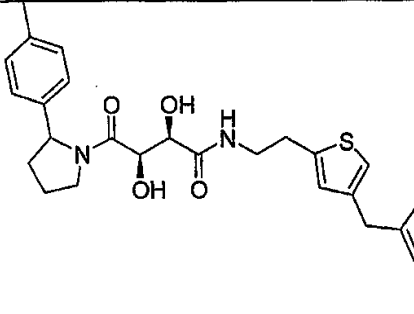
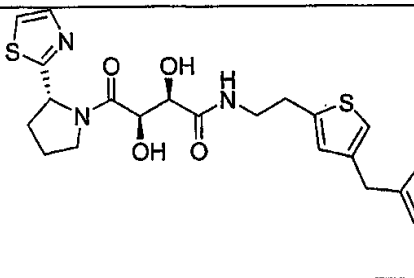
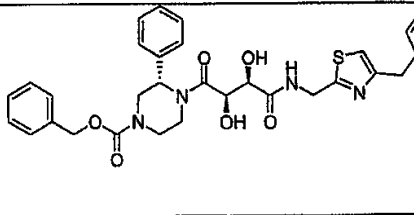
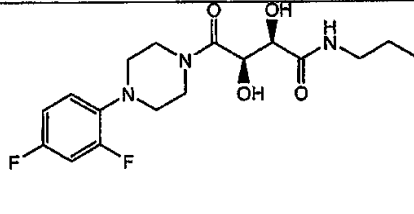
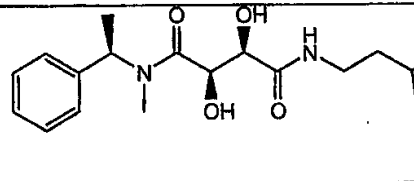
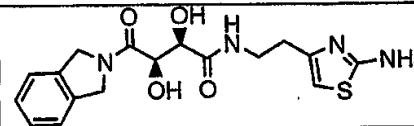
대표적인 화합물에 대한 TACE 억제 활성은 하기 표에 나타낸다. 1000 nM (1 μ M) 보다 큰 K_i 값은 D 부류로 지정한다. 100 nM (0.1 μ M) 내지 1000 nM (1 μ M)사이의 K_i 값은 C 부류로 지정한다. 20 nM (0.02 μ M) 내지 100 nM (0.1 μ M) 사이의 K_i 값은 B 부류로 지정한다. 20 nM (0.02 μ M) 미만의 K_i 값은 A 부류로서 지정한다.

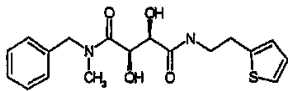
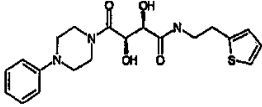
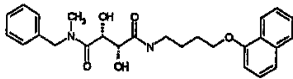
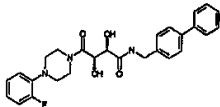
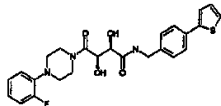
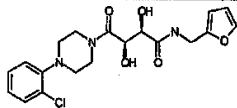
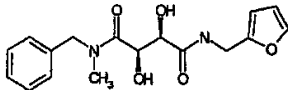
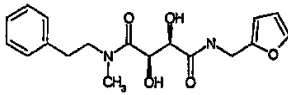
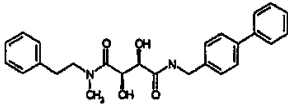
화합물 #	구조식	K _i (nM)
5		
6		
7A		
7B		
8		
9		
10		
11		
12		

13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

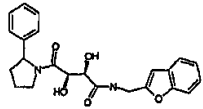
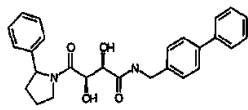
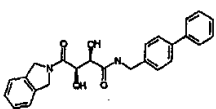
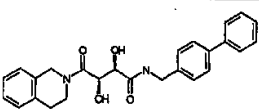
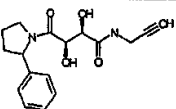
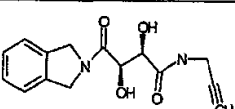
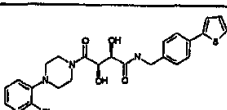
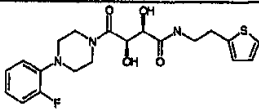
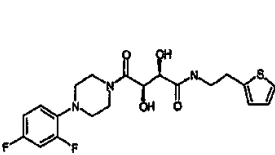
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29A		

36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		

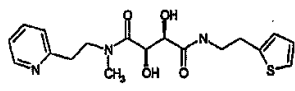
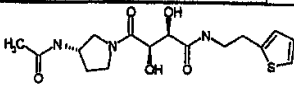
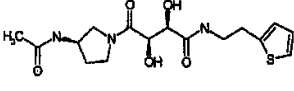
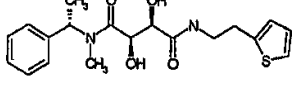
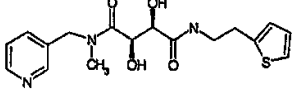
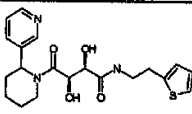
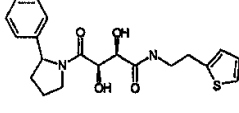
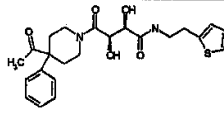
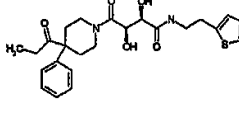
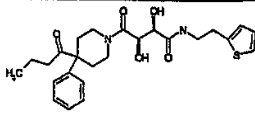
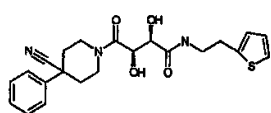
43		
44		
46		
47		
50		
52		
55		

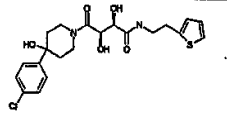
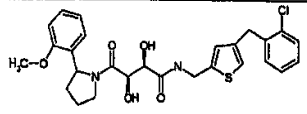
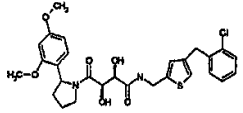
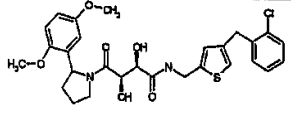
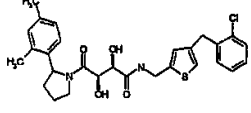
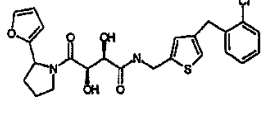
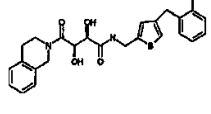
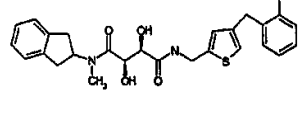
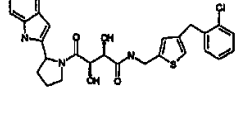
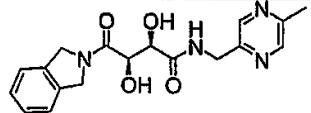
56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		

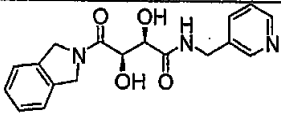
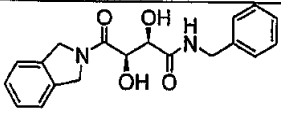
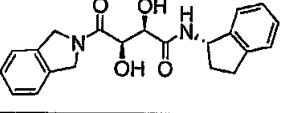
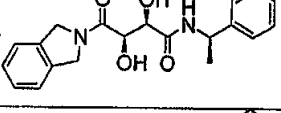
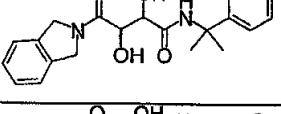
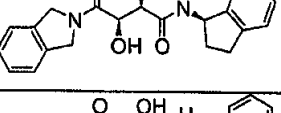
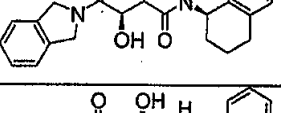
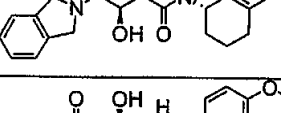
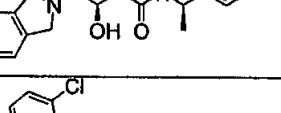
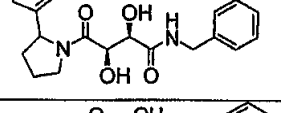
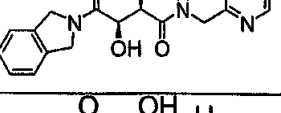
<460>

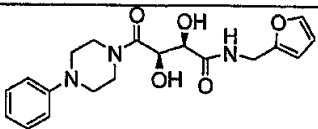
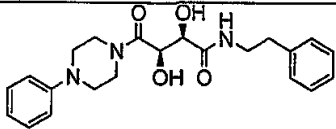
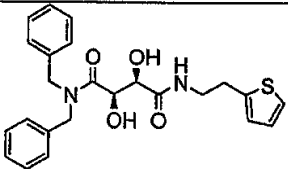
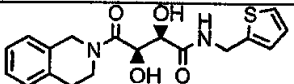
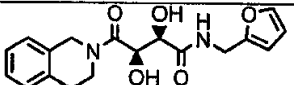
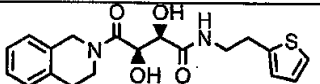
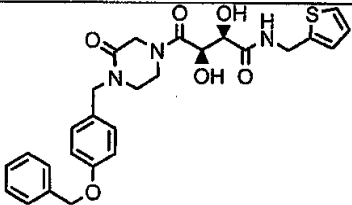
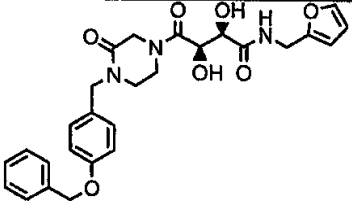
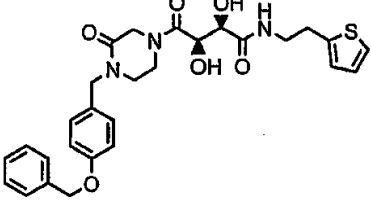
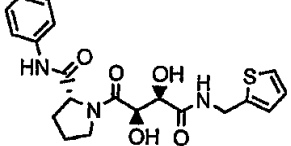
65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		
72		
73		
74		

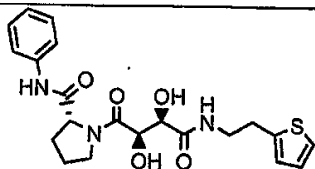
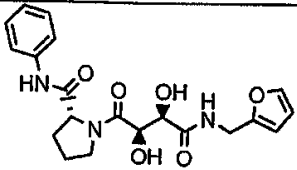
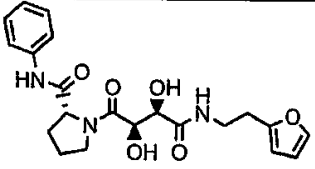
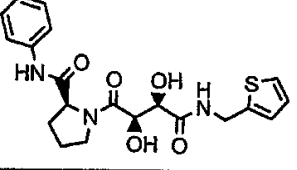
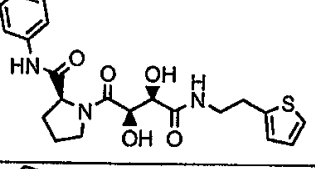
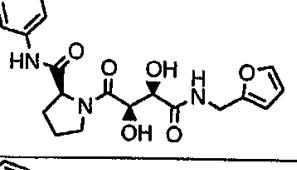
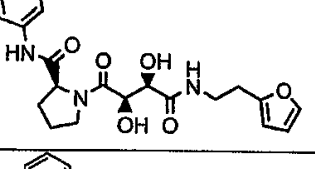
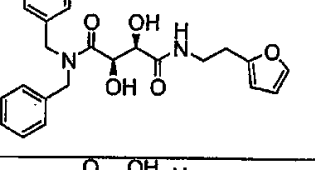
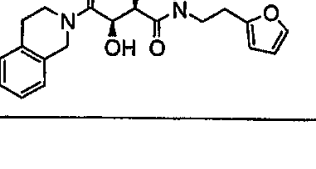
<461>

			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			

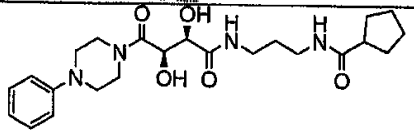
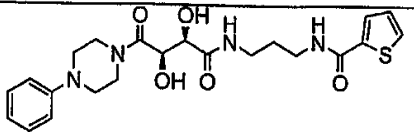
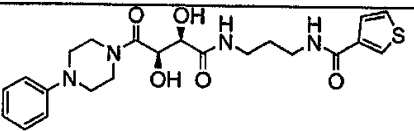
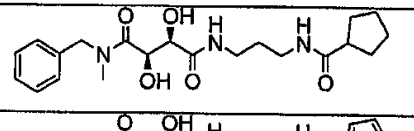
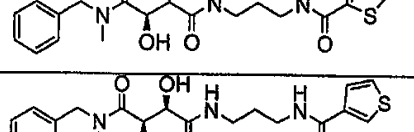
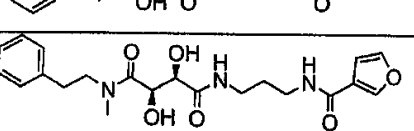
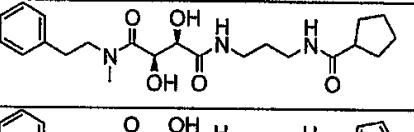
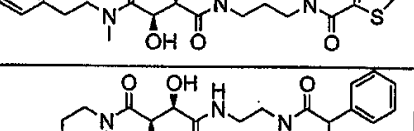
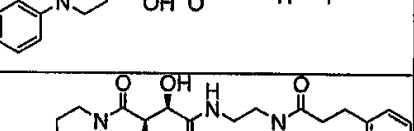
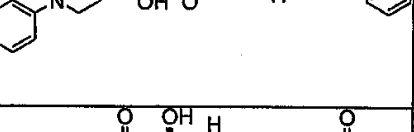
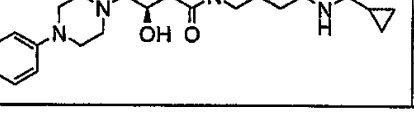

85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		

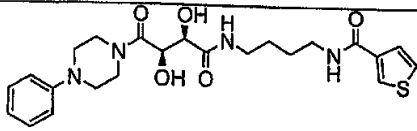
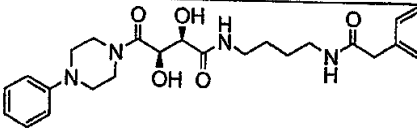
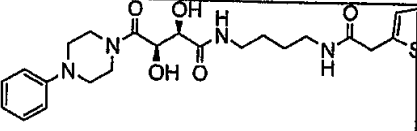
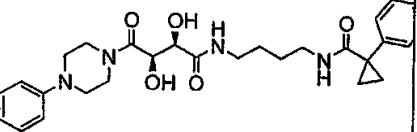
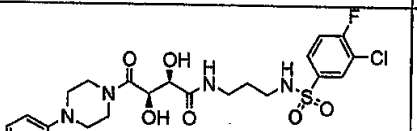
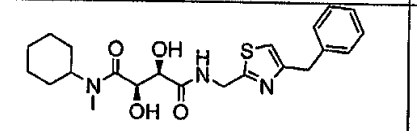
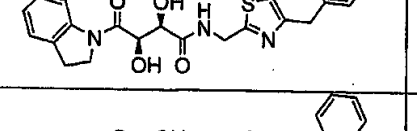
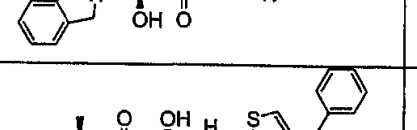
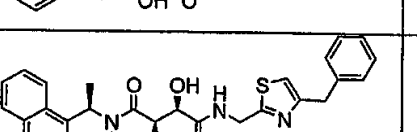

95		
96		
97		
98		
99		
100		
101		
102		
103		
104		
105		
108	$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{R}^2 \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{R}^3 \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \end{array} $ <p>(R1 = R2 = CH₂Ph, R3 = CH₂CH₂(C₄H₄O))</p>	

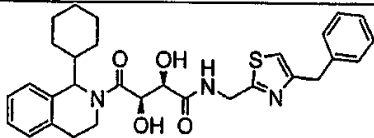
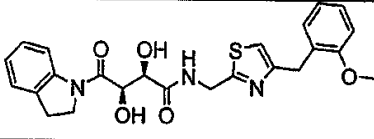
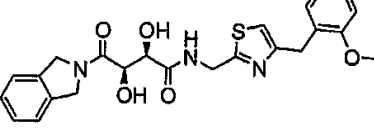
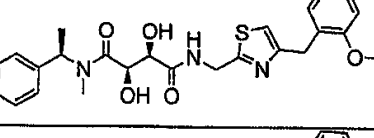
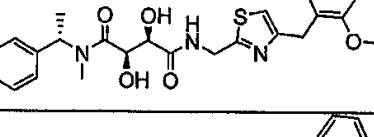
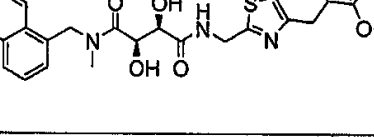
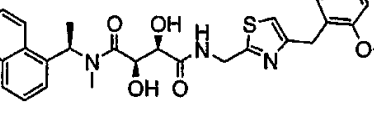
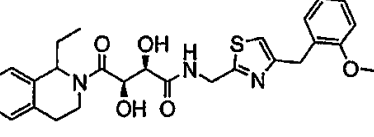
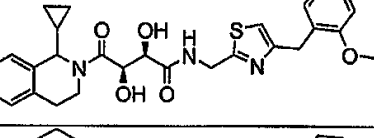
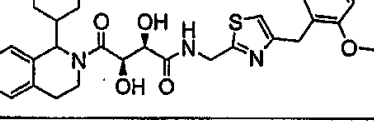
109		
110		
111		
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118A		

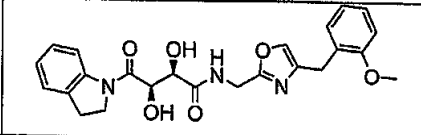
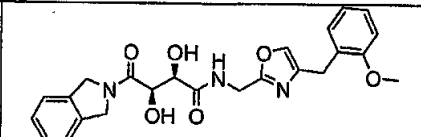
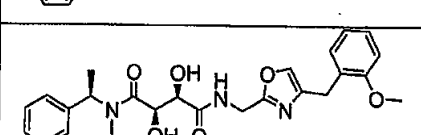
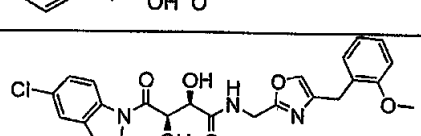
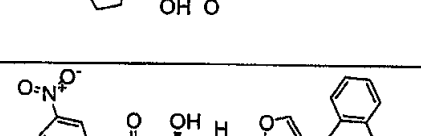
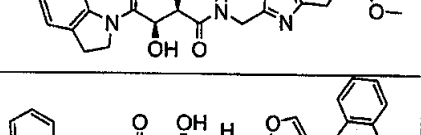
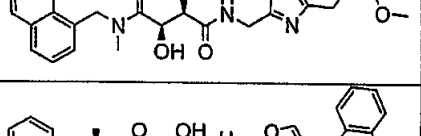
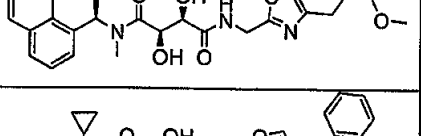
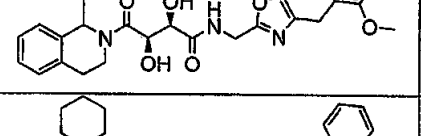
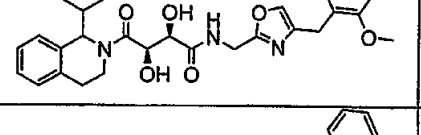
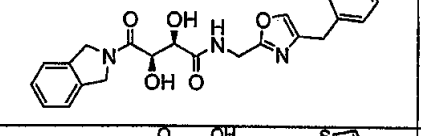
118B		
119		
120		
121		
122		
123		
124		
108		
125		

38		
39		
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		
136		

137		
138		
139		
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		
147		
148		

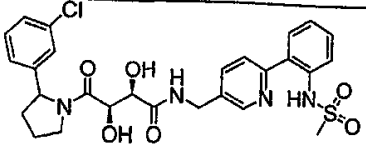
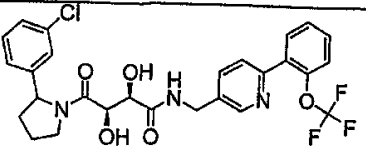
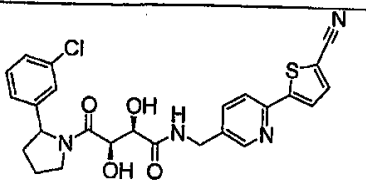
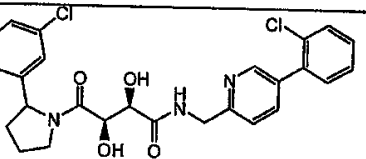
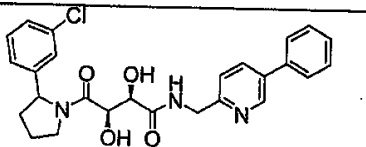
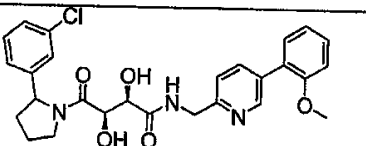
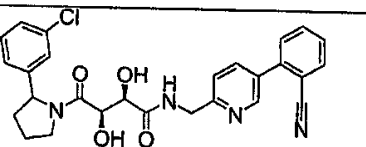
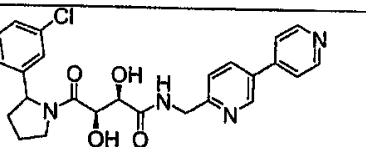
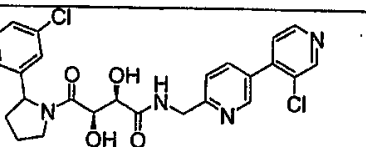
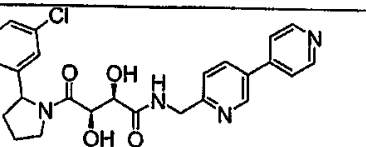
149		
150		
151		
152		
157		
158		
159		
160		
161		
162		

163		
164		
165		
166		
167		
168		
169		
170		
171		
172		

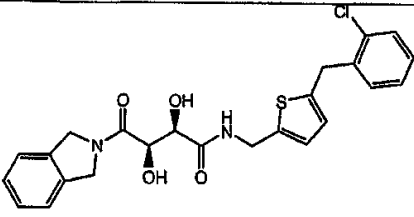
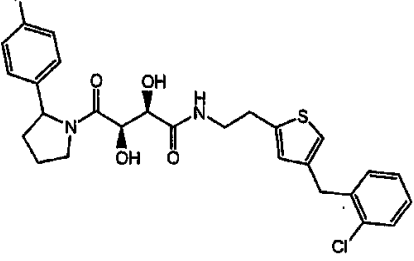
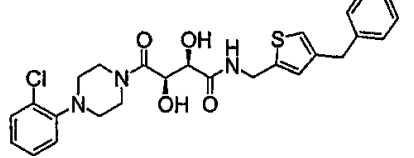
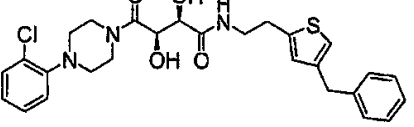
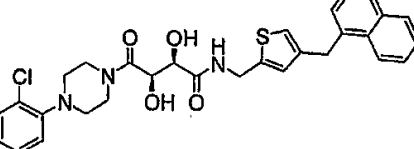
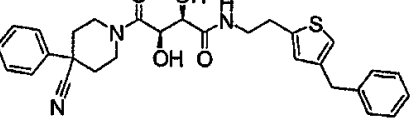
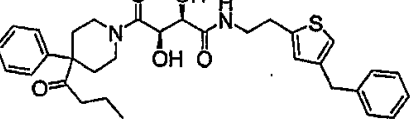
173		
174		
175		
176		
177		
178		
179		
180		
181		
182		
191		

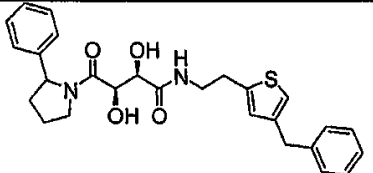
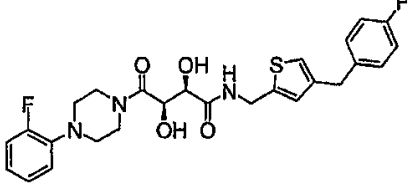
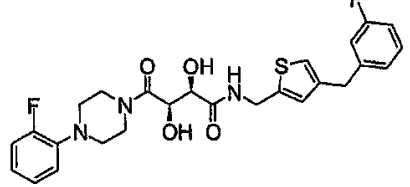
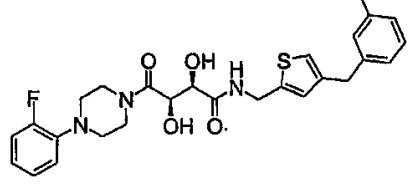
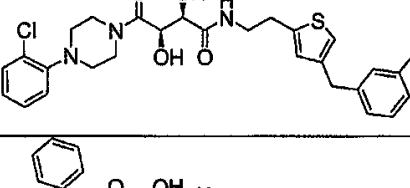
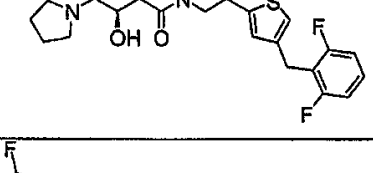
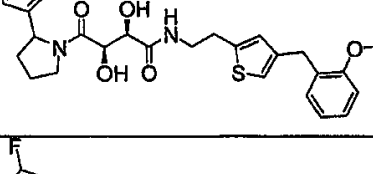
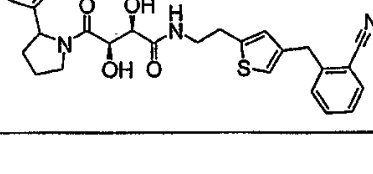
<471>

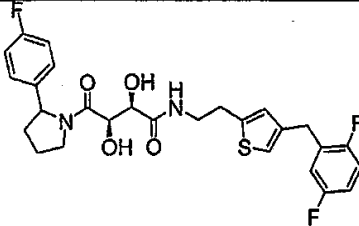
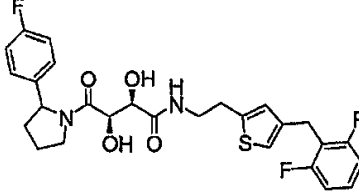
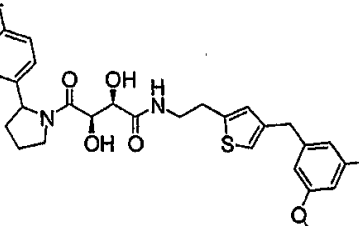
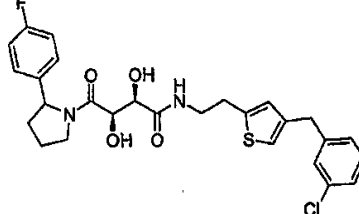
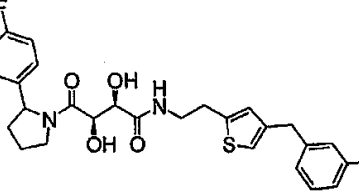
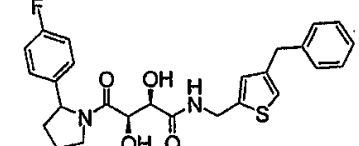
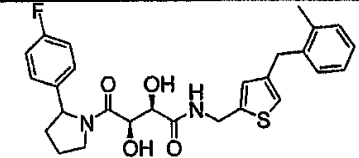
192		
197		
198		
199		
200		
201		
202		
203		
204		
205		

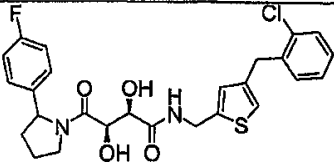
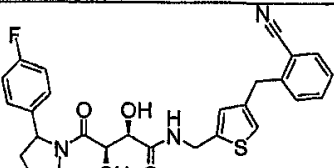
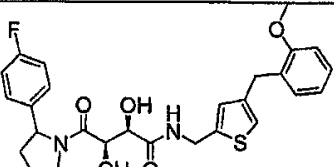
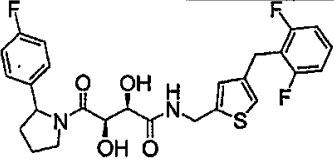
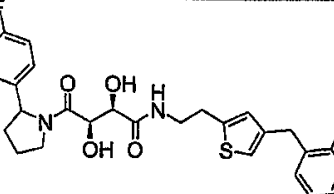
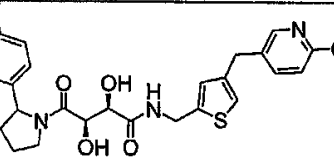
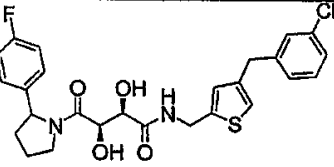
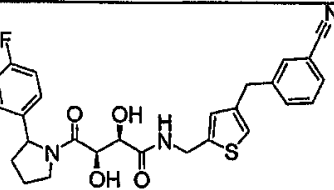
206		
207		
208		
212		
213		
214		
215		
216		
217		
218		

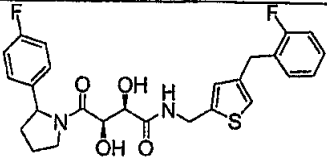
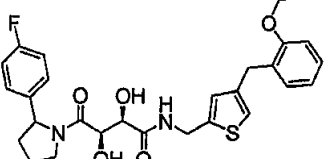
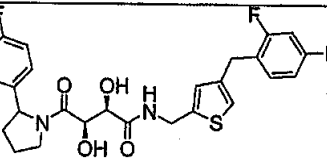
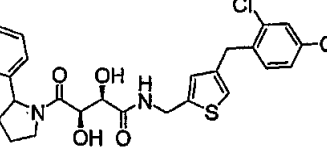
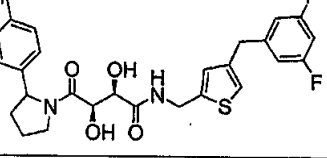
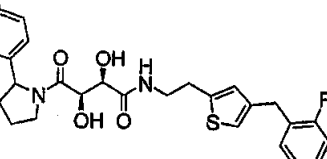
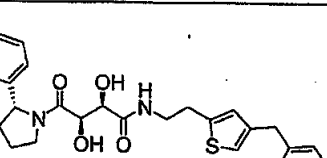
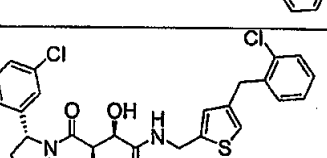
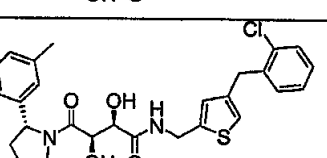
219		
220		
221		
222		
223		
224		
225		
226		
227		
232		

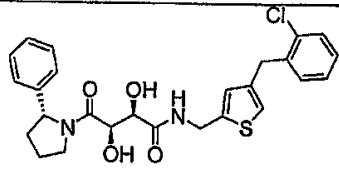
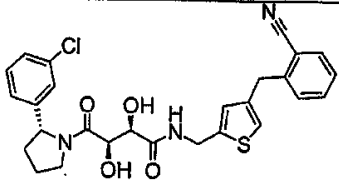
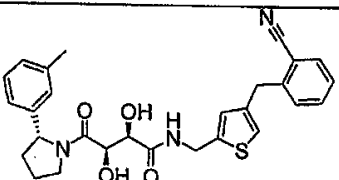
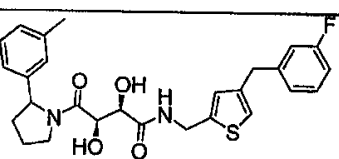
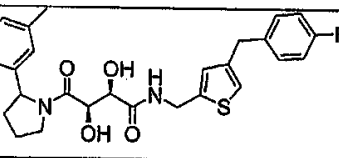
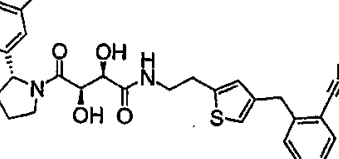
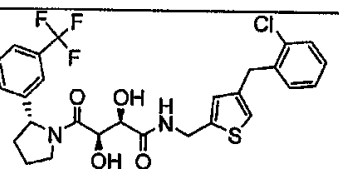
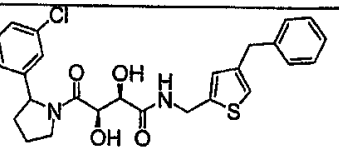
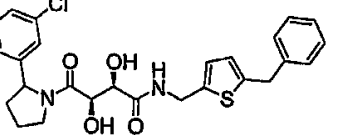
236		
242		
243		
244		
245		
246		
247		

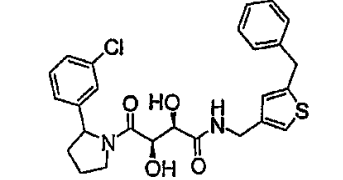
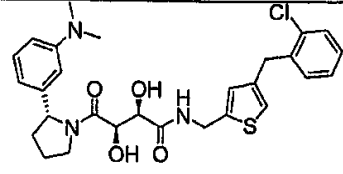
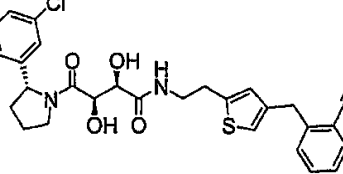
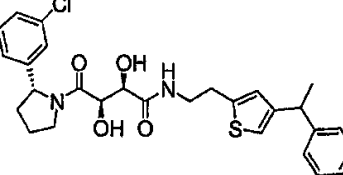
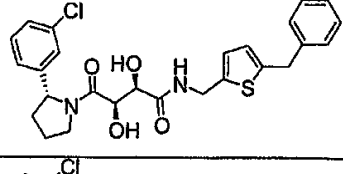
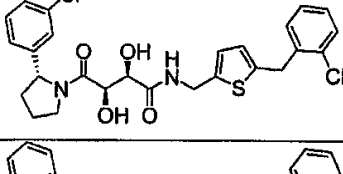
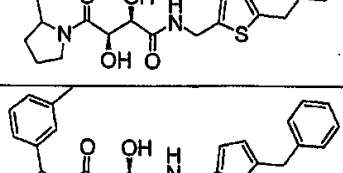
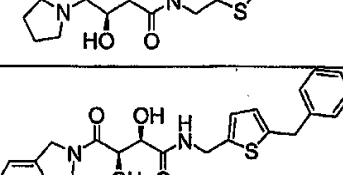
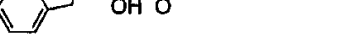
248		
249		
250		
251		
252		
253		
254		
255		

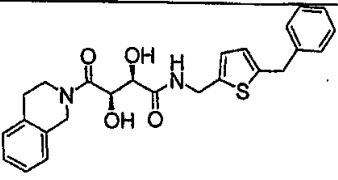
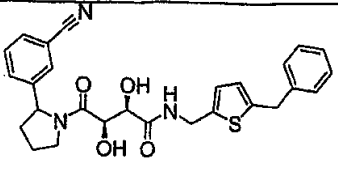
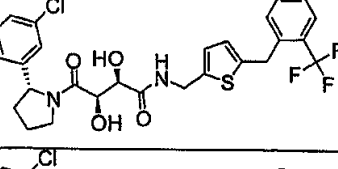
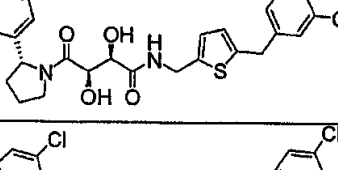
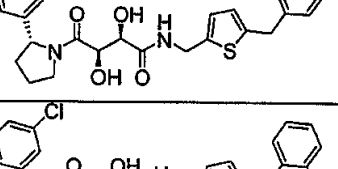
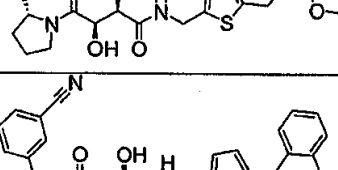
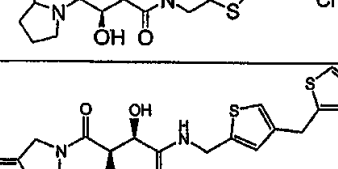
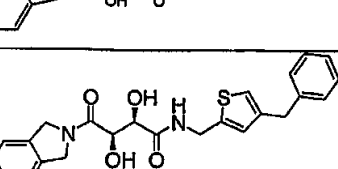
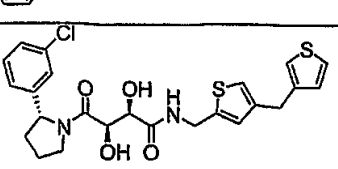

256		
257		
258		
259		
260		
261		
262		

263		
264		
265		
266		
267		
268		
269		
270		

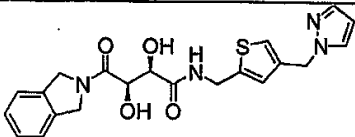
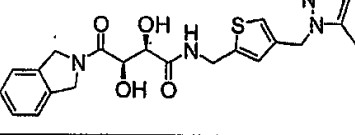
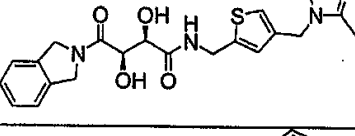
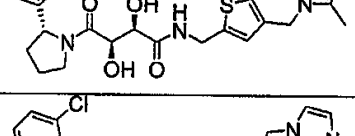
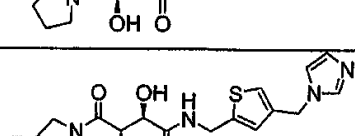
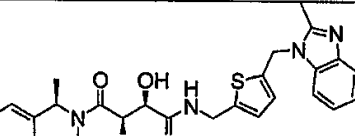
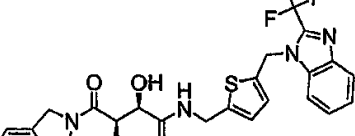

271		
272		
273		
274		
275		
276		
277		
278		
279		

280		
281		
282		
283		
284		
285		
286		
287		
288		

289		
290		
291		
292		
293		
294		
295		
296		
297		

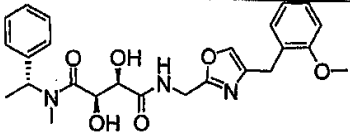
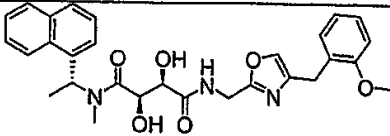
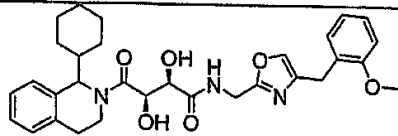
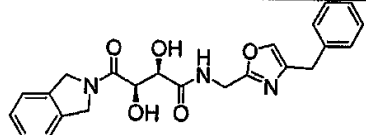
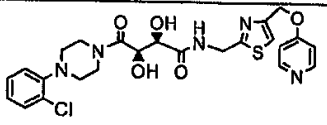
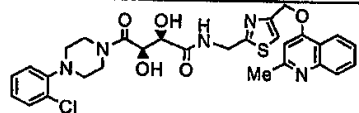
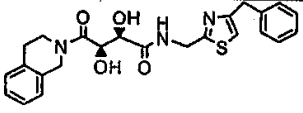
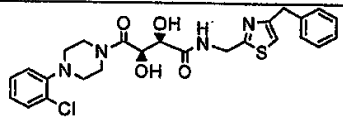
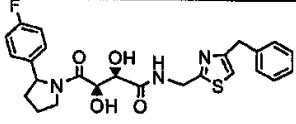
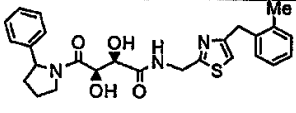
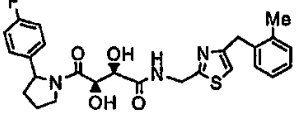
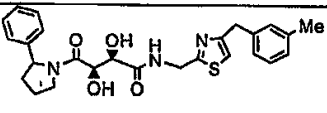
298		
299		
300		
301		
302		
303		
304		
309		
310		
311		

312		
313		
314		
315		
316		
317		
318		
325		
329		
327		

338		
339		
340		
341		
342		
343		
344		
345		

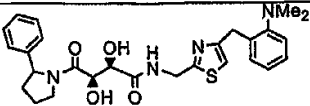
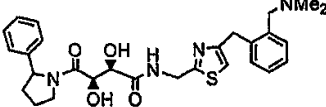
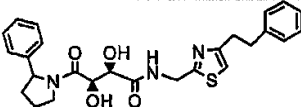
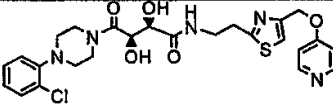
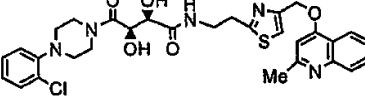
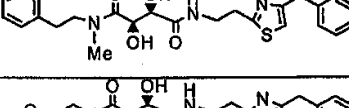
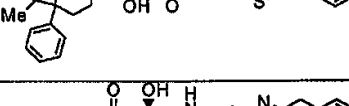
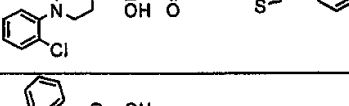
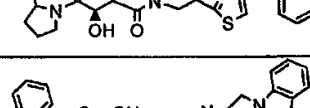
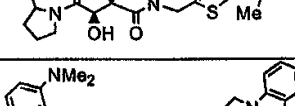
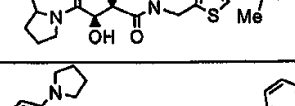
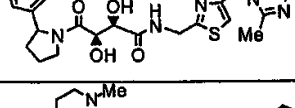
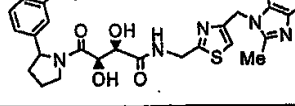
346		
347		
348		
349		
350		
351		
352		
375		
376		

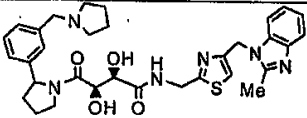
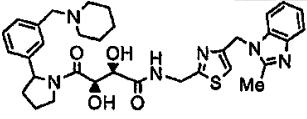
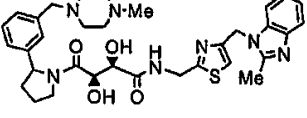
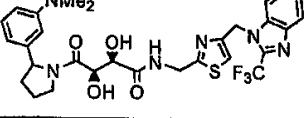
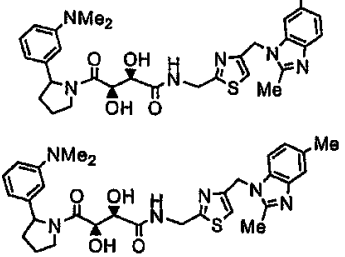
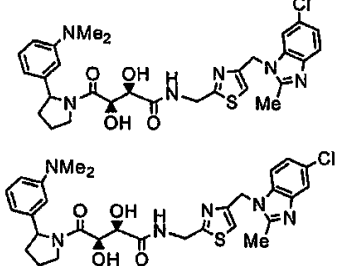
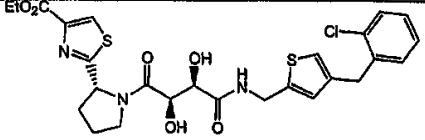
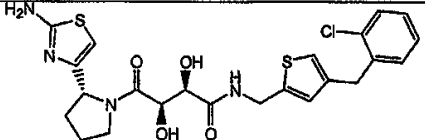
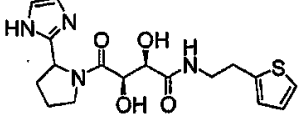
377		
378		
379		
380		
381		
382		
383		
384		
174		

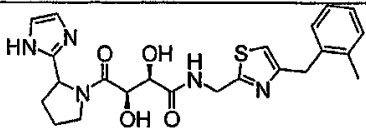
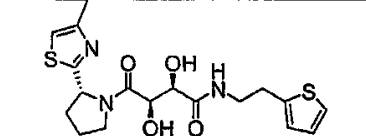
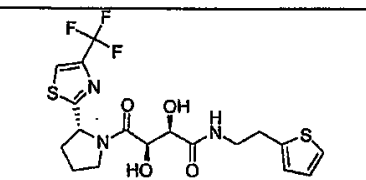
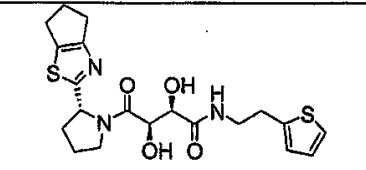
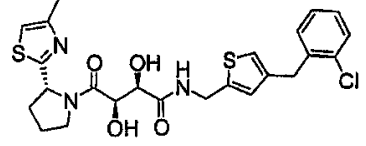
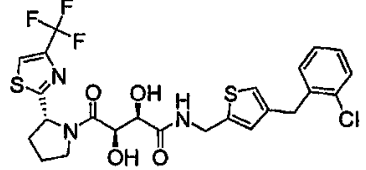
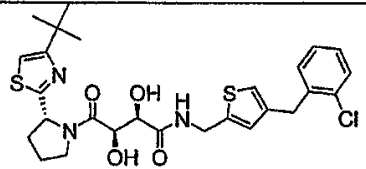
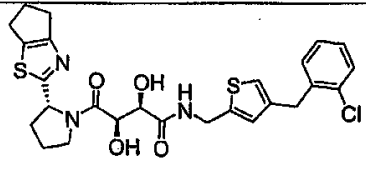
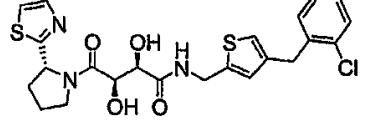
175		
179		
181		
182		
396		
397		
398		
399		
400		
401		
402		
403		

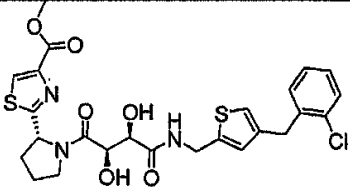
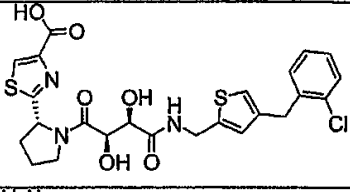
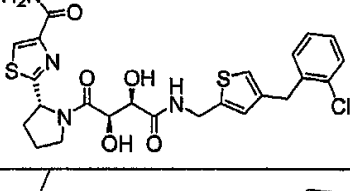
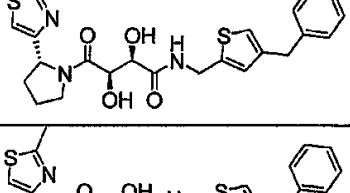
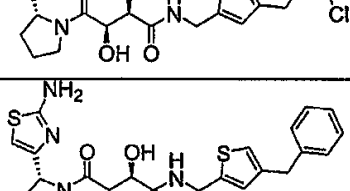
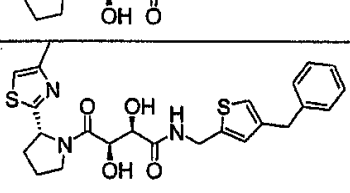
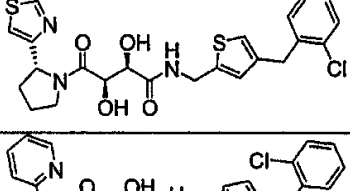
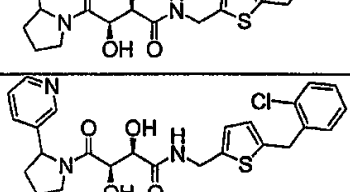
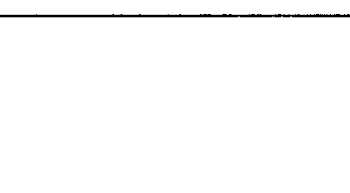

404		
405		
406		
407		
408		
409		
410		
411		
412		
413		
414		
415		
416		

417		
418		
419		
420		
421		
422		
423		
424		
425		
426		
427		
428		
429		

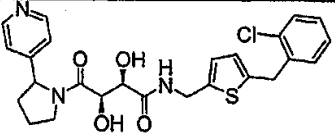
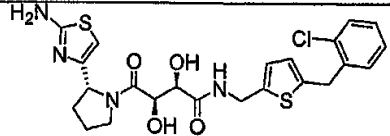
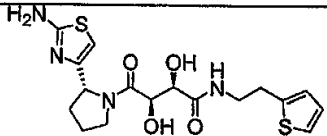
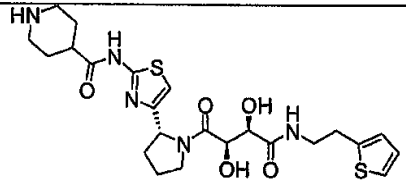
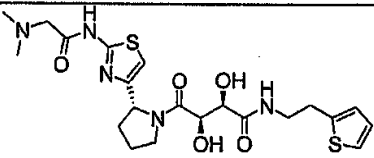
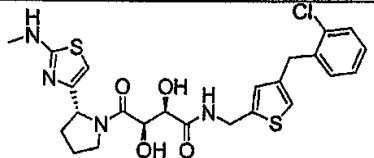
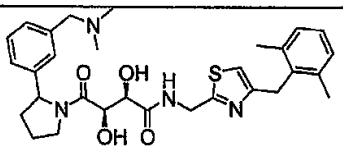
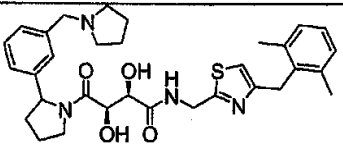
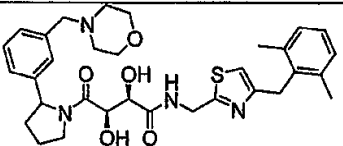
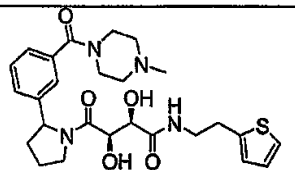
430		
431		
432		
433		
434		
435		
436		
437		
438		
439		
440		
441		
442		

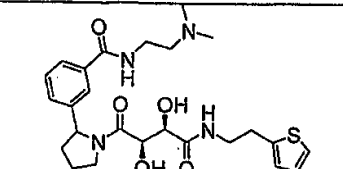
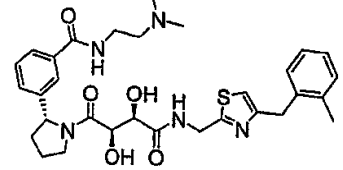
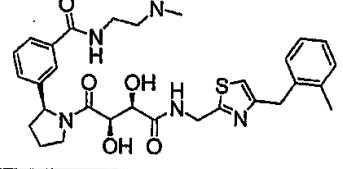
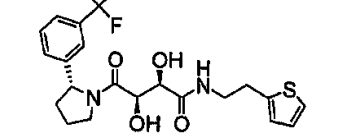
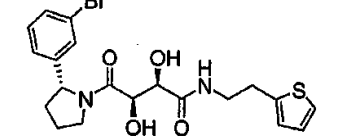
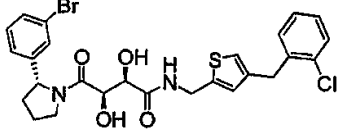
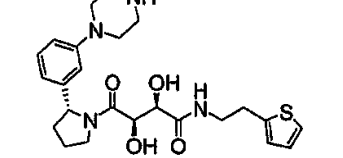
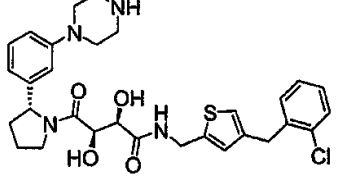
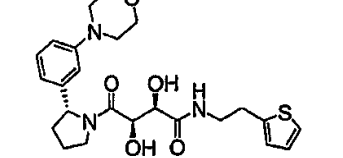
443		
444		
445		
446		
447		
448		
468		
473		
477		

478		
479		
480		
481		
482		
483		
484		
485		
486		

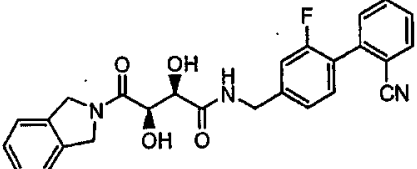
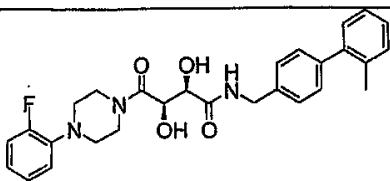
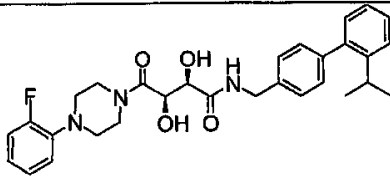
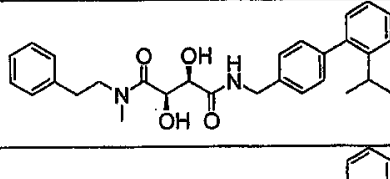
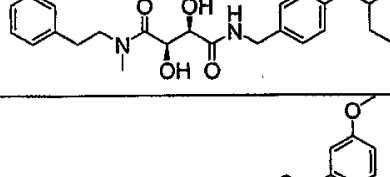
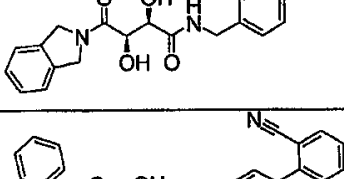
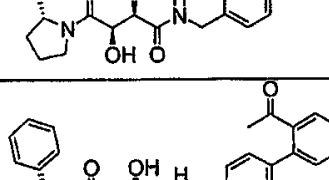
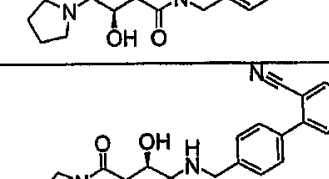
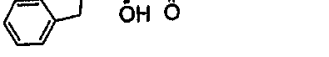
487		
488		
489		
490		
491		
492		
493		
494		
495		
496		

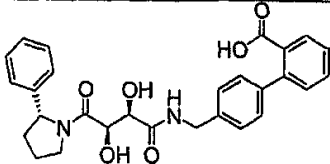
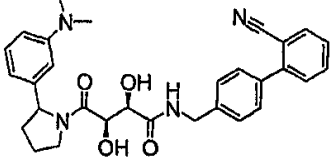
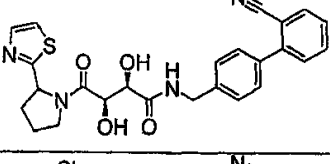
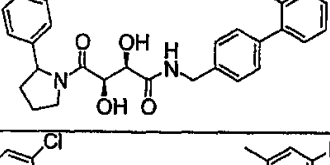
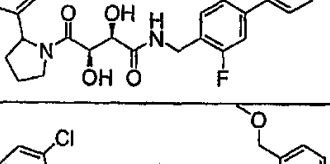
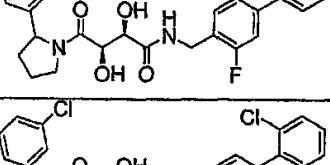
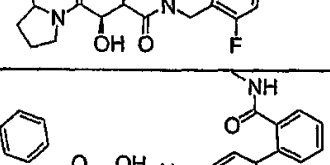
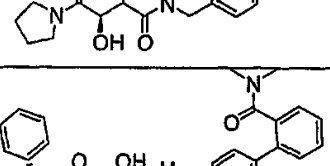
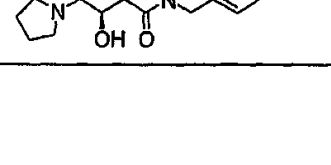
<493>

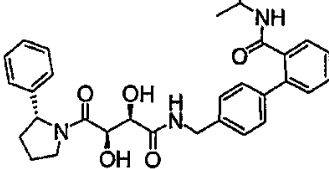
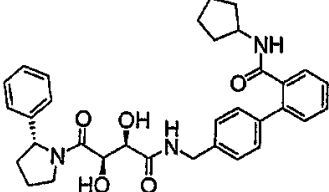
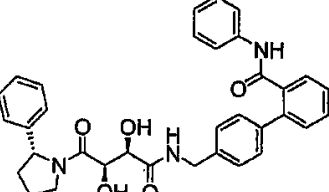
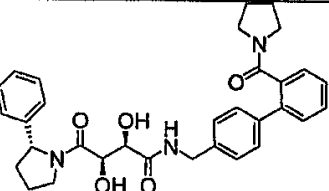
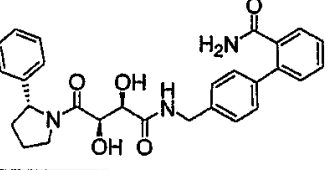
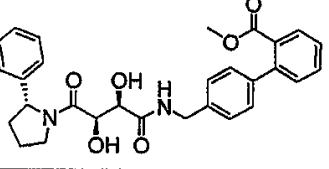
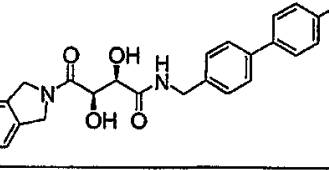
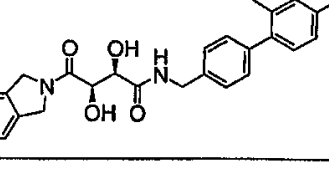
497		
498		
499		
500		
501		
502		
416		
417		
418		
529		

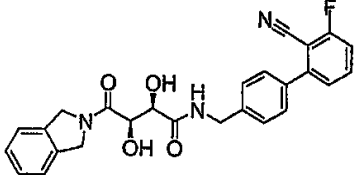
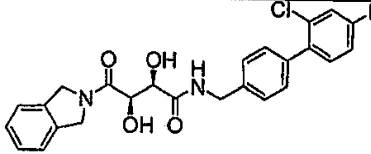
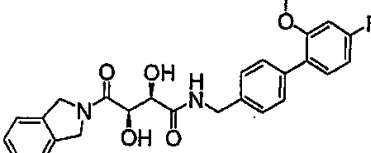
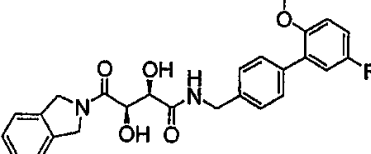
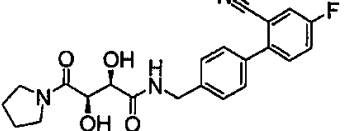
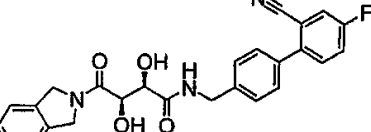
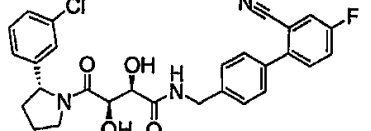
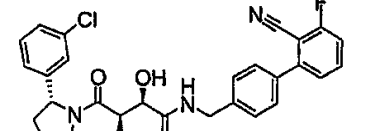
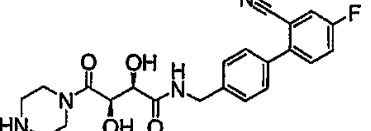
530		
531		
532		
536		
537		
538		
539		
540		
541		

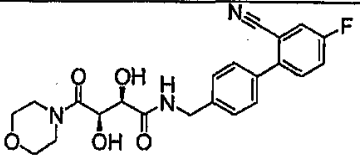
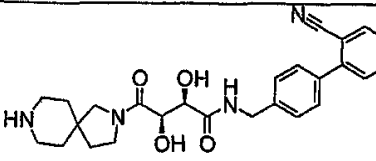
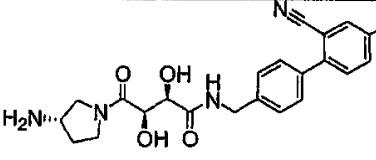
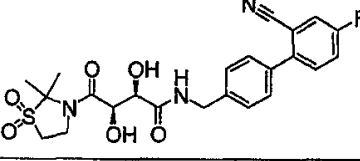
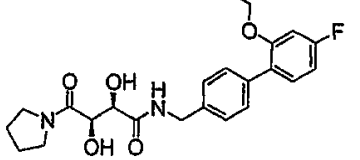
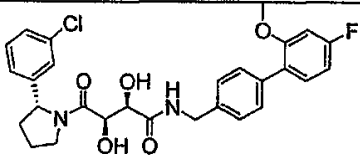
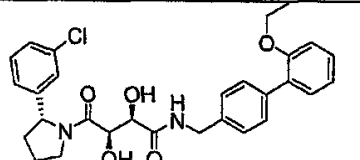
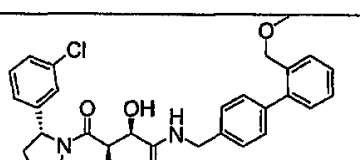
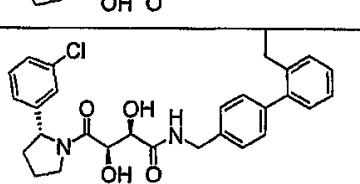
542	
546	
553	
557	
565	
572	
578	

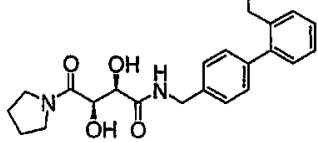
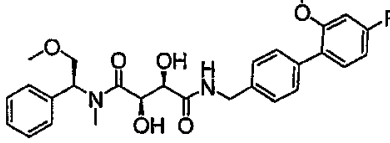
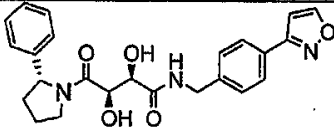
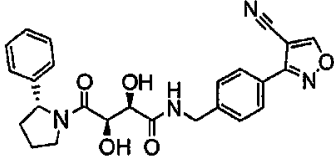
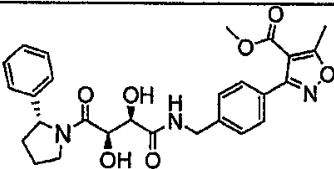
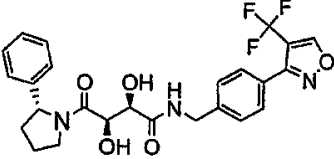
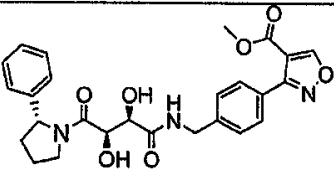
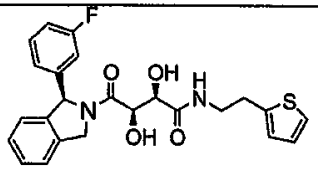
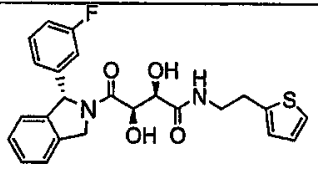
585		
586		
587		
588		
589		
590		
591		
592		
593		

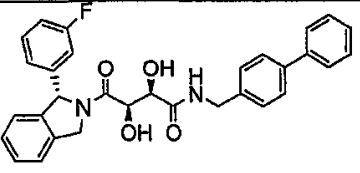
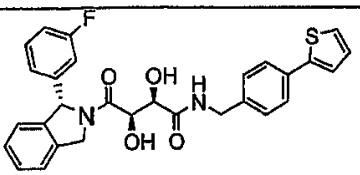
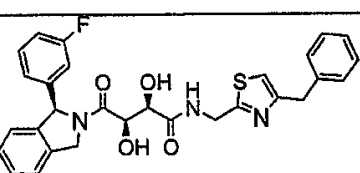
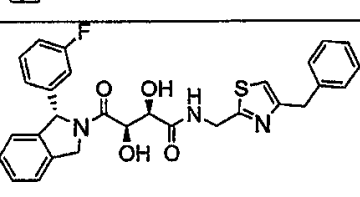
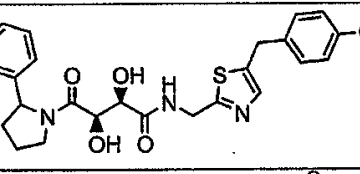
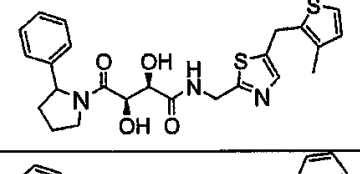
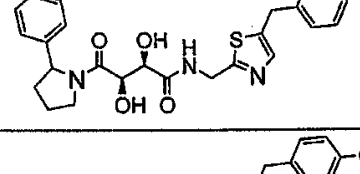
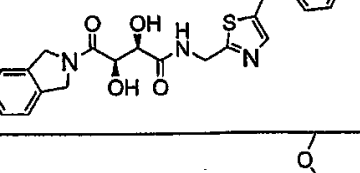
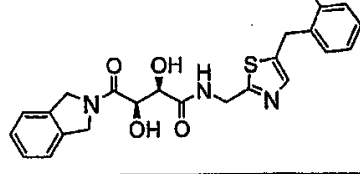
594		
595		
596		
597		
598		
599		
600		
601		
602		

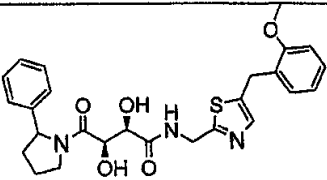
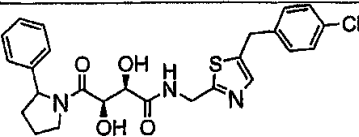
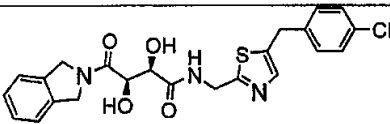
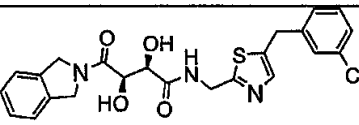
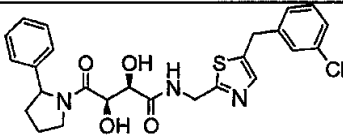
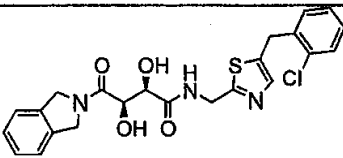
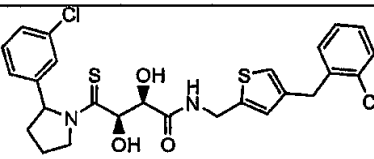
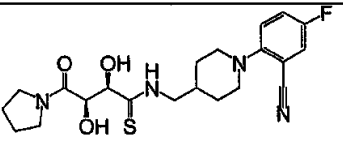
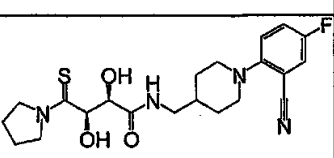
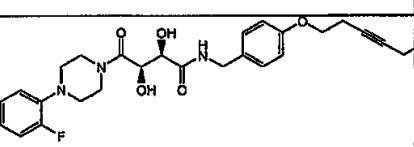
603		
604		
605		
606		
607		
608		
609		
610		

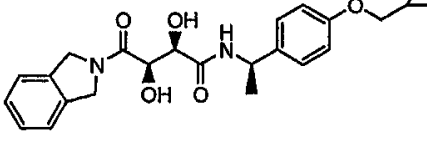
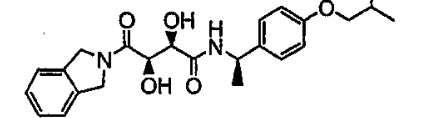
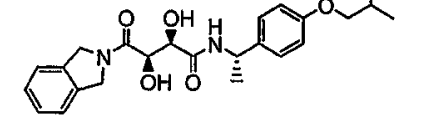
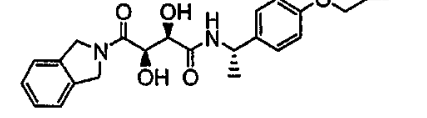
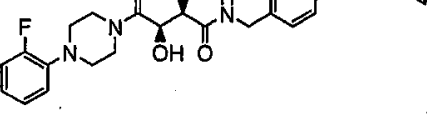
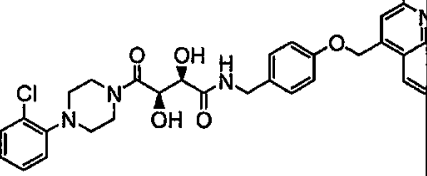
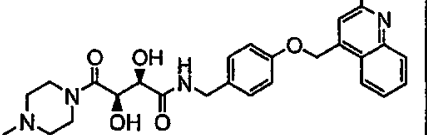
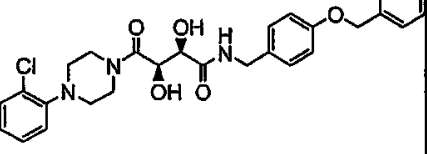
611		
612		
613		
614		
615		
616		
617		
618		
619		

620		
621		
622		
623		
624		
625		
626		
627		
628		

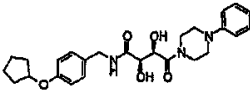
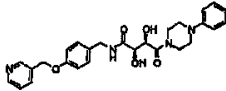
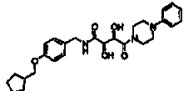
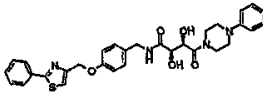
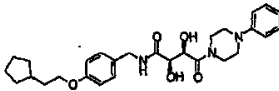
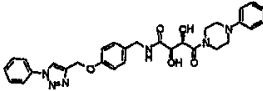
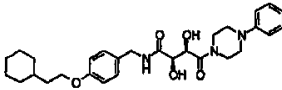
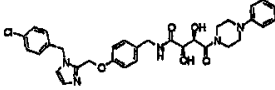
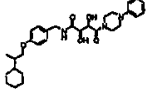
629		
630		
635		
636		
637		
638		
639		
646A		
646B		

647		
648		
649A		
649B		
655		
656A		
656B		
657		
658		

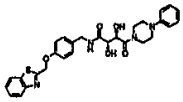
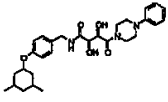
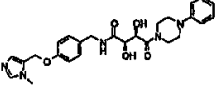
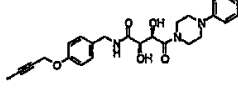
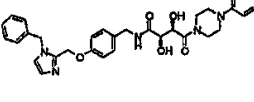
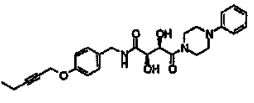
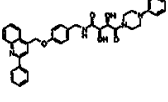
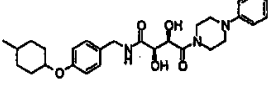
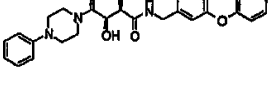
659		
660		
661		
662		
663		
664		
668		
673		
674		
678		

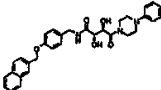
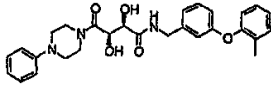
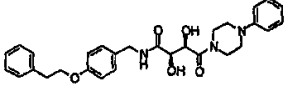
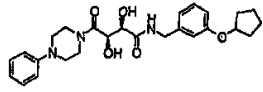
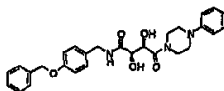
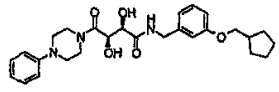
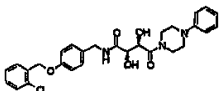
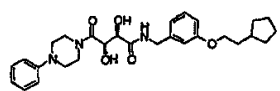
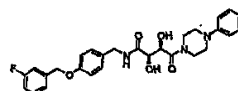
683		
684		
685		
686		
687		
688		
689		
690		

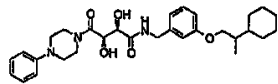
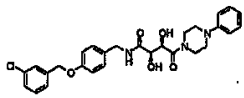
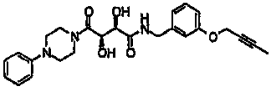
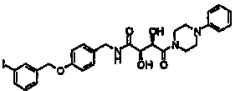
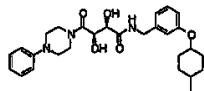
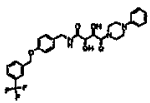
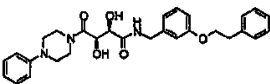
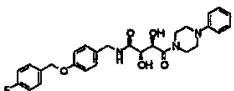
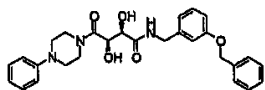
691		
696		
697		
698		
699		
700		
701		
702		
703		
704		

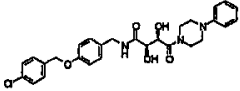
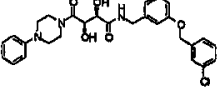
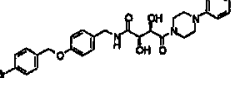
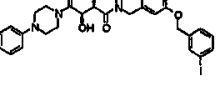
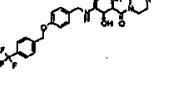
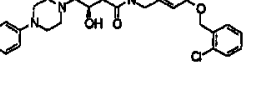
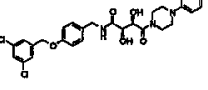
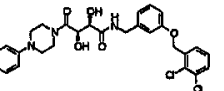
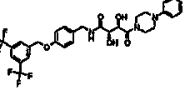
705		
706		
707		
708		
709		
710		
711		
712		
713		

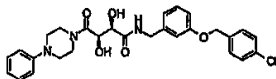
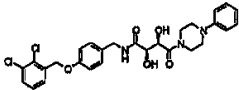
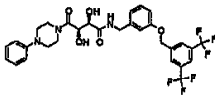
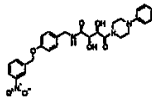
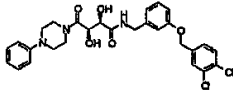
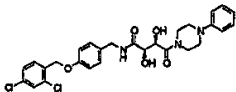
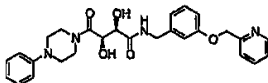
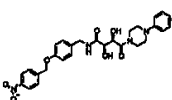
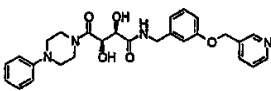
<507>

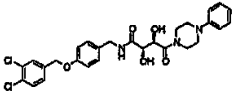
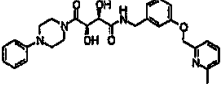
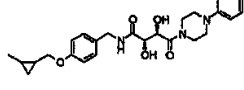
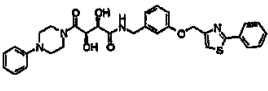
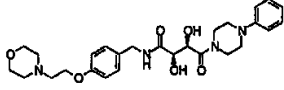
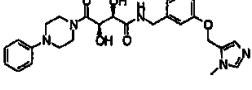
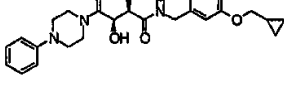
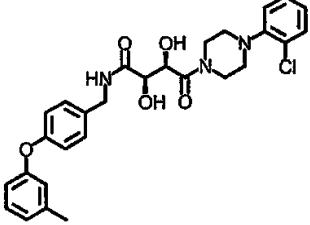
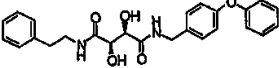
714		
715		
716		
717		
718		
719		
720		
721		
722		

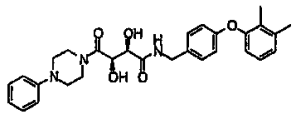
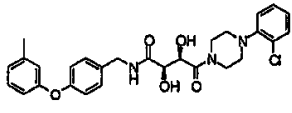
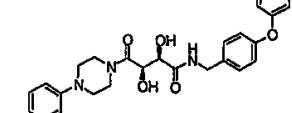
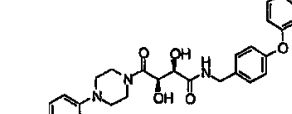
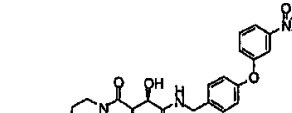
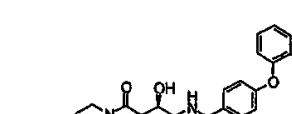
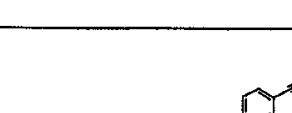
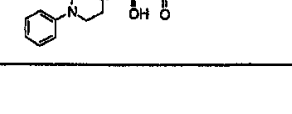
723		
724		
725		
726		
696		
728		
729		
730		
731		

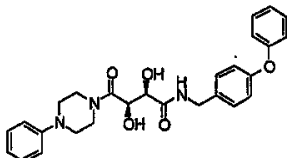
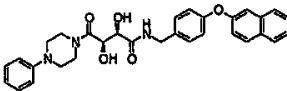
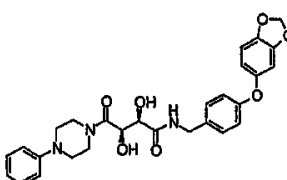
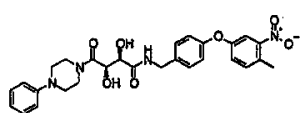
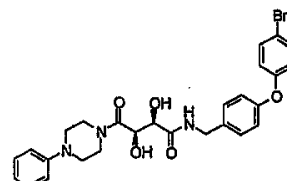
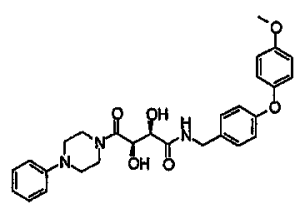
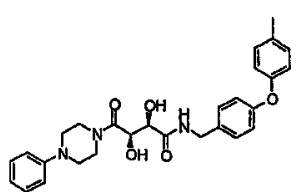
732		
733		
734		
735		
736		
737		
738		
739		
740		

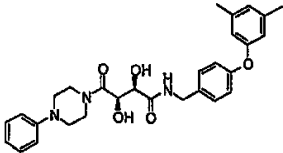
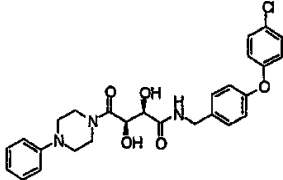
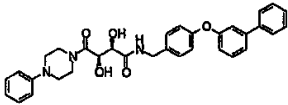
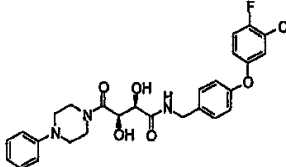
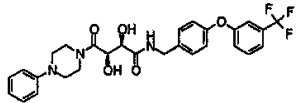
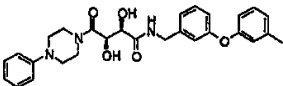
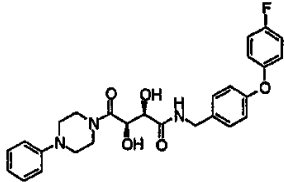
741		
742		
743		
744		
745		
746		
747		
748		
749		

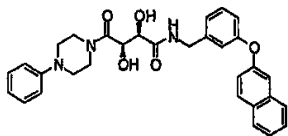
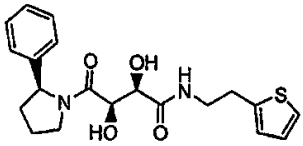
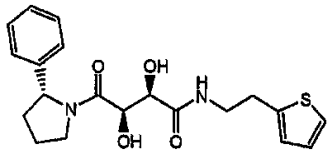
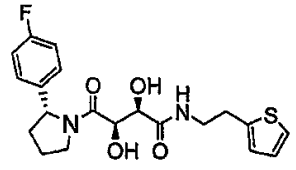
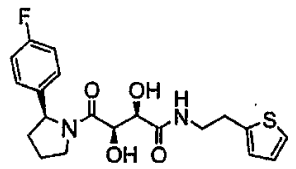
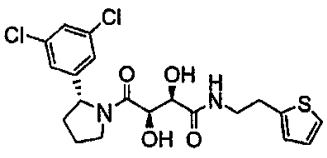
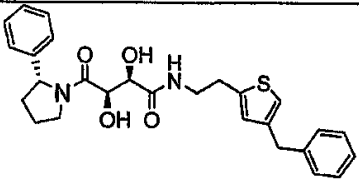
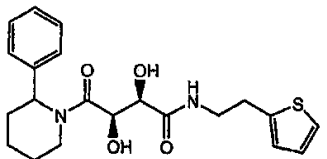
750		
751		
752		
753		
754		
755		
756		
757		
758		

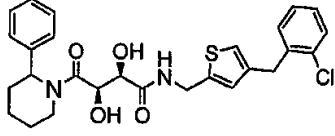
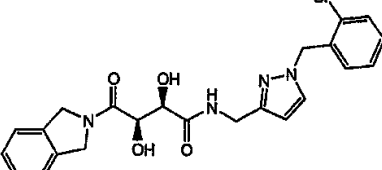
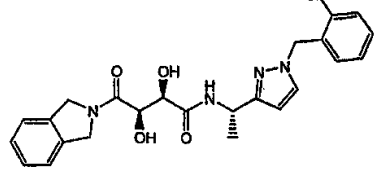
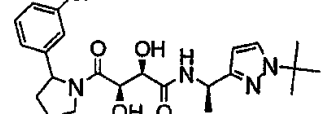
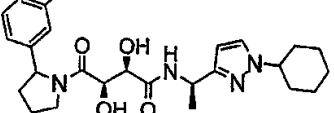
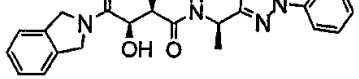
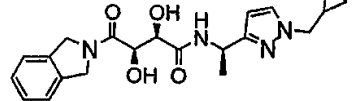
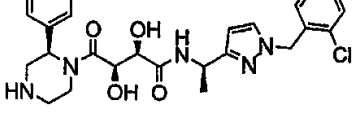
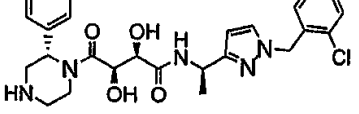
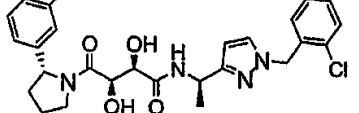
759		
760		
761		
762		
763		
764		
765		
772		
773		

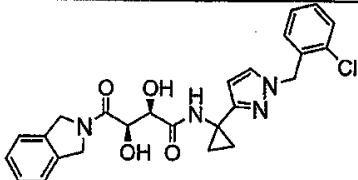
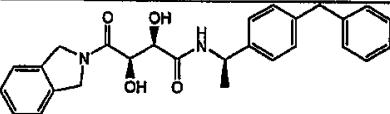
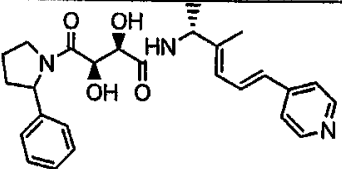
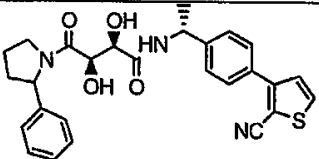
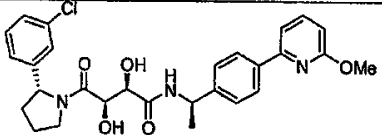
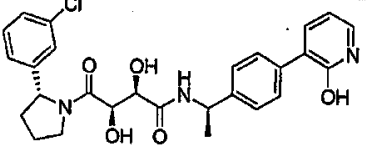
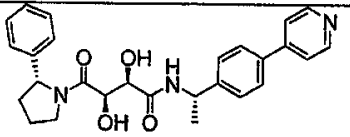
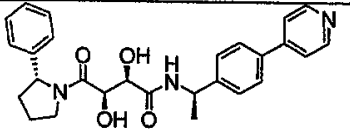
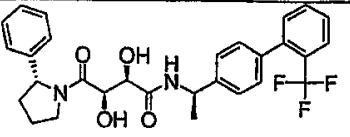
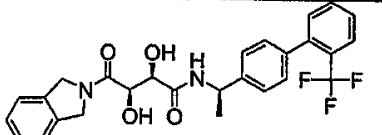
774		
772		
776		
777		
778		
779		
780		
781		

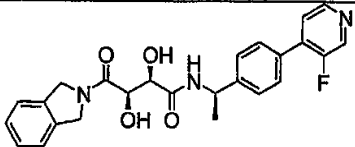
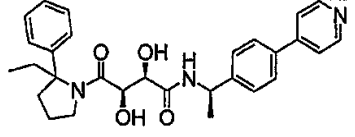
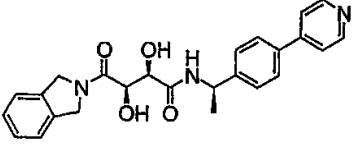
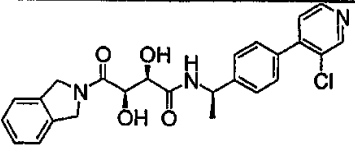
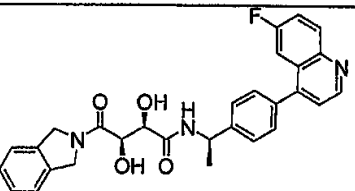
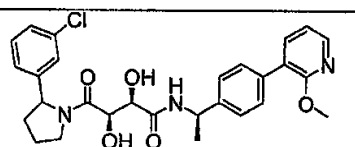
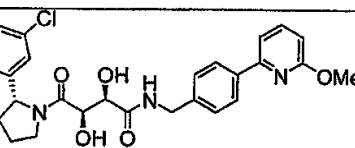
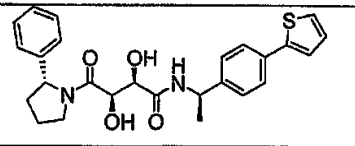
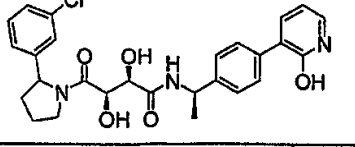
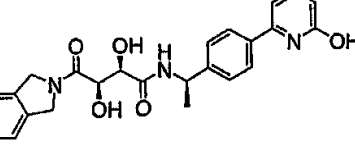
782		
783		
784		
785		
786		
787		
788		

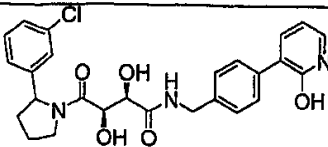
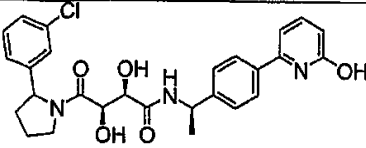
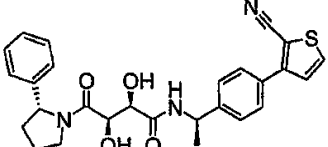
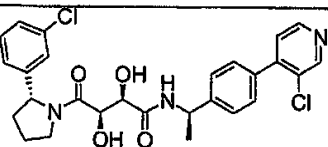
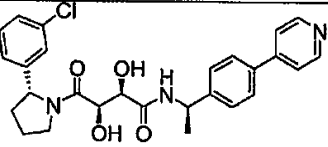
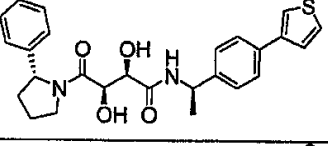
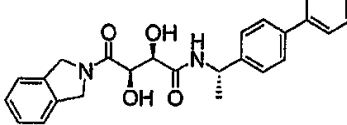
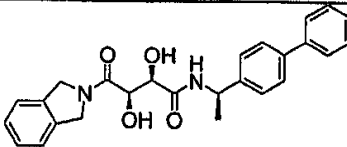
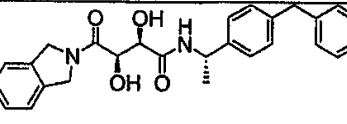
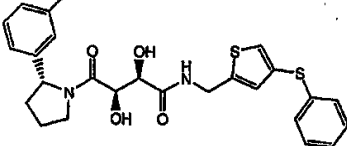
789		
790		
791		
792		
793		
794		
795		

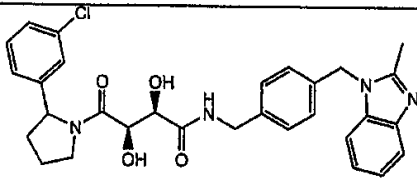
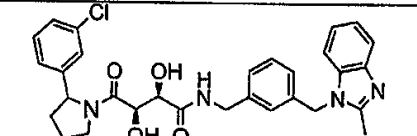
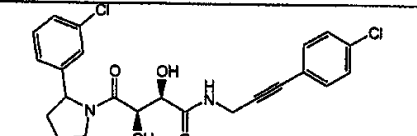
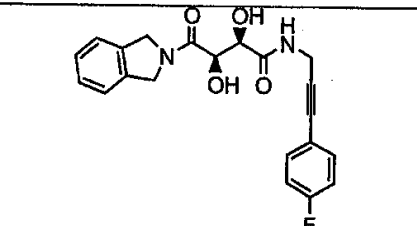
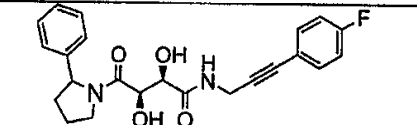
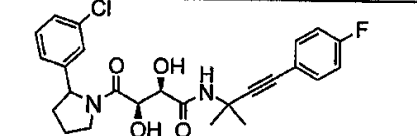
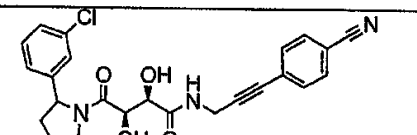
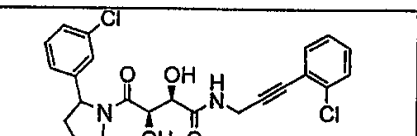
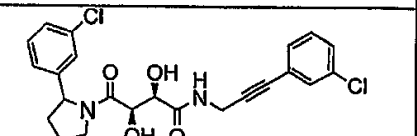
796		
802		
804		
805		
806		
807		
808		
814		

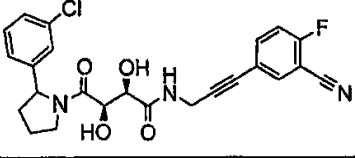
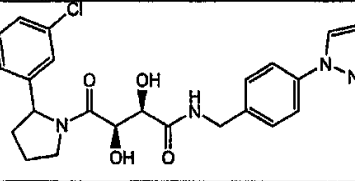
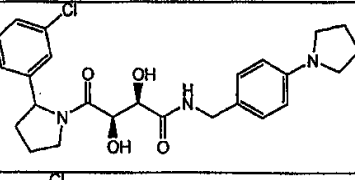
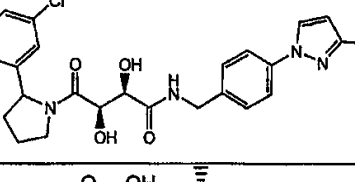
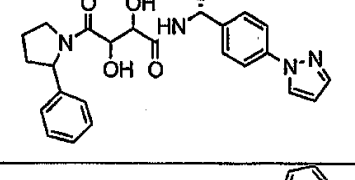
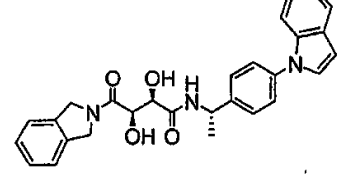
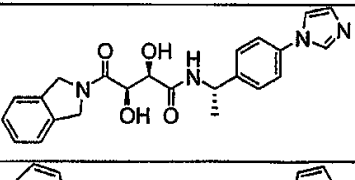
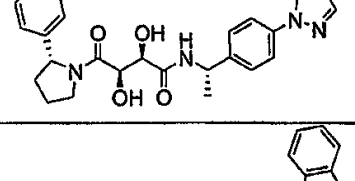
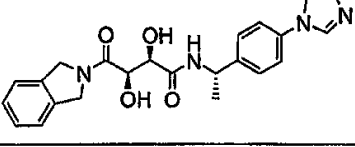
815		
823		
828		
829		
830		
831		
832		
833		
834		
835		

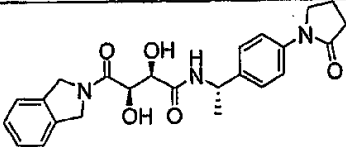
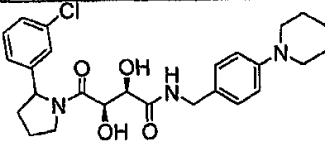
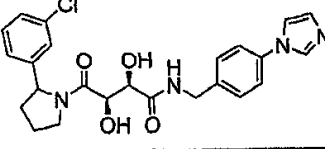
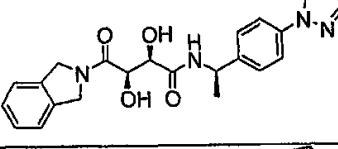
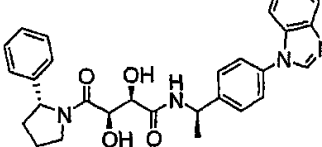
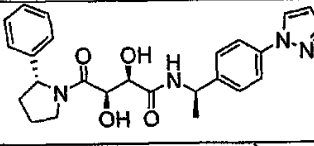
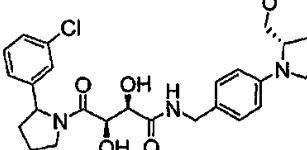
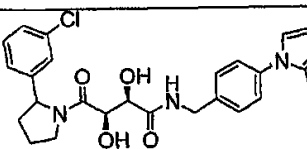
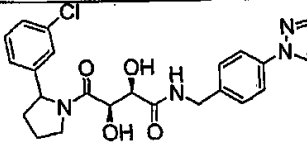
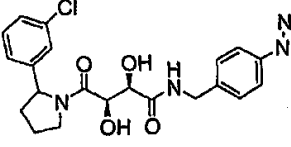
836		
839		
846		
852		
855		
857		
858		
859		
860		
861		

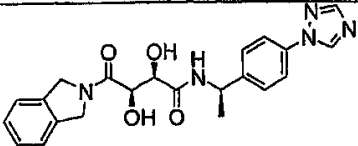
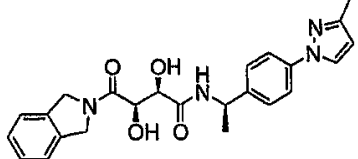
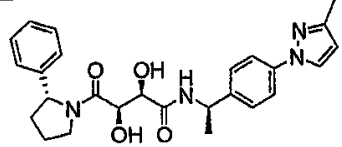
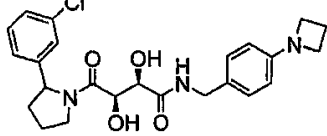
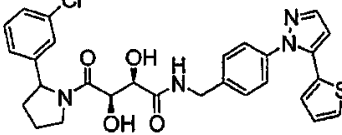
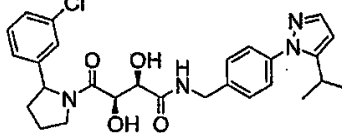
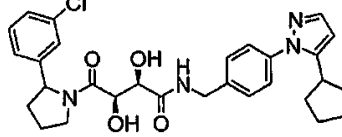
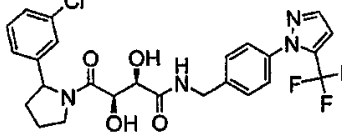
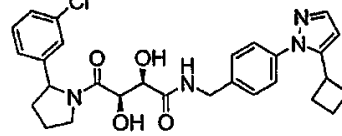
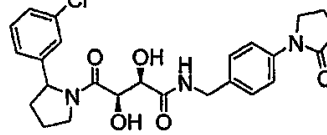
862		
863		
864		
865		
866		
867		
868		
869		
870		
871		

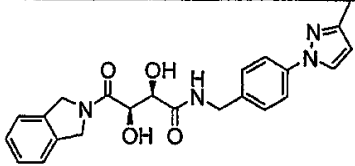
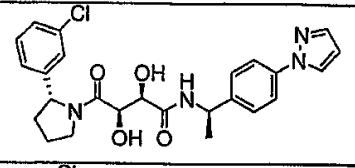
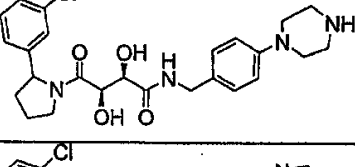
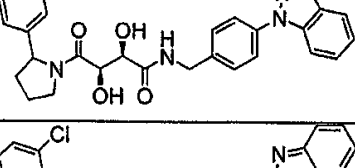
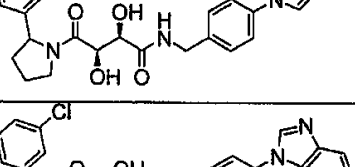
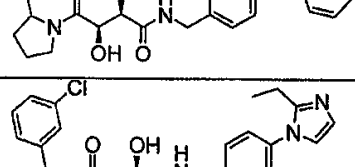
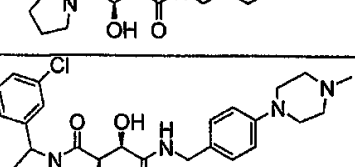
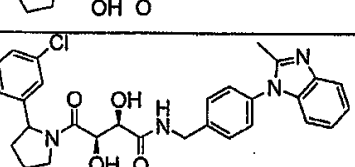
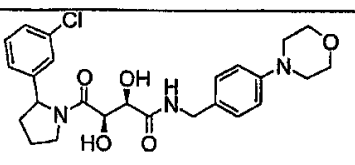

872		
873		
874		
875		
876		
877		
878		
879		
880		
884		

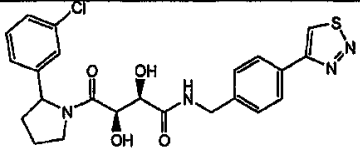
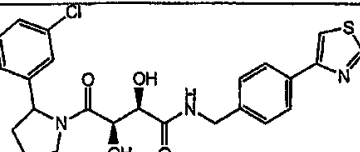
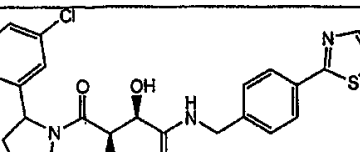
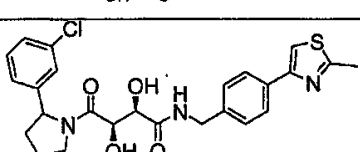
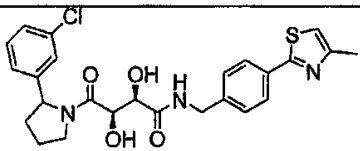
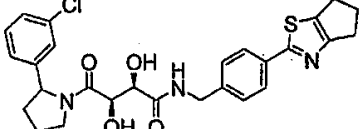
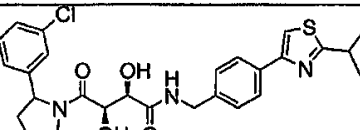
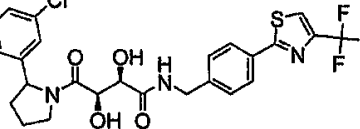
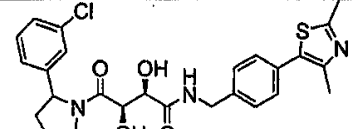
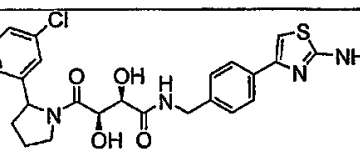
890		
891		
894		
897		
898		
899		
900		
901		
902		

903		
905		
910		
914		
918		
919		
920		
921		
922		

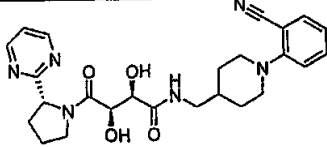
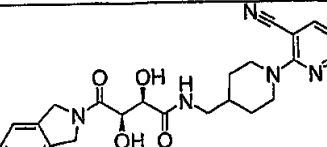
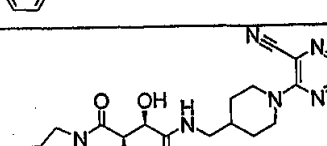
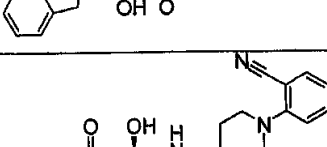
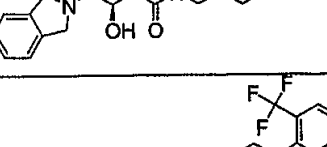
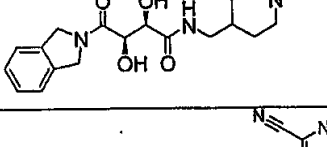
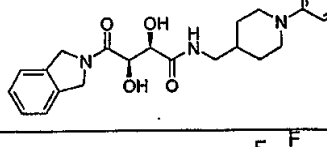
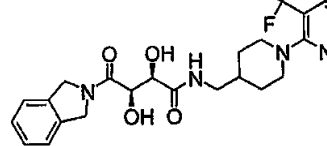
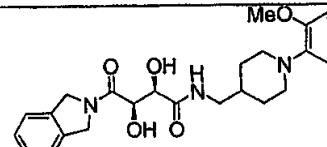
923		
924		
925		
926		
927		
928		
929		
930		
931		
932		

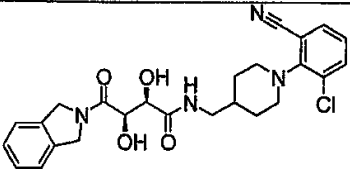
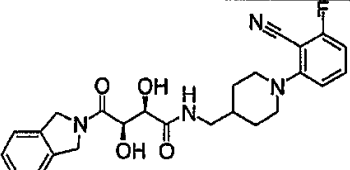
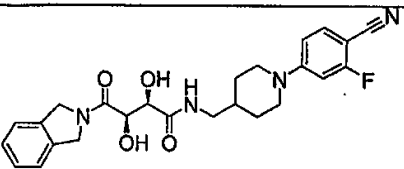
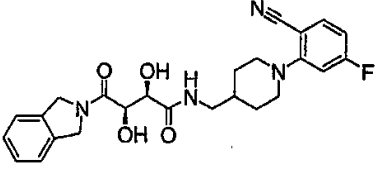
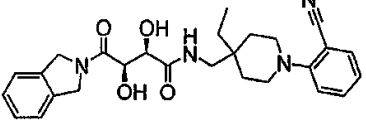
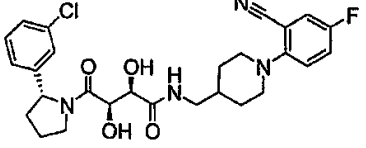
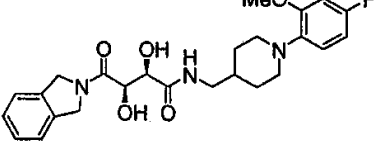
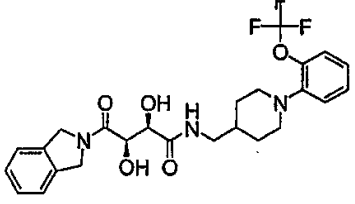
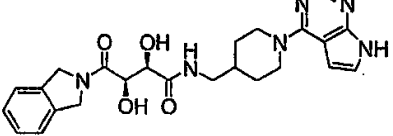
933		
934		
935		
936		
937		
938		
939		
940		
941		
942		

943		
944		A
945		
946		
947		
948		
949		
950		
951		
952		

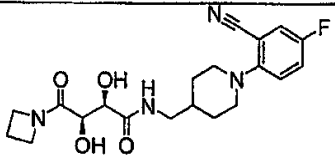
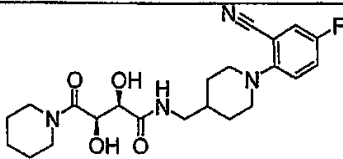
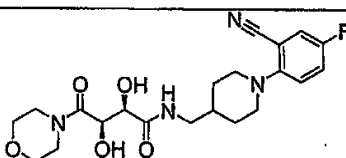
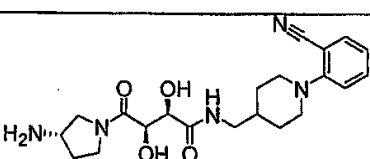
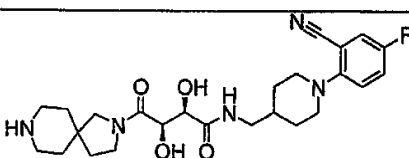
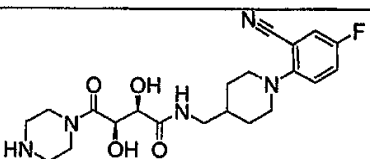
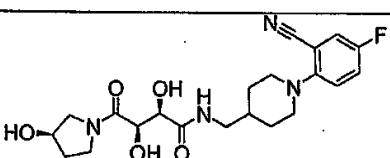
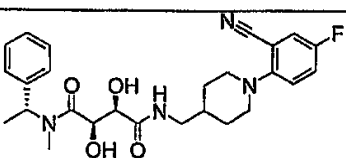
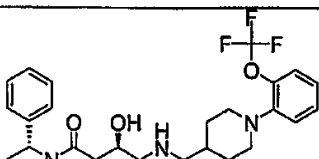
954		
961		
968		
969		
970		
971		
972		
973		
974		
975		

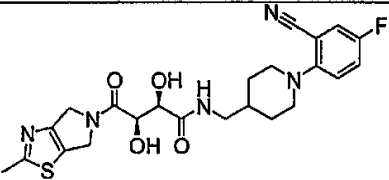
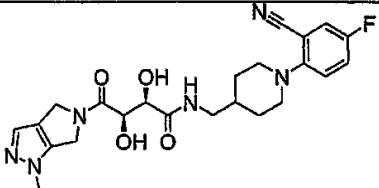
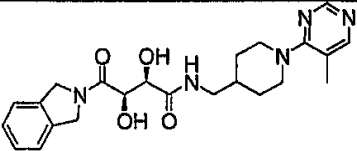
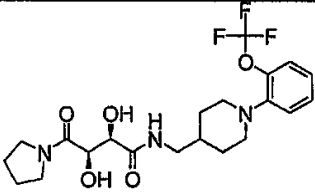
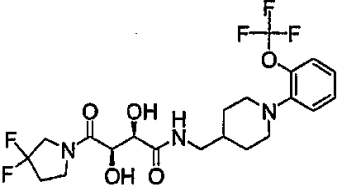
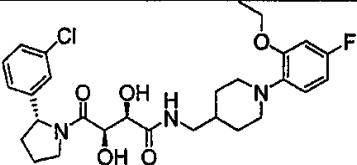
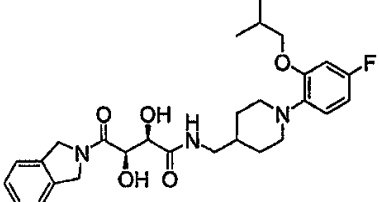
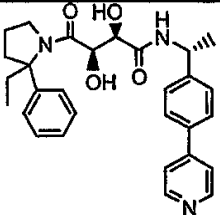
976		
980		
985		
994		
995		
996		
997		
998		
999		
1000		

1001		
1002		
1003		
1004		
1005		
1006		
1007		
1008		
1009		

1010		
1011		
1012		
1013		
1014		
1015		
1016		
1017		
1018		

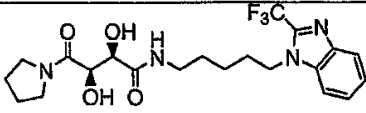
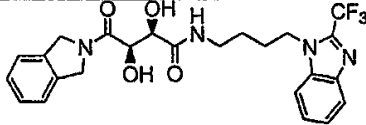
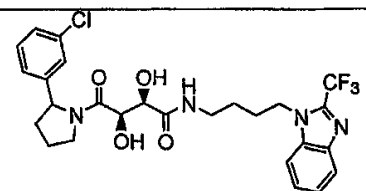
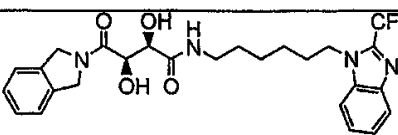
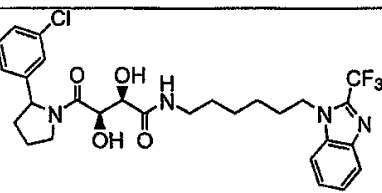
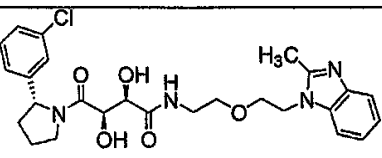
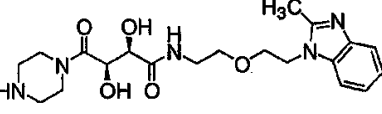
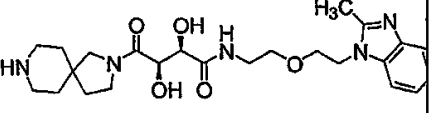
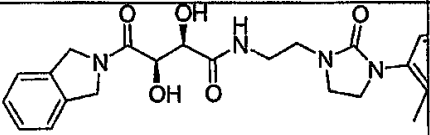
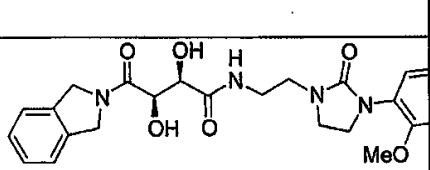
1019		
1020		
1021		
1022		
1023		
1024		
1025		
1026		
1027A		
1027B		

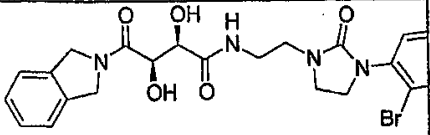
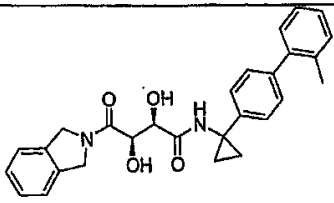
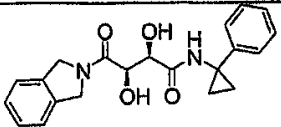
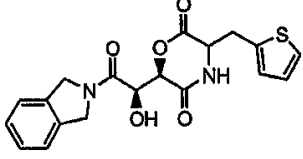
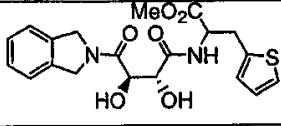
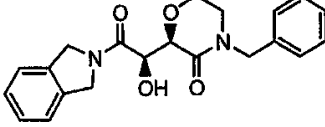
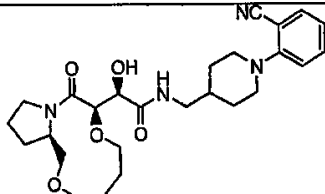
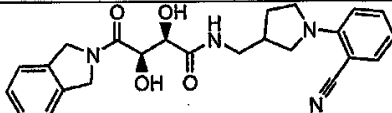
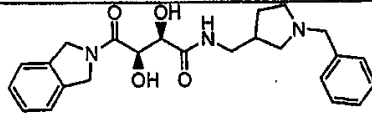
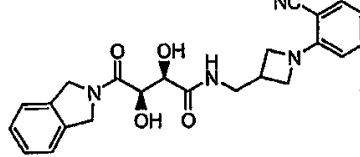
1027C		
1028		
1029		
1030		
1031		
1032		
1033		
1034A		
1034B		

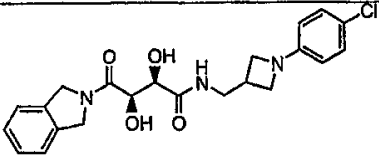
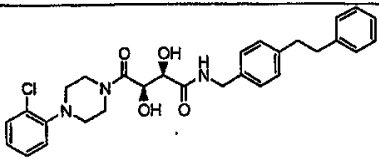
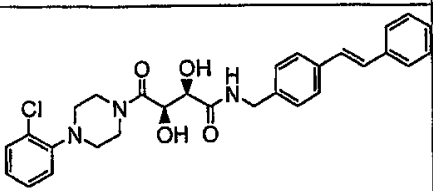
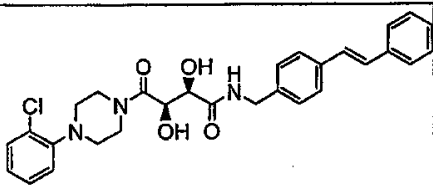
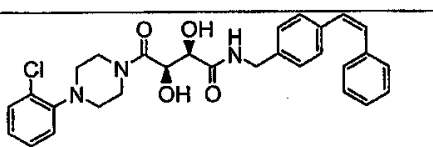
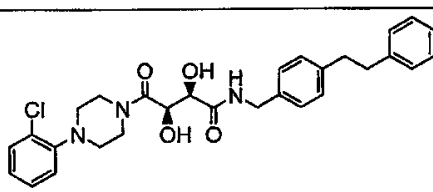
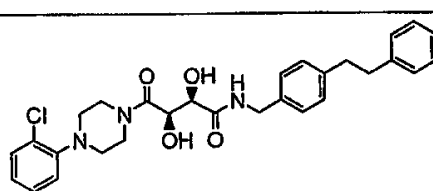
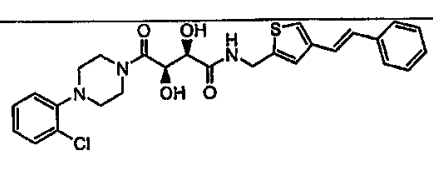
1035		
1036		
1037		
1038A		
1038B		
1039		
1040		
863		

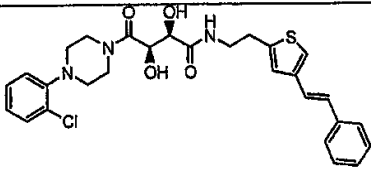
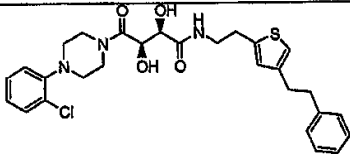
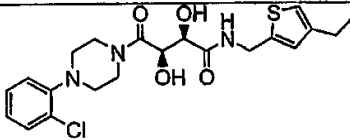
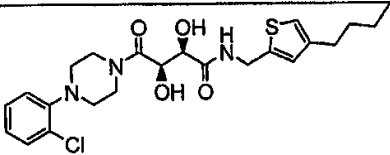
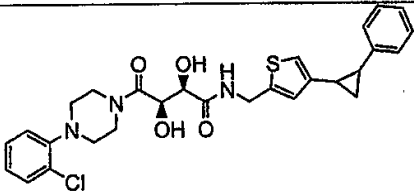
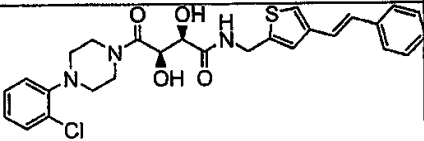
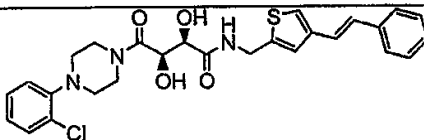
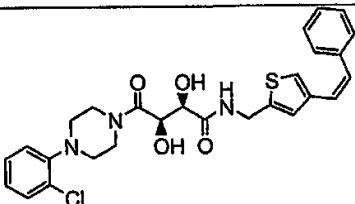
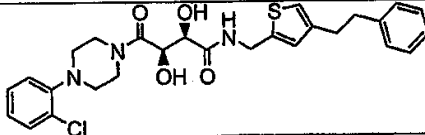
1048A		
1048B		
1052		
1053		
1054		
1059		
1060		
1061		
1063		
1066		

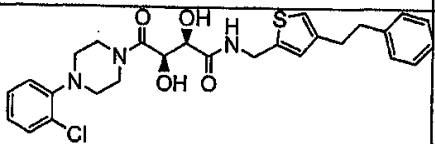
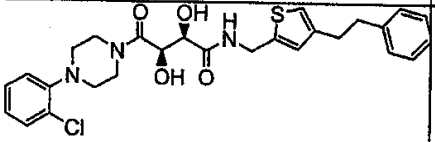
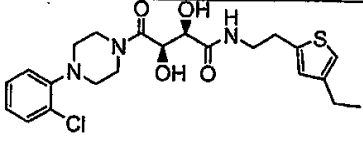
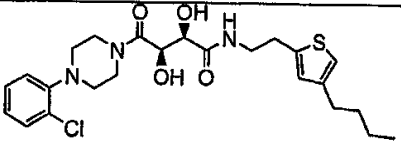
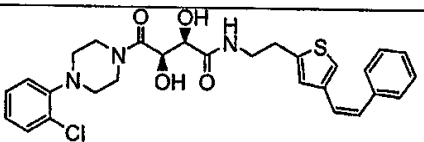
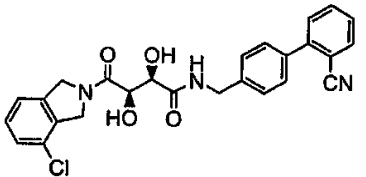
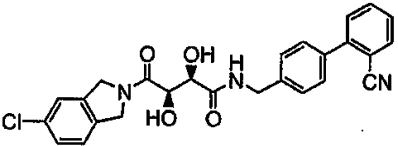
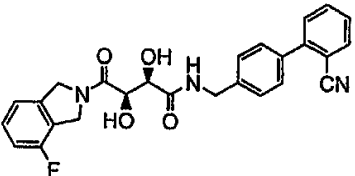
1071		
1072		
1073		
1079		
1085		
1093		
1103		
1104		
1105		
1106		

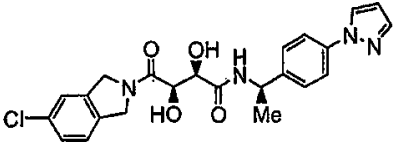
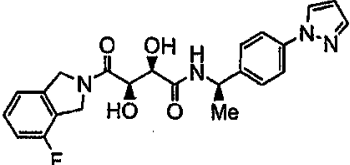
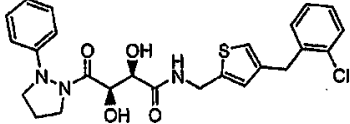
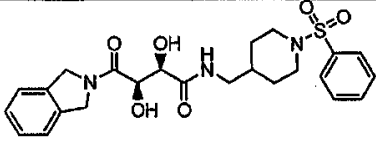
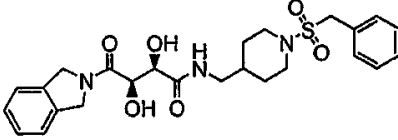
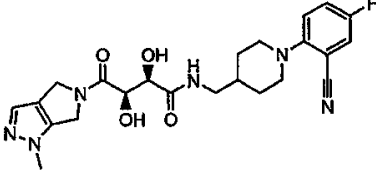
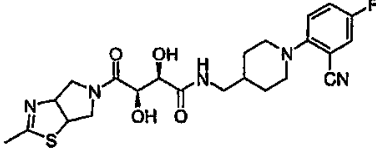
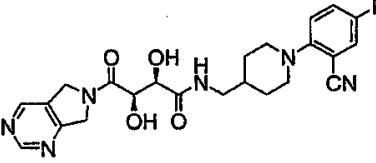
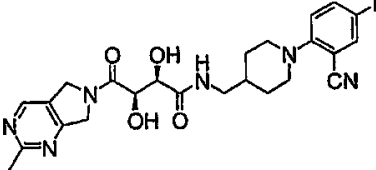
1107		
1108		
1109		
1110		
1111		
1112		
1113		
1114		
1121		
1122		

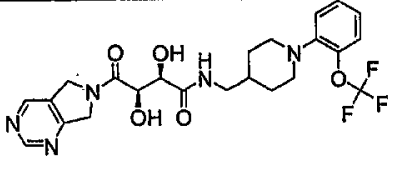
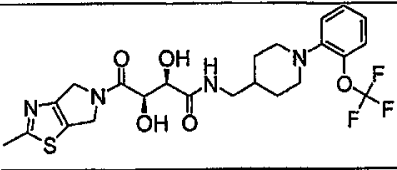
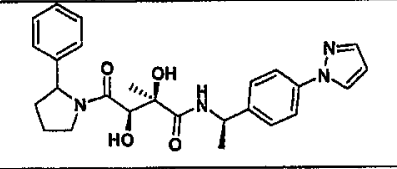
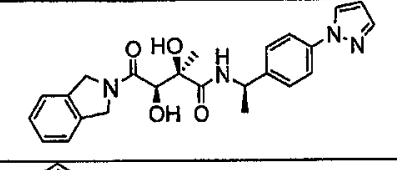
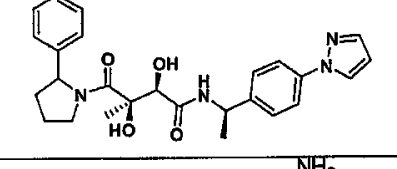
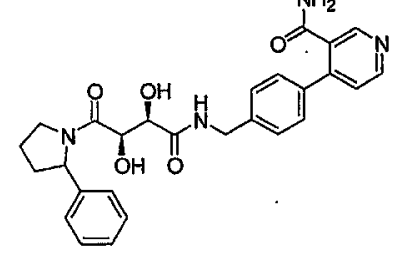
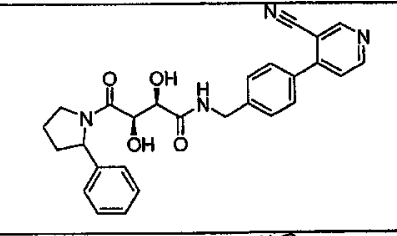
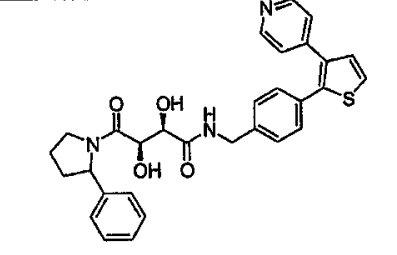
1123		
1128		
1129		
1133		
1134		
1138		
1146		
1152		
1156		
1160		

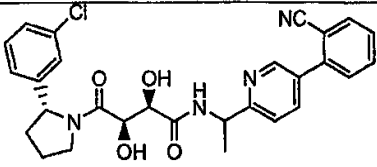
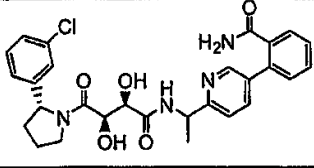
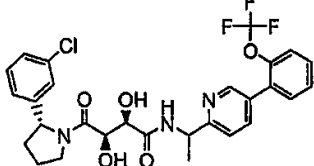
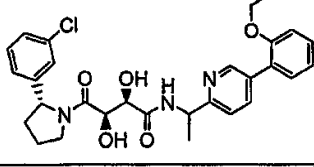
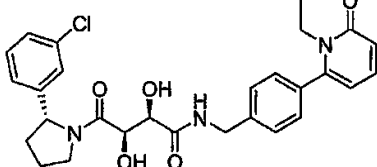
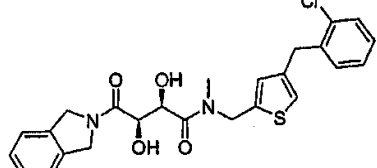
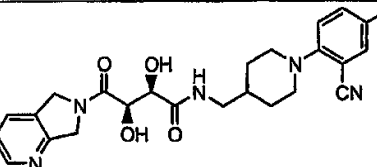
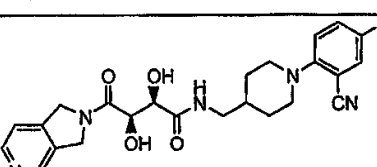
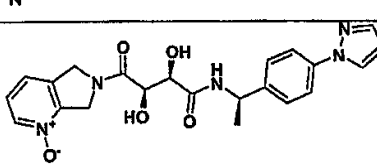
1163		
1166		
1167		
1168		
1169		
1170		
1171		
1173		

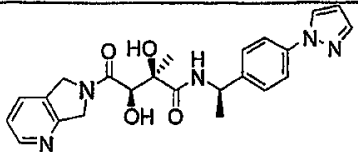
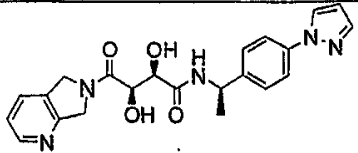
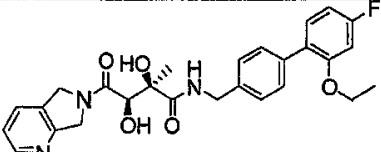
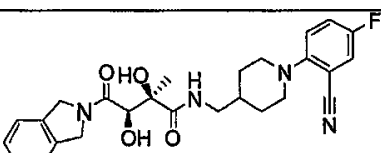
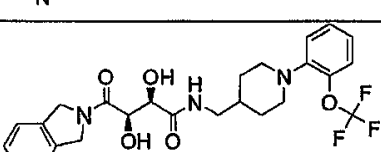
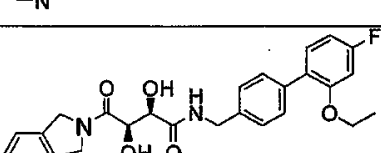
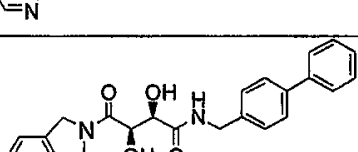
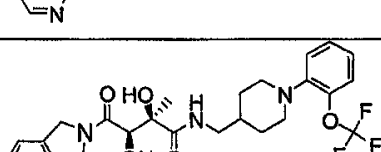
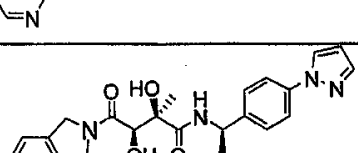
1175		
1176		
1177		
1178		
1179		
1180		
1181		
1182		
1183		

1184		
1185		
1186		
1187		
1188		
1210		
1211		
1212		

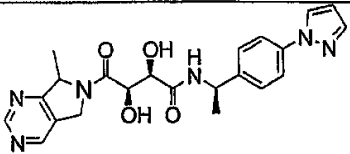
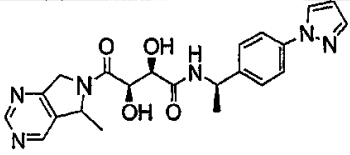
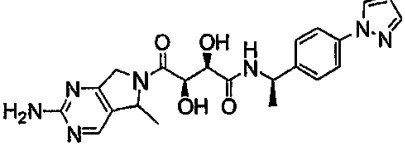
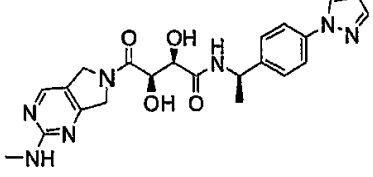
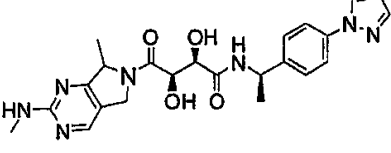
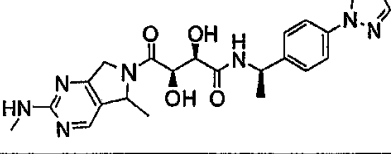
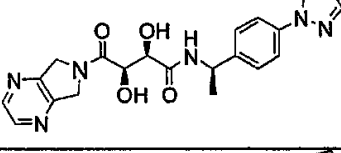
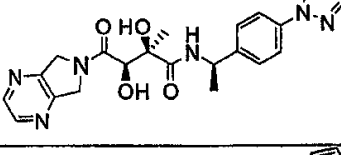
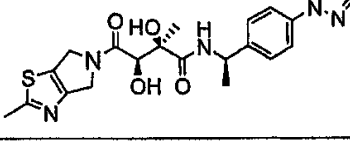
1213		
1214		
1218		
1222		
1223		
1036		
1035		
1235A		
1235B		

1236A		
1236B		
1243A, B (부분입체이성체)		
1243C		
1247A, B (부분입체이성체) (?)		
1255		
1256		
1261		

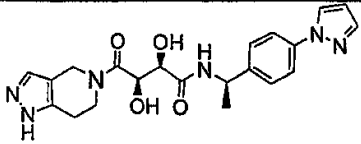
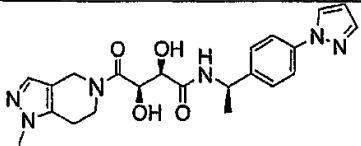
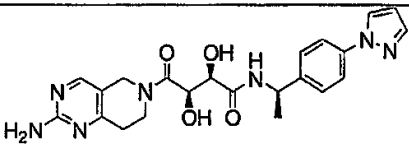
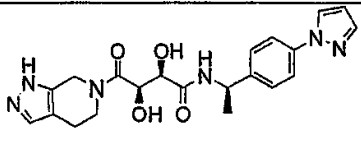
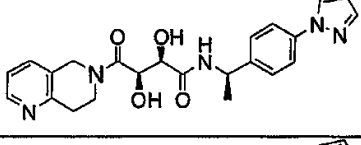
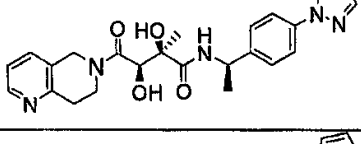
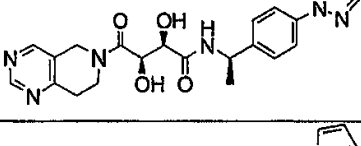
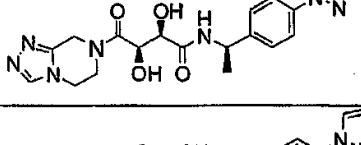
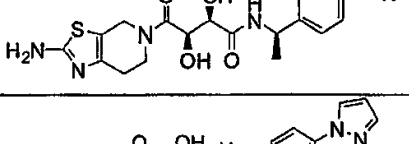
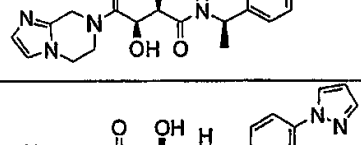
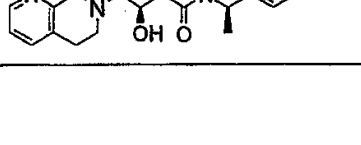
1266		
1267		
1268		
1269		
1276		
1280		
2003		B
2007		A
2030		B

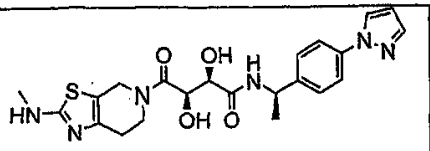
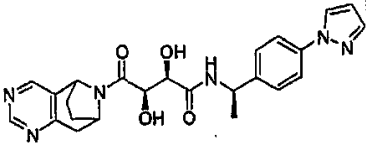
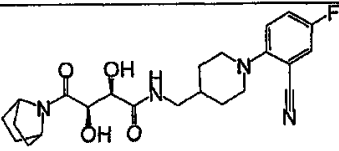
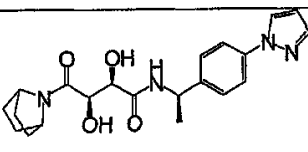
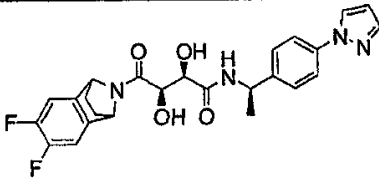
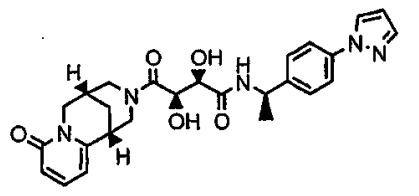
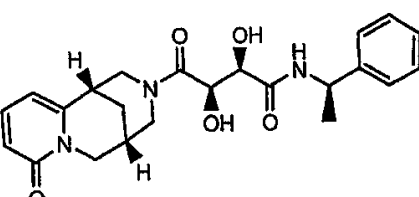
2031		A
2032		A
2033		A
2034		B
2035		A
2036		A
2037		B
2038		B
2039		A

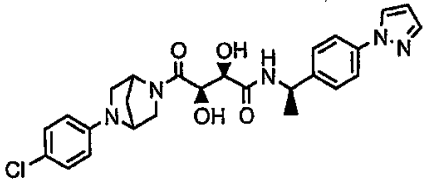
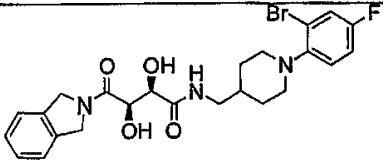
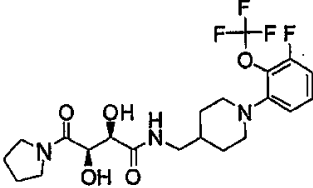
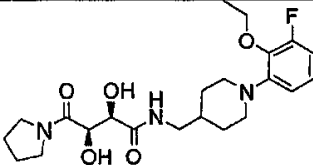
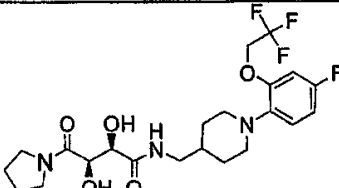
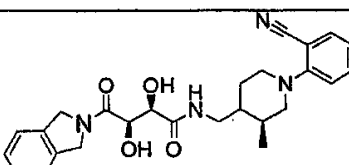
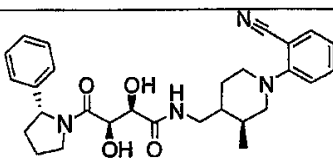
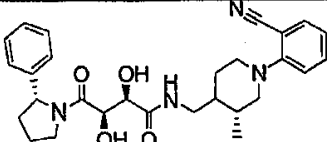
2040		A
2041		B
2042		A
2043		A
2044		A
2045		C
2046		C
2047		C
2048		B

2049		B
2050		B
2051		B
2052		A
2053		B
2054		A
2055		A
2056		A
2057		A

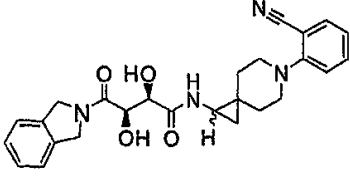
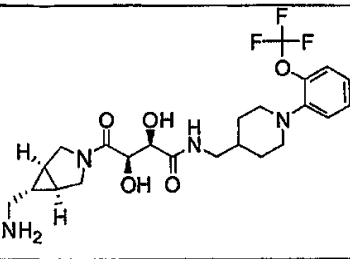
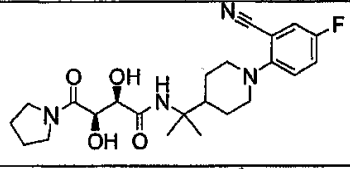
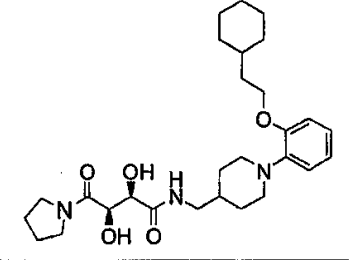
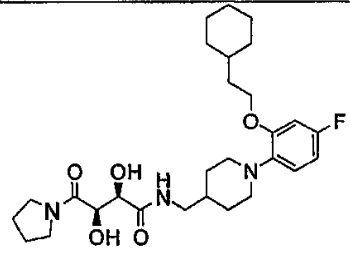
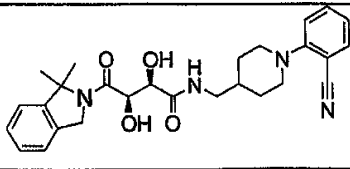
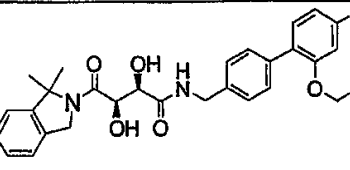
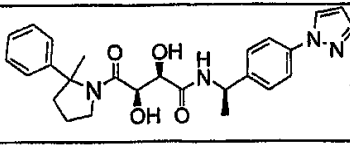
<546>

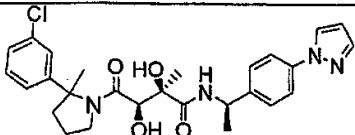
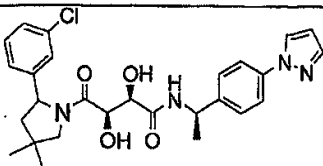
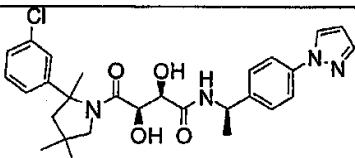
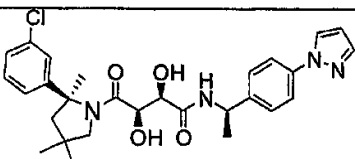
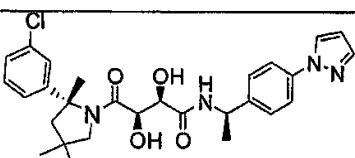
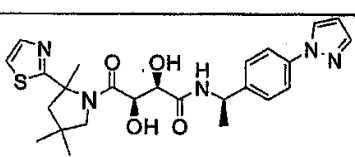
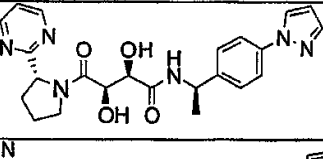
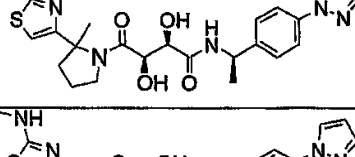
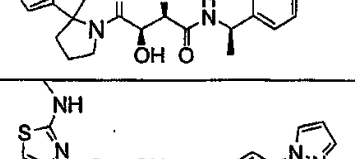
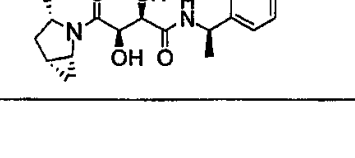
2073		B
2074		B
2075		B
2076		B
2077		B
2078		C
2079		C
2080		C
2081		A
2082		C
2083		B

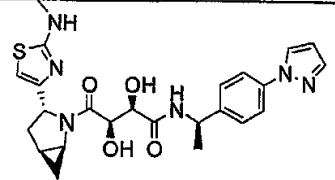
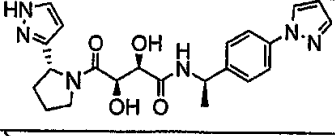
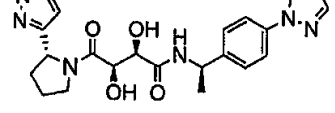
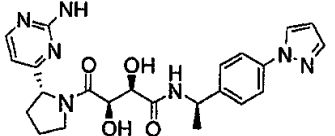
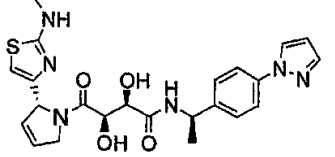
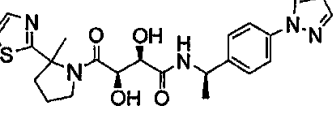
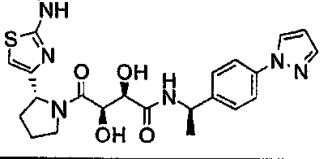
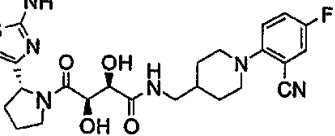
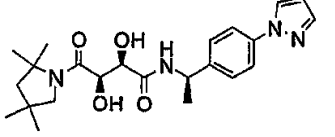
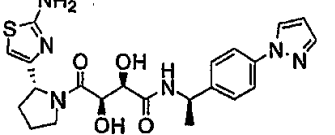
2084		B
2093		D
2094		D
2095		C
2096		C
2097		C
2098		C

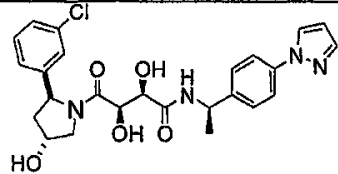
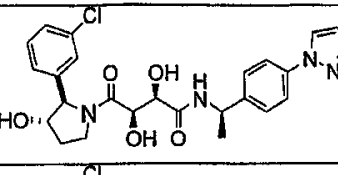
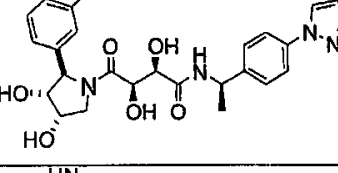
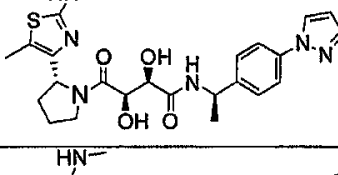
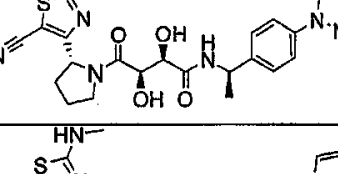
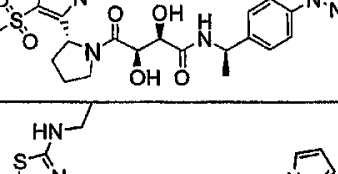
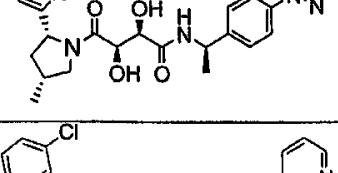
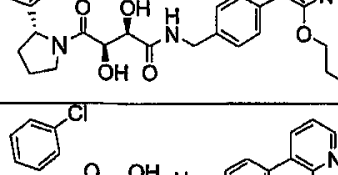
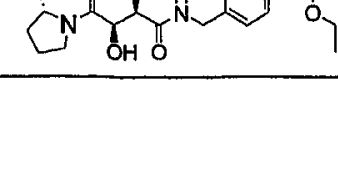
2099		C
2139		A
2140		D
2141		D
2142		B
2143		A
2144		A
2145		C

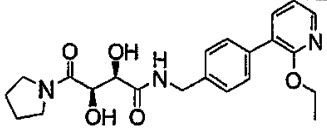
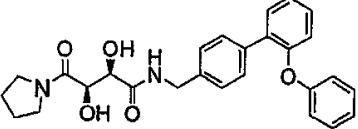
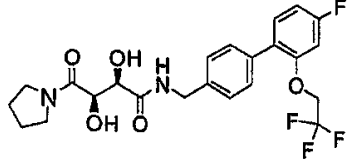
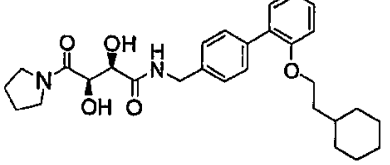
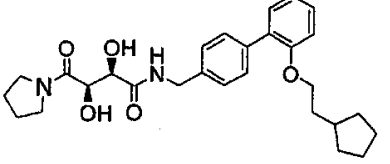
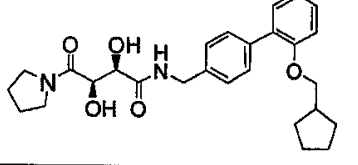
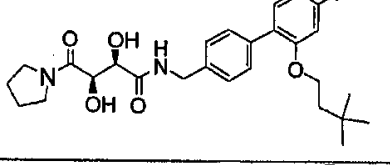
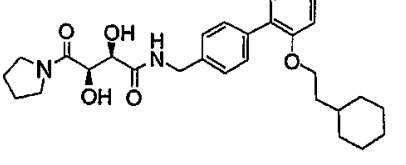
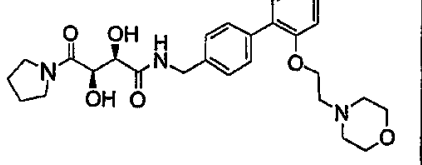
2146		C
2147		C
2148		C
2149		C
2150		B
2151		A
2152		D
2153		D
2154		D

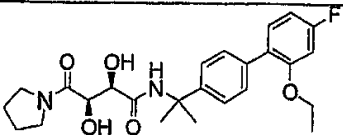
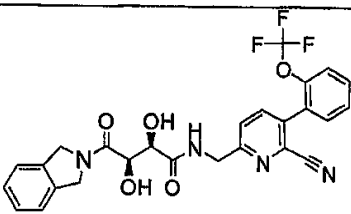
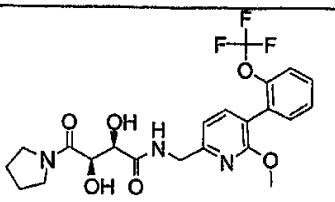
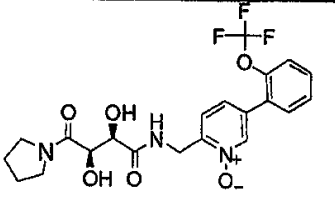
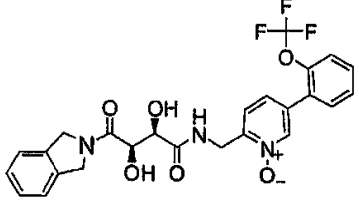
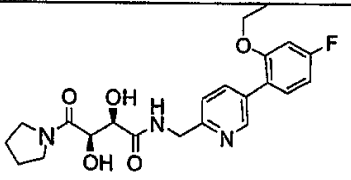
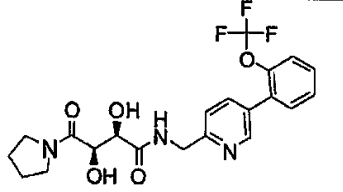
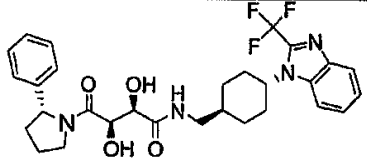
2155		D
2156		B
2157		B
2158		B
2159		B
2233		A
2234		C
2235		A

2236		D
2237		C
2238		B
2239		D
2240		B
2241		C
2242		A
2243		A
2244		A
2245		A

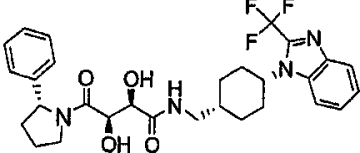
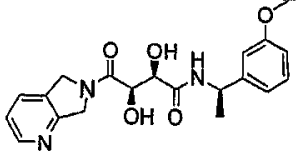
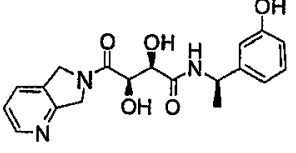
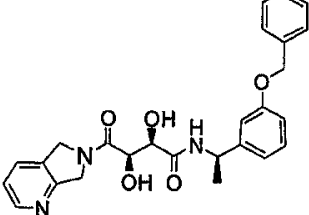
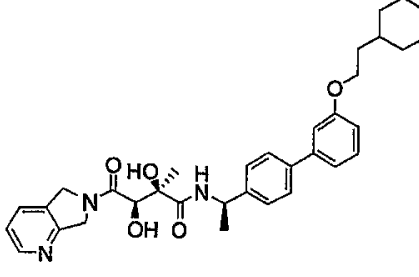
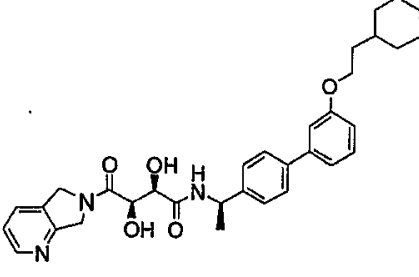
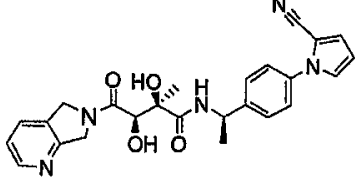
2246		B
2247		A
2248		A
2249		A
2250		A
2251		A
2252		A
2253		A
2254		C
2255		A

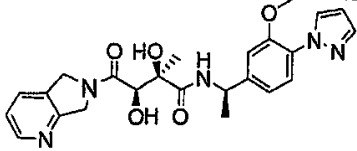
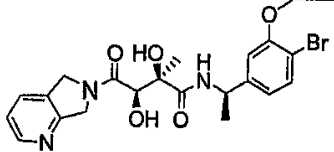
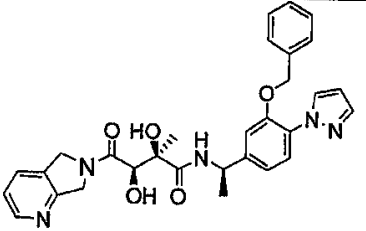
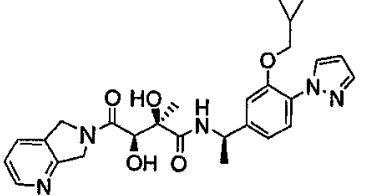
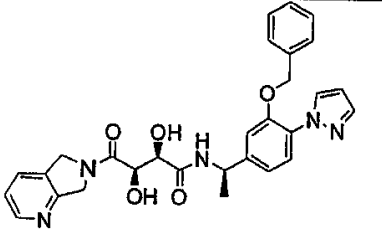
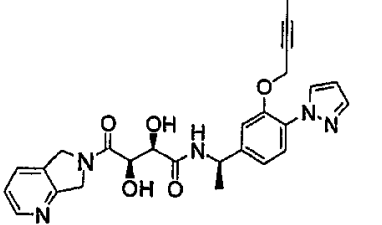
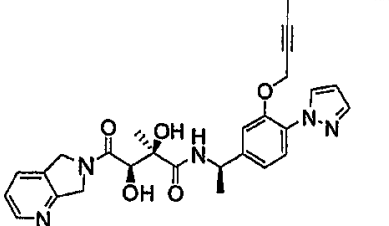
2265		A
2266		A
2267		C
2268		A
2269		A
2270		A
2271		A
2333		A
2334		A

2335		C
2336		C
2337		B
2338		A
2339		B
2340		B
2341		C
2342		C
2343		D

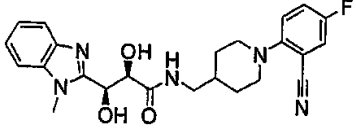
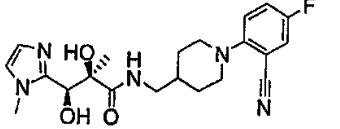
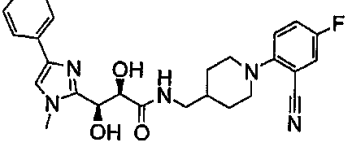
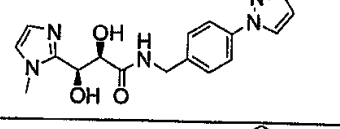
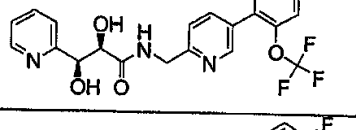
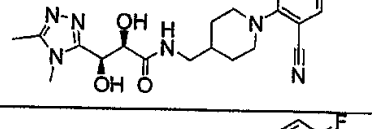
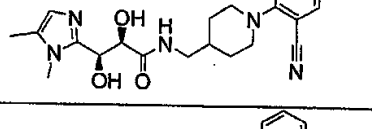
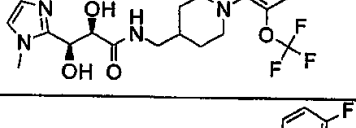
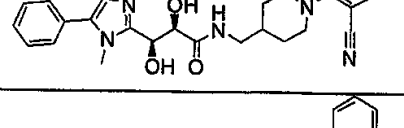
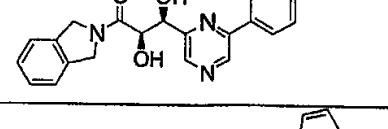
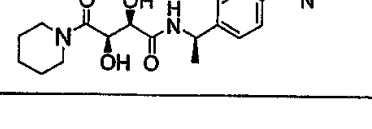
2344		D
2345		D
2346		D
2347		D
2348		C
2349		A
2350		A
2351		A

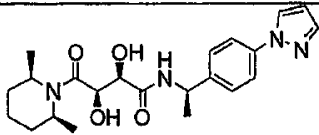
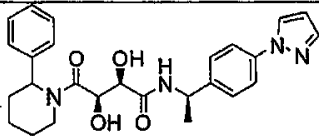
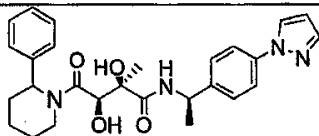
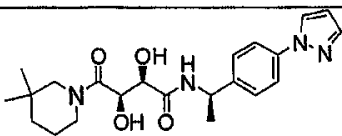
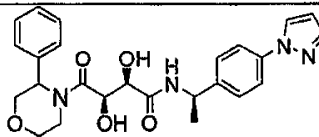
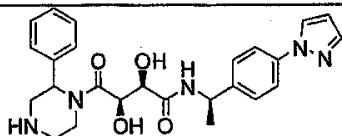
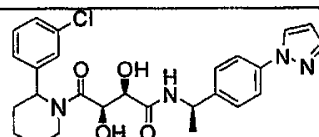
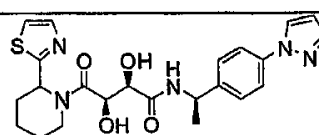
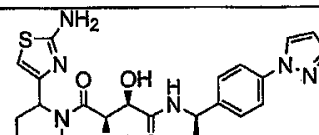
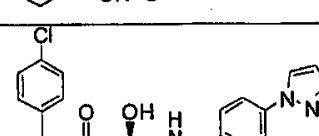
<557>

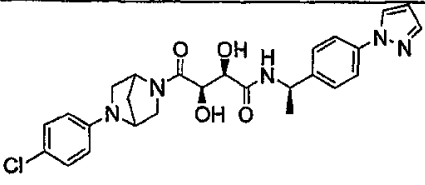
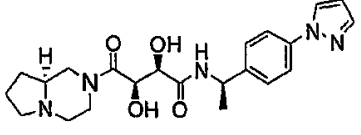
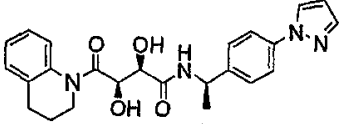
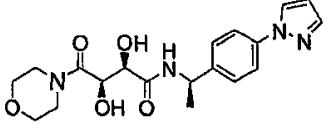
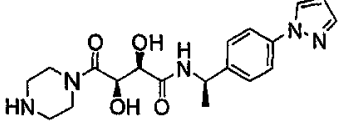
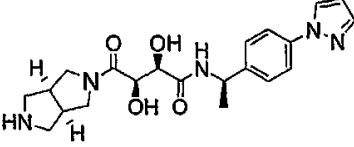
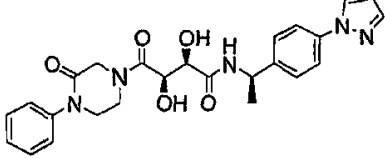
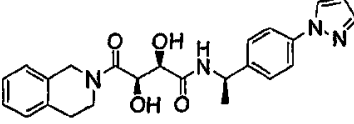
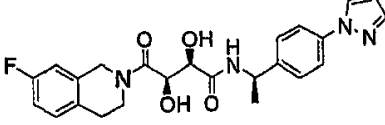
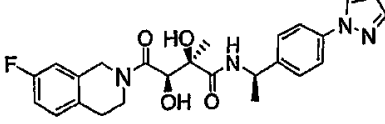
2352		A
2306		D
2307		D
2308		D
2353A		C
2353B		B
2354		B

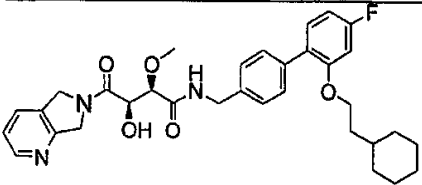
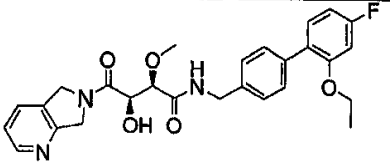
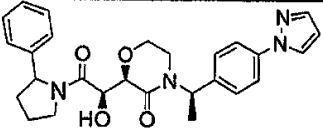
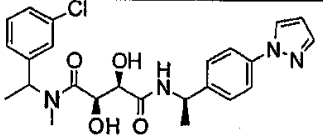
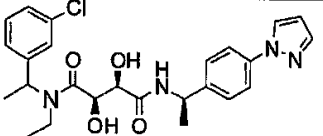
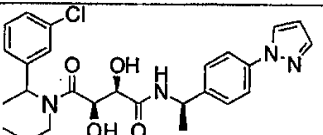
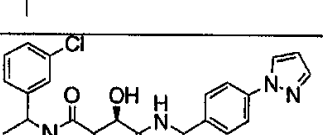
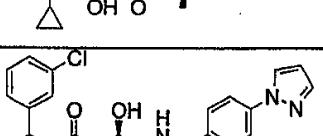
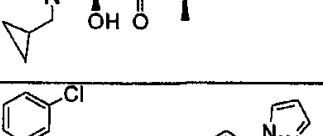
2355		A
2356		D
2357		A
2358		C
2304		A
2359		A
2360		A

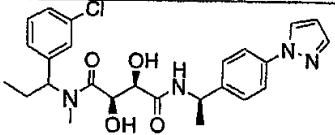
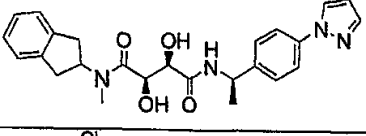
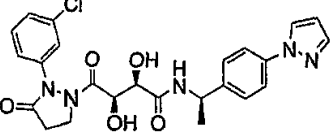
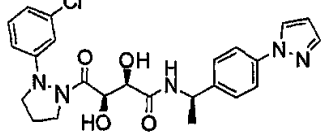
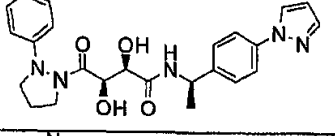
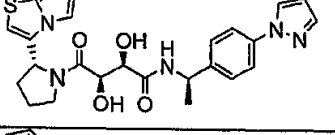
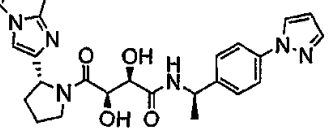
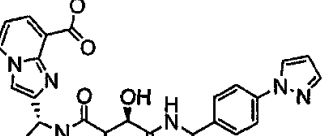
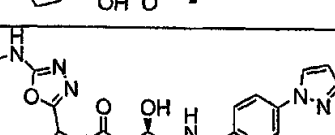
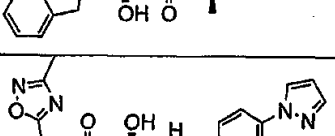
2305		A
2365		C
2369		
2372		D
2376		D
2382		D
2387		D
2391		D
2393		D

2394		D
2395		C
2396		D
2397		D
2398		D
2399		D
2400		C
2401		C
2402		D
2403		D
2408		B

2409		C
2410		A
2411		D
2412		C
2413		A
2414		B
2415		B
2416		B
2417		B
2418		B

2419		C
2420		C
2421		C
2422		B
2423		C
2424		C
2425		C
2438		A
2439		A
2440		B

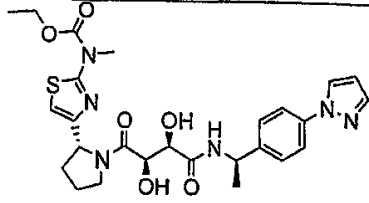
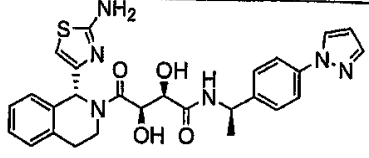
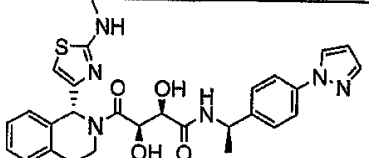
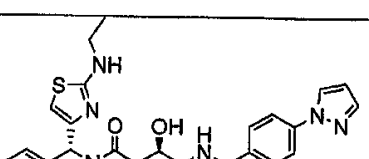
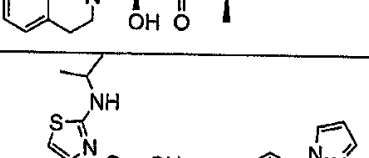
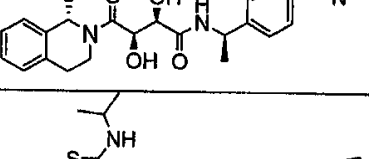
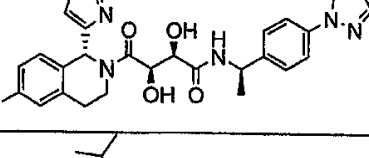
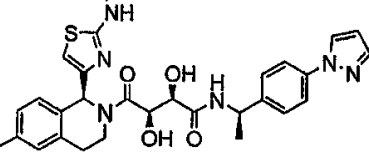
2476		B
2477		C
2478		D
2480		B
2481		C
2482		D
2483		D
2485		D
2486		D

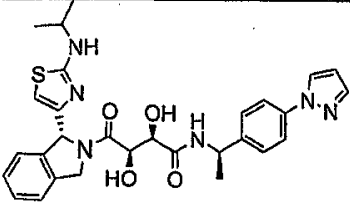
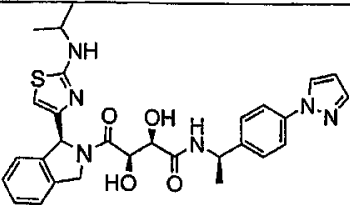
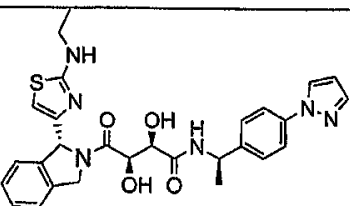
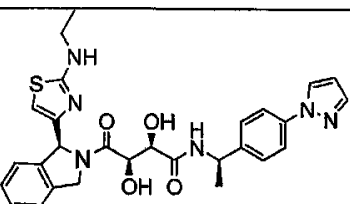
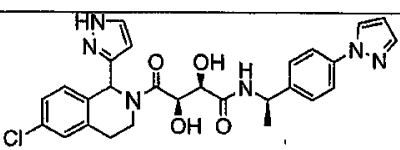
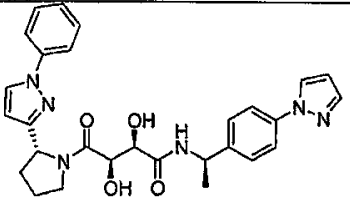
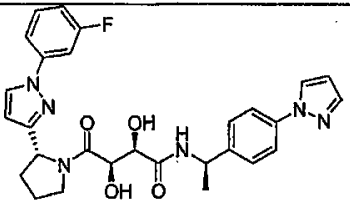
2487		B
2489		B
2494		C
2495		C
2496		C
2506		A
2507		A
2508		B
2527		A
2528		A

2567		A
2568		--
2569		--
2570		A
2571		A
2572		A
2573		--
2574		--
2575		--

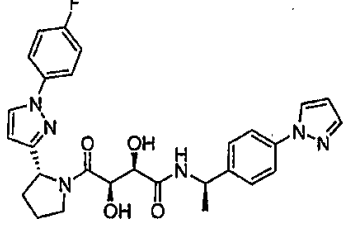
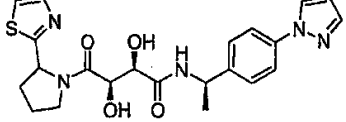
<567>

2576		--
2577		--
2578		--
2579		A
2580		A
2581		A
2582		A
2583		--

2584		--
2585		A
2586		A
2587		A
2588		A
2589		A
2590		A
2591		A

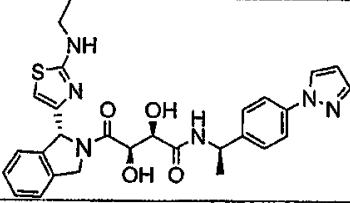
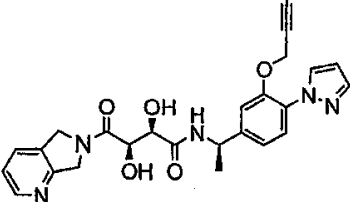
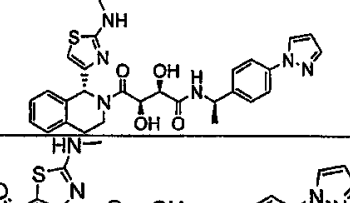
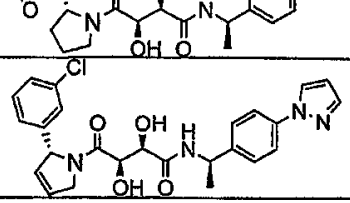

2592		A
2593		A
2594		A
2595		A
2596		A
2597		A
2598		A

<570>

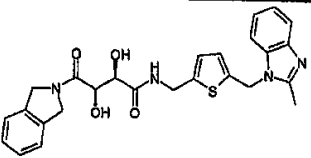
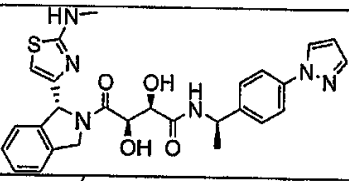
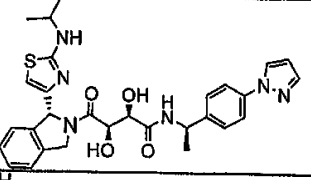
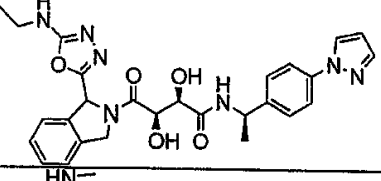
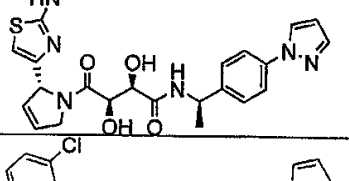
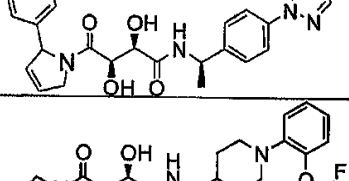
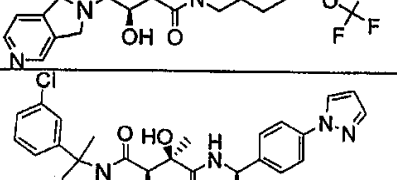
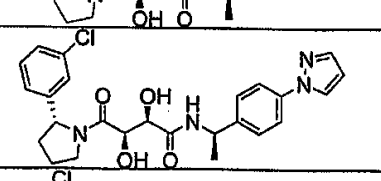
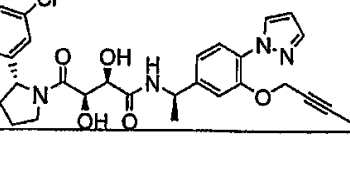

2599		A
2600		A

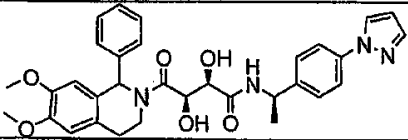
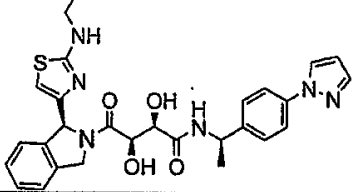
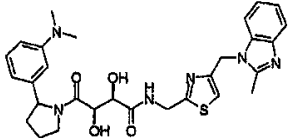
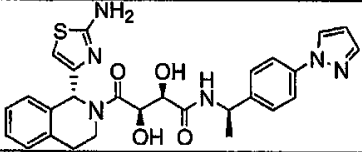
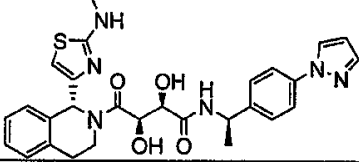
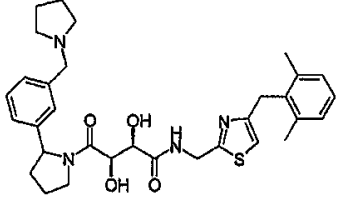
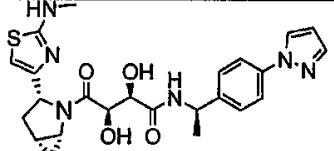
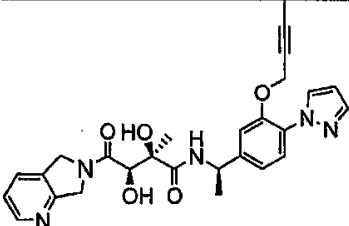
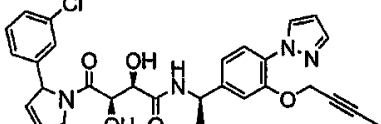
<571>

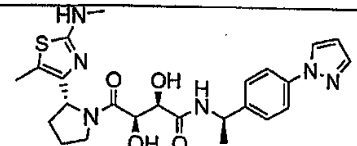
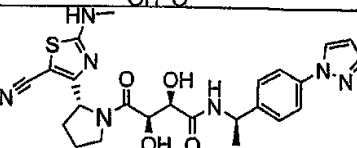
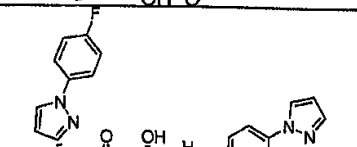
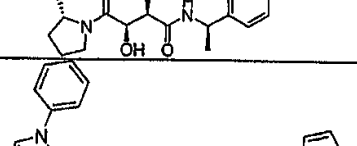
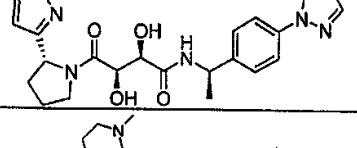
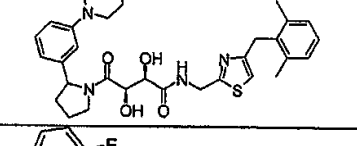
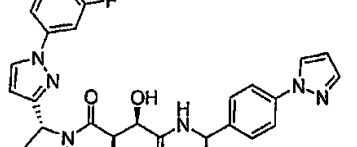
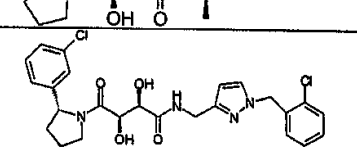
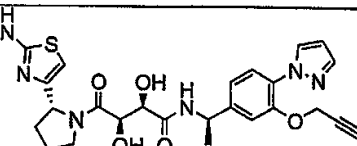
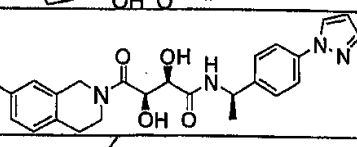
<572> 각각의 K_i 값을 갖는 본 발명의 화합물의 대표적인 실시예는 하기 표에 나타낸다:

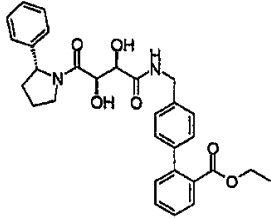
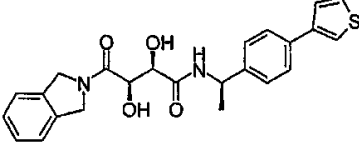
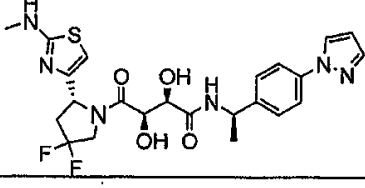
	구조식	K_i (nM)
		0.16
		0.25
		0.3
		0.38
		0.49

<573>

		0.5
		0.5
		0.54
		0.56
		0.57
		0.6
		0.74
		0.75
		0.8
		0.85

		0.86
		0.89
부분입체 이성체의 혼합물		1
		1.1
		1.4
하나의 부분입체 이성체		1.4
		1.4
		1.44
		1.54

		2
		2
		2.0
		2.3
부분입체 이성체의 혼합물		2.5
		2.7
		2.7
		2.9
		3.0
		3.3

		3.6
		3.8
		3.9

<577>

<578>

활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물은 예를 들면, 정제, 로젠지제(lozenge), 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 산제 또는 입제, 유제, 경질 또는 연질 캡셀제, 또는 시럽제 또는 엘릭서르제와 같이 경구용으로 적합한 형태일 수 있다. 경구용으로 의도된 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위한 당해 분야에 공지된 어떠한 방법에 따라 제조할 수 있으며 이러한 조성물은 감미제, 풍미제, 착색제 및 방부제로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 제제를 함유함으로써 약제학적으로 우수하고 맛이 좋은 제제를 제공할 수 있다. 정제는 정제 제조용으로 적합한 무-독성의 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는 예를 들면, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토즈, 인산칼슘 또는 인산나트륨과 같은 불활성 희석제; 과립화 및 봉해제, 예를 들면, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들면, 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 피복되지 않거나, 이들은 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시키기 위한 공지된 기술로 피복시킴으로써 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 글리세틸 모노스테아레이트 또는 글리세틸 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질을 사용할 수 있다. 이들은 또한 미국 특허 제4,256,108호; 제4,166,452호; 및 제4,265,874호에 기술된 기술로 피복시켜 방출이 조절된 삼투압성 치료학적 정제를 형성할 수 있다.

<579>

경구용 제형은 또한 경질 젤라틴 캡셀제로서 존재할 수 있으며, 여기서, 활성 성분은 불활성 고체 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린, 또는 연질 젤라틴 캡셀제와 혼합되며, 여기서, 활성 성분은 물 또는 오일 매질, 예를 들면, 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된다.

<580>

수성 현탁액은 수성 현탁액을 제조하는데 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁제, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈, 알긴산나트륨, 폴리비닐-피롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아이며; 분산제 또는 습윤제는 천연적으로 존재하는 포스파타이드, 예를 들면, 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들면, 헵타데카에틸렌-옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 기원한 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들면, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 기원한 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들면, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 방부제, 예를 들면, 에틸 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 풍미제, 및 하나 이상의 감미제, 예를 들면, 사카린 또는 아스파르탐을 함유할 수 있다.

<581>

오일성 현탁액은 활성 성분을 야채 오일(vegetable oil), 예를 들면, 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일, 또는 액체 파라핀과 같은 광 오일 속에 현탁시켜 제형화할 수 있다. 오일 현탁액은 증점제, 예를 들면, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 위에 나타난 것과 같은 감미제, 및 풍미제를 가하여 맛이 좋은 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 아스코르브산과 같은 항-산화제를 첨가함으로써 보존할 수 있다.

- <582> 물을 가함으로써 수성 현탁액을 제조하기에 적합한 분산성 산제 및 입제는 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 방부제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기 이미 언급한 것으로 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어, 감미제, 풍미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- <583> 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수중유 유액(oil-in-water emulsion)의 형태일 수 있다. 오일상은 야채 오일, 예를 들면, 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 또는 광 오일, 예를 들면, 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연적으로 존재하는 포스파타이드, 예를 들면, 대두 콩, 레시틴, 및 지방산과 헥시톨 무수물로부터 기원한 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들면, 소르비탄 모노올레이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 산물, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 유제는 또한 감미제 및 풍미제를 함유할 수 있다.
- <584> 시럽 및 엘릭시르제는 감미제, 예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 슈크로스와 함께 제형화할 수 있다. 이러한 제형은 또한 진통제, 방부제 및 풍미제 및 착색제를 함유할 수 있다.
- <585> 약제학적 조성물은 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 당해 현탁액은 상기 언급한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제에 적합한 것들을 사용하여 당해 분야에 공지된 기술에 따라 제형화할 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 비-독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 1,3-부탄 디올중 용액일 수 있다. 허용되는 비히클 및 용매중에서 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액을 사용할 수 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 당해 목적을 위해, 합성의 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 어떠한 배합 고정 오일도 사용할 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사가 가능한 제제중에서 사용될 수 있다.
- <586> 본 발명의 화합물은 또한 약물의 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 조성물은 약물을 통상의 온도에 서는 고체이나 직장 온도에서 액체이며 따라서, 직장에서 용융하여 약물을 방출할 적합한 비-자극성 부형제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.
- <587> 국소용을 위해, 본 발명의 화합물을 함유하는 크림제, 연고제, 젤리제, 액제 또는 현탁제 등을 사용한다(당해 적용 목적을 위해, 국소 적용은 구강세척액 및 가글제를 포함한다).
- <588> 본 발명을 위한 화합물은 당해 분야의 통상의 기술을 가진 자에게 익히 공지된 경피 피부 패취의 형태를 사용하여 경피 경로로, 또는 적합한 비강내 비히클의 국소 사용을 통한 비강내 형태로 투여할 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여하기 위한, 용량 투여는 물론 용량 용법을 통해 간헐적이 아닌 연속적인 것이다. 본 발명의 화합물은 또한 코코아 버터, 글리세린화된 젤라틴, 수소화된 야채 오일, 각종 분자량의 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르의 혼합물과 같은 기제를 사용하는 좌제로서 전달될 수 있다.
- <589> 본 발명의 화합물을 이용하는 용량 섭생은 환자의 유형, 종, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료하는 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용하는 이의 특정 화합물을 포함하는 각종 인자에 따라 선택한다. 통상의 기술을 가진 주치의 또는 수의사는 상태의 진행을 예방하고, 계측하며, 저지하거나 회복시키는데 요구되는 약물의 유효량을 용이하게 측정하여 처방할 수 있다. 독성없이 효능을 발휘하는 범위내 약물의 농도를 달성하는데 있어 최적의 처방은 표적 부위에 대한 약물의 유용성의 역학을 기초로 하는 용법을 필요로 한다. 이는 약물의 분포, 평형 및 제거를 고려함을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법에서 유용한 화학식 I의 화합물의 투여량은 0.01 내지 1000mg/일의 범위이다. 더욱 바람직하게는, 용량은 0.1 내지 1000mg/일의 범위이다. 가장 바람직하게는, 용량은 0.1 내지 500mg/일의 범위이다. 경구 투여를 위해, 조성물은 치료하는 환자에게 용량을 증상에 따라 조절하기 위해 바람직하게는 활성 성분 0.01 내지 1000mg의 활성 성분, 특히 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100 및 500 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공한다. 약물의 유효량은 통상적으로 체중 kg당 하루에 약 0.0002 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량 수준으로 제공된다. 당해 범위는 더욱 특히 체중 kg당 하루에 약 0.001 mg/kg 내지 1 mg/kg이다.
- <590> 유리하게는, 본 발명의 활성제는 단일의 1일 투여량으로 투여할 수 있거나, 총 1일 용량은 하루에 2회, 3회 또는 4회의 분복 투여량으로 투여할 수 있다.
- <591> 단일 용량형을 제조하기 위해 담체 물질과 합해질 수 있는 활성 성분의 양은 치료하는 숙주 및 특정 투여 유형에 따라 변할 것이다.
- <592> 그러나, 어떠한 특정 환자에 대한 특정 투여 수준은 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 성별, 식이, 투여 기간, 투여 경로, 배출율, 약물 배합 및 치료중인 특정 질병의 중증도를 포함하는 각종 인자에 따를 것이다.

<593> 본 발명의 화합물은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법으로 및 하기 반응식 및 하기 기술한 제조 및 실시예에 나타낸 바와 같이 제조할 수 있다.

실시예

<594> 하기 약자들이 과정 및 반응식에서 사용된다:

<595> ACN 아세토니트릴

<596> AcOH 아세트산

<597> ADDP 1,1'-(아조디카보닐)디피페리딘

<598> Anh. 무수

<599> Aq 수성

<600> BOC 3급-부톡시카보닐

<601> °C 섭씨

<602> CBZCl 벤질 클로로포르메이트

<603> CDI 카보디이미드

<604> DBU 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔

<605> DCC 디사이클로헥실카보디이미드

<606> DCM 디클로로메탄

<607> DEAD 디에틸 아조디카복실레이트

<608> (DHQ)₂PHAL 하이드로퀴닌 1,4-프탈라진디일 디에테르

<609> DIAD 디이소프로필아조디카복실레이트

<610> DIEA 디이소프로필에틸아민

<611> DMA N,N-디메틸아세트아미드

<612> DMAP 4-디메틸아미노피리딘

<613> DME 디메톡시에탄

<614> DMF 디메틸포름아미드

<615> DMFDMA N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈

<616> DMPU 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1h)-피리미디논

<617> DMSO 디메틸 설펍사이드

<618> EDC 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드

<619> EI 전자 이온화

<620> Eq 당량

<621> EtOAc 에틸 아세테이트

<622> EtOH 에탄올

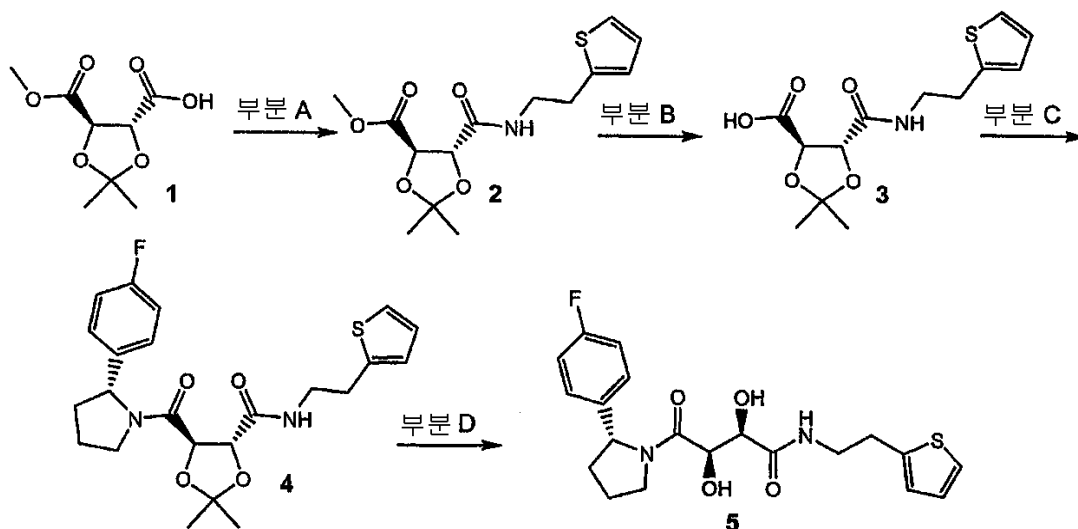
<623> g 그램

<624> h. 시간

<625> ¹H 양성자

<626>	HATU N,N,N',N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트
<627>	Hex 헥산
<628>	HOBt 1-하이드록시벤조트리아졸
<629>	HPLC 고압 액체 크로마토그래피
<630>	LAH 리튬 알루미늄 하이드라이드
<631>	LDA 리튬 디이소프로필아미드
<632>	M 물
<633>	mCPBA 메타-클로로퍼옥시벤조산
<634>	Me 메틸
<635>	MeCN 아세토니트릴
<636>	MeOH 메탄올
<637>	min 분
<638>	mg 밀리그램
<639>	MHz 메가헤르츠
<640>	ml 밀리리터
<641>	MS 질량 분광법
<642>	NMM N-메틸모르폴린
<643>	NMP 1-메틸-2-피롤리돈
<644>	ON 밤새
<645>	$\text{Pd}(\text{}^t\text{Bu}_3\text{P})_2$ 비스-(트리-3급-부틸로스포핀)팔라듐
<646>	$\text{Pd}(\text{TPP})_4$ 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐
<647>	$\text{Pd}(\text{Oac})_2$ 팔라듐(II) 아세테이트
<648>	$\text{PdCl}_2(\text{TPP})_2$ 비스-(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드
<649>	$\text{PdCl}_2(\text{ddppf})$ 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(ii) 디클로라이드
<650>	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
<651>	PyBrOP 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트
<652>	Pyr 피리딘
<653>	RT 실온
<654>	SiO_2 실리카 겔 60 크로마토그래피
<655>	sgc 실리카 겔 60 크로마토그래피
<656>	tBOC 3급-부톡시카보닐
<657>	TACE TNF-알파 전환 효소
<658>	TEA 트리에틸아민
<659>	TFA 트리플루오로아세트산

- <660> THF 테트라하이드로푸란
- <661> TLC 박층 크로마토그래피
- <662> TPP 트리페닐포스핀
- <663> t_R 보유 시간
- <664> NMR 스펙트럼은 $CDCl_3$ 또는 $DMSO-d_6$ 를 용매로서 사용하는 머큐리플러스(Mercuryplus) 400 MHz NMR 분광광도계 [바리안(Varian) 제조원]상에서 획득하였다. LC-MS 데이터는 3500 V로 설정된 모세관 전압 및 양극 모드에서 작동하는 아질런트(Agilent) 1100 시리즈 LC/MSD[4중극, API-ES (대기압 경계 전자스프레이(Atmospheric Pressure Interface Electrospray))]를 사용하여 획득하였다. 보고된 분석 HPLC (LC/MS) 보유 시간은 수중 0.1 % 트리플루오로아세트산 내지 95:5 아세토니트릴:물의 5 또는 10분 구배로 3 mL/분의 유속에서 용출시키는 C18 (150 x 4.6 mm) 역상 컬럼을 사용하여 획득하였다.
- <665> 역상 크로마토그래피를 통한 정제는 수중 0.1% 트리플루오로아세트산 내지 95:5 아세토니트릴:물의 구배를 20 mL/분의 유속에서 사용하는 C18 역상 컬럼을 사용하여 달성하였다. 샘플을 UV[길슨(Gilson) 제조원, 254 nm] 또는 질량 스펙트럼[아질런트(Agilent) 1100 시리즈 LC/MSD 모델 SL] 시그널을 사용하여 수집하였다.
- <666> 바이오태지(Biotage) 장치상에서 정규상 실리카 겔 크로마토그래피를 KP-SIL 32-63 μm 컬럼, 섬광 카트리지 12+M 또는 25+M을 사용한 60Å을 이용하는 쿼드(Quad) UV 시스템(P/N 07052)을 사용하여 달성하였다.
- <667> 화학식 I의 화합물은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 과정으로 및 다음 반응식 및 하기 기술된 제조 및 실시예에 나타낸 바와 같이 제조할 수 있다. 이러한 제조 및 실시예는 기술 영역을 한정하는 것으로 고려되어서는 안 된다. 대체 기계적 경로 및 유사 구조가 당해 분야의 숙련자에게는 명백할 수 있다. 화합물중 일부는 표 1에 나열된 이들 공정으로 제조하였다. 화합물의 이성체 형태의 모든 종류는 본 발명의 영역내에 있는 것으로 고려된다.
- <668> **실시예 1:** 타르트레이트 억제제의 일반적인 합성
- <669> 2개의 일반적인 경로가 아민으로부터 타르트레이트 디아민을 합성하는데 존재한다. 첫번째(실시예 1)는 문헌(참조: J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 4865-4872)의 과정을 사용하여 시판되는 아세토나이드 디메틸 에스테르로부터 제조된 아세토나이드-보호된 모노산/모노에스테르 중간체를 이용한다. 비록 실시예 2가 산성 탈보호 조건에 대해 불안정한 작용 그룹을 함유하는 화합물(화합물 113과 같이)에 더욱 바람직한 것으로 밝혀졌다고 해도, 일반적으로 실시예 1 또는 실시예 2는 상호교환적으로 사용할 수 있다.
- <670> HATU, CDI, EDC, DCC/HOBt, PyBrOP, 중합체 지지된 CDI와 HOBt, 중합체 지지된 카보디이미드, 및 중합체 지지된 EDC (PS-EDC)와 HOBt를 포함하는, 각종의 아마이드 결합 커플링 시약이 허용될 수 있다. 이들 커플링 시약은 트리에틸아민(TEA), 디이소프로필에틸아민(DIEA), N-메틸 모르폴린, 피리딘, 디메틸아미노피리딘(DMAP) 및 이미다졸을 포함하는 각종의 염기와 함께 사용할 수 있다. 일부 경우에 펩타이드 커플링 단계에서 과도한 아민은 중합체 지지된 이소시아네이트(PS-NCO) 및/또는 중합체 지지된 토스산(MP-TsOH)과 같은 액체/액체 추출 또는 중합체성 스캐빈저 수지를 사용하여 제거하였다. 반응하지 않은 산은 트리스아민(즉, PS-트리스아민), 앰벌라이트, 또는 모르폴린과 같은 염기성 작용 그룹을 함유하는 MP-카보네이트 수지 또는 중합체 수지를 사용하여 제거할 수 있다. 펩타이드 커플링은 DMF, THF, 디옥산, 아세토니트릴, NMP, 및 DCM을 포함하는, 각종 용매속에서 수행하였다. 이들 용매는 또한 각종 비율로 배합되어 반응 조건을 최적화시킬 수 있다. 펜타플루오로페닐(PFP) 에스테르 중간체를 사용하는, 거의 바람직하지는 않으나 실행가능한 경로를 또한 이용하여 모노 또는 디아미드를 제조할 수 있으며, 이러한 접근을 위한 바람직한 용매는 THF를 포함하여야 한다. PFP-계 시도를 포함하는, 일반적인 펩타이드 커플링 방법은 문헌(참조: Bodanszky & Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, second edition, Springer-Verlag, 1994)에서 찾을 수 있다.
- <671> 중간체 메틸 에스테르의 분해(비누화)는 약간 과량(1.1 내지 3 당량)의 염기, 메탄올중 KOH, THF/물중 LiOH, 메탄올/물중 LiOH, 및 NaOH/THF/MeOH/물을 포함하는 각종의 잘-공지된 조건하에 달성할 수 있다. 아세토나이드 보호 그룹의 제거는 TFA:물 배합물(예: 80:20)을 포함하는 각종의 산성 조건을 사용하여 획득할 수 있다.



A 부분: DMF(5 mL)중 2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4R,5R-디카복실산 모노메틸 에스테르(1) (참조: Musich, J.A.; Rapoport, H.; J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 4865-4872) (500 mg, 2.45 mmol)에 2-티오펜에틸아민(316 μ L, 2.70 mmol), DIEA (0.94 mL, 5.4 mmol) 및 HATU (989 mg, 2.60 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고 DMF를 진공하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc속에서 용해하고, 물로 세척하고, 중탄산염 포화 용액, 0.1 N HCl, 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10% EtOAc/DCM)로 정제하여 화합물 2를 오일로서 수득하였다(491 mg, 64%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (dd, 1 H, J = 1.2, 5.2 Hz), 6.95 (dd, 1 H, J = 2.1, 5.2 Hz), 6.84 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.66 (bs, 1 H, NH), 4.72 (ABq, 2H, J = 13.2 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.65 (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 3.09 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.47 (s, 3H), 1.40 (s, 3H); HPLC-MS t_R = 1.63분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 식 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ 에 대해 계산된 질량: 313.1, 관측된 LCMS m/z 314.2 (M+H).

B 부분:

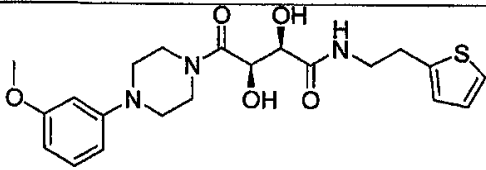
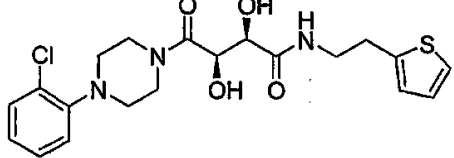
THF(10 mL)중 화합물 2(869 mg, 2.77 mmol)에 1.0 M LiOH(3 mL, 3 mmol)를 가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고 THF를 진공하에 제거하였다. 염기성 수성 층을 디에틸 에테르로 추출하고 에테르 세척물을 버렸다. 수성 층을 1.0N HCl을 사용하여 산성으로 만들고 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 3을 황색 고체로서 수득하였다(443 mg, 53%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (dd, 1 H, J = 1.2, 5.2 Hz), 6.97 (dd, 1 H, J = 3.6, 5.2 Hz), 6.90 (bs, 1 H, NH), 6.86 (d, 1 H, J = 3.2 Hz), 4.48 (ABq, 2H, J = 9.2 Hz), 3.76 (m, 1 H), 3.60 (m, 1 H), 3.15 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); HPLC-MS t_R = 1.34분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 식 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ 에 대해 계산된 질량 299.1, 관측된 LCMS m/z 300.1 (M+H).

C 부분: DMF (2 mL)중 화합물 3 (150 mg, 0.5 mmol)에 라세믹 2-(4-플루오로페닐)-피롤리딘(99 mg, 0.6 mmol), DIEA (261 μ L, 1.5 mmol), 및 HATU (228 mg, 0.6 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. DMF를 진공하에 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트속에서 용해하였다. 유기 층을 0.1N NaOH, 0.1N HCl, 물, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10% 내지 50% EtOAc/DCM)로 정제하여 오일(220 mg, 99%)을 수득하였다. 부분입체이성체를 (실시예 18에 기술된 바와 같이) 역상 HPLC로 분해하여 화합물 4를 동결건조후 목적하는 이성체로 수득하였다(78 mg, 35%). HPLC-MS t_R = 1.93 분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 식 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량 446.2, 관측된 LCMS m/z 447.3 (M+H).

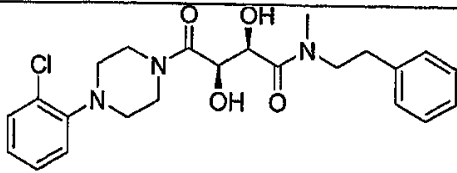
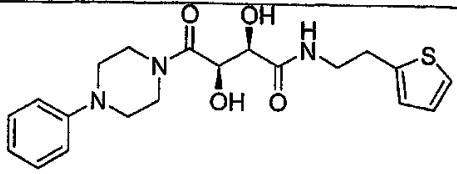
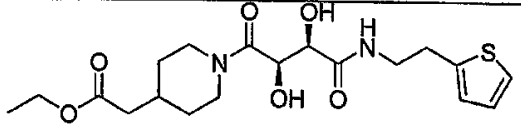
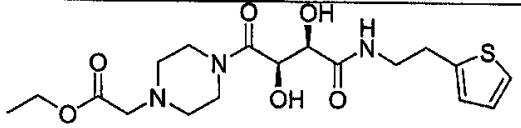
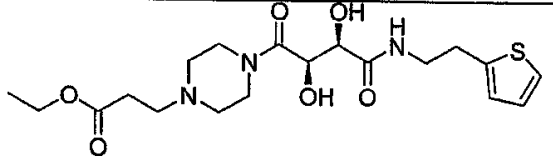
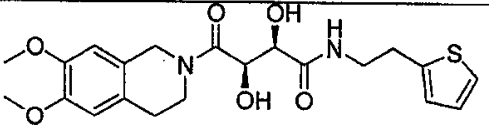
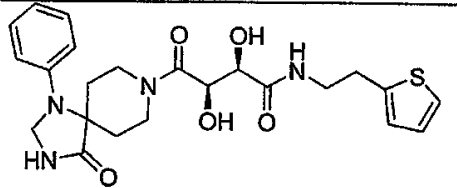
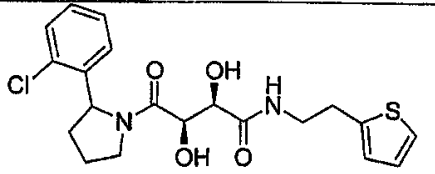
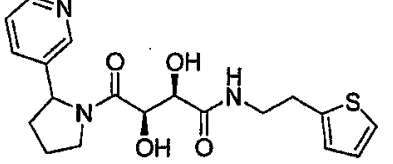
D 부분: 화합물 4 (78 mg, 0.17 mmol)를 90:10 TFA:물(5 mL)속에 용해하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1:1 ACN:물(10 mL)로 원청시키고 농축시켰다. 잔사를 1:1 ACN:물(10 mL) 속에 재-용해하고 농축시켰다. 동결건조시켜 화합물 5를 백색 고체로서 수득하였다(62 mg, 87%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 회전이성체의 혼합물 δ 7.16- 6.8 (m, 8H), 5.23-5.11 (m, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 4.40-4.15 (m, 1 H), 3.90-3.48

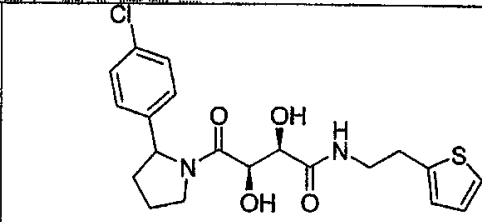
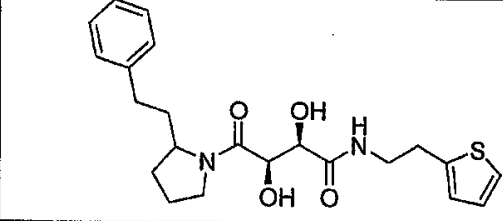
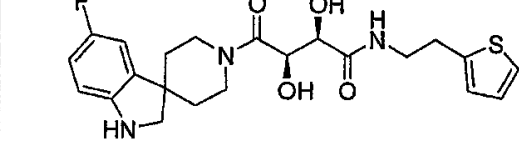
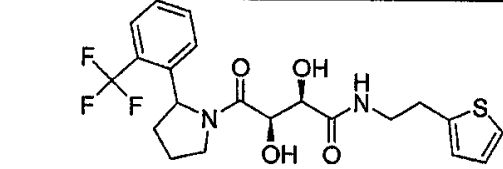
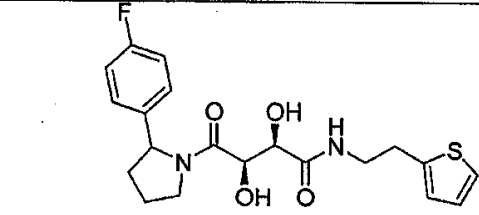
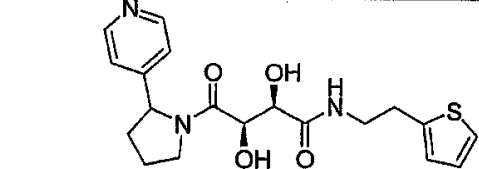
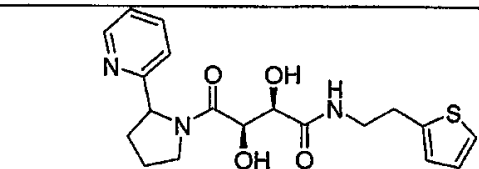
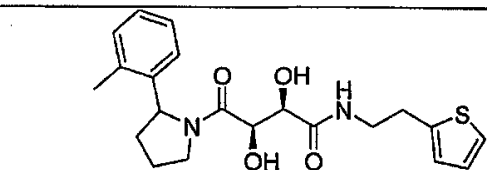
(m, 6H), 3.00 (m, 2H), 2.33 (m, 1 H), 2.05-1.83 (m, 3H); HPLC-MS $t_R = 1.50$ 분($UV_{254\text{ nm}}$); 식 $C_{20}H_{23}FN_2O_4S$ 에 대해 계산된 질량 406.1, 관측된 LCMS m/z 407.2 (M+H).

<678> 하기 표는 상기 과정을 사용하여 합성한 화합물을 포함한다.

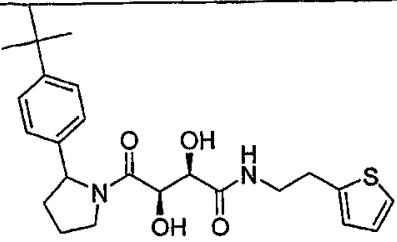
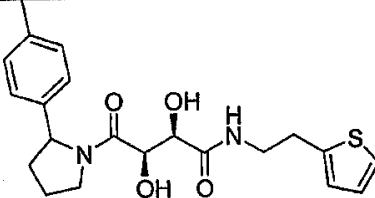
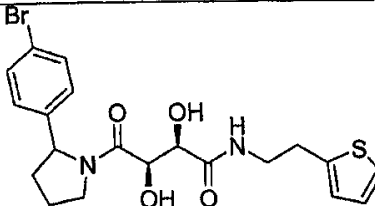
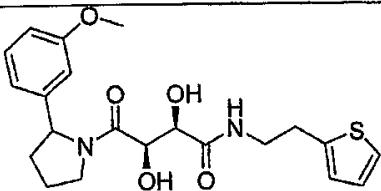
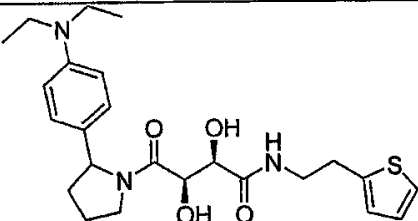
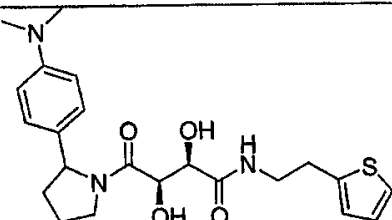
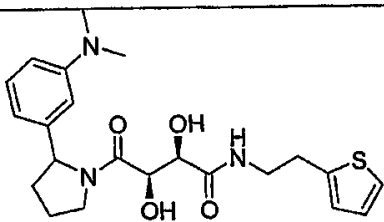
화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
6		433.2	434.1
7A		437.1	438.0

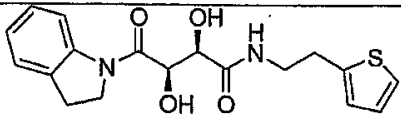
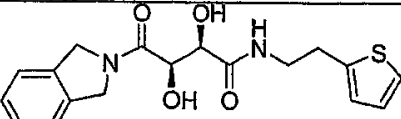
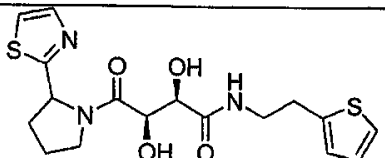
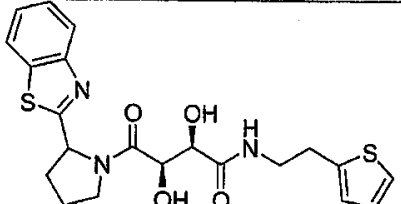
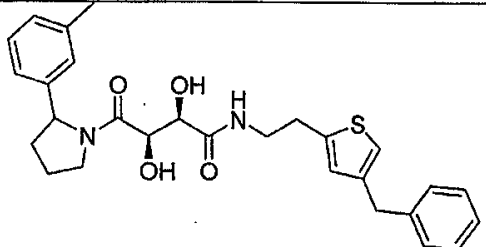
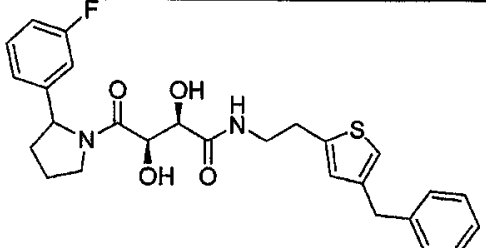
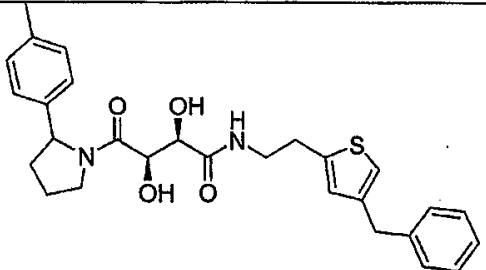
<679>

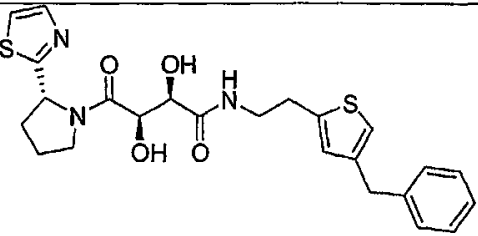
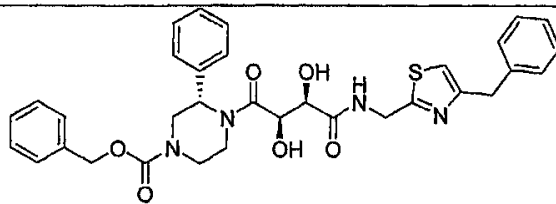
7B		445.2	446.1
8		403.2	404.1
9		412.2	413.2
10		413.2	414.0
11		427.2	428.2
12		434.2	435.1
13		472.2	473.2
14		422.1	423.4
15		389.1	390.1

16		422.1	423.3
17		416.2	417.2
18		447.2	448.1
19		456.1	457.1
20		406.1	407.2
21		389.1	390.1
22		389.1	390.1
23		402.2	403.1

24		456.1	457.0
25		456.1	457.1
26		388.2	389.2
27		402.2	403.1
28		456.1	457.0
29A		422.1	423.1
29B		403.1	404.1
30		406.1	407.2

31		444.2	445.3
32		402.2	403.1
33		466.1	467.0
34		418.2	419.2
35		459.2	460.3
36		431.2	432.2
37		431.2	432.2

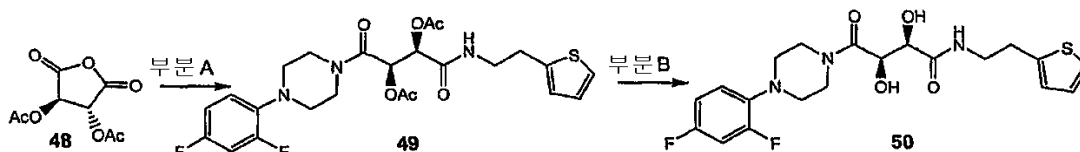
38		360.1	361.1
39		360.1	361.1
40		395.1	396.1
41		445.1	446.2
42		492.2	493.1
43		496.2	497.2
44		492.2	493.1

46		485.1	486.1
47		614.2	615.0

실시예 2: 타르트레이트 디아미드 억제제로의 무수물 경로

무수물 중간체로부터 출발하여 디아미드 화합물로의 제2의 일반적인 경로는 실시예 2에서 하기 서술한다. (+)-디아세틸-L-타르타르산 무수물(48)은 시판 제품이며 각종의 아민과 용이하게 반응하여 모노산/모노아미드 중간체를 생성한다. 개환용으로 바람직한 용매는 DCM이며; DMF, THF 또는 디옥산도 사용될 수 있다. 후속적인 펩타이드 커플링 단계는 실시예 1에서 제공된 각종의 표준 조건하에 진행된다. 아세테이트 그룹은 하이드라진/메탄올, 메탄올중 NaOMe, 암모니아/메탄올, 수산화리튬/THF/물(비누화), 메탄올중 탄산칼륨, 또는 MP-탄산염을 포함하는 각종 조건을 사용하여 제거할 수 있다. 종종 평행 합성을 위한 조건의 바람직한 세트는 MP-탄산염을 사용하는 것이다. 하나 또는 둘 다의 아세테이트 보호 그룹을 친핵체, 염기성 시약, 양성자성 용매 속에서의 가열 또는 유기금속성 시약에 대한 노출을 포함하는 합성 전환 동안 분해할 수 있다.

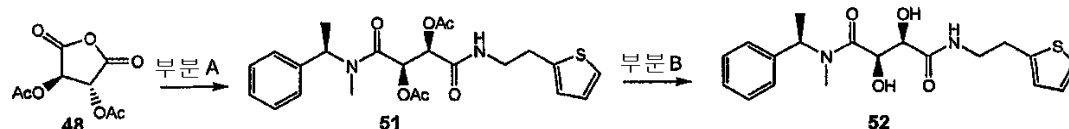
실시예 2A:



A 부분: DMF(1 mL)중 화합물 48 (26 mg, 0.1 mmol)에 2,4-디플루오로페닐피페라진(20 mg, 0.1 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 조 혼합물에 2-티오펜에틸아민(14 μL, 0.12 mmol), DIEA(38 μL, 0.22 mmol) 및 HATU(42 mg, 0.11 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 0.1N NaOH, 0.1N HCl, 및 염수로 세척하고; 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 화합물 49를 오일로서 수득하였다(49 mg, 94%). HPLC-MS t_R = 2.10분 (UV254 nm); 식 $C_{24}H_{27}F_2N_3O_6S$ 에 대해 계산된 질량 523.2, 관측된 LCMS m/z 524.4 (M+H); 순도 > 95% (ELSD).

B 부분: MeOH(2 mL)중 화합물 49(49 mg, 0.09 mmol)에 무수 하이드라진(5 μL, 0.16 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 동결-건조시켜 화합물 50을 백색 분말로서 수득하였다(40 mg, 100%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (d, 1 H, J = 5.2 Hz), 6.96 (m, 2H), 6.85 (m, 4H), 4.87 (s, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 3.90 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.08 (m, 4H); HPLC-MS t_R = 1.85분(UV₂₅₄ nm); 식 $C_{20}H_{23}F_2N_3O_4S$ 에 대해 계산된 질량 439.1, 관측된 LCMS m/z 440.2 (M+H).

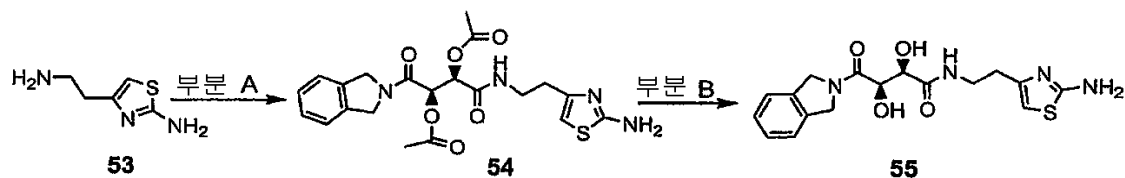
실시예 2B:



<694> A 부분: DMF(1 mL)중 화합물 48 (26 mg, 0.1 mmol)에 N-메틸-(1R-페닐-에틸)-아민(15 μ L, 0.1 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 1시간동안 교반하였다. 조 혼합물에 2-티오펜에틸아민(47 μ L, 0.4 mmol), HOBt (27 mg, 0.2 mmol), PS-카보디이미드 수지(312 mg, 0.4 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물에 PS-TsOH 수지(0.6 mmol) 및 MP-카보네이트 수지(0.4 mmol)를 가하였다. 반응물을 밤새 텀블링(tumbling)하고, 여과하며 농축시켰다. 화합물 51을 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 1.82분(UV254 nm); 식 $C_{23}H_{28}N_2O_6S$ 에 대해 계산된 질량 460.2, 관측된 LCMS m/z 461.1 (M+H).

<695> B 부분: MeOH (2 mL)중 화합물 51에 무수 하이드라진(5 μ L, 0.16 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공속에서 농축시키고, 역상 제조-HPLC로 정제하고 동결-건조시켜 화합물 52를 백색 분말로서 수득하였다(6.7 mg, 총 18%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 주요 회전 이성체 δ 7.40- 7.25 (m, 6H), 7.16 (d, 1 H, J = 4.8 Hz), 6.95 (app. t, 1 H, J = 4.8 Hz), 6.87 (bs, 1 H, NH), 5.96 (q, 1 H, J = 7.2 Hz), 4.91 (d, 1 H, J = 1.2 Hz), 4.22 (d, 1 H, J = 1.2 Hz), 3.60 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.56 (d, 3H, J = 5.7Hz); HPLC-MS t_R = 3.80분(UV₂₅₄ nm, 10분); 식 $C_{19}H_{24}N_2O_4S$ 376.2에 대해 계산된 질량, 관측된 LCMS m/z 377.2 (M+H).

<696> 실시예 2C:

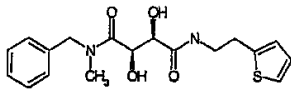
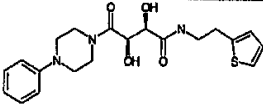
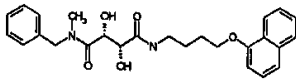
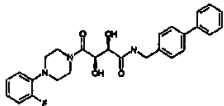
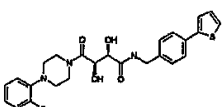
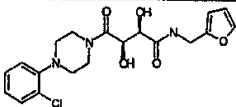
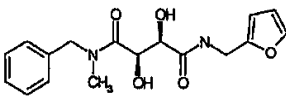
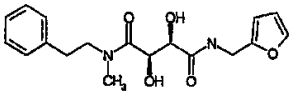


<697>

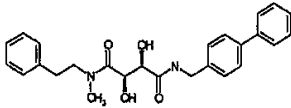
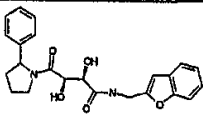
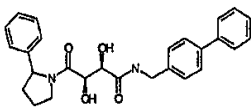
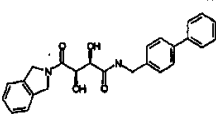
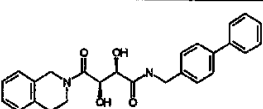
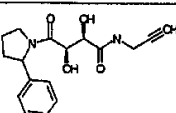
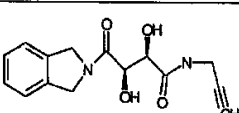
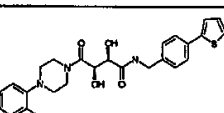
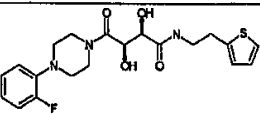
<698> 화합물 53을 디. 밀러(D. Miller) 등의 문헌(참조: J. Med. Chem. 1999, 42, 2287)에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

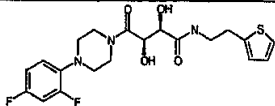
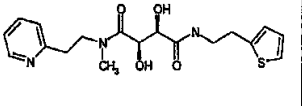
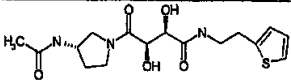
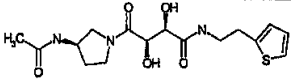
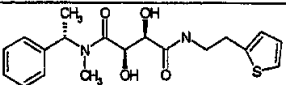
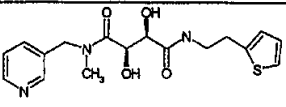
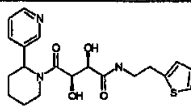
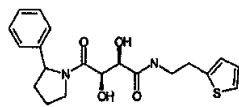
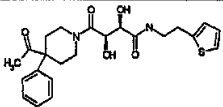
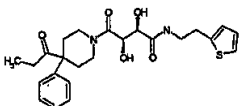
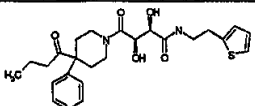
<699> A 및 B 부분: 화합물 55를 실시예 14, D 및 E 부분에 기술된 것과 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

<700> 화합물 54에 대한 데이터: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51-7.25 (m, 6H), 6.22 (s, 1 H), 5.75- 5.67 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.28-4.61 (m, 4H), 3.69-3.40 (m, 2H), 2.74 (s, 1 H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). 화합물 55에 대한 데이터: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54-7.26 (m, 6H), 6.24 (s, 1 H), 5.22-5.02 (m, 2H), 4.94-4.82 (m, 3H) 4.42 (s, 1H), 3.72- 3.50 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 2H) MS (EI) m/z M+H 관측치 377.1

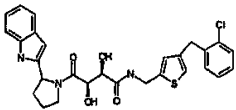
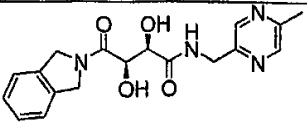
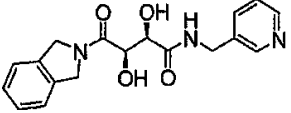
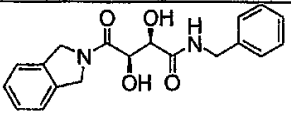
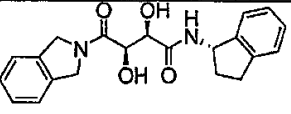
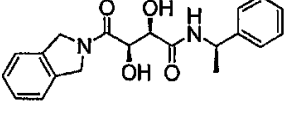
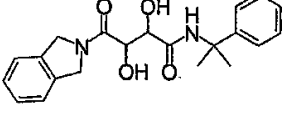
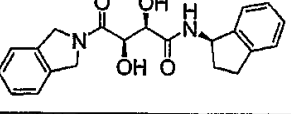
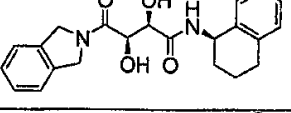
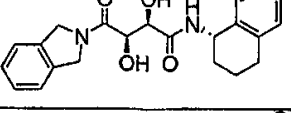
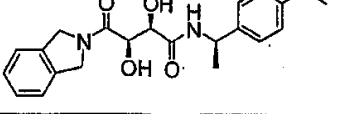
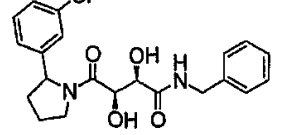
화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
56		362.1	363.1
57		403.2	404.1
58		450.2	451.1
59		477.2	478.2
60		483.2	484.2
61		407.1	408.1
62		332.1	333.1
63		346.15	347.2

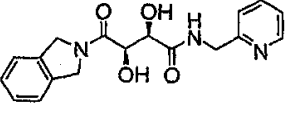
<701>

64		432.2	433.2
65		408.2	409.2
66		444.2	445.1
67		416.2	417.1
68		430.2	431.1
69		316.1	317.1
70		288.1	289.1
71		499.1	500.1
72		421.2	422.1
73		439.1	440.2

			
74		377.1	378.1
75		369.1	370.1
76		369.1	370.1
77		376.2	377.10
78		363.1	364.1
79		403.2	404.2
80		388.2	389.2
81		444.2	445.1
82		458.2	459.1
83		472.2	473.2

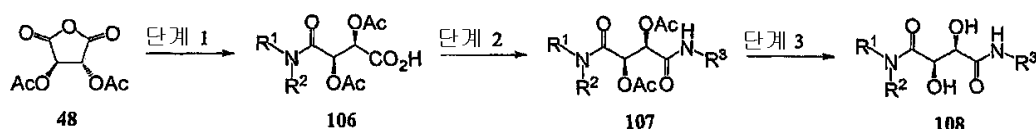
<703>

93		537.2	538.2
94		356.2	357.2
95		341.1	342.1
96		340.1	341.1
97		366.16	367.1
98		354.16	355.1
99		368.17	369.1
100		366.16	367.1
101		380.17	381.2
102		380.2	381.2
103		384.2	385.1
104		402.1	403.1

105		341.1	342.1
-----	---	-------	-------

실시예 2D:

<708> 방법 A



<709>

<710> 방법 A, 단계 1: 화합물 106($R^1 = R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$)를 실시예 4A, C 부분에 기술된 과정에 따라 화합물 48로부터 제조하였다.

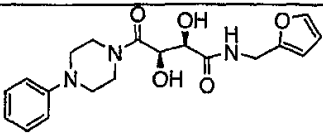
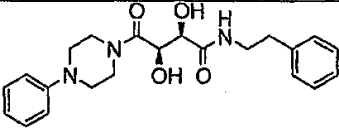
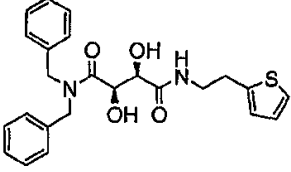
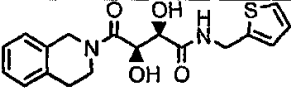
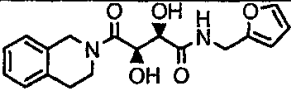
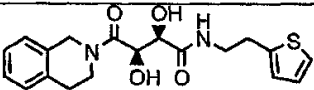
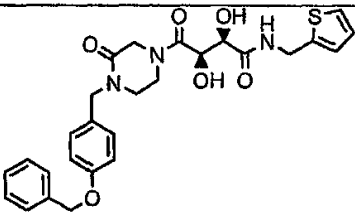
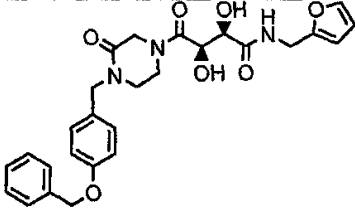
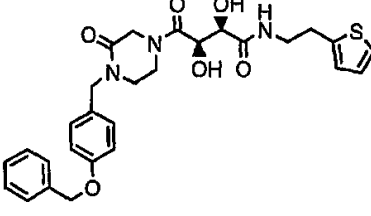
<711> 방법 A, 단계 2:

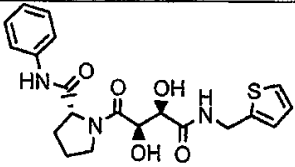
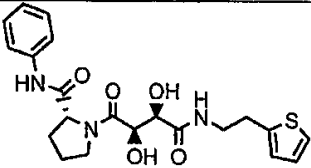
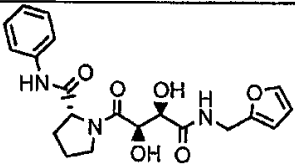
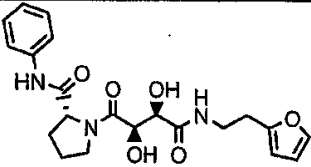
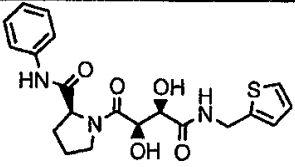
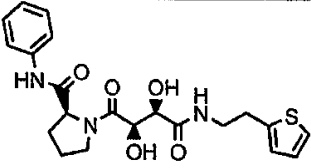
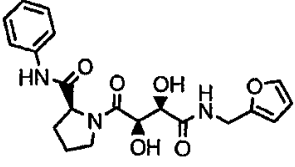
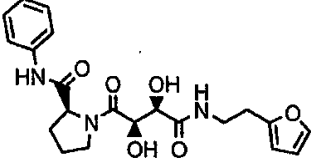
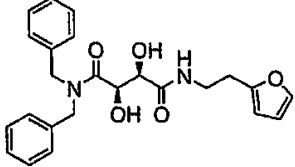
<712> 6 mL의 프릿된 카트릿지(fritted cartridge)내 폴리스티렌 EDC 수지(57 mg, 3 당량)의 THF/MeCN(1:1, 0.5 mL)에 화합물 106(0.028 mmol)의 THF/MeCN(1:1) 용액, HOBT(0.3 mL, 1.5 당량)의 THF 용액 및 2-푸란에틸아민(0.056 mL, 2eq)의 1M THF/MeCN(1:1) 용액을 가하였다. 카트릿지를 봉하고 25℃에서 20시간 동안 진탕시켰다. 폴리스티렌 이소시아네이트 수지(57 mg, 3 당량) 및 폴리스티렌 트리스아민(39 mg, 6 당량)에 이어 0.5 mL의 THF를 가하고 혼합물을 6시간 동안 진탕시켰다. 현탁액을 여과하고 여액을 농축시켜 화합물 107($R^1 = R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}_4\text{H}_4\text{O})$)을 수득하였다.

<713> 방법 A, 단계 3: 화합물 107을 MeOH(3 mL)중 NH_3 의 2N 용액으로 1.5시간 동안 처리하였다. 이후에 용매를 진공속에서 제거하여 화합물 108($R^1 = R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}_4\text{H}_4\text{O})$)을 수득하였다.

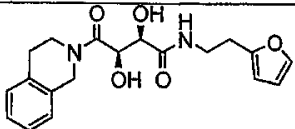
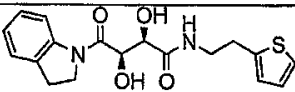
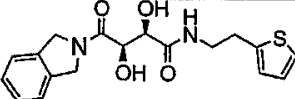
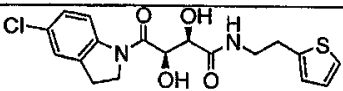
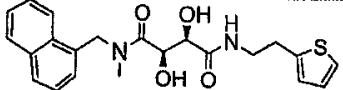
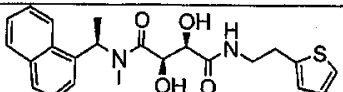
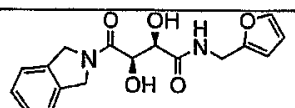
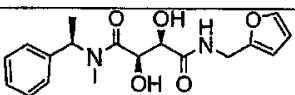
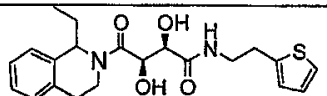
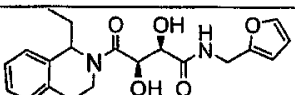
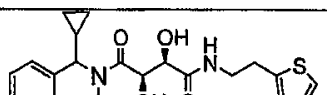
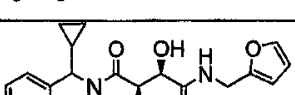
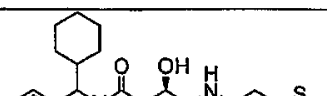
<714> 실시예 2D

표 A

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
109		373.2	374.2
110		397.2	398.2
111		438.2	439.1
112		360.1	361.1
113		344.1	345.1
114		374.1	375.1
115		523.2	524.1
116		507.2	508.1
117		537.2	538.1

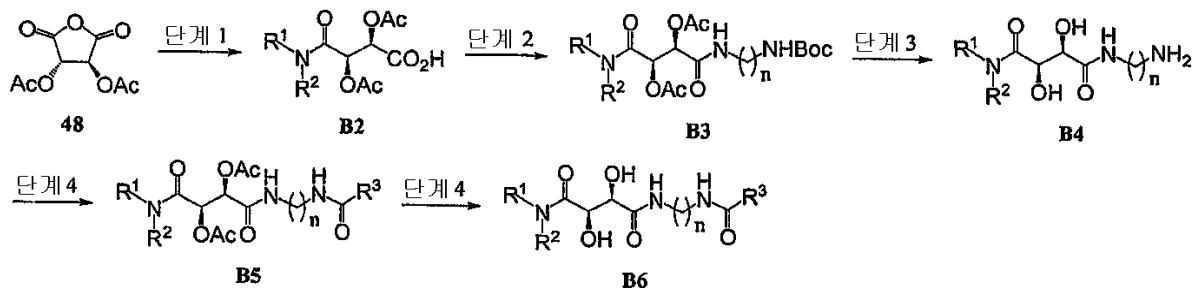
118A		417.1	418.1
118B		431.2	432.2
119		401.2	402.1
120		415.2	416.1
121		417.1	418.1
122		431.2	432.2
123		401.2	402.1
124		415.2	416.1
108		422.2	423.1

<716>

125		358.2	359.1
38		360.1	361.2
39		360.1	361.2
126		394.1	395.2
127		412.2	413.2
128		426.2	427.2
129		330.1	331.2
130		346.2	347.2
131		402.2	403.1
132		372.2	373.1
133		414.2	415.1
134		384.2	385.1
135		456.2	457.1

<717>

방법 B



방법 B, 단계 1:

화합물 B2($R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R^2 = \text{CH}_3$)를 화합물 48로부터 실시예 4A, C 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

방법 B, 단계 2: 화합물 B2(2.0 g, 5.93 mmol), HOBT (880 mg, 6.52 mmol), 및 N-Boc-1,3-프로필렌디아민(1.14 g, 6.52 mmol)의 DMF (40 mL) 용액에 EDCI(1.48 g, 7.61 mmol)을 25°C에서 N_2 하에 가하였다. 20시간 교반 후, 1N HCl을 가하고, 생성물을 에틸 아세테이트(3X)로 추출하고, 합한 후 포화된 NaHCO_3 , 물(3x)로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시켰다. 이후에, 생성물을 여과하며 진공속에서 농축시켜 화합물 B3($R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $n = 3$)를 수득하였다.

방법 B, 단계 3:

25°C에서 화합물 B3 (1.18 g, 2.4 mmol)의 MeCN (30 mL) 용액에 디옥산중 20 mL의 HCl의 4N 용액을 가하였다. 당해 용액을 봉하고 25°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이후에 용매를 진공속에서 제거하였다. 생성물을 45mL의 THF/MeCN/DMF (4:4:1)속에 용해하고 폴리스티렌 NET_2 수지(4.5 g, 14.4 mmol)를 가하였다. 1.5시간 교반한 후, 용액을 여과 제거하고 수지를 THF:MeCN(1:1)로 세척하였다. 이후에 여액을 추가의 THF/MeCN(1:1)로 120 mL로 희석시키고 화합물 B4($R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $n = 3$)를 다음 라이브러리의 제조시 사용하였다:

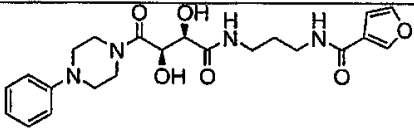
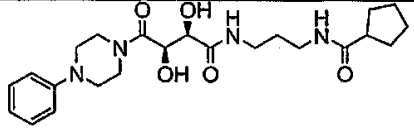
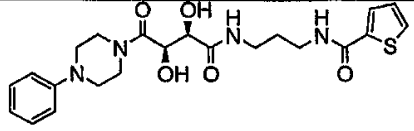
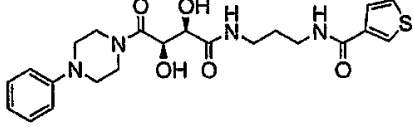
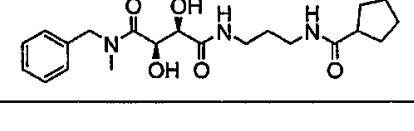
방법 B, 단계 4: 폴리스티렌 EDC 수지(30mg, 0.045 mmol)를 96-웰의 깊은 웰 폴리프로필렌 미세역가 플레이트에 가한 후 B4(0.015 mmol) 및 HOBT(0.0225 mmol)의 MeCN/THF/DMF(6:6:1) 스톡 용액(1 mL)을 가하였다. 이후에, 개개 산(R^1 -96COOH) (0.023 mL, 0.021 mmol) 각각의 1M 스톡 용액을 웰에 가한 후, 웰을 봉하고 25°C에서 20시간 동안 진탕시켰다. 당해 용액을 폴리프로필렌 프릿을 통해 여과하여 폴리스티렌 이소시아네이트 수지(3 당량, 0.045 mmol) 및 폴리스티렌 트리스아민 수지(6 당량, 0.09 mmol)를 함유하는 두번째 미세역가 플레이트내로 여과하였다. 상부 플레이트를 MeCN(0.5 mL)로 세척하고, 당해 플레이트를 제거하며, 하부 미세역가 플레이트를 봉하고 25°C에서 16시간 동안 진탕시켰다. 이후에, 용액을 폴리프로필렌 프릿을 통해 96-웰 수집 플레이트내로 여과하였다. 상부 플레이트의 웰을 이후에 MeCN(0.5 mL)로 세척하고, 플레이트를 제거하였다. 이후에, 여과 플레이트내 수득된 용액을 바이알(vial)로 옮기고 용매를 스피드백(SpeedVac) 속에서 제거하여 아미드 B5를 제공하였다.

방법 B, 단계 5:

화합물 B6을 화합물 B5로부터 방법 A, 단계 3(상기 참조)에 따라 제조하였다.

실시예 2D

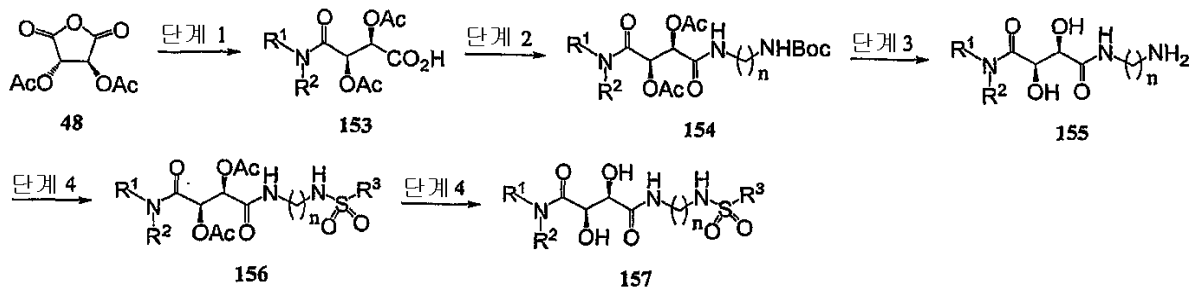
표 B

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
136		444.2	445.2
137		446.3	447.3
138		460.2	461.3
139		460.2	461.3
140		405.2	406.2

<729>

141		419.2	420.2
142		419.2	420.2
143		417.2	418.2
144		419.2	420.2
145		433.2	434.2
146		468.2	469.3
147		468.2	469.3
148		432.2	433.2
149		474.2	475.3
150		482.3	483.3
151		488.2	489.3
152		508.3	509.3

<731> 방법 C



<732>

<733> 방법 C, 단계 1:

<734> 화합물 153($R^1R^2N = 4$ -페닐피페라진)을 화합물 48로부터 방법 B, 단계 1(상기 참조)에 따라 제조하였다.

<735> 방법 C, 단계 2:

<736> 화합물 154($R^1R^2N = 4$ -페닐피페라진, $n = 3$)을 화합물 153으로부터 방법 B, 단계 2(상기 참조)에 따라 제조하였다.

<737> 방법 C, 단계 3:

<738> 화합물 155($R^1R^2N = 4$ -페닐피페라진, $n = 3$)을 화합물 154로부터 방법 B, 단계 3(상기 참조)에 따라 제조하고 다음 라이브러리(library)의 제조시 사용하였다:

<739> 방법 C, 단계 4:

<740> 폴리스티렌 DIEA 수지(30mg, 0.045 mmol)를 72-의 깊은 웰 폴리프로필렌 미세역가 플레이트에 가한 후 화합물 155(0.015 mmol)의 MeCN/THF/DMF (6:6:1) 스톱 용액(1 mL)을 가하였다. 이후에 개개의 설폰닐 클로라이드(R^1-72SO_2Cl)(0.023 mL, 0.021 mmol)의 1M 스톱 용액을 웰에 가한 후, 웰을 봉하고 25℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용액을 폴리프로필렌 프릿을 통해 폴리스티렌 이소시아네이트 수지(3당량, 0.045 mmol) 및 폴리스티렌 트리스아민 수지(6당량, 0.09 mmol)를 함유하는 두번째 미세역가 플레이트내로 여과하였다. 상부 플레이트를 MeCN(0.5 mL)으로 세척한 후, 플레이트를 제거하고, 하부 미세역가 플레이트를 봉하고 25℃에서 16시간 동안 진탕하였다. 이후에 용액을 폴리프로필렌 프릿을 통해 96-웰 수집 플레이트내로 여과하였다. 이후에, 상부 플레이트의 웰을 MeCN(0.5 mL)으로 세척하고, 플레이트를 제거하였다. 이후에, 수집 플레이트내 수득되는 용액을 바이알로 이전시키고 용매를 진공하에서 스피드백을 통해 제거하여 설폰아미드 156을 제공하였다.

<741> 방법 C, 단계 5:

<742> 화합물 157을 화합물 156으로부터 방법 A, 단계 3(상기 참조)에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

<743> 실시예 2D

표 C

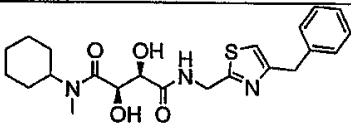
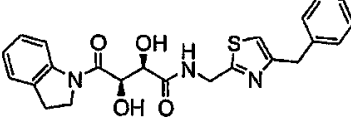
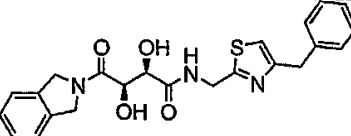
화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
157		542.2	543.3

<744>

<745> 이들 화합물을 방법 A를 사용하여 제조하였다:

<746> 실시예 2D

표 D

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
158		431.2	432.2
159		437.1	438.2
160		437.1	438.2

<747>

161		453.2	454.3
162		503.2	504.3
163		533.2	534.2
164		467.2	468.3
165		467.2	468.3
166		483.2	484.3
167		483.2	484.3
168		519.2	520.3
169		533.2	534.3
170		509.2	510.3
171		521.2	522.3

<748>

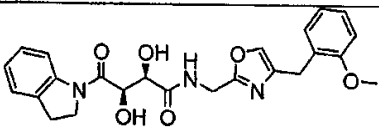
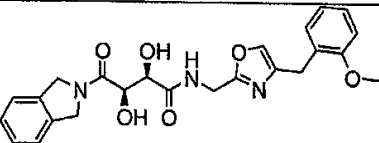
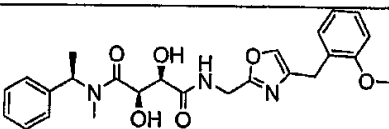
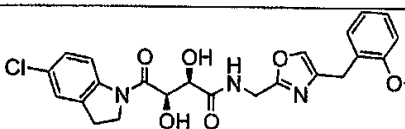
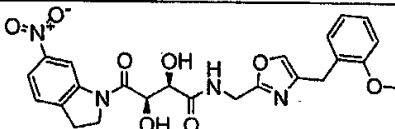
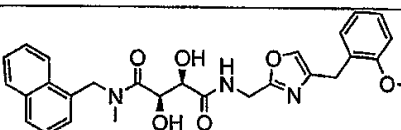
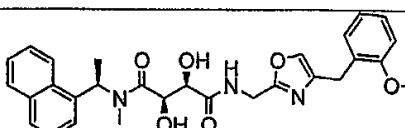
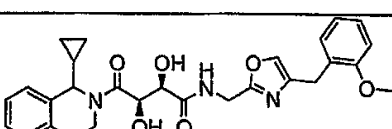
172		563.2	564.3
-----	--	-------	-------

<749>

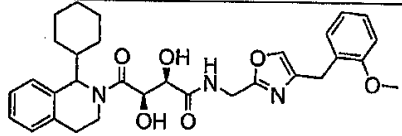
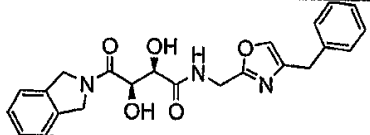
<750> 이들 화합물을 방법 A를 사용하여 제조하였다:

<751> 실시예 2D

표 E

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
173		451.2	452.3
174		451.2	452.3
175		467.2	468.3
176		485.1	486.3
177		496.2	497.3
178		503.2	504.3
179		517.2	518.3
180		505.2	506.3

<752>

181		547.3	548.3
182		421.2	422.2

<753>

<754>

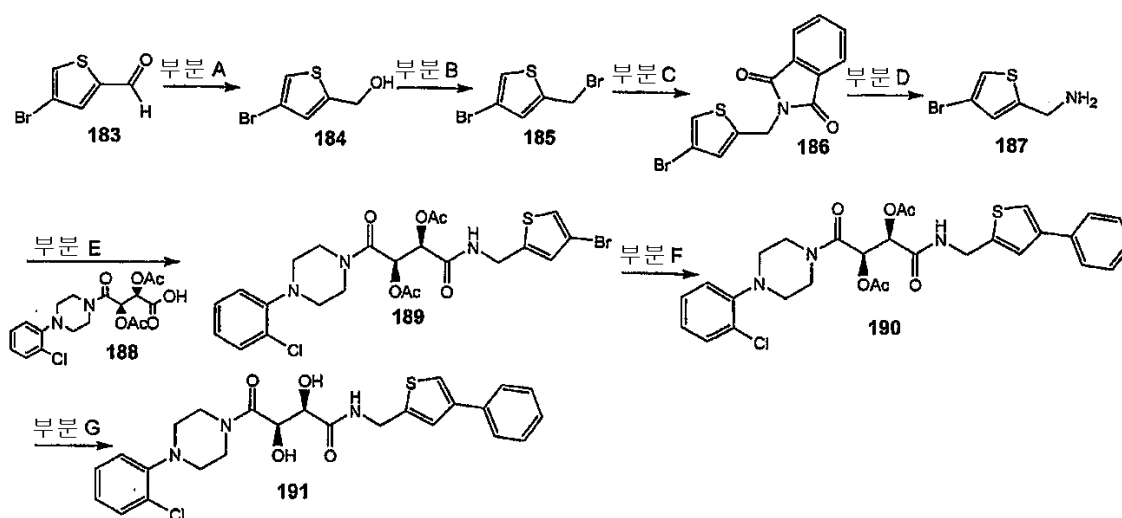
실시예 3: 헤테로아릴 비아릴 화합물

<755>

화합물 전구체를 직접적인 유사체의 합성을 촉진시킴으로써 제조할 수 있다. 비아릴 합성을 위한 반응식의 예는 하기에 나열한다. 아릴 할라이드 및 '슈도-할라이드'(즉, 트리플레이트)는 각종의 확립된 조건(참조: Top. Curr. Chem. 2002, 219, 12-49)하에 보론산과 반응하는 것으로 알려져 있다. 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 칼륨 3급-부톡사이드, 나트륨 3급-부톡사이드, TEA, DIEA, 불화칼륨 및 인산칼륨을 포함하는, 당해 반응을 위한 각종의 염기는 문헌에 공지되어 있다. 대부분의 적용을 위해 인산칼륨이 바람직하며 허용되는 수율 및 화학선택성을 제공하였다. THF, 디옥산, NMP, DMF, DME, DMA, 톨루엔, 및 물을 포함하는, 다수의 용매도 또한 스트키 반응(Suzuki reaction)을 위한 문헌에서 사용되었다. 일반적으로, 본 발명자는, THF 또는 디옥산이 바람직한 용매임을 알았다. 용매는 또한 각종의 비율로 혼합되어 반응성 및/또는 화학선택성을 증진시킬 수 있다. 당해 반응용 팔라듐 공급원은 많으며, Pd(TPP)₄, Pd(OAc)₂, PdCl₂(TPP)₂, PdCl₂(dppf), Pd₂(dba)₃를 포함한다. 일반적으로, PdCl₂(dppf)가 바람직한 팔라듐 공급원인 것으로 밝혀졌다.

<756>

실시예 3A:



<757>

<758>

A 부분: 4-브로모-티오펜-2-카르보알데하이드(183) (90%, 11.1 g, 58.1 mmol, 1.00 당량)의 빙냉 메탄올(100mL) 용액에 수소화붕소산나트륨을 한번에(2.20 g, 58.1 mmol, 1.00 당량) 약 10분에 걸쳐 가하였다. 냉각 욕을 제거하고 반응 용액을 30분 동안 숙성(aged)시켰다. 반응물을 실온에서 아세톤을 가함으로써 가스의 증발이 중단될 때까지 쿼칭시키고, 농축시키고 에틸 아세테이트와 0.1N HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조(황산나트륨)시키며, 여과한 후 농축시켜 화합물 184를 오렌지색 오일로서 수득하고(10.5 g, 95%), 이를 추가의 정제없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 4.81 (s, 2H).

<759>

B 부분: 톨루엔(25 mL)중 화합물 184 (4.38 g, 22.7 mmol)에 삼브롬화인(2.36 mL, 25 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 오일 욕 속에서 90°C로 15분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 얼음위에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2x), 중탄산나트륨 포화 용액(1x) 및 염화나트륨 포화 용액

으로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키며 농축시켜 화합물 185를 담갈색 오일로서 수득하였다(5.51 g, 95%). 당해 물질을 추가의 정제없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 4.66 (s, 2H).

<760>

C 부분: DMF(20 mL)중 화합물 185(5.51 g, 21.5 mmol)에 프탈이미드(3.80 g, 25.8 mmol) 및 탄산세슘(7.72 g, 23.7 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물속에 용해하였다. 유기 층을 분리하고, 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다. 약 30%에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 화합물 186을 복숭아색 고체로서 수득하였다(6.38 g, 2 방울, 92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.11 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 4.97 (s, 2H). HPLC-MS t_R = 2.02분 ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 식 $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrNO}_2\text{S}$ 에 대해 계산된 질량 321.0, 관측된 LCMS m/z 322.0 (M+H).

<761>

D 부분: 에탄올(50mL)중 화합물 186 (5.76 g, 17.8 mmol) 및 하이드라진 수화물(3.5 mL, 72 mmol)의 현탁액을 가열하여 환류시켰다. 현탁액을 두꺼운 백색 침전물이 형성되기전에 가열하여 선명하게 하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 가열하고 냉각시켰다. 백색 침전물을 에탄올(50 mL)을 첨가하고 혼합물을 초음파처리하여 흐트러뜨렸다. 침전물을 여과로 제거하고 고체를 에탄올(50 mL) 및 에틸 아세테이트로 완전히 세척하였다. 여액을 진공속에서 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물속에 용해하였다. 층을 분리하였다. 유기 층을 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 187을 오렌지-갈색 오일로서 수득하였다(2.66 g, 78%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 4.04 (s, 2H). HPLC-MS t_R = 0.58분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 식 $\text{C}_5\text{H}_6\text{BrNS}$ 에 대해 계산된 질량 190.9, 관측된 LCMS m/z 192.0(M+H).

<762>

E 부분:

<763>

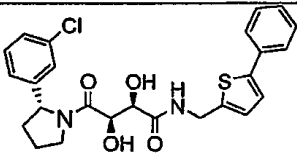
실시에 1 A 부분에 기술된 과정에 따라: DMF(5 mL)중 화합물 188(실시에 4에 기술된 바와 같이 (+)-디아세틸-L-타르타르산 무수물(48) 및 2-클로로페닐피페라진으로부터 제조)(916 mg, 2.22 mmol)에 화합물 187(502 mg, 2.61 mmol), DIEA(850 μL , 4.88 mmol) 및 HATU(928 mg, 2.44 mmol)를 가하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20% 내지 50% EtOAc/DCM)로 정제하여 화합물 189를 회백색 발포체로서 수득하였다(652 mg, 50%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (dd, 1 H, J = 1.2, 7.6 Hz), 7.25 (dt, 1 H, J = 1.2, 7.6 Hz), 7.14 (d, 1 H, J = 1.2 Hz), 7.03 (m, 2H), 6.92 (d, 1 H, J = 1.2 Hz), 6.74 (m, 1 H, NH), 5.92 (d, 1 H, J = 3.6 Hz), 5.70 (d, 1 H, J = 4.0 Hz), 4.73 (dd, 1 H, J = 6.4, 15.2 Hz), 4.50 (dd, 1H, J = 5.6, 15.6 Hz), 3.83 (m, 3H), 3.65 (m, 1 H), 3.20 - 3.00 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); 식 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrClN}_3\text{O}_6\text{S}$ 에 대해 계산된 질량 585.0, 관측된 LCMS m/z 586.1 (M+H).

<764>

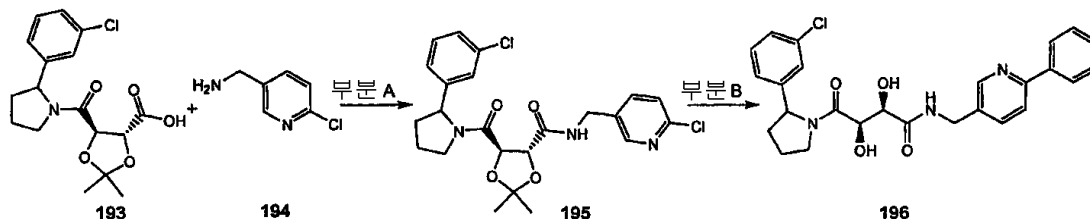
F 부분: 화합물 189(59 mg, 0.1 mmol), 페닐 보론산(13 mg, 0.11 mmol), 인산칼륨(42 mg, 0.2 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (4 mg, 0.005 mmol)에 디옥산(2 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고 80°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20% EtOAc/DCM)로 정제하여 화합물 190을 회백색 발포체로서 수득하였다(36 mg, 58%, 94% 순도). HPLC-MS t_R = 5.61분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$, 10 분); 식 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$ 에 대해 계산된 질량 583.2, 관측된 LCMS m/z 584.2 (M+H).

<765>

G 부분: 메탄올중 화합물 190 (36 mg, 0.062 mmol)에 메탄올(6 μL , 0.003 mmol)중 0.5M 나트륨 메톡사이드를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고 0.1N HCl로 퀀칭시키고 농축시켰다. 역-상 제조-LC로 정제하여 화합물 191을 백색 고체로서 수득하였다(3.2 mg, 10%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (dd, 2H, J = 1.2, 8.4 Hz), 7.40 내지 7.20 (m, 9H), 7.09 (m, 1 H, NH), 4.91 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 4.70 (m, 2H), 4.33 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.20 (m, 4H); HPLC-MS t_R = 1.94분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 식 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량 499.1, 관측된 LCMS m/z 500.2 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
192		484.1	485.0

실시예 3B: 3-피리딜-비아릴



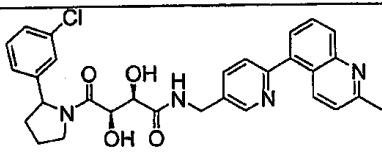
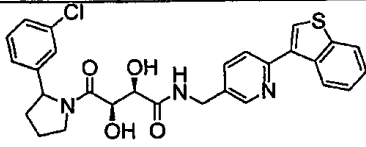
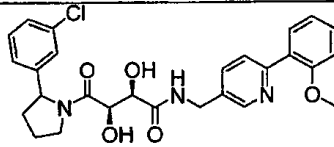
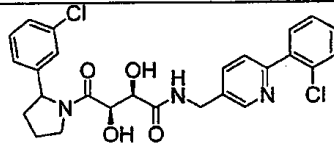
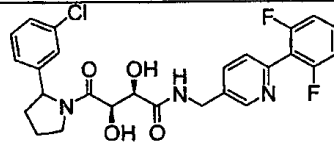
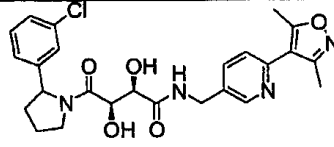
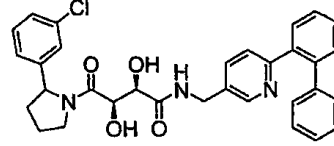
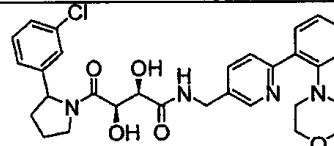
A 부분:

DMF(10 mL)중 화합물 193(실시예 1에 기술된 바와 같이 제조)(1.5 g, 4.24 mmol)에 화합물 194(0.725 g, 5.09 mmol) 및 HATU(1.94 g, 5.09 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화된 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 195를 무색 오일로서 수득하였다(1.73 g, 86%). HPLC-MS t_R = 1.92 및 1.97분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 식 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량 477.1, 관측된 LCMS m/z 478.1 (M+H).

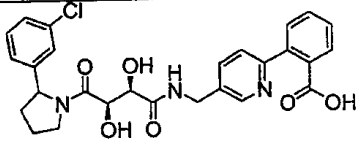
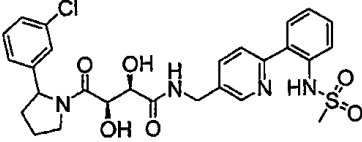
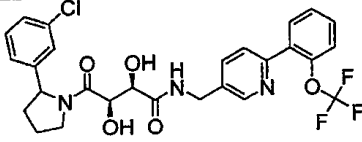
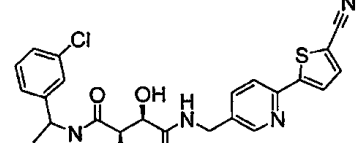
B 부분:

단계 1: 4 mL 바이알중 아르곤하에 페닐 보론산(10 mg, 0.084 mmol), 인산칼륨(36 mg, 0.168 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (3.1 mg, 10 mol%)에 디옥산(0.5mL)중 화합물 195(20 mg, 0.042 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 100°C 에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켰다. HPLC-MS t_R = 2.01분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 식 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 에 대한 계산된 질량 519.2, 관측된 LCMS m/z 520.2 (M+H).

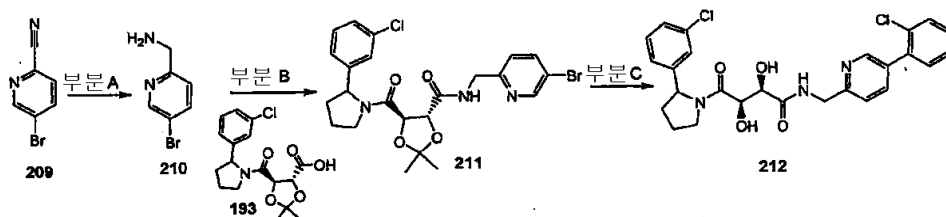
단계 2: 단계 1로부터의 조 물질을 80:20 TFA:물(1 mL)속에 0°C 에서 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1:1 물:아세트니트릴(2 mL)로 퀀칭시키고 농축시켰다. 역 상 제조-LC로 정제하여 화합물 196을 동결건조후 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 3.54분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$, 10분); 식 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량 479.2, 관측된 LCMS m/z 480.2 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
197		544.2	454.2
198		535.1	536.2
199		509.2	510.1
200		513.1	514.2
201		515.1	516.2
202		498.2	499.2
203		555.2	556.2
204		564.2	565.2

<774>

205		523.2	524.2
206		572.2	573.2
207		563.1	564.2
208		510.0	511.1

실시예 3C: 2-피리딜-비아릴



A 부분: 테트라하이드로푸란(10 mL)중 5-브로모-피리딘-2-카보니트릴(209) (1.0 g, 5.46 mmol)에 -78°C 에서 리튬 알루미늄 수소화물(1.0M, 13.66mL, 13.66mmol)을 가하였다. 반응물을 2시간 동안 -78°C 에서 교반하였다. 혼합물을 -78°C 에서 10:1 THF:물로 킨칭시켰다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 에틸 아세테이트로 희석시키고 1.0N 수산화나트륨으로 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 층을 분리하였다. 유기 층을 1.0N 수산화나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 210을 오일로서 수득하였다(600 mg). 당해 물질을 추가의 정제없이 사용하였다.

B 부분: DMF(10 mL)중 화합물 193(1.13g, 3.2 mmol)에 화합물 210(0.600g, 3.2 mmol) 및 HATU(1.34g, 3.52 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화된 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 211을 오일로서 수득하였다(380 mg). HPLC-MS t_R = 2.00 및 2.05분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 식 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrClN}_3\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량 521.1, 관측된 LCMS m/z 522.1 (M+H).

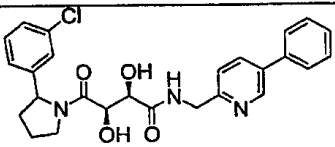
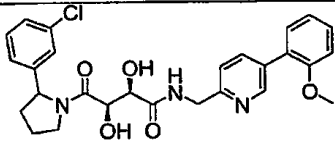
C 부분:

단계 1: 4mL 바이알속에서 아르곤하에 2-클로로페닐 보론산(24 mg, 0.152 mmol), 인산칼륨(65 mg, 0.306 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (3.1 mg, 5 mol%)에 디옥산(0.5mL)중 화합물 211(40mg, 0.076mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 100°C 에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켰다.

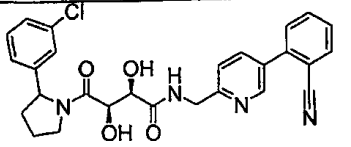
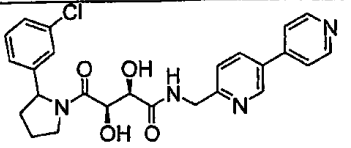
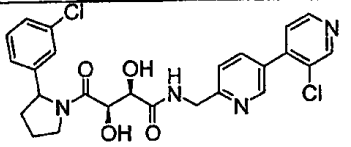
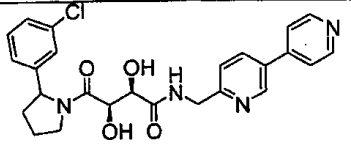
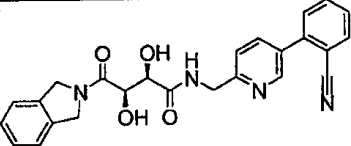
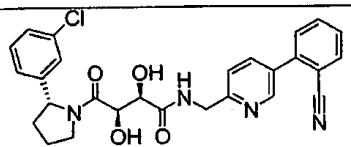
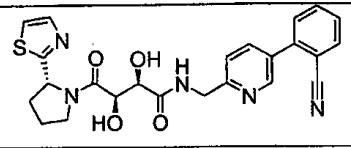
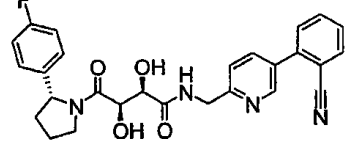
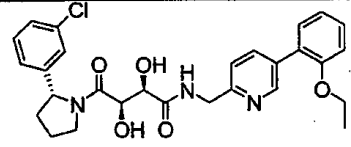
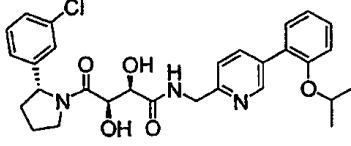
단계 2: 단계 1로부터의 조 물질을 80:20 TFA:물(1 mL) 속에 0°C 에서 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1:1 물:아세트니트릴(2 mL)로 킨칭시키고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 동결건조한 후 화합물 212를 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 4.10 및 4.13분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$, 10분); 식 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량 513.2, 관측된 LCMS m/z 514.2 (M+H).

<783>

다음 화합물을 상기 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
213		479.2	480.1
214		509.2	510.1

<784>

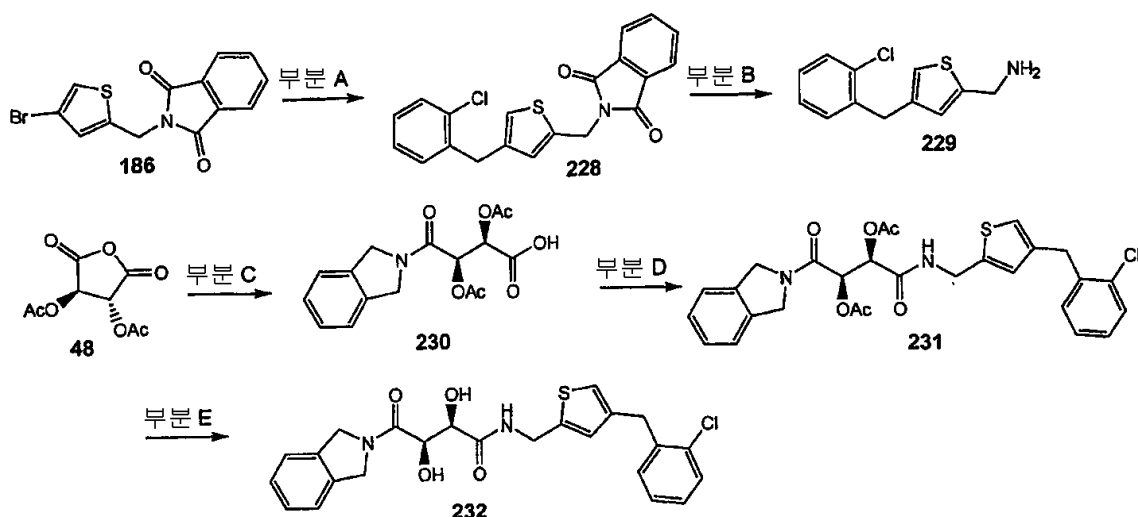
215		504.2	505.1
216		480.2	481.1
217		514.1	515.0
218		481.2	482.2
219		442.2	443.2
220		504.2	505.1
221		477.2	478.1
222		488.2	489.1
223		523.2	524.2
224		537.2	538.2

225		585.2	586.2
226		394.2	395.2
227		509.2	510.1

실시예 4: 티오펜-벤질 화합물

Pd-매개된 네기쉬-유형(Negishi-type) 커플링이, Ar이 페닐 환인 당해 시리즈의 관련 화합물 세트를 생성하는 효율적인 방법이었다. 광범위한 팔라듐 공급원은 알려져 있지만, 본 발명자들은 Pd(P^tBu₃)₂가 바람직함을 발견하였다. 반응은 디옥산, THF, 또는 DMA를 포함하는 각종의 용매 시스템속에서 수행할 수 있다. 바람직한 방법은 아연 시약으로부터의 용매를 이용하였으며, 이는 통상적으로 THF 스톱 용액으로서 이용가능하였다. t-BOC 그룹의 제거는 TFA/물, 메탄올중 HCl, 및 디옥산중 HCl을 포함하는 광범위한 산성 조건을 사용하여 완성할 수 있으며; 이들 모두는 대부분의 반응 기질과 동등하게 잘 진행하였다. 반응물을 통상적으로 농축시키고 동결-건조시켜 HCl 또는 TFA 염을 수득하였다. 네기쉬 반응을 비교가능하게 진행시키며, 많은 경우, 아민을 프탈이미드로 보호하는 경우에 더욱 우수하였다. 프탈이미드 보호 그룹은 하이드라진 수화물을 함유하는 에탄올속에서 가열함으로써 제거할 수 있다.

실시예 4A:



A 부분: 아르곤하에 플라스크내 화합물 186(3.47 g, 10.8 mmol) 및 비스-(트리-3급-부틸-포스핀) 팔라듐(0.28 g, 0.54 mmol)에 2-클로로벤질 아연 클로라이드(THF중 0.5M, 54 mL, 27 mmol)을 가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(200 mL)로 희석시키고 염화암모늄 포화 용액(100 mL), 중탄산염 용액(100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 20% EtOAc/Hex)로 정제하여 화합물 228을 백색 고체로서 수득하였다(3.59 g, 91%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (dd, 2H, J = 3.2, 5.6 Hz), 7.71 (dd, 2H, J = 3.2, 5.6 Hz), 7.36 (m, 1 H), 7.17 (m, 3H), 6.99 (d, 1 H, J = 1.0 Hz), 6.78 (d, 1 H, J = 1.0 Hz), 4.95 (s, 2H), 4.00 (s, 2H).

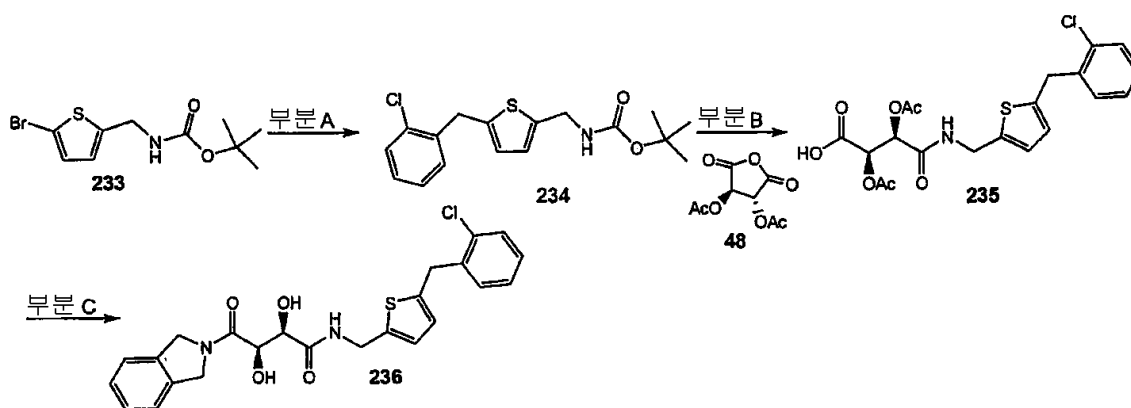
<792> B 부분: 에탄올(35 mL)속에 현탁된 화합물 228(3.55 g, 9.72 mmol)에 하이드라진 일수화물(1.9 mL, 38.9 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 고체를 여과로 제거하고 에탄올(100 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)로 세척하였다. 여액을 농축시키고 잔사를 에틸 아세테이트(150 mL) 및 물(100 mL)속에 용해하였다. 유기 층을 분리하고, 염수(100 mL)로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 229을 황색 오일로서 수득하였다(2.54 g, 99%).

<793> C 부분: DCM(10 mL)중 화합물 48(2.16 mg, 10.0 mmol)에 이소인돌린(1.13 mL, 10.0 mmol)을 가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트와 1.0N HCl 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 230을 암색 고체로서 수득하였다(3.35 g, 100%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.63 (bs, 1 H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 5.01 (d, 1 H, J = 13.2 Hz), 4.93 (d, 1 H, J = 14.0 Hz), 4.71 (d, 1 H, J = 16.4 Hz), 4.56 (d, 1 H, J = 15.6 Hz), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); HPLC-MS t_R = 1.10분(UV₂₅₄ nm); 식 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_7$ 에 대해 계산된 질량 335.1, 관측된 LCMS m/z 336.1 (M+H).

<794> D 부분: NMP(2 mL)중 화합물 230(18 mg, 0.053 mmol)에 화합물 229 (19 mg, 0.08 mmol), DIEA(26 μL , 0.148 mmol) 및 HATU(30 mg, 0.08 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 0.1N NaOH, 0.1N HCl 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 231을 수득하였다.

<795> E 부분: 메탄올(3 mL) 및 DCM (3 mL)중 화합물 231 (118 mg, 0.216 mmol)에 MP-카보네이트 수지(2.54 mmol/g, 85 mg)를 가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 여과하며 농축시켜 화합물 232를 백색 고체로서 수득하였다(94 mg, 92%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (t, 1 H, J = 2.0 Hz) 7.79 (dd 1 H, J = 0.8, 8.0 Hz), 7.64 (dt, 1 H, J = 1.6, 8.0 Hz), 7.47 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.40 (dt, 1 H, J = 0.8, 7.6 Hz), 7.35 - 7.27 (m, 4H), 6.97 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 6.81 (d, 1 H, J = 1.2 Hz), 5.67 (d, 1 H, J = 6.4 Hz), 5.05 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 4.97 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 4.90 (d, 1 H, J = 13.2 Hz) 4.75 (d, 1 H, J = 13.2 Hz), 4.60 (m, 2H), 4.36 (m, 2H, J = 6.4, 15.2 Hz) 4.24 (dd, 1H, J = 3.2, 6.8 Hz); HPLC-MS t_R = 1.85 (UV₂₅₄ nm); 식 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량 470.1, 관측된 LCMS m/z 471.1

<796> 실시예 4B:



<797>

<798> A 부분: 아르곤하에 플라스크내 화합물 233(4.00 g, 13.7 mmol) 및 비스-(트리-3급-부틸-포스핀)팔라듐(0.28 g, 0.54 mmol)에 2-클로로벤질 아연 클로라이드(THF중 0.5M, 69 mL, 34.5 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(200 mL)로 희석시키고 염화암모늄 포화 용액(100 mL), 중탄산염 용액(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 15% EtOAc/Hex)로 정제하여 화합물 234를 백색 고체로서 수득하였다(4.5 g, 95%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 1 H J = 3.6 Hz), 7.25 - 7.18 (m, 4H), 6.74 (s, 1 H), 6.64 (d, 1 H, J = 3.6 Hz), 4.40 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 4.22 (s, 2H).

<799> B 부분: 화합물 234(450 mg, 1.34 mmol)에 디옥산(1.5mL)중 4M HCl을 가하고 반응물을 30분 동안 교반하였다.

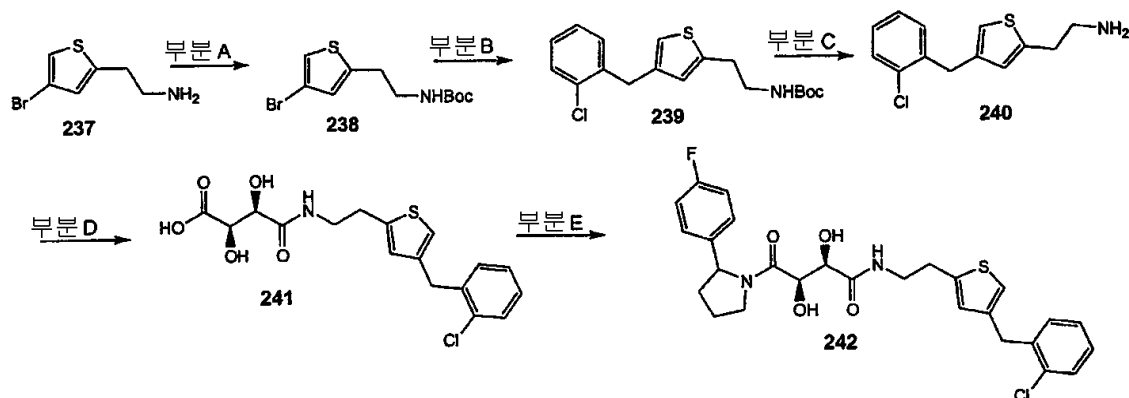
디옥산을 진공하에 제거하였다. 잔사를 THF (10 mL) 및 DIEA (500 μ L, 2.68 mmol)속에 용해하고 화합물 48(275 mg, 1.27 mmol)을 가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60 mL)로 희석시키고 1.0N HCl로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 235를 황색 발포체로서 수득하였다(505 mg, 90%).

<800>

C 부분: DMF(2 mL)중 화합물 235(40 mg, 0.09 mmol)에 DIEA(50 μ L, 0.29 mmol), 이소인돌린(14 mg, 0.12 mmol), 및 HATU(45 mg, 0.12 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고 0.1 N NaOH, 0.1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시켰다. 조 생성물을 메탄올(3 mL)속에 용해시키고 물(1mL)중 탄산칼륨(100 mg)을 가하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석시키고 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위 에서 건조시키고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 236을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (t, 1 H, J = 6.4 Hz) 7.42 (dd, 1 H, J = 1.6, 7.8 Hz), 7.37 - 7.23 (m, 7H), 6.74 (d, 1 H, J = 3.6 Hz), 6.65 (d, 1 H, J = 3.2 Hz), 5.66 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 5.04 (d, 1 H, J = 14.8 Hz), 4.97 (bs, 1 H), 4.89 (d, 1 H, J = 15.2 Hz), 4.75 (d, 1 H, J = 16.4 Hz), 4.60 (m, 2H), 4.38 (dd, 1 H, J = 6.4, 15.2 Hz), 4.23 (bs, 1 H), 4.15 (s, 2H); HPLC-MS t_R = 4.92분(UV_{254 nm}, 10 분); 식 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량 470.1, 관측된 LCMS m/z 471.1

<801>

실시예 4C: 티오펜-벤질



<802>

<803>

화합물 237을 에이. 제이. 후치슨(A. J. Hutchison) 등이 기술한 과정(참조: 유럽 특허 제0323807 A2호, 1989년 12월 7일자로 하여)에 따라 제조하였다.

<804>

A 부분: 화합물 238을 실시예 5, A 부분에 기술한 바와 유사한 과정으로 제조하였다.

<805>

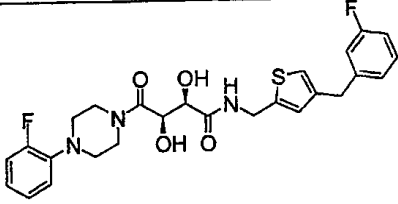
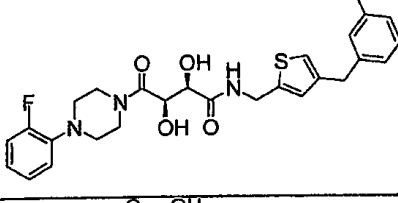
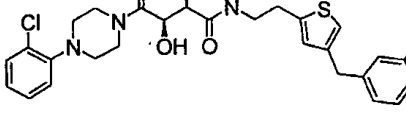
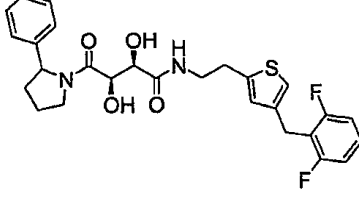
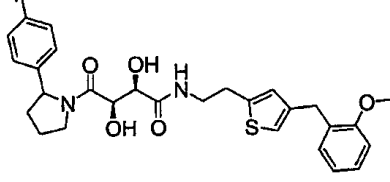
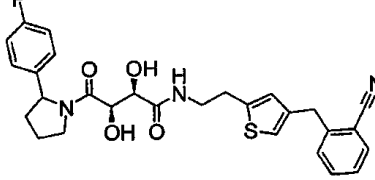
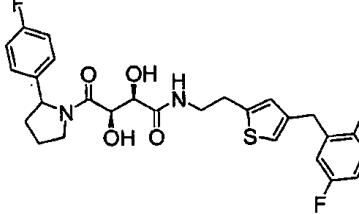
B 내지 E 부분: 화합물 242를 실시예 4B의 A 내지 C 부분에 기술한 것과 유사한 과정으로 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.05분(UV_{254 nm}); 식 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClFN}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량 530.1, 관측된 LCMS m/z 531.1 (M+H).

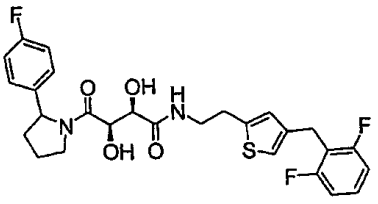
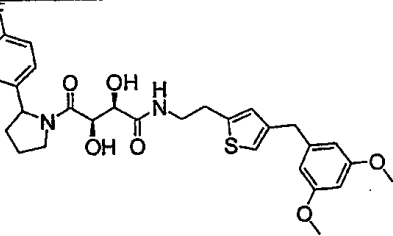
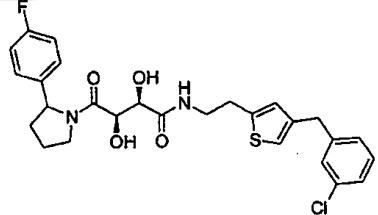
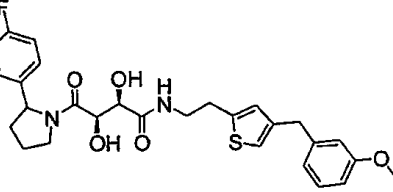
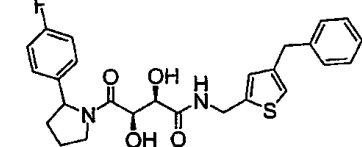
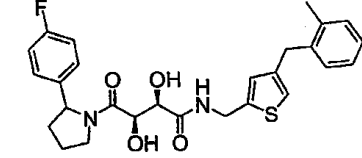
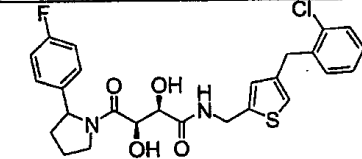
<806>

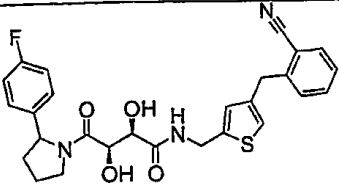
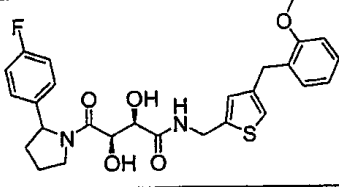
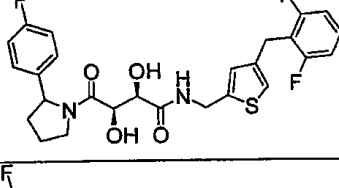
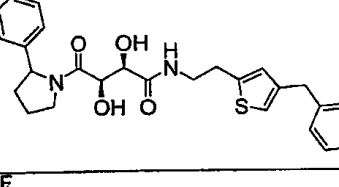
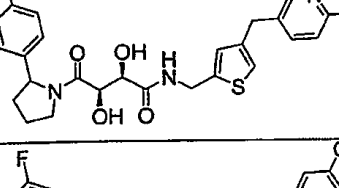
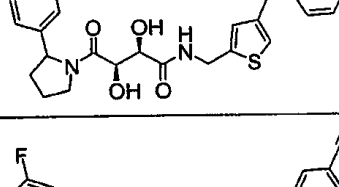
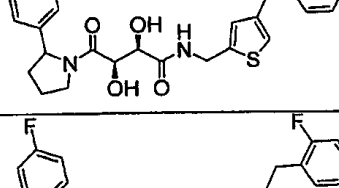
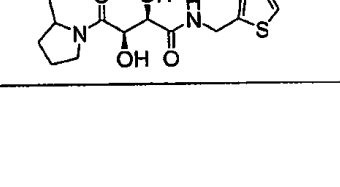
다음 화합물을 실시예 4A 내지 4C에 기술된 과정에 의해 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
243		513.2	514.2
244		527.2	528.1
245		563.2	564.2
246		517.2	518.2
247		562.3	563.2
248		478.2	479.2
249		515.2	516.0

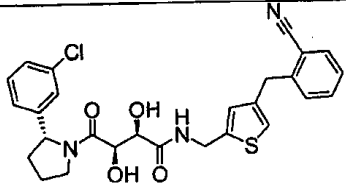
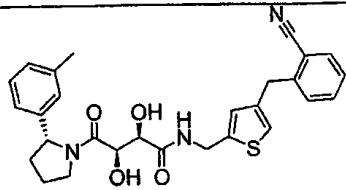
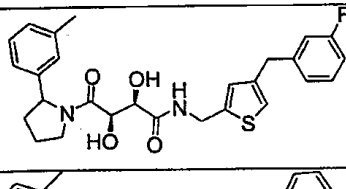
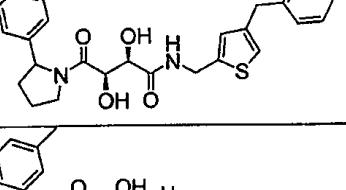
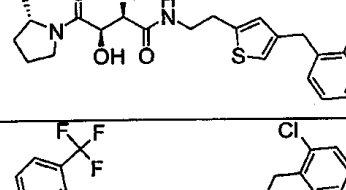
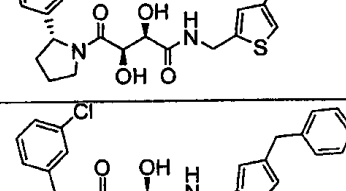
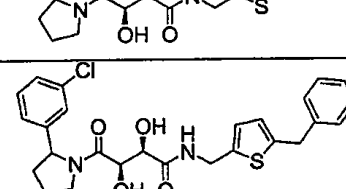
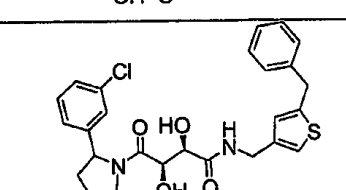
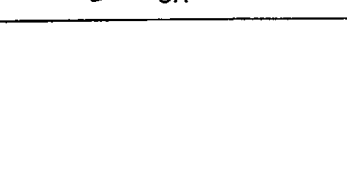
<807>

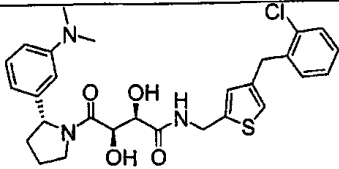
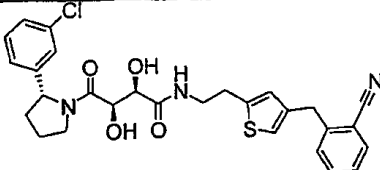
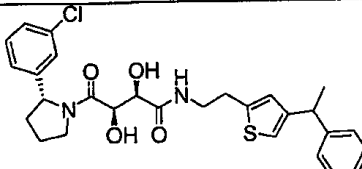
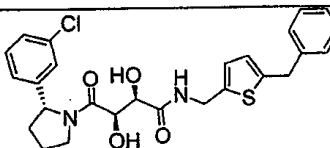
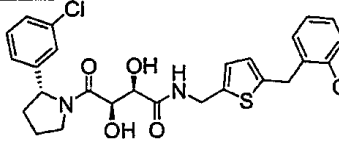
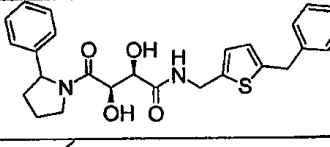
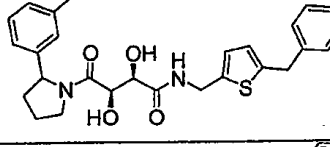
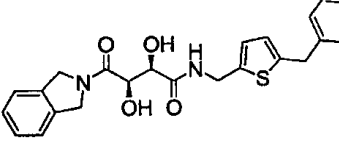
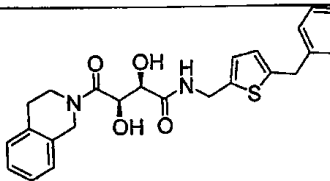
250		515.2	516.0
251		511.2	512.2
252		541.2	542.2
253		514.2	515.2
254		526.2	527.2
255		521.2	522.1
256		532.2	533.2

257		532.2	533.2
258		556.2	557.2
259		530.1	531.1
260		526.2	527.2
261		482.2	483.1
262		496.2	497.2
263		516.1	517.2

264		507.2	508.1
265		512.2	513.2
266		518.2	519.1
267		510.2	511.1
268		517.1	518.0
269		516.1	517.2
270		507.2	508.1
271		500.2	501.1

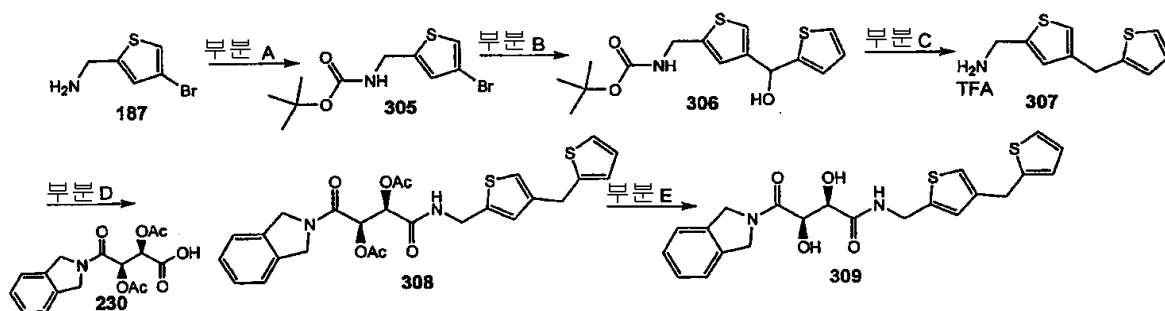
272		526.2	527.2
273		518.2	519.1
274		550.1	551.0
275		518.2	519.1
276		514.2	515.2
277		496.2	497.1
278		532.1	533.0
279		512.2	513.1
280		498.1	499.0

281		523.1	524.1
282		503.2	504.1
283		496.2	497.2
284		496.2	497.2
285		517.2	518.2
286		566.12	567.1
287		498.1	499.1
288		498.1	499.1
289		498.1	499.1

290		541.2	542.2
291		537.2	538.2
292		526.2	527.0
293		498.1	499.1
294		532.1	533.0
295		464.2	465.1
296		478.2	479.2
297		436.2	437.2
298		450.2	451.1

299		489.2	490.1
300		566.1	567.1
301		532.1	533.0
302		532.1	533.0
303		528.2	529.2
304		523.1	524.2

실시예 5:



A 부분: 디클로로메탄(25 mL)중 화합물 187(2.68 g, 14.0 mmol) 및 피리딘 (2.26 mL, 28 mmol)의 용액에 디-3급-부틸 디카보네이트(3.21 g, 14.7 mmol)를 가하였다. 당해 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(25 mL)에 붓고 층을 분리하였다. 유기 층을 1.0N HCl (20 mL), 물(20 mL) 및 염화나트륨 포화 용액 (20 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM)로 정제하여 화합물 305를 담오렌지색 고체로서 수득하였다(3.64 g, 89%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 4.01 (bs, 1 H), 4.44 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 1.48 (s, 9H).

B 부분: 아르곤하에 -78℃에서 THF(2mL)중 n-부틸 리튬(2.5 M, 0.31 mL, 0.78 mmol)에 THF(1.5mL) 중 화합물 305(100 mg, 0.34 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후에, 2-티오펜 카브알데하이드(60 μL, 0.68 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄 포화 용액으로 퀀칭시키고 실온으로 가온하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고 층을 분리하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하였다. 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼

크로마토그래피(SiO₂, 20% EtOAc/헥산)으로 정제하여 화합물 306(47 mg, 42%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.95 (m, 2H), 6.93 (s, 1 H), 6.05 (s, 1 H), 4.88 (bs, 1 H), 4.43 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 2.43 (bs, 1 H), 1.48 (s, 9H).

<819>

C 부분: DCM (2 mL)중 화합물 306 (47 mg, 0.14 mmol)에 트리에틸실란(0.2 mL)을 가하였다. 혼합물을 빙욕 속에서 냉각시키고 TFA(0.2 mL)를 가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 화합물 307을 추가의 정제없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.20 (m, 2H), 7.09 (s, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 4.26(s, 2H), 4.15 (s, 2H).

<820>

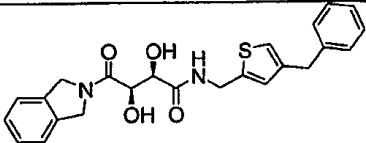
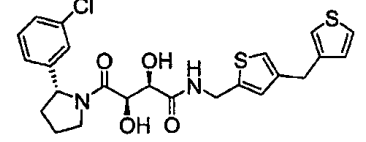
D 부분: DMF (2 mL)중 화합물 230 (19 mg, 0.06 mmol)에 화합물 307(18 mg, 0.06 mmol), DIEA (29 μL, 0.17 mmol) 및 HATU (28 mg, 0.07 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물(20 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 화합물 308을 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R 1.91분(UV254 nm); 일반식 C₂₆H₂₆N₂O₆S₂에 대해 계산된 질량: 526.1, 관측된 LCMS m/z 269.9 (M+H).

<821>

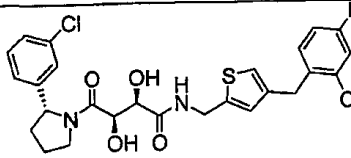
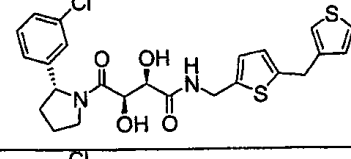
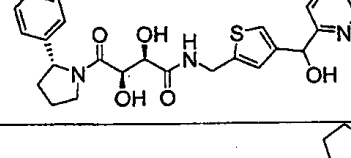
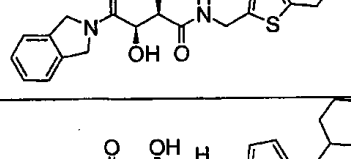
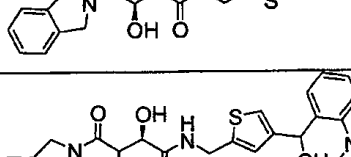
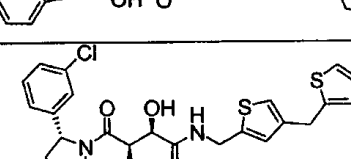
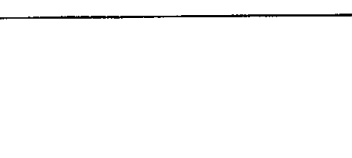
E 부분: 화합물 308 및 탄산칼륨(20 mg)을 메탄올(2.5 mL) 및 물(0.5 mL) 속에서 혼합하고 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 309를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (t, 1 H, J = 5.6 Hz), 7.30 (m, 5H), 7.03 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.04 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.90 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.75 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 4.60 (m, 2H), 4.41 (dd, 1 H, J = 6.8, 14.8 Hz), 4.33 (dd, 1 H, J = 5.6, 14.4 Hz), 4.25 (s, 1 H), 4.04 (s, 2H); HPLC-MS t_R = 4.45분(UV₂₅₄ nm, 10분); 일반식 C₂₂H₂₂N₂O₄S₂에 대해 계산된 질량: 442.1, 관측된 LCMS m/z 443.0 (M+H).

<822>

다음 화합물들을 위에서 기술한 과정을 사용하여 제조하였다. C 부분은 화합물 314 및 317과 유사한 화합물에 대하여 탈수되지 않았다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
310		436.2	437.3
311		504.1	505.1

<823>

312		550.1	551.0
313		504.1	505.1
314		515.1	516.1
315		428.2	429.1
316		442.2	443.0
317		537.2	538.0
318		504.09	505.0

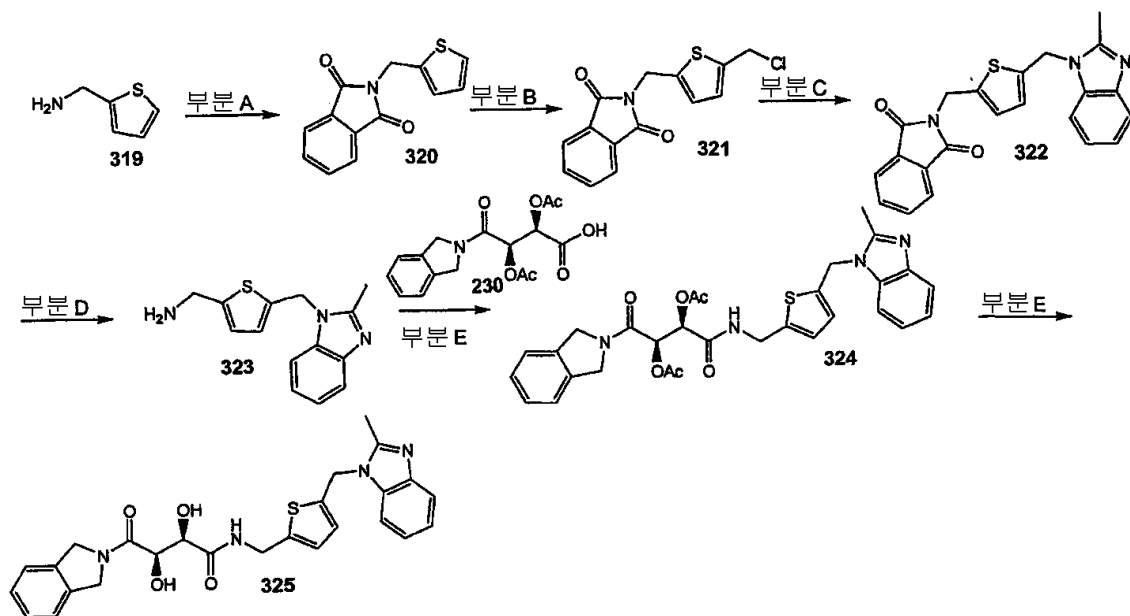
<824>

<825>

<826>

실시예 6

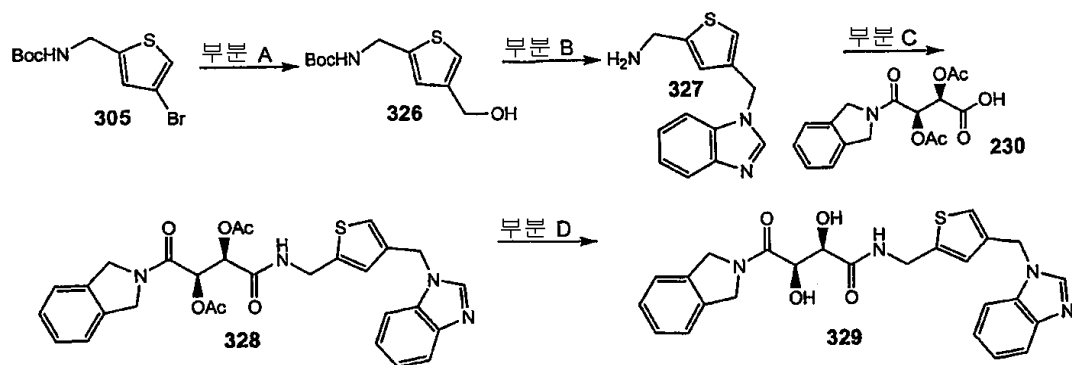
실시예 6A:



<827>

- <828> A 부분: DCM(40 mL)중 2-(아미노메틸)티오펜 (319) (1.57 g, 13.8 mmol), 모노메틸 프탈레이트 (2.75 g, 15.3 mmol), EDC (3.26 g, 16.6 mmol), HOBt (2.79 g, 20.7 mmol) 및 트리에틸아민(5 mL, 27.6 mmol)의 혼합물을 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 1.0N HCl, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 화합물 320을 고체로서 수득하였다(2.20 g, 67%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.21 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 5.03 (s, 2H).
- <829> B 부분: (참조: Feigel, M., Lugert, G., Heichert, C.; Liebigs Ann. Chem. 1987, 367) HCl(농, 5 mL)중 파라포름알데하이드(250 mg)에 THF(1.7 mL, 0.85 mmol)중 0.5M 염화아연을 가하였다. 당해 혼합물에 화합물 320(235 mg, 0.85 mmol)을 한번에 가한 후 디옥산(3 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 물(50 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 화합물 321을 고체로서 수득하였다(190 mg, 78%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, 2H, $J = 3.2, 5.6$ Hz), 7.72 (dd, 2H, $J = 3.2, 5.6$ Hz), 6.98 (d, 1 H, $J = 3.6$ Hz), 6.90 (d, 1 H, $J = 3.6$ Hz), 4.98 (s, 2H), 4.72 (s, 2H).
- <830> C 부분: DMF(6 mL)중 화합물 321(190 mg, 0.65 mmol), 2-메틸벤즈이미다졸(112 mg, 0.85 mmol), 요오드화나트륨(촉매적) 및 탄산세슘(275 mg, 0.85 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 화합물 322(65 mg)를 수득하고 당해 화합물 322를 2-메틸벤즈이미다졸(120 mg)로 오염시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (dd, 2H, $J = 3.2, 5.6$ Hz), 7.70 (dd, 2H, $J = 3.2, 5.6$ Hz), 7.68 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.23 (m, 2H), 6.95 (d, 1 H, $J = 3.6$ Hz), 6.70 (d, 1 H, $J = 3.6$ Hz), 5.36 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.64 (s, 3H); HPLC-MS $t_R = 1.14$ 분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 387.1, 관측된 LCMS m/z 388.1 (M+H).
- <831> D 부분: 에탄올(10 mL) 및 DCM (5 mL)중 화합물 322 (90 mg, 0.23 mmol) 및 하이드라진 수화물(50 μL , 0.93 mmol)을 1.5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고 여과하였다. 여액을 농축시키고 조 생성물을 추가의 정제없이 사용하였다.
- <832> E 부분: DMF(5 mL)중 화합물 230 (83 mg, 0.24 mmol)에 화합물 323(82 mg, 0.32 mmol), DIEA(300 μL , 1.6 mmol) 및 HATU(135 mg, 0.36 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 물(50 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 화합물 324을 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS $t_R = 1.13$ 분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 574.2, 관측된 LCMS m/z 575.1 (M+H).
- <833> F 부분: 화합물 324 (~120 mg, 0.21 mmol) 및 탄산칼륨(100 mg)을 메탄올(5 mL) 및 물(1 mL)속에서 혼합하였다. 5분 후, 고체가 침전되며 반응물을 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과로 수집하였다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 325를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (t, 1 H, $J = 6.0$ Hz), 7.93 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.48 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.08 (d, 1 H, $J = 3.6$ Hz), 6.82 (d, 1 H, $J = 3.6$ Hz), 5.80 (s, 2H), 5.02 (d, 1 H, $J = 14.4$ Hz), 4.86 (d, 1 H, $J = 15.2$ Hz), 4.74 (d, 1 H, $J = 16.8$ Hz), 4.58 (d, 1 H, $J = 16.4$ Hz), 4.57 (s, 1 H), 4.33 (m, 2H), 4.22 (s, 1 H), 2.84 (s, 3H); HPLC-MS $t_R = 2.74$ 분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$, 10 분); 일반식 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 490.2, 관측된 LCMS m/z 491.2 (M+H).

<834> 실시예 6B:



<835>

<836>

A 부분: 아르곤하에 -78°C 에서 THF (5 mL)중 n-부틸 리튬(2.5 M, 0.91 mL, 2.28 mmol)에 THF(5mL)중 화합물 305(300 mg, 1.03 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반하였다. 이후에, 디메틸 포름아미드(151 mg, 2.06 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄 포화 용액으로 쿼칭시키고 실온으로 가온하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석시키고 층을 분리하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 메탄올 속에 용해하고 수소화붕소산나트륨(156 mg, 4.12 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 0.1N HCl, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 25% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 326(147 mg, 58%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 4.63 (s, 2H), 4.45 (d, 2H, J = 4.7 Hz), 1.48 (s, 9H).

<837>

B 부분: THF(2 mL)중 화합물 326 (30 mg, 0.12 mmol)에 벤즈이미다졸(19 mg, 0.16 mmol), 트리페닐포스핀(42 mg, 0.16 mmol) 및 DIAD(32 mg, 0.16 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄(2 mL)속에 용해하고 TFA (0.5 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고 농축시켰다. 잔사를 디에틸 에테르 속에 용해하고 물로 2회 세척하였다. 합한 수성 층을 염기성 DIEA로 제조하여 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키며 농축시켜 화합물 327을 필름(film)으로서 수득하였다(41 mg). 당해 물질을 추가의 정제없이 사용하였다.

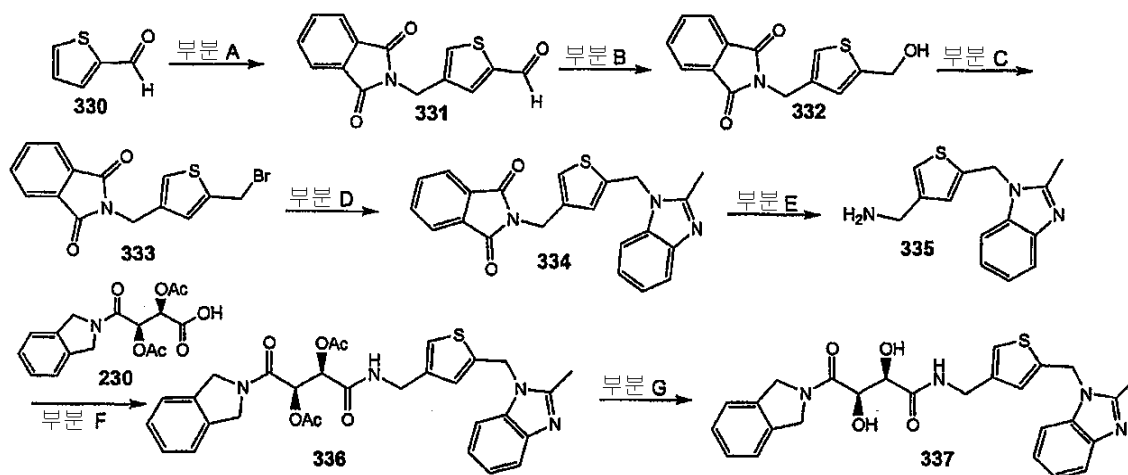
<838>

C 부분: DMF(2 mL)중 화합물 230 (20 mg, 0.06 mmol)에 화합물 327(19 mg, 0.08 mmol), DIEA (31 μL , 0.18 mmol), DMAP (1 mg) 및 HATU (30 mg, 0.08 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 0.1N NaOH, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 화합물 328을 추가의 정제없이 사용하였다. 일반식 $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 560.2, 관측된 LCMS m/z 561.2 (M+H).

<839>

D 부분: 화합물 328 및 탄산칼륨(20 mg)을 메탄올(2.5 mL) 및 물(0.5 mL)속에서 혼합하고 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 329을 백색 고체로서 수득하였다(8 mg). HPLC-MS t_R = 2.77분(UV_{254 nm}, 10 분); 일반식 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 476.2, 관측된 LCMS m/z 477.1 (M+H).

<840> 실시예 6C



<841>

<842> A 부분: N-(하이드록시메틸)프탈이미드(1.0 g, 5.6 mmol)를 트리플루오로아세트산(10 mL)중 1% 트리플릭산(triflic acid) 속에 0°C에서 용해하였다. 당해 혼합물에 화합물 330(0.52 mL, 5.6 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(100 mL)에 붓고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 30% EtOAc/Hex)로 정제하여 화합물 331(619 mg, 41 %)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.85 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.86 (m, 2H), 7.81 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 4.87 (s, 2H).

<843> B 부분: 화합물 331 (315 mg, 1.16 mmol)을 1:1의 염화메틸렌 : 메탄올(10 mL) 속에 용해하고 빙욕속에서 냉각시켰다. 당해 용액에 수소화붕소산나트륨(11 mg, 0.29 mmol)을 가하고 반응물을 30분 동안 교반하였다. 추가의 수소화붕소산나트륨(3 mg, 0.08 mmol)을 가하고 반응물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화메틸렌으로 희석시키고 염화암모늄 포화 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 반응 혼합물을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 332를 백색 고체로서 수득하였다(310 mg, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.24 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.76 (s, 2H), 4.65 (s, 2H).

<844> C 부분: DCM (5 mL)중 화합물 332 (97 mg, 0.36 mmol) 및 삼브롬화인(34 μL, 0.39 mmol)의 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 333을 백색 고체로서 수득하였다(104 mg, 87%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (dd, 2H, J = 2.8, 5.2 Hz), 7.72 (dd, 2H, J = 2.8, 5.2 Hz), 7.32 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 4.77 (s, 2H), 4.66 (s, 2H).

<845> D 부분: DMF(5 mL)중 화합물 333(450 mg, 1.34 mmol), 2-메틸-벤즈이미다졸(355 mg, 2.69 mmol) 및 탄산세슘(875 mg, 2.69 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 화합물 334를 백색 고체로서 수득하였다(252 mg, 49%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (dd, 2H, J = 2.8, 5.2 Hz), 7.72 (dd, 2H, J = 2.8, 5.2 Hz), 7.68 (m, 1 H), 7.23 (m, 3H), 7.19 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 5.38 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.66 (s, 3H).

<846> E 부분: 에탄올(4 mL)중 화합물 334(225 mg, 0.58 mmol) 및 하이드라진 수화물(113 μL, 2.32 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고 여과하였다. 여액을 농축시키고 잔사를 에틸 아세테이트속에 용해하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 335를 황색 고체로서 수득하였다(148 mg, 99%).

<847> F 부분: DMF(2 mL)중 화합물 230 (12 mg, 0.036 mmol)에 화합물 335(12 mg, 0.045 mmol), DIEA (18 μL, 0.11 mmol) 및 HATU (17 mg, 0.045 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL) 및 물(20 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다.

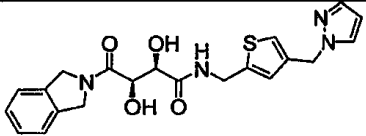
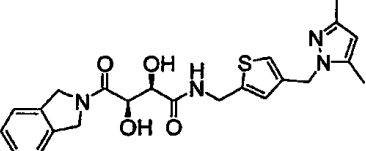
합한 유기 층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 화합물 336을 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS $t_R = 1.22$ 분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{30}H_{30}N_4O_6S$ 에 대해 계산된 질량: 574.2, 관측된 LCMS m/z 575.0 ($M+H$).

<848>

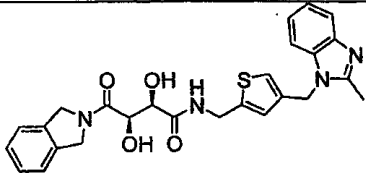
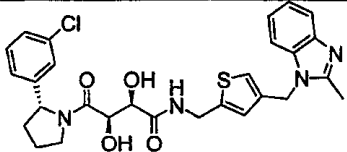
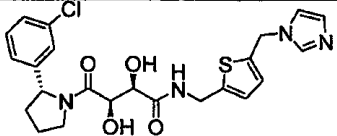
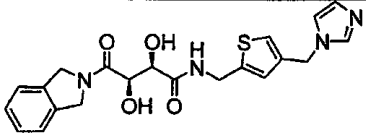
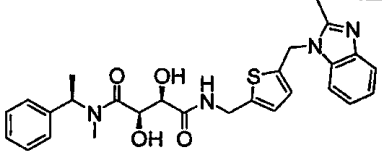
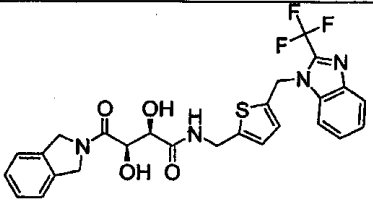
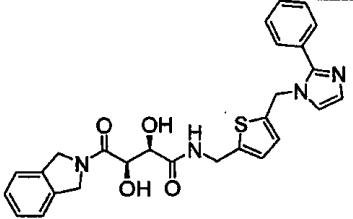
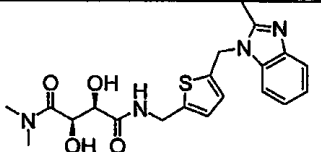
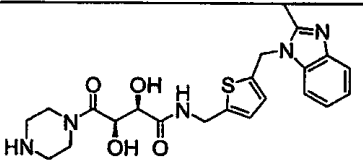
G 부분: 화합물 336 및 탄산칼륨(20 mg)을 메탄올(1.5 mL) 속에서 혼합하고 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 337을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.23 (t, 1 H, $J = 6.4$ Hz), 7.89 (m, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.44 (m, 2H), 7.33 (m, 1 H), 7.27 (m, 3H), 7.20 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 5.80 (s, 2H), 5.04 (d, 1 H, $J = 13.2$ Hz), 4.88 (d, 1 H, $J = 15.2$ Hz), 4.73 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 2.83 (s, 3H); HPLC-MS $t_R = 2.04$ 분($UV_{254\text{ nm}}$, 10분); $C_{26}H_{26}N_4O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 490.2, 관측된 LCMS m/z 491.1 ($M+H$).

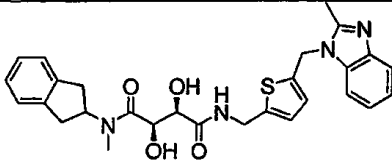
<849>

다음 화합물들을 실시예 6A 내지 6C에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

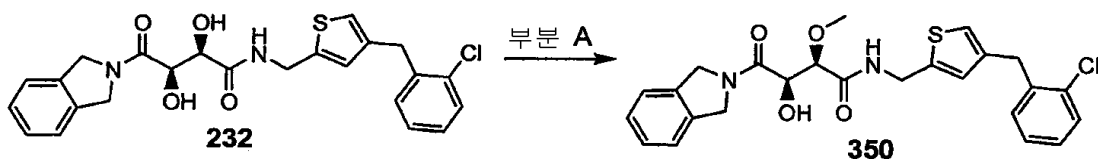
화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z ($M+H$)
338		426.1	427.1
339		454.2	455.2

<850>

340		490.2	491.2
341		552.2	553.2
342		488.1	489.0
343		426.1	427.1
344		506.2	507.2
345		544.1	545.1
346		502.2	503.2
347		416.2	417.2
348		457.2	458.1

349		518.2	519.2
-----	---	-------	-------

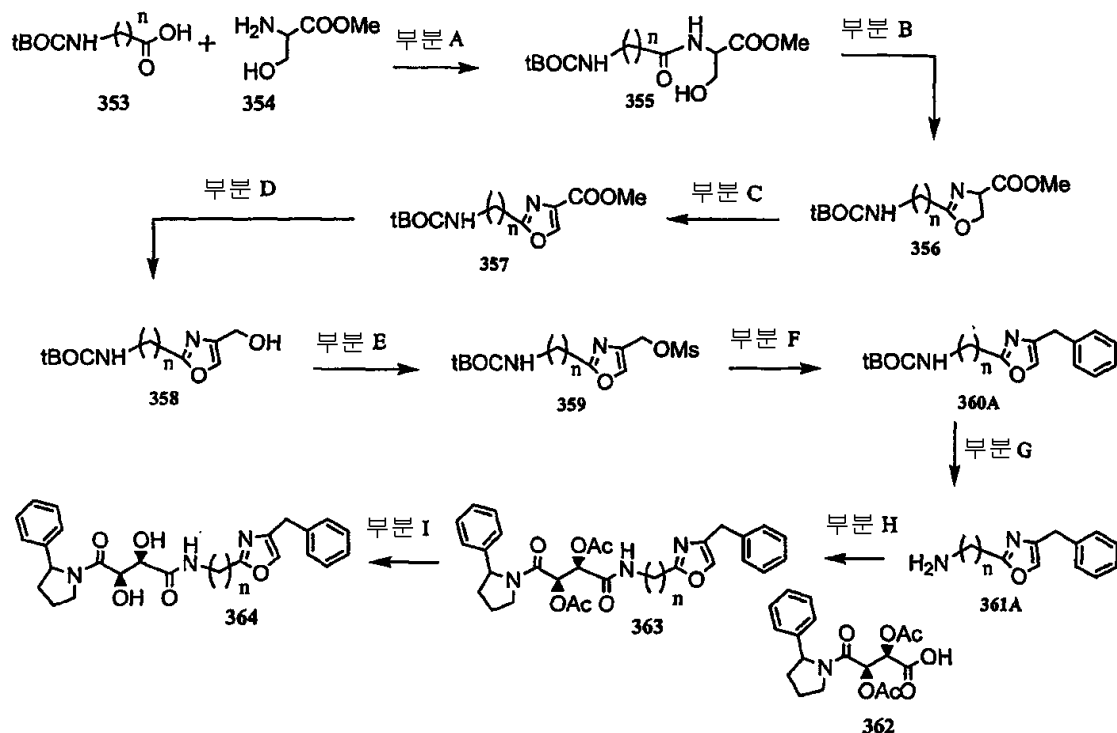
실시예 7:



A 부분: 톨루엔(5 mL)중 화합물 232(26 mg, 0.056 mmol)에 디부틸틴 옥사이드(20 mg, 0.08 mmol)를 가하였다. 혼합물을 딥 스타크 트랩(Dean Stark trap)을 사용하여 환류에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 NMP(3 mL) 속에 용해하고 불화세슘(8.5 mg, 0.056 mmol) 및 요오도메탄(14 μ L, 0.224 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 50 $^{\circ}$ C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 제조-HPLC로 정제하여 화합물 350 (3.4 mg, 13%)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 5.26분(UV₂₅₄ nm, 10분); 일반식 $C_{25}H_{25}ClN_2O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 484.1, 관측된 LCMS m/z 485.0 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
351		432.2	433.2
352		432.2	433.2

실시예 8:



A 부분: 무수 THF (100 mL) 속에 용해하고 -20 $^{\circ}$ C에서 질소 대기하에 냉각시킨 BOC-글리신(353)(25.0 g, 0.143 mol)을 휴니그 염기(Hunig's base)(23.1 g, 31.1 mL, 0.357 mol)에 이어 이소부틸클로로포르메이트(21.4 g,

20.4 mL, 0.157 mol)에 가하였다. -20°C 에서 60분 동안 교반하였다. 세린 메틸 에스테르(354) (24.4 g, 0.157 mol)에 이어 휴니그 염기(23.1 g, 31.1 mL, 0.357 mol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 18시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔사를 0.5N NaOH (300 mL) 및 CH_2Cl_2 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수성 층을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키며 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 1% MeOH- CH_2Cl_2 내지 3% MeOH- CH_2Cl_2)로 정제하여 20.5 g(52%)의 생성물 355를 황색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 277 (M+H). n이 2인 경우: MS m/e: 291 (M+H)

<860>

B 부분: CH_2Cl_2 (200 mL) 속에 용해시키고 -50°C 로 질소 대기하에 냉각시킨 화합물 355 (4.55g, 16.5 mmol)에 디에틸아미노설푸르 트리플루오라이드(3.19 g, 2.4 mL, 19.8 mmol)를 주사기로 적가하였다. -50°C 에서 2시간 동안 교반하고, 탄산칼륨(3.88 g, 28.1 mmol)을 가하고 서서히 실온으로 2시간에 걸쳐 가온하였다. 0.2N NaOH (100 mL)를 가하고 층을 분리하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO_4), 여과하며 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 2% MeOH- CH_2Cl_2 내지 4% MeOH- CH_2Cl_2)로 정제하여 3.06 g(72%)의 생성물 356을 황색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 259 (M+H). n이 2인 경우: MS m/e: 273 (M+H)

<861>

C 부분: CH_2Cl_2 (250 mL)속에 용해시키고 0°C 로 냉각시킨 화합물 356 (6.10 g, 23.6 mmol)에 DBU(12.59 g, 12.4 mL, 82.7 mmol) 및 브로모트리클로로메탄(16.40 g, 8.1 mL, 82.7 mmol)을 가하였다. 실온으로 2시간에 걸쳐 서서히 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 0.1N NaOH(200 mL)를 가하고 층을 분리하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO_4), 여과하며 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 2% MeOH- CH_2Cl_2 내지 3% MeOH- CH_2Cl_2)로 정제하여 4.27 g(71%)의 생성물 357을 오렌지색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 257 (M+H). n이 2인 경우: MS m/e: 271 (M+H)

<862>

D 부분: Et_2O (100 mL) 속에 용해시킨 화합물 357 (4.25 g, 16.6 mmol)에 수소화붕소산리튬(1.44 g, 66.3 mmol) 및 MeOH(2.13 g, 2.7 mL, 66.3 mmol)를 가하였다. 3시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 물(100 mL)을 가하고, CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 유기 추출물(MgSO_4)을 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 5% MeOH- CH_2Cl_2 내지 10% MeOH- CH_2Cl_2)로 정제하여 2.43 g(64%)의 생성물 358을 황색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 229 (M+H). n이 2인 경우: MS m/e: 243 (M+H)

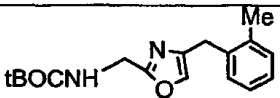
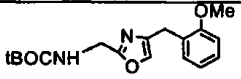
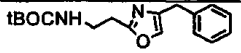
<863>

E 부분: CH_2Cl_2 (35 mL)속에 용해시키고 -25°C 로 냉각시킨 화합물 358 (1.41 g, 6.18 mmol)에 트리에틸아민 (1.25 g, 1.7 mL, 12.4 mmol)에 이어 메실 클로라이드(0.85 g, 0.57 mL, 7.41 mmol)를 적가하였다. 0°C 로 60분에 걸쳐 서서히 가온시켰다. 물(50 mL)을 가하고, CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO_4), 여과하며 농축시켜 1.89 g (100%)의 생성물 359를 황색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 251 (M+2-tBu). n이 2인 경우: MS m/e: 265 (M+2-tBu)

<864>

F 부분: 시안화구리(1.66 g, 18.5 mmol)를 무수 THF (70 mL) 속에 질소 대기하에서 현탁시키고 -25°C 로 냉각시켰다. 페닐 마그네슘 브로마이드(Et_2O 중 3.0 M, 12.3 mL, 37.0 mmol)를 주사기를 통해 적가함으로써 내부 온도가 $< -20^{\circ}\text{C}$ 가 되도록 하였다. -20°C 에서 30분간 교반한 후 0°C 에서 30분간 교반하였다. 내부 온도를 15°C 로 가온시킨 후 -25°C 로 재냉각시켰다. 화합물 359(1.89 g, 6.18 mmol)을 무수 THF (20 mL)속에 주사기를 통해 적가하였다. -25°C 의 내부 온도에서 2시간 동안 교반한 후 0°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 농축시키고, 2N NH_4OH (100 mL)를 가하고, CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO_4), 여과하며 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 5% EtOAc-헥산 내지 20% EtOAc-헥산)로 정제하여 0.82 g(46%)의 생성물 360A를 황색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 289 (M+H).

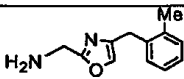
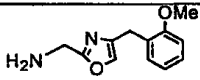
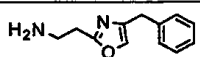
<865> 다음 중간체들을 상기 과정에 따라 제조하였다:

화합물 #	중간체 구조물	MS
360B		303 (M+H)
360C		319 (M+H)
360D		303 (M+H)

<866>

<867> G 부분: 1:1 CH₂Cl₂:MeOH (30 mL) 속에 용해된 화합물 360A (1.00 g, 3.47 mmol)에 디옥산(7.8 mL, 31.2 mmol)중 4N HCl을 가하였다. 실온에서 4시간 교반한 후 농축시켜 0.78 g (100%)의 생성물 361 A(하이드로클로라이드 염)을 황색 고체로서 수득하였다. MS m/e: 189 (M+H).

<868> 다음 중간체들을 황색 고체로서 수득하였다:

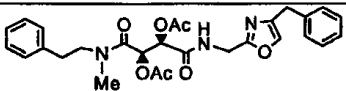
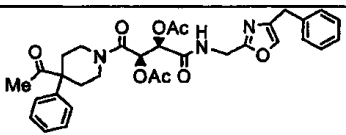
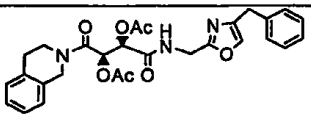
화합물 #	중간체 구조물	MS
361B		303 (M+H)
361C		219 (M+H)
361D		203 (M+H)

<869>

<870> H 부분: (JFL 80324-023)

<871> 화합물 361 A(0.20 g, 0.677 mmol), 화합물 362 (0.30 g, 0.812 mmol), HATU (0.51 g, 1.35 mmol), 및 트리에틸아민(0.21 g, 0.28 mL, 2.03 mmol)을 무수 DMF (8 mL) 속에서 합하였다. 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 농축시키고, 0.5N NaOH (15 mL)를 가하고, CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과시키며, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 3% MeOH-CH₂Cl₂)로 정제하여 0.25 g (70%)의 생성물 363을 베이지색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 534 (M+H).

<872> 다음 중간체들을 상기 과정에 따라 제조하였다:

화합물 #	중간체 구조물	MS
365		522 (M+H)
366		590 (M+H)
367		520 (M+H)

<873>

368		583 (M+H)
369		548 (M+H)
370		564 (M+H)
371		536 (M+H)
372		604 (M+H)
373		597 (M+H)
374		548 (M+H)

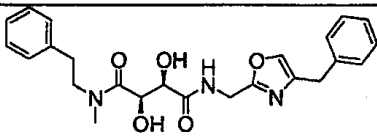
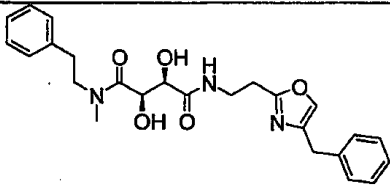
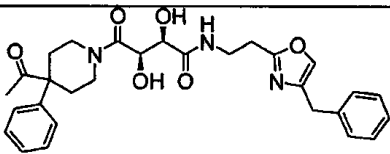
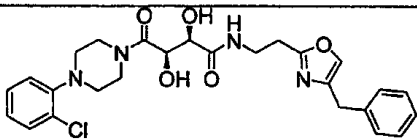
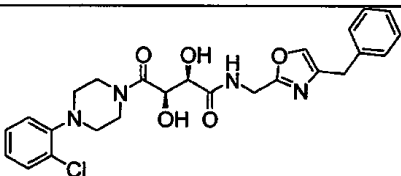
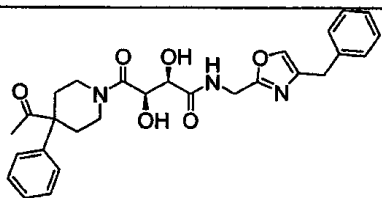
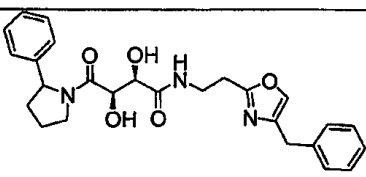
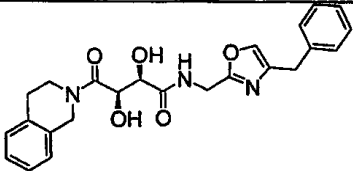
<874>

<875>

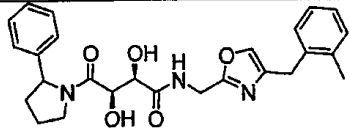
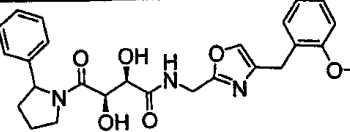
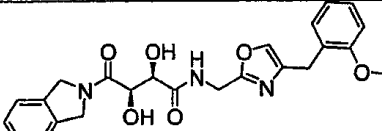
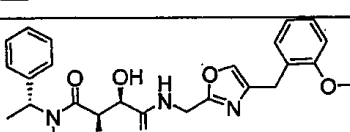
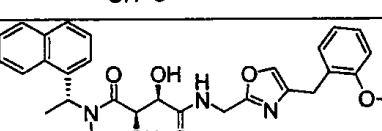
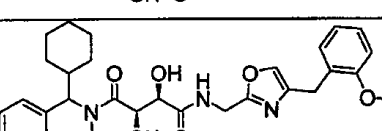
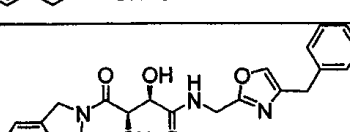
I 부분: MeOH (10 mL) 속에 용해된 화합물 363 (0.24 g, 0.450 mmol)에 MeOH (0.09 mL, 0.045 mmol)중 0.5 M NaOMe를 가하였다. 실온에서 60분 동안 교반하였다. 디옥산(0.11 mL, 0.450 mmol) 중 4N HCl을 가하고 농축시켜 0.20 g (100%)의 생성물 364를 갈색 발포체로서 수득하였다. MS m/e: 450 (M+H).

<876>

다음 화합물들을 실시예 8에 따라 제조하였다:

화합물 #	구조물	정확한 질량	MS m/z (M+H)
375		437.2	438.0
376		451.2	452.0
377		519.2	520.0
378		512.2	513.0
379		498.2	499.2
380		505.2	506.3
381		463.2	464.2
382		435.2	436.2

<877>

383		463.2	464.2
384		479.2	480.2
174		451.2	452.2
175		467.2	468.3
179		517.2	518.3
181		547.3	548.3
182		421.2	422.2

<878>

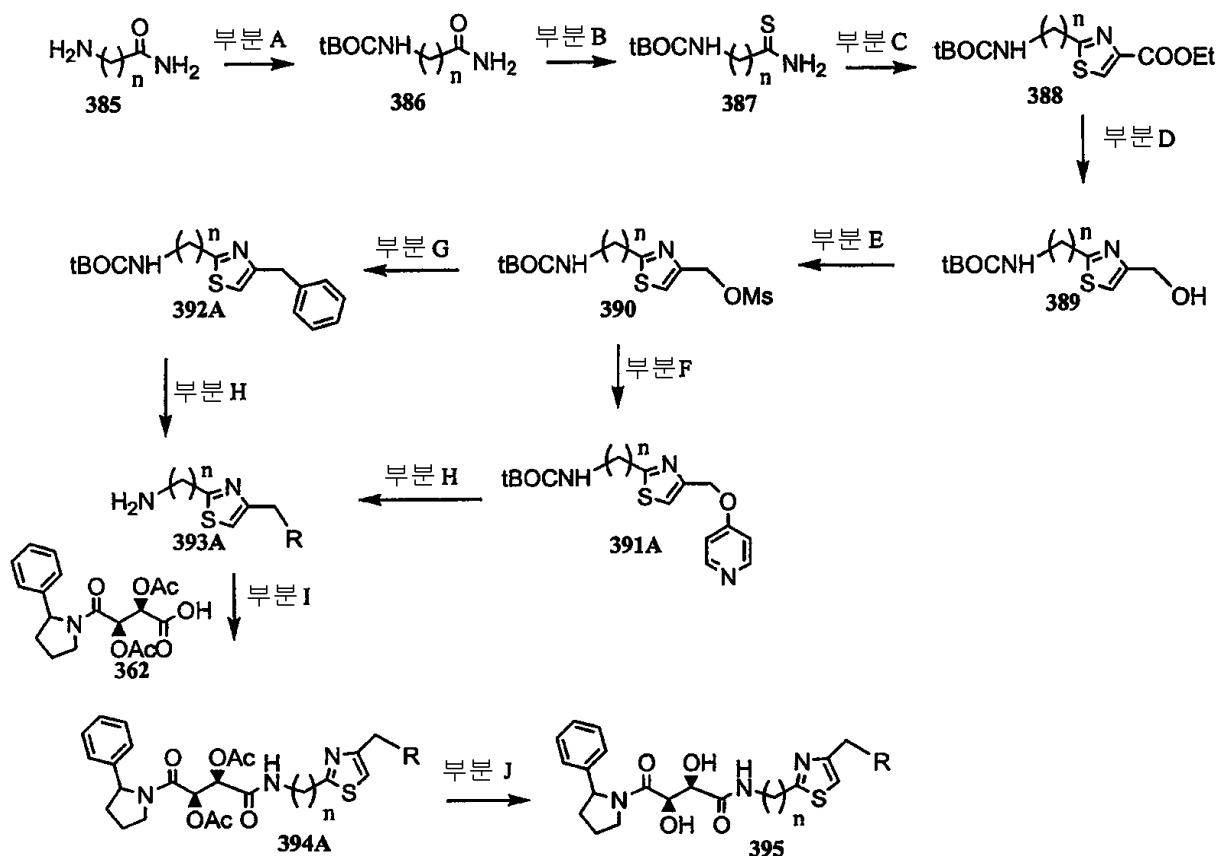
<879>

실시예 9: 티아졸-벤질 억제제

<880>

실시예 9A:

<881> 반응식 1



<882>

<883>

A 부분: MeOH (1000 mL) 속에 현탁시키고 0℃로 냉각시킨 글리신아미드 HCl 385(60.0 g, 0.543 mol)에 트리에틸아민(109.9 g, 151.4 mL, 1.09 mol) 및 tBOC 무수물(148.0 g, 0.678 mol)을 일부씩 가하였다. 실온으로 가온하고 24시간 동안 교반하였다. 농축시키고, 1N NaOH(600 mL)를 가하고, CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하며 농축시켜 53.0 g(56%)의 생성물 396을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/e: 175 (M+H). n이 2인 경우: MS m/e: 189 (M+H)

<884>

B 부분: THF(400 mL) 속에 용해된 화합물 386 (21.63 g, 0.124 mol)에 라웨슨 시약(Lawesson reagent)(30.13 g, 0.074 mol)을 가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 3% MeOH-CH₂Cl₂)에 이어서 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 2% MeOH-CH₂Cl₂)로 재정제하여 23.59 g(100%)의 생성물 387을 담녹색 고체로서 수득하였다. MS m/e: 135 (M+2-tBu). n이 2인 경우: MS m/e: 149 (M+2-tBu)

<885>

C 부분: CH₂Cl₂ (150 mL)속에 용해된 화합물 387 (6.00 g, 31.5 mmol)에 에틸 브로모피루베이트(6.76 g, 4.4 mL, 34.7 mmol)를 가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 3A 체(6 g) 및 EtOH (150 mL)를 가하고 16시간 동안 환류시켰다. 여과하고 농축시켜 암색 발포체를 수득하였다. 발포체를 1:1 CH₂Cl₂:EtOH (100 mL)속에 용해하고 트리에틸아민(6.40 g, 8.8 mL, 63.1 mmol) 및 tBOC 무수물(7.60 g, 34.7 mmol)을 가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 0.25N NaOH(100 mL)를 가하고, CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조(MgSO₄)시키고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 10% EtOAc-CH₂Cl₂ 내지 30% EtOAc-CH₂Cl₂)로 정제하여 6.00 g (67%)의 생성물 388을 갈색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 287 (M+H). n이 2인 경우: MS m/e: 301 (M+H)

<886>

D 부분: Et₂O (140 mL) 속에 용해된 화합물 388 (4.70 g, 16.4 mmol)에 수소화붕소산나트륨(1.43 g, 65.7 mmol) 및 MeOH(2.10 g, 2.7 mL, 65.7 mmol)를 가하였다. 16시간 동안 재환류시키고, 실온으로 냉각시키며, 농축시켰다. 물(100 mL)을 가하고, CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하며 농축시

켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 2% MeOH-CH₂Cl₂ 내지 5% MeOH-CH₂Cl₂)로 정제하여 화합물 3.70g (92%)의 생성물 389을 황색 고체로서 수득하였다. MS m/e: 245 (M+H). n이 2인 경우: MS m/e: 259 (M+H)

<887>

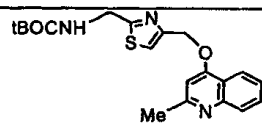
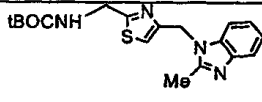
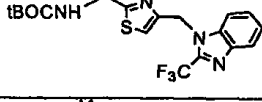
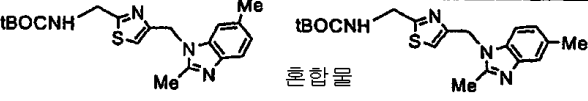
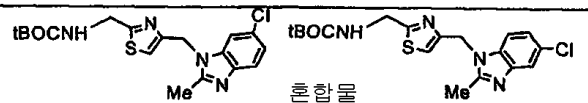
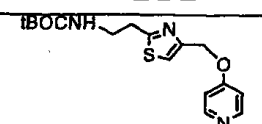
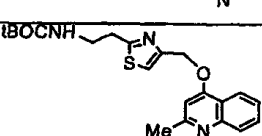
E 부분: CH₂Cl₂ (130 mL)속에 용해되고 -25℃로 냉각된 화합물 389 (5.30 g, 21.7 mmol)에 트리에틸아민(4.40 g, 6.0 mL, 43.4 mmol)에 이어서 메실 클로라이드(3.00 g, 2.0 mL, 26.0 mmol)를 적가하였다. 0℃로 서서히 60분에 걸쳐 가온하였다. 물(100 mL)을 가하고, CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하며 농축시켜 7.00 g (100%)의 생성물 390을 황색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 223 (M+2-tBOC). n이 2인 경우: MS m/e: 237 (M+2-tBOC)

<888>

F 부분: 무수 DMF(25 mL) 속에 용해된 화합물 390 (0.60 g, 1.86 mmol)에 4-하이드록시피리딘(0.22 g, 2.30 mmol) 및 탄산세슘(1.20 g, 3.72 mmol)을 가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 물(25 mL)을 가하고, CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 여가 추출물을 건조시키며(MgSO₄), 여과하고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 10% MeOH와 NH₃-CH₂Cl₂)로 정제하여 0.40 g (68%)의 생성물 391 A를 무색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 322 (M+H).

<889>

다음 중간체들을 상기 과정에 따라 제조하였다:

화합물 #	중간체 구조물	MS
391B		386 (M+H)
391C		359 (M+H)
391D		413 (M+H)
391E	 혼합물	373 (M+H)
391F	 혼합물	393 (M+H)
391G		336 (M+H)
391H		400 (M+H)

<890>

<891>

G 부분: 무수 THF (70 mL)속에 시안화구리(1.65 g, 18.4 mmol)를 질소 대기하에 현탁시키고 -25℃로 냉각시켰다. 페닐 마그네슘 브로마이드(Et₂O중 3.0 M, 12.3 mL, 37.0 mmol)를 주사기를 통해 적가함으로써 내부 온도가 < -20℃가 되도록 하였다. -20℃에서 30분 동안 교반한 후 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 15℃의 내부 온도로 가온한 후 -25℃로 재냉각시켰다. 무수 THF(20 mL)속에 용해된 화합물 390 (1.98 g, 6.14 mmol)을 주사기를 통해 적가하였다. -25℃ 내부 온도에서 2시간 동안 교반한 후 0℃에서 16시간 동안 교반하였다. 농축시키고, 2N NH₄OH (100 mL)를 가하고, CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하며, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 5% EtOAc-헥산 내지 20% EtOAc-헥산)로 정제하여 1.14 g (66%)의 생성물 392A를 황색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 305 (M+H).

<892>

다음 중간체들을 상기 과정에 따라 제조하였다:

화합물 #	중간체 구조물	MS
392B		319 (M+H)
392C		319 (M+H)
392D		333 (M+H)
392E		335 (M+H)
392F		381 (M+H)
392G		333 (M+H)
392H		337 (M+H)
392I		337 (M+H)
392J		337 (M+H)

<893>

392K		353 (M+H)
392L		306 (M+H)
392M		306 (M+H)
392N		348 (M+H)
392O		319 (M+H)

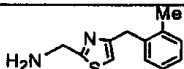
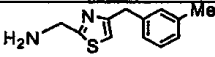
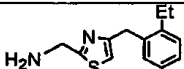
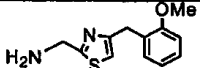
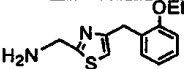
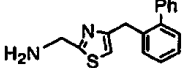
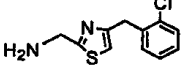
<894>

<895>

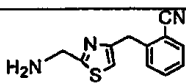
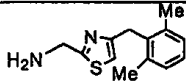
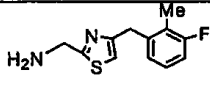
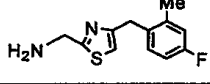
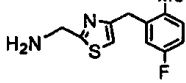
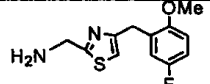
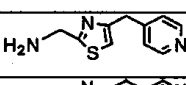
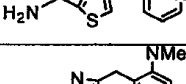
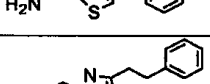
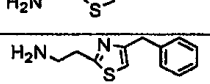
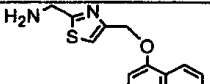
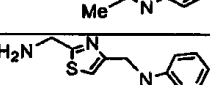
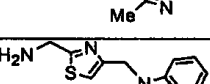
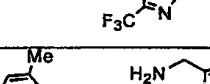
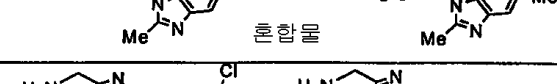
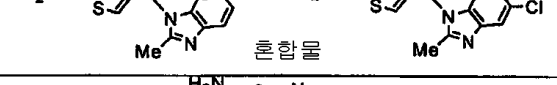
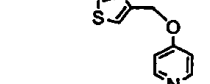
H 부분: 1:1 CH₂Cl₂:MeOH (10mL) 속에 용해시킨 화합물 392A (0.30 g, 0.986 mmol)에 디옥산(2.4 mL, 9.86 mmol)중 4 N HCl을 가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후 농축시켜 0.23 g (100%)의 생성물 393A(하이드로클로라이드 염)을 베이지색 발포체로서 수득하였다. MS m/e: 205 (M+H).

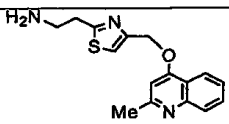
<896>

다음 중간체들을 상기 과정에 따라 제조하였다:

화합물 #	중간체 구조물	MS
393B		219 (M+H)
393C		219 (M+H)
393D		233 (M+H)
393E		235 (M+H)
393F		249 (M+H)
393G		281 (M+H)
393H		239 (M+H)

<897>

393I		230 (M+H)
393J		233 (M+H)
393K		237 (M+H)
393L		237 (M+H)
393M		237 (M+H)
393N		253 (M+H)
393O		206 (M+H)
393P		206 (M+H)
393Q		248 (M+H)
393R		219 (M+H)
393S		219 (M+H)
393T		286 (M+H)
393U		259 (M+H)
393V		313 (M+H)
393W		273 (M+H)
393X		293 (M+H)
393Y		236 (M+H)

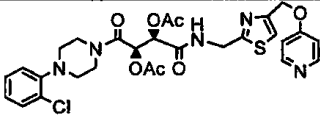
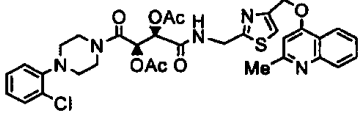
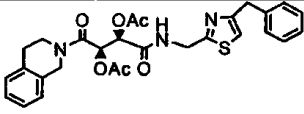
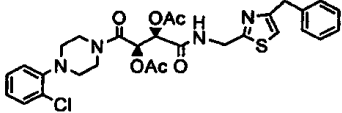
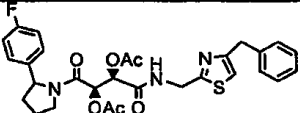
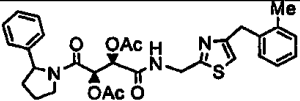
393Z		300 (M+H)
-------------	---	-----------

I 부분: 화합물 393A (100 mg, 0.416 mmol), 화합물 362 (181 mg, 0.499 mmol), HATU (316 mg, 0.832 mmol),

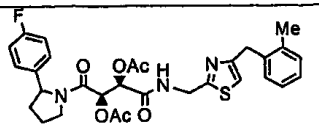
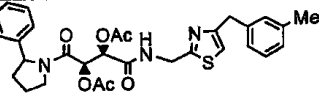
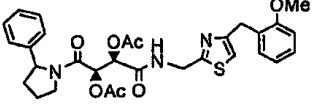
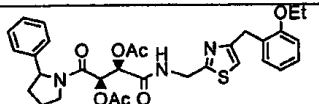
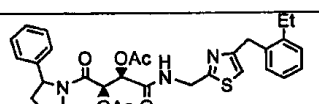
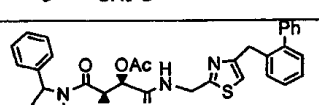
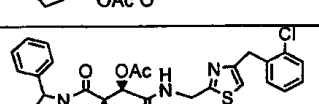
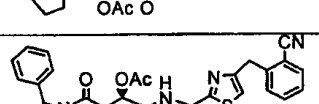
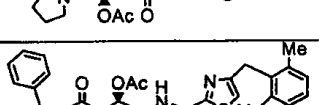
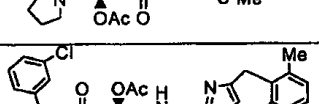
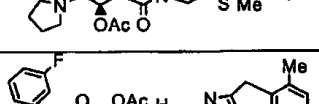
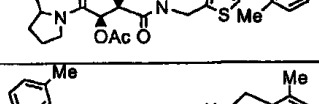
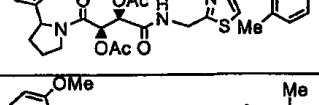
및 트리에틸아민(126 mg, 0.17mL, 1.25 mmol)을 무수 DMF(6 mL) 속에서 합하였다. 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 농축시키고, 0.5N NaOH(15 mL)를 가하고, CH₂Cl₂로 추출하며, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하며 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 3% MeOH-CH₂Cl₂)로 정제하여 120 mg (52%)의 생성물 394A를 무색 오일로써 수득하였다. MS m/e: 550 (M+H).

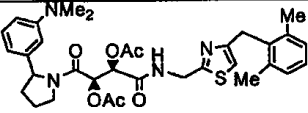
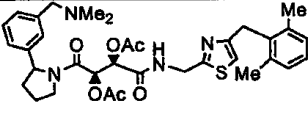
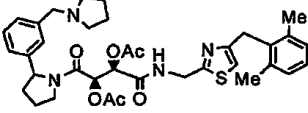
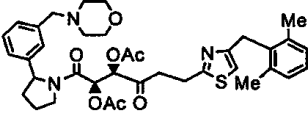
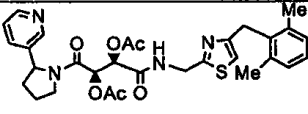
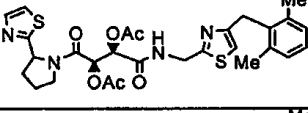
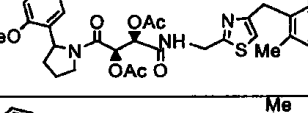
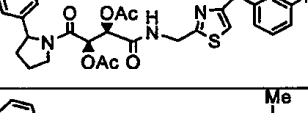
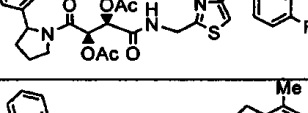
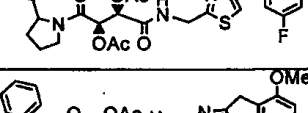
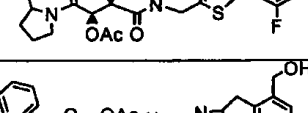
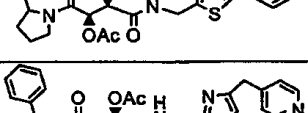
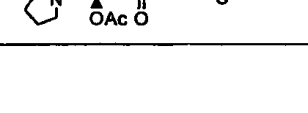
<901>

다음 중간체들을 상기 과정에 따라 제조하였다:

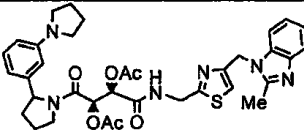
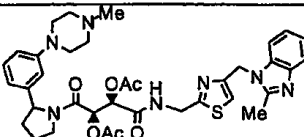
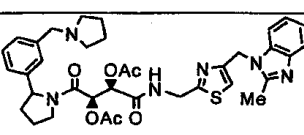
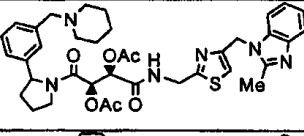
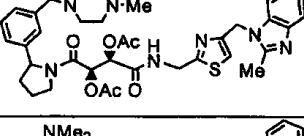
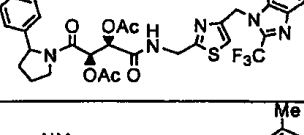
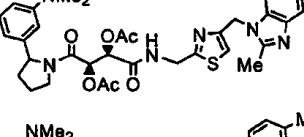
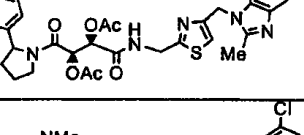
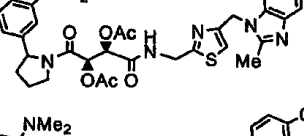
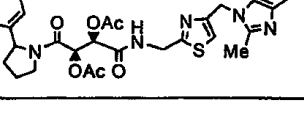
화합물 #	중간체 구조물	MS
394B		616 (M+H)
394C		680 (M+H)
394D		536 (M+H)
394E		600 (M+H)
394F		568 (M+H)
394G		564 (M+H)

<902>

394H		582 (M+H)
394I		564 (M+H)
394J		580 (M+H)
394K		594 (M+H)
394L		578 (M+H)
394M		626 (M+H)
394N		584 (M+H)
394O		575 (M+H)
394P		578 (M+H)
394Q		612 (M+H)
394R		596 (M+H)
394S		592 (M+H)
394T		608 (M+H)

394U		621 (M+H)
394V		635 (M+H)
394W		661 (M+H)
394X		677 (M+H)
394Y		579 (M+H)
394Z		585 (M+H)
394AA		608 (M+H)
394BB		582 (M+H)
394CC		582 (M+H)
394DD		582 (M+H)
394EE		598 (M+H)
394FF		580 (M+H)
394GG		551 (M+H)

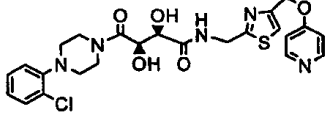
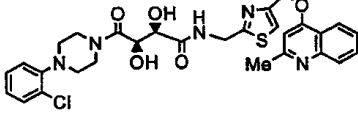
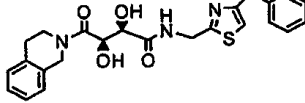
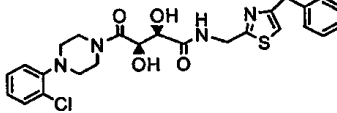
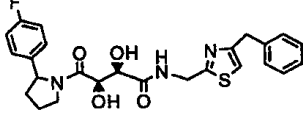
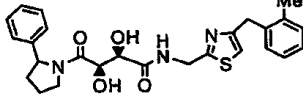
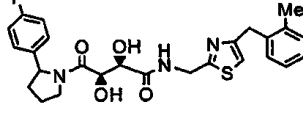
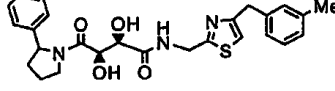
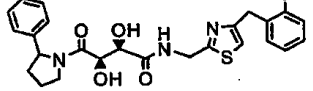
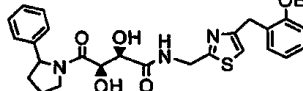
394HH		569 (M+H)
394II		551 (M+H)
394JJ		593 (M+H)
394KK		607 (M+H)
394LL		564 (M+H)
394MM		630 (M+H)
394NN		694 (M+H)
394OO		552 (M+H)
394PP		620 (M+H)
394QQ		613 (M+H)
394RR		564 (M+H)
394SS		604 (M+H)
394TT		647 (M+H)

394UU		673 (M+H)
394VV		702 (M+H)
394WW		687 (M+H)
394XX		701 (M+H)
394YY		716 (M+H)
394ZZ		701 (M+H)
394AAA		661 (M+H)
		
394BBB		682 (M+H)
		

J 부분: MeOH(6 mL) 속에 용해된 화합물 394A (0.12 g, 0.218 mmol)에 MeOH (0.044 mL, 0.0218 mmol)중 0.5 M NaOMe을 가하였다. 실온에서 60분 동안 교반하였다. 디옥산(0.055 mL, 0.218 mmol)중 4N HCl을 가하고 농축시켜 0.10 g (100%)의 생성물 395를 담황색 발포체로서 수득하였다. MS m/e: 466 (M+H).

<908>

다음 화합물들을 상기 과정에 따라 제조하였다:

화합물 #	화합물	MS
396		532 (M+H)
397		596 (M+H)
398		452 (M+H)
399		515 (M+H)
400		484 (M+H)
401		480 (M+H)
402		498 (M+H)
403		480 (M+H)
404		496 (M+H)
405		510 (M+H)

<909>

406		494 (M+H)
407		542 (M+H)
408		500 (M+H)
409		491 (M+H)
410		494 (M+H)
411		528 (M+H)
412		512 (M+H)
413		508 (M+H)
414		524 (M+H)
415		537 (M+H)
416		551 (M+H)
417		577 (M+H)
418		593 (M+H)

419		495 (M+H)
420		501 (M+H)
421		524 (M+H)
422		498 (M+H)
423		498 (M+H)
424		498 (M+H)
425		514 (M+H)
426		496 (M+H)
427		467 (M+H)
428		485 (M+H)
429		467 (M+H)
430		509 (M+H)
431		523 (M+H)

<911>

432		480 (M+H)
433		546 (M+H)
434		610 (M+H)
435		468 (M+H)
436		536 (M+H)
437		529 (M+H)
438		480 (M+H)
439		520 (M+H)
440		563 (M+H)
441		589 (M+H)
442		618 (M+H)
443		603 (M+H)
444		617 (M+H)

445		632 (M+H)
446		617 (M+H)
447		577 (M+H)
448		597 (M+H)

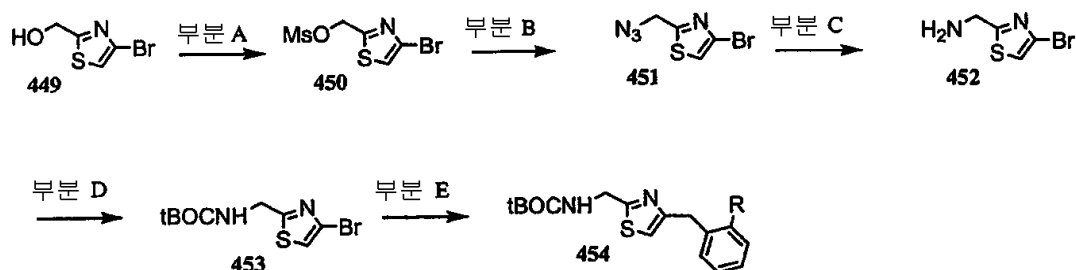
<913>

<914>

실시예 9B

<915>

반응식 1



<916>

<917>

화합물 449에 대한 참조 문헌:

<918>

K. C. Nicolaou, N. P. King, M. R. V. Finlay, Y. He, F. Roschangar, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Sarabia, S. Ninkovic, D. Hepworth; Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 665-697.

<919>

A 부분: CH_2Cl_2 (200 mL) 속에 용해되고 -30°C 로 냉각된 화합물 449 (4.86 g, 25.0 mmol)에 트리에틸아민(5.07 g, 7.0 mL, 50.1 mmol)에 이어 메실 클로라이드(3.44 g, 2.3 mL, 30.1 mmol)를 주사기를 통해 적가하였다. 0°C 로 60분에 걸쳐 서서히 가온시켰다. 물(200 mL)을 가하고, CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO_4), 여과시키며 농축시켜 6.80 g (100%)의 생성물 450을 오렌지색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 272 (M+H).

<920>

B 부분: DMF (100 mL) 속에 용해된 화합물 450 (6.80 g, 25.0 mmol)에 나트륨 아지드(3.25 g, 50.0 mmol)를 가하고 80°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 물(200 mL)을 가하고, CH_2Cl_2 로 추출하며, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 5% EtOAc-헥산 내지 10% EtOAc-헥산)로 정제하여 4.18 g (76%)의 생성물 451을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

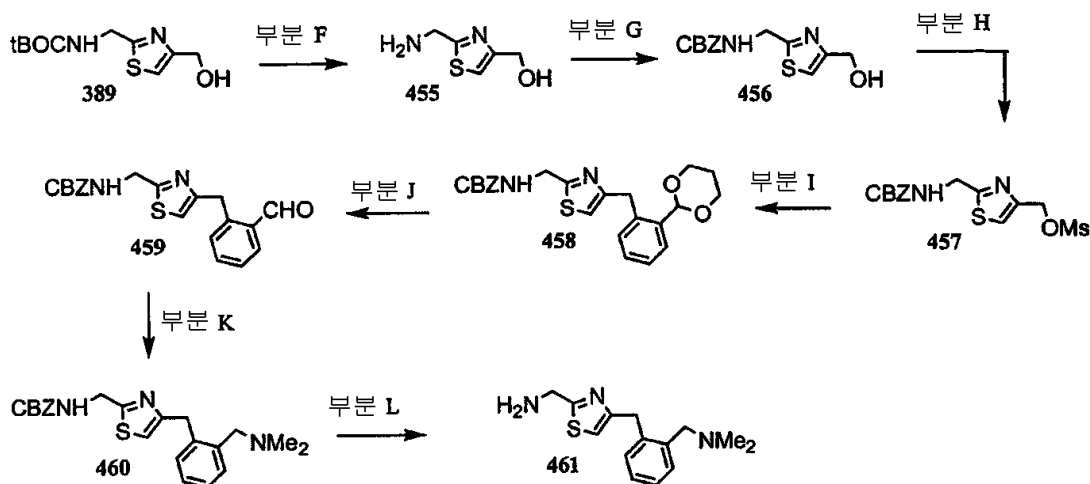
MS m/e: 219 (M+H).

<921> C 부분: 10:1 THF:물에 용적(150 mL)로 용해된 화합물 451 (4.18 g, 19.1 mmol)에 트리페닐포스핀(20.0 g, 76.3 mmol)을 가하고 2시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 3% MeOH와 $\text{NH}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 6.18 g의 생성물 452(트리페닐포스핀 옥사이드와 함께)를 황색 고체로서 수득하였다. 100% 수율의 생성물 452는 3.68 g이다. MS m/e: 194 (M+H).

<922> D 부분: CH_2Cl_2 (100 mL) 속에 용해된 화합물 452 (3.68 g, 19.1 mmol)에 tBOC 무수물(5.21 g, 23.9 mmol)을 가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 3% MeOH- CH_2Cl_2)로 정제하여 3.97 g (71 %)의 생성물 453을 황색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 293 (M+H).

<923> E 부분: 무수 THF(10 mL)속에 질소 대기하에 용해된 화합물 453 (1.07 g, 3.65 mmol)에 2-클로로벤질아연 클로라이드(THF중 0.5 M, 14.6 mL, 7.30 mmol) 및 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(0.14 g, 0.274 mmol)을 가하였다. 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 0.2N HCl(30 mL)을 가하고, CH_2Cl_2 로 추출하며, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 5% EtOAc-헥산 내지 15% EtOAc-헥산)로 정제하여 0.61 g (49%)의 생성물 454를 황색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 339 (M+H).

<924> 반응식 2



<925> F 부분: MeOH(40 mL)속에 용해된 화합물 389 (2.00 g, 8.18 mmol)에 디옥산(20.5 mL, 81.8 mmol)중 4N HCl 을 가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 농축시켜 1.48 g (100%)의 생성물 455를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/e: 145 (M+H).

<927> G 부분: CH_2Cl_2 (50 mL) 속에 현탁시킨 화합물 455 (1.48 g, 8.18 mmol)에 트리에틸아민(2.48 g, 3.4 mL, 24.5 mmol)을 가하고 0℃로 냉각시켰다. CBZCl (1.54 g, 1.3 mL, 9.00 mmol)을 CH_2Cl_2 (10 mL) 속에 첨가 깔대기를 통해 적가 방식으로 용해하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0.2N NaOH(100 mL)를 가하고, CH_2Cl_2 로 추출하며, 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 5% MeOH- CH_2Cl_2 내지 10% MeOH- CH_2Cl_2)로 정제하여 1.41g (62%)의 생성물 456을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/e: 279 (M+H).

<928> H 부분: CH_2Cl_2 (40 mL) 속에 용해시키고 -30℃로 냉각시킨 화합물 456 (1.40 g, 5.03 mmol)에 트리에틸아민 (1.02 g, 1.4 mL, 10.1 mmol)에 이어서 메실 클로라이드(0.69 g, 0.47 mL, 6.04 mmol)를 주사기를 통해 가하였다. 0℃로 60시간에 걸쳐 서서히 가온시켰다. 물(50 mL)을 가하고, CH_2Cl_2 로 추출하며, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO_4), 여과하며 농축시켜 1.79 g(100%)의 생성물 457을 황색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 357 (M+H).

<929> I 부분: 질소 대기하에 -25℃의 내부 온도로 냉각시킨 2-(1,3-디옥산-2-일)페닐마그네슘 브로마이드(THF중 0.25

M, 100 mL, 25.0 mmol)에 시안화구리(1.12 g, 12.5 mmol)를 가하였다. -25℃에서 1시간 동안 교반한 후, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 15℃의 내부 온도로 가온한 후 -25℃로 재냉각시켰다. 화합물 457 (1.78 g, 4.99 mmol)을 무수 THF (15 mL)속에 주사기를 통해 적가 방식으로 용해하였다. -25℃의 내부 온도에서 1시간 동안 교반한 후 0℃에서 16시간 동안 교반하였다. 농축시키고, 2N NH₄OH (100 mL) 및 CH₂Cl₂ (100 mL)를 가하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액의 층을 분리하고, CH₂Cl₂로 추출하며, 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 10% EtOAc- 헥산 내지 40% EtOAc-헥산)로 정제하여 1.35 g(64%)의 생성물 458을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/e: 425 (M+H).

<930>

J 부분: CH₂Cl₂ (10 mL) 속에 용해시킨 화합물 458 (1.34 g, 3.16 mmol)에 물(2 mL) 및 TFA (8 mL)를 가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반하고 농축시켰다. 1N NaOH(50 mL)를 가하고, CH₂Cl₂로 추출하며, 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 20% EtOAc-CH₂Cl₂ 내지 30% EtOAc-CH₂Cl₂)로 정제하여 1.05 g (91%)의 생성물 459를 황색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 367 (M+H).

<931>

K 부분: CH₂Cl₂ (20 mL)속에 용해된 화합물 459 (0.74 g, 2.02 mmol)에 디메틸아민(THF중 2M, 2.0 mL, 4.04 mmol), 3A 체(0.60 g), 빙초산(0.12 g, 0.12 mL, 2.02 mmol)에 이어, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.64 g, 3.03 mmol)를 가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 0.5N NaOH (25 mL)를 가하고, CH₂Cl₂로 추출하며, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 5% MeOH와 NH₃-CH₂Cl₂ 내지 15% MeOH와 NH₃-CH₂Cl₂)로 정제하여 0.65 g (81 %)의 생성물 460을 황색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 396 (M+H).

<932>

L 부분: MeOH(5 mL)속에 용해된 화합물 460 (0.64 g, 1.62 mmol)에 THF(2 mL) 및 6.25 N NaOH (5 mL)를 가하였다. 3시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 10% MeOH와 NH₃-CH₂Cl₂ 내지 15% MeOH와 NH₃-CH₂Cl₂)로 정제하여 0.31 g(74%)의 생성물 461을 오렌지색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 262 (M+H).

<933>

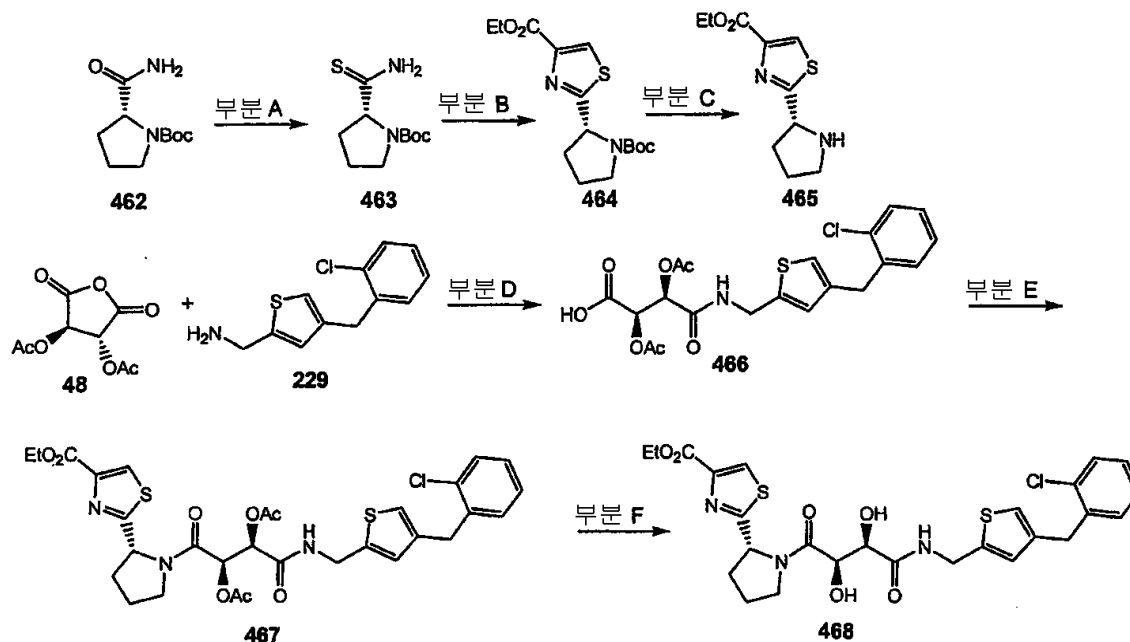
실시에 9B의 과정을 사용하여 제조한 화합물을 선택하여 선행 표에 예시한다.

<934>

실시에 10: 2-헤테로아릴 피롤리딘 및 유도체

<935>

실시에 10A:



<936>

<937>

A 부분: THF(15 mL)중 D-1-N-Boc-프롤린아미드(462)(2.5 g, 11.7 mmol)에 라웨슨 시약(2.36 g, 5.8 mmol)을 실

온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 대기하에 3.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 5% MeOH/DCM)로 정제하여 화합물 463을 담황색 고체로서 수득하였다(2.5 g, 93%).

<938>

B 부분: DME (12 mL)중 화합물 463 (500 mg, 2.15 mmol) 및 탄산수소칼륨(1.74 g, 17.35 mmol)의 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 에틸 브로모피루베이트(0.81 mL, 6.45 mmol)를 주사기를 통해 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 트리플루오로아세트산 무수물(1.21 mL, 8.6 mmol) 및 2,6-루티딘(2.12 mL, 18.3 mmol)의 혼합물을 주사기를 통해 10분에 걸쳐 주사기를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 0℃에서 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 클로로포름속에 용해하고, 1.0N HCl, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 30% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 464를 담황색 고체(520 mg, 74%)로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.88분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₅H₂₂N₂O₄S에 대해 계산된 질량: 326.1, 관측된 LCMS m/z 327.1 (M+H).

<939>

C 부분: 디옥산(1 mL)중 화합물 464(486 mg, 1.49 mmol)에 디옥산(1 mL)중 4N HCl을 가하였다. 반응 혼합물을 1시간동안 실온에서 교반하고 농축시켰다. HPLC-MS t_R = 0.60분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₀H₁₄N₂O₂S에 대해 계산된 질량: 226.1, 관측된 LCMS m/z 227.1 (M+H).

<940>

D 부분: THF (2 mL)중 화합물 48 (216 mg, 1.0 mmol)에 화합물 229(238 mg, 1 mmol)로부터의 물질을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 동결-건조시켜 백색 분말을 수득하였다(410 mg, 90%). HPLC-MS t_R = 1.74분(UV_{254 nm}); 일반식 C₂₀H₂₀ClNO₇S에 대해 계산된 질량: 453.0, 관측된 LCMS m/z 454.0 (M+H).

<941>

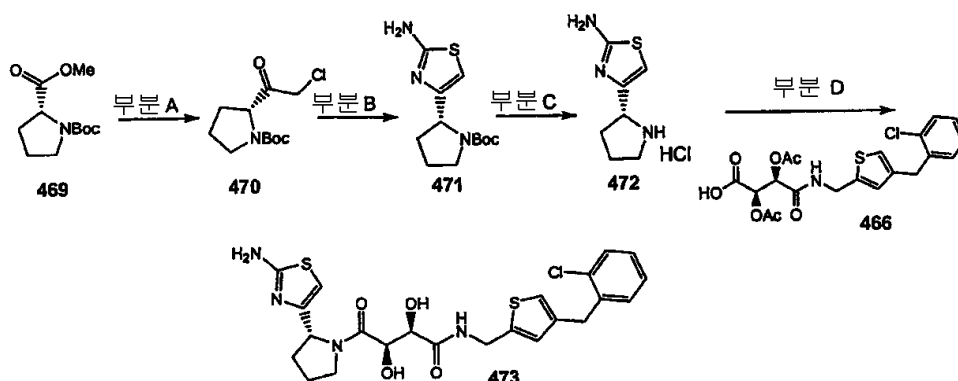
E 부분: DMF(0.5 mL)중 화합물 465 (26 mg, 0.1 mmol)에 DIEA(35 μ L, 0.2 mmol), DMF (1 mL)중 화합물 466 (54 mg, 0.12 mmol)에 이어 HATU (57 mg, 0.15 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL) 및 물(20 mL)로 희석시키고 층을 분리하였다. 유기 층을 0.1 N NaOH, 0.1 N HCl 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 화합물 467을 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 2.06분(UV_{254 nm}); 일반식 C₃₀H₃₂ClN₃O₈S₂에 대해 계산된 질량: 661.1, 관측된 LCMS m/z 662.0 (M+H).

<942>

F 부분: 메탄올(1 mL)중 화합물 467에 메탄올(1 mL)중 7.0 M 암모니아를 가하였다. 반응 혼합물을 1시간동안 실온에서 교반하고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 468을 백색 분말로서 수득하였다(2 mg). HPLC-MS t_R = 5.04분(UV_{254 nm}, 10분); 일반식 C₂₆H₂₈ClN₃O₆S₂에 대해 계산된 질량: 577.1, 관측된 LCMS m/z 578.0 (M+H).

<943>

실시예 10B:



<944>

<945>

A 부분: LDA의 용액을, 1.6M n-부틸 리튬(34 mL, 54.5 mmol)을 THF (20 mL)중 디이소프로필아민(8.47 mL, 60 mmol)에 -78℃에서 가하여 형성시켰다. 반응 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하고 0℃로 서서히 가온시켰다. LDA 용액을 THF (20 mL)중 N-Boc- D-프롤린 메틸 에스테르(469) (2.5 g, 10.9 mmol) 및 클로로요오도메탄(3.17 mL, 43.6 mmol)에 -78℃에서 캐눌라(cannular)를 통해 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. THF(15mL) 중의 아세트산(15mL)의 용액을 -78℃에서 20분에 걸쳐 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반한 후 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다.

컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 470을 담갈색 고체(2.0 g, 74%)로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.80분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ 에 대해 계산된 질량: 247.1, 관측된 LCMS m/z 248.1 (M+H).

<946>

B 부분: 화합물 470 (250 mg, 1.0 mmol) 및 티오우레아 (152 mg, 2 mmol)의 혼합물을 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 80% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 471을 백색 고체로서 수득하였다(201 mg, 75%). HPLC-MS t_R = 0.67분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 269.1, 관측된 LCMS m/z 270.1 (M+H).

<947>

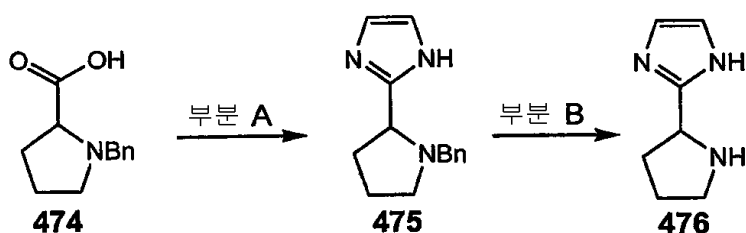
C 부분: 디옥산(1 mL)중 화합물 471(201 mg, 0.75 mmol)에 디옥산(1mL)중 4 N HCl(1 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 농축시켰다.

<948>

D 부분: DMF(2mL)중 화합물 466 (45 mg, 0.1 mmol), 472 (29 mg, 0.12 mmol), DIEA (50 μL , 0.28 mmol) 및 HATU (57 mg, 0.15 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL) 및 물 (20 mL)로 희석시키고 층을 분리하였다. 유기 층을 0.1N NaOH, 0.1 N HCl 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 메탄올(1 mL)속에 용해하고 메탄올(1 mL)중 7.0 M 암모니아를 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 473을 백색 분말로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.42분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_3\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$ 에 대해 계산된 질량: 520.1, 관측된 LCMS m/z 521.1 (M+H).

<949>

실시에 10C:



<950>

<951>

A 부분: CH_2Cl_2 (20 mL)중 1-벤질-피롤리딘-2-카복실산(474)(참조: Belokon, Y. N. et al; Tetrahedron Asymmetry 1998, 9, 4249-4252)에 2,2-디메톡시-에틸아민(614 mg, 5.84 mmol), EDCI (1.12 g, 5.84 mmol), HOBT (658 mg, 4.87 mmol), 및 NMM (1.08 mL, 9.8 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 25°C에서 교반하였다. NaHCO_3 포화 수용액(50 mL)를 가하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 (50mL x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키며 회전 증발기상에서 농축시켜 1-벤질-피롤리딘-2-카복실산 (2,2-디메톡시-에틸)-아미드를 황색 오일로서 수득하였다. 1-벤질-피롤리딘-2-카복실산(2,2-디메톡시-에틸)-아미드를 아세트산(10 mL) 및 암모늄 아세테이트(11 g)에 가하였다. 반응 혼합물을 140°C로 밤새 가열하였다. 이를 냉각시킨 후, 이를 100 mL의 얼음-물 속에 교반하면서 부었다. 고체 NaHCO_3 를 교반하면서 소부분씩 가하여 당해 용액의 pH를 8 내지 9로 조절하였다. 수용액을 EtOAc로 추출하였다(100 mL x2). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키며, 회전 증발기상에서 농축시켰다. 화합물 475 (110 mg)를 SiO_2 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$: 40:1:0.1 내지 20:1:0.1)로 분리하였다. MS: m/z 228.3 [M+H]⁺.

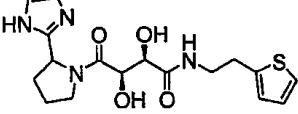
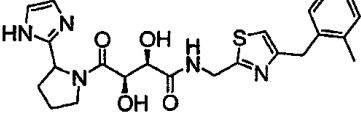
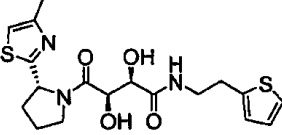
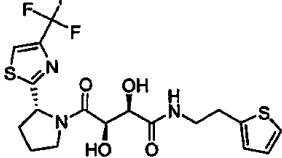
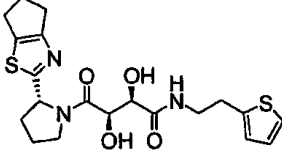
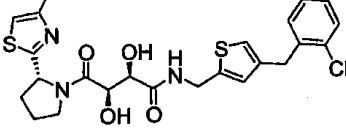
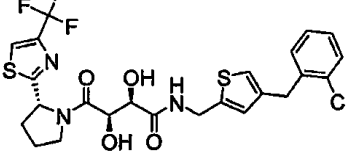
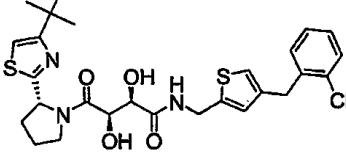
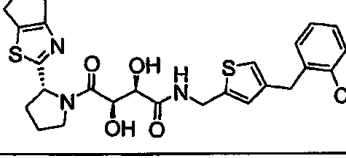
<952>

B 부분: 5-피롤리딘-2-일-1H-이미다졸: 10 mL의 EtOH중 화합물 475 (110 mg)에 Pd/C(10%, 50 mg)를 가하였다. 반응 혼합물을 수소(50 psi)하에 24시간 동안 수소첨가반응시켰다. 고체를 여과하고 용액을 회전 증발기로 증발시켜 5-피롤리딘-2-일-1H-이미다졸(476)(67 mg)을 수득하였다. MS m/z 138.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 6.95 (s, 2H), 4.35 (t, 1 H, J = 7.4 Hz), 3.00 (m, 2H), 2.22-2.03 (m, 2H), 1.85 (m, 3H).

<953>

다음 화합물들을 실시에 11에 기술한 과정에 의해 제조하였다. 2-(피리딜)-피롤리딘을 시판되는 아민(전체 화합물 495 내지 화합물 497)이다. 화합물 471의 아미노-트리아졸을 아실화 화학을 통해 추가로 작용성화시켜 화

합물 500 내지 화합물 501을 수득하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
477		378.1	379.1
478		469.2	470.1
479		409.1	410.1
480		463.1	464.0
481		435.1	436.1
482		519.1	520.0
483		573.1	574.0
484		561.2	562.2
485		545.1	546.1

496		499.1	499.9
497		499.1	499.9
498		520.1	520.9
499		521.2	522.1
500		522.2	522.1
501		495.2	496.1
502		534.1	535.0

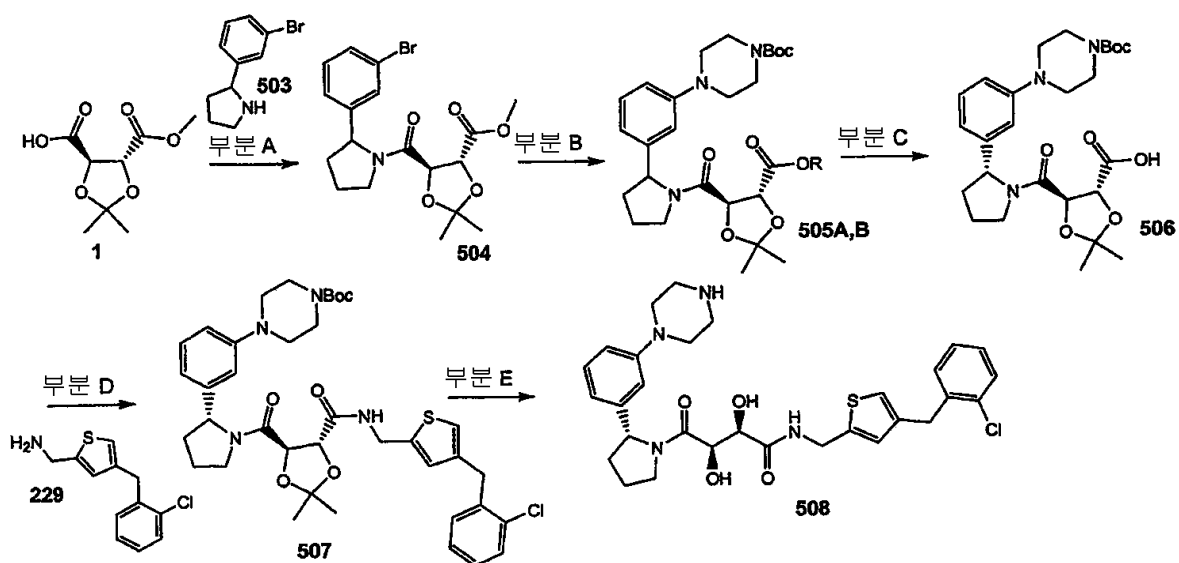
<956>

<957>

실시예 11 : 2-페닐 피롤리딘 및 유도체

<958>

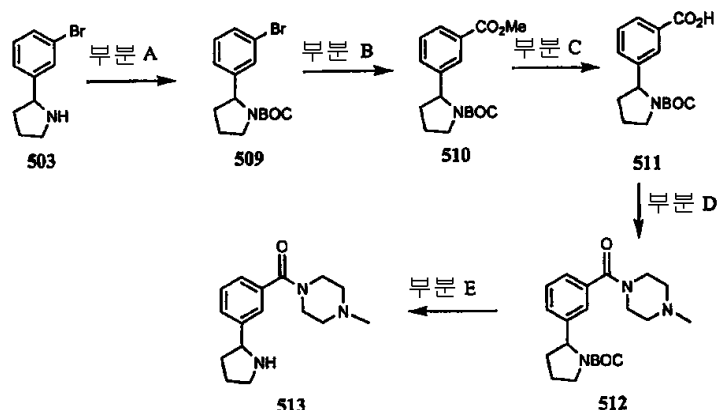
실시예 11 A:



<959>

- <960> A 부분: DMF(5 mL)중 화합물 1 (925 mg, 4.53 mmol)에 2-(3-브로모페닐)- 피롤리딘(503)(문헌: Sorgi, K. L.; Maryanoff, C. A.; McComsey, D. F.; Graden, D. W.; Maryanoff, B. E.; J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3567 의 방법으로 제조)(1.12 g, 4.95 mmol), DIEA(1.75 mL, 10.0 mmol) 및 HATU(1.88 g, 4.95 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. DMF를 진공하에 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물(20 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨 용액, 1.0 N HCl 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 10 - 20% EtOAc/DCM)로 정제하여 화합물 504(1.22 g, 65%)를 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.00분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₈H₂₂BrNO₅에 대해 계산된 질량: 411.1, 관측된 LCMS m/z 412.2 (M+H).
- <961> B 부분: 피페라진-1-카복산 3급-부틸 에스테르(279 mg, 1.5 mmol), 인산칼륨(530 mg, 2.5 mmol), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.025 mmol) 및 2-(디사이클로헥실포스포노)비페닐(35mg, 0.1 mmol)에 아르곤 대기하에 A 부분으로부터의 물질(414 mg, 1.0 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 소개(evacuating)시키고 아르곤으로 플러싱(flushing)하였다. 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켜 메틸 에스테르 505A 및 산 505B의 혼합물을 오렌지색 필름으로서 수득하였다(679 mg). 당해 물질을 추가의 정제없이 사용하였다. 505A: HPLC-MS t_R = 2.08 및 2.14분(에스테르, UV_{254 nm}); 일반식 C₂₇H₃₉N₃O₇에 대해 계산된 질량: 517.3, 관측된 LCMS m/z 518.0 (M+H). 505B: HPLC-MS t_R = 1.83 및 1.91분(산, UV_{254 nm}); 일반식 C₂₆H₃₇N₃O₇에 대해 계산된 질량: 503.3, 관측된 LCMS m/z 504.1 (M+H).
- <962> C 부분: THF (4 mL) 및 물(1 mL)중 화합물 505A 및 화합물 505B (~1 mmol)의 혼합물에 1.0 M 수산화리튬(1.2 mL, 1.2 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고 THF를 진공하에 제거하였다. 수성 층을 디에틸 에테르 (3 x 10 mL)로 세척하고, 1.0N HCl로 산성으로 하고 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 목적인 이성체 506을 수득하였다(107 mg, 96% 순도). HPLC-MS t_R = 1.83분(UV_{254 nm}); 일반식 C₂₆H₃₇N₃O₇에 대해 계산된 질량: 503.3, 관측된 LCMS m/z 504.1 (M+H).
- <963> D 부분: DMF(5 mL)중 화합물 506 (107 mg, 0.21 mmol)에 화합물 229(55 mg, 0.23 mmol), DIEA (80 μ L, 0.46 mmol) 및 HATU (87 mg, 0.23 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. DMF를 진공하에 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하였다. 유기 층을 0.1 N NaOH, 0.1N HCl, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 50% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 507(98 mg, 64%)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.49분(UV_{254 nm}); 일반식 C₃₈H₄₇CIN₄O₆S에 대해 계산된 질량: 722.2, 관측된 LCMS m/z 723.1 (M+H).
- <964> E 부분: 화합물 507 (98 mg, 0.14 mmol)에 80:20의 TFA:물(4 mL)을 가하고 이 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 1:1 아세트ونی트릴:물(10 mL)로 퀀칭시키고 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트속에 용해하고 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 수성 층에 염화나트륨을 가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를아세트ونی트릴(2 mL) 및 1.0N HCl (0.3 mL) 속에 용해하고 농축시켰다. 물질을 동결건조시켜 화합물 508을 HCl 염의 백색 분말로서 수득하였다(75 mg, 86%). HPLC-MS t_R = 1.27분(UV_{254 nm}); 일반식 C₃₀H₃₅CIN₄O₄S에 대해 계산된 질량: 582.2, 관측된 LCMS m/z 583.2 (M+H).

<965> 실시예 11B



<966>

<967> A 부분

<968> 무수 CH_2Cl_2 (80 mL) 중 화합물 503 (5.0 g, 22.1 mmol)의 용액에 디-3급-부틸 디카보네이트 (5.55 g, 25.4 mmol)를 가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc 5:1 내지 3:1)로 분리하여 화합물 509 (5.7 g, 79%)를 수득하였다.

<969> B 부분

<970> 입구가 2개인 플라스크에 화합물 509 (1.0 g, 3.06 mmol), MeOH (8 mL), 트리에틸아민 (6 mL), DMF (6 mL) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 를 충전시켰다. 상단에 3개 방식의 밸브가 있는 콘텐츠를 플라스크에 부착하였다. 벌룬(balloon) 및 일산화탄소 탱크를 3개 방식의 밸브에 부착하였다. 벌룬에 CO를 충전하고 당해 시스템을 2회 플러싱하였다. 이후에, 당해 벌룬을 CO로 채우고 플라스크 시스템에 연결하였다. 당해 플라스크를 80℃ 오일 욕속에서 36시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물 (50 mL) 및 EtOAc (100 mL)를 가하였다. 유기 상을 분리하고, 물로 2회 및 염수로 세척하고 (50 mL), Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시키고, 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc 10:1 내지 5:1)로 분리하여 화합물 510 (610 mg, 65%)을 수득하였다.

<971> C 부분

<972> 화합물 510 (384 mg, 1.26 mmol)을 디옥산/물 (3:1, 4 mL) 속에 용해하고 LiOH (100 mg, 2.38 mmol)를 가하였다. 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. NH_4Cl 용액 (20 mL)을 가하였다. 수성 상을 EtOAc로 2회 추출하였다 (25 mL). 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시키고, 진공하에 건조시켜 화합물 511 (368 mg, 100%)을 수득하였다.

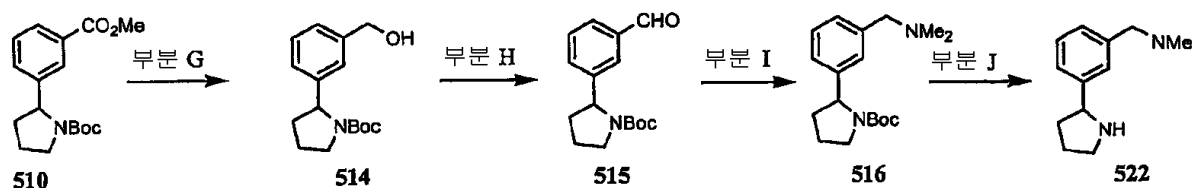
<973> E 부분

<974> 화합물 511 (76 mg, 0.26 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 속에 용해하였다. N- 메틸 피페라진 (0.035 mL, 0.31 mmol), EDCI (75 mg, 0.39 mmol), HOBT (43 mg, 0.31 mmol), 및 NMM (0.086 mL, 0.78 mmol)을 가하였다. 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. NaHCO_3 포화 용액 (5 mL) 및 CH_2Cl_2 (5 mL)를 가하고 층을 분리하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (5 mL)로 2회 추출하였다. 유기 상을 합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 분리하여 화합물 512 (90 mg, 92%)를 수득하였다.

<975> F 부분

<976> 화합물 512 (90 mg, 0.24 mmol)를 MeOH (1 mL) 속에 용해하고 HCl (디옥산중 4M, 0.25 mL, 1 mmol)를 가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 회전 증발기로 제거하여 화합물 513 (83 mg, 100%)을 수득하였다.

실시예 11C:



G 부분:

화합물 510 (3.68 g, 12.0 mmol)을 무수 THF(60 mL) 속에 용해하고, 수소화붕소산리튬(0.78 g, 36.2 mmol)를 가하였다. 용액을 환류하에 16시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. MeOH(4 mL)를 가하고, 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 물(75 mL)을 가하고, 수용액을 CH₂Cl₂(75 mL)로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 5% MeOH-CH₂Cl₂ 내지 10% MeOH-CH₂Cl₂)로 정제하여 3.28 g(98%)의 화합물 514를 수득하였다. MS (m/e for M+1): 278.

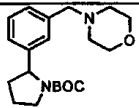
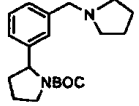
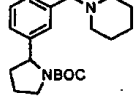
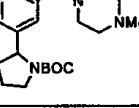
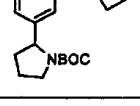
H 부분:

옥살릴 클로라이드(1.87 g, 1.3 mL, 14.7 mmol)를 무수 CH₂Cl₂(35 mL) 속에 용해하고 -78℃로 질소 대기하에 냉각시켰다. 무수 CH₂Cl₂(5mL) 속에 용해된 DMSO(2.30 g, 2.1 mL, 29.5 mmol)를 첨가 깔대기를 통해 적가하였다. 당해 용액을 -78℃에서 15분 동안 교반한 후 CH₂Cl₂(15 mL) 속에 용해된 화합물 514 (3.27 g, 11.8 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 60분 동안 교반한 후, 트리에틸아민(3.58 g, 4.9 mL, 35.4 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반한 후 0℃로 가온하였다. 물(75 mL)을 가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂(75 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 5% EtOAc-CH₂Cl₂ 내지 10% EtOAc-CH₂Cl₂)로 정제하여 2.94 g (90%)의 생성물 515를 수득하였다. MS (M+1에 대한 m/e): 276.

I 부분:

화합물 515(0.50 g, 1.82 mmol)을 CH₂Cl₂(10 mL) 속에 용해하고, 3A 체(0.50 g), THF(2 M, 1.8 mL, 3.64 mmol)중 디메틸아민, 빙초산(0.109 g, 1.82 mmol), 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.579 g, 2.73 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 1N NaOH(25 mL)를 가하고, 수용액을 CH₂Cl₂(25 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 5% MeOH-CH₂Cl₂ 내지 15% MeOH-CH₂Cl₂)로 정제하여 0.396 g (72%)의 생성물 516을 수득하였다. MS (M+1에 대해 m/e): 305.

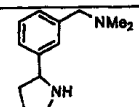
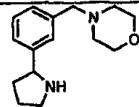
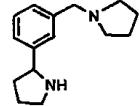
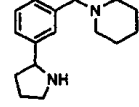
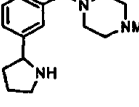
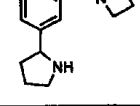
<985> 다음 중간체들을 또한 제조하였다.

화합물 #	중간체	MS (m/e for M+1)
517		347
518		331
519		345
520		360
521		317

<986>

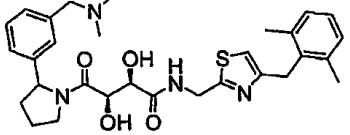
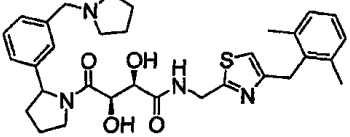
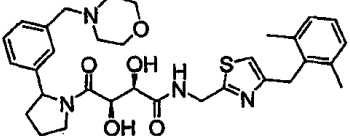
<987> J 부분:

<988> 다음 화합물들을 실시예 11B, F 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	중간체	MS (m/e for M+1)
522		205
523		247
524		231
525		245
526		260
527		217

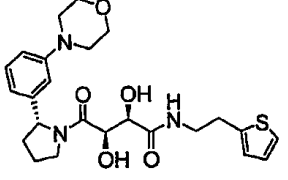
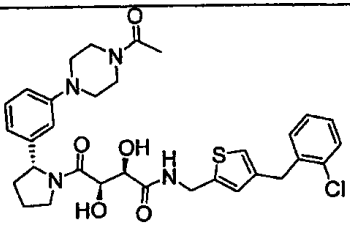
<989>

<990> 다음 화합물들을 실시예 11에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
416		550.3	551.3
417		576.3	577.3
418		592.3	593.3

<991>

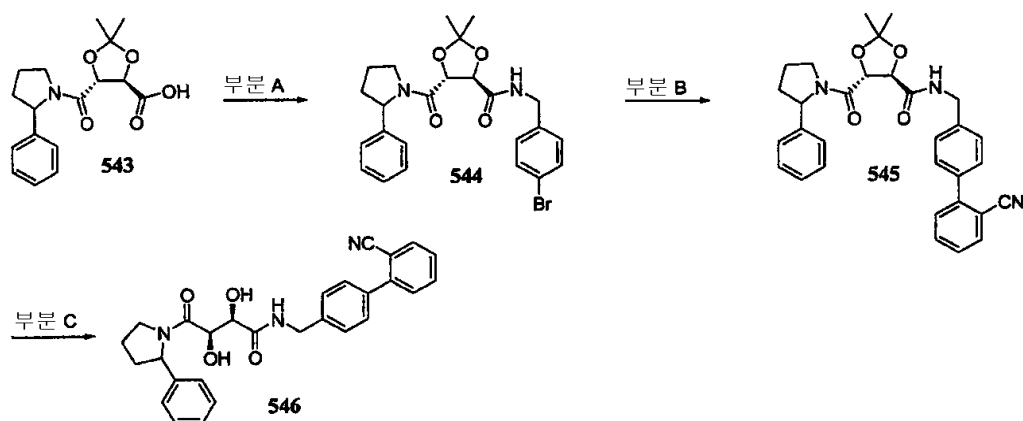
529	 A complex molecule featuring a central chiral carbon atom bonded to two hydroxyl groups, a cyclopentyl ring, and a thienyl group via an amide linkage. The cyclopentyl ring is further substituted with a benzamide group and a dimethylamino group.	514.2	515.0
530	 Similar to 529, but with different substituents on the cyclopentyl ring.	502.2	503.1
531	 Similar to 529, but with a different thienyl substituent.	593.3	594.1
532	 Similar to 531, but with a different thienyl substituent.	593.3	594.1
536	 Similar to 529, but with a trifluoromethyl group on the cyclopentyl ring.	456.1	457.1
537	 Similar to 529, but with a bromophenyl group on the cyclopentyl ring.	466.1	467.0
538	 Similar to 537, but with a chlorophenyl group on the thienyl substituent.	576.1	577.0
539	 Similar to 529, but with a different thienyl substituent.	472.2	473.2
540	 Similar to 538, but with a different thienyl substituent.	582.2	583.2

541		473.2	474.2
542		624.2	625.1

실시예 12: 스즈키 아릴-아릴 커플링

실시예 12A:

반응식 1 비아릴 제조(바람직한 방법)



화합물 543을 실시예 1에 기술된 과정으로 제조하였다.

A 부분:

0℃로 냉각된 CH₂Cl₂ (10 mL)중 화합물 543(1.01 g, 3.17 mmol) 및 4-브로모벤질 아민(0.71 g, 3.83 mmol)의 용액에 DIEA(1.10 mL, 6.31 mmol)에 이어 PyBrOP(1.10 g, 3.43 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 16시간 동안 교반하였다. 액체를 농축시키고, 점성 오일을 EtOAc 속에 취하였다. 유기 층을 0.5N KHSO₄(1x), 포화된 NaHCO₃(1x)로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키며, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 100% EtOAc/헥산으로 용출)하여 화합물 544(1.27 g, 2.61 mmol, 82% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 487.1 (M+H).

B 부분:

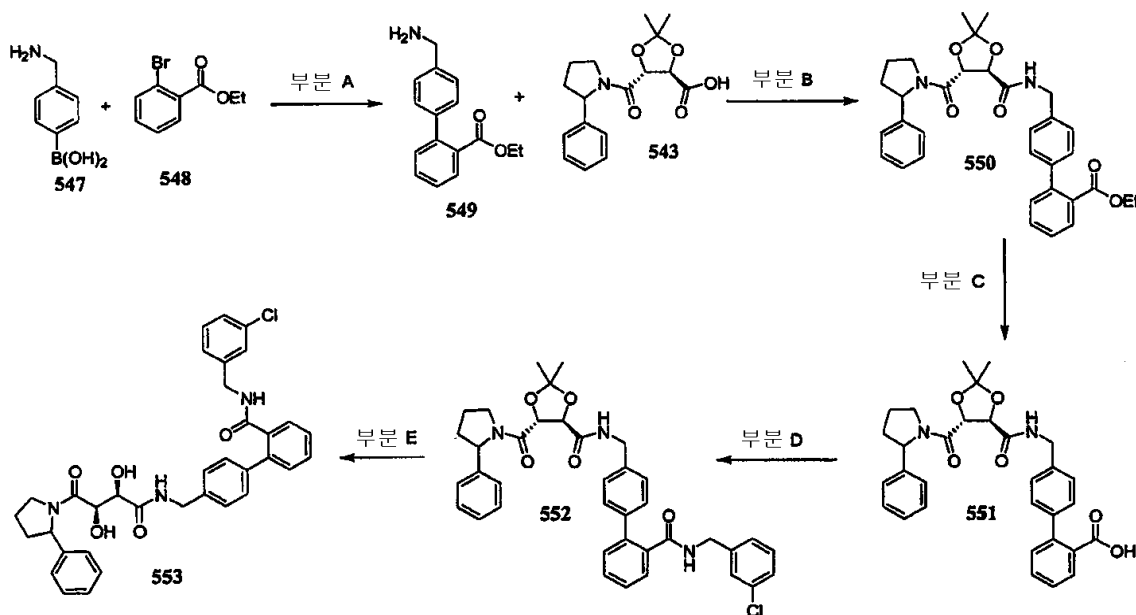
CH₃CN(1 mL) 및 1N K₂CO₃ (1 mL)중 화합물 544 (0.105 g, 0.215 mmol), 2-시아노페닐 보론산(0.032 g, 0.215 mmol), 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.016 g, 0.021 mmol)의 용액을 스미쓰크레이터 초음파기(SmithCreator microwave)(2-5 mL 용기, 150℃에서 10분 동안) 속에서 가열하였다. 혼합물을 농축시키고 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 100 % EtOAc/헥산으로 용출)하여 화합물 545(0.062 g, 0.12 mmol, 56% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 510.1 (M+H).

C 부분:

70% TFA/20% CH₂Cl₂/10% H₂O 혼합물중 화합물 545 (0.049 g, 0.096 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC (5:95 내지 95:5의 CH₃CN/H₂O (0.1 % HCO₂H)로 용출)로 정제하

여 화합물 546 (0.023 g, 0.049 mmol, 51% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/e: 470.1 (M+H).

실시예 12B:



A 부분:

CH₃CN (1 mL) 및 1N K₂CO₃(1 mL) 중 에틸 2-브로모벤조에이트(548) (0.25 g, 1.1 mmol), (4-아미노메틸페닐)보론산(547) (0.20 g, 1.1 mmol), 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.040 g, 0.055 mmol)의 용액을 스미쓰크레이터 초음파기(2-5 mL 용기, 100℃에서 5분 동안) 속에서 가열하였다. 반응물을 H₂O 및 EtOAc로 희석시켰다. 유기 층을 제거하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다(3x). 합한 유기물을 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 20% CH₂Cl₂/MeOH로 용출)하여 화합물 549(0.14 g, 0.55 mmol, 50% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 256.1 (M+H).

B 부분:

0℃로 냉각된 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 화합물 549 (0.21 g, 0.82 mmol) 및 543 (0.19 g, 0.59 mmol)의 용액에 DIEA에 이어 PyBrOP를 가하였다. 반응물을 실온으로 점진적으로 가온시키면서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 갈색 오일을 EtOAc 속에 넣었다. 유기 상을 0.5N KHSO₄ (1x), 포화된 NaHCO₃ (1x)로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 100% EtOAc/헥산으로 용출)로 정제하여 화합물 550(0.29 g, 0.51 mmol, 87% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 557.1 (M+H).

C 부분:

THF (2 mL)/MeOH (2 mL)/H₂O (1mL) 혼합물중 화합물 550 (0.26 g, 0.47 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O(0.052 g, 1.24 mmol)를 하나의 고체 부분으로 가하였다. 반응물을 밤새 교반한 후 1N HCl을 사용하여 pH ~ 3으로 산성화하였다. EtOAc로 희석한 후, 유기 층을 제거하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다(3x). 합한 유기물을 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC(10:90 내지 100:0의 CH₃CN/H₂O (0.1% HCO₂H)로 용출)로 정제하여 화합물 551(0.22 g, 0.38 mmol, 88 % 수율)을 수득하였다. MS m/e: 529.1 (M+H).

D 부분:

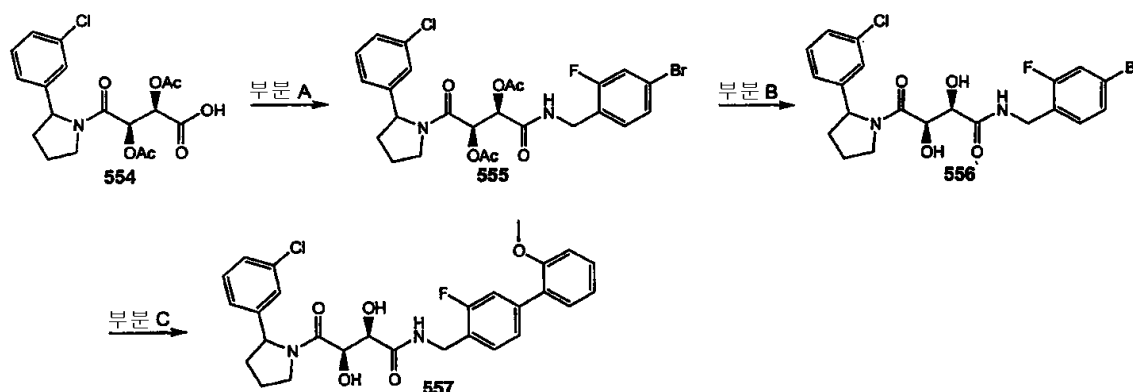
CH₂Cl₂(1 mL)중 화합물 551 (55 mg, 0.104 mmol)의 용액에 폴리스티렌-결합된 HOBt(109 mg, 0.095 mmol), DIC(0.067 mL, 0.427 mmol), 및 DMAP(7 mg, 0.057 mmol)를 가하고 밤새 진탕시켰다. 혼합물을 여과한 후, DMF (3 x 3 mL), CH₂Cl₂ (3 x 3 mL), DMF (3 x 3 mL), 및 THF (3 x 3 mL)로 세척하였다. 수지를 진공하에 밤새 건

조시켰다. 건조된 수지-결합된 산(82 mg, 0.034 mmol)에 CH_2Cl_2 (1 mL) 중 3-클로로벤질아민(8.33 μL , 0.068 mmol)을 가하고 혼합물을 밤새 진탕시켰다. 당해 혼합물에 폴리스티렌-결합된 이소시아네이트 수지(70 mg, 0.102 mmol)를 가하고 5시간 동안 진탕하였다. 목적인 생성물을 여과하고 여액을 CH_2Cl_2 (3 x 3 mL) 및 THF (3 x 3 mL)로 세척하였다. 유기 부분을 진공하에 농축시켜 화합물 552 (14.6 mg, 0.022 mmol, 66 % 수율)를 수득하였다. MS m/e: 652.2 (M+H).

E 부분:

화합물 552 (14.6mg, 0.022 mmol)에 2 mL의 TFA/ CH_2Cl_2 /H₂O(7/2/1)의 혼합물을 가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 혼합물을 역상 HPLC를 통해 정제하여 화합물 553(3.7 mg, 0.006 mmol, 27 % 수율)을 수득하였다. MS m/e: 612.1 (M+H).

실시예 12C:



화합물 554를 실시예 4, C 부분에 기술된 과정으로 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.39분 (UV_{254 nm}); 일반식 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5$ 에 대해 계산된 질량: 397.1, 관측된 LCMS m/z 398.1(M+H).

A 부분:

DMF (5 mL)중 화합물 554 (355 mg, 0.89 mmol)에 2-플루오로-4-브로모벤질아민 하이드로클로라이드(257 mg, 1.07 mmol), DIEA (530 μL , 3.03 mmol) 및 HATU (407 mg, 1.07 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 0.1N NaOH, 0.1N HCl, 및 염수로 세척하고; 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 555를 발포체로서 수득하였다(320 mg, 62%). HPLC-MS t_R = 2.03분(UV_{254 nm}); 일반식 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrClFN}_2\text{O}_6$ 에 대해 계산된 질량: 582.1, 관측된 LCMS m/z 583.0 (M+H).

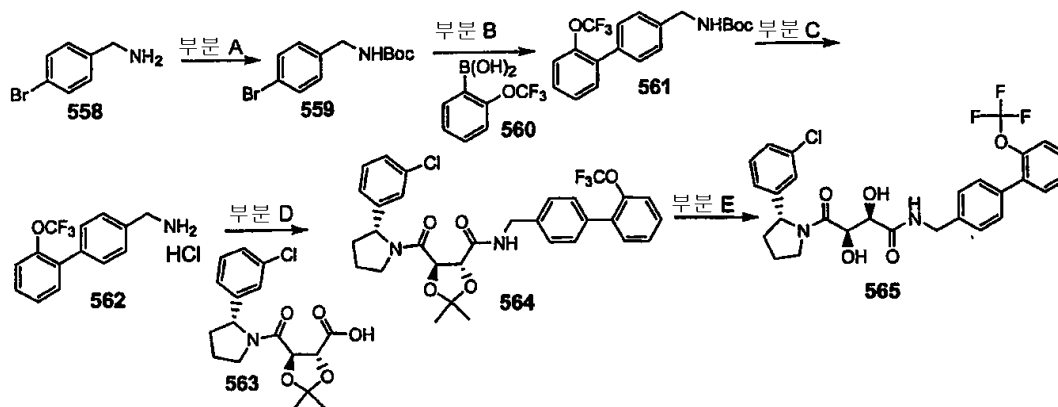
B 부분:

MeOH (5 mL)중 화합물 555 (320 mg, 0.55 mmol)에 무수 하이드라진(28 μL , 0.88 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 동결건조시켜 화합물 556을 백색 분말로서 수득하였다(275 mg, 100%). HPLC-MS t_R = 1.81분(UV_{254 nm}); 일반식 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrClFN}_2\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 498.0, 관측된 LCMS m/z 499.0 (M+H).

C 부분:

디옥산(1 mL)중 화합물 556 (46 mg, 0.092 mmol)을 아르곤 대기하에 2-메톡시페닐 보론산(22 mg, 0.14 mmol), 인산칼륨(42 mg, 0.2 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (4 mg, 0.005 mmol)에 가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 패드를 에틸 아세테이트로 세정하였다. 여액을 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 557을 동결건조후 백색 고체로서 수득하였다(26 mg). HPLC-MS t_R = 1.97분(UV_{254 nm}); 일반식 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClFN}_2\text{O}_5$ 에 대해 계산된 질량: 526.2, 관측된 LCMS m/z 527.0 (M+H).

<1026> 실시예 12D:



<1027>

<1028> A 부분:

<1029> 클로로포름(40 mL)중 4-브로모-벤질아민하이드로클로라이드(558)(1.0 g, 4.5 mmol), 디-3급-부틸 디카보네이트(1.48 g, 6.8 mmol) 및 DIEA(2.4 mL, 13.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1.0N HCl, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 559의 혼합물을 수득하였다(1.17 g, 91 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.85 (bs, 1 H), 4.27 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 1.48 (s, 9H).

<1030> B 부분:

<1031> 디옥산(5 mL)중 화합물 559 (100 mg, 0.35 mmol), 화합물 560(107 mg, 0.52 mmol) 인산칼륨(223 mg, 1.05 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (14 mg, 0.018 mmol)의 혼합물을 아르곤 대기하에 80°C 로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트 패드를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 포화된 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 약간 순수하지 않은 화합물 561(146 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.35분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$ 에 대해 계산된 질량: 367.1, 관측된 LCMS m/z 390.1 (M+Na).

<1032> C 부분:

<1033> 3:1의 DCM:TFA (4 mL)중 화합물 561 (129 mg, 0.35 mmol)을 1시간 동안 교반하였다. 잔사를 DCM(5 mL) 속에 용해하고 농축시켰다. 잔사를 디에틸 에테르(20 mL) 속에 용해하고 디에틸 에테르(2 mL)중 1.0 M HCl로 처리하였다. 수득되는 백색 고체를 여과로 수집하고 디에틸 에테르로 세척하여 화합물 562(90 mg, 85% 2 단계)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.3 (bs, 3H), 7.50 (m, 8H), 4.09 (s, 2H).

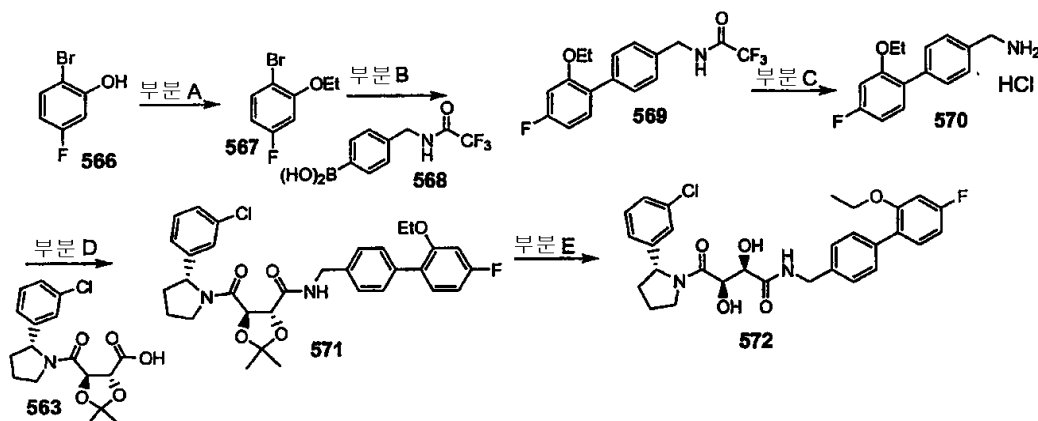
<1034> D 부분:

<1035> 화합물 563을 실시예 11A에 기술된 것과 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. 화합물 564를 화합물 562 및 화합물 563으로부터 실시예 1, A 부분에 기술된 것과 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.49분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대해 계산된 질량: 602.2, 관측된 LCMS m/z 603.2 (M+H).

<1036> E 부분:

<1037> 화합물 565를 실시예 1, B 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.16분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대해 계산된 질량: 562.2, 관측된 LCMS m/z 563.0 (M+H).

<1038> 실시예 12E:



<1039>

<1040> A 부분:

<1041> DMF (15 mL)중 2-브로모-5-플루오로-페놀(566) (2.28 g, 11.94 mmol)에 요오도에탄(1.16 mL, 14.32 mmol) 및 탄산세슘(4.28 g, 13.13 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 72 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 DMF를 진공하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 567(1.76 g, 67%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dd, 1 H, $J = 6.3, 8.8$ Hz), 6.62 (dd, 1 H, $J = 2.7, 10.5$ Hz), 6.57 (m, 1 H, $J = 2.7$), 4.08 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.50 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz).

<1042> B 부분:

<1043> 화합물 569 (607 mg, 58%)을 화합물 567 및 화합물 568(문헌: Maku, S. et. al. (J. Comb. Chem. 2003, 5, 379)의 과정으로 제조)로부터 실시예 12D, B 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS $t_R = 2.13$ 분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_2$ 에 대해 계산된 질량: 341.1, 관측된 LCMS m/z 342.1 (M+H).

<1044> C 부분:

<1045> 메탄올(6 mL)중 화합물 569 (607 mg, 1.78 mmol)에 2:1 메탄올:물(20 mL)중 10% 탄산칼륨을 가하였다. 선명한 용액을 수득하기 위해 추가의 물(5 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 메탄올을 진공하에 제거하였다. 잔사를 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 디에틸 에테르(20 mL) 속에 용해하고 디에틸 에테르(5 mL)중 1.0M HCl로 처리하였다. 수득되는 백색 고체를 여과로 수집하고 디에틸 에테르로 세척하여 화합물 570(377 mg, 75%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (bs, 3H), 7.49 (m, 4H), 7.29 (dd, 1 H, $J = 6.9, 8.3$ Hz), 7.00 (dd, 1 H, $J = 2.5, 11.4$ Hz), 6.83 (dt, 1 H, $J = 2.8, 8.6, 10.8$ Hz), 4.05 (m, 4H), 1.27 (t, 3H, $J = 6.5$ Hz).

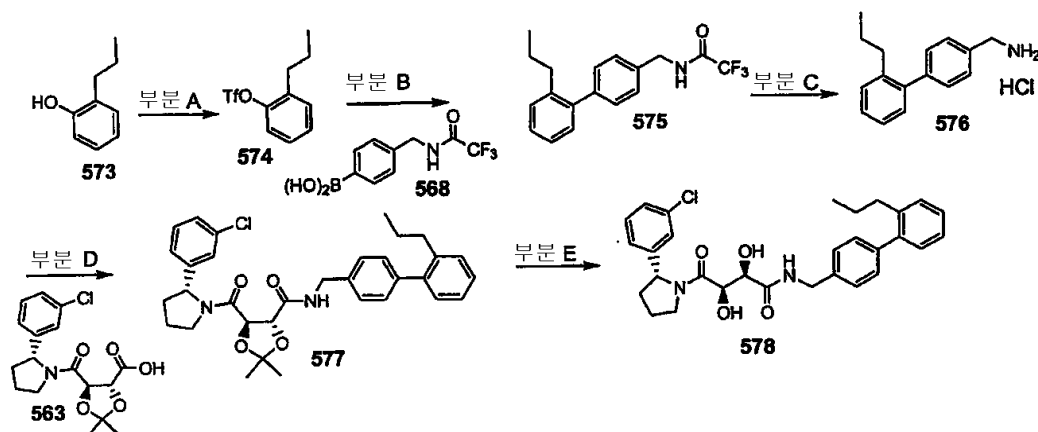
<1046> D 부분:

<1047> 화합물 571을 실시예 12E, D 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 571(104 mg, 95%)을 수득하였다. HPLC-MS $t_R = 2.40$ 분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClFN}_2\text{O}_5$ 에 대해 계산된 질량: 580.2, 관측된 LCMS m/z 581.2 (M+H).

<1048> E 부분:

<1049> 화합물 572를 실시예 12D, E 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS $t_R = 2.06$ 분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClFN}_2\text{O}_5$ 에 대해 계산된 질량: 540.2, 관측된 LCMS m/z 541.2 (M+H).

<1050> 실시예 12F:



<1051>

<1052> A 부분:

<1053> 0℃에서 DCM(20 mL)중 2-프로필 페놀(573) (0.5 mL, 3.63 mmol) 및 DIEA (0.950 mL, 5.45 mmol)의 혼합물에 DCM(10 mL)중 트리플릭 무수물(0.734 mL, 4.36 mmol)을 첨가 깔대기를 통해 가하였다. 반응 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 부었다. 층을 분리하고 유기 층을 중탄산나트륨 포화 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 5% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 574(916 mg, 100%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.00 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

<1054> B 부분:

<1055> 화합물 575 (288 mg, 89%)을 실시예 12D, B 부분에 기술된 과정 및 100℃의 반응 온도를 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.30분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₈H₁₈F₃N₂O에 대해 계산된 질량: 321.1, 관측된 LCMS m/z 322.2 (M+H).

<1056> C 부분:

<1057> 화합물 576 (203 mg, 86%)을 실시예 12E, C 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (bs, 3H), 7.52 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.31 (m, 2H), 7.22 (m, 1 H) 7.10 (d, 1 H, J = 7.1 Hz), 4.08 (s, 2H) 2.54 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.75 (t, 3H, J = 7.7 Hz).

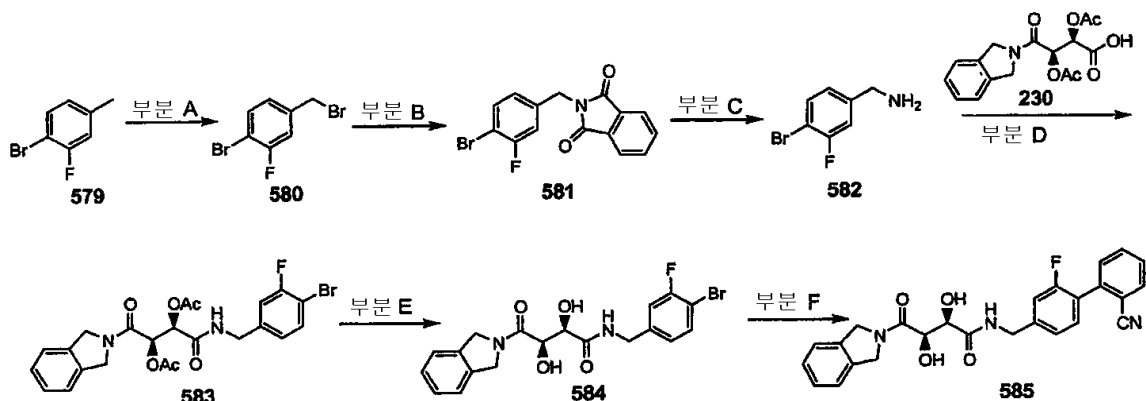
<1058> D 부분:

<1059> 화합물 577(62 mg, 92%)을 실시예 12D, D 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.55분(UV_{254 nm}); 일반식 C₃₃H₃₇ClN₂O₄에 대해 계산된 질량: 560.2, 관측된 LCMS m/z 561.2 (M+H).

<1060> E 부분:

<1061> 화합물 578(53 mg, 93%)을 실시예 12D, E 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.21분(UV_{254 nm}); 일반식 C₃₀H₃₃ClN₂O₄에 대해 계산된 질량: 520.2, 관측된 LCMS m/z 521.2 (M+H).

<1062> 실시예 12G:



<1063>

<1064> A 부분:

<1065> 사염화탄소(50mL)중 4-브로모-3-플루오로-톨루엔(579) (2.0 mL, 15.8 mmol), N-브로모석신이미드(3.38 g, 19.0 mmol) 및 벤조일퍼옥사이드(48 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 질소 대기하에 16시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고 여과하였다. 여액을 물로 2회, 중탄산나트륨 포화 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 580 및 디브로미화된 생성물의 혼합물을 수득하였다(4.02 g). 당해 물질을 추가의 정제없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (dd, 1 H, J = 6.6, 7.6 Hz), 7.17 (dd, 1 H, J = 2.0, 8.9 Hz), 7.11 (dd, 1 H, J = 2.0, 8.2 Hz), 4.42 (s, 2H).

<1066> B 부분:

<1067> DMF (30 mL)중 화합물 580(4.02 g, 15.0 mmol), 프탈이미드(2.65 g, 18 mmol) 및 탄산세슘(5.38 g, 16.5 mmol)의 혼합물을 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(3X) 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 30% 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 약간 불순한 화합물 581(3.28 g)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.49 (dd, 1 H, J = 7.3, 8.4 Hz), 7.20 (dd, 1 H, J = 1.9, 9.3 Hz), 7.06 (dd, 1 H, J = 2.0, 7.9 Hz), 4.80 (s, 2H).

<1068> C 부분:

<1069> 에탄올(25 mL)중 화합물 581 (1.00 g, 3.0 mmol) 및 하이드라진 일수화물(580 μL , 12.0 mmol)의 혼합물을 환류하에 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 여과하였다. 침전물을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 농축시키고 잔사를 물 및 에틸 아세테이트 속에 용해하였다. 층을 분리하였다. 유기 층을 중탄산나트륨 포화 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 582(375 mg)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (t, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.12 (dd, 1 H, J = 2.2, 9.5 Hz), 6.99 (dd, 1 H, J = 1.6, 8.2 Hz), 3.86 (s, 2H).

<1070> D 부분:

<1071> 화합물 583을 실시예 12C, A 부분에 기술된 것과 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.82분 ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrFN}_2\text{O}_6$ 에 대해 계산된 질량: 520.0, 관측된 LCMS m/z 521.0 ($\text{M}+\text{H}$).

<1072> E 부분:

<1073> 화합물 584를 실시예 12C, B 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.81분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrFN}_2\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 436.0, 관측된 LCMS m/z 437.0 ($\text{M}+\text{H}$).

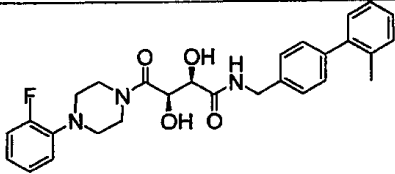
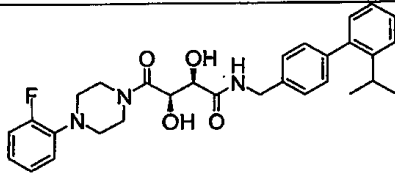
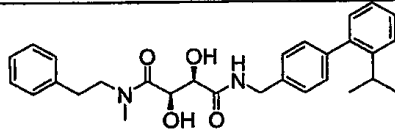
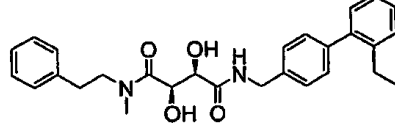
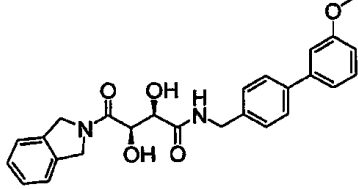
<1074> F 부분:

<1075> 화합물 585을 실시예 12C, C 부분에 기술된 것과 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 4.12분

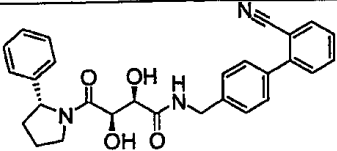
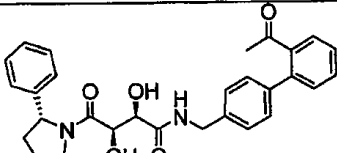
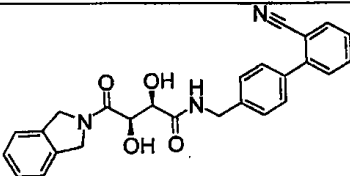
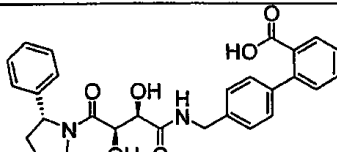
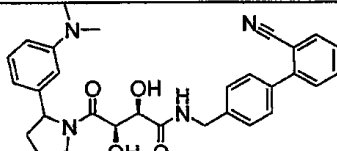
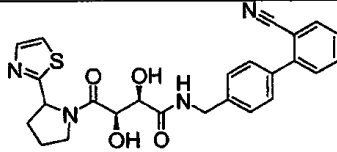
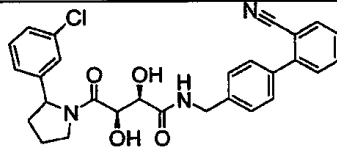
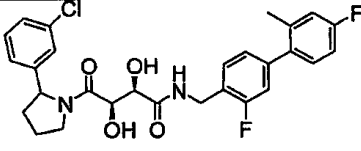
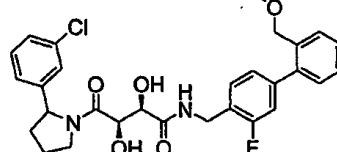
(UV_{254 nm}, 10분); 일반식 C₂₆H₂₂FN₃O₄에 대해 계산된 질량: 459.2, 관측된 LCMS m/z 460.1 (M+H).

<1076>

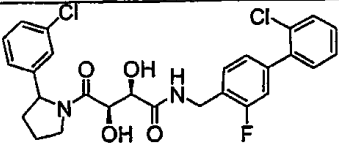
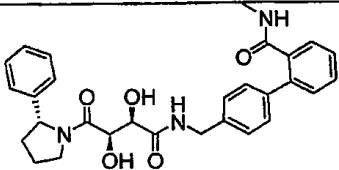
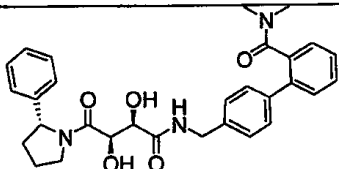
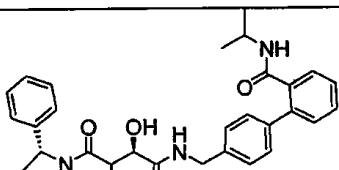
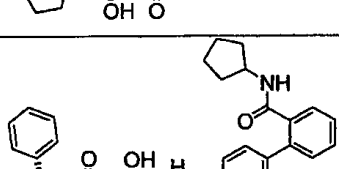
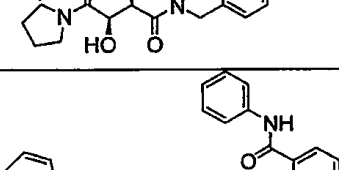
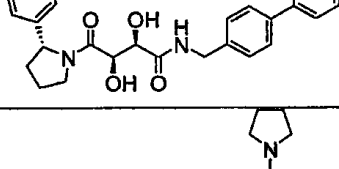
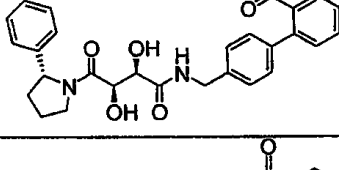
다음 표는 실시예 12 A 내지 G에 기술된 과정을 사용하여 제조된 화합물을 함유한다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
586		491.2	492.2
587		519.3	520.3
588		474.3	475.3
589		460.2	461.2
590		446.2	447.2

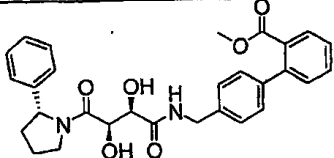
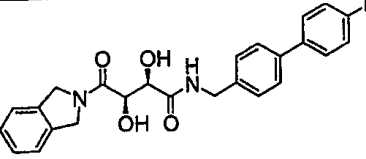
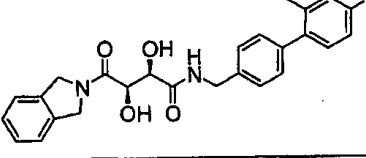
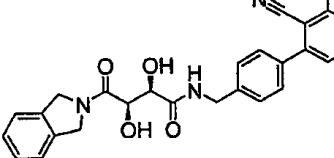
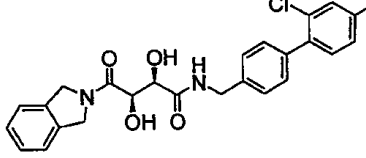
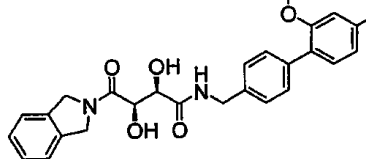
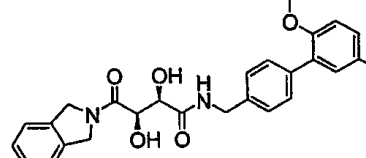
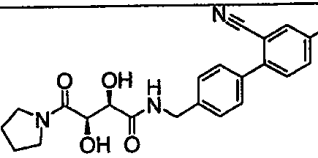
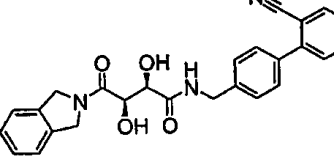
<1077>

591		469.2	470.1
592		486.2	487.1
593		441.2	442.1
594		488.2	489.1
595		512.2	513.3
596		476.2	477.2
597		503.2	504.2
598		528.2	529.2
599		540.2	541.2

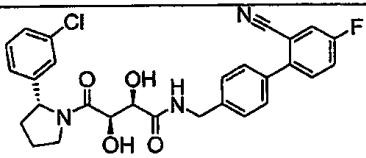
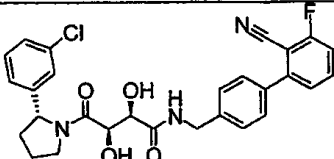
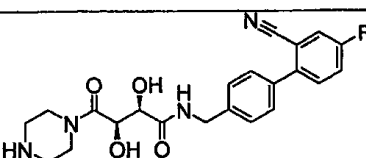
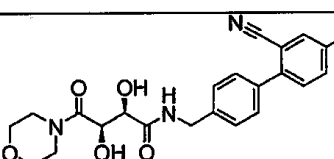
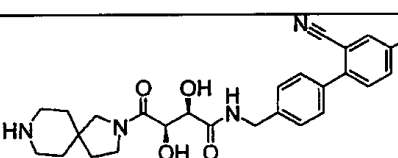
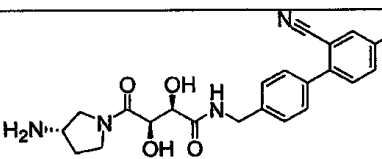
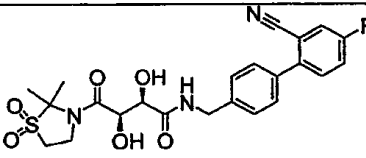
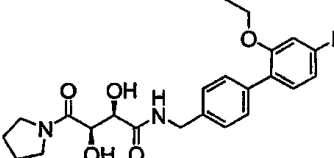
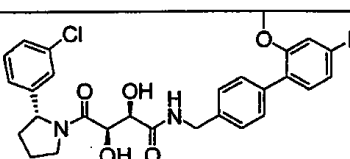
<1078>

600		530.1	531.0
601		501.2	502.3
602		515.2	516.3
603		529.3	530.3
604		555.3	556.3
605		563.2	564.3
606		541.3	542.3
607		487.2	488.1

<1079>

608		502.2	503.1
609		434.2	435.2
610		448.2	449.2
611		459.2	460.1
612		468.1	469.1
613		464.2	465.1
614		464.2	465.1
615		411.2	412.1
616		459.2	460.1

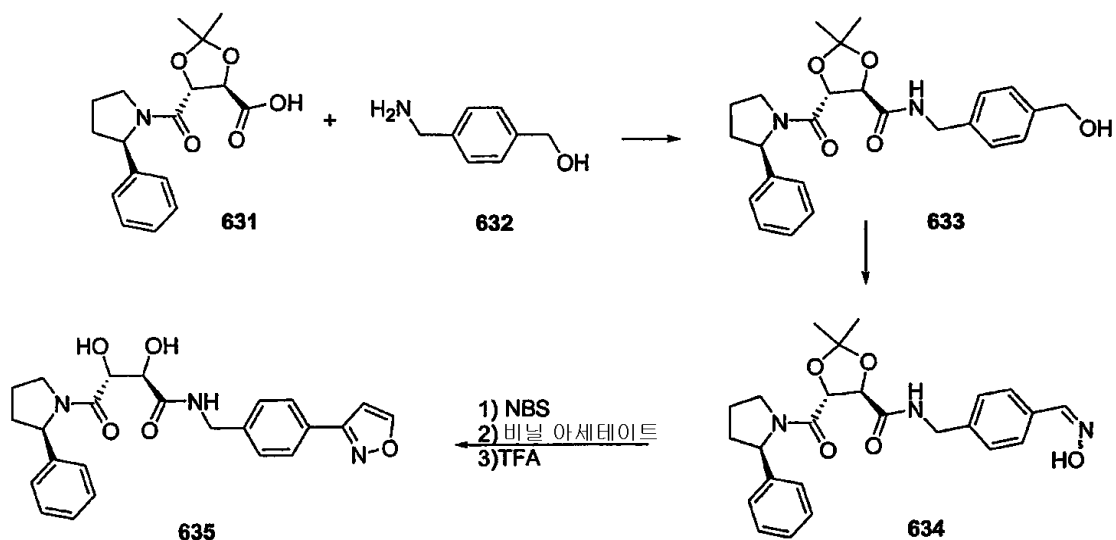
<1080>

617		521.2	522.1
618		521.2	522.1
619		426.2	427.1
620		427.2	428.1
621		480.2	481.2
622		426.2	427.1
623		489.1	490.1
624		430.2	431.2
625		526.2	527.2

<1081>

626		522.2	523.2
627		522.2	523.2
628		506.2	507.2
629		410.2	411.2
630		524.2	525.2

실시예 13



화합물 631을 실시예 11A에 기술된 과정으로 제조하였다.

A 부분

0℃에서 10 ml의 DMF중 화합물 631 (0.46 g) 및 화합물 632 (1.2 당량)의 용액에 HATU(1.5 당량) 및 HOBt(1.5 당량)을 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후 용매를 진공하에 제거하고 잔사를 헥산중 에틸 아세테이트(0 내지 100 %)를 사용하여 크로마토그래피함으로써 0.46 g의 목적 생성물 633을 수득하였다.

B 부분

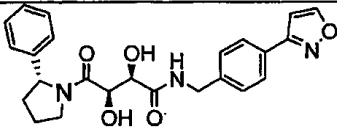
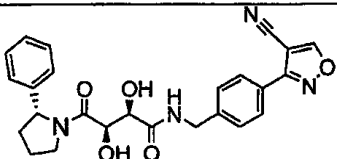
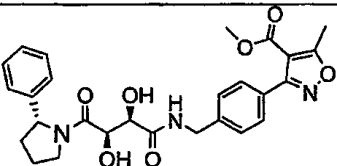
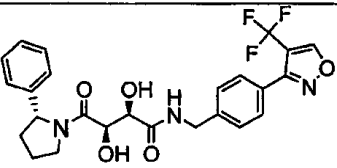
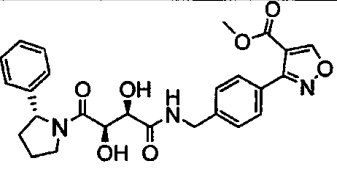
<1089> 10 ml의 DCM중 0.46 g의 화합물 633의 용액에 데쓰-마틴 시약(1.1 당량)을 가하고 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 후 이를 중탄산나트륨 및 티오황산나트륨 7:1(w/w)의 포화 수용액으로 처리하였다. 수성 층을 DCM(2X)으로 추출하고 합한 유기 층을 무수 황산나트륨위에서 건조시켰다. 제거한 후, 조 반응 생성물을 2 ml의 피리딘 속에 용해하였다. 당해 용액에 1.5 당량의 하이드록실아민하이드로클로라이드를가하고 당해 용액을 30분 동안 가열하여 환류시킨 후 용매를 진공하에 제거하고 잔사를 헥산중 에틸 아세테이트(0 내지 100 %)로 크로마토그래피하여 0.4 g의 생성물 634를 수득하였다.

<1090> C 부분

<1091> 0℃에서 무수 DMF중 화합물 634 (0.42 g)를 함유하는 플라스크에 NBS(1 당량)을 가하고 당해 용액을 실온으로 밤새 가온되도록 한 후 다른 당량의 NBS를 가하고 용액을 다시 밤새 교반하였다. 최종 반응 혼합물을 얼음위에 붓고 DCM으로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 헥산중 에틸 아세테이트(0 내지 100 %)를 사용하여 크로마토그래피함으로써 0.38 g의 목적 생성물을 수득하였다.

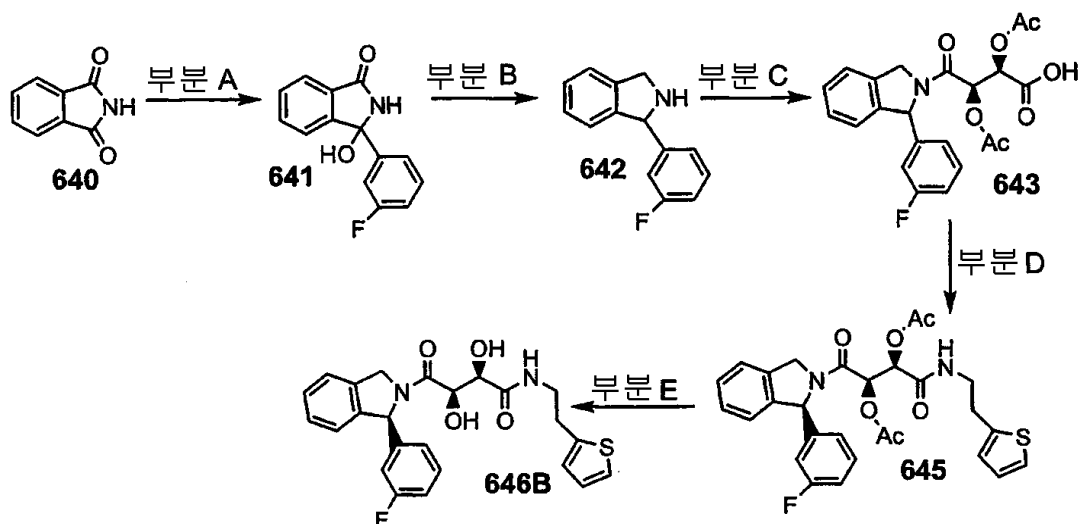
<1092> 2 ml의 DCM중 0.035 g의 상기 화합물의 용액에 비닐아세테이트 (2 당량) 및 DIEA (3.5 당량)를 가하고 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔사를 헥산중 에틸 아세테이트(0 내지 100 %)로 정제하여 20 mg의 생성물을 수득하고, 이를 DCM중 50% TFA로 2시간 동안 처리한 후 이를 RP HPLC 시스템을 사용하여 정제함으로써 10 mg의 목적 생성물 635을 수득하였다.

<1093> 다음 화합물들을 유사한 과정을 사용하여 생성시켰다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
635		435.2	436.0
636		460.2	461.0
637		507.2	508.0
638		503.2	504.0
639		493.2	494.0

<1094>

<1095> 실시예 14:



<1096>

<1097> A 부분:

<1098> 슐렌크 플라스크(Schlenk flask)를 N_2 유동하에 화염 건조시키고, 마개로 봉하고 실온으로 냉각되도록 하였다. 프탈이미드(640)(4.13 g, 28.1 mmol)를 가한 후 무수 THF(100 mL)를 가하였다. 프탈이미드가 용해된 후, 플라스크를 빙수욕 속에 두고 20분 동안 냉각되도록 하였다. THF(25mL)중 3-플루오로페닐 마그네슘 브로마이드의 1M 용액을 가하여 침전물이 형성되도록 하였다. DMPU(5 mL)를 가하여 반응 혼합물을 다시 선명해지도록 하였다. 추가의 3-플루오로페닐 마그네슘 브로마이드(35 mL)를 10분에 걸쳐 가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3.5시간 동안 교반한 후, 1.0M pH 6.5 인산나트륨 완충액으로 킁칭시켰다. 수득되는 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 층을 분리하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척한 후, $MgSO_4$ 위에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 회백색 고체(7.4 g)를 수득하였다. 당해 물질을 CH_2Cl_2 /헥산속에서 연마하여 4.0g의 순수한 화합물 641을 수득하였다. MS (EI) m/z 관측치. M+H 244.0

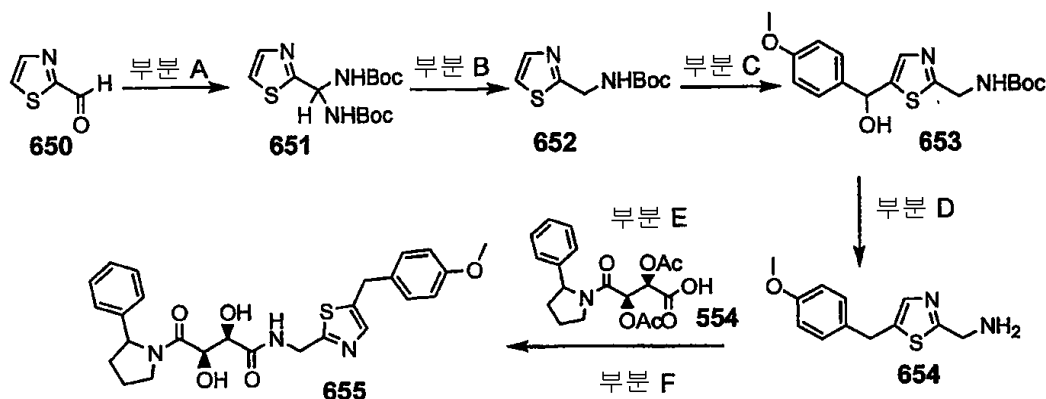
<1099> B 부분:

<1100> 슐렌크 플라스크를 N_2 유동하에 화염 건조시키고, 마개로 봉하고 실온으로 냉각되도록 하였다. $LiAlH_4$ (1.26 g, 33.2 mmol) 및 $AlCl_3$ (1.47 g, 11.0 mmol)를 플라스크에 가한 후 무수 THF를 가하였다. 당해 플라스크를 빙수욕에 바로 두고 교반하여 냉각되도록 하였다. 화합물 641을 플라스크에 한번에 가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하면 이 동안에 15℃로 가온되었다. 반응물을 0℃로 재냉각시키고 물(3 mL)를 가하였다. 수성 3.0N 수산화나트륨(6 mL)에 이어 물(9 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 세정시킨 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 수득되는 여액을 농축 건조시켜 녹색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 40% 내지 50% EtOAc/헥산구배에 이어, 98% EtOAc/2% Et_3N 을 사용하는 섬광 sgc를 통해 부분 정제하였다. 불순한 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하여 청색 오일을 수득하였다. 당해 물질을 CH_2Cl_2 (6 mL) 속에 용해하였다. TFA (4 mL) 및 트리에틸실란(2 mL)을 가하고 반응 혼합물을 교반(ON)하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 녹색 오일을 수득하였다. 당해 물질을 2:1 헥산:EtOAc에 이어, 98% EtOAc/2% Et_3N 를 이동 상으로 사용하는 섬광 sgc를 통해 정제하였다. 화합물 642를 황색 오일로서 분리하였다(0.56 g). MS (EI) m/z 관측치 M+H 214.2.

<1101> C 부분:

<1102> 화합물 642 (0.56 g, 2.6 mmol)를 CH_2Cl_2 (8 mL) 속에 용해하였다. 트리에틸 아민(1 mL)에 이어 (+)-디아세틸-(L)-타르타르산 무수물(0.65 g, 3.00 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고 2% 내지 5% MeOH/ CH_2Cl_2 이동상을 사용하는 sgc를 통해 정제하면서 1% 아세트산을 이에 가하였다. 용매를 증발시킨 후 아세트산을 헵탄과 함께 공비 제거하여, 화합물 643을 백색 고체(0.33 g)로서 수득하였다. MS (EI) m/z 관측치 M+H 430.1

<1108> 실시예 15:



<1109>

<1110> A 부분:

<1111> 화합물 650(8.36 g, 73.9 mmol) 및 3급-부틸 카바메이트(25.96 g, 222 mmol)를 아세트ونی트릴(300 mL) 속에 용해하고 트리플루오로아세트산을 가하였다. 반응물을 실온에서 N₂하에 밤새 교반한 후, 농축시켰다. 수득되는 혼합물을 EtOAc 속에 용해하고 물로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고 농축 건조시켰다. 조 생성물을, 1:3 EtOAc:헥산을 이동 상으로서 사용하는 섬광 sgc로 건조시켜 30.27 g의 생성물 651을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 6.38-6.30 (m, 1 H), 1.51 (s, 18H) MS (EI) m/z 관측치 M+H 330.1

<1112>

B 부분:

<1113> 화합물 651(30.27 g, 91.89 mmol)을 2-프로판올(1500 mL) 속에 용해하고 수소화붕소산나트륨(17.0 g, 46 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시킨 후 로토랩 상에서 농축시켰다. 수득되는 물질을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시키고 조 생성물을, 1:2 EtOAc:헥산을 이동 상으로서 사용하는 섬광 sgc를 통해 정제하여 11.58 g의 화합물 652를 수득하였다. 수율 = 하나 및 2개의 단계에 걸쳐 73%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 4.69 (s, 2H), 1.53 (s, 9H); MS (EI) MS (EI) m/z 관측치 M+H 215.0

<1114>

C 부분:

<1115> 화합물 652(0.30 g, 1.40 mmol)을 5 mL의 무수 THF(5 mL) 속에 용해하였다. 플라스크를 마개로 봉하고, N₂ 블랭킷하에 두고, 무수 얼음/2-프로판올 욕속에서 냉각시켰다. LDA(1.71 mL, 1.8 M)의 용액을 주사기를 통해 가하고 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 5 mL의 무수 THF중 4-메톡시 벤즈알데하이드(0.21 g, 1.54 mmol)의 용액을 주사기를 통해 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 빙욕을 제거하고 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물을 가하고 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 층을 분리하였다. 유기 층을 물로 세척하고 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 조 생성물을 1:1 EtOAc:헥산을 사용하는 섬광 sgc를 통해 정제하여 0.28g의 화합물 653을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (s, 1 H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.89-6.94 (m, 2H), 6.02 (s, 1 H), 5.38 (광범위한 s, 1 H), 4.55 (s, 2H), 3.86 (s, 3H) 3.28 (s, 1 H), 1.49 (s, 9H).

<1116>

D 부분:

<1117> 화합물 653(0.28 g, 0.80 mmol)을 트리에틸실란(2 mL) 및 TFA (0.6 mL) 속에 용해하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시킨 후 실온으로 냉각시키고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 메탄올을 가하고 반응 혼합물을 농축시켰다. 수산화리튬(10 mL, 1.0 M 수성) 및 디옥산(10 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 후 부분 농축시켰다. EtOAc를 가하고 층을 분리하였다. 유기 층을 물로 세척하고 및 Na₂SO₄로 건조시켰다. 반응 혼합물을 농축시켜 0.23 g의 화합물 654를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44

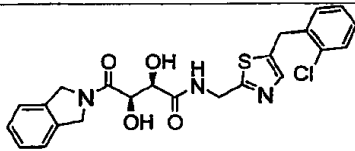
(s, 1 H), 7.19 (d, J=9 Hz, 2 H), 6.89 (d, J=9 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.77 (광범위한 s, 2H).

<1118> E 부분 및 F 부분:

<1119> 화합물 654를 실시예 2에 기술된 과정을 사용하여 화합물 655로 전환시켰다. 화합물 655에 대한 데이터: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.26 (m, 5H), 7.22-7.14 (M, 4H), 6.89-6.81 (m, 2H), 5.50-5.17 (m, 1 H), 4.98-4.54 (m, 4H), 4.53-4.31 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.47-2.27 (m, 1 H), 2.12- 1.75 (m, 1 H). MS (EI) m/z 관측치 M+H 496.1.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
656A		485.1	486.3
656B		465.2	466.1
657		467.2	468.1
658		467.2	468.1
659		495.2	496.1
660		499.1	500.1
661		471.1	472.1
662		471.1	472.1
663		499.1	500.1

<1120>

664		471.1	472.1
------------	---	--------------	--------------

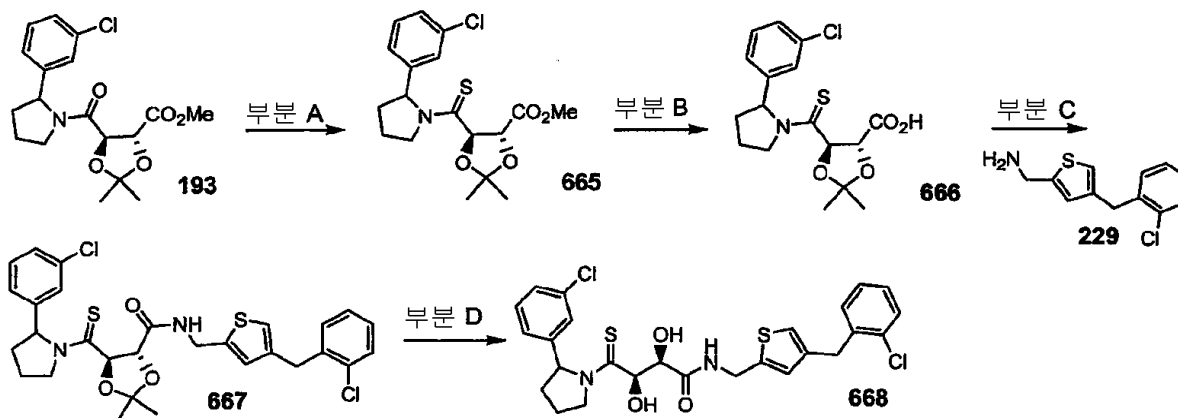
<1121>

<1122>

실시예 16: 티오아미드

<1123>

실시예 16A:



<1124>

<1125>

A 부분:

<1126>

THF(5 mL)중 화합물 193 (200 mg, 0.54 mmol)의 용액에 라웨슨 시약(203 mg, 0.5 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 아르곤하에 실온에서 밤새 교반하고, EtOAc로 희석시켰다. 유기 층을 포화된 NaHCO_3 , 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔(EtOAc/헥산, 20:80)위에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 665를 수득하였다. 일반식 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 383.1, 관측된 LCMS m/z 384.1 (M+H).

<1127>

B 부분:

<1128>

MeOH (5 mL)중 화합물 665에 분말 K_2CO_3 (50 mg)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 물속에 용해하고 1N HCl로 산성화하였다. 이를 EtOAc로 추출하하고, 합한 유기 층을 1N HCl, 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 666을 오일로서 수득하였다(45 mg). 일반식 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 369.1, 관측된 LCMS m/z 370.1 (M+H).

<1129>

D 부분:

<1130>

DMF(0.5 mL)중 화합물 666 (10 mg, 0.027 mmol)에 화합물 229(11 mg, 0.041 mmol) 및 HATU(20.5 mg, 0.054 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 유기 층을 1N HCl, 포화된 NaHCO_3 , 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 667을 오일로서 수득하였다. 일반식 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 에 대해 계산된 질량: 588.1, 관측된 LCMS m/z 589.1 (M+H).

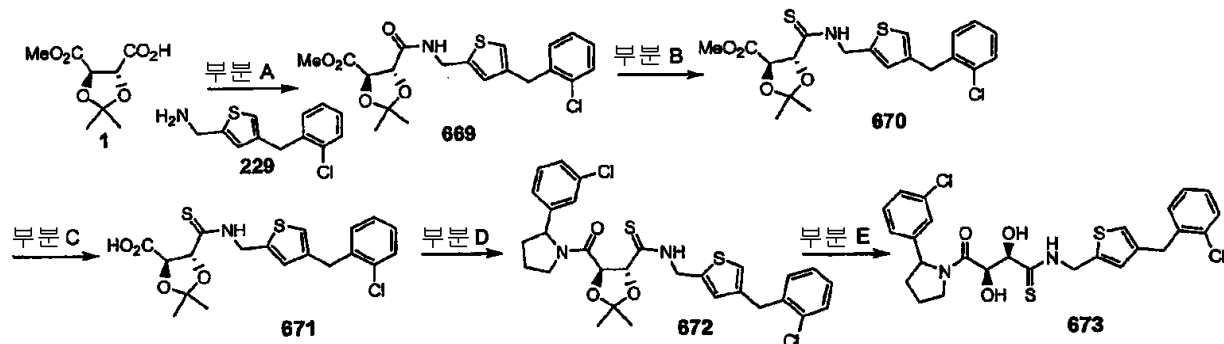
<1131>

E 부분:

<1132>

화합물 667을 0.5 mL의 TFA/ H_2O (80:20) 속에 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 ACN/ H_2O (50:50)로 원청시키고 진공하에 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 668을 백색 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 6.97분(UV_{254 nm}, 10분), 일반식 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 에 대해 계산된 질량: 548.1, 관측된 LCMS m/z 549.1 (M+H).

<1133> 실시예 16B:



<1134>

<1135> A 부분:

<1136> DMF(2 mL)중 화합물 1 (204 mg, 1mmol)에 화합물 229(320 mmol, 1.2 mmol) 및 HATU(570 mg, 1.5 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 유기 층을 1N HCl, 포화된 NaHCO_3 , 및 염수로 세척하였다. 이를 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 669를 담황색 오일로서 수득하였다(280 mg, 66%).

<1137> B 부분:

<1138> THF(5 mL)중 화합물 669 (280 mg, 0.54 mmol)의 용액에 라웨슨 시약(202 mg, 0.5 mmol)을 부분적으로 가하였다. 반응 혼합물을 아르곤하에 실온에서 밤새 교반하고 EtOAc로 희석시켰다. 유기 층을 포화된 NaHCO_3 , 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키며 농축시켰다. 실리카 겔(EtOAc/헥산, 20:80) 위에서 컬럼 크로마토그래피하여 화합물 670을 수득하였다. 일반식 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 439.1, 관측된 LCMS m/z 440.1 (M+H).

<1139> C 부분:

<1140> MeOH (5 mL)중 화합물 670에 분말 K_2CO_3 (50 mg)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 물속에 용해하고 1N HCl로 산성화하였다. 이를 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 1N HCl, 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 671을 오일로서 수득하였다(80 mg). 일반식 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 425.1, 관측된 LCMS m/z 426.1 (M+H).

<1141> D 부분:

<1142> DMF(0.5 mL)중 화합물 671 (10 mg, 0.027 mmol)에 라세미체 2-(3-클로로페닐)피롤리딘(6.5 mg, 0.035 mmol) 및 HATU (17.5 mg, 0.046 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 유기 층을 1N HCl, 포화된 NaHCO_3 , 및 염수로 세척하였다. 이를 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 672을 오일로서 수득하였다. 일반식 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 에 대해 계산된 질량: 588.1, 관측된 LCMS m/z 589.1 (M+H).

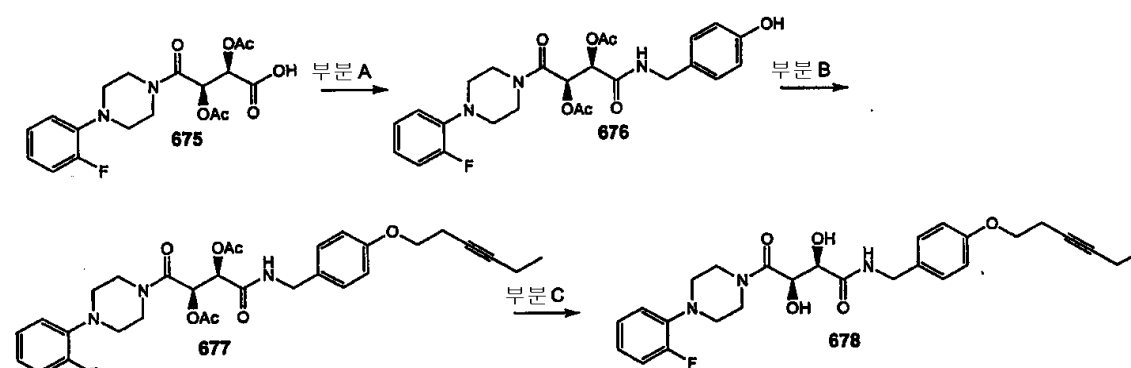
<1143> E 부분:

<1144> 화합물 672을 0.5 mL의 TFA/ H_2O (80:20)에 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 ACN/ H_2O (50:50)으로 퀀칭시키고 진공하에 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 673을 백색 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 7.04분(UV₂₅₄ nm, 10분), 일반식 $\text{O}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 에 대해 계산된 질량: 548.1, 관측된 LCMS m/z 549.1 (M+H).

<1145> 다음 화합물들을 위에서 기술한 방법으로 제조하였다. 벨레우 시약(Belleau's reagent)을 라웨슨 시약에 대해 치환하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
673		434.2	435.2
674		434.2	435.1

실시예 17



화합물 675를 실시예 4A, C 부분에 기술된 바와 같이 제조하였다.

A 부분:

DMF(20 mL)중 화합물 675 (1.34 g, 3.38 mmol)에 4-하이드록시벤질아민(0.5 g, 4.06 mmol), DIEA (0.71 mL, 4.06 mmol) 및 HATU (1.54 g, 4.06 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 80% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 676을 수득하였다(1.41 g, 83%). HPLC-MS t_R = 1.56분(UV₂₅₄ nm); 일반식 C₂₅H₂₈FN₃O₇에 대해 계산된 질량: 501.2, 관측된 LCMS m/z 502.1 (M+H).

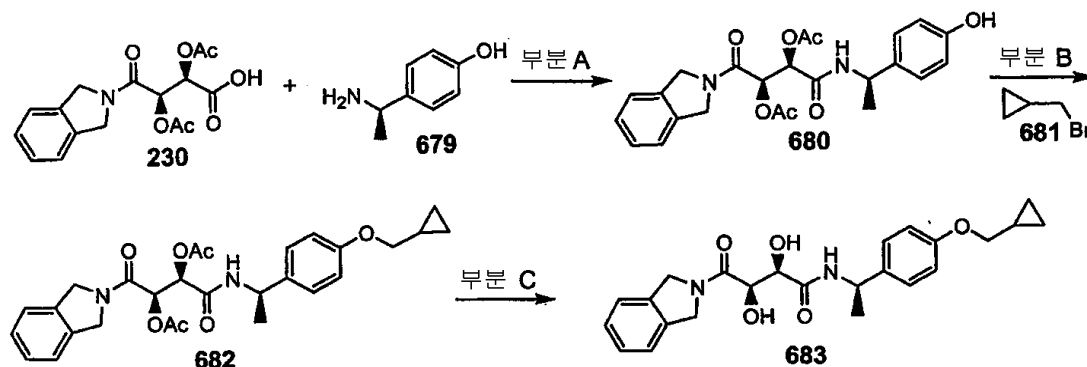
B 부분:

0℃에서 THF (0.5 mL)중 화합물 676 (50 mg, 0.1 mmol), 트리페닐포스핀(79 mg, 0.3 mmol), 3-헥신-1-올(33 μL, 0.3 mmol)에 DEAD (47 μL, 0.3 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 20% EtOAc/헥산 내지 100% EtOAc)로 정제하여 화합물 677을 수득하였다(9 mg, 15%). HPLC-MS t_R = 2.09분(UV₂₅₄ nm); 일반식 C₃₁H₃₆FN₃O₇에 대해 계산된 질량: 581.3, 관측된 LCMS m/z 582.2 (M+H).

C 부분:

메탄올(0.5 mL)중 화합물 677 (9 mg, 0.02 mmol)에 무수 하이드라진(2 μL, 0.04 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 물질을 동결건조시켜 화합물 678을 백색 분말로서 수득하였다(2 mg). HPLC-MS t_R = 1.89분(UV₂₅₄ nm); 일반식 C₂₇H₃₂FN₃O₅에 대해 계산된 질량: 497.2, 관측된 LCMS m/z 498.2 (M+H).

<1156> 실시예 17B:



<1157>

<1158> A 부분:

<1159> 화합물 680을 화합물 230 및 화합물 679로부터 실시예 17 A, A 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS $t_R = 1.37$ 분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{24}H_{25}N_2O_7$ 에 대해 계산된 질량: 454.2, 관측된 LCMS m/z 455.2 (M+H).

<1160> B 부분:

<1161> DMF (2 mL)중 화합물 680 (49 mg, 0.11 mmol), 681 (14 μ L, 0.14 mmol) 및 탄산세슘(46 mg, 0.14 mmol)을 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 682(33 mg)를 수득하였다. 당해 물질을 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS $t_R = 1.91$ 분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{28}H_{32}N_2O_7$ 에 대해 계산된 질량: 508.2, 관측된 LCMS m/z 509.2 (M+H).

<1162> C 부분:

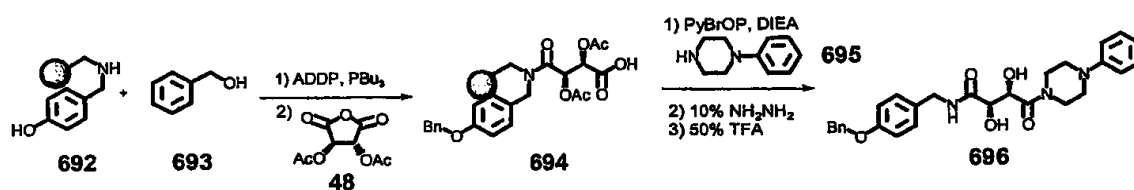
<1163> 메탄올(2 mL)중 화합물 682 (33 mg, 0.06 mmol)에 메탄올(2 mL)중 7.0 M 암모니아를 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고 농축시켰다. 역상 제조-HPLC로 정제하여 화합물 683 (8 mg)을 수득하였다. HPLC-MS $t_R = 4.28$ 분($UV_{254\text{ nm}}$, 10 분); 일반식 $C_{24}H_{28}N_2O_5$ 에 대해 계산된 질량: 424.2, 관측된 LCMS m/z 425.2 (M+H).

<1164> 다음 화합물들을 실시예 17A 및 실시예 17B에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	관측된 질량
684		426.2	427.1
685		426.2	427.1
686		424.2	425.2
687		539.3	540.3
688		588.2	589
689		492.2	493
690		524.1	525
691		588.2	589

<1165>

<1166> 실시예 17C:

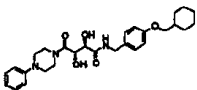
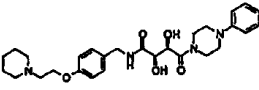
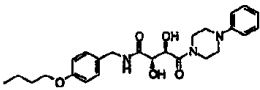
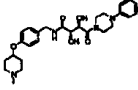
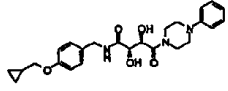
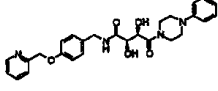
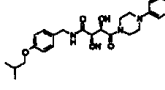
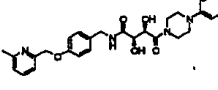
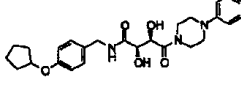
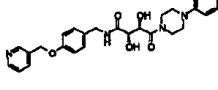
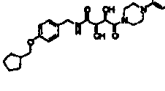
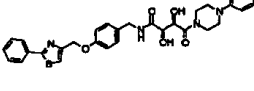
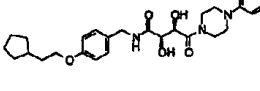
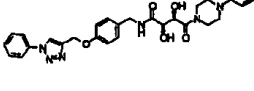
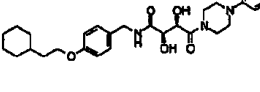
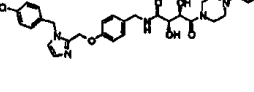
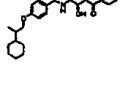
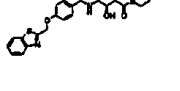


<1167>

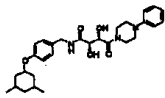
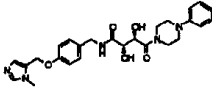
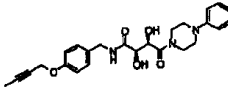
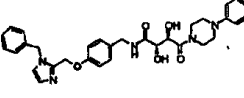
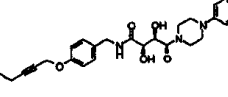
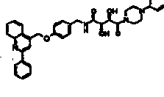
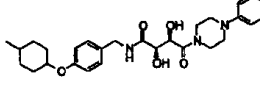
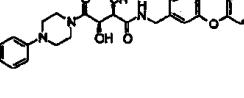
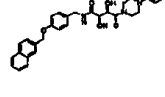
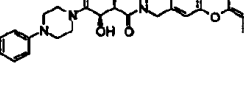
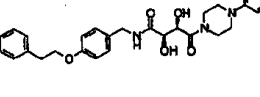
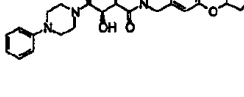
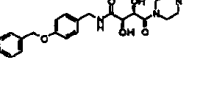
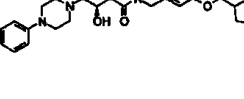
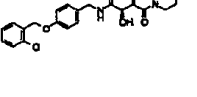
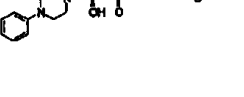
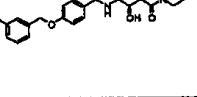
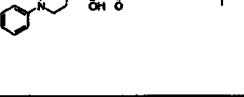
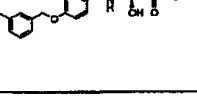
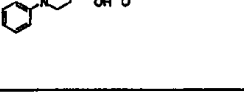
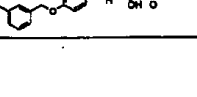
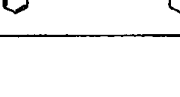
- <1168> 단계 A1:
- <1169> 40 ml의 DCE중 예비-팽윤시킨 MB-CHO 수지(5.0 g, 1.0 mmol/g)에 4-하이드록시벤질아민(1.5 당량) 및 트리야세톡시보로하이드라이드(2 당량)를 가하고 혼합물을 밤새 교반한 후 용액을 배수하고 수지를 MeOH, DCM 및 THF로 5 주기로 세척하고 진공하에 밤새 건조시킨 수지 화합물 692를 수득하였다.
- <1170> 단계 A2:
- <1171> 무수 THF중 예비-팽윤시킨 수지 화합물 692 (150 mg, 1 mmol/g)에 1.5 ml의 THF중 벤질 알코올(5 당량) 및 PPh₃ (7 당량) 및 0.5 ml의 DCM중 ADDP (5 당량)을 가하였다. 반응물을 실온에서 1주동안 교반하였다. 반응 용액을 배수하고 수지를 5주기의 MeOH, DCM 및 THF로 세척하고 진공하에 건조시킨 후 이를 NMP 속에서 팽윤시킨 후 화합물 48의 1.5 ml의 1M NMP 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 후 용액을 배수시키고 수지를 5 주기의 MeOH, DCM 및 THF로 세척하고 진공하에 건조시켜 수지 694를 수득하였다.
- <1172> 단계 B:
- <1173> 수지 694를 DCM 속에 예비-팽윤시킨 후, 1-페닐피페라진하이드로클로라이드 염 (695)(6 당량)을 가한 후 3 ml의 DCM중 PyBrop(3 당량) 및 DIEA (9 당량)을 가하였다. 반응 용액을 밤새 교반한 후 이를 배수하고 수지를 5 주기의 MeOH, DCM 및 THF로 세척한 후 이를 메탄올중 10% 하이드라진으로 2시간 동안 처리하였다. 이후에, 수지를 추가로 5 주기의 MeOH, DCM 및 THF로 세척한 후 DCM중 50%의 TFA를 사용하여 분해하였다. 분해 용액을 증발시키고 잔사를 RP-HPLC 시스템으로 정제하여 5 mg의 목적 생성물 696을 수득하였다.

<1174>

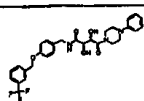
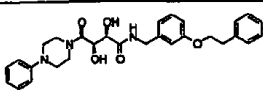
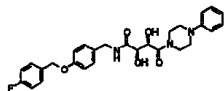
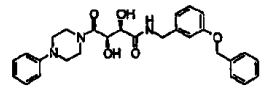
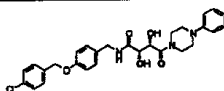
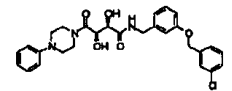
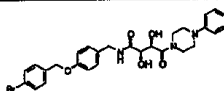
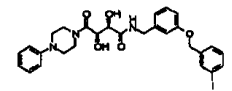
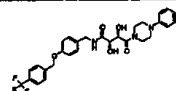
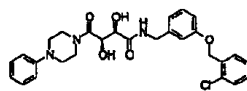
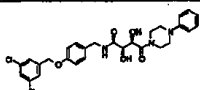
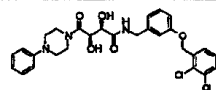
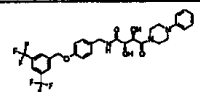
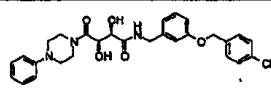
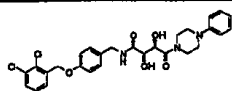
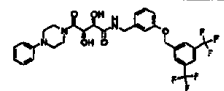
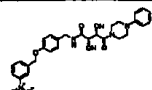
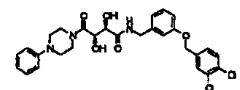
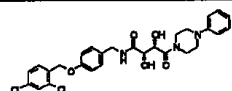
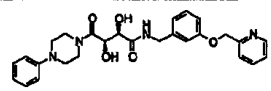
다음 화합물들을 유사한 방법을 사용하여 생성시켰다.

화합물 #	구조식	관찰된 MS	화합물 #	구조식	관찰된 MS
697		496	698		511
699		456	700		497
701		454	702		491
703		456	704		505
705		468	706		491
707		482	708		573
709		496	710		557
711		510	712		604
713		524	714		547

<1175>

715		510	716		494
717		452	718		570
719		466	720		617
721		496	722		476
723		540	724		490
725		504	726		468
696		490	728		482
729		524	730		496
731		508	732		524
733		524	734		452
735		616	736		496

<1176>

737		558	738		504
739		508	740		490
741		524	742		524
743		569	744		616
745		558	746		524
747		558	748		558
749		626	750		524
751		558	752		626
753		535	754		558
755		558	756		491

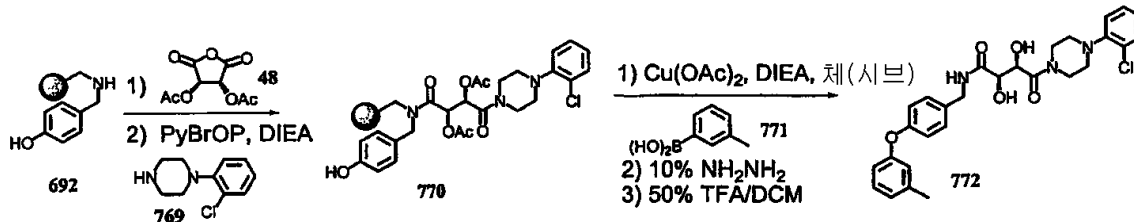
<1177>

757		535	758		491
759		558	760		505
761		468	762		573
763		513	764		494
765		454			

<1178>

<1179>

실시예 17D:



<1180>

<1181>

단계 A.

<1182>

NMP속에 예비평운시킨 수지 692 (2.6g, 1mmol/g)에 화합물 48 (5 당량)을 가하고 혼합물을 48시간 동안 교반한 후, 당해 용액을 배수하고 수지를 5 주기의 MeOH, DCM 및 THF로 세척하고 진공하에 건조시켰다. 이후에, 수지를 무수 DCM (25 ml)속에 평운시킨 후 화합물 769 (6 당량, HCl 염) 및 DIEA (9 당량)을 가한 후 PyBrop를 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후 당해 용액을 배수시키고 수지를 5 주기의 MeOH, DCM 및 THF로 세척하고 진공하에 건조시켜 수지 770을 수득하였다(0.9 mmol/g 로당).

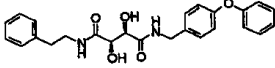
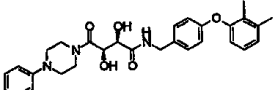
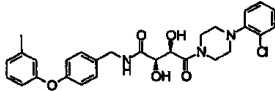
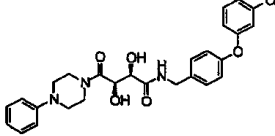
<1183>

단계 B.

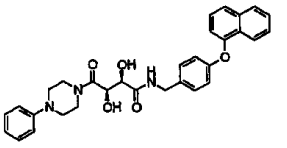
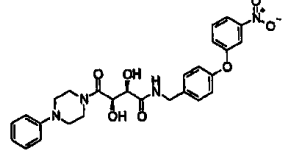
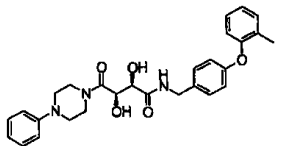
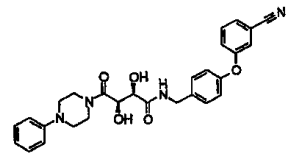
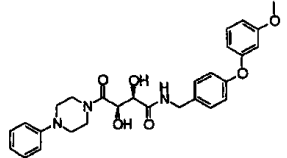
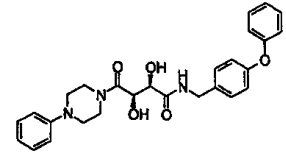
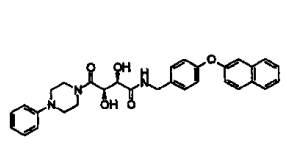
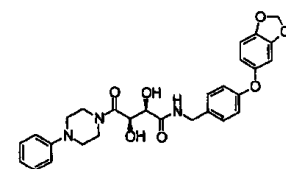
<1184>

무수 DCM중 예비-평운시킨 수지 770 (0.095 g, 0.9 mmol/g)에 2 ml의 무수 DCM중 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (3 당량), 화합물 771 (5 당량), 4 A 분자체(5 마이크론 입자 크기, 100 mg) 및 DIEA (7 당량)을 가하였다. 반응물을 48시간 동안 교반한 후 혼합물을 배수시키고 수지를 5 주기의 H_2O , MeOH, DCM 및 THF로 세척한 후 이를 메탄올중 10% 하이드라진으로 2시간 동안 처리하였다. 이후에, 수지를 5 주기의 MeOH, DCM 및 THF로 추가로 세척한 후 DCM중 50%의 TFA를 사용하여 분해하였다. 분해 용액을 증발시키고 잔사를 RP-HPLC 시스템으로 정제하여 5 mg의 목적 생성물 772를 수득하였다.

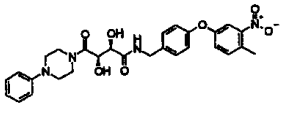
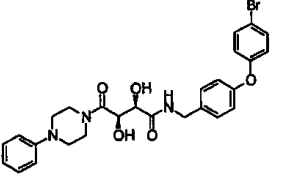
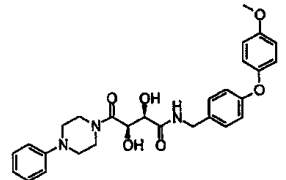
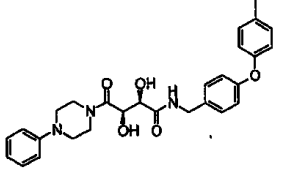
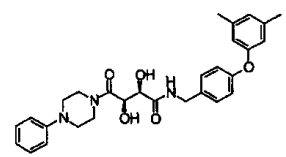
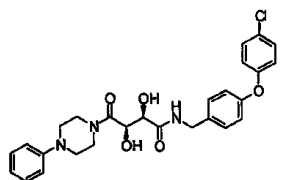
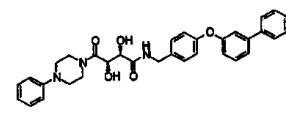
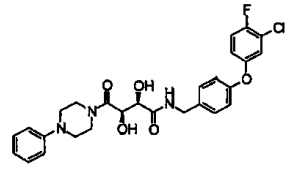
<1185> 다음 화합물들을 유사한 방식으로 합성하였다.

화합물 #	구조식	관찰된 질량	화합물 #	구조식	관찰된 질량
773		435	774		504
772		524	776		510

<1186>

777		526	778		521
779		490	780		501
781		506	782		476
783		526	784		520

<1187>

785		535	786		555
787		506	788		490
789		504	790		510
791		552	792		528

<1188>

793		544	794		490
795		494	796		526

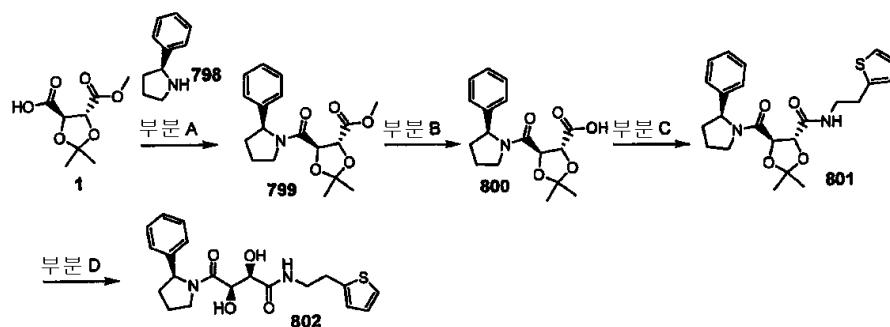
<1189>

<1190>

<1191>

실시예 18

실시예 18A:



<1192>

<1193>

A 부분:

<1194>

실시예 1, A 부분에 기술된 과정에 따라, 화합물 1(163 mg, 0.8 mmol), 2S-페닐-피롤리딘(798)(참조: Burgess, L.E.; Meyers, A.I.; J. Org. Chem. 1991, 56, 2294)(147 mg, 0.8 mmol), DIEA (560 μ L, 3.2 mmol) 및 HATU (304 mg, 0.8 mmol)를 DMF(2mL) 속에서 함께 혼합하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 5% 내지 20% EtOAc/DC M)로 정제하여 화합물 799를 오일로서 수득하였다(115 mg, 43%). HPLC-MS t_R = 1.82분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ 에 대해 계산된 질량: 333.2, 관측된 LCMS m/z 334.1 (M+H).

<1195>

B 부분:

<1196>

실시예 1, B 부분에 기술된 과정에 따라, A 부분으로부터의 물질을 비누화하였다. 화합물 800: HPLC-MS t_R = 1.54분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ 에 대해 계산된 질량: 319.1, 관측된 LCMS m/z 320.2 (M+H).

<1197>

C 부분:

<1198>

화합물 800, 2-티오펜에틸아민(6 μ L, 0.05 mmol), DIEA (18 μ L, 0.103 mmol) 및 HATU (19 mg, 0.05 mmol)를 실시예 1, A 부분에 기술된 과정에 따라 함께 혼합하였다. 화합물 801: HPLC-MS t_R = 2.01분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 428.2, 관측된 LCMS m/z 429.2 (M+H).

<1199>

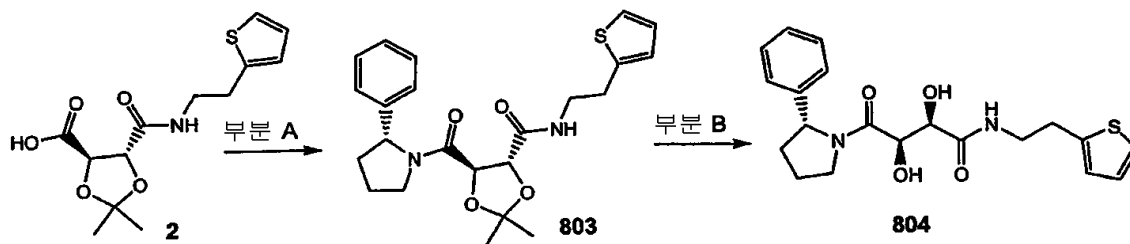
D 부분:

<1200>

화합물 801을 90:10의 TFA:물(2 mL) 속에 용해하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1:1 아세트니트릴:

물(4 mL)로 원침시키고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 802를 백색 분말로서 수득하였다(9 mg, 50%, 2개의 단계). HPLC-MS $t_R = 1.54$ 분(UV₂₅₄ nm); 일반식 $C_{20}H_{24}N_2O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 388.2, 관측된 LCMS m/z 389.2 (M+H).

실시예 18B:



A 부분:

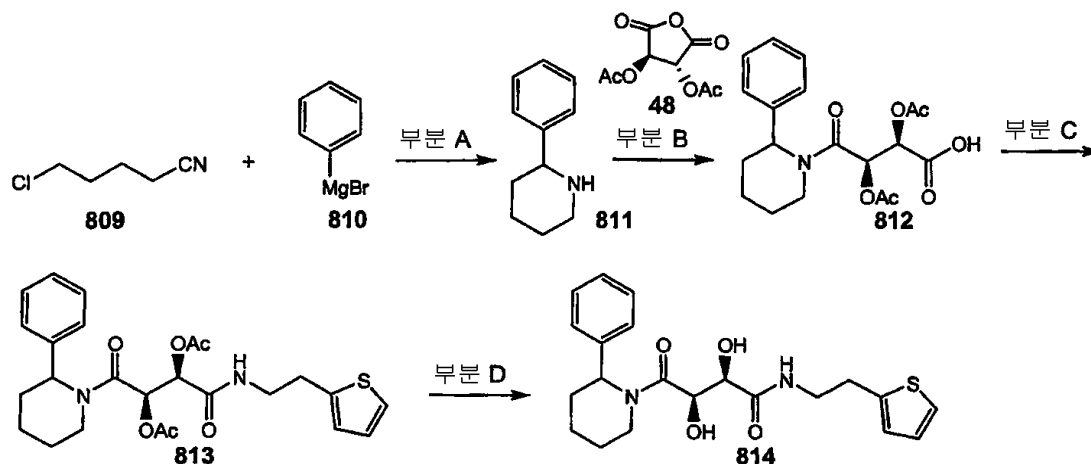
화합물 2 (42 mg, 0.14 mmol), 2-페닐 피롤리딘(22 mg, 0.15 mmol), DIEA (63 μ L, 0.36 mmol) 및 HATU (61 mg, 0.16 mmol)를 실시예 1, A 부분에 기술된 과정에 따라 함께 혼합하였다. 목적한 이성체를 역상 제조-LC로 분리하여 화합물 803을 백색 고체로서 수득하였다. HPLC-MS $t_R = 1.96$ 분(UV₂₅₄ nm); 일반식 $C_{23}H_{28}N_2O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 428.2, 관측된 LCMS m/z 429.1 (M+H).

B 부분:

화합물 803을 실시예 1, D 부분에 기술된 과정을 사용하여 탈보호시켜 화합물 804를 백색 분말로서 수득하였다 (5 mg, 19% 2개의 단계). HPLC-MS $t_R = 1.50$ 분(UV₂₅₄ nm); 일반식 $C_{20}H_{24}N_2O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 388.2, 관측된 LCMS m/z 389.2 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
805		406.1	407.2
806		406.1	407.2
807		456.1	457.1
808		478.2	479.2

<1208> 실시예 19:



<1209>

<1210> A 부분: 2-페닐 피페리딘

<1211> 아르곤하에 0 °C에서 톨루엔(50 mL)중 5-클로로발레로니트릴(809) (1.23 mL, 11 mmol) 및 트리메틸실릴클로라이드(4.32 mL, 34 mmol)에 페닐마그네슘 브로마이드(810)(디에틸 에테르중 3M, 3.67 mL, 11 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올(50 mL)을 가하였다. 수소화붕소산나트륨 (1.04 g, 27.5 mmol)을 적가하였다. 격렬한 버블링이 정지된 후, 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 50% 수산화나트륨(5 mL)을 당해 혼합물에 가하고 이를 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 침전물을 제거하고 고체를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 진공속에서 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 속에 용해하였다. 수성 층의 pH는 9이었다. 층을 분리하고 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 20% 에틸 아세테이트/헥산 내지 20% 에틸 아세테이트 헥산 + 2% 트리에틸아민)으로 정제하여 화합물 811을 극성 황색 오일로서 수득하였다(927 mg, 52%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.4 - 7.3 (m, 4H), 7.24 (m, 1 H), 3.60 (dd, 1 H, J = 2.4, 10.4 Hz), 3.21 (m, 1 H), 2.81 (dt, 1 H, J = 3.2, 10.8 Hz), 1.90 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H), 1.56 (m, 3H); HPLC-MS t_R = 0.73분(MS); 일반식 C₁₁H₁₅N에 대해 계산된 질량: 161.1, 관측된 LCMS m/z 162.1 (M+H).

<1212> B 부분:

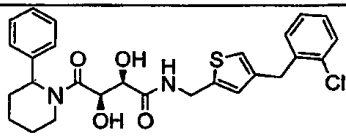
<1213> DCM(3 mL)중 화합물 48 (108 mg, 0.5 mmol)에 화합물 811(80 mg, 0.5 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 후 이를 1.0N HCl에 붓고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고, 농축하며 동결-건조시켜 화합물 812를 백색 고체로서 수득하였다(119 mg, 63%). 일반식 C₁₉H₂₃NO₇에 대해 계산된 질량: 377.2, 관측된 LCMS m/z 378.1 (M+H).

<1214> C 부분:

<1215> 실시예 1, A 부분에 기술된 바와 같이 화합물 812(19 mg, 0.05 mmol)을 사용하여 제조함으로써 발포체 813 (24 mg, 100%)을 수득하였다. 일반식 C₉H₂₃NO₇에 대해 계산된 질량: 486.2, 관측된 LCMS m/z 487.1 (M+H).

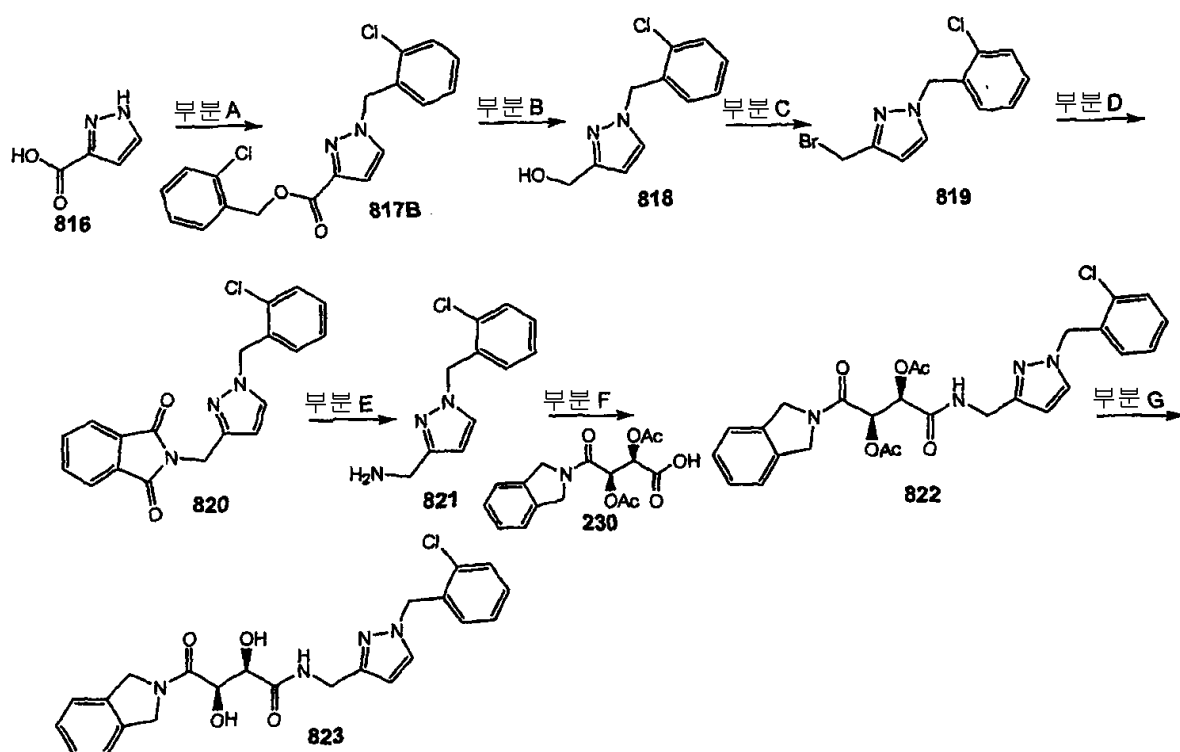
<1216> D 부분:

<1217> 화합물 813 (24 mg, 0.05 mmol)를 실시예 2A, B 부분에 기술된 과정을 사용하여 탈보호시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 814를 백색 분말로서 수득하였다(9 mg, 45%). HPLC-MS t_R = 4.38 및 4.42분(UV₂₅₄ NM, 10분); 일반식 C₂₁H₂₆N₂O₄S에 대해 계산된 질량: 402.2, 관측된 LCMS m/z 403.1 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
815		512.2	513.1

실시예 20:

실시예 20A:



A 부분:

DMF (10 mL)중 1H-피라졸-3-카복실산(816) (274 mg, 2.44 mmol)에 2-클로로벤질 브로마이드(698 μ L, 5.38 mmol) 및 탄산세슘(1.67 g, 5.12 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과로 제거하고 여액을 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20% 내지 30% EtOAc/Hex)로 정제하여 레지오이성체를 분리함으로써 화합물 817A를 오일(136 mg, 15%)로서 및 화합물 817B를 백색 고체(685 mg, 78%)로서 수득하였다.

1-(2-클로로-벤질)-1H-피라졸-5-카복실산 2-클로로-벤질 에스테르(817A): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.37 (m, 3H), 7.31 - 7.11 (m, 4H), 7.02 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.53 (dd, 1 H, J = 2.0, 7.6 Hz), 5.91 (s, 2H), 5.39 (s, 2H). HPLC-MS t_R = 2.40분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량: 360.0, 관측된 LCMS m/z 361.0 (M+H).

1-(2-클로로-벤질)-1H-피라졸-3-카복실산 2-클로로-벤질 에스테르(817B): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (m, 1 H), 7.44 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 7.40 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.08 (dd, 1 H, J = 1.6, 7.6 Hz), 6.87 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 5.54 (s, 2H), 5.51 (s, 2H); HPLC-MS t_R = 2.22분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량: 360.0, 관측된 LCMS m/z 361.0 (M+H).

<1226> B 부분:

<1227> THF(10 mL)중 화합물 817B (685 mg, 1.90 mmol)에 1.0 M LiAlH₄ (1.14 mL, 1.14 mmol)를 병냉하면서 가하였다. 반응 혼합물을 1시간동안 교반하였다. 반응물을 물(1 mL), 3M NaOH (1 mL) 및 물(3 mL)로 킁칭시켰다. 유기층을 경사분리하고 침전물을 EtOAc로 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 1:1 DCM:EtOAc)로 정제하여 화합물 818을 오일로서 수득하였다(350 mg, 83%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 2.4, 8.0 Hz), 7.25 (m, 2H), 7.02 (dd, 1 H, J = 1.6, 7.2 Hz), 6.30 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 5.43 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.5 (bs, 1 H, OH); HPLC-MS t_R = 1.29분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₁H₁₁ClN₂O에 대해 계산된 질량: 222.1, 관측된 LCMS m/z 223.1 (M+H).

<1228> C 부분:

<1229> 톨루엔(5 mL)중 화합물 818 (350 mg, 1.57 mmol)에 삼브롬화인(163 μL, 1.73 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 예비-가열된 오일 욕속에서 15분 동안 가열하여 환류시켰다. 당해 혼합물을 냉각시키고 빙상에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 819를 백색 고체로서 수득하였다 (414 mg, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.00 (dd, 1 H, J = 2.0, 7.2 Hz), 6.36 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 5.41 (s, 2H), 4.53 (s, 2H); HPLC-MS t_R = 1.96분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₁H₁₀BrClN₂O에 대해 계산된 질량: 284.0, 관측된 LCMS m/z 285.1 (M+H).

<1230> D 부분:

<1231> DMF (5 mL)중 화합물 819 (412 mg, 1.44 mmol)에 프탈이미드(255 mg, 1.73 mmol) 및 탄산세슘(515 mg, 1.58 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과로 제거하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc 및 물속에 용해하였다. 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 5% EtOAc/DCM)으로 정제하여 화합물 820을 고체로서 수득하였다 (418 mg, 82%). HPLC-MS t_R = 1.96분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₉H₁₄ClN₃O₂에 대해 계산된 질량: 351.1, 관측된 LCMS m/z 352.2 (M+H).

<1232> E 부분:

<1233> 에탄올(20 mL)중 화합물 820(418 mg, 1.19 mmol)에 하이드라진 일수화물(231 μL, 4.75 mmol)을 가하고 반응물을 3시간 동안 가열하여 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고 50% EtOAc/헥산(40 mL)로 희석시켰다. 고체를 여과로 제거하고 50% EtOAc/헥산(30 mL)으로 완전히 세척하였다. 여액을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc 속에 용해하고 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 821을 반-고체로서 수득하였다(205 mg, 78%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (m, 1 H), 7.38 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.23 (m, 2H), 6.92 (dd, 1 H, J = 2.0, 7.2 Hz), 6.22 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 5.39 (s, 2H), 3.91 (s, 2H); HPLC-MS t_R = 0.91분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₁H₁₂ClN₃에 대해 계산된 질량: 221.07, 관측된 LCMS m/z 222.1 (M+H).

<1234> F 부분:

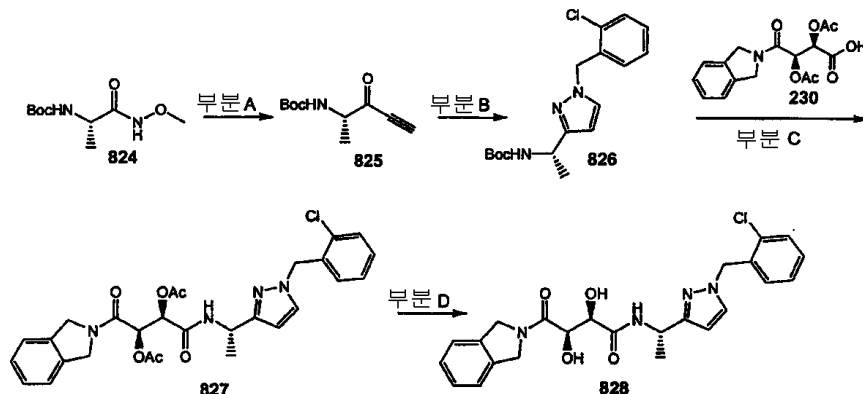
<1235> DMF (2 mL)중 화합물 821(49 mg, 0.22 mmol)에 화합물 230(67 mg, 0.2 mmol), DIEA (77 μL, 0.44 mmol) 및 HATU (84 mg, 0.22 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. DMF를 진공하에 제거하고 잔사를 EtOAc 속에 용해하였다. 유기층을 중탄산나트륨 용액, 0.1 N HCl, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 80% EtOAc/Hex)로 정제하여 화합물 822를 고체로서 수득하였다 (70 mg, 65%). HPLC-MS t_R = 1.80분(UV_{254 nm}); 일반식 C₂₇H₂₇ClN₄O₆에 대해 계산된 질량: 538.2, 관측된 LCMS m/z 539.2 (M+H).

<1236> G 부분:

<1237> MeOH (2 mL)중 화합물 822 (70 mg, 0.13 mmol) 및 탄산칼륨(90 mg, 0.65 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고 염수 용액에 부었다. 추가의 염을 가하고 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 823을 백색 고체로서 수

득하였다 (45 mg, 76%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (t, 1 H, J = 6.0 Hz), 7.70 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.46 (dd, 1 H, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.36 - 7.27 (m, 6H), 6.94 (dd, 1 H, J = 2.0, 7.6 Hz), 6.20 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 5.68 (d, 1 H, J = 6.8 Hz), 5.35 (s, 2H), 5.06 (d, 1 H, J = 14.4 Hz), 5.03 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 4.91 (d, 1 H, J = 14.4 Hz), 4.76 (d, 1 H, J = 15.6 Hz), 4.62 (dd, 1 H, J = 2.8, 7.6 Hz), 4.61 (d, 1 H, J = 14.8 Hz), 4.26 (m, 3H); HPLC-MS t_R = 1.55분(UV_{254 nm}); 일반식 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 454.1, 관측된 LCMS m/z 455.2 (M+H).

<1238> 실시예 20B: 피라졸 스페이서(pyrazole spacer)



<1239>

<1240>

A 부분:

<1241>

THF (15 mL)중 바인렙 아마이드(Weinreb amide) 824(문헌: De Luca, L.; Giacomelli, G.; Taddei, M. J. Org. Chem. 2001, 66, 2534의 방법을 사용하여 제조)(200 mg, 0.85 mmol)에 리튬(트리메틸실릴)아세틸리드(4.3 mL, 2.14 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간동안 교반한 후 EtOAc(50 mL)로 희석시켰다. 반응 혼합물을 0.1N HCl(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20% EtOAc/Hex)하여 화합물 825(91 mg, 54%)를 수득하였다.

<1242>

B 부분:

<1243>

메탄올(5 mL)중 화합물 825(71mg, 0.33mmol), (2-클로로-페닐)-하이드라진 디하이드로클로라이드(89mg, 0.39mmol) 및 탄산칼륨(200mg, 1.64mmol)의 혼합물을 환류하에 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 EtOAc (50 mL) 및 물(50 mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20% EtOAc/Hex)로 정제하여 화합물 826 (50 mg, 15%)를 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.10분(ELSD); 일반식 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량: 335.1, 관측된 LCMS m/z 336.2 (M+H).

<1244>

C 부분:

<1245>

화합물 826 (45 mg, 0.13 mmol)을 25% TFA/DCM (4 mL) 속에 용해하고 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 물질을 추가의 정제없이 사용하였다. 잔사를 DMF (5 mL) 속에 용해하고 화합물 230 (25 mg, 0.07 mmol), DIEA (300 μL , 1.68 mmol) 및 HATU (32 mg, 0.09 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. DMF를 진공하에 제거하고 잔사를 EtOAc 및 물속에 용해하였다. 유기 층을 분리하고 0.1 N NaOH, 0.1 N HCl 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 화합물 827을 추가의 정제없이 사용하였다.

<1246>

D 부분:

<1247>

화합물 827 (~25 mg, 0.05 mmol)을 메탄올(5 mL) 속에 용해하고 물(1mL)중 탄산칼륨(50 mg)상 용액을 가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 염수로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 828을 백색 분말로 수득하였다(15 mg, 65%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.70 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.47 (dd, 1 H, J = 1.6, 7.6 Hz), 7.35 - 7.26 (m, 6H), 6.89 (dd, 1H, J = 1.6, 7.2 Hz), 6.29 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.38 (s, 2H), 5.04 (d, 1 H, J = 15.2 Hz), 4.97 (n, 2H), 4.90 (d, 1 H, J = 14.0 Hz),

4.76 (d, 1 H, J = 16.4 Hz), 4.61 (m, 2H), 4.27 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 1.39 (d, 3H, J = 6.8 Hz); HPLC-MS t_R = 4.25분(UV₂₅₄ nm, 10 분); 일반식 C₂₄H₂₅ClN₄O₄에 대해 계산된 질량: 468.2, 관측된 LCMS m/z 469.1 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
829		462.2	463.1
830		488.2	489.2
831		420.2	421.1
832		398.2	399.1
833		511.2	512.2
834		511.2	512.2
835		530.2	531.1
836		480.2	481.1

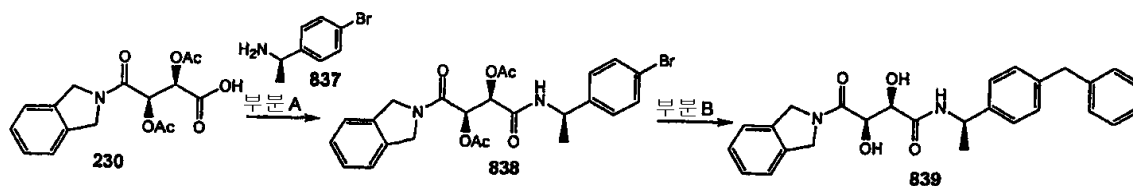
<1248>

<1249>

실시예 21 : α-메틸 벤질 아민

<1250>

실시예 21 A:



<1251>

<1252>

A 부분:

<1253>

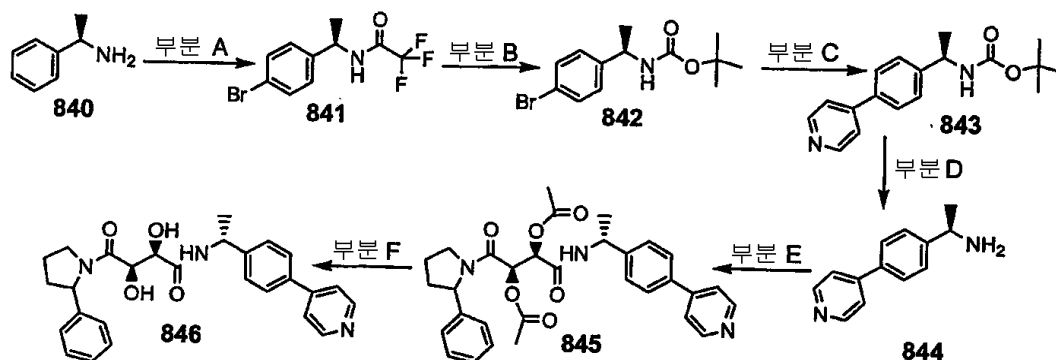
NMP (10 mL)중 1R-(4-브로모-페닐)-에틸아민(837) (0.18 mL, 1.25 mmol), 화합물 230 (349 mg, 1.0 mmol), DIEA (357 μL, 2.0 mmol) 및 HATU (456 mg, 1.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을

물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 중탄산나트륨 용액, 0.1 N HCl, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에 서 건조시키고 농축시켰다. 화합물 838: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.49 (dd, 2H, J = 2.0, 6.8 Hz), 7.37 - 7.25 (m, 6H), 5.56 (ABq, 2H, J = 6.8 Hz), 4.99 (d, 1 H, J = 13.2 Hz), 4.89 (m, 2H), 4.70 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 4.51 (d, 1 H, J = 16.4 Hz), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.32 (d, 3H, J = 7.2 Hz).

B 부분:

아르곤하에 디옥산(5 mL)중 화합물 838 (135 mg, 0.26 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (22 mg, 0.03 mmol), 인산칼륨(166 mg, 0.78 mmol)에 벤질-9-BBN (THF중 0.5 M, 1.3 mL, 0.65 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 60 $^\circ\text{C}$ 로 밤새 가 열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 당해 패드를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 메탄올(5 mL) 속에 용해하고 탄산칼륨(4 mg)를 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 여과하며 농축시켜 화합물 839을 고체로서 수득하였다(50 mg, 42%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.34 - 7.10 (m, 13H), 5.03 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 4.90 (m, 2H), 4.72 (d, 1 H, J = 16.8 Hz), 4.58 (m, 2H), 4.20 (d, 1 H, J = 3.2 Hz), 3.87 (s, 2H), 1.37 (d, 3H, J = 7.2 Hz); HPLC-MS t_R = 1.89분(UV $_{254\text{nm}}$); 일반식 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 444.2, 관측된 LCMS m/z 445.1 (M+H).

실시에 21B:



A 부분:

CH_2Cl_2 (300 mL) 및 트리플루오로아세트산 무수물(100 g, 0.476 mol)을 2리터들이 3구 플라스크에 가하였다. 당해 플라스크에 건조 튜브를 장착시키고 빙수 욕속에서 냉각시켰다. 100 mL의 CH_2Cl_2 속에 용해된 (R)- α -메틸 벤질아민(840) (53.72 g, 0.443 mol) 용액을 40분에 걸쳐 가하였다. 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙-수 욕으로 냉각시키고 메탄설폰산(110 mL, 1.69 mol)을 가하였다. 디브로모디메틸하이단토인(65 g, 0.227 mol)을 1시간 15분에 걸쳐 한번에 가하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 밤새 두고 60 mL의 1M NaHSO_3 및 500 mL의 얼음 및 물로부터 제조한 용액에 부었다. 층을 분리하고 수성 층을 100 mL의 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척한 후, MgSO_4 로 건조시켰다. 용매를 증발시켜 백색 고체를 수득하였다. 당해 물질을 Et_2O /헥산으로부터 재결정화시켜 화합물 841을 수득하였다. MS (EI) m/z M+H 관측치 297.16

B 부분:

화합물 841 (8.09 g, 27.3 mmol)을 40 mL의 디옥산, 10 mL의 메탄올, 및 40 mL의 1M 수성 LiOH에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 N_2 하에 교반하였다. Boc 무수물(7.45 g, 34.1 mmol) 및 EtOAc (25 mL)를 가하고 반응 혼합물을 N_2 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 시트르산, 물, 및 염수로 세척한 후, MgSO_4 로 건조시켰다. 용매를 증발시키고 5% 내지 10% EtOAc/헥산 구배를 이동상으로서 사용하는 섬광 sgc를 통해 여과하였다. 백색 고체 842 (7.95 g)를 생성물로서 수득하였다. MS (EI) m/z M+Na 관측치 324.01

<1262> C 부분:

<1263> 화합물 842 (1.11 g, 3.69) 및 4-피리딘 보론산(0.55 g, 4.48 mmol)을 1-프로판올(8 mL) 속에 현탁시키고 25분 동안 40 °C에서 교반하였다. 팔라듐(II) 아세테이트 (55 mg, 0.24 mmol) 및 물(4 mL)을 가한 후, 탄산나트륨 (0.47 g, 4.43 mmol) 및 트리페닐 포스핀(197 mg 0.75 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 N₂하에 80 °C에서 21 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 EtOAc 및 0.5M NaHCO₃로 희석시켰다. 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키며 농축시켜 오렌지색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 30% EtOAc/헥산에 이어, 30% EtOAc/헥산과 2% 첨가된 디이소프로필아민에 이어, 40% EtOAc/헥산을 이동 상으로서 사용하는 sgc를 통해 정제하였다. 백색 고체 843을 생성물(0.71 g)로서 수득하였다. MS (E1) m/z M+H 관측치 299.10.

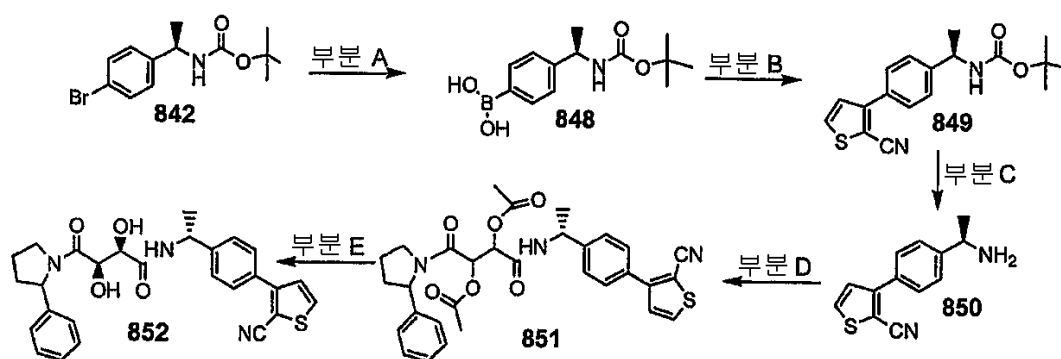
<1264> D 부분:

<1265> 화합물 843 (0.70, 2.3 mmol)을 디옥산중 22 mL의 4M HCl 및 8 mL의 CH₂Cl₂ 속에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 6시간 동안 교반한 후 농축시켜 백색 고체 844(0.70 g)를 수득하였다. MS (E1) m/z M+H 관측치 199.09.

<1266> E 및 F 부분:

<1267> 화합물 846을 실시예 14, 단계 E 및 단계 F에 기술된 것과 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. MS (E1) m/z M+H 관측치 460.1

<1268> 실시예 21C:



<1269>

<1270> A 부분:

<1271> 교반 바아가 장착된 500 mL들이 솔렌크 플라스크를 N₂ 유동하에 화염 건조시키고, 마개로 봉하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 헥산 (55 mL, 2.5 몰, 137.4 mmol)중 n-부틸 리튬의 용액을 주사기를 통해 가하였다. 플라스크를 무수 얼음/2-프로판올 욕속에서 냉각시켰다. 테트라메틸에틸렌 디아민(TMEDA-19.0 g, 167 mmol)을 가하였다. 화합물 842 (20 g, 66.8 mmol)을 무수 THF (200 mL) 속에 용해하고 반응 혼합물에 30분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 15분 동안 교반하였다. 트리에틸 보레이트(21.4 mL, 176 mmol)를 40 mL의 무수 THF중 용액으로서 가하였다. 당해 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 pH 2 까지의 1.0 M 수성 HCl로 퀀칭시킨 후 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고 농축 건조시켰다. 조 생성물을 5:95 MeOH:CH₂Cl₂를 이동상으로서 사용하는 sgc를 통해 정제하였다. 백색 고체 848을 생성물로서 수득하였다(3.8 grams). 화합물 848에 대한 데이터: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (d, J = 8Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8Hz, 2H), 4.58-4.64 (m, 1 H), 1.41-1.36 (m, 12H).

<1272> B 부분:

<1273> 화합물 848 (300 mg, 1.13 mmol), 3-브로모-2-시아노티오펜 (192 mg, 1.02 mmol), 아세토니트릴(4 mL), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드(Strem, 171 mg, 0.23 mmol), 및 1.25 mL의 1M 수성 K₂CO₃를 교반 바아가 장착된 초단파 튜브에 가하였다. N₂를 용액을 통해 버블링시키고 튜브를 봉하였다.

반응 혼합물을 150℃에서 5분 동안 개인용 화학 "동반(Companion)" 초단파 오븐속에서 조사하였다. 수득되는 물질을 셀라이트를 통해 여과하고 이를 EtOAc로 세척하였다. 여액을 EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 물로 세척하고 Na₂SO₄ 및 다르코 활성화된 탄소(Darco activated carbon)로 처리하였다. 혼합물을 여과하며 농축 건조시켰다. 조 생성물을 60:40 헥산:EtOAc를 이동 상으로서 사용하는 sgc를 통해 정제하였다. 화합물 849를 황색 오일(224 mg)로서 수득하고 이를 정치시켜 결정화하였다, m/z 관측치. M+Na 350.93

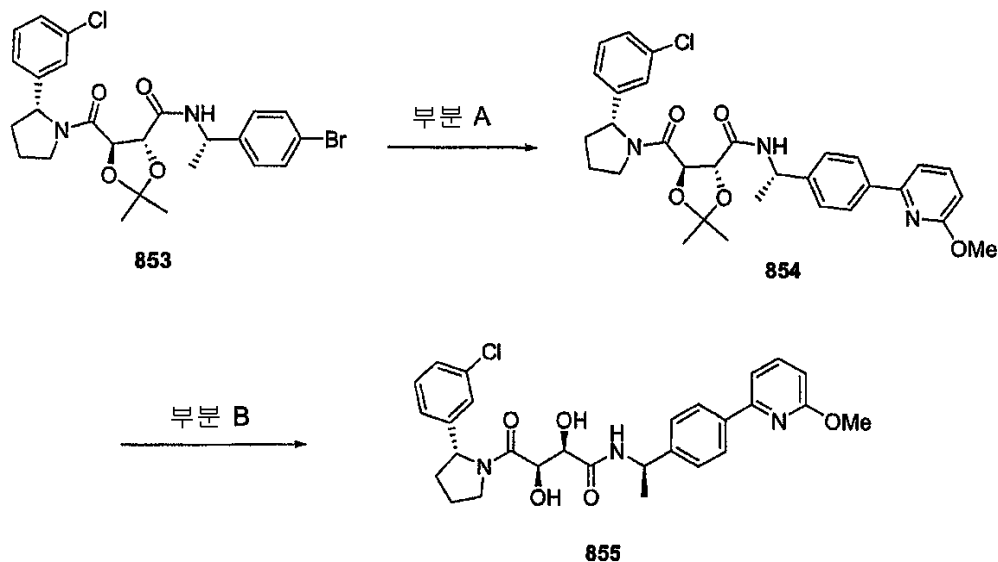
<1274> C 부분:

<1275> 화합물 849 (224 mg, 0.682 mmol)을 2.8 mL의 CH₂Cl₂ 및 1.2 mL의 트리플루오로아세트산 속에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 9:1 CH₂Cl₂:MeOH (NH₃)를 이동상으로서 사용하는 sgc를 통해 정제하여 110 mg의 화합물 850을 오일로서 수득하였다. m/z 관측치. M+H 229.10

<1276> D 및 E 부분:

<1277> 화합물 851 및 화합물 852를 실시예 14, D 및 E 부분에 기술된 것과 유사한 과정을 통해 제조하였다. 화합물 851에 대한 데이터: m/z 관측치. M+H 574.05. 화합물 852에 대한 데이터: m/z 관측치. M+Na 511.91.

<1278> 실시예: 21D:



<1279>

<1280> 화합물 853을 실시예 1에 기술된 과정을 사용하여 합성하였다.

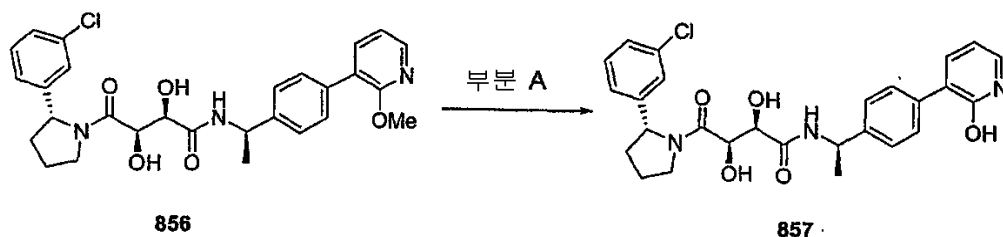
<1281> A 부분:

<1282> 화합물 853 (25 mg, 0.050 mmol)을 THF (1mL) 속에 용해하고 PdP(t-Bu₃)₂ (5 mg, 0.0097 mmol)를 아르곤 대기하에 가하였다. 6-메톡시-2-피리딜아연 브로마이드(THF중 0.5 M, 0.2 mL)를 가하고 반응물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 층위에서 여과하고 감압하에 증발시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 회백색 고체 854(10 mg, 38%)를 동결건조후 수득하였다. HPLC-MS t_R = 6.138분(UV_{254 nm}, 10 분); 일반식 C₃₁H₃₄C1N₃O₅에 대해 계산된 질량: 563.2, 관측된 LCMS m/z 564.1 (M+H).

<1283> B 부분:

<1284> 화합물 854 (10 mg, 0.0188 mmol)를 MeOH (0.3 mL) 및 TFA(4 mL) 속에 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 순수한 생성물 855 (9.36 mg, 95%)를 수득하였다. HPLC-MS t_R = 5.098분(UV_{254 nm}, 10 분); 일반식 C₂₈H₃₀C1N₃O₅에 대해 계산된 질량: 523.1, 관측된 LCMS m/z 524.1 (M+H).

<1285> 실시예: 21E:



<1286>

<1287> 화합물 856를 실시예 12. A 부분에 기술된 스즈키 과정을 사용하여 합성하였다.

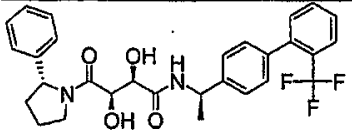
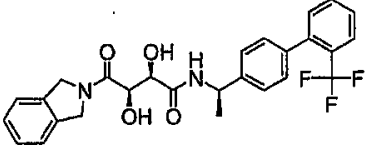
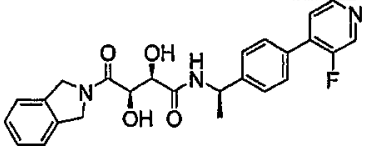
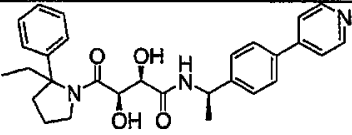
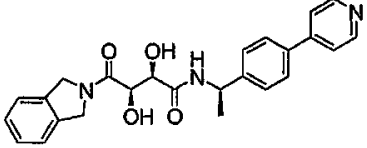
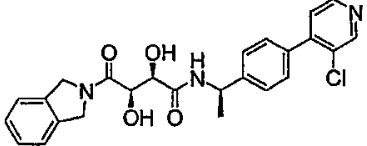
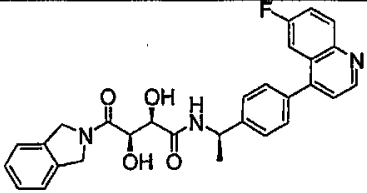
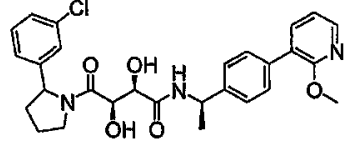
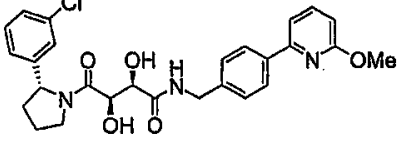
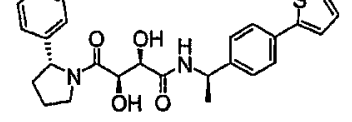
<1288> A 부분:

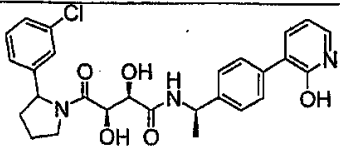
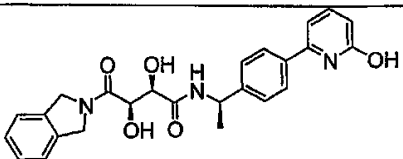
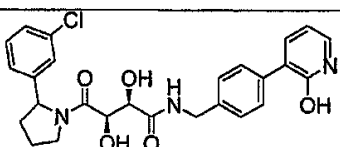
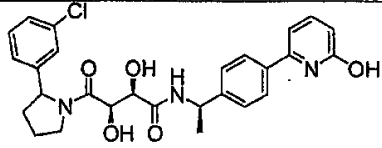
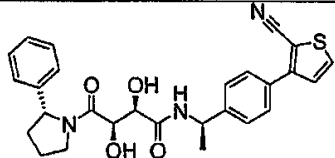
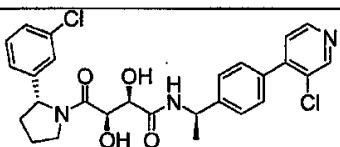
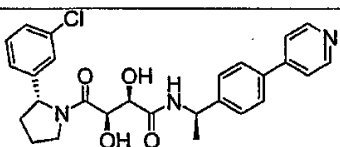
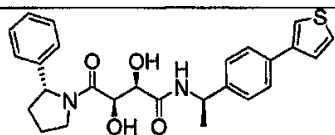
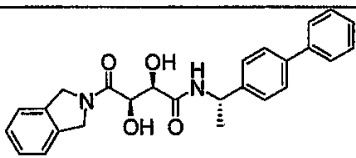
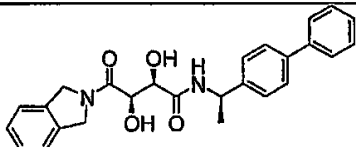
<1289> 화합물 856 (160 mg, 0.30 mmol)을 아세토니트릴(5 mL)속에 용해하고 요오드화나트륨(140 mg, 1.0 mmol)에 이어 트리메틸실릴클로라이드(105 mg, 1.0 mmol)를 가하였다. 물(0.1 mL)을 가하고 반응 혼합물을 환류에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 킁칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 회백색 고체 857(86 mg, 56%)을 동결건조후 수득하였다. HPLC-MS $t_R = 3.72$ 분(UV_{254 nm}, 10 분); 일반식 $C_{27}H_{28}ClN_3O_5$ 에 대해 계산된 질량: 509.1, 관측된 LCMS m/z 510.1 (M+H).

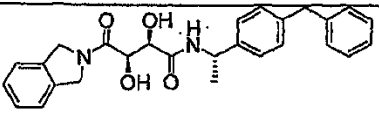
<1290> 다음 표는 실시예 21 A 내지 E에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
858		459.2	460.1
859		459.2	460.1

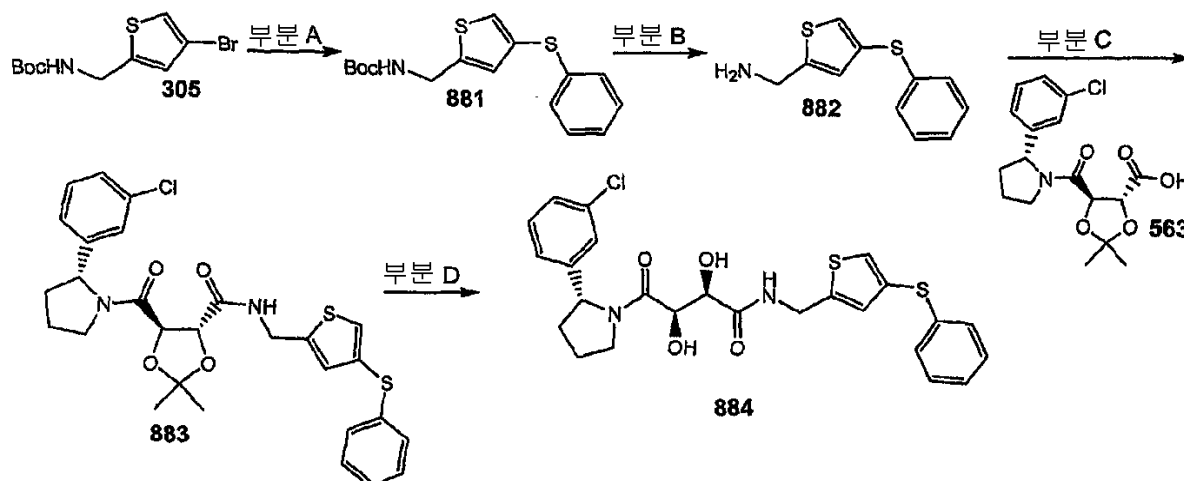
<1291>

860		526.2	527.7
861		498.2	499.0
862		449.2	450.0
863		487.3	488.1
864		431.2	432.1
865		465.2	466.1
866		499.2	500.0
867		523.2	524.2
868		509.2	510.1
869		464.2	464.9

870		509.2	510.2
871		447.2	448.2
872		495.2	496.2
873		509.2	510.2
874		489.2	511.9 (M+Na)
875		527.1	528.1
876		493.1	494.1
877		464.2	464.9
878		430.2	431.2
879		430.2	431.2

880		444.2	445.2
-----	---	-------	-------

<1295> 실시예 22



<1296>

<1297> A 부분:

<1298> -90℃에서 아르곤하에 THF (2 mL)중 화합물 305(100 mg, 0.34 mmol)에 n-부틸 리튬(1.6 M, 0.140 mL, 0.22 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 -90℃에서 교반하였다. 이후에, THF (1 mL)중 디페닐 디설파이드(90 mg, 0.4 mmol)를 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 -90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄 포화 용액으로 퀀칭시키고 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석시키고 층을 분리하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 5% EtOAc/헥산)으로 정제하여 화합물 881(19 mg, 59%)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.28분 (UV_{254 nm}); 일반식 C₁₆H₁₉NO₂S₂에 대해 계산된 질량: 321.09, 관측된 LCMS m/z 322.2 (M+H).

<1299> B 부분:

<1300> 화합물 881 (66 mg, 0.2 mmol)에 디옥산(1 mL)중 4N HCl을 가하였다. 반응 혼합물을 1시간동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 조 생성물을 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 1.12분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₁H₁₁NS₂에 대해 계산된 질량: 221.0, 관측된 LCMS m/z 222.1 (M+H).

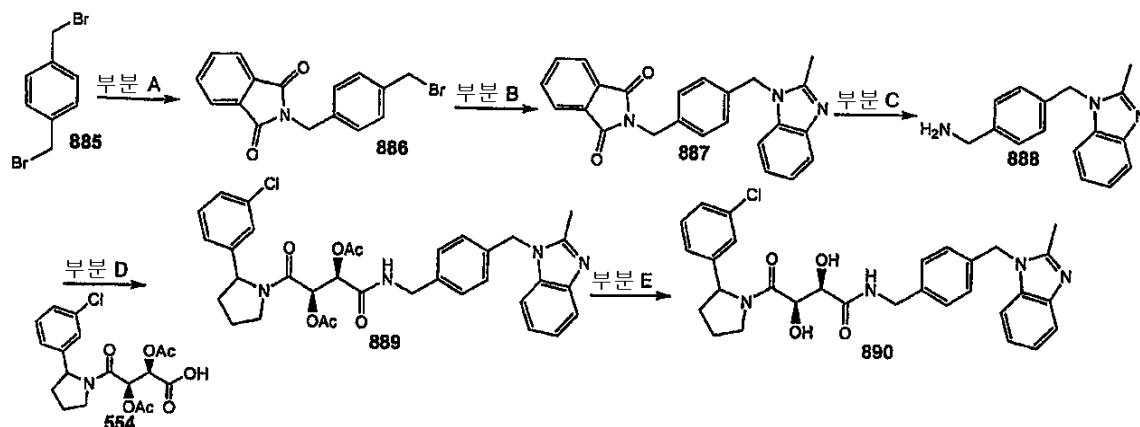
<1301> C 부분:

<1302> DMF (2 mL)중 화합물 563 (56 mg, 0.16 mmol)에 화합물 882(66 mg, 0.26 mmol), DIEA (82 μL, 0.46 mmol) 및 HATU (78 mg, 0.24 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물(20 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 화합물 883 (43 mg, 48%)을 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 2.40분(UV_{254 nm}); 일반식 C₂₈H₂₉C₁N₂O₄S₂에 대해 계산된 질량: 556.1, 관측된 LCMS m/z 557.0 (M+H).

<1303> D 부분:

<1304> 화합물 883 (25 mg, 0.04 mmol)을 80:20 TFA:물(1 mL)속에 용해하고 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 1:1 물:아세트니트릴(1 mL)로 퀀칭시키고 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 884를 백색 고체로서 수득하였다(5 mg, 22%). HPLC-MS t_R = 2.04분(UV_{254 nm}); 일반식 C₂₅H₂₅C₁N₂O₄S₂에 대해 계산된 질량: 516.1, 관측된 LCMS m/z 517.1 (M+H).

<1305> 실시예 23:



<1306>

<1307> A 부분:

<1308> DMF (5 mL)중 1,4'-디브로모-p-크실렌(885) (528 mg, 2.0 mmol), 프탈이미드(294 mg, 2.0 mmol) 및 탄산세슘 (717 mg, 2.2 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 DCM속에 용해하고 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 75% EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 디알킬화된 생성물을 제거하였다. 모액을 농축시키고 모노알킬화된 생성물 886을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 50% DCM/Hex)로 백색 고체로서 분리하였다(110 mg, 16%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 4.84 (s, 2H), 4.46 (s, 2H).

<1309> B 부분:

<1310> DMF (5 mL)중 화합물 886 (110 mg, 0.33 mmol), 2-메틸 벤즈이미다졸(44 mg, 0.33 mmol) 및 탄산세슘(114 mg, 0.35 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하며 농축시켰다. 잔사를 중탄산나트륨 용액 및 에틸 아세테이트사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 887을 회백색 고체로서 수득하였다 (120 mg, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.25 - 7.18 (m, 4H), 7.00 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.30 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).

<1311> C 부분:

<1312> 에탄올(10 mL)중 화합물 887 (120 mg, 0.31 mmol) 및 하이드라진 수화물(61 μL, 1.26 mmol)의 화합물을 3시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트속에 용해하고 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 888을 황색 오일로서 수득하였다(31 mg, 40%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (dd, 1 H, J = 1.2, 8.4 Hz), 7.51 (dd, 1 H, J = 3.2, 6.4 Hz), 7.26 - 7.17 (m, 4H), 7.01 (d, 2H, J = 8 Hz), 5.30 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).

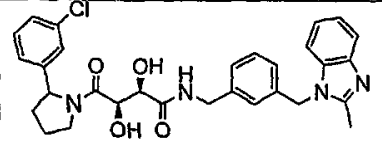
<1313> D 부분:

<1314> DMF (2 mL)중 화합물 888 (31 mg, 0.12 mmol), 554 (40 mg, 0.1 mmol), DIEA (38 μL, 0.22 mmol) 및 HATU (46 mg, 0.12 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. DMF를 진공하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트속에 용해하고, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 889를 필름으로서 수득하였다(61 mg, 96%). HPLC-MS t_R = 1.38분(UV_{254 nm}); 일반식 C₃₄H₃₅ClN₄O₆에 대해 계산된 질량: 630.2, 관측된 LCMS m/z 631.2 (M+H).

<1315> E 부분:

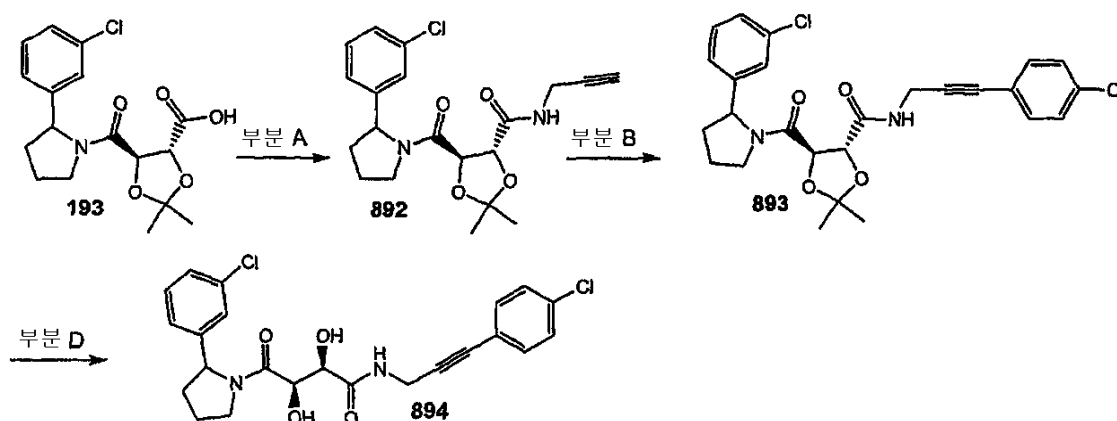
<1316> 메탄올(2 mL)중 화합물 889 (61 mg, 0.097 mmol)에 무수 하이드라진(5 μL, 0.16 mmol)을 가하였다. 반응 혼

합물을 밤새 교반하고, 농축시키고 역상 제조-LC로 정제하고 HCl로 처리하여 화합물 890을 HCl 염으로서 수득하였다(19 mg, 33%). HPLC-MS t_R = 3.42분(UV_{254 nm}, 10 분); 일반식 $C_{30}H_{31}ClN_4O_4$ 에 대해 계산된 질량: 546.2, 관측된 LCMS m/z 547.2 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
891		546.2	547.2

실시예 24: 알킨 결합

실시예 24A:



A 부분:

DCM (5 mL)중 화합물 193 (200 mg, 0.57 mmol)에 프로파르길 아민(62 mg, 1.13 mmol), DIEA (396 μ L, 1.71 mmol), DMAP (7 mg, 0.06 mmol) 및 EDC (140 mg, 0.74 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 60%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 892를 오일로서 수득하였다(136 mg, 62%). HPLC-MS t_R = 1.76 및 1.83분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ 에 대해 계산된 질량: 390.1, 관측된 LCMS m/z 391.1 (M+H).

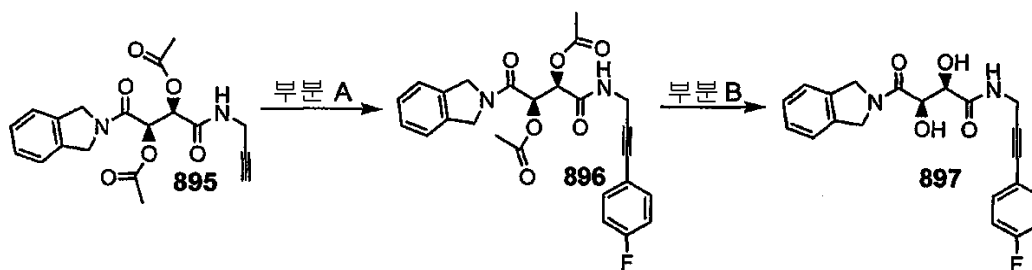
B 부분:

DMF(1 mL)중 화합물 892 (20 mg, 0.05 mmol)에 4-클로로요오도벤젠(24 mg, 0.10 mmol), 요오드화구리(I)(1 mg, 0.005 mmol), $PdCl_2(Ph_3P)_2$ (1.8 mg, 0.003 mmol) 및 트리에틸아민(1 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 대기하에 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 0.1 N HCl로 세척하며, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 물질을 추가의 정제없이 사용하였다. 화합물 893: HPLC-MS t_R = 2.28 및 2.32분(UV_{254nm}); 일반식 $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O_4$ 에 대해 계산된 질량: 500.1, 관측된 LCMS m/z 501.1 (M+H).

C 부분:

화합물 893을 4:1 TFA:물(2 mL) 속에 용해하고 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 1:1 물:아세트니트릴(2 mL)로 퀀칭시키고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 894을 고체로서 수득하였다(2 mg). HPLC-MS t_R = 5.02분(UV_{254 nm} > 10 분); 일반식 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_4$ 에 대해 계산된 질량: 460.1, 관측된 LCMS m/z 461.2 (M+H).

<1327> 실시예 24B:



<1328>

<1329> 화합물 895를 실시예 2A, A 부분에 기술된 과정을 통해 이소인돌린을 사용하여 수득함으로써 커플링 과정에서 (+)-디아세틸-L-타르타르산 무수물 및 프로파르길 아민을 개환시켰다.

<1330> A 부분:

<1331> 화합물 895(138 mg, 0.371 mmol), p-브로모플루오로벤젠(244 mg, 1.39 mmol), 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)(26 mg, 0.037 mmol)을 1.5 mL의 CH₃CN 및 1.5 mL Et₃N 속에 용해하였다. 반응 혼합물을 밀봉 튜브속에서 N₂하에 80 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각 되도록 하였다. EOAc 및 1.0 M pH 7.0 인산나트륨 완충액을 가하였다. 층을 분리하였다. 유기 층을 물로 세척하고 MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시키고 조 생성물을 3:1 EtOAc:헥산을 이동상으로 사용하는 sgc를 통해 정제하여 20 mg의 화합물 896을 수득하였다. MS (EI) m/z 관측치 M+H 467.19

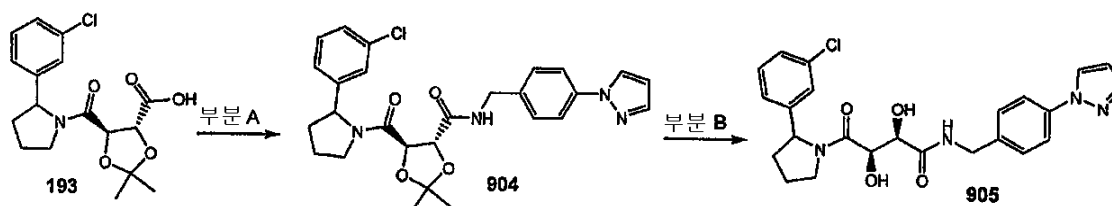
<1332> B 부분:

<1333> 화합물 896 (20 mg, 0.043 mmol)을 3 mL의 2 M 메탄올성 암모니아속에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 조 생성물을 97:3 CH₂Cl₂:MeOH를 이동상으로서 사용하는 실리카 플레이트상에서 제조 TLC를 통해 정제하여 12 mg의 화합물 897을 수득하였다. MS (EI) m/z 관측치 M+H 383.2.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
898		410.2	411.1
899		472.2	473.2
900		451.1	452.1
901		460.1	461.2
902		460.1	461.2
903		469.1	470.2

실시예 25: N-결합된 비아릴

실시예 25A:



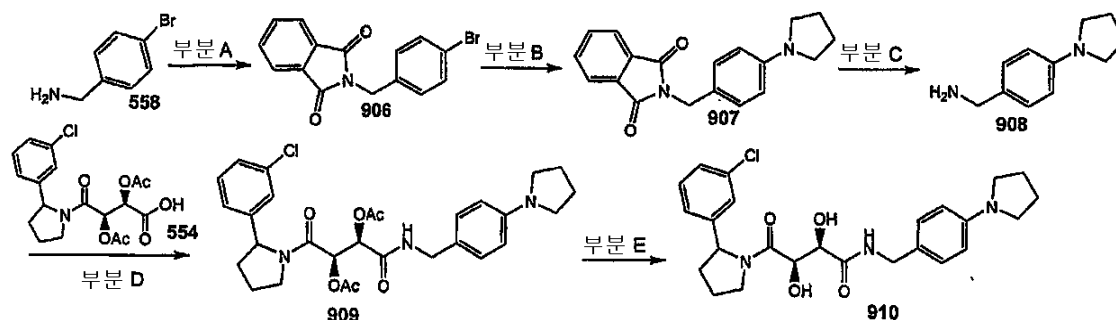
A 부분:

DMF (2 mL)중 화합물 193(42 mg, 0.12 mmol)에 4-피라졸-1-일-벤질아민(25 mg, 0.14 mmol), DIEA (50 μ L, 0.29 mmol) 및 HATU (53 mg, 0.13 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 0.1N NaOH 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에 서 건조시키고 농축시켰다. 조 물질을 추가의 정제없이 사용하였다. 화합물 904: HPLC-MS t_R = 1.97 및 2.03 분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{27}H_{29}ClN_4O_4$ 에 대해 계산된 질량: 508.2, 관측된 LCMS m/z 509.2 (M+H).

B 부분:

화합물 904를 4:1 TFA:물(2 mL) 속에 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 1:1 아세트니트릴:물(4 mL)을 첨가하여 키팅시키고 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 905를 백색 고체로서 수득하였다 (33 mg). HPLC-MS t_R = 4.16분(UV_{254 nm}, 10 분); 일반식 $C_{24}H_{25}ClN_4O_4$ 에 대해 계산된 질량: 468.2, 관측된 LCMS m/z 469.2 (M+H).

<1342> 실시예 25B:



<1343>

<1344> A 부분:

<1345> DCM (50 mL)중 4-브로모벤질 아민하이드로클로라이드(558) (2.0 g, 9.0 mmol), 모노메틸 프탈레이트 (1.94 g, 10.8 mmol), EDC (2.07 g, 10.8 mmol), HOBt (1.82 g, 13.5 mmol) 및 트리에틸아민(3.8 mL, 27.0 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고 1.0 N HCl, 물, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 화합물 906을 고체로서 수득하였다(1.72 g, 61%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.42 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 4.79 (s, 2H). HPLC-MS $t_R = 2.05$ 분(UV₂₅₄ nm); 일반식 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ 에 대해 계산된 질량: 315.0, 관측된 LCMS m/z 316.0 (M+H).

<1346>

B 부분:

<1347> 디옥산(3 mL)중 화합물 906 (100 mg, 0.32 mmol), 피롤리딘(34 mg, 0.48 mmol), 인산칼륨(171 mg, 0.80 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg, 0.008 mmol) 및 2-(디사이클로헥실포스핀)비페닐 (11 mg, 0.032 mmol)의 혼합물을 아르곤 대기하에 90 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다. 황색 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 5% EtOAc/DCM)로 정제하여 화합물 907 (82 mg, 84%)을 수득하였다. HPLC-MS $t_R = 2.13$ 분(UV_{254nm}); 일반식 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량: 306.1, 관측된 LCMS m/z 307.2 (M+H).

<1348>

C 부분:

<1349> 1:1 에탄올:DCM (4 mL)중 화합물 907(82mg, 0.268mmol)에 하이드라진 일수화물(52 μL , 1.07 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 가열하여 환류시켰다. 침전물을 여과로 제거하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트속에 용해하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 908을 백색 고체로서 수득하였다(23 mg, 49%). HPLC-MS $t_R = 0.86$ 분(UV_{254nm}); 일반식 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$ 에 대해 계산된 질량: 176.1, 관측된 LCMS m/z 177.1 (M+H).

<1350>

D 부분:

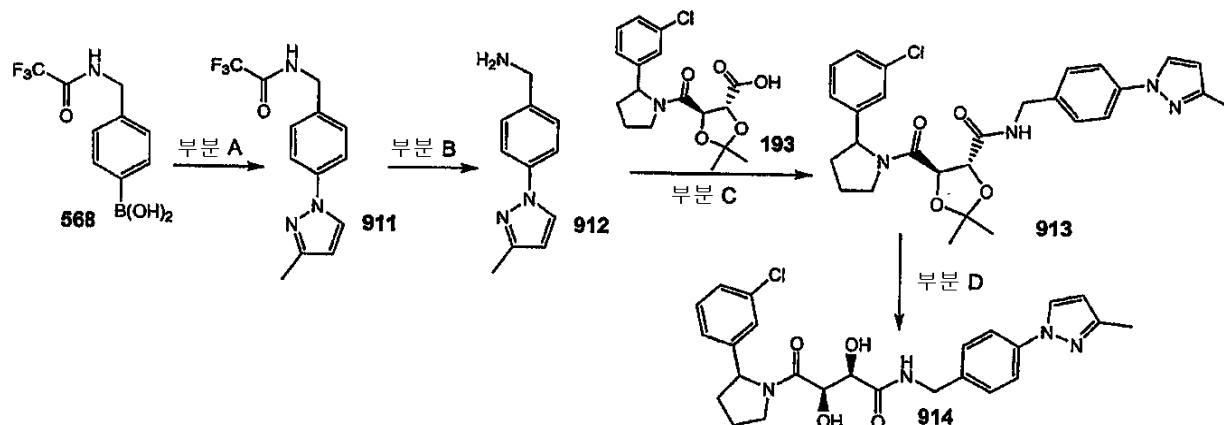
<1351> DMF (1 mL)중 화합물 554 (30 mg, 0.076 mmol), 908 (17.3 mg, 0.098 mmol), DIEA (40 μL , 0.226 mmol), DMAP (1 mg) 및 HATU (37 mg, 0.098 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 0.1N NaOH, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 화합물 909를 추가의 정제없이 사용하였다.

<1352>

E 부분:

<1353> 3:1 메탄올:물(2 mL)중 화합물 909에 탄산칼륨(20 mg)을 가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 910을 고체로서 수득하였다(2 mg). HPLC- MS $t_R = 3.57$ 분(UV₂₅₄ nm 10 분); 일반식 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 471.2, 관측된 LCMS m/z 472.2 (M+H).

<1354> 실시예 25C:



<1355>

<1356> 화합물 568을 문헌[참조: Maku, S. et. al. (J. Comb. Chem. 2003, 5, 379)]의 과정에 따라 제조하였다.

<1357> A 부분:

<1358> 테트라하이드로푸란(10 mL)중 화합물 568 (740 mg, 3 mmol), 3-메틸피라졸 (123 mg, 1.5 mmol), 아세트산구리 (II)(409 mg, 2.25 mmol), 피리딘 (0.25 mL), 3 mmol)의 혼합물을 실온에서 공기 개방하에 60시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 30%에틸 아세테이트/헥산 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 불순한 백색 고체로서의 생성물을 수득하였다(450 mg). 추가의 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 디클로로메탄 내지 5% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)로 정제하여 화합물 911을 고체로서 수득하였다(295 mg, 70% 순도). ^1H NMR (400 MHz, 아세톤- d_6) δ 8.97 (bs, 1H, NH), 8.16 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.27 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 4.55 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 2.28 (s, 3H); HPLC-MS $t_R = 1.62$ 분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 에 대해 계산된 질량: 283.1, 관측된 LCMS m/z 284.2 (M+H).

<1359> B 부분:

<1360> 1:1 메탄올:물(2 mL)중 화합물 911 (165 mg, 0.43 mmol)에 2:1 메탄올:물(7mL)중 10% 탄산칼륨을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔사를 에틸 아세테이트속에 용해하였다. 에틸 아세테이트 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 912를 백색 고체로서 수득하였다(69 mg, 86%). HPLC-MS $t_R = 0.75$ 분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$ 에 대해 계산된 질량: 187.1, 관측된 LCMS m/z 188.1 (M+H).

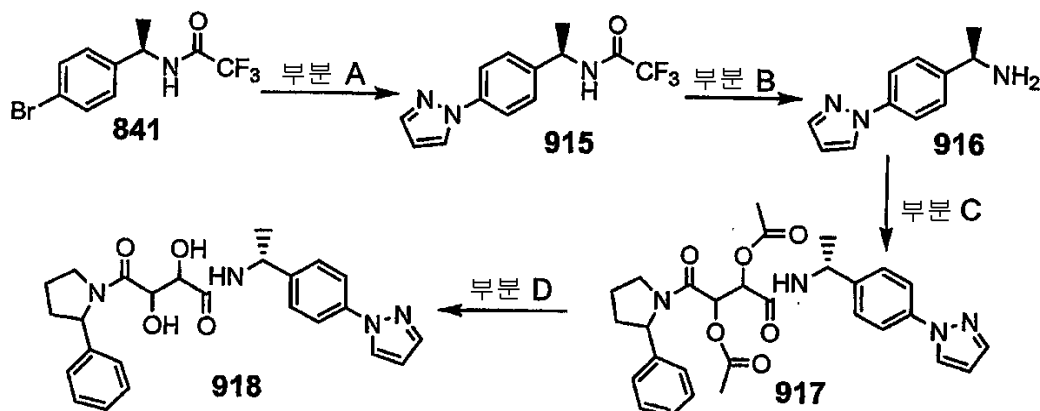
<1361> C 부분:

<1362> DMF (2 mL)중 화합물 193 (65 mg, 0.18 mmol)에 화합물 912 (38 mg, 0.2 mmol), DIEA (70 μL , 0.4 mmol) 및 HATU (76 mg, 0.21 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 0.1N NaOH 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 화합물 913을 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS $t_R = 2.05$ 및 2.09분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 522.2, 관측된 LCMS m/z 523.2 (M+H).

<1363> D 부분:

<1364> 화합물 913을 4:1 TFA:물(2 mL)속에 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 1:1 아세트니트릴:물 (4 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 914를 백색 고체로서 수득하였다 (35 mg). HPLC-MS $t_R = 4.31$ 분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$, 10 분); 일반식 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 482.1, 관측된 LCMS m/z 483.1 (M+H).

<1365> 실시예 25D:



<1366>

<1367> A 부분:

<1368> 화합물 841 (0.5 g, 1.69 mmol), 피라졸 (0.14 g, 2.05 mmol), CuI (0.064 g, 0.336 mmol), 1,10-페난트롤린 (0.12 g, 0.66 mmol), 및 Cs₂CO₃ (1.1 g, 3.37 mmol)을 디메틸아세트아미드속에 용해하고 140℃에서 N₂하에 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 EtOAc로 희석하였다. 수득되는 혼합물을 물로 세척하고 농축 건조시켰다. 수득되는 물질을 CH₂Cl₂:MeOH:농 NH₄OH- (200:10:1)을 이동상으로 사용하는 섬광 sgc를 통해 정제하여 0.30 g의 화합물 915를 수득하였다. 화합물 915에 대한 데이터: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1 H), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.48 (d, 2H), 6.55 (s, 1 H), 5.23 (m, 1 H), 1.68 (d, J=4 Hz, 2H). MS (EI)의 m/z 관측치. M+H 283.97

<1369> B 부분:

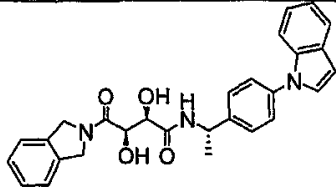
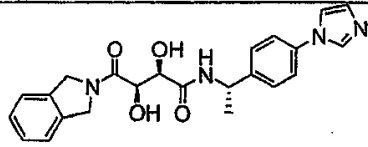
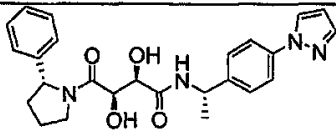
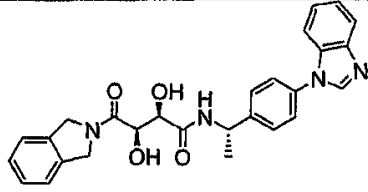
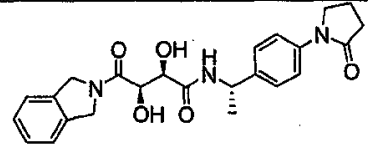
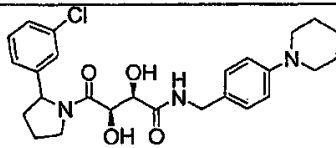
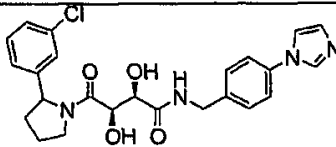
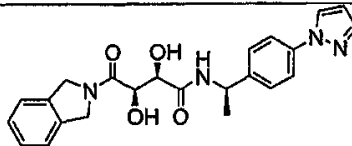
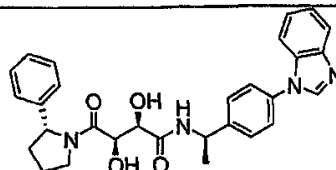
<1370> 화합물 915 (0.20 g, 0.67 mmol)를 10 mL의 MeOH 속에 용해하였다. 수성 LiOH (10 mL/ 1.0 M)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용액을 진공하에 부분 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 수득되는 물질을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키며 농축시켜 0.14 g의 화합물 916을 수득하였다. 화합물 916에 대한 데이터: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.68 (d, J= 9 Hz, 2H), 7.47 (d, J= 9 Hz, 2H), 4.26-4.13 (m, 1 H), 1.44 (d, J= 7 Hz, 3H).

<1371> C 및 D 부분:

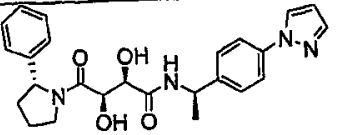
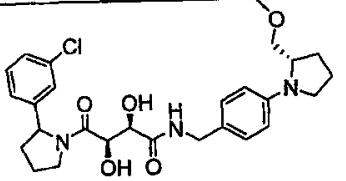
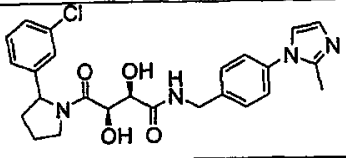
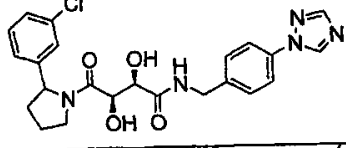
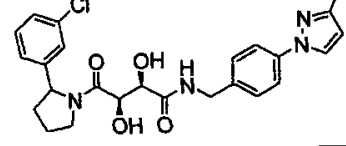
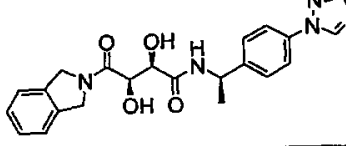
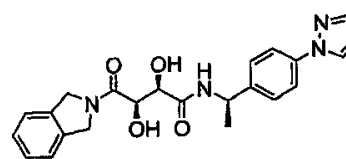
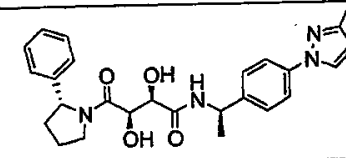
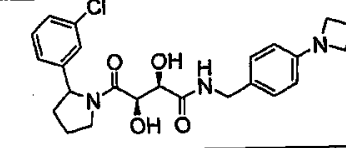
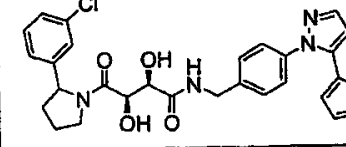
<1372> 화합물 917 및 화합물 918을 실시예 14, D 부분 및 E 부분에 기술된 것과 유사한 과정을 통해 제조하였다: 화합물 917에 대한 데이터: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.62 (m, 4H), 7.46-7.13 (m, 8H), 6.68-6.47 (m, 2H), 5.86-5.41 (m, 2H), 5.24-5.10 (m, 2H), 4.05-3.48 (m, 2H), 2.22-1.79 (m, 10H), 1.58-1.55 (m, 2H). 화합물 918에 대한 데이터: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1 H), 7.80 (s, 1H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.48-6.95 (m, 8H), 6.52 (s, 1 H), 5.32-5.13 (m, 2H), 4.97- 4.05 (m, 2H), 3.99-3.68 (m, 3H), 2.46-1.80 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 3H); MS (EI) m/z 관측치. M+H 449.1.

<1373>

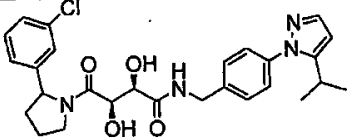
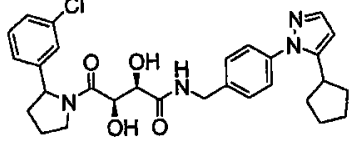
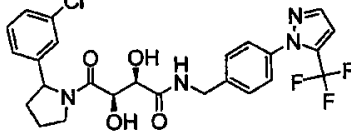
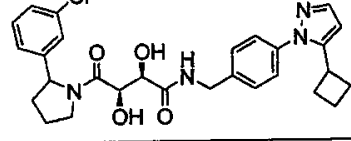
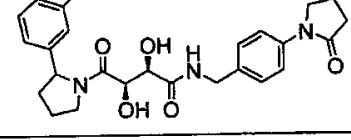
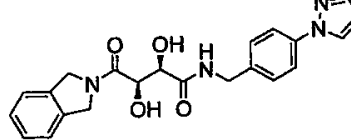
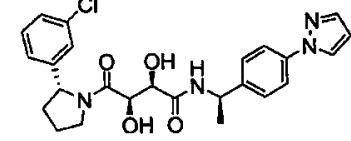
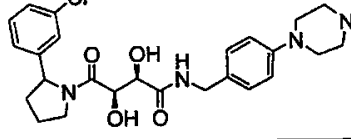
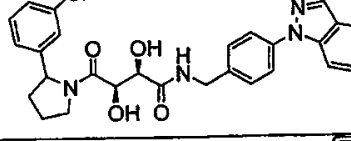
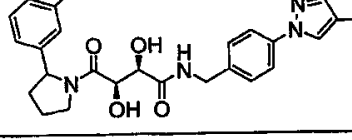
화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e
-------	-----	--------	--------

			(M+H)
919		469.2	470.1
920		420.2	421.1
921		448.2	449.1
922		470.2	471.1
923		437.2	438.2
924		485.2	486.2
925		468.2	469.1
926		420.2	421.1
927		498.2	499.1

<1374>

928		448.2	449.1
929		515.2	516.3
930		482.2	483.1
931		469.2	470.0
932		482.2	483.1
933		421.2	422.1
934		434.2	435.1
935		462.2	463.1
936		457.2	458.2
937		550.1	551.0

<1375>

938		510.2	511.1
939		536.2	537.1
940		536.1	537.1
941		522.2	523.2
942		485.2	486.1
943		420.2	421.1
944		482.1	483.1
945		486.2	487.3
946		518.2	519.2
947		518.2	519.2

<1376>

948		518.2	519.2
949		496.2	497.2
950		500.2	501.2
951		532.2	533.2
952		487.2	488.2

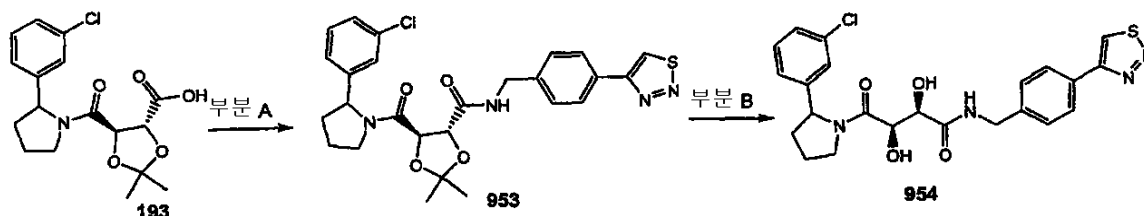
<1377>

<1378>

실시예 26: 아릴-헤테로아릴 비아릴 화합물

<1379>

실시예 26A:



<1380>

<1381>

A 부분:

<1382>

DMF(2 mL)중 화합물 193 (42 mg, 0.12 mmol)에 4-[1,2,3]티아디아졸-4-일-벤질아민(25 mg, 0.13 mmol), DIEA (45 μ L, 0.26 mmol) 및 HATU (50mg, 0.13 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 0.1 N NaOH 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 조 물질을 추가의 정제없이 사용하였다. 화합물 953: 일반식 $C_{26}H_{27}ClN_4O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 526.1, 관측된 LCMS m/z 527.1 (M+H).

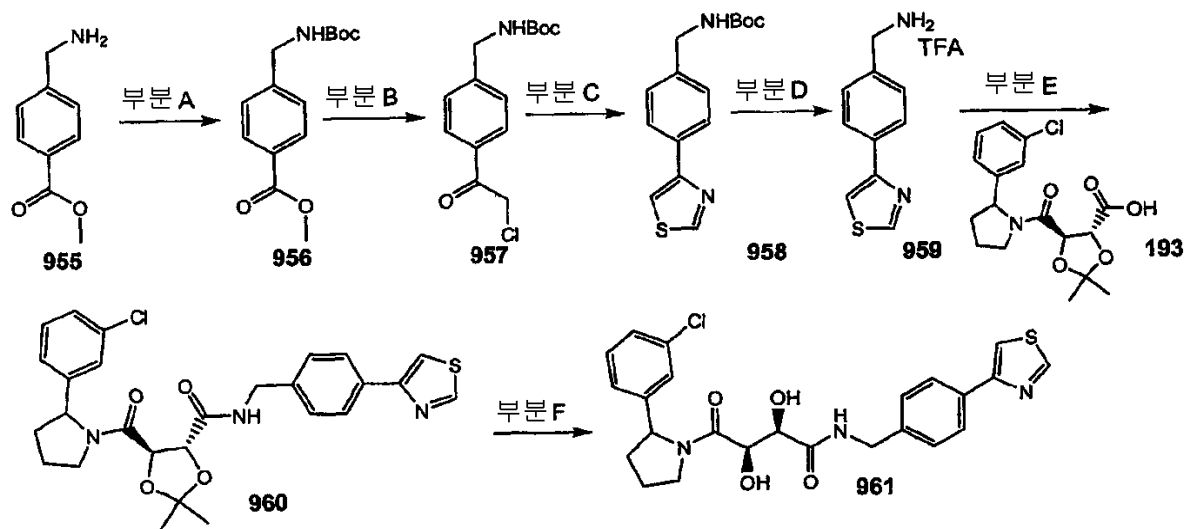
<1383>

B 부분:

<1384>

화합물 953을 4:1 TFA:물(2mL) 속에 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1:1 아세트니트릴:물(4 mL)을 첨가하여 원청시키고 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 954를 백색 고체로서 수득하였다(21 mg). HPLC-MS t_R = 4.21분(UV_{254nm}, 10 분); 일반식 $C_{23}H_{23}ClN_4O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 486.1, 관측된 LCMS m/z 487.1 (M+H).

<1385> 실시예 26B: 비아릴 C-C 결합



<1386>

<1387> A 부분:

<1388> 디클로로메탄 (25 mL)중 4-아미노메틸-벤조산 메틸 에스테르(955) (2 g, 9.92 mmol)에 Boc 무수물(2.27 g, 10.4 mmol) 및 트리에틸아민(2.76 mL, 19.84 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 956을 백색 고체로서 수득하였다(2.40 g, 91%). HPLC-MS t_R = 1.76분(UV_{254nm}); 일반식 $C_{14}H_{19}NO_4$ 에 대해 계산된 질량: 265.1, 관측된 LCMS m/z 288.2 (M+Na).

<1389> B 부분:

<1390> 화합물 957(257 mg, 80%)을 실시예 10B, A 부분에 기술된 과정에 따라 합성하였다. HPLC-MS t_R = 1.77분(UV_{254nm}); 일반식 $C_{14}H_{18}ClNO_3$ 에 대해 계산된 질량: 283.1, 관측된 LCMS m/z 306.1 (M+Na).

<1391> C 부분:

<1392> DMF (2 mL)중 화합물 957 (49 mg, 0.17 mmol)에 티오포름아미드(21 mg, 0.35 mmol) 및 피리딘 (50 μ L)을 가하였다. 반응 혼합물을 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 0.1N 수산화나트륨, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 25%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 958(25 mg, 50%)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.80분(UV_{254nm}); 일반식 $C_{15}H_{18}N_2O_2S$ 에 대해 계산된 질량: 290.1, 관측된 LCMS m/z 291.1 (M+H).

<1393> D 부분:

<1394> 화합물 958(25 mg, 0.084 mmol)을 디클로로메탄(2 mL) 및 TFA(1 mL)속에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여 화합물 959를 오일로서 수득하였다(26 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.07 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.96 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.16 (s, 2H).

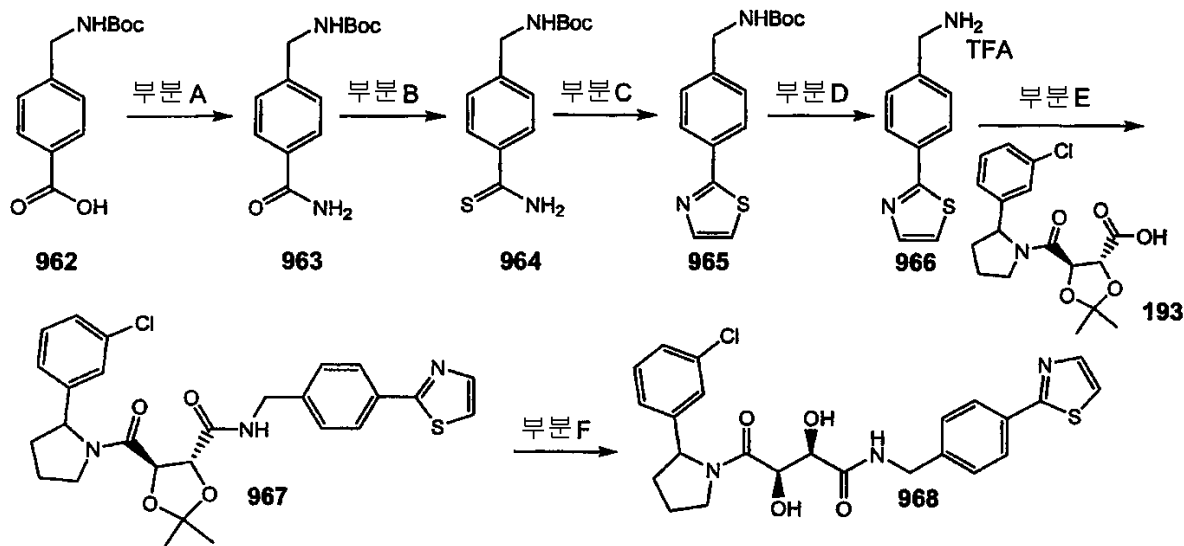
<1395> E 부분:

<1396> DMF(2 mL)중 화합물 193 (23 mg, 0.065 mmol)에 화합물 959(26 mg, 0.084 mmol), DIEA (34 μ L, 0.20 mmol) 및 HATU (32 mg, 0.084 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 0.1 N NaOH 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 조 물질을 추가의 정제없이 사용하였다. 화합물 960: HPLC-MS t_R = 2.00 및 2.05분(UV_{254nm}); 일반식 $C_{27}H_{28}ClN_3O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 525.2, 관측된 LCMS m/z 526.1 (M+H).

<1397> F 부분:

<1398> 화합물 960을 4:1 TFA:물(2 ml)속에 용해시키고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 1:1의 아세트니트릴:물(4 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 961을 백색 고체로서 수득하였다(14 mg). HPLC-MS t_R = 4.17분(UV_{254 nm}, 10 분); 일반식 $C_{24}H_{24}ClN_3O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 485.1, 관측된 LCMS m/z 486.1 (M+H).

<1399> 실시예 26C: 비아릴 C-C 결합



<1400>

<1401> A 부분:

<1402> 빙욕속에서 테트라하이드로푸란(5 mL)중 4-(3-tert-부톡시카보닐아미노-메틸)-벤조산(962) (500 mg, 1.99 mmol)에 DIEA(347 μ L, 1.99 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고 에틸 클로로포르메이트(190 μ L, 1.99 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하고 디옥산(0.5 M, 4.18 mL, 2.09 mmol)중 암모니아를 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수성 층을 염화나트륨으로 포화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 963을 백색 고체로서 수득하였으며(540 mg), 이는 불순물로서 혼합된 무수물 일부를 함유하였다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 67.81 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.21 (bs, 1 H, NH), 4.28 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

<1403> B 부분:

<1404> 테트라하이드로푸란(20 mL)중 화합물 963 (500 mg, 2.0 mmol)에 라웨슨 시약(485 mg, 1.2 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트속에 용해하였다. 혼합물을 0.1N 수산화나트륨, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 황색 잔사로 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 40% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 964를 담황색 고체로서 수득하였다(432 mg, 81%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.36 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 1.48 (s, 9H).

<1405> C 부분:

<1406> DMF(2 mL)중 화합물 964 (70 mg, 0.263 mmol)에 클로로아세트알데하이드(수중 50%, 41 mg, 0.526 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가로 2당량의 클로로아세트알데하이드를 가하고 반응물을 24시간 동안 교반하였다. 반응이 여전히 완료되지 않았으므로 혼합물을 50 $^{\circ}C$ 로 2일 동안 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 0.1N 수산화나트륨, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 25%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 965(31 mg)를 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.84분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{15}H_{18}N_2O_2S$ 에 대해 계산된 질량: 290.1, 관측된 LCMS m/z 291.1 (M+H).

<1407> D 부분:

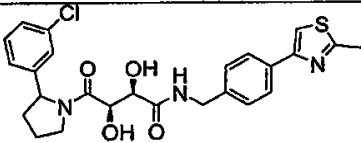
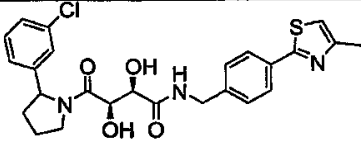
<1408> 화합물 965(31 mg, 0.106 mmol)를 디클로로메탄 (2 mL) 및 TFA(1 mL) 속에서 실온으로 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여 화합물 966을 오일로서 수득하였다(60 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.90 (d, 1 H, $J = 3.2$ Hz), 7.65 (d, 1 H, $J = 3.6$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 4.18 (s, 2H).

<1409> E 부분:

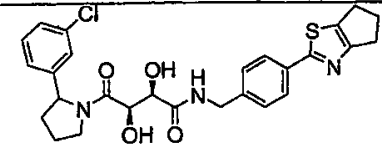
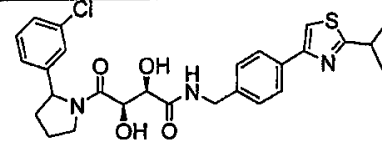
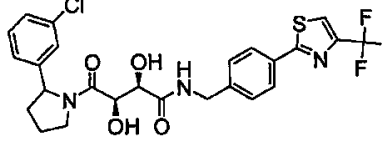
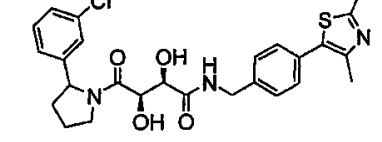
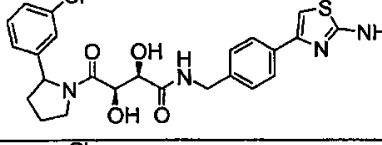
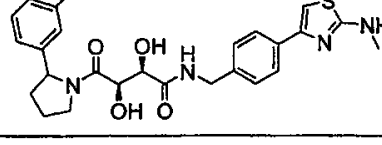
<1410> DMF(2 mL)중 화합물 193 (29 mg, 0.082 mmol)에 화합물 966 (32 mg, 0.106 mmol), DIEA (43 μL , 0.25 mmol) 및 HATU (40 mg, 0.106 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 0.1 N NaOH 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 조 물질을 추가의 정제없이 사용하였다. 화합물 967: HPLC-MS $t_R = 2.03$ 및 2.08분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 525.2, 관측된 LCMS m/z 526.1 ($\text{M}+\text{H}$).

<1411> F 부분:

<1412> 화합물 967을 4:1의 TFA:물(2 mL) 속에 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1:1 아세트 니트릴:물(4 mL)을 첨가하여 킨칭시키고 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 968을 백색 고체로서 수득하였다(15 mg). HPLC-MS $t_R = 4.21$ 분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$, 10 분); 일반식 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 485.1, 관측된 LCMS m/z 486.1 ($\text{M}+\text{H}$).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e ($\text{M}+\text{H}$)
969		499.1	500.1
970		499.1	500.1

<1413>

971		525.2	526.2
972		527.2	528.1
973		553.1	554.0
974		513.2	514.2
975		500.1	501.1
976		514.1	515.1

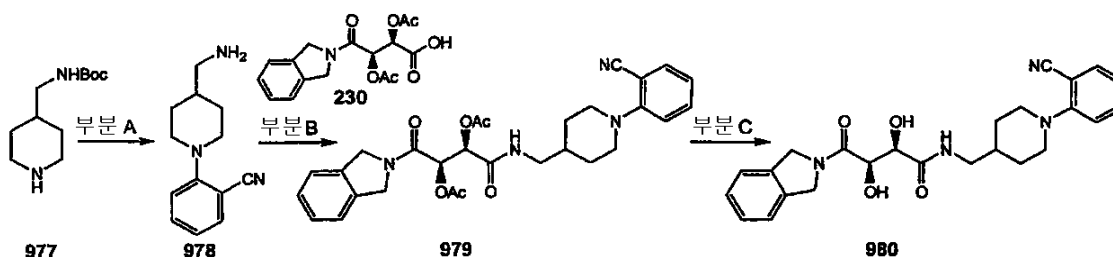
<1414>

<1415>

<1416>

실시예 27: 피페리딘-아릴 화합물

실시예 27A: 피페리딘-아릴



<1417>

<1418>

<1419>

A 부분:

단계 1: 아르곤 대기하에 NMP (5 mL)중 피페리딘-4-일메틸-카바산 3급-부틸 에스테르(977) (2.5 g, 11.66 mmol), 2-플루오로-3-시아노벤젠(1.55 g, 12.8 mmol) 및 DIEA (3 mL, 17.5 mmol)의 혼합물을 밤새 120 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 25%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체(3.1 g)를 수득하였다.

<1420>

단계 2: 0 °C에서 디클로로메탄 (5 mL)중 단계 1(2 g)로부터의 물질에 TFA (5 mL)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아세트니트릴로 퀀칭시키고 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트속에서 용해하고 탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 978을 오일로

수득하고 이를 왁스성 고체로 고화시켰다(920 mg). HPLC-MS t_R = 0.63분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{13}H_{17}N_3$ 에 대해 계산된 질량: 215.1, 관측된 LCMS m/z 216.2 (M+H).

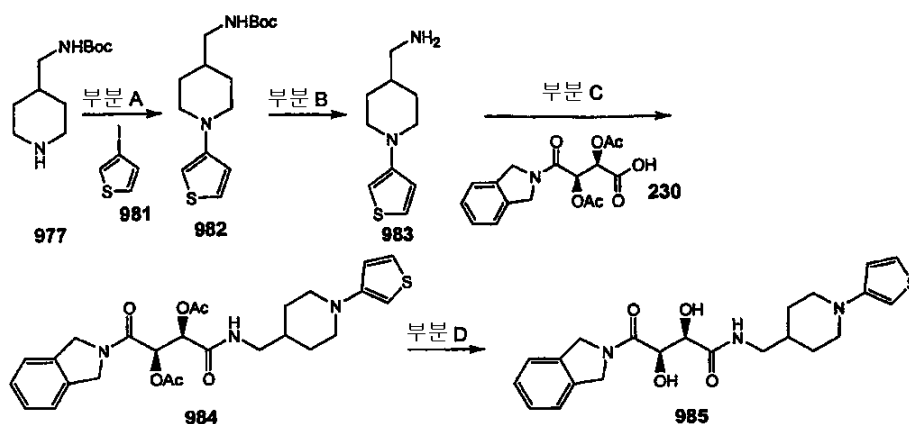
B 부분:

DMF (2 mL)중 화합물 978 (120 mg, 0.55 mmol)에 화합물 230(167 mg, 0.5 mmol), DIEA (0.21 mL, 1.2 mmol) 및 HATU (211 mg, 0.55 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화된 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 당해 물질을 추가의 정제없이 사용하였다.

C 부분:

메탄올(4 mL)중 화합물 979에 메탄올(2 mL)중 7.0N 암모니아를 가하였다. 당해 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 980을 동결건조시 백색 분말로서 수득하였다(80 mg). HPLC-MS t_R = 4.03분(UV_{254nm}); 일반식 $C_{25}H_{28}N_4O_4$ 에 대해 계산된 질량: 448.2, 관측된 LCMS m/z 449.2 (M+H).

실시에 27B: 피페리딘-아릴



A 부분:

DMSO(1.5 mL)중 화합물 977 (200 mg, 0.93 mmol), 3-요오도티오펜 (981)(294 mg, 1.4 mmol), 요오드화구리 (I)(36 mg, 0.19 mmol), 프롤린(43 mg, 0.37 mmol) 및 탄산칼륨(258 mg, 1.87 mmol)의 혼합물을 4 mL의 바이알 속에서 80 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 및 물(3X) 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 25%에틸 아세테이트 / 헥산)로 정제하여 화합물 982를 수득하였다(94 mg, 34%).

B 부분:

화합물 982(42 mg, 0.14 mmol)를 DCM (2 mL) 및 TFA(1 mL) 속에 용해하였다. 당해 혼합물을 1시간 동안 교반 하하고 농축시켜 화합물 983을 적량적 수율로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 0.35분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{10}H_{16}N_2S$ 에 대해 계산된 질량: 196.1, 관측된 LCMS m/z 197.2 (M+H).

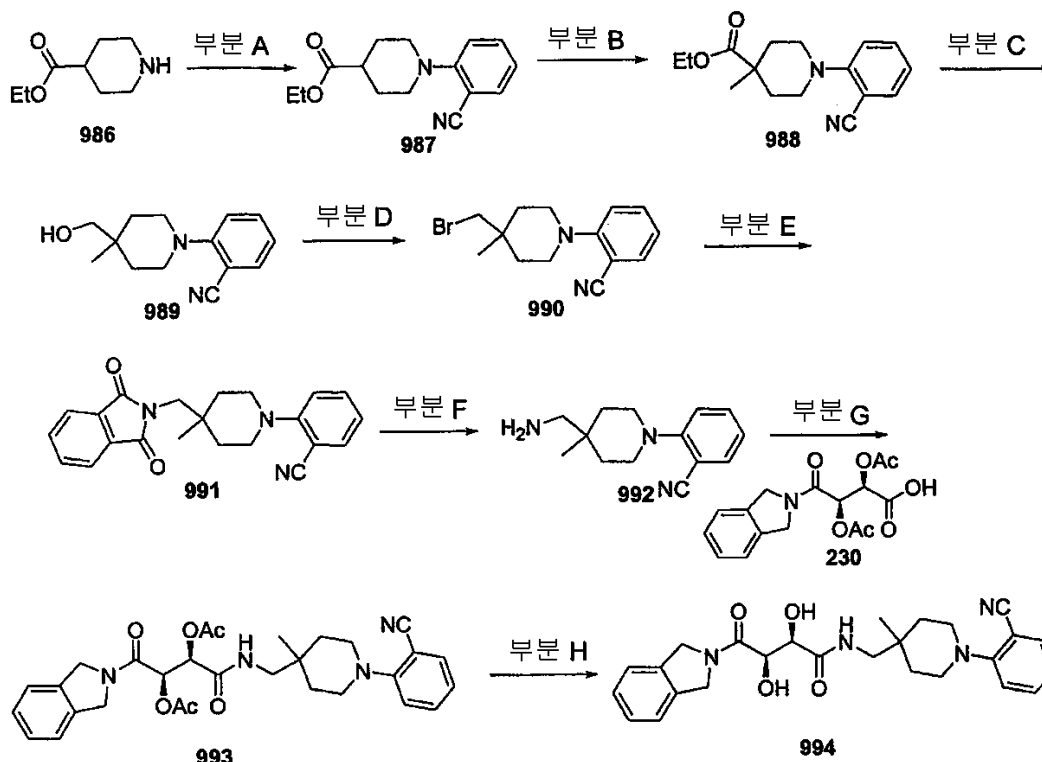
C 부분:

화합물 984를 실시에 27A, B 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.36분(UV_{254nm}); 일반식 $C_{26}H_{31}N_3O_6S$ 에 대해 계산된 질량: 513.2, 관측된 LCMS m/z 514.2 (M+H).

D 부분:

화합물 985를 실시에 25, E 부분에 기술된 방법에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.85분(UV_{254nm}, 10 분); 일반식 $C_{22}H_{27}N_3O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 429.2, 관측된 LCMS m/z 430.1 (M+H).

<1435> 실시예 27C:



<1436>

<1437> A 부분:

<1438> 화합물 986(1.13 g, 7.23 mmol)을 N-메틸피롤리디논(4 mL) 속에 용해하고 2-플루오로벤조니트릴(0.90 g, 7.5 mmol)에 이어 DIEA(2.5 mL, 14.4 mmol)를 가하였다. 반응물을 120 °C에서 밤새 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 물로 킁칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 25%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체 987(1.5 g, 81 %)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.95 (UV_{254nm}); 일반식 C₁₅H₁₈N₂O₂에 대해 계산된 질량: 258.14, 관측된 LCMS m/z 259.1 (M+H).

<1439> B 부분:

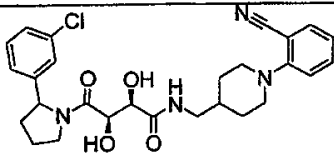
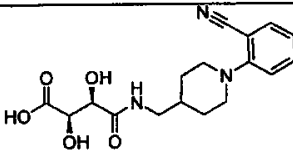
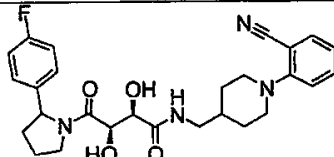
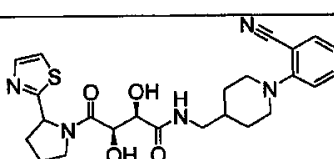
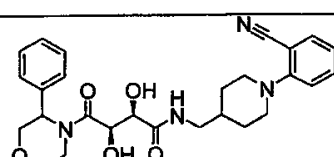
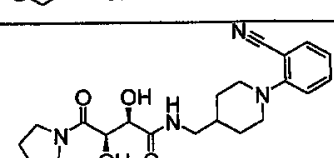
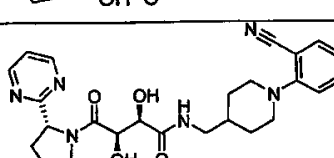
<1440> 디이소프로필아민(0.330 mL, 2.32 mmol)을 THF (20 mL) 속에 용해하고 빙욕속에서 냉각시켰다. n-BuLi(헥산중 2.5M, 1 mL)를 적가하고 15분 동안 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고 THF (10 mL)중 화합물 987 (400 mg, 1.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 당해 온도에서 30분 동안 계속 교반한 후 THF(10 mL)중 요오도메탄(450 mg, 3.2 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 당해 온도에서 30분 동안 교반한 후 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 킁칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 988을 수득하고 이를 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 2.10 (UV_{254nm}); 일반식 C₁₆H₂₀N₂O₂에 대해 계산된 질량: 272.15, 관측된 LCMS m/z 273.2 (M+H).

<1441> C 부분:

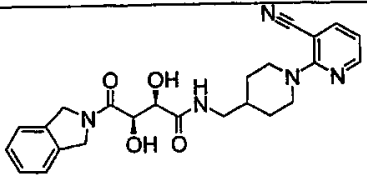
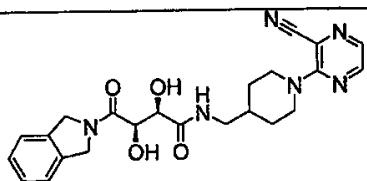
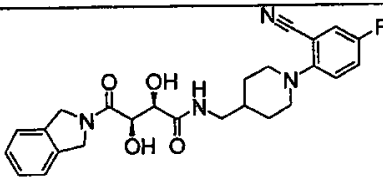
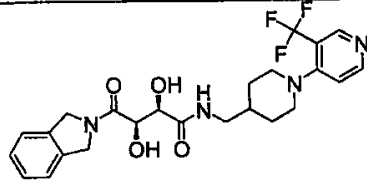
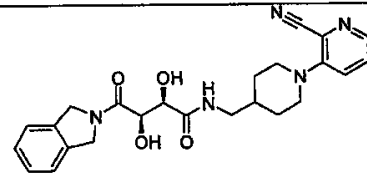
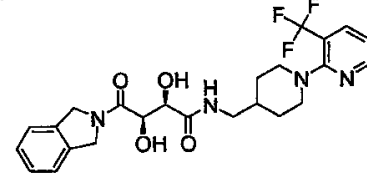
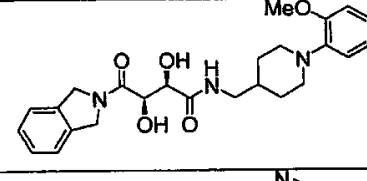
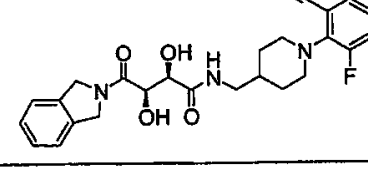
<1442> 화합물 988을 THF (20 mL)속에 용해하고 수소화붕소산리튬(60 mg, 2.6 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 환류시켰다. 냉각된 반응 혼합물을 물로 킁칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 50% 에틸 아세테이트/헥산)하여 백색 고체 989 (300 mg)를 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.57 (UV_{254 nm}); 일반식 C₁₄H₁₈N₂O에 대해 계산된 질량: 230.1, 관측된 LCMS m/z 231.3 (M+H).

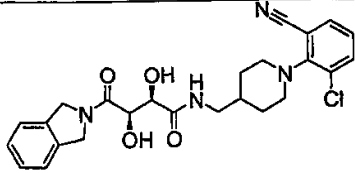
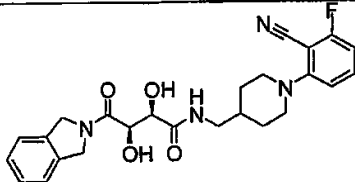
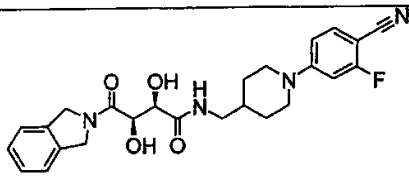
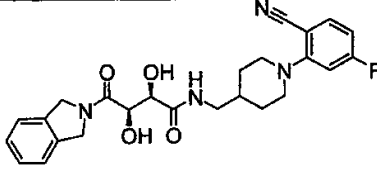
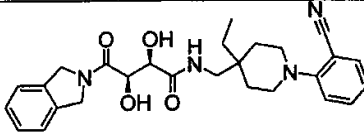
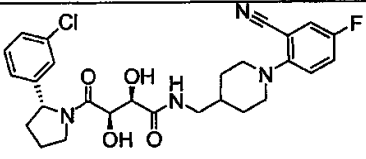
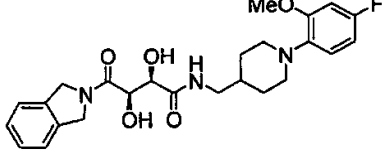
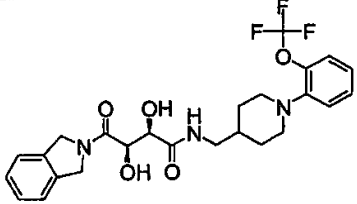
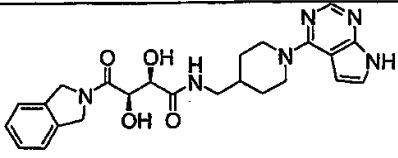
<1443> D 부분:

- <1444> 화합물 989(300 mg, 1.3 mmol)을 톨루엔(5 mL)속에 용해하고 삼브롬화인(0.06 mL, 0.52 mmol)을 가하였다. 반응물을 환류하에 3시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응물을 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 생성물 990을 수득하고 이를 정제없이 사용하였다.
- <1445> E 부분:
- <1446> 화합물 990을 DMF(10 mL) 속에 용해하고 탄산세슘(850 mg, 2.6 mmol) 및 프탈이미드(190 mg, 1.3 mmol)를 가하고 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 25%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체 991(90 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.14분(UV_{254 nm}); 일반식 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량: 359.1, 관측된 LCMS m/z 360.1.
- <1447> F 부분:
- <1448> 화합물 991 (90 mg, 0.25 mmol)을 에탄올(3 mL) 속에 용해하고 하이드라진 수화물(0.5 mL)를 가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고 고체를 여과하였다. 용매를 증발시켜 목적 생성물 992를 수득하고 이를 정제없이 사용하였다.
- <1449> G 부분:
- <1450> 화합물 992를 DMF(5 mL)속에 용해하고 화합물 230 (84 mg, 0.25 mmol) 및 HATU (114 mg, 0.30 mmol)를 가하고 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 발포체 993을 수득하였다(100 mg). HPLC-MS t_R = 1.99분(UV_{254 nm}); 일반식 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$ 에 대해 계산된 질량: 546.2, 관측된 LCMS m/z 547.2.
- <1451> H 부분:
- <1452> 화합물 993 (100 mg, 0.182 mmol)을 메탄올(5 mL) 속에 용해하고 탄산칼륨(100 mg)을 가하고 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 동결건조후 백색 고체 994를 수득하였다(7 mg, 8%). HPLC-MS t_R = 4.32분(UV_{254 nm}, 10 분); 일반식 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 462.23, 관측된 LCMS m/z 463.1 (M+H).
- <1453> 다음 표는 실시예 27 A 내지 C에 기술된 과정을 사용하여 제조한 화합물들을 함유한다. 화합물 1002와 같은 화합물들은 실시예 27A, A 부분에 기술된 과정을 사용하여 클로로피리딜 전구체로부터 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
995		510.2	511.1
996		347.1	348.3
997		494.2	495.2
998		483.2	484.1
999		492.2	493.1
1000		400.2	401.2
1001		478.2	479.2

<1454>

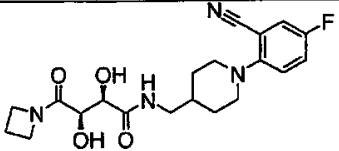
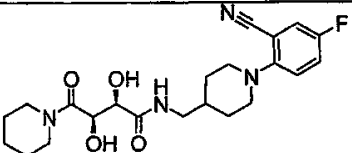
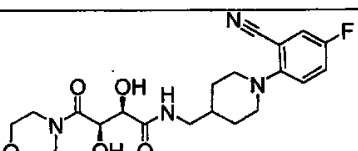
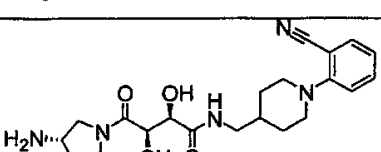
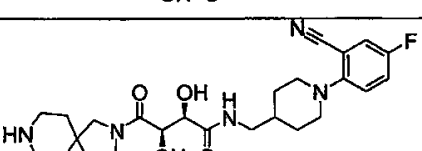
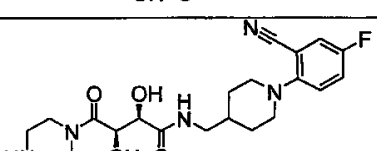
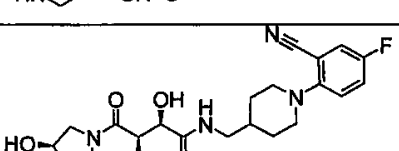
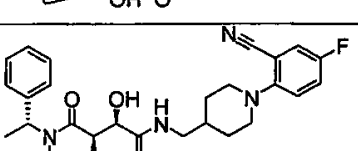
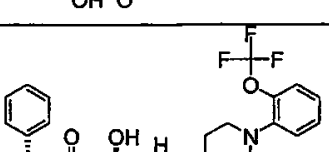
1002		449.2	450.2
1003		450.2	451.1
1004		466.2	467.2
1005		492.2	493.1
1006		449.2	450.1
1007		492.2	493.1
1008		453.2	454.2
1009		466.2	467.2

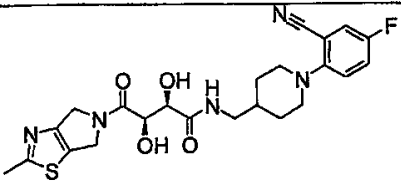
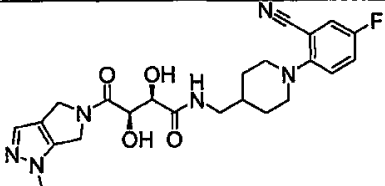
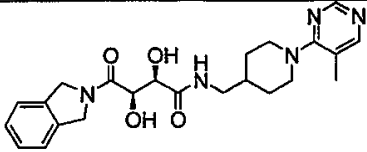
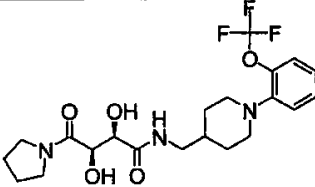
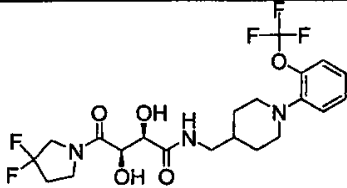
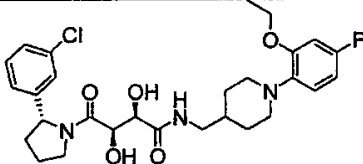
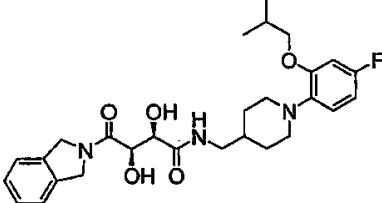
1010		482.2	483.1
1011		466.2	467.2
1012		466.2	467.2
1013		466.2	467.2
1014		476.2	477.1
1015		528.2	529.2
1016		471.2	472.1
1017		507.2	508.2
1018		464.2	465.2

<1456>

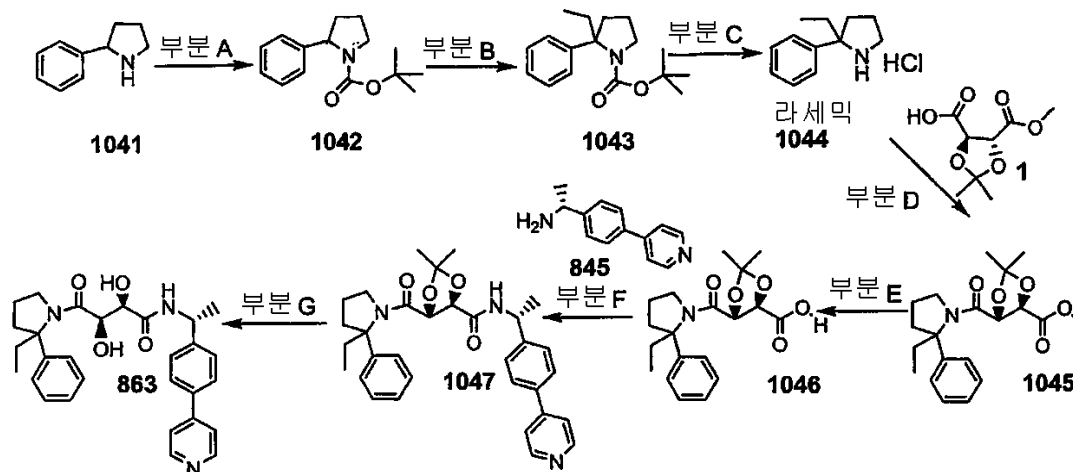
1019		481.2	482.2
1020		481.2	482.2
1021		416.2	417.3
1022		433.2	434.2
1023		433.2	434.2
1024		464.2	465.2
1025		433.2	434.2
1026		469.3	470.2
1027A		418.2	419.2
1027B		454.2	455.2

<1457>

1027C		404.2	405.2
1028		432.2	433.2
1029		434.2	435.2
1030		415.2	416.2
1031		487.3	488.2
1032		433.2	434.2
1033		434.2	435.2
1034A		482.2	483.3
1034B		523.2	524.2

1035		487.2	488.2
1036		470.2	471.2
1037		439.2	440.2
1038A		459.2	460.1
1038B		495.2	496.2
1039		547.2	548.2
1040		513.3	514.3

<1460> 실시예 28: 알킬화된 페닐 피롤리딘



<1461>

<1462> A 부분:

<1463> 2-페닐 피롤리딘(1041) (3.14 g, 21.4 mmol)을 THF(40 mL)속에 용해하였다. 수성 NaOH(12 mL, 25%)를 가한 후, Boc 무수물을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 70시간 동안 교반하였다. 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 1.0 M pH=7.0 인산 나트륨 완충액 및 염수로 세척한 후, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시켜 황색 오일을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 9:1 헥산:EtOAc)로 정제하여 5.1 g의 선명한 오일을 생성물 1042로서 수득하였다. MS (EI) m/z M+Na 관측치 270.08

<1464> B 부분:

<1465> 100 mL들이의 숄렌크 플라스크에 교반 바를 장착시키고, N₂ 유동하에 화염 건조시키고, 마개로 봉하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 화합물 1042(0.50 g, 2.02 mmol)를 가하고 플라스크를 개봉하였다. 무수 THF(8.5 mL)를 주사기를 통해 가하고 플라스크를 무수 얼음/2-프로판올 욕속에서 냉각시켰다. 2급 부틸 리튬(1.6 mL, 2.34 mmol)을 주사기를 통해 가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 요오도에탄(180 µL, 2.25 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 추가의 요오도에탄(80 µL, 1.0 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1.0M pH 7.0 인산나트륨 완충액으로 퀀칭시키고 EtOAc로 희석시켰다. 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척한 후, MgSO₄로 건조시키고 선명한 오일로 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 0% 내지 20% EtOAc/헥산)로 정제하여 0.12 g의 화합물 1043을 수득하였다. MS (EI) m/z M+Na 관측치 298.15.

<1466> C 부분:

<1467> 화합물 1043 (0.12 g, 0.43 mmol)을 10 mL의 디옥산중 4M HCl속에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.25 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜 백색 고체 1044(112 mg)를 수득하였다. MS (EI) m/z 관측치 M+H 176.12.

<1468> D 부분:

<1469> 화합물 1044(104 mg, 0.49 mmol) 및 화합물 1 (0.120 g, 0.588 mmol)을 CH₂Cl₂ (2 mL) 속에 용해하였다. 디이소프로필 에틸아민(200 µL, 1.12 mmol)을 가한 후, PyBrop(249 mg, 0.78 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 N₂하에 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석시킨 후 1.0M pH 7.0 인산나트륨 완충액, 수성 NaHCO₃, 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고 선명한 오일로 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 0% 내지 40% EtOAc/헥산)로 정제하여 0.16 g의 화합물 1045를 수득하였다. MS (EI) m/z 관측치 M+H 362.08

<1470> E 부분:

<1471> 화합물 1045 (0.15 g, 0.42 mmol)를 디옥산(1.6 mL) 및 물(0.4 mL) 속에 용해하였다. 수산화리튬(19 mg, 0.45

mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 15분 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 화합물 1046를 선명한 오일로서 수득하였다. MS (EI) m/z 관측치 M+H 348.09

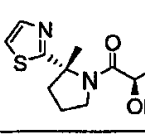
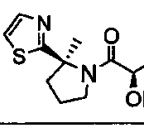
F 부분:

화합물 1046 (69 mg, 0.19 mmol) 및 화합물 845 (51 mg, 0.22 mmol)를 DMF (1 mL) 및 다이소프로필아민(100 μ L, 0.58 mmol) 속에 용해하였다. PyBrop를 가하고(108 mg, 0.338 mmol) 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 1.0M pH 8.0 인산나트륨 완충액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고 황색 오일로 농축시켰다. 조 생성물을 95:5 CH_2Cl_2 :MeOH를 이동상으로 사용하는 제조 TLC를 통해 정제하였다. 화합물 1047을 선명한 오일로서 수득하였다(74 mg). MS (EI) m/z 관측치 M+H 528.20.

G 부분:

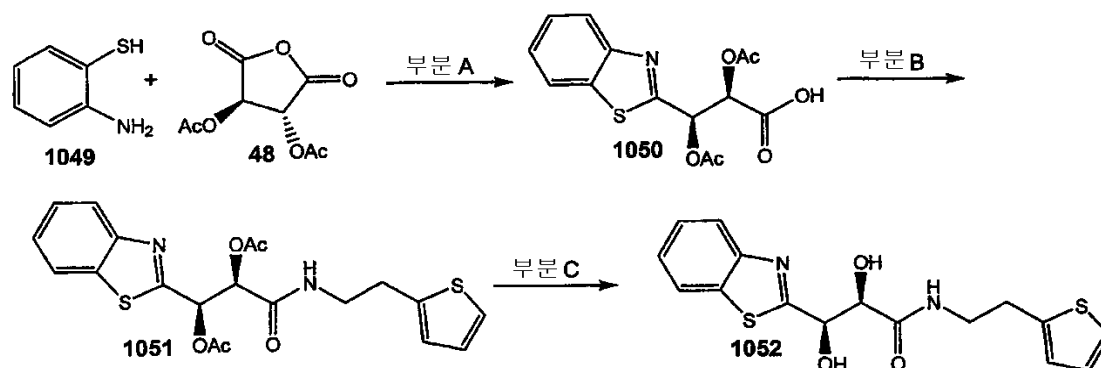
화합물 1047 (74 mg, 0.14 mmol)을 5 mL의 9:1 트리플루오로아세트산:물 용액속에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 10분 동안 교반한 후 농축 건조시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 0%-7% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 26 mg의 화합물 863을 수득하였다. MS (EI) m/z 관측치 M+H 488.1.

화합물 1048A,B를 Boc-프롤린 OMe으로부터 상기 알킬화 과정을 사용하여 제조하고 티아졸 환을 실시예 10A에 기술된 바와 같이 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
1048A		515.2	516.2
1048B		515.2	516.2

실시예 29:

실시예 29A:



A 부분:

벤젠중 2-아미노-벤젠티올(1049) (247 μ L, 2.31 mmol) 및 화합물 48 (500 mg, 2.31 mmol)의 혼합물을 딥-스택 트랩을 사용하여 환류하에 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축시켰다. 혼합물을 30% 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 화합물 1050(267 mg)를 갈색 분말로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.35분(UV_{254} nm); 일반식 $C_{14}H_{13}NO_6S$ 에 대해 계산된 질량: 323.1, 관측된 LCMS m/z 324.1 (M+H).

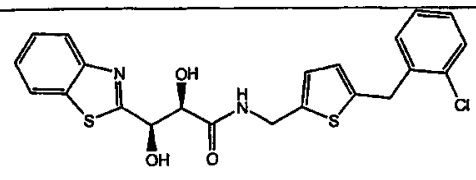
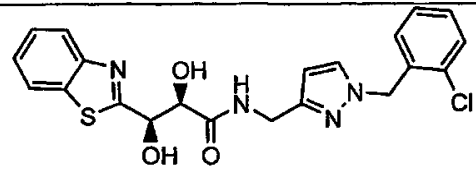
B 부분:

화합물 1051을 화합물 1050(32 mg, 0.1 mmol)로부터 실시예 2, A 부분에 기술된 표준 HATU 커플링 방법을 사용하여 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10%에틸 아세테이트/디클로로메탄)로 정제하여 생성물을 오렌지색 고체(27 mg)로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.78분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ 에 대해 계산된 질량: 432.1, 관측된 LCMS m/z 433.0 (M+H).

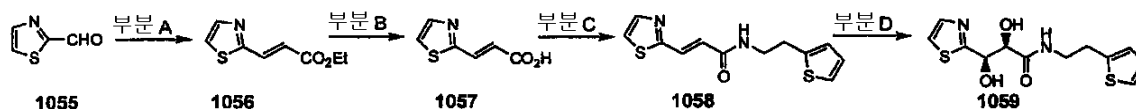
C 부분:

화합물 1052를 실시예 2, B 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.39분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 에 대해 계산된 질량: 348.1, 관측된 LCMS m/z 349.0 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
-------	-----	--------	----------------

1053		458.1	459.0
1054		442.1	443.0

실시예 29B:



A 부분:

아르곤하에 DME (10 mL)중 수소화나트륨(95%, 115 mg, 4.55 mmol)에 트리에틸포스포아세테이트를 적가하였다. 수분내에 반응 혼합물이 선명해졌다. 1시간 후 알데하이드 1055 (400 μL , 4.55 mmol)를 가하였다. 15분 후 물 및 디에틸 에테르를 반응 혼합물에 가하였다. 층을 분리하고 수성 층을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 1056을 오렌지색 오일로서 수득하였다(666 mg, 80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, 1 H, J = 3.2 Hz) 7.79 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 7.43 (d, 1 H, J = 3.2 Hz), 6.71 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 4.29 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 1.36 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

B 부분:

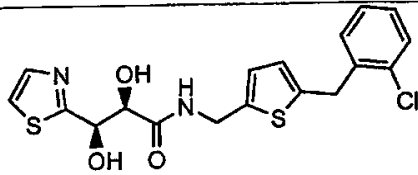
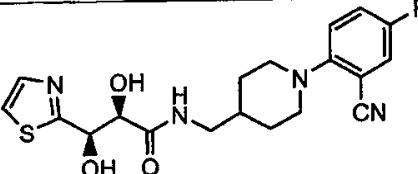
THF (2 mL)중 에스테르 1056 (84 mg, 0.46 mmol)에 1.0 M 수산화리튬 용액(0.5 mL, 0.5 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1.0N HCl 용액으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 염화나트륨을 추출동안 수성 층에 가하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 1057을 필름으로서 수득하였다(65 mg, 92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, 1 H, J = 3.0 Hz), 7.89 (d, 1 H, J = 15.7 Hz), 7.49 (d, 1 H, J = 3.0 Hz), 6.75 (d, 1 H, J = 15.7 Hz).

C 부분: 화합물 1058을 화합물 1057 (32 mg, 0.21 mmol)로부터 실시예 2, A 부분에 기술된 HATU 커플링 방법을 사용하여 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 50%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 필름으로서

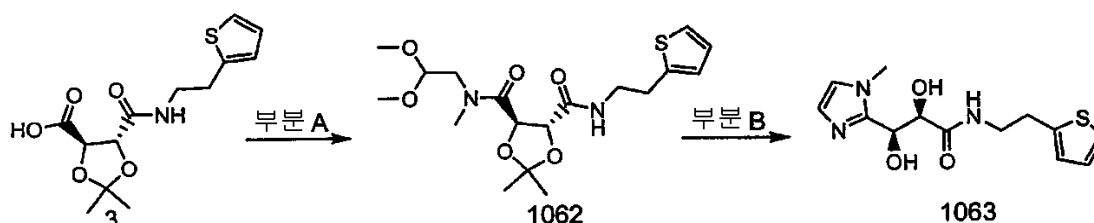
수득하였다(35 mg, 63%). HPLC-MS $t_R = 1.35$ 분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{12}H_{12}N_2OS_2$ 에 대해 계산된 질량: 264.0, 관측된 LCMS m/z 265.1 (M+H).

D 부분:

화합물 1059를 변형된 샤프리스(Sharpless) 디하이드록실화 과정(참조: Chem. Rev. 1994, 94, 2483)을 사용하여 제조하였다. 플라스크에(DHQ)₂PHAL (10 mg, 10 mol %), $K_3Fe(CN)_6$ (128 mg, 0.39 mmol), 탄산칼륨(54 mg, 0.39 mmol), 메탄 설펜아미드(24 mg, 0.26 mmol) 및 칼륨 오스뮴 테트라옥사이드 이수화물(1 mg, 2 mol%)을 충전시켰다. 고체에 3급-부탄올:물(1:1, 2.5 mL)중 알켄 4(35 mg, 0.13 mmol)에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 빙욕속에서 냉각시키고 나트륨 메타비설파이트(38 mg, 0.2 mmol)를 가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 및 물로 희석시켰다. 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 2.0N 수산화나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 동결건조후 백색 고체로서 수득하였다(5 mg, 13%). HPLC-MS $t_R = 1.00$ 분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{12}H_{14}N_2O_3S_2$ 에 대해 계산된 질량: 298.0, 관측된 LCMS m/z 299.0 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
1060		408.0	409.0
1061		404.1	405.1

실시예 29C:



A 부분:

화합물 1062를 실시예 1에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

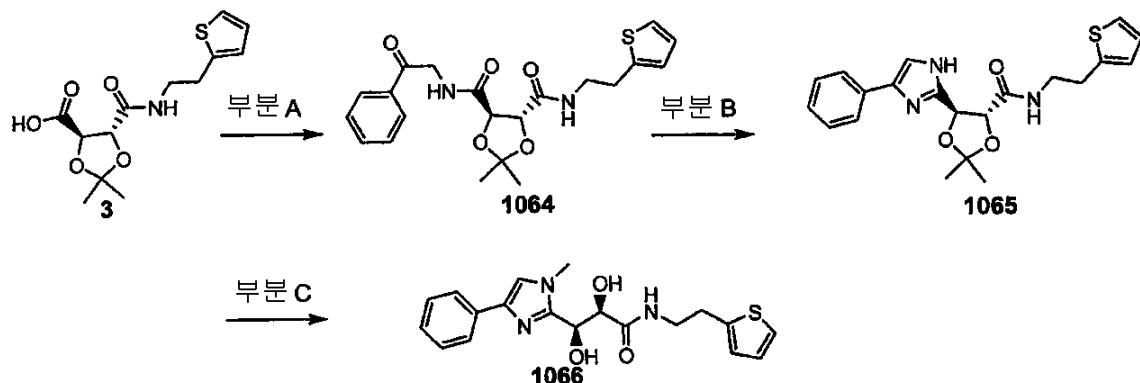
HPLC-MS $t_R = 1.69$ 분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{18}H_{22}N_2O_6S$ 에 대해 계산된 질량: 400.2, 관측된 LCMS m/z 401.2 (M+H).

B 부분:

아세트산(6 mL) 중 화합물 1062 (198 mg, 0.69 mmol) 및 암모늄 아세테이트 (1.9 g, 24.7mmol)을 110 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 DCM 속에 현탁시키고 고체를 여과로 제거하였다. 여액을 농축시켜 아세트나이드 보호된 생성물 및 화합물 1063을 수득하였다. 잔사를 80% TFA:물(2 mL)로 처리하고 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였다. 제조-HPLC로 정제하여 화합물 1063 (11 mg, 4%)을 TFA 염으로서 수득하였다. HPLC-MS $t_R = 0.79$ 분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{13}H_{17}N_3O_3S$ 에 대해 계산된 질량: 295.1, 관측된 LCMS m/z 296.1

(M+H).

실시예 29D:



A 부분:

화합물 1064를 실시예 1에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

HPLC-MS t_R = 1.77분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{21}H_{24}N_2O_5S$ 에 대해 계산된 질량: 416.14, 관측된 LCMS m/z 417.1 (M+H).

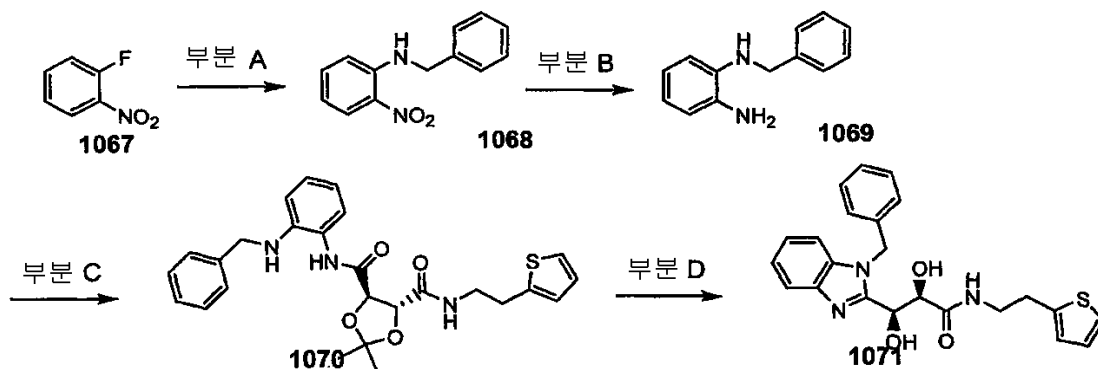
B 부분:

아세트산(6 ml)중 화합물 1064 (216 mg, 0.52 mmol) 및 암모늄 아세테이트 (2 g, 25.9 mmol)를 밤새 110℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 DCM 속에 현탁시키고 고체를 여과로 제거하였다. 여액을 농축시키고 역상 크로마토그래피(Gilson)로 정제하여 화합물 1065(80 mg, 30%)를 TFA 염으로서 수득하였다(80% 순도). HPLC-MS t_R = 1.38분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{21}H_{23}N_3O_3S$ 에 대해 계산된 질량: 397.1, 관측된 LCMS m/z 398.2 (M+H).

C 부분:

DMF(6 ml)중 화합물 1065 (63 mg, 0.127 mmol), 요오도메탄(10 μ L, 0.16 mmol) 및 탄산세슘(206 mg, 0.634 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 속에 현탁시키고 고체를 여과로 제거하였다. 여액을 농축시켜 조 아세토니트 보호된 생성물을 수득하였다. 잔사를 90% TFA:물(3 mL)로 처리하고 3시간 동안 50℃에서 교반하였다. 용매를 제거하였다. 제조-HPLC로 정제하여 화합물 1066(12 mg, 19%)을 TFA 염으로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.87분(10 분; UV_{254 nm}); 일반식 $C_{19}H_{21}N_3O_3S$ 에 대해 계산된 질량: 371.1, 관측된 LCMS m/z 372.1 (M+H).

실시예 29E:



A 부분:

고커, 에이치.(Goker, H.) 등의 문헌(참조: II Farmaco 1998, 53, 415-420)에 따라서, DMF (5 mL)중 1-플루오로-2-니트로-벤젠(1067) (1.1 mL, 10.4 mmol) 및 벤질아민(2.35 mL, 21.5 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가

열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 오렌지색 고체를 수득하고 이를 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 벤질-(2-니트로-페닐)-아민(1068)(2.5 g, 100%)을 수득하였다. ^1H NMR δ (400 MHz, CDCl_3) 8.44 (b, 1 H, NH), 8.22-8.19 (dd, 1H), 7.41-7.27 (m, 6H), 6.84-6.81 (dd, 1H), 6.70-6.66 (m, 1 H), 4.58-4.57 (d, 2H).

<1519> B 부분:

<1520> 에탄올(150 mL) 및 물(10 mL)중 벤질-(2-니트로-페닐)-아민(1068) (2.5 g, 10.43 mmol)의 용액에 철(8.7 g, 155.7 mmol)에 이어 30 방울의 농 HCl을 가하고, 수득되는 혼합물을 밤새 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 쿼칭시키고, DCM으로 희석시키고 층을 분리하였다. 유기층을 포화된 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 갈색 오일성 잔사를 수득하였다. 추가로 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-벤질-벤젠-1,2-디아민(1069)을 암 황색 오일로서 수득하였다 (1.18 g, 57%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.24 (m, 5H), 6.82-6.67 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 3.56 (b, 3H, NH).

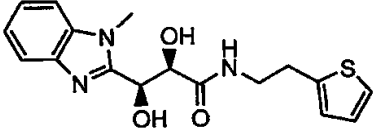
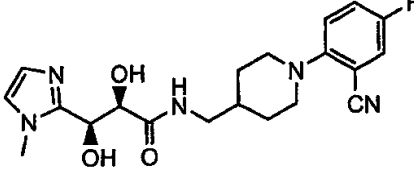
<1521> C 부분:

<1522> 화합물 1070을 실시예 29C, A 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.13분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 479.2, 관측된 LCMS m/z 480.1 (M+H).

<1523> D 부분:

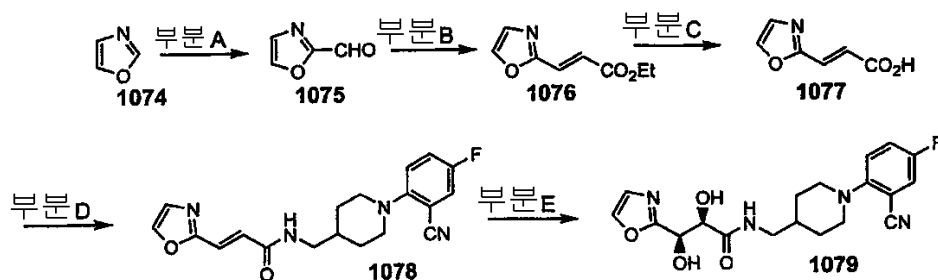
<1524> 톨루엔(3 mL)중 화합물 1070 (75 mg, 0.156 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(30 mg, 0.156 mmol)의 혼합물을 밤새 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 잔사로 농축시키고 당해 잔사는 LC-MS에 의해 아세트오니드 탈보호된 생성물로 확인되었다. 역상 크로마토그래피로 추가로 정제하여 화합물 1071(40 mg, 48%)을 TFA 염(95% 순도)으로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 3.52분(10 분; $\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 421.1, 관측된 LCMS m/z 422.2 (M+H).

<1525> 다음 화합물들을 실시예 29C 내지 E에 기술된 과정에 의해 합성하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
1072		345.1	346.1
1073		401.2	402.2

<1526>

<1527> 실시예 29F:



<1528>

<1529> A 부분:

<1530> 문헌(참조: Hodges, J. C. et al (J. Org. Chem. 1991, 56, 449-452))의 과정에 따라 45 mL의 THF중 옥사졸 (1074) (1g, 14.4 mmol)의 냉(-78 °C) 용액에 nBuLi(9 mL, 14.4 mmol, 헥산중 1.6 M 용액)를 가하고, 수득되는 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔(3 g)을 첨가하여 원청시키고, 농축시키며, 수득되는 슬러리를 DCM으로 희석시키고 실리카 겔 컬럼상에 로딩하였다. 섬광 크로마토그래피(3% 에틸 아세테이트/DCM)하여 옥사졸-2-카보알데하이드(1075) (165 mg, 12%)를 황색 오일로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (s, 1 H), 7.9 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H).

<1531> B 부분:

<1532> 화합물 1076을 화합물 1075 (165 mg, 1.7 mmol)으로부터 실시예 29B, A 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (107 mg, 34%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H, $J = 16.0$ Hz), 7.27 (s, 1 H), 6.74 (d, 1 H, $J = 16.0$ Hz), 4.29 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.36 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

<1533> C 부분:

<1534> 화합물 1077을 화합물 1076 (107 mg, 0.58 mmol)으로부터 실시예 29B, B 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. 후처리하여 생성물을 담황색 고체(77 mg, 85%)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.9 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.27 (d, 1 H, $J = 16.0$ Hz), 6.62 (d, 1 H, $J = 16.0$ Hz).

<1535> D 부분:

<1536> 화합물 1078을 화합물 1077(165 mg, 1.7 mmol)로부터 실시예 29B, C 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. 표준 HATU 커플링 후처리 후에, 고체 잔사를 1:1 DCM/헥산으로 연마하고, 여과하며 1:1 DCM/헥산으로 세척하여 화합물 1078 (123 mg, 70%)을 담황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (t, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.69-7.66 (dd, 1 H), 7.49-7.44 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.20-7.16 (dd, 1 H), 7.14 (d, 1 H, $J = 16.0$ Hz), 6.94 (d, 1 H, $J = 16.0$ Hz), 3.41-3.38 (d, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 1.81-1.78 (d, 2H), 1.64-1.58 (m, 1 H), 1.40-1.30 (m, 2H). HPLC-MS $t_R = 1.63$ 분(UV_{254 nm}); 일반식 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량: 354.15, 관측된 LCMS m/z 355.1 (M+H).

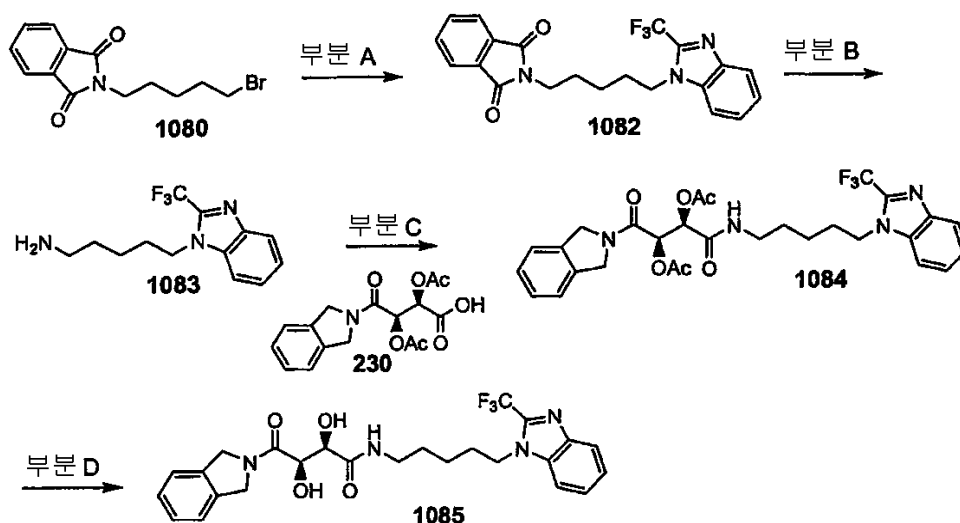
<1537> E 부분:

<1538> 화합물 1079를 화합물 1078 (118 mg, 0.33 mmol)로부터 실시예 29B, D 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 5% MeOH/DCM)로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(28 mg, 22%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (s, 1 H), 7.88 (t, 1H), 7.69-7.66 (dd, 1 H), 7.48-7.43 (m, 1 H), 7.20-7.16 (dd, H), 7.14 (s, 1 H), 5.83-5.81 (d, 1 H), 5.72-5.70 (d, 1 H), 4.93-4.90 (dd, 1 H), 4.23-4.21 (d의 d, 1 H), 3.38-3.36 (d, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.77-1.72 (d, 2H), 1.62-1.56 (m, 1 H), 1.32-1.23 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -120.6 ppm. HPLC-MS $t_R = 3.32$ 분(10 분; UV254 nm);

일반식 $C_{19}H_{21}FN_4O_4$ 에 대해 계산된 질량: 388.15, 관측된 LCMS m/z 389.2 (M+H).

실시예 30:

실시예 30A:



A 부분:

NMP (5 ml)중 2-(5-브로모-펜틸)-이소인돌-1,3-디온(1080) (2.0 g, 6.77 mmol), 2-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸(1.2 g, 6.45 mmol) 및 탄산칼륨(1.78 g, 12.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 수득되는 유기 층을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 오일을 수득하였다. 추가로 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 25 %에틸 아세테이트/헥산)하여 화합물 1082을 무색 오일로서 수득하였다(1.88 g, 73%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.86 (d, 1 H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.49-7.34 (m, 3H), 4.31 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H).

B 부분:

EtOH (50 mL)중 화합물 1082 (1.88 g, 4.68 mmol)의 용액에 하이드라진 일수화물(0.45 mL, 9.36 mmol)을 가하고 수득되는 혼합물을 3시간 동안 60 °C에서 가열하면, 이 동안 백색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 여과하고 EtOH로 세척하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 에테르속에 현탁시키고 10분동안 실온에서 교반하고, 여과하며 에테르로 세척하고, 수득되는 여액을 농축시켜 화합물 1083을 오일로서 수득하였다(1.10 g, 87%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-7.88 (d, 1 H), 7.46-7.37 (m, 3H), 4.33 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.02-1.40 (m, 6H).

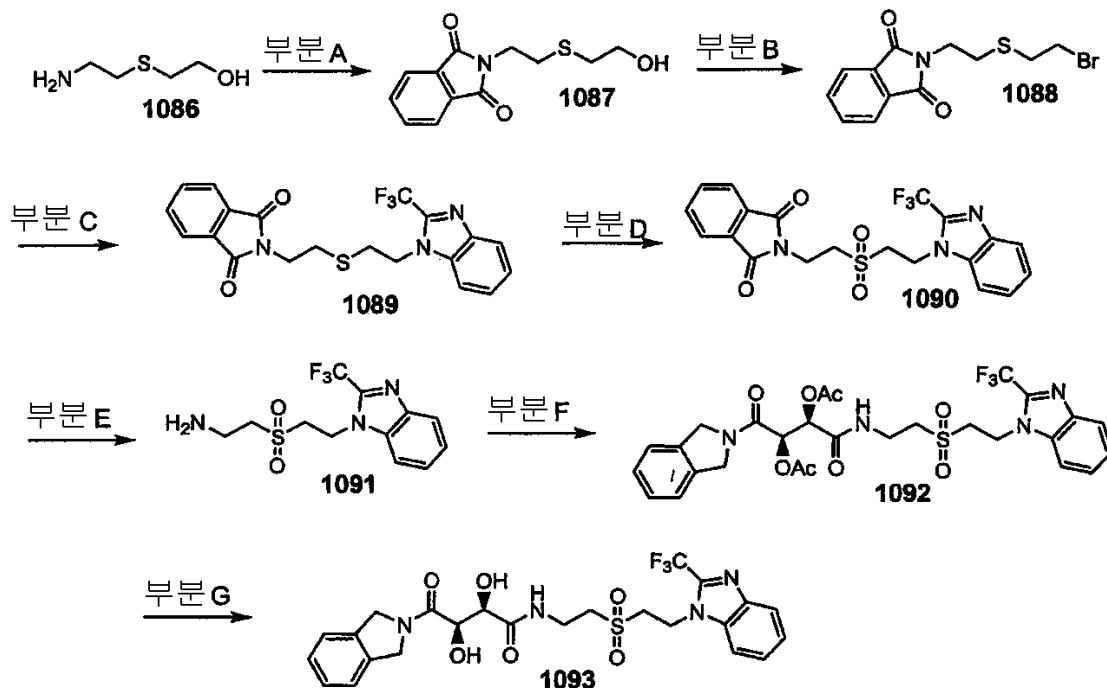
C 부분:

화합물 1084를 화합물 1083 및 화합물 230으로부터 실시예 2에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

D 부분:

화합물 1085를 실시예 2에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 4.14분(10 분; $UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{25}H_{27}F_3N_4O_4$ 에 대해 계산된 질량: 504.2, 관측된 LCMS m/z 505.1 (M+H).

<1550> 실시예 30B:



<1551>

<1552> A 부분:

<1553> 로윈, 제이. 더블유.(Lown, J. W.) 등의 문헌(참조: J. Org. Chem. 1982, 47, 2027-2033)의 변형에 따라 톨루엔(35 mL)중 2-(2-아미노-에틸설파닐)-에탄올(1086) (1.82, 15 mmol) 및 프탈이미드(2.22 g, 15 mmol)의 혼합물을 밤새 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 잔사로 농축시키고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 25 % 에틸 아세테이트/DCM 내지 50% 에틸 아세테이트/DCM)로 정제하여 화합물 1087을 회백색 고체로서 수득하였다(2.98 g, 79%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 57.87-7.85 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 2.89-2.82 (m, 4H).

<1554> B 부분:

<1555> 나이르, 에스. 에이.(Nair, S. A.) 등의 문헌(참조: Synthesis 1995, 810-814)의 과정의 변형에 따라 DCM (25 mL)중 화합물 1087(628 mg, 2.5 mmol) 및 사브롬화탄소(1.04 g, 3.12 mmol)의 빙-냉 용액을 트리페닐포스핀(920 mg, 3.5 mmol)에 10 분에 걸쳐 2회 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 수득되는 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 30 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 1088을 백색 고체로서 수득하였다(733 mg, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 67.88-7.86 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.90 (t, 2H).

<1556> C 부분: 화합물 1089를 실시예 30A, A 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 57.89-7.87 (d, 1 H), 7.86- 7.84 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.58-7.56 (d, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 4.52 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.89 (t, 2H); ¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5-64.7 ppm.

<1557> D 부분:

<1558> DCM (5 mL)중 화합물 1089 (250 mg, 0.6 mmol)의 용액에 m-클로로퍼옥시벤조산(336 mg, 1.5 mmol)을 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 포화된 중탄산나트륨 용액, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 1090 (284 mg)을 백색 고체로서 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 57.92-7.90 (d, 1 H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.78-

7.76 (m, 2H), 7.66- 7.62 (d의 t, 1 H), 7.54-7.51 (t의 d, 1 H), 7.46-7.44 (t의 d, 1 H), 4.89 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.46 (t, 2H); ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -62.5 ppm.

E 부분:

화합물 1091을 실시예 30A, B 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.89 (d, 1 H), 7.63- 7.61 (d, 1 H), 7.51 -7.48 (t의 d, 1 H), 7.44-7.40 (t의 d, 1 H), 4.90 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 3.12 (t, 2H); ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -62.5 ppm.

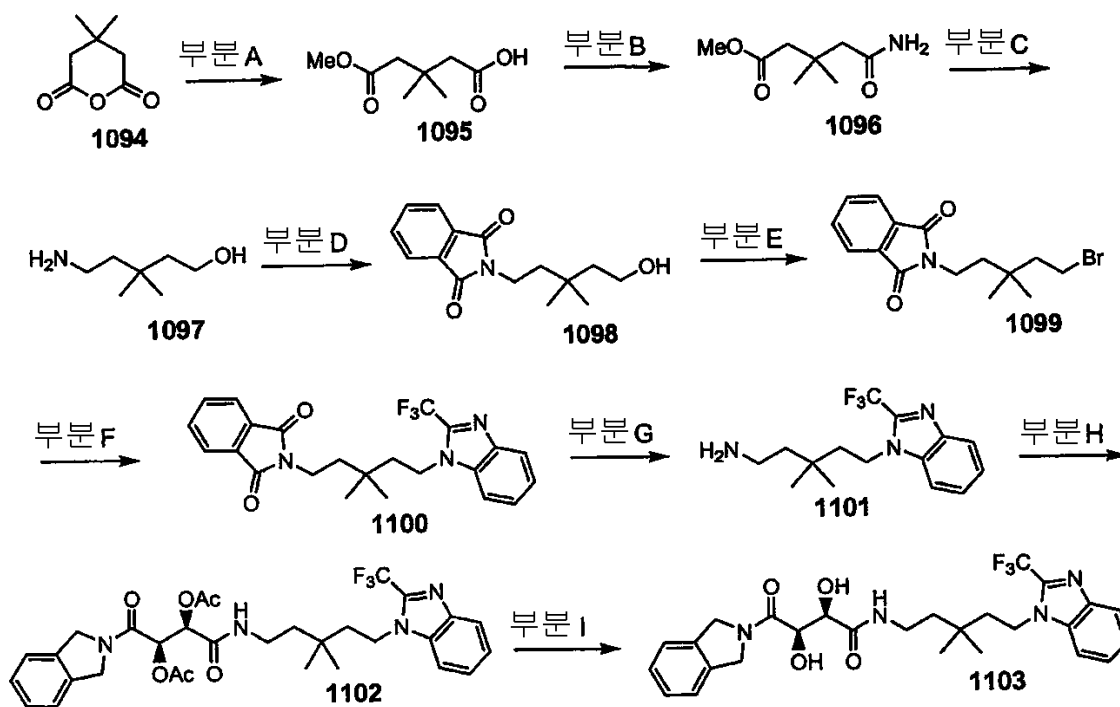
F 부분:

화합물 1092를 실시예 27A, B 부분에 기술된 과정에 따라 제조하고 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 1.65분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 638.17, 관측된 LCMS m/z 639.1 (M+H).

G 부분:

화합물 1093을 실시예 27A, C 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 3.57분(10 분; $\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{24}\text{H}_2\text{SF}_3\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 554.14, 관측된 LCMS m/z 555.1 (M+H).

실시예 30C:



A 부분:

브라운, 알. 에프.(Brown, R. F.) 등의 문헌(참조: J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1083-1089)의 변형에 따라 3,3-디메틸 글루탐산 무수물(1094) (7.1 g, 50 mmol) 및 메탄올(40 mL)의 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 화합물 1095를 무색 오일로서 수득하였다(8.46 g, 97%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.70 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.16 (s, 6H).

B 부분:

DCM (30 mL)중 화합물 1095 (8.46 g, 48.5 mmol)의 빙-냉 용액에 옥살릴 클로라이드(7 mL, 80 mmol)에 이어, DMF (2 방울)을 적가하고 수득되는 혼합물을 3.5시간 동안 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 상응하는 산 클로라이드(4-클로로카보닐-3,3-디메틸-부티르산 메틸 에스테르)를 갈색 오일(7.89 g, 84%) 로서 수득

하고 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. 1,4-디옥산 100 mL의 1,4-디옥산속에 용해된 2.2 g의 암모니아를 함유하는 용액 (30 ml, 대략 38.8 mmol)중 암모니아의 빙냉 용액을 1,4-디옥산(3 mL)중 4-클로로카보닐-3,3-디메틸-부티르산 메틸 에스테르(3 g, 15.5 mmol)의 용액에 적가하고 첨가가 완료된 후 수득되는 백색 슬러리를 45분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 여과하며 농축시켜 화합물 1096을 점성 황색 오일(2.62 g, 97%)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.71 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 1.14 (s, 6H).

<1571> C 부분:

<1572> LAH (42 mL, THF중 1M 용액, 42 mmol)의 빙-냉 용액에 THF중 화합물 1096 (2.02 g, 11.6 mmol)을 적가하고 수득되는 혼합물을 밤새 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 페이스트-유사 고체가 형성되는 경우, 염수를 적가 첨가하여 킨칭시켰다. 당해 고체를 연마하고 에틸 아세테이트로 수회 초음파처리하며, 합한 유기 추출물을 농축시켜 화합물 1097을 오일로서 수득하였다(1.17 g, 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.71 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.53 (t, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

<1573> D 부분:

<1574> 화합물 1098을 실시예 30B, A 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.88분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 에 대해 계산된 질량: 261.14, 관측된 LCMS m/z 262.0 (M+H).

<1575> E 부분:

<1576> 화합물 1099를 실시예 30B, B 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.82 (m, 2H), 7.71- 7.69 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.61- 1.57 (m, 2H), 1.03 (s, 6H).

<1577> F 부분:

<1578> 화합물 1100을 실시예 30B, C 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.87 (d, 1 H), 7.86- 7.84 (m, 2H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.5-7.57 (d, 1 H), 7.47-7.43 (t의 d, 1 H), 7.39- 7.35 (t의 d, 1 H), 4.46-4.41 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.18 (s, 6H); ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -62.7 ppm.

<1579> G 부분:

<1580> 화합물 1101을 실시예 30B, E 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.13분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3$ 에 대해 계산된 질량: 299.16, 관측된 LCMS m/z 300.1 (M+H).

<1581> H 부분:

<1582> 화합물 1102를 실시예 27A, B 부분에 기술된 과정에 따라 제조하고 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 2.0분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$ 에 대해 계산된 질량: 616.25, 관측된 LCMS m/z 617.2 (M+H).

<1583> I 부분:

<1584> 화합물 1103을 실시예 27A, C 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 4.52분(10 분, $\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 532.23, 관측된 LCMS m/z 533.2 (M+H).

<1585> 다음 화합물들을 실시예 30 A-C에 기술된 과정을 사용하여 합성하였다.

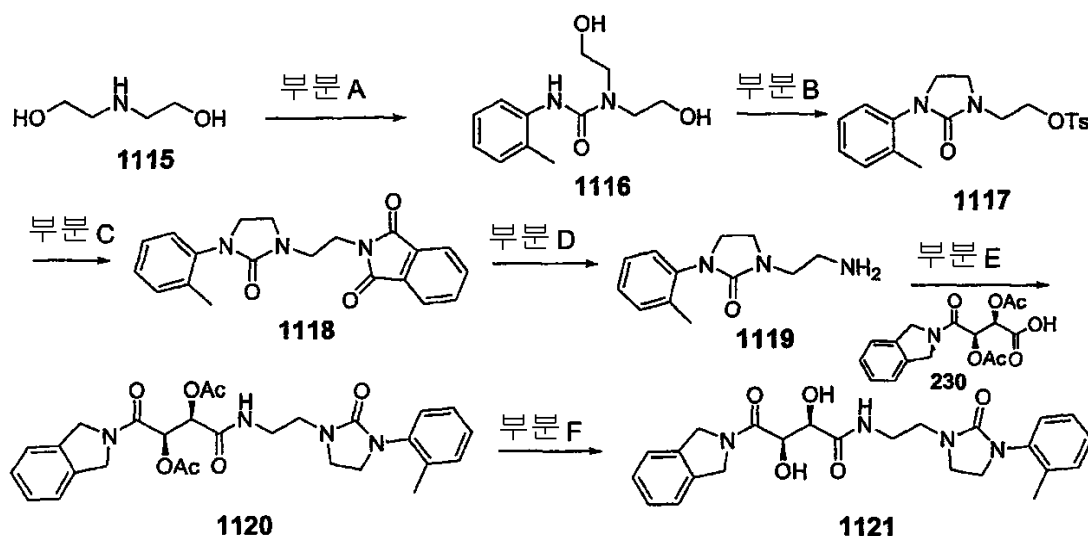
화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
1104		566.2	567.2
1105		436.21	437.2
1106		386.2	387.2

<1586>

1107		456.2	457.1
1108		490.18	491.1
1109		552.18	553.2
1110		518.2	519.1
1111		580.21	581.2
1112		514.2	515.2
1113		419.2	420.2
1114		473.3	474.3

<1587>

실시예 31 :



A 부분:

화합물 1115 (790 mg, 7.5 mmol)을 THF (10 mL)속에 용해하고 빙욕속에서 냉각시켰다. 2-메틸페닐이소시아네이트 (500 mg, 3.75 mmol)를 부분으로 가하고 수득되는 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 1N HCl 용액, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체 1116 (1.02 g, 56%)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 0.95 (UV_{254nm}); 일반식 C₁₂H₁₈N₂O₃에 대해 계산된 질량: 238.1, 관측된 LCMS m/z 239.2 (M+H).

B 부분:

화합물 1116 (1.02 g, 4.2 mmol)을 THF (25 mL) 속에 용해하고 빙욕속에서 냉각시켰다. 칼륨 3급-부톡사이드 (1.5 g, 13.2 mmol)를 부분으로 가하고 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. THF (5 mL)중 p-톨루엔설포닐 클로라이드(1.91 g, 10.8 mmol)의 용액을 적가하고 반응물을 30분 동안 0° C에서 및 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 1N HCl 용액, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체 1117(0.750 g, 48%)를 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.87분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₉H₂₂N₂O₄S에 대해 계산된 질량: 374.1, 관측된 LCMS m/z 375.1 (M+H).

C 부분:

화합물 1117 (750 mg, 2.0 mmol)을 DMF (10 mL)속에 용해하고 프탈이미드(441 mg, 3.0 mmol) 및 탄산세슘(1.95 g, 6.0 mmol)을 가하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 1 N HCl 용액, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 화합물 1118 (500 mg, 72%)을 백색 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.63 (UV_{254 nm}); 일반식 C₂₀H₁₉N₃O₃에 대해 계산된 질량: 349.1, 관측된 LCMS m/z 350.2 (M+H).

D 부분:

화합물 1118 (110 mg, 0.29 mmol)을 에탄올(3 mL) 속에 용해하고 및 하이드라진 수화물(0.10 mL)를 가하였다. 반응물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과로 제거하고 용액을 감압하에 증발시켰다. 잔사를 1N NaOH 용액속에 용해하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고; 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 1119를 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

E 부분:

화합물 1119, 화합물 230 (97 mg, 0.29 mmol), DIEA (0.125 mL, 0.7 mmol) 및 HATU (133 mg, 0.348 mmol)를

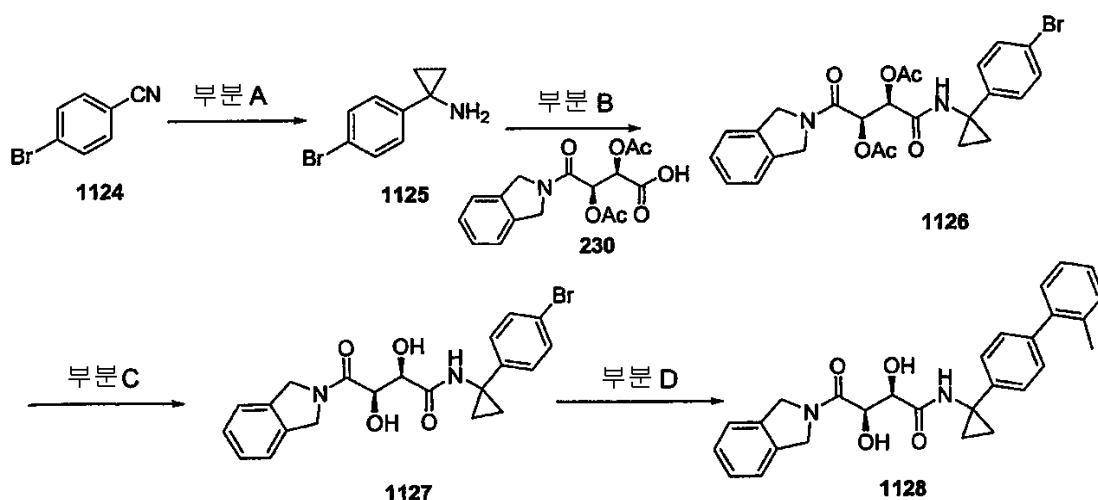
DMF (3 ml)속에서 합하고 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 1 N HCl 용액, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 1120을 수득하고 이를 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. HPLC-MS $t_R = 1.68$ 분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{28}H_{32}N_4O_7$ 에 대해 계산된 질량: 536.2, 관측된 LCMS m/z 537.3(M+H).

F 부분:

화합물 1120을 메탄올(5 mL)속에 용해하고 탄산칼륨(150 mg)을 가하고 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 1N HCl 용액, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨위에서 건조시키며 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 1121을 동결건조 후 백색 고체로서 수득하였다 (16 mg). HPLC-MS $t_R = 3.48$ 분(UV_{254 nm} > 10분); 일반식 $C_{24}H_{28}N_4O_5$ 에 대해 계산된 질량: 452.2, 관측된 LCMS m/z 453.1 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
1122		468.20	469.1
1123		516.10	517.0

실시예 32:



A 부분:

화합물 1124 (360 mg, 2.00 mmol)을 디에틸에테르(10 mL) 속에 용해하고 -70 °C로 냉각시켰다. 티탄 이소프로폭사이드(624 mg, 2.2 mmol)를 가하고 10분 동안 교반하였다. 에틸마그네슘 클로라이드(THF 중 1M, 4 mL, 4 mmol)를 적가하고 반응물을 다른 10분 동안 이 온도에서 교반한 후 실온으로 가온시키고 추가로 30분 동안 교반하였다. 보론 트리플루오로에테레이트(864mg, 4 mmol)를 가하고 용액을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 퀀칭시키고 디에틸에테르로 세척하였다. 수성 층을 1N NaOH 용액을 첨가하여 염기성화한 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고; 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 1125를 수

득하고 이를 정제없이 사용하였다.

B 부분:

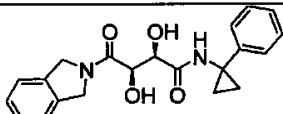
화합물 1125를 DMF (5 mL) 속에 용해하고 화합물 230 (50 mg, 0.140 mmol) 및 HATU (69 mg, 0.182 mmol)를 가하고 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 킁칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 1N HCl, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 50%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체 1126 (60 mg, 81 %)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.928 (UV₂₅₄ nm); 일반식 C₂₅H₂₅BrN₂O₆에 대해 계산된 질량: 528.0, 관측된 LCMS m/z 529.1 (M+H).

C 부분:

화합물 1126 (60 mg, 0.1427 mmol)을 MeOH (5 mL)속에 용해하고 탄산칼륨(100 mg)을 가한 후 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 킁칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 백색 고체 1127 (10 mg, 15.8%)를 동결건조 후 수득하였다. HPLC-MS t_R = 4.192분(UV₂₅₄ nm, 10 분); 일반식 C₂₁H₂₁BrN₂O₄에 대해 계산된 질량: 444.0, 관측된 LCMS m/z 445.1 (M+H).

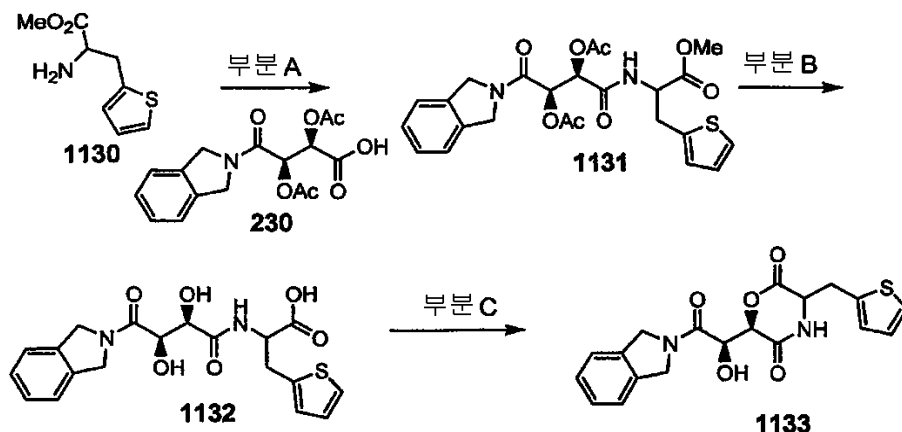
D 부분:

화합물 1127 (7.6 mg, 0.017 mmol)을 디옥산(2 mL)속에 용해하고 Pd(dba)₃ (3 mg), 트리페닐포스핀(4.4 mg, 0.017 mmol), 인산칼륨(8 mg, 0.0377 mmol), 및 2-메틸페닐보론산(4.3 mg, 0.034 mmol)을 질소 대기하에 가하였다. 반응 혼합물을 90 °C로 밤새 가열한 후 셀라이트의 층 위에서 여과하고 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 백색 고체 1128(5 mg, 65%)를 동결건조 후 수득하였다. HPLC-MS t_R = 4.095분(UV₂₅₄ nm, 10 분); 일반식 C₂₈H₂₈N₂O₄에 대해 계산된 질량: 456.2, 관측된 LCMS m/z 457.3 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
1129		366.16	367.1

실시예 33: 구축된 유사체

실시예 33A:



A 부분:

DMF (2 mL)중 2-아미노-3-티오펜-2-일-프로피온산 메틸 에스테르하이드로클로라이드(1130) (120 mg, 0.54

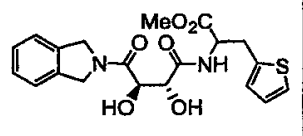
mmol)에 화합물 230 (150 mg, 0.45 mmol), DIEA (160 DM1 0.9 mmol) 및 HATU (205 mg, 0.54 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 유기층을 1N HCl, 포화된 NaHCO₃, 및 염수로 세척하였다. 이를 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 1131을 수득하였다.

B 부분:

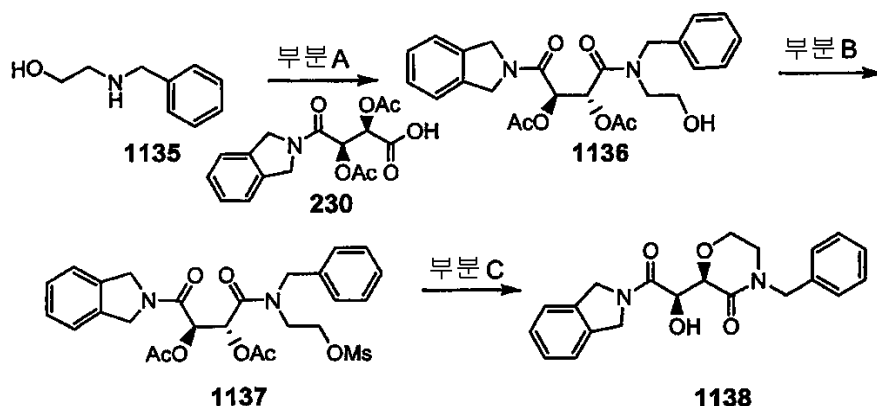
화합물 1131을 5 mL의 MeOH 속에 용해하고, 10 mL의 10% K₂CO₃ 수용액을 가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공속에서 농축시킨 후 1N HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하였다. 이후에 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 1132을 백색 고체로서 수득하였다. 일반식 C₉H₂₀N₂O₆S에 대해 계산된 질량: 404.1, 관측된 LCMS m/z 405.0.0 (M+H).

C 부분:

1 mL의 DMF중 화합물 1132 (40 mg, 0.1 mmol)을 PS 카보다이미드 수지(117 mg, 1.28 mmol/g 로딩, 0.15 mmol) 및 디메틸아미노피리딘 (3 mg, 0.024 mmol)에 가하였다. 50 °C에서 밤새 교반한 후, 고체를 여과 제거하고, 용액을 진공하에 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 1133을 백색 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 3.59분(UV₂₅₄ nm, 10 분), 일반식 C₂₅H₂₆ClN₃O₄S에 대해 계산된 질량: 386.1, 관측된 LCMS m/z 387.0 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
1134		418.1	419.0

실시예 33B:



A 부분:

DMF (10 mL)중 2-벤질아미노-에탄올(1135) (0.676 g, 4.5 mmol)을 화합물 230 (1.0 g, 3 mmol), 및 HATU (1.71 g, 4.5 mmol)에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 유기층을 1N HCl, 포화된 NaHCO₃, 및 염수로 세척하였다. 이를 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 1136 (1.1 g, 80%)을 수득하였다. 일반식 C₂₅H₂₈N₂O₇에 대해 계산된 질량: 468.2, 관측된 LCMS m/z 469.1 (M+H).

B 부분:

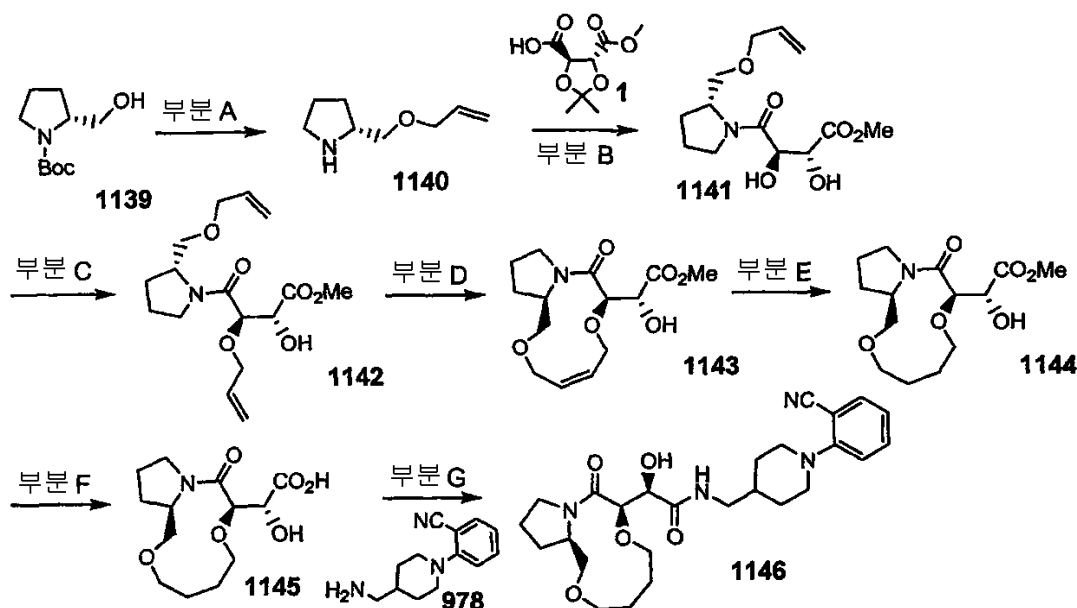
CH₂Cl₂ (5 mL)중 화합물 1136 (468 mg, 1 mmol) 및 DIEA (261 mL, 1.5 mmol)을 메실 클로라이드(116 mL, 1.5 mmol)에 0 °C에서 적가하였다. 0 °C에서 10 분동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후 농축 건조시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트로 추출하고, 1N HCl, 포화된 NaHCO₃, 및 염수로 세척하였다. 이

를 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 1137 (511 mg, 93%)을 수득하였다.

C 부분:

MeOH (20 mL)중 화합물 1137 (389 mg, 0.71 mmol)을 고체 K_2CO_3 (323 mg, 2.34 mmol)에 가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 이를 농축시켜 용매를 제거한 후 EtOAc 및 물 속에 용해하였다. 유기층을 1 N HCl, 포화된 NaHCO_3 , 및 염수로 세척하고, 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 1138을 백색 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 3.89분(UV_{254 nm}, 10 분), 일반식 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 366.16, 관측된 LCMS m/z 367.1 (M+H).

실시예 33C:



A 부분:

단계 1: THF (5 mL)중 (R)-Boc-프롤린올(1139) (2.0 g, 9.94 mmol)을 10 mL의 THF중 NaH (0.437 g, 광 오일중 60%, 10.93 mmol)에 0 °C에서 가하였다. 0 °C에서 10 분 동안 교반한 후, 알릴 브로마이드 (1.32 g, 10.93 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 여과한 후, 용액을 농축 건조시키고, 잔사를 EtOAc에 넣고, 1N 시트르산, 포화된 NaHCO_3 , 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켜 무색 오일(2.30 g, 96%).

단계 2: CH_2Cl_2 (10 mL)중 상기 물질을 3 mL의 TFA와 함께 0 °C에서 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 용액을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc속에 용해하고, 농 Na_2CO_3 , 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 1140을 무색 오일로서 수득하였다(1.06 g, 2개의 단계에 대해 75%).

B 부분:

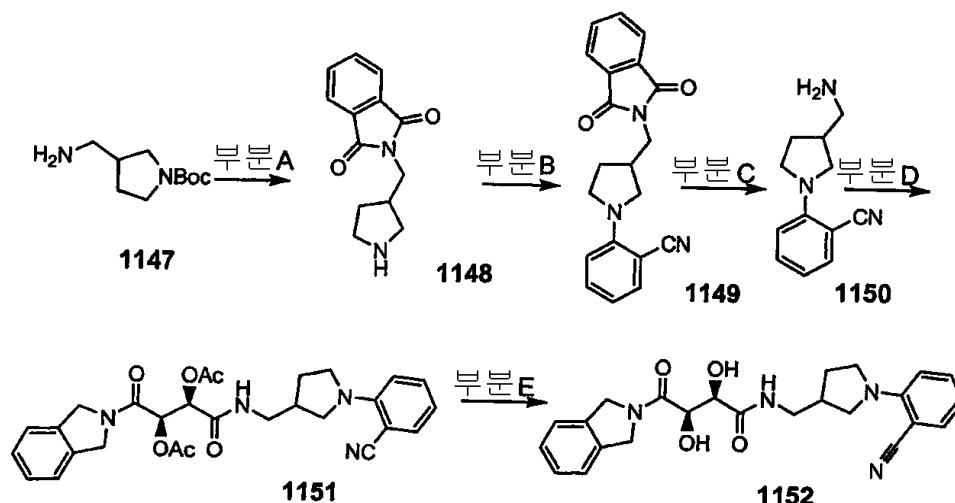
단계 1:

DMF (10 mL)중 화합물 1140 (500 mg, 3.54 mmol)에 화합물 1(867 mg, 4.25 mmol), DIEA (1.48 mL, 8.5 mmol) 및 HATU (1.616 g, 4.25 mmol)를 0 °C에서 가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 유기 상을 1N 시트르산, 포화된 NaHCO_3 , 및 염수로 세척하였다. 이를 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 정제(SiO_2 , EtOAc/헥산 40:60)시켜 무색 오일을 수득하였다(650 mg, 57%).

단계 2: 상기 물질을 5 mL의 TFA/ H_2O (80:20)로 0°C에서 처리하였다. 실온에서 2시간 교반한 후, 이를 농축 건조시켰다. 컬럼 정제(SiO_2 , EtOAc/헥산 70:30)하여 화합물 1141 (500 mg, 88%)을 무색 오일로서 수득하였다.

- <1641> C 부분:
- <1642> 단계 1:
- <1643> 톨루엔(20 mL)중 화합물 1141 (250 mg, 0.87 mmol)에 디부틸틴 옥사이드(217 mg, 0.87 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 딥-스탁 장치를 사용하여 물을 공비 제거하기 위해 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압하에 제거 건조시켰다. 수득되는 오일을 진공하에 2시간 동안 건조시켰다.
- <1644> 단계 2: 상기 오일에 CsF(198 mg, 1.30 mmol)를 가하였다. 혼합물을 진공하에 2시간 동안 두었다. DMF (10 mL)중 알릴 브로마이드(220 mg, 1.83 mmol)를 0 °C에서 가하였다. 실온에서 아르곤하에 30시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시킨 후 EtOAc에 넣었다. 당해 용액을 KF 포화 용액 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켰다. 유기층을 1N HCl, 포화된 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/헥산 60:40)하여 화합물 1142를 무색 오일로서 수득하였다(130 mg, 45%). 일반식 C₁₆H₂₅NO₆에 대해 계산된 질량: 327.17, 관측된 LCMS m/z 328.1 (M+H).
- <1645> D 부분:
- <1646> 디클로로메탄 (200 mL)중 화합물 1142 (110 mg, 0.33 mmol)를 그루브의 2차-생성 촉매(Grubbs' second-generation catalyst)(참조: Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C.W.; Grubbs, R.H., Org. Lett, 1999, 1, 953-956)와 함께 가하였다. 실온에서 아르곤하에 3.5시간 동안 교반한 후, 용액을 감압하에 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc)하여 화합물 1143을 백색 고체로서 수득하였다 (60 mg, 60%); 일반식 C₁₄H₂₁NO₆에 대해 계산된 질량: 299.14, 관측된 LCMS m/z 300.1 (M+H).
- <1647> E 부분:
- <1648> EtOAc (10 mL)중 화합물 1143 (60 mg, 0.2 mmol)에 10% Pd/C (10 mg)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 H₂하에 2시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc)하여 화합물 1144를 백색 고체로서 수득하였다 (50 mg, 83%), 일반식 C₄H₂₃NO₆에 대해 계산된 질량: 301.15, 관측된 LCMS m/z 302.1 (M+H).
- <1649> F 부분:
- <1650> MeOH (2 mL)중 화합물 1144 (20 mg, 0.067 mmol)을 고체 K₂CO₃ (20 mg, 0.14 mmol)와 혼합하였다. 실온에서 5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시킨 후 EtOAc 및 물에 넣었다. 이를 1N HCl로 산성화하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 1145를 백색 고체로서 수득하였다 (12 mg, 63%); 일반식 C₁₃H₂₁NO₆에 대해 계산된 질량: 287.1, 관측된 LCMS m/z 288.1 (M+H).
- <1651> G 부분:
- <1652> DMF (1 mL)중 화합물 1145 (12 mg, 0.042 mmol), 화합물 978 (13.5 mg, 0.063 mmol), DIEA (0.018 mL, 0.1 mmol) 및 HATU (24 mg, 0.063 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 유기층을 1N HCl, 포화된 NaHCO₃, 및 염수로 세척하였다. 이를 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 1146을 백색 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 4.22분(UV₂₅₄ nm, 10 분), 일반식 C₂₁H₂₂N₂O₄에 대해 계산된 질량: 484.3, 관측된 LCMS m/z 485.2 (M+H).
- <1653> 실시예 34

<1654> 실시예 34A:



<1655>

<1656> A 부분

<1657> 단계 1: DCM (4 mL) 중 3-(아미노메틸)-1-N-(3-tert-부톡시카보닐)-피롤리딘(1147) (200 mg, 1.0 mmol), 모노메틸 프탈레이트 (216 mg, 1.2 mmol), EDC (229 mg, 1.2 mmol), HOBt (162 mg, 1.2 mmol) 및 triethylamine (0.79 mL, 2.0 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고 0.1N HCl, 물, 포화된 중탄산나트륨 용액, 물, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 33% EtOAc/헥산)로 정제하여 백색 고체를 수득하였다(110 mg, 33%). HPLC-MS t_R = 1.89분(UV254 nm); 일반식 C₁₈H₂₂N₂O₄에 대해 계산된 질량: 330.2, 관측된 LCMS m/z 353.2 (M+Na).

<1658> 단계 2: 화합물 1148을 단계 1로부터의 물질로부터 실시예 27, A 부분, 단계 2에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

<1659> B 부분

<1660> 화합물 1149를 실시예 27, A 부분, 단계 1에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.96분(UV₂₅₄ nm); 일반식 C₂₀H₁₇N₃O₂에 대해 계산된 질량: 331.1, 관측된 LCMS m/z 332.2 (M+H).

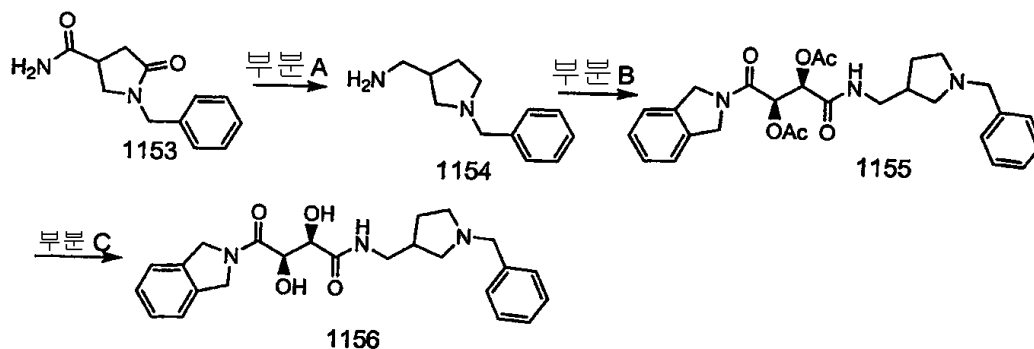
<1661> C 부분

<1662> 에탄올(3 mL) 중 화합물 1149 (0.33 mmol) 및 하이드라진 수화물(65 μL, 1.34 mmol)을 2시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고 여과하였다. 여액을 농축시키고 화합물 1150을 추가의 정제없이 사용하였다.

<1663> D 부분 및 E 부분

<1664> 화합물 1151 및 1152를 실시예 5, D 부분 및 E 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. 화합물 1151에 대한 데이터: HPLC-MS t_R = 1.78분(UV₂₅₄ nm); 일반식 C₂₈H₃₀N₄O₆에 대해 계산된 질량: 518.2, 관측된 LCMS m/z 519.2 (M+H). 화합물 1152에 대한 데이터: HPLC-MS t_R = 1.52분(UV₂₅₄ nm); 일반식 C₂₄H₂₆N₄O₄에 대해 계산된 질량: 434.2, 관측된 LCMS m/z 435.2 (M+H).

<1665> 실시예 34B:



<1666>

<1667> A 부분

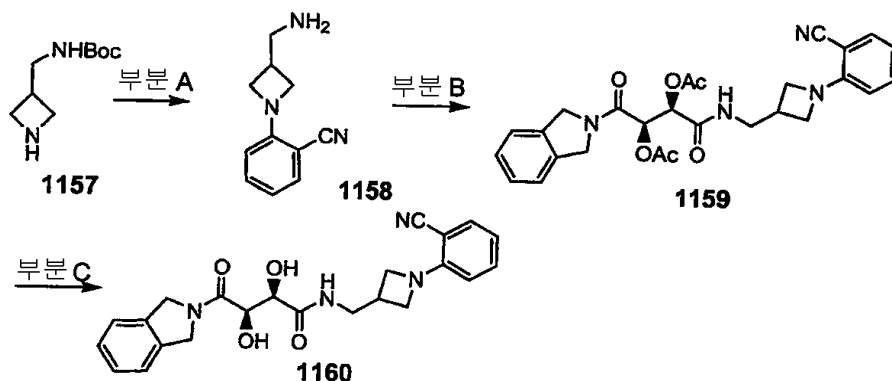
<1668> THF (1 mL)중 1-벤질-5-옥소-3-피롤리딘카복사미드(1153) (50 mg, 0.23 mmol)의 용액에 THF (0.69 mL, 0.69 mmol)중 리튬 알루미늄 수화물의 1M 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 3시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 염화암모늄 수용액으로 킨칭시켰다. 1N 수산화나트륨 용액을 가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 회색시키고, 20분 동안 교반하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 1N 수산화나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 1154를 오일로서 수득하였다(14 mg, 32%). HPLC-MS t_R = 0.22분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{12}H_{18}N_2$ 에 대해 계산된 질량: 190.2, 관측된 LCMS m/z 191.2 (M+H).

<1669> B 부분 및 C 부분

<1670> 화합물 1155 및 1156을 실시예 5 D 부분 및 E 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. 화합물 1156에 대한 데이터: HPLC-MS t_R = 0.91분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{24}H_{29}N_3O_4$ 에 대해 계산된 질량: 423.2, 관측된 LCMS m/z 424.1 (M+H).

<1671> 실시예 35

<1672> 실시예 35A:

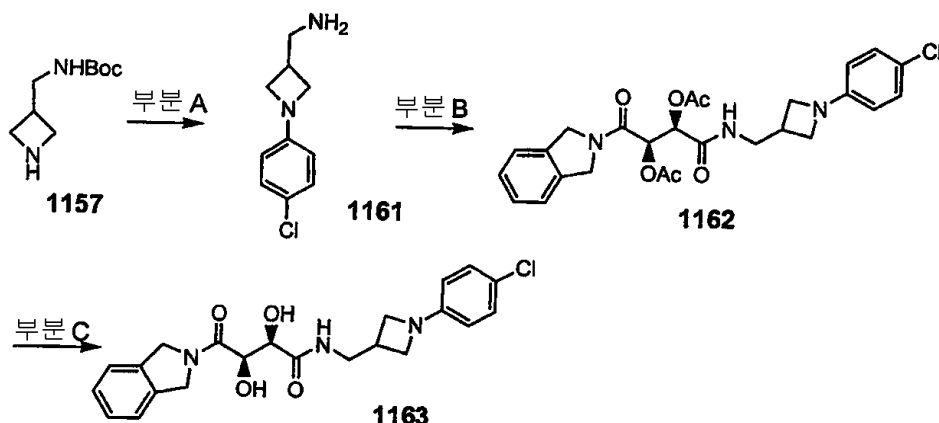


<1673>

<1674> A 부분 및 B 부분 및 C 부분:

<1675> 화합물 1158, 1159 및 1160을 실시예 27, A 부분, B 부분 및 C 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. 화합물 1158에 대한 데이터: HPLC-MS t_R = 0.76분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{11}H_{13}N_3$ 에 대해 계산된 질량: 187.1, 관측된 LCMS m/z 188.1 (M+H). 화합물 1159에 대한 데이터: HPLC-MS t_R = 1.72분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{27}H_{28}N_4O_6$ 에 대해 계산된 질량: 504.2, 관측된 LCMS m/z 505.1 (M+H). 화합물 1160: HPLC-MS t_R = 1.43분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{23}H_{24}N_4O_4$ 에 대해 계산된 질량: 420.2, 관측된 LCMS m/z 421.1 (M+H).

<1676> 실시예 35B:



<1677>

<1678> A 부분

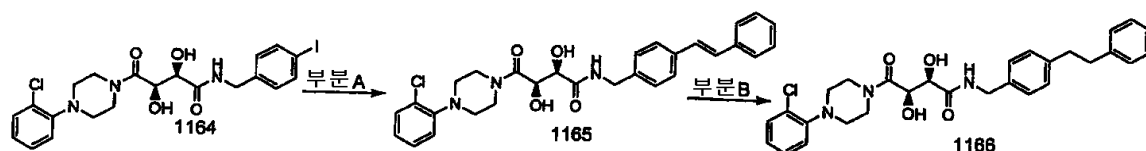
<1679> 단계 1 : 아르곤하에 DMSO (2 mL)중 아제티딘-3-일메틸-카바산 3급-부틸 에스테르(1157) (20 mg, 0.107 mmol), 4-클로로-1-요오도벤젠(38.4 mg, 0.161 mmol), 요오드화구리(4.0 mg, 0.021 mmol), L-프롤린(4.8 mg, 0.042 mmol) 및 탄산칼륨(29.6 mg, 0.214 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. HPLC-MS t_R = 2.13분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{15}H_{21}ClN_2O_3$ 에 대해 계산된 질량: 296.1, 관측된 LCMS m/z 297.2 (M+H).

<1680> 단계 2: 화합물 1161을 단계 1의 물질로부터 실시예 27, A 부분, 단계 2에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

<1681> B 부분 및 C 부분

<1682> 화합물 1162 및 1163을 실시예 5, D 부분 및 E 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. 화합물 1162에 대한 데이터: HPLC-MS t_R = 1.93분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{26}H_{28}ClN_3O_6$ 에 대해 계산된 질량: 513.2, 관측된 LCMS m/z 514.2 (M+H). 화합물 1163에 대한 데이터: HPLC-MS t_R = 1.63분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{22}H_{24}ClN_3O_4$ 에 대해 계산된 질량: 429.2, 관측된 LCMS m/z 430.1 (M+H).

<1683> 실시예 36:



<1684>

<1685> 화합물 1164를 실시예 2에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.88분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{21}H_{23}ClIN_3O_4$ 에 대해 계산된 질량: 543.0, 관측된 LCMS m/z 544.0 (M+H).

<1686> A 부분:

<1687> 화합물 1165을 화합물 1164 및 스티레닐 보론산으로부터 실시예 3, F 부분에 기술된 커플링 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.11분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{29}H_{30}ClIN_3O_4$ 에 대해 계산된 질량: 519.2, 관측된 LCMS m/z 520.0 (M+H).

<1688> B 부분:

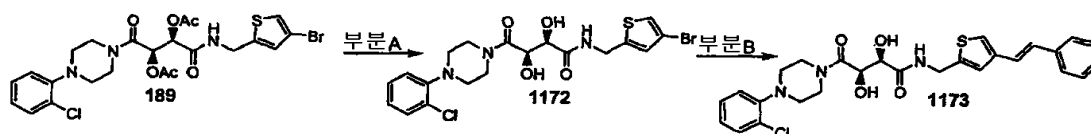
<1689> 수소 대기압하에 THF (2 mL)중 화합물 1165 (10 mg, 0.02 mmol) 및 탄소상 팔라듐(10 wt%, 2 mg)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다. 제조-LC로 정제하여 화합물 1166을 회백색 고체로서 수득하였다(5 mg). HPLC-MS t_R = 5.42분(UV_{254 nm}, 10 분); 일반식 $C_{29}H_{32}ClIN_3O_4$ 에 대해 계산된 질량: 521.2, 관측된 LCMS m/z 522.2 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
1167		537.2	538.1

1168		553.2	554.0
1169		519.2	520.2
1170		539.2	540.2
1171		555.2	556.0

실시예 37: 알킬 스키키

실시예 37A:



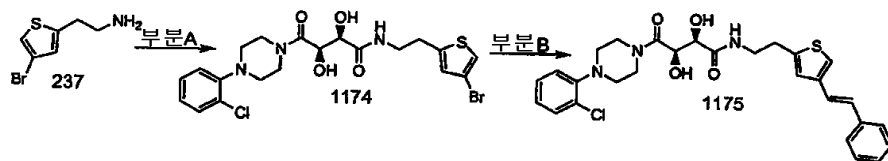
A 부분:

화합물 1172를 실시예 2A, B 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 4.83분(UV_{254 nm}, 10 분); 일반식 $C_{19}H_{21}BrClN_3O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 501.0, 관측된 LCMS m/z 502.0(M+H).

B 부분:

화합물 1173을 실시예 36, A 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 5.37분(UV_{254 nm}, 10 분); 일반식 $C_{27}H_{28}ClN_3O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 525.2, 관측된 LCMS m/z 526.2 (M+H).

<1699> 실시예 37B:



<1700>

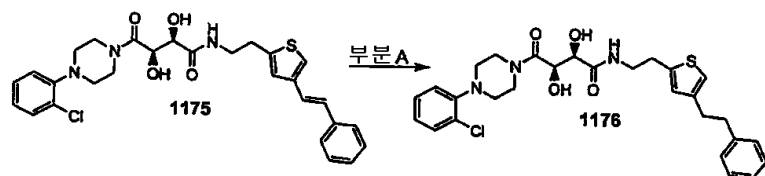
<1701> A 부분:

<1702> 화합물 1174를 화합물 237로부터 실시예 2에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 4.76분($UV_{254\text{ nm}}$, 10 분); 일반식 $C_{20}H_{23}BrClN_3O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 515.0, 관측된 LCMS m/z 516.0 (M+H).

<1703> B 부분:

<1704> 화합물 1175를 실시예 36, A 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.29분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{28}H_{30}ClN_3O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 539.2, 관측된 LCMS m/z 540.2 (M+H).

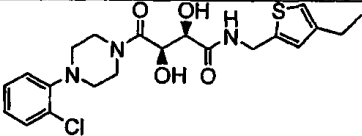
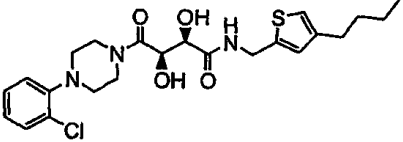
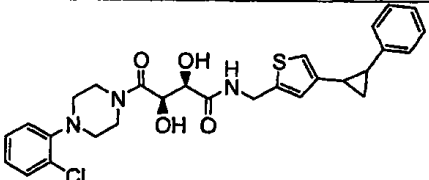
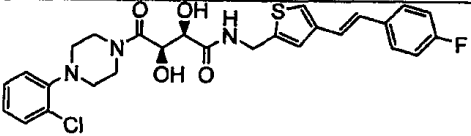
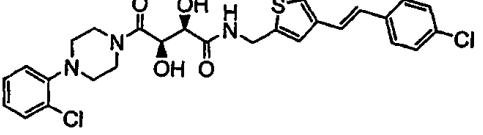
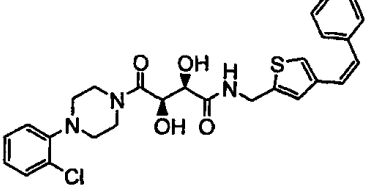
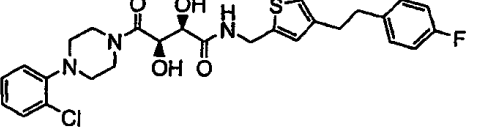
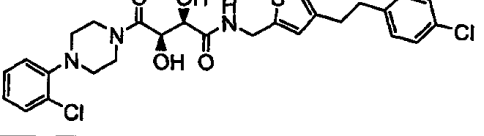
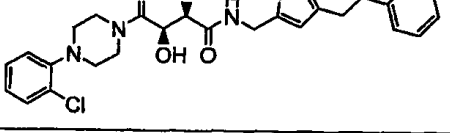
<1705> 실시예 37C:



<1706>

<1707> A 부분:

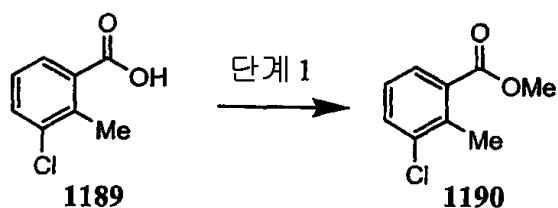
<1708> 화합물 1176을 실시예 36, B 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 5.50분($UV_{254\text{ nm}}$, 10 분); 일반식 $C_{28}H_{32}ClN_3O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 541.2, 관측된 LCMS m/z 542.2 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
1177		451.1	452.2
1178		479.2	480.2
1179		539.2	540.1
1180		543.1	544.0
1181		559.1	560.0
1182		525.2	526.2
1183		545.2	546.1
1184		561.1	562.0
1185		527.2	528.1

<1709>

1186		465.2	466.1
1187		493.2	494.1
1188		539.2	540.1

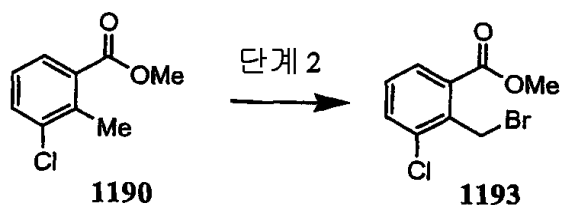
실시예 38: 이소인돌린 유사체



단계 1

DMF(70 mL)속에 용해된 3-클로로-2-메틸벤조산 1189 (4.95 g, 0.0290 mol)에 탄산세슘(14.18 g, 0.0435 mol) 및 메틸 요오다이드(5.35 g, 2.3 mL, 0.0377 mol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 EtOAc(200 mL)를 가하였다. 유기 용액을 물(2 x 100mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과시키며 농축시켜 4.43 g (83%)의 생성물 1190을 황색 오일로서 수득하였다. M-Cl에 대한 MS: 149

화합물 #	구조식	MS
1191		M-Cl: 149
1192		M+1: 169

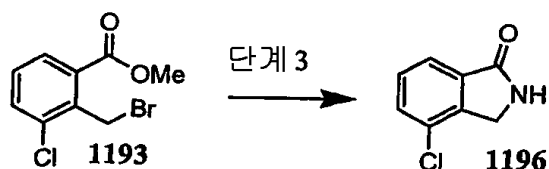


단계 2

<1718> CCl₄ (100 mL) 속에 용해된 화합물 1190 (4.42 g, 0.0239 mol)에 n-브로모석신이미드 (5.11 g, 0.287 mol) 및 벤조일 퍼옥사이드 (0.58 g, 0.00239 mol)를 가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 16시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고 CH₂Cl₂로 세척하였다. 여액을 농축시켜 7.80 g의 생성물 1193을 황색 오일로서 석신이미드 및 고체 혼합물과 함께 수득하였다.

화합물 #	구조식
1194	
1195	

<1719>



<1720>

<1721>

단계 3

<1722>

화합물 1193 (6.31 g, 0.0239 mol)을 MeOH (50 mL)중 7N NH₃ 속에 용해하고 실온에서 3시간 교반한 후 환류에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂ (150 mL)속에 현탁시키고, 고체를 여과로 제거하고 CH₂Cl₂로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 섬광 크로마토그래피(용출제: 5% MeOH-CH₂Cl₂ 내지 10% MeOH-CH₂Cl₂)로 정제하여 3.68 g (92%)의 생성물 1196을 백색 고체로서 수득하였다. M+1에 대한 MS: 168.

화합물 #	구조식	MS (M+1)
1197		168
1198		152

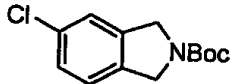
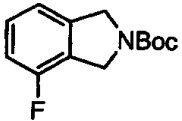
<1723>



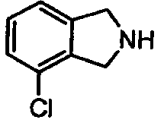
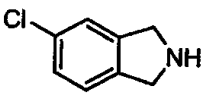
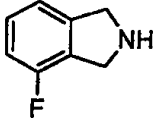
<1724>

<1725> 단계 4

<1726> 무수 THF (15 mL)속에 현탁된 화합물 1196 (1.00 g, 5.97 mmol)에 보란(THF중 1M, 14.9 mL, 14.0 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 5시간 동안 가열한 후 0 °C로 냉각시켰다. EtOH (15 mL) 및 탄산칼륨(2 g)를 조심스럽게 적가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 16시간 동안 가열한 후 0 °C로 냉각시키고, (tBOC)₂O (1.95 g, 8.95 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 물(30 mL)을 가하고 수용액을 3 x 30 mL의 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 섬광 크로마토그래피(용출제: 5% EtOAc-CH₂Cl₂)로 정제하여 0.56 g (37%)의 생성물 1199를 황색 오일로서 수득하였다. MS for M+1-tBu: 198.

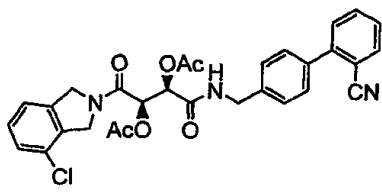
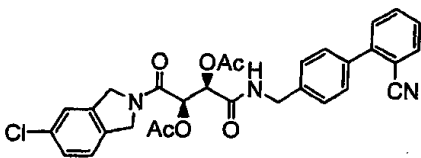
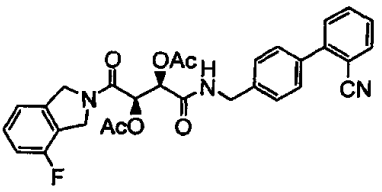
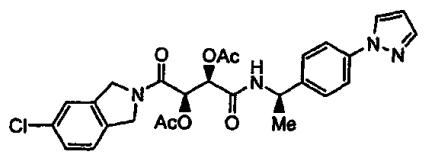
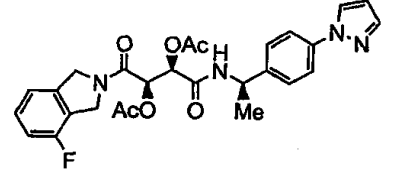
화합물 #	구조식	MS
1200		M+2-tBu = 198
1201		M+2-tBu: 182

<1727>
<1728> 다음 중간체들을 실시예 11B, F 부분의 과정에 따라 제조하였다.

화합물 #	구조식	MS (M+1)
1202		154
1203		154
1204		138

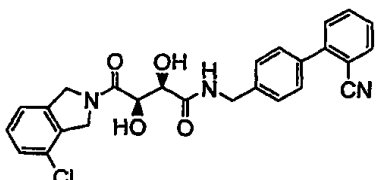
<1729>

<1730> 다음 중간체들을 실시예 2의 과정에 따라 제조하였다.

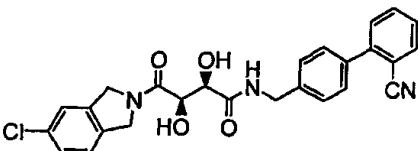
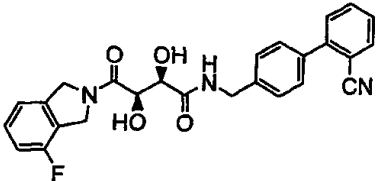
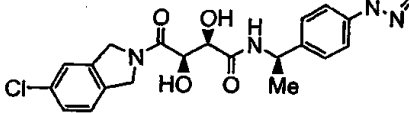
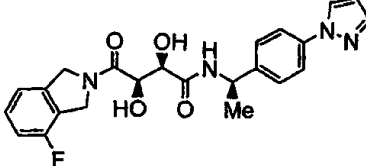
화합물 #	구조식	MS (M+1)
1205		560
1206		560
1207		544
1208		539
1209		523

<1731>

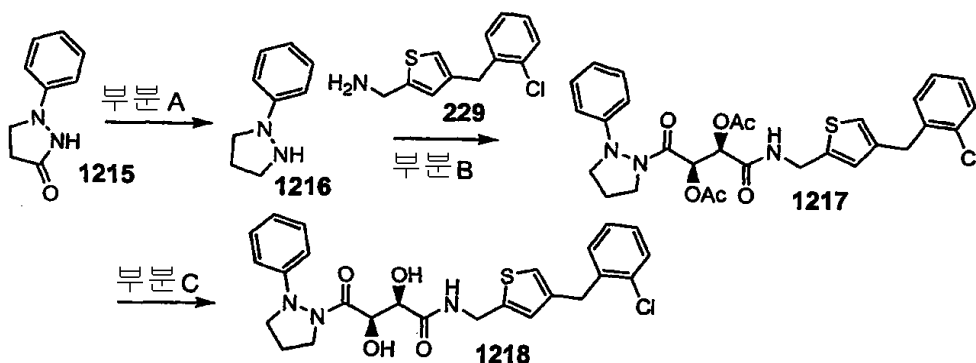
<1732> 다음 화합물들을 실시예 2의 과정에 따라 제조하였다.

화합물 #	구조식	MS (M+1)
1210		476

<1733>

1211		476
1212		460
1213		455
1214		439

실시예 39: 하이드라지노아미드



A 부분:

15 mL의 THF중 1-페닐-피라졸리딘-3-온(1215)(1.0 g, 6.16 mmol)을 AlCl_3 (0.82 g, 6.16 mmol) 및 12 mL의 1M LiAlH_4 (12 mmol)의 혼합물에 0°C에서 아르곤하에 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이를 10 mL의 1N NH_4Cl 용액으로 킨칭시키고, EtOAc 및 15% NaOH 수용액으로 희석시켰다. 여과한 후, 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , EtOAc/헥산, 20:80)하여 화합물 1216을 무색 오일로서 수득하였다.

B 부분:

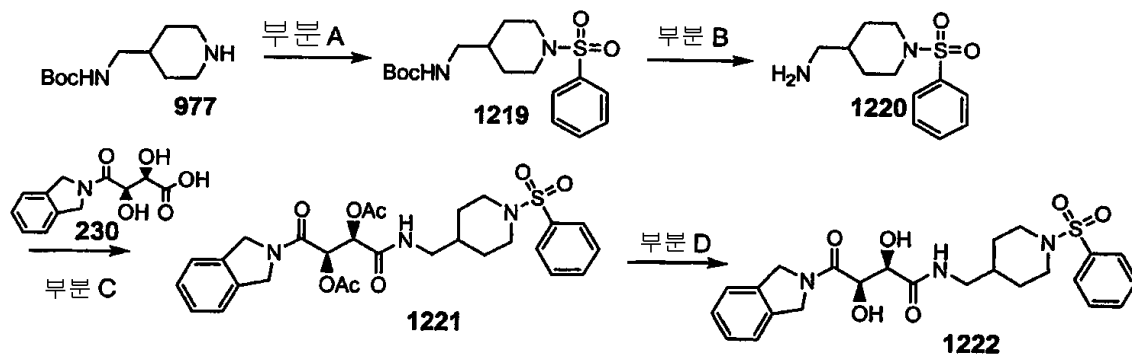
화합물 1217을 실시예 2A, A 부분에 기술된 과정에 따라 화합물 1216(15 mg, 0.1 mmol)으로부터 제조하였다.

C 부분:

화합물 1217을 1 mL의 MeOH속에 용해하고, MeOH중 0.5 mL의 7N NH_3 를 가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공속에서 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 1218을 백색 고체로서

수득하였다. HPLC-MS t_R = 5.09분(UV₂₅₄ nm, 10 분), 일반식 C₂₅H₂₆ClN₃O₄S에 대해 계산된 질량: 499.1, 관측된 LCMS m/z 500.0 (M+H).

실시예 40: 피페리딘 설폰아미드



A 부분:

페닐설폰닐 클로라이드(212 mg, 1.2 mmol)를 1.0 mL의 피리딘중 4-(Boc-아미노메틸)피페리딘 (977) (214 mg, 1 mmol)의 용액에 0℃에서 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 밤새 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 유기층을 1N 시트르산, 포화된 NaHCO₃, 및 염수로 세척하였다. 이를 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 1219(320 mg, 90%)을 수득하였다. 일반식 C₁₇H₂₆N₂O₄S에 대해 계산된 질량: 354.2, 관측된 LCMS m/z 355.2 (M+H), 299.2 (M- 55)

B 부분:

THF (5 mL)중 화합물 1219(200 mg, 0.54 mmol)의 용액에 디옥산중 2 mL의 4N HCl을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시켜 화합물 1220 (105 mg, 66 %)을 수득하였다.

C 부분:

DMF (2 mL)중 화합물 1220 (105 mg, 0.36 mmol)에 화합물 230(100 mg, 0.3 mmol), DIEA (750 μL, 0.6 mmol) 및 HATU (137 mg, 0.36 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 유기층을 1N HCl, 포화된 NaHCO₃, 및 염수로 세척하였다. 이를 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 1221을 수득하였다.

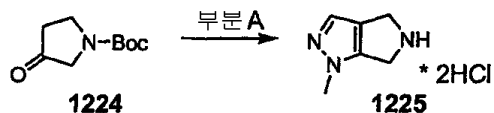
D 부분:

화합물 1221을 4 mL의 MeOH속에 용해하고, MeOH중 2 mL의 7N NH₃를 가하였다. 실온에서 1시간 교반한 후, 반응 혼합물을 진공속에서 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 1222를 백색 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 3.59분(UV₂₅₄ nm, 10 분), 일반식 C₂₄H₂₉N₃O₆S에 대해 계산된 질량: 488.2, 관측된 LCMS m/z 488.1 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
1223		501.2	502.1

실시예 41 : 헤테로사이클릭 이소인돌린 유사체

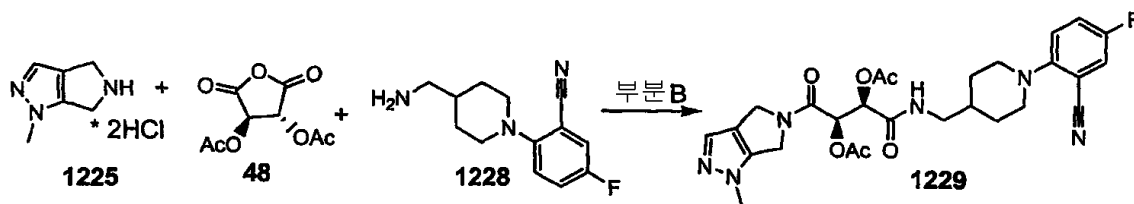
실시예 41A:



A 부분: 화합물 1225 (70%의 총 수율)를 후쿠이, 에이치.(Fukui, H.) 등의 문헌(참조: Heterocycles 2002, 56, 257)의 과정에 따라 제조하였다.

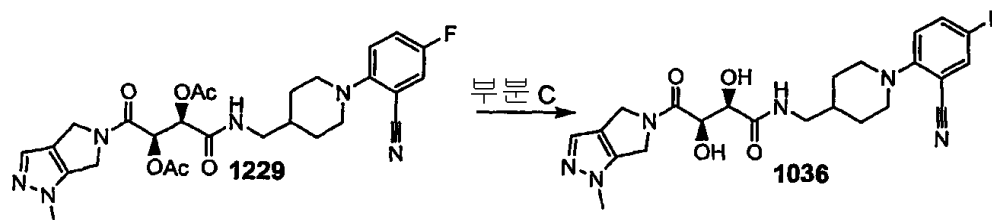
다음 유사체들을 당해 문헌에 따라 제조하였다:

화합물 #	구조식	전체 수율
1225		73%
1226		47%
1227		66%



B 부분:

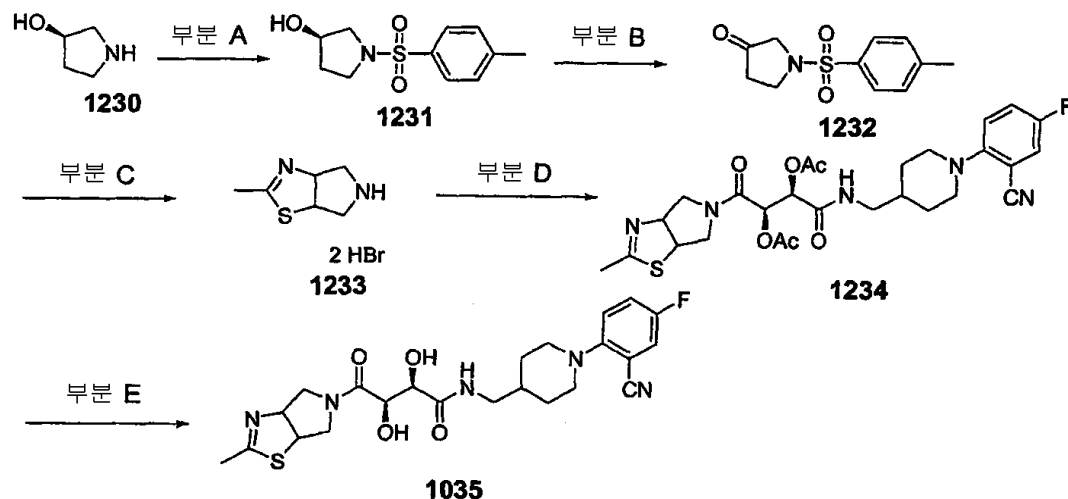
화합물 1228을 실시예 27A에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS $t_R = 0.95$ 분(UV_{254nm}); 일반식 $C_{13}H_{16}FN_3$ 에 대해 계산된 질량: 233.1, 관측된 LCMS m/z 234.2 (M+H). 화합물 1229를 실시예 2A, A 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS $t_R = 1.57$ 분(UV_{254nm}); 일반식 $C_{27}H_{31}FN_6O_6$ 에 대해 계산된 질량: 554.23, 관측된 LCMS m/z 555.2 (M+H).



C 부분:

화합물 1036을 실시예 2A, B 부분에서 발견된 과정을 사용하여 합성하였다. 역상 제조-LC로 정제하여 백색 고체를 동결건조한 후 수득하였다. HPLC-MS $t_R = 3.39$ 분(UV_{254nm} , 10 분); 일반식 $C_{23}H_{27}FN_6O_4$ 에 대해 계산된 질량: 470.21, 관측된 LCMS m/z 471.2 (M+H).

<1766> 실시예 41B:



<1767>

<1768> A 부분:

<1769> 화합물 1230 (2.18 g, 17.7 mmol)을 메틸렌 클로라이드(35 mL)속에 용해하고 빙욕속에서 냉각시켰다. 트리에틸아민(5 mL, 35.4 mmol)에 이어 p-톨루엔설포닐 클로라이드(3.35 g, 17.7 mmol)를 한번에 가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후 물로 퀀칭시키고 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 층을 1N HCl 용액, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 목적 생성물 1231 (3.85 g)을 수득하고 이를 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 1.26분(UV_{254nm}); 일반식 $C_{11}H_{15}NO_3S$ 에 대해 계산된 질량:241.08, 관측된 LCMS m/z 242.2 (M+H).

<1770> B 부분:

<1771> 화합물 1231 (3.82 g, 15.78 mmol)을 메틸렌 클로라이드(100 mL) 속에 용해하고 피리디늄 클로로크로메이트(6.7 g, 31 mmol)에 이어 분쇄된 분자 체(3.5 g)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 후 디에틸에테르 (150 mL)를 가하고 추가의 시간 동안 계속 교반하였다. 고체를 여과하고 용매를 감압하에 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 50%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체 1232 (3.20 g, 84%)를 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.43분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{11}H_{13}NO_3S$ 에 대해 계산된 질량: 239.06, 관측된 LCMS m/z 240.1 (M+H).

<1772> C 부분:

<1773> 반응을 문헌(참조: Heterocycles, Vol. 41, No. 7, 1995)으로부터의 과정을 사용하여 수행하였다.

<1774> D 부분:

<1775> 반응을 실시예 2A, A 부분에서 발견된 과정을 사용하여 수행하였다. 화합물 1234: HPLC-MS t_R = 1.702분(UV_{254nm}); 일반식 $C_{27}H_{30}FN_5O_6S$ 에 대해 계산된 질량: 571.19, 관측된 LCMS m/z 572.2 (M+H).

<1776> E 부분:

<1777> 반응을 실시예 2A, B 부분에서 발견된 과정을 사용하여 수행하였다. 역상 제조-LC로 정제하여 동결건조후 백색 고체를 수득하였다. 화합물 1035: HPLC-MS t_R = 3.66분(UV_{254nm}, 10 분); 일반식 $C_{23}H_{26}FN_5O_4S$ 에 대해 계산된 질량: 487.2, 관측된 LCMS m/z 488.2 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
1235A		468.2	469.2
1235B		482.2	483.2
1236A		509.2	510.2
1236B		528.2	529.2

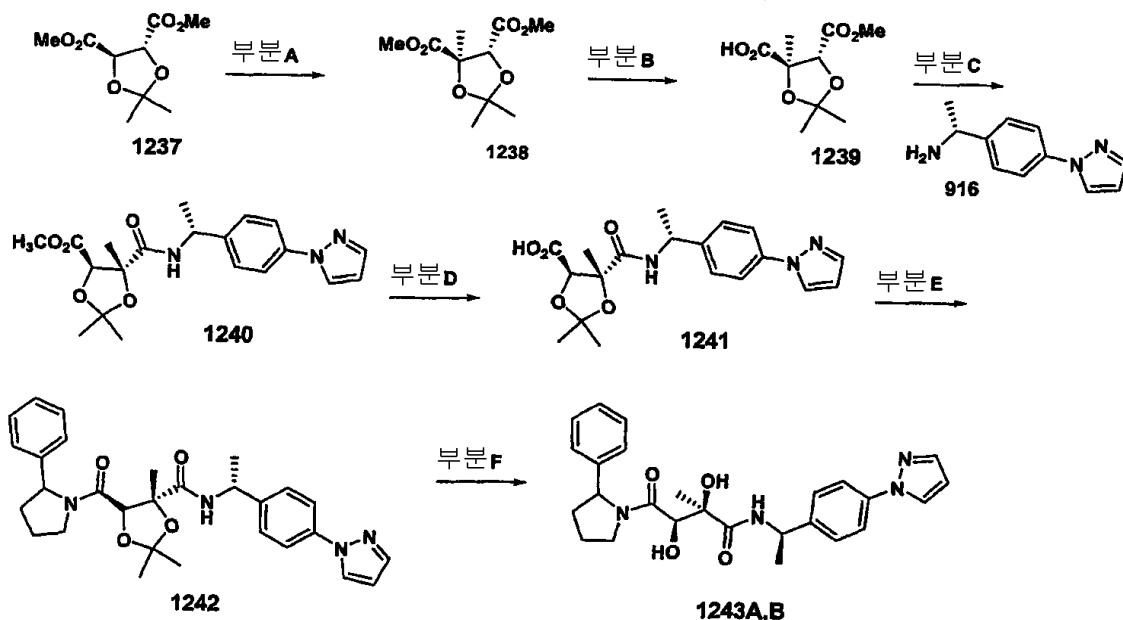
<1778>

<1779>

<1780>

실시예 42:

실시예 42A:



<1781>

<1782>

<1783>

A 부분:

무수 THF (150 mL) 및 DMPU (25 mL) 중 디메틸 2,3-O-이소프로필리덴-L-타르테이트 1237 (10.9 g, 50 mmol)의 용액에 요오드화메틸 (4.7 mL, 75.5 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C로 냉각시키고 LiN(TMS)₂ (55 mL, 55 mmol)의 THF 중 1M 용액을 적가 깔대기를 통해 45분내로 반응 혼합물에 적가하였다. THF 반응 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 가운한 후 물 (20 mL)로 조심스럽게 퀀칭시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (150 mL)에 붓고 유기 층을 분리하고 물 (1 x 50 mL)에 이어 염수 (1 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하며

농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10% Et_2O /헥산에 이어 15% Et_2O /헥산)로 정제하여 목적 화합물 1238을 선명한 오일(9.7 g, 83%)로서 수득하였다. LCMS m/z : 233.1 (M+H).

<1784> B 부분:

<1785> pH 8 완충액 용액을, 0.1M 인산나트륨(300 mL)을 1M HCl의 용액으로 최종 pH 8의 용액으로 적정함으로써 제조하였다. pH 8 완충액중 화합물 1238의 혼합물에 에스테라제(41 단위/mg, 15 mg, 615 단위)를 가하였다. 수성 1N NaOH (6.5 mL)를 주사기를 통해 3.5시간의 기간동안 반응 혼합물에 서서히 가하여 반응 혼합물의 pH를 7.9 내지 8.2의 범위로 유지하였다. 반응 혼합물을 Et_2O (2 x 50 mL)로 추출하였다. 수성 층을 12N HCl을 사용하여 pH 3로 산성화하고 EtOAc (4 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켜 목적 화합물 1239 (1.36 g, 72%)을 수득하였다. LCMS m/z : 219.1 (M+H).

<1786> C 부분:

<1787> DMF (1.5 mL)중 화합물 916 (0.1 g, 0.535 mmol)의 용액에 화합물 1239 (0.092 g, 0.5 mmol), 트리에틸 아민 (0.2 mL, 1.4 mmol) 및 HATU (0.365 g, 0.96 mmol)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반한 후 CH_2Cl_2 (5 mL)로 희석시키고 0.5N NaOH 수용액(3 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 30% EtOAc /헥산에 이어 40% EtOAc /헥산)로 정제하여 화합물 1240을 백색 발포체로서 수득하였다(0.162 g, 67%). LCMS m/z 388.1 (M+H).

<1788> D 부분:

<1789> 0 °C에서 THF (2 mL) 및 MeOH (2 mL)중 화합물 1240 (0.175 g, 0.452 mmol)의 용액에 수성 1.0M LiOH (0.91 mL, 0.91 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 1N HCl (0.95 mL)로 산성화하고 염수 (1.5 mL)로 희석시키고 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 1241을 백색 발포체(0.182 g, 100%)로서 수득하였다. LCMS m/z : 374.1 (M+H).

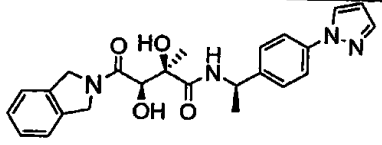
<1790> E 부분:

<1791> DMF (3 mL)중 화합물 1241 (0.179 g, 0.48 mmol)의 용액에 2-페닐피롤리딘 염화수소염 (0.092 g, 0.5 mmol), 트리에틸 아민(0.2 mL, 1.4 mmol) 및 HATU (0.365 g, 0.96 mmol)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 4.5시간 동안 교반한 후 EtOAc (10 mL)로 희석시키고 물(1.5 mL)에 이어 염수(1.5 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 제조 플레이트 크로마토그래피(SiO_2 , 66% EtOAc /헥산)하였다. 2개의 부분입체이성체성 화합물 1242을 분리하였다. 부분입체이성체 화합물 1242A (0.067 g, 28%), LCMS m/z 503.1 (M+H) 및 부분입체이성체 화합물 1242B (0.095 g, 28%), LCMS m/z 503.1 (M+H).

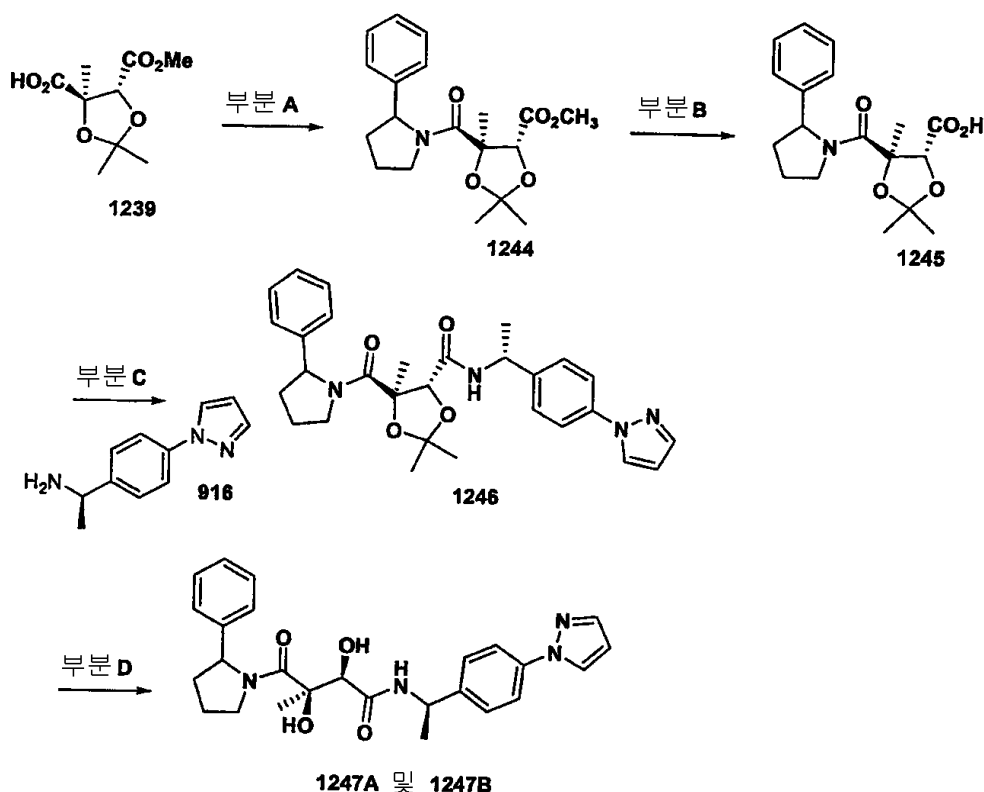
<1792> F 부분:

<1793> CH_2Cl_2 (1 mL)중 화합물 1242A (0.06 g, 0.119 mmol)의 용액에 TFA(4 mL)에 이어 물(0.5 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 80의 온도에서 3시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 화합물 1243A (0.012 g, 22%)을 수득하였다, LCMS m/z 463.1 (M+H).

<1794> CH_2Cl_2 (1 mL)중 화합물 1242B (0.088 g, 0.18 mmol)의 용액에 TFA (4 mL)에 이어 물(0.5 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 23의 온도에서 3시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 화합물 1243B (0.05 g, 66%)를 수득하였다, LCMS m/z 463.1 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
1243C		434.2	435.1

실시예 42B:



A 부분:

23℃에서 CH₂Cl₂(5 mL)중 화합물 1239 (200 mg, 0.917 mmol) 및 2-페닐피롤리딘(177 mg, 0.96 mmol)의 용액에 DIEA (0.35 mL, 2.01 mmol)에 이어 PyBOP (0.367 g, 1.146 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔사를 걸름 크로마토그래피(SiO₂, 20% EtOAc/헥산에 이어 30% EtOAc/헥산)하여 목적 화합물 1244를 오일로서 수득하였다(0.16 g, 50%). LCMS m/z: 348.1 (M+H).

B 부분:

화합물 1244를 화합물 1245로 실시예 42A, D 부분에 기술된 과정을 사용하여 전환시켰다. LCMS m/z: 374.1 (M+H).

C 부분:

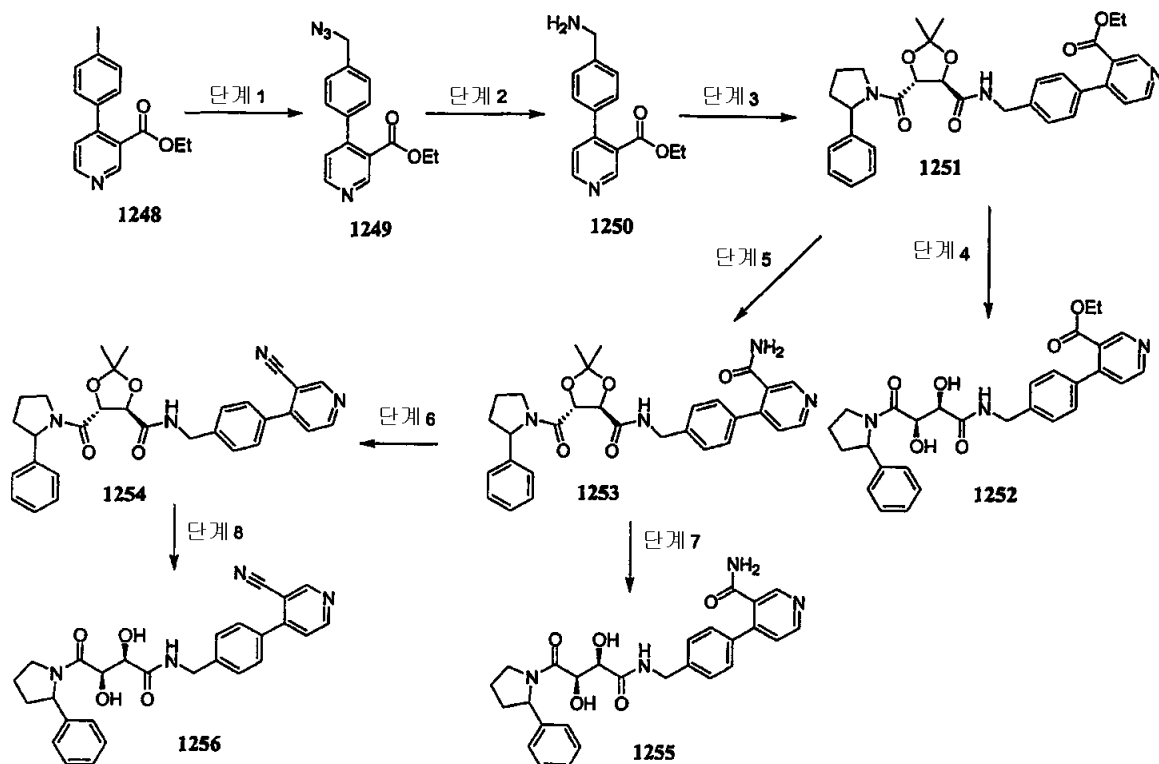
화합물 1245를 화합물 1246으로 실시예 42A, E 부분에 기술된 과정을 사용하여 전환시켰다. LCMS m/z: 503.1 (M+H).

D 부분:

화합물 1246을 화합물 1247A 및 1247B로 실시예 42A, F 부분에 기술된 과정을 사용하여 전환시켰다. 2개의 부분입체이성체 화합물 1247을 분리하였다. 부분입체이성체 1247A (16% 수율), LCMS m/z: 463.1 (M+H) 및 부분입체이성체 1247B (16% 수율), LCMS m/z: 463.1 (M+H).

<1806> 실시예 43:

<1807> 실시예 43A:



<1808>

<1809> 단계 1:

<1810> 화합물 1248을 문헌(참조: Shiao, M.-J.; Liu, K.-H.; Lin, P.-Y. *Heterocycles* 1993, 36, 3, 507)의 과정에 따라 제조하였다.

<1811> CCl_4 (40 mL)중 화합물 1248 (2.20 g, 9.10 mmol), NBS (1.81 g, 10.20 mmol), 1,1'-아조비스(사이클로헥산카보니트릴) (0.113 g, 0.46 mmol)의 용액을 75°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 CH_2Cl_2 및 포화된 Na_2CO_3 로 희석시켰다. 유기 층을 제거하고 수성 상을 CH_2Cl_2 (4x)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물 혼합물을 추가의 정제없이 사용하였다. MeOH (15 mL)/DMF(15 mL)/DMSO (15 mL) 용매 혼합물중 상기 제조된 조 생성물 및 나트륨 아지드(0.75 g, 11.5 mmol)의 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 및 EtOAc로 희석시켰다. 유기 층을 제거하고 수성 상을 EtOAc로 추출하였다(1x). 합한 유기물을 H_2O (3x), 염수(1x)로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키며, 여과하고, 농축시켰다. 수득되는 갈색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1249(1.2 g, 4.25 mmol, 2개 단계에 걸쳐 47% 수율)를 수득하였다. MS m/e: 283.1 (M+H).

<1812> 단계 2:

<1813> 실온에서 THF (20 mL)중 화합물 1249 (1.2 g, 4.2 mmol)의 용액에 PPh_3 (1.1g, 4.2 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 교반하고 이때 H_2O (2 mL)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 농축시킨 후, 혼합물을 Et₂O 및 0.25 N HCl속에 넣었다. 유기 상을 제거하고 수성 상을 포화된 Na_2CO_3 로 염기성화하고 EtOAc로 추출하였다(4x). 합한 유기물을 건조(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1250(0.51 g, 47% 수율)을 수득하였다. MS m/e: 257.1 (M+H).

<1814> 단계 3: 화합물 1251을 화합물 1250을 사용하여 실시예 12B에서 앞서 기술한 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

<1815> 단계 4:

<1816> 화합물 1252를 화합물 1251로 부터 실시예 12B에서 앞서 기술한 바와 유사한 방식으로 제조하였다. MS m/e:

518.1 (M+H).

단계 5:

THF (2 mL)/MeOH (2 mL) H₂O (2 mL)중 화합물 1251 (0.20 g, 0.36 mmol)의 용액에 LiOH(0.050 g, 1.2 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고 EtOAc로 희석시켰다. 유기 층을 제거하고 수성 상을 EtOAc로 추출하였다(3x). 합한 유기물을 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 화합물을 추가의 정제없이 사용하였다.

CH₂Cl₂ (2 mL)중 상기 제조된 조 생성물 혼합물에 NMM(0.200 mL, 1.82 mmol), EDCI (0.100 g, 0.52 mmol), 및 HOBt (0.059 g, 0.38 mmol)를 가하였다. 당해 혼합물을 10분 동안 교반하면서 이때 NH₄Cl (0.100 g, 1.86 mmol)를 가하였다. 72시간 교반한 후, 반응물을 H₂O로 퀀칭시키고 EtOAc로 희석시켰다. 유기 층을 제거하고 수성 상을 EtOAc로 추출하였다(3x). 합한 유기물을 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1253 (0.062 g, 2개의 단계에 걸쳐 61 % 수율)을 수득하였다. MS m/e: 529.1 (M+H).

단계 6:

0°C로 냉각시킨 CH₂Cl₂ (2 mL)중 화합물 1253 (0.050 g, 0.095 mmol)의 용액에 DIEA (0.050 mL, 0.28 mmol)에 이어 TFAA (0.030 mL, 0.22 mmol)를 가하였다. 당해 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반한 후 1N NaOH로 퀀칭시켰다. 유기 층을 제거하고, 수성 상을 1N HCl을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다(3x). 합한 유기 층을 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 1254(0.042 g, 0.082 mmol, 88% 수율)를 수득하였다. MS m/e: 511.1 (M+H).

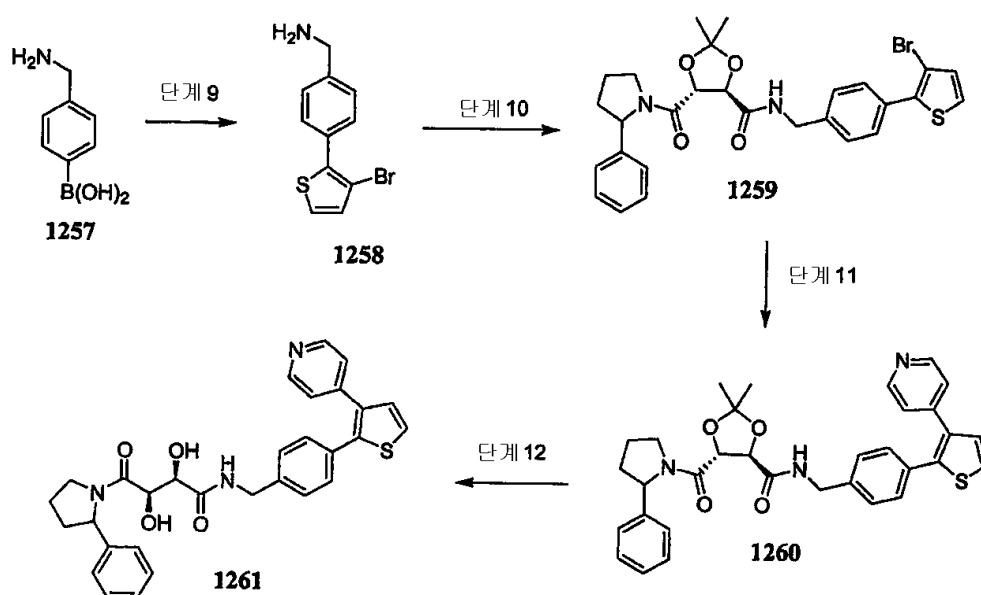
단계 7:

화합물 1255를 화합물 1253로 부터 실시예 12B에 앞서 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. MS m/e: 489.1 (M+H).

단계 8:

화합물 1256을 화합물 1254로 부터 실시예 12A에 앞서 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. MS m/e: 471.1 (M+H).

실시예 43B:



단계 9:

<1829> CH_3CN (40 mL)/1M K_2CO_3 (40 mL)중 아미노메틸페닐 보론산하이드로클로라이드(1257) (2.0 g, 10.7 mmol), 2,3-디브로모티오펜 (2.7 g, 11.0 mmol), 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.51 g, 0.69 mmol)의 용액을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc로 희석시켰다. 유기 층을 제거하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다(3x). 합한 유기물을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 갈색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1258(1.4 g, 5.3 mmol, 50% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. MS m/e: 268.1 (M+H).

<1830> 단계 10:

<1831> 화합물 1259를 화합물 1258로부터 실시예 12B에 앞서 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. MS m/e: 569.1 (M+H).

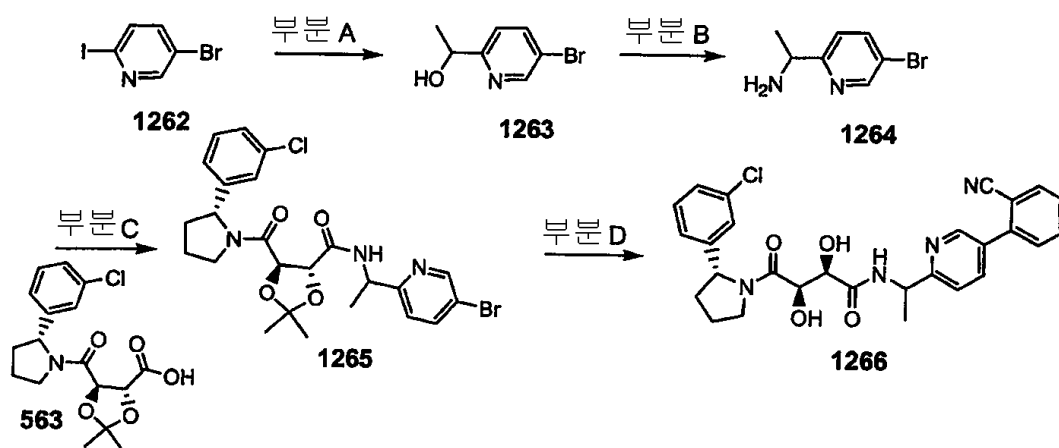
<1832> 단계 11:

<1833> CH_3CN (1 mL)/1M K_2CO_3 (1 mL)중 화합물 1259 (0.059 g, 0.10 mmol), 피리딘-4-일 보론산(0.017 g, 0.14 mmol), 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.010 g, 0.014 mmol)의 용액을스미쓰크리에이터 초음파기(SmithCreator microwave)(2-5 mL 용기, 150℃로 5분 동안)속에서 가열하였다. 액체를 농축시키고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 1260 (0.057 g, 0.10 mmol, 99% 수율)을 수득하였다. MS m/e: 568.1 (M+H).

<1834> 단계 12:

<1835> 화합물 1261을 화합물 1260으로부터 실시예 12A에 앞서 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. MS m/e: 528.1 (M+H).

<1836> 실시예 44:



<1837>

<1838> A 부분:

<1839> 이소프로파르길마그네슘 클로라이드(THF중 2.0 M 용액, 5 mL, 10 mmol)을 THF (20 mL)중 2-요오도-5-브로모피리딘 (1262)의 용액에 -40℃에서 아세트니트릴/드라이아이스 욕속에서 적가하였다. 당해 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 5 mL의 THF중 아세트알데하이드 (0.615 mL, 1 mmol)를 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 -40℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 1N NH_4Cl (5 mL) 용액으로 쿨칭시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물속에 용해하였다. 유기 층을 분리하고, 1N NH_4Cl , 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 1263을 무색 오일(1.95 g, 97%)로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.6Hz, 1 H), 4.87 (br q, J = 6.2 Hz, 1 H), 3.79 (br s, 1 H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H). 일반식 $\text{C}_7\text{H}_8\text{BrNO}$ 에 대해 계산된 질량: 200.98, 관측된 LCMS m/z 202.0 (M+H).

<1840> B 부분:

<1841> THF (5 mL)중 디이소프로필 아조디카복실레이트(1.2 g, 6 mmol)를 20 mL의 THF중 화합물 1263(1.0 g, 5 mmol), 프탈이미드(0.88 g, 6 mmol) 및 트리페닐포스핀(1.57 g, 6 mmol)의 용액에 가하였다. 실온에서 밤새 교반한

후, 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 이후에, 이를 30 mL의 에탄올속에 용해하고, 하이드라진 일수화물(5 mL)을 가하고, 3시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 1 N HCl을 사용하여 용해하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 유기 추출물을 버렸다. 수성 상을 1N NaOH을 사용하여 pH 12로 하였다. 이를 EtOAc로 추출하였다(30 mL x 3). 에스테르 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 1264 (0.61 g, 61%)을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 8.58 (s, 1 H), 7.75 (dd, J = 8.1 , 2.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.15 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 3H). 일반식 C₇H₉BrN₂에 대해 계산된 질량: 199.99, 관측된 LCMS m/z 201.0 (M+H).

C 부분:

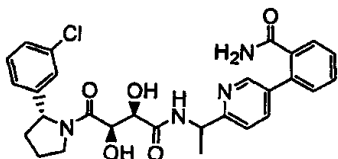
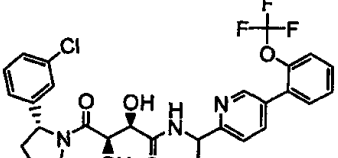
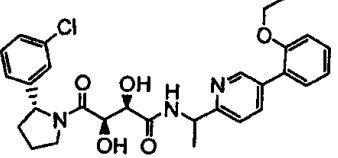
DMF (5 mL)중 화합물 1264 (400 mg, 2 mmol)에 화합물 563 (707 mg, 2 mmol), 및 HATU (912 mg, 2.4 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하하고 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 유기층을 포화된 NaHCO₃, 및 염수로 세척하였다. 이를 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 1265 (600 mg, 56%)을 수득하였다. 일반식 C₂₄H₂₇BrClN₃O₄에 대해 계산된 질량: 535.09, 관측된 LCMS m/z 534.1 (M+H).

D 부분:

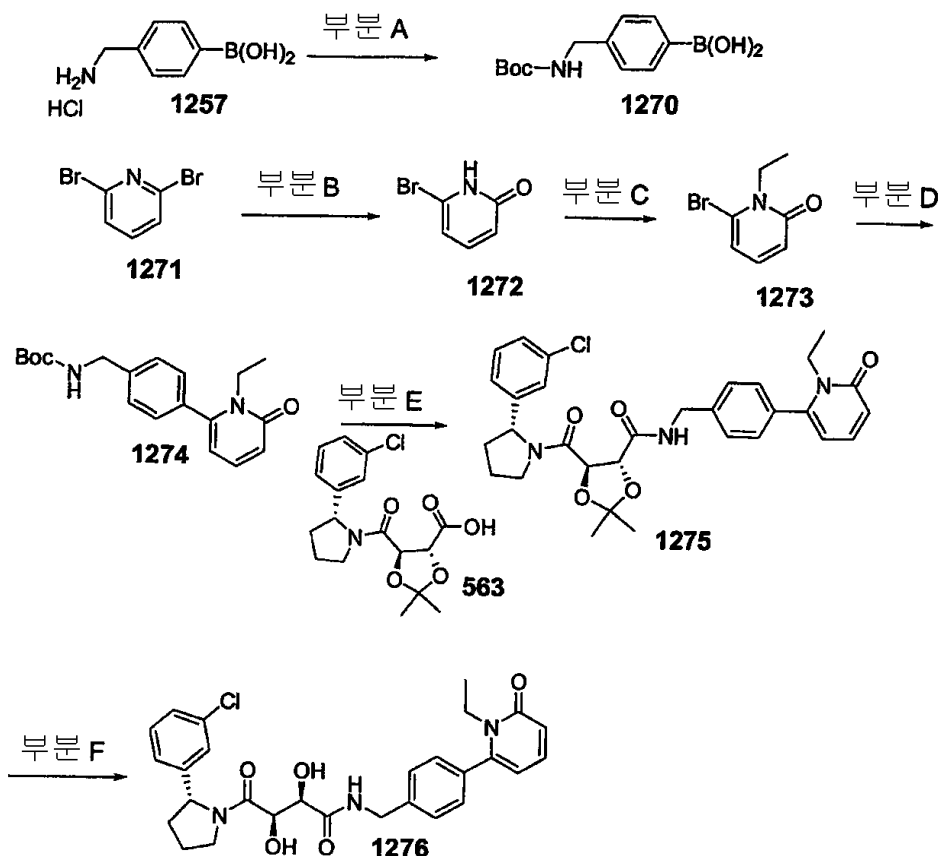
단계 1:

1 mL의 디옥산중 화합물 1265 (120 mg, 0.22 mmol)에 2-시아노페닐보론산(49. mg, 0.33 mmol), 인산칼륨(142 mg, 0.66 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (7.2 mg, 0.0088 mmol, 4 mol%)을 가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 아르곤 하에 밤새 교반한 후, EtOAc 및 물로 희석시키고, 포화된 NaHCO₃, 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켰다.

단계 2: 상기 잔사를 0.5 mL의 TFA/H₂O (80:20) 속에 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 ACN/H₂O (50:50)로 원청시키고 진공하에 농축시켰다. 역상 제조-LC로 정제하여 화합물 1266을 백색 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 4.04분(UV₂₅₄ nm, 10 분), 일반식 C₂₈H₂₇ClN₄O₄에 대해 계산된 질량: 518.17, 관측된 LCMS m/z 519.1 (M+H).

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/e (M+H)
1267		536.2	537.1
1268		577.2	578.0
1269		537.20	538.2

<1849> 실시예 45:



<1850>

<1851> A 부분:

<1852> 화합물 1257 (1.00 g, 5.34 mmol)을 THF (15 mL)속에 용해하고, 포화된 중탄산나트륨 용액 (20 mL). 디-3급-부틸디카보네이트(1.28 g, 5.88 mmol)를 가하고 당해 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킁 칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 백색 고체 1270 (560 mg, 42%)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.34 (UV_{254nm}); 일반식 $C_{12}H_{18}BNO_4$ 에 대해 계산된 질량: 251.13, 관측된 LCMS m/z 274.1 (M+Na).

<1853> B 부분:

<1854> 화합물 1271 (2.0 g, 8.5 mmol)을 3급-부탄올(25 mL) 속에 용해하고 칼륨 3급-부톡사이드(10g)를 가하고 환류 하에 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 반응물을 물로 킁 칭시키고 클로로포름으로 추출하였다. 수성 층을 산성화하고 클로로포름으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 황색 오일 1272 (1.10 g, 74%)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 0.76분(UV_{254 nm}); 일반식 C_9H_8BrNO 에 대해 계산된 질량: 172.95, 관측된 LCMS m/z 174.0 (M+H).

<1855> C 부분:

<1856> 화합물 1273을 류, 에이치.(Lui, H.) 등의 문헌(참조: Tet. Lett. 1995, 36, 8917)에 따라 제조하였다. 화합물 1273에 대한 데이터: HPLC-MS t_R = 1.12 (UV_{254 nm}); 일반식 C_7H_8BrNO 에 대해 계산된 질량: 200.98, 관측된 LCMS m/z 202.0 (M+H).

<1857> D 부분:

<1858> 화합물 1273 (50 mg, 0.247 mmol)을 디옥산(5 mL) 속에 용해하고 화합물 1270 (93 mg, 0.370 mmol), 인산칼륨 (108 mg, 0.51 mmol), 트리페닐포스핀(10 mg), 및 $Pd(dba)_3$ (5 mg)를 가하고 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 목적 생성물 1274를 백색 고체로서 수득하였다 (60 mg, 75%). HPLC-MS t_R = 1.64 (UV_{254 nm}); 일반식 $C_{19}H_{24}N_2O_3$ 에 대해 계산된 질량: 328.18, 관측된

LCMS m/z 329.2 (M+H).

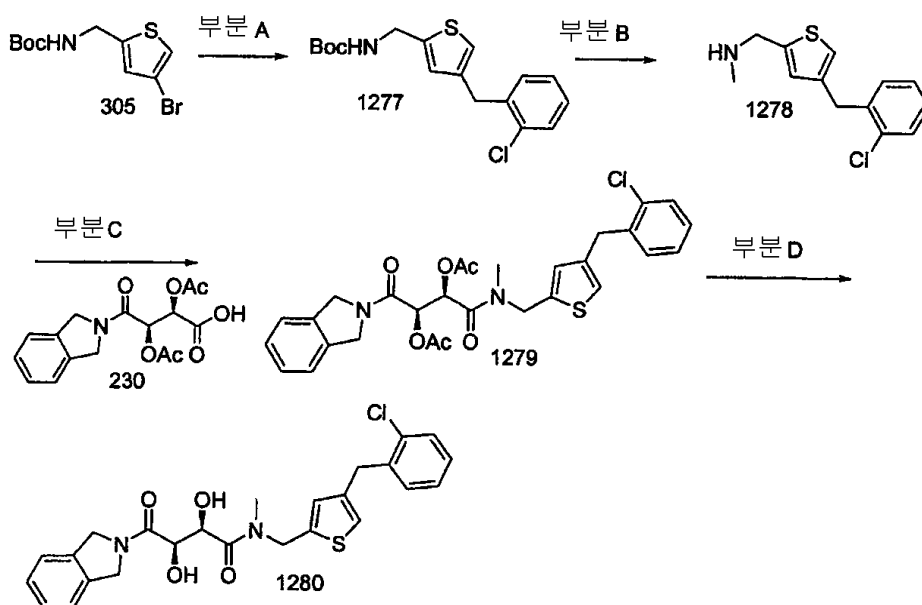
E 부분:

화합물 1274 (60 mg, 0.183 mmol)를 염화메틸렌(4 mL)속에 용해하고 TFA (1 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 1 시간동안 교반한 후 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 DMF (5 mL)속에 용해하고, 화합물 563 (63.5 mg, 0.183 mmol), HATU (90.5 mg, .0.2379 mmol), 및 DIEA (0.5 mL)를 가하고 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 킁 칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 1N HCl 용액, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고; 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 화합물 1275를 백색 고체로서 수득하였다 (87 mg, 85%). HPLC-MS t_R = 1.81분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{31}H_{34}ClN_3O_5$ 에 대해 계산된 질량: 563.22, 관측된 LCMS m/z 564.1 (M+H).

F 부분:

화합물 1276을 실시예 1, D 부분과 유사한 과정을 사용하여 합성하였다. HPLC-MS t_R = 1.48분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{28}H_{30}ClN_3O_5$ 에 대해 계산된 질량: 523.19, 관측된 LCMS m/z 524.2(M+H).

실시예 46:



A 부분:

화합물 1277을 화합물 305로부터 실시예 4A, A 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

B 부분:

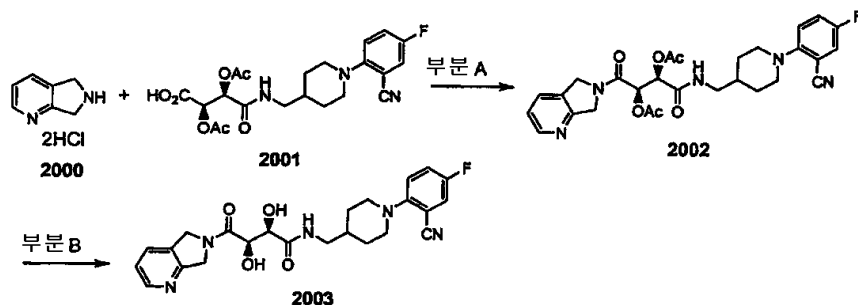
THF (5 mL)중 화합물 1277 (150 mg, 0.44 mmol)에 리튬헥사메틸디실라지드(1.0M, 0.66 mL, 0.66 mmol)를 0°C 에서 가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 당해 반응 혼합물에 요오드화메틸(0.034 mL, 0.53 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 및 1.0N 시트르산, 포화된 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 DCM (5 mL)속에 용해하고 디옥산(2 mL)중 4N HCl로 처리하였다. 반응물을 실온에서 교반하고 농축시켰다. 화합물 1278을 추가의 정제없이 사용하였다.

C 부분 및 D 부분:

화합물 1280을 화합물 1278 및 화합물 230으로부터 실시예 4A, D 부분 및 E 부분에 기술된 과정을 사용하여 수 득하였다. 화합물 1280에 대한 데이터: HPLC-MS t_R = 5.05분(UV_{254 nm}, 10 분); 일반식 $C_{25}H_{25}ClN_3O_4S$ 에 대해 계산 된 질량: 484.1, 관측된 LCMS m/z 485.0 (M+H).

실시예 47: 헤테로사이클릭 이소인돌

<1872> 실시예 47A:



<1873>

<1874> 화합물 2000을 미국 특허 제5,371,090호의 과정에 따라 제조하였다.

<1875> 화합물 2001을 실시예 2 및 27에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.60분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{21}H_{24}FN_5O_7$ 에 대해 계산된 질량: 449.2, 관측된 LCMS m/z 450.1 (M+H).

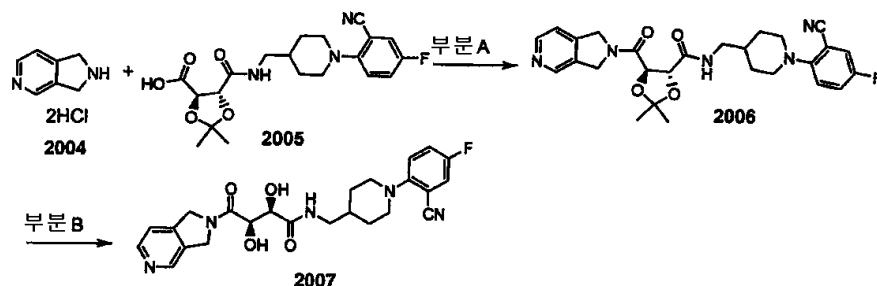
<1876> A 부분:

<1877> 화합물 2002를 실시예 2에 기술된 커플링 조건을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.60분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{28}H_{30}FN_5O_6$ 에 대해 계산된 질량: 551.2, 관측된 LCMS m/z 552.1 (M+H).

<1878> B 부분:

<1879> 화합물 2002 (50 mg)을 메탄올(2 mL)속에 용해하였다. 당해 용액에 메탄올(2 mL)중 7.0 M 암모니아를 가하였다. 반응 혼합물을 1시간동안 실온에서 교반하고 농축시켰다. 제조-LC로 정제하고 하이드로클로라이드 염으로 전환시켜 화합물 2003을 회백색 고체로서 수득하였다(32 mg). HPLC-MS t_R = 1.35분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{24}H_{26}FN_5O_4$ 에 대해 계산된 질량: 467.2, 관측된 LCMS m/z 468.1 (M+H).

<1880> 실시예 47B:



<1881>

<1882> 화합물 2004를 미국 특허 제5,371,090호의 과정에 따라 제조하였다.

<1883> 화합물 2005를 실시예 1 및 27에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

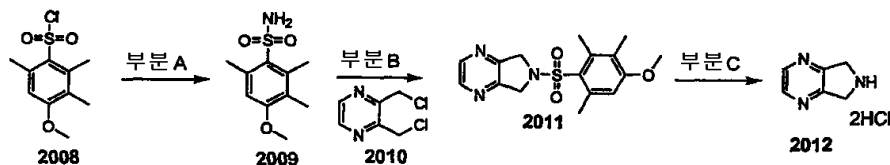
<1884> A 부분:

<1885> 화합물 2006을 실시예 1에 기술된 커플링 조건을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.40분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{27}H_{30}FN_5O_4$ 에 대해 계산된 질량: 507.2, 관측된 LCMS m/z 508.1 (M+H).

<1886> B 부분:

<1887> 화합물 2006 (50 mg)을 실시예 1에 기술된 과정을 사용하여 탈보호하였다. 제조-LC로 정제하고 하이드로클로라이드 염으로 전환시켜 화합물 2007을 회백색 고체(32 mg)로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.09분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{24}H_{26}FN_5O_4$ 에 대해 계산된 질량: 467.2, 관측된 LCMS m/z 468.1 (M+H).

<1888> 실시예 47C:



<1889>

<1890> A 부분:

<1891> 설폰일 클로라이드 2008 (2.44 g, 9.8 mmol)을 디옥산(40 mL)속에 용해하고 빙욕속에서 냉각시켰다. 암모니아 가스를 반응 혼합물내로 10 분동안 버블링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 화합물 2009를 회백색 고체로서 수득하였다 (1.74 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.09 (s, 2H), 6.74 (s, 1 H), 3.80 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); HPLC-MS t_R = 1.43분(UV₂₅₄ nm); 일반식 $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 229.1, 관측된 LCMS m/z 230.1 (M+H).

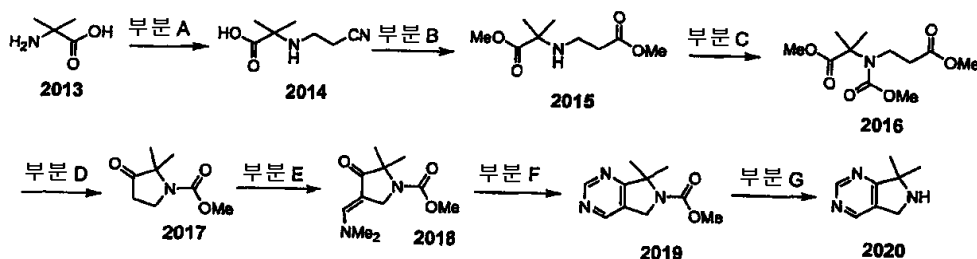
<1892> B 부분:

<1893> DMF (10 mL)중 수소화나트륨(95%, 131 mg, 5.19 mmol)에 설폰아미드 2009 (596 mg, 2.6 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 70°C로 가열하고 45분 동안 교반하였다. 당해 혼합물에 DMF (3 mL)중 2,3-비스(클로로메틸)피라진 (2010)(참조: Yoshiizumi, K. et. al. Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 433) (448 mg, 2.53 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 물에 부었다. 수성 층을 염처리하고 클로로포름으로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 30% 에틸 아세테이트/헥산)하여 회수된 화합물 2009 (218 mg) 및 화합물2011 (245 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.82분(UV₂₅₄ nm); 일반식 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 333.1, 관측된 LCMS m/z 334.1 (M+H).

<1894> C 부분:

<1895> 설폰아미드 2011 (245 mg, 0.73 mmol), 무수 메탄설폰산(3 mL) 및 1:9 티오아니졸:트리플루오로아세트산(3 mL)의 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 빙상에 붓고 50% 수산화나트륨(10 mL)으로 추출하였다. 수성 층을 염처리하고 클로로포름으로 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 1.0 M HCl (5 mL)속에 용해하고 에틸 에테르로 추출하였다. 수성 층을 동결건조시켜 화합물 2012(105 mg)를 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, NH), 8.58 (s, 2H), 4.59 (m, 4H).

<1896> 실시예 47D:



<1897>

<1898> A 부분: 화합물 2014를 문헌(참조: Helv. Chim. Acta. 1986, 905-907)의 과정에 따라 제조하였다.

<1899> B 부분:

<1900> 아세틸 클로라이드(20 mL)를 빙욕속에서 냉각시킨 메탄올(130 mL)에 적가하여싸. 이후에, 당해 용액을 화합물 2014 (5.00 g, 31.8 mmol)에 가하고 밤새 환류에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트 및 1N NaOH사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합

물 2015 (5.0 g)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 2.5 (t, 2H), 1.32 (s, 6H).

<1901> C 부분:

<1902> 화합물 2015 (5.00 g, 24 mmol)를 THF (60 mL) 및 포화된 중탄산나트륨(60 mL)속에 용해하고 빙욕속에서 냉각시켰다. 메틸 클로로포르메이트(2.93 g, 31.2 mmol)를 적가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 1N HCl, 포화된 중탄산나트륨, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2016 (5.5 g)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.72- 3.68 (m, 9H), 3.65-3.6 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 1.5 (s, 6H).

<1903> D 부분:

<1904> 화합물 2016 (1.66 g, 6.36 mmol)을 THF (20 mL)속에 용해하고 빙욕상에서 냉각시켰다. 수소화칼륨(오일중 35%, 1.12 g, 9.54 mmol)을 한번에 가하고 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응물을 물로 퀀칭시키고 pH 3으로 산성화하고, 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다(1.5 g). 1부분의 잔사(350 mg)를 MeOH (5 mL) 및 6N HCl (5 mL) 속에 용해하고, 환류하에 3시간 동안 및 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 2017 (150 mg)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.72-3.55 (m, 5H), 2.5 (t, 2H), 1.4-1.25 (m, 6H).

<1905> E 부분:

<1906> 후쿠이, 에이치.(Fukui, H.) 등의 문헌(참조: Heterocycles 2002, 56, 257-264)의 변형에 따라, 케톤 2017 (200 mg, 1.17 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(3 mL)의 혼합물을 100 °C에서 2시간 동안 가열한 후, 농축시켜 엔아미노-케톤 2018 (244 mg, 92%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.31 (m, 1 H), 4.54-4.51 (d, 2H), 3.78- 3.22 (d, 3H), 3.12 (s, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

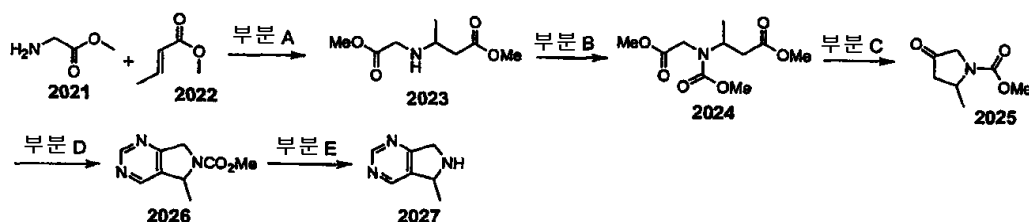
<1907> F 부분:

<1908> 후쿠이, 에이치. 등의 문헌(참조: Heterocycles 2002, 56, 257-264)에 따라라 에탄올(15 mL)중 엔아미노-케톤 2018 (690 mg, 3.05 mmol) 및 포름아미드 아세테이트 (3.17 g, 30.5 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 환류에서 가열한 후 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 및 물 사이에 분배하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 농축시켜 오일을 수득하고 이를 크로마토그래피(SiO_2 , 50% 내지 80% 에틸 아세테이트/헥산)하여 피리미딘 2019 (334 mg, 53%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H, broad), 4.76-4.71 (d, 2H), 3.84-3.77 (d, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

<1909> G 부분:

<1910> 에틸렌 글리콜(5 mL)중 화합물 2019 (235 mg, 1.13 mmol), 분말 수산화칼륨(900 mg, 16 mmol) 및 하이드라진 일수화물(1.36 mL, 28 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 염수에 붓고 디클로로메탄으로 수회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 농축시켜 화합물 2020(121 mg, 72 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 4.24 (s, 2H), 1.47 (s, 6H). HPLC-MS t_R = 0.2분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3$ 에 대해 계산된 질량: 149.1, 관측된 LCMS m/z 150.1 (M+H).

<1911> 실시예 47E:



<1912>

<1913> A 부분: 메탄올(27 mL)중 메틸 크로토네이트(2022) (2.0 g, 20 mmol) 및 메틸 글리신 하이드로클로라이드 (2021) (5.5 g, 44 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(6.4 mL, 46 mmol)을 가하였다. 당해 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하여 여과하여 백색 침전물을 제거하였다. 여액을 농축시키고 잔사를 에틸 아세테이트 속에 용해하고, 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2023을 담황색 오일로서 수득하였다(2.4 g, 64%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.14 (m, 1 H), 2.45 (m, 2H), 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

<1914> B 부분:

<1915> 화합물 2023 (2.42 g, 13 mmol)을 THF (20 mL) 및 포화된 중탄산나트륨(20 mL) 속에 용해하고 빙욕속에서 냉각시켰다. 메틸 클로로포르메이트(1.2 mL, 15 mmol)를 적가하고 반응물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 1N HCl, 포화된 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2024 (2.9 g)를 수득하였다.

<1916> C 부분:

<1917> 화합물 2024 (1.30 g, 5.26 mmol)를 THF (20 mL) 속에 용해하고 빙욕상에서 냉각시켰다. 수소화칼륨(오일중 35%, 1.12 g, 9.54 mmol)을 일부 가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 서서히 퀵칭시키고, pH 3으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 25% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 오일(1.27 g)을 수득하였다. 당해 오일(1.27 g)을 MeOH (5 mL) 및 6N HCl (5 mL) 속에 용해하고 환류에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 합한 유기층을 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2025 (663 mg)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.5 (bs, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (m, 1 H), 2.73 (m, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.28 (m, 3H).

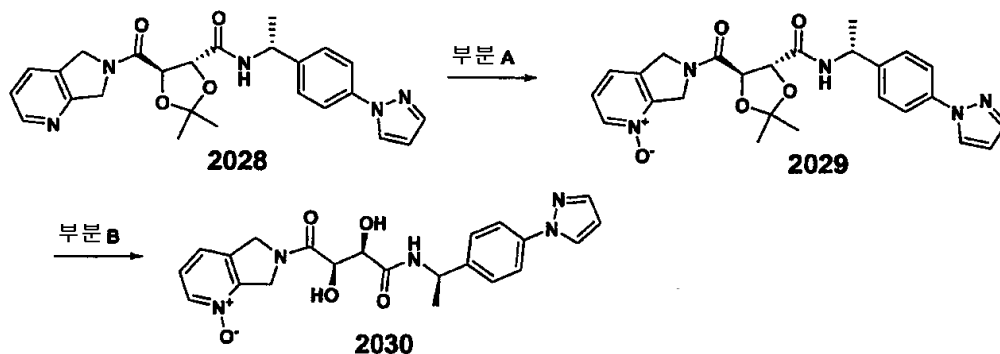
<1918> D 부분:

<1919> 화합물 2026을 C 부분으로부터의 물질로부터 실시예 47D, E 부분 및 F 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (s, 1 H), 8.61 (m, 1 H), 5.24 (m, 1 H), 4.88 - 4.64 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 1.59 (m, 3H).

<1920> E 부분:

<1921> 에틸렌 글리콜(5 mL)중 화합물 2026 (300 mg, 1.45 mmol), 수산화칼륨 부알(600 mg, 10.7 mmol) 및 하이드라진 일수화물(1.0 mL, 21 mmol)의 혼합물을 100 $^\circ\text{C}$ 에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 염수에 붓고 디클로로메탄으로 수회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 농축시켜 화합물 2027 (105 mg, 54 %)을 수득하였다.

<1922> 실시예 47F:



<1923>

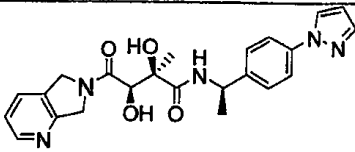
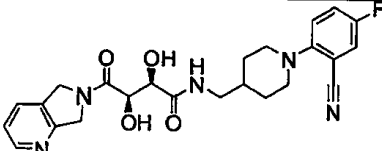
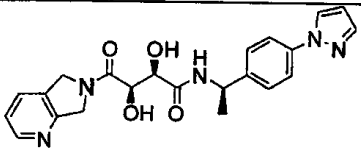
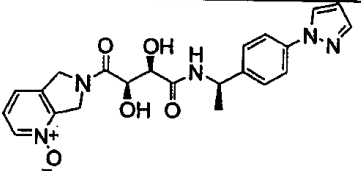
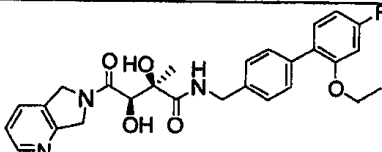
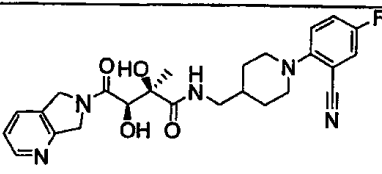
<1924> A 부분:

<1925> 0℃에서 CH₂Cl₂중 화합물 2028 (0.29 g, 0.63 mmol)의 혼합물을 70% m-CPBA (0.31 g, 1.26 mmol)에 가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온하며 1시간 동안 교반하였다. CH₂Cl₂ (5 mL)로 희석시키고 물(6 mL) 및 농 NH₄OH (0.5 mL)의 용액으로 세척하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂(3 x 10 mL) 및 5% MeOH/CH₂Cl₂(2 x 5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 5% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 일부 분순한 목적 생성물을 수득하였다. 불순한 생성물을 EtOAc (15 mL) 속에 용해하고 10% NH₄OH (5 mL)로 세척하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을(EtOAc 및 CH₂Cl₂)을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켜 목적 화합물 2029 (0.25 g, 92%)을 수득하였다.

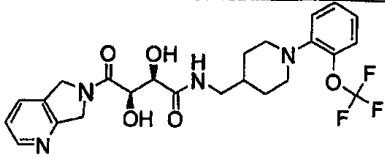
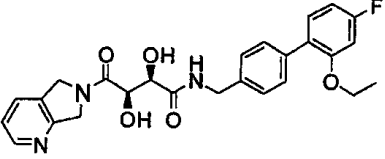
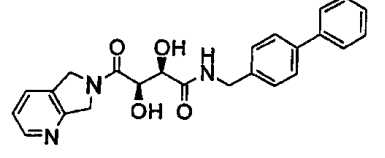
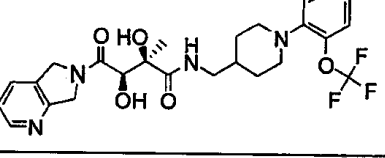
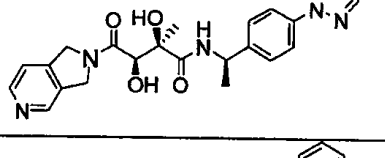
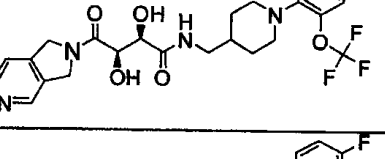
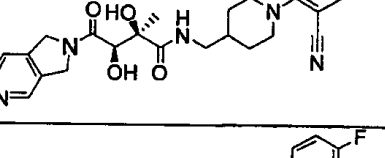
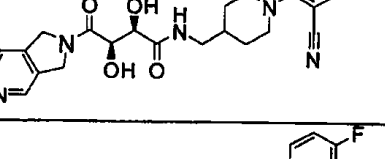
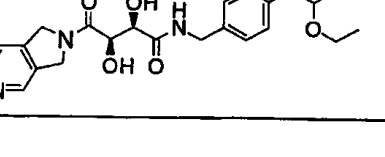
<1926> B 부분:

<1927> 화합물 2030을 화합물 2029로부터 실시예 1에 기술된 TFA 탈보호 과정을 사용하여 수득하였다.

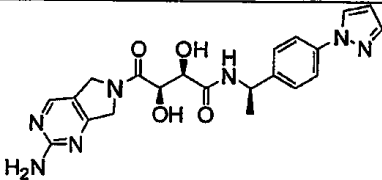
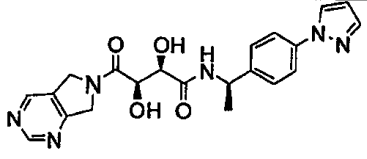
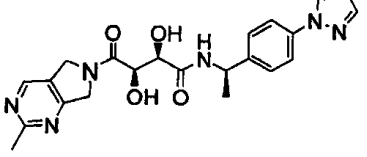
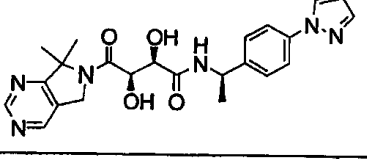
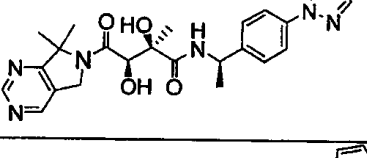
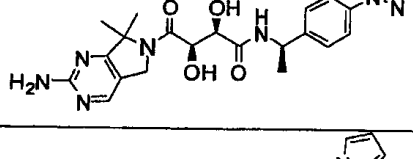
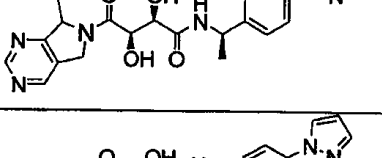
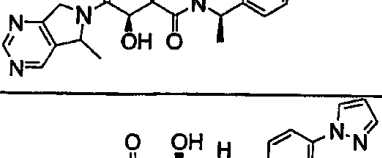
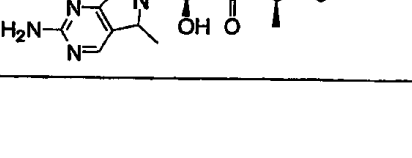
<1928> 다음 화합물을 앞서 기술한 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
2031		435.2	436.2
2003		467.2	468.1
2032		421.2	422.1
2030		437.2	438.1
2033		493.2	494.1
2034		481.2	482.1

<1929>

2035		508.2	509.1
2036		479.2	480.1
2037		417.2	418.2
2038		522.2	523.2
2039		435.2	436.1
2040		508.2	509.1
2041		481.2	482.2
2007		467.2	468.1
2042		479.2	480.1

<1930>

2043		437.2	438.1
2044		422.2	423.1
2045		436.2	437.2
2046		450.2	451.1
2047		464.2	465.1
2048		465.2	466.1
2049		436.2	437.0
2050		436.2	437.2
2051		451.2	452.2

<1931>

2052		451.2	452.0
2053		465.2	466.1
2054		465.2	466.1
2055		422.2	423.1
2056		436.2	437.1
2057		455.2	456.1

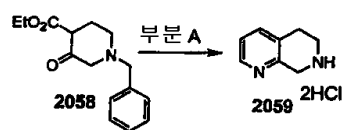
<1932>

<1933>

실시예 48: 헤테로사이클릭 테트라하이드로이소퀴놀린 유사체

<1934>

실시예 48A:



<1935>

<1936>

A 부분:

<1937>

화합물 2059를 문헌(참조: Dow, R.L; Schneider, S. R. J. Heterocyclic Chem. 2001, 38, 535)에 따라 합성하였다.

<1938>

실시예 48B:



<1939>

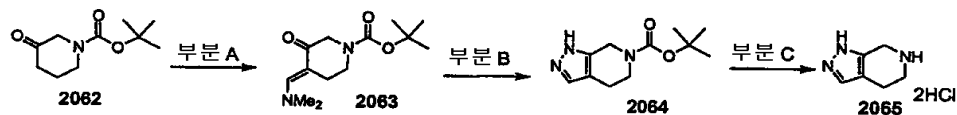
<1940>

A 부분:

<1941>

화합물 2061을 미국 특허 제5,037,834호의 과정에 따라 합성하였다.

<1942> 실시예 48C:



<1943>

<1944> A 부분:

<1945> 후쿠이, 에이치. 등의 문헌(참조: Heterocycles 2002, 56, 257-264)의 과정의 변형에 따라, 케톤 2062 (2.5 g, 12.5 mmol) 및 N,N-디메틸포르마미드 디메틸아세탈(21 mL)을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 잔사로 농축시키고 이를 단 실리카 겔 컬럼(9:1:90 메탄올:트리에틸아민:디클로로메탄)을 통과시켜 엔미노-케톤 2063(3.1, 97%)을 점성 갈색 오일로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.34분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{13}H_{22}N_2O_3$ 에 대해 계산된 질량: 254.1, 관측된 LCMS m/z 255.1 (M+H).

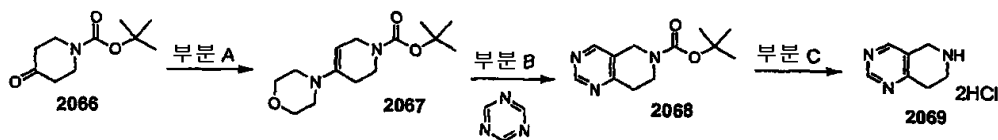
<1946> B 부분:

<1947> 후쿠이, 에이티. 등의 문헌(참조: Heterocycles 2002, 56, 257-264)의 과정의 변형에 따라 에탄올(8 mL)중 엔아미노-케톤 2063 (732 mg, 2.88 mmol) 및 하이드라진 일수화물(0.28 mL, 5.76 mmol)의 혼합물을 밤새 환류에서 가열한 후 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 및 물 사이에 분배하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 오일로 농축시키고 이를 크로마토그래피(SiO_2 , 80% 에틸 아세테이트/헥산)하여 화합물 2064를 오일로서 수득하였다(주요 이성체, 300 mg, 46%). HPLC-MS t_R = 1.39분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{11}H_{17}N_3O_2$ 에 대해 계산된 질량: 223.1, 관측된 LCMS m/z 224.2 (M+H).

<1948> C 부분:

<1949> 화합물 2064 (300 mg, 1.34 mmol)를 후쿠이, 에이치. 등의 문헌(참조: Heterocycles 2002, 56, 257-264)에 기술된 과정에 따라 탈보호시켜 화합물 2065 (57 mg, 22 %)를 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.9 (s, 1 H, 광폭), 9.4 (s, 1 H, 광폭), 7.57 (s, 1 H), 4.19 (t, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.78 (t, 2H). HPLC-MS t_R = 0.2분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_6H_9N_3$ 에 대해 계산된 질량: 123.1, 관측된 LCMS m/z 124.2 (M+H).

<1950> 실시예 48D:



<1951>

<1952> A 부분:

<1953> 벤젠(30 mL)중 케톤 2066 (4.0 g, 20 mmol), 모르폴린(7.5 mL, 85 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(160 mg, 0.84 mmol)의 혼합물을 환류에서 3일동안 딥-스탁 트랩을 사용하여 가열하였다. 당해 혼합물을 포화된 중탄산 나트륨으로 세척하고 농축시켜 화합물 2067을 황색 오일로서 수득하였다(4.36 g, 65%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.58 (s, 1 H, broad), 3.96-3.95 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.55 (t, 2H), 2.83-2.80 (m, 4H) 2.18 (t, 2H), 1.49 (s, 9H).

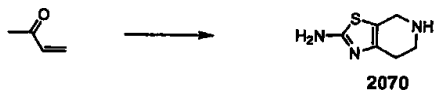
<1954> B 부분:

<1955> 귤디슈, 데.(Guendisch, D.) 등의 문헌(참조: Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 1-9)의 과정의 변형에 따라, 1,4-디옥산(10 mL)중 엔아민 2067 (2.27 g, 8.48 mmol) 및 1,3,5-트리아진 (688 mg, 8.48 mmol)의 혼합물을 100℃에서 밀봉 튜브속에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 크로마토그래피(SiO_2 , 50-65% 에틸 아세테이트/헥산)하여 피리미딘 2068을 황색 오일(665 mg, 35%)로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.80 (t, 2H) 3.00 (t, 2H), 1.54 (s, 9H). HPLC-MS t_R = 1.32분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{12}H_{17}N_3O_2$ 에 대해 계산된 질량: 235.1, 관측된 LCMS m/z 236.1 (M+H).

<1956> C 부분:

<1957> 화합물 2068 (100 mg)을 실시예 48C에 기술된 과정을 사용하여 탈보호하여 아민 2069를 황색 고체로서 수득하였다(68 mg, 78%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 2 H, 광폭), 9.01 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 4.33 (t, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.09 (t, 2H). HPLC-MS t_R = 0.18분(UV_{254 nm}); 일반식 $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3$ 에 대해 계산된 질량: 135.1, 관측된 LCMS m/z 136.2(M+H).

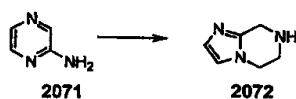
<1958> 실시예 48E:



<1959>

<1960> 화합물 2070을 단계 6에서의 메틸 비닐 케톤으로부터 미국 특허 제5,037,834/1991호에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

<1961> 실시예 48F:



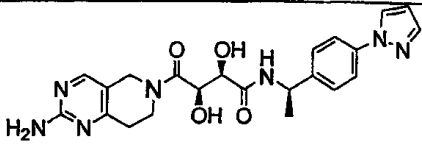
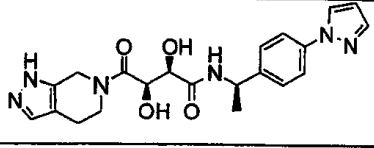
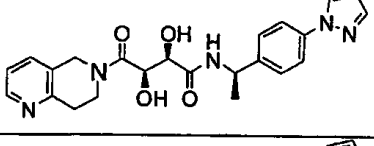
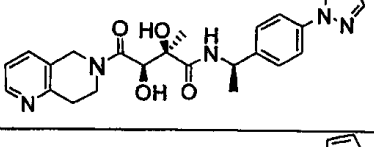
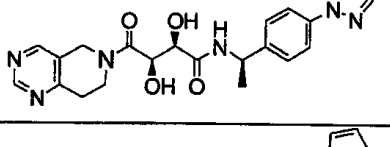
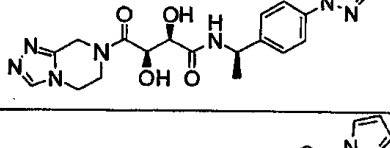
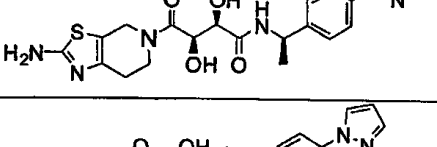
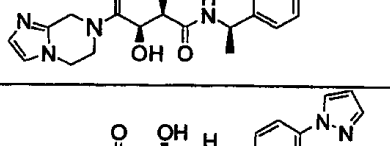
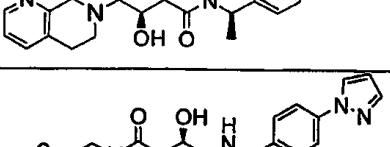
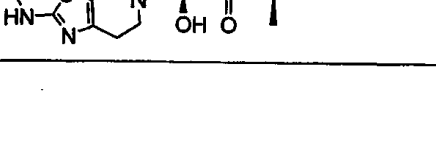
<1962>

<1963> 화합물 2072을 2 단계에서의 2-아미노피라진(2071)으로부터 사블라이롤스, 씨.(Sablayrolles, C.) 등의 문헌(참조: J. Med. Chem. 1984, 27, 206-212) 및 보넷, 피. 에이.(Bonnet, P. A.) 등의 문헌(참조: J. Chem. Res. Miniprint FR 1984, 2, 0468-0480)에 기술된 과정에 따라 2개 단계로 제조하였다.

<1964> 다음 화합물들을 앞서 기술한 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
2073		424.2	425.0
2074		438.2	439.1

<1965>

2075		451.2	452.0
2076		424.2	425.1
2077		435.2	436.1
2078		449.2	450.1
2079		436.2	437.1
2080		425.2	426.1
2081		456.2	457.1
2082		424.2	425.1
2083		435.2	436.1
2084		470.2	471.1

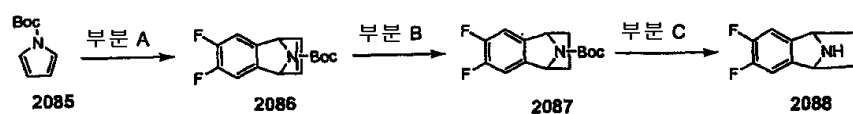
<1966>

<1967>

실시예 49:

<1968>

실시예 49A:



<1969>

<1970>

A 부분:

<1971>

화합물 2086을 문헌(참조: Org. Lett. 2002, 4, 24, 4353-4356)에서의 과정에 따라 제조하였다.

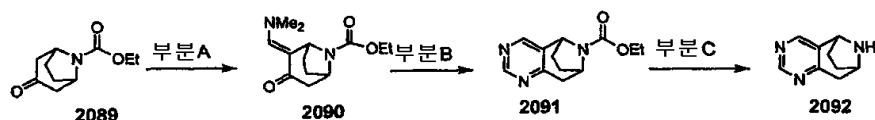
<1972> B 부분:

<1973> 화합물 2087을 문헌(참조: Org. Lett. 2002, 4, 24, 4353-4356)에서의 과정에 따라 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (t, 2H), 5.1 (bs, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.3 (m, 2H).

<1974> C 부분:

<1975> 화합물 2087 (80 mg, 0.30 mmol)을 디옥산(2mL)중 4M HCl속에 용해하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 디에틸 에테르(5 mL)로 희석시키고 수득되는 고체를 여과하여 화합물 2088을 HCl 염(45 mg)으로서 수득하였다.

<1976> 실시예 49B:



<1977>

<1978> A 부분:

<1979> 화합물 2090을 문헌(참조: Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 5, 1197-1206)에서의 과정에 따라 제조하였다.

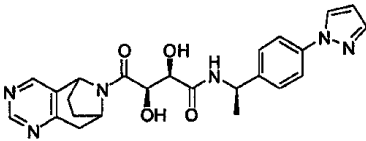
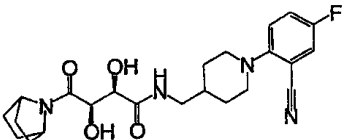
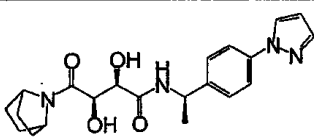
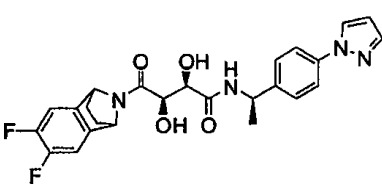
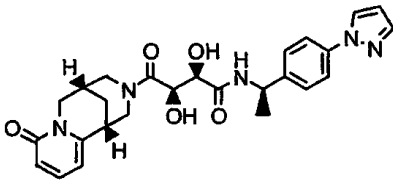
<1980> B 부분:

<1981> 화합물 2091을 문헌(참조: Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 5, 1197-1206)에서의 과정에 따라 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 5.10 (bs, 1 H), 4.70 (bs, 1 H), 4.10 (m, 2H), 3.40 (bs, 1 H), 2.50 (s, 1 H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.25 (m, 3H).

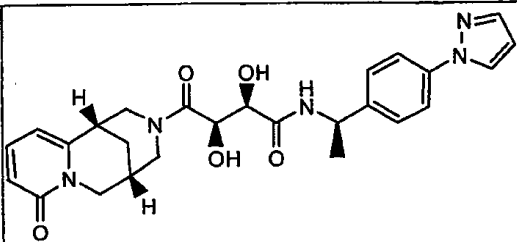
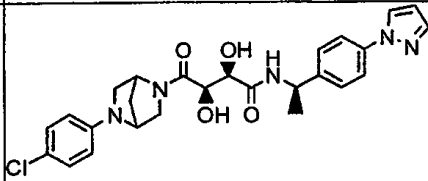
<1982> C 부분:

<1983> 화합물 2091 (350 mg, 1.5 mmol)을 에틸렌 글리콜(4 mL) 및 KOH (0.5 g) 속에 용해하고 하이드라진 일수화물(1 mL)를 가하고 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수에 붓고 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2092(150 mg)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 4.30 (d, 1 H), 4.00 (t, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 2.80 (m, 1 H) 2.20-2.10 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H).

<1984> 다음 화합물들을 앞서 기술한 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
2093		462.2	463.1
2094		444.2	445.1
2095		398.2	399.3
2096		482.2	483.1
2097		491.2	492.1

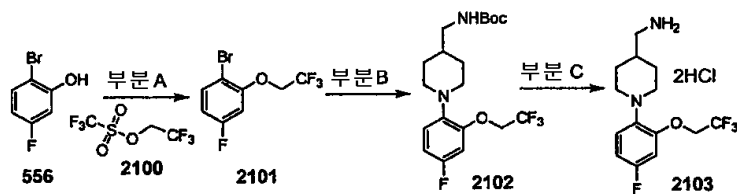
<1985>

2098		491.2	492.1
2099		509.2	510.1

<1986>

<1987> 실시예 50: 피페리딘-아릴 화합물

실시예 50A:



A 부분:

NMP (5 mL)중 2-브로모-5-플루오로페놀(556) (0.111 mL, 1 mmol), 2,2,2-트리플루오로에틸트리플루오로메탄설포네이트(2100) (279 mg, 1.2 mmol) 및 탄산세슘(358 mg, 1.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2x) 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산 내지 2% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 화합물 2101 (232 mg)을 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (m, 1 H), 6.70 (m, 2H), 4.40 (q, 2H, $J = 8.0$ Hz).

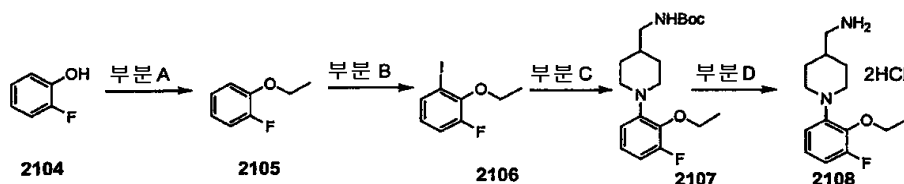
B 부분:

화합물 2102를 실시예 27B, A 부분에서의 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS $t_R = 2.10$ 분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량: 406.2, 관측된 LCMS m/z 407.2 (M+H).

C 부분:

화합물 2102 (8 mg, 0.02 mmol)를 3:1 DCM:TFA (4 mL)속에 용해하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 에테르속에 용해하고 에테르(1mL)중 1.0 M HCl로 처리하였다. 용매를 농축시켜 화합물 2103을 백색 고체로서 수득하였다 (8 mg).

실시예 50B:



A 부분:

아세톤(20 mL)중 2-플루오로페놀(2104) (1.0 mL, 10.7 mmol), 에틸 요오다이드(1.05 mL, 13 mmol) 및 탄산칼륨 (1.66 g, 12 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 에틸 요오다이드(0.24 mL, 3 mmol)를 반응물에 가하고 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 잔사를 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2105 (1.23 g)을 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (m, 2H), 6.96 (m, 1 H), 6.87 (m, 1 H), 4.12 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.48 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz).

B 부분:

-78°C 에서 아르곤하에 THF (20 mL)중 아렌 2105 (1.23 g, 8.8 mmol) 및 TMEDA (1.32 mL, 8.8 mmol)에 $s\text{-BuLi}$ (1.4 M, 6.3 mL, 8.8 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 THF (10 mL)중 요오딘 (2.23 g, 8.8 mmol)을 -78°C 에서 가하였다. 반응물을 10분 동안 교반한 후 0°C 로 가온시켰다. 반응 혼합물을 물에 붓고 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척하고 (2x), 5% 황산수소산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물 2106 (1.70 g)은 ^1H NMR에 의해 75:25의 생성물:출발물질의 혼합물인 것으로 밝혀졌다. 이를 추가의 정제없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 6.81 (m, 1 H), 4.11 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.47

(t, 3H, J = 7.1 Hz).

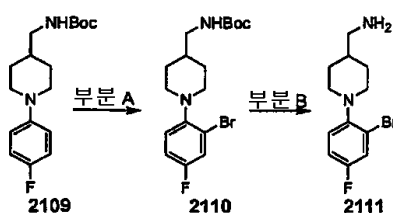
C 부분:

화합물 2107을 실시예 27B, A 부분에서의 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.15분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{19}H_{29}FN_2O_3$ 에 대해 계산된 질량: 352.2, 관측된 LCMS m/z 353.2 (M+H).

D 부분:

화합물 2107 (276 mg, 0.78 mmol)을 3:1의 DCM:TFA (4 mL)속에 용해하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 에테르속에 용해하고 에테르(1 mL)중 1.0 M HCl로 처리하였다. 용매를 농축시켜 화합물 2108을 백색 고체로서 수득하였다 (241 mg). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (bs, NH), 6.97 (m, 1 H), 6.75 (m, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 4.04 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.33 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 1 H), 1.38 (m, 2H), 1.32 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

실시예 50C:



화합물 2109를 실시예 27에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 - 6.80 (m, 4H), 4.64 (m, 1 H), 3.55 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.42 (m, 1H).

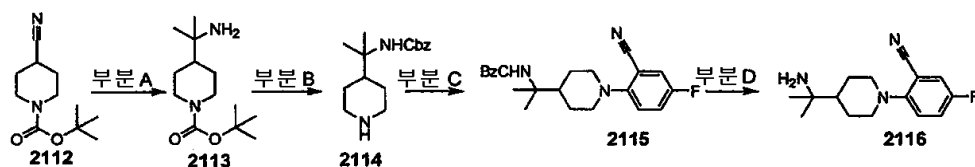
A 부분:

DMF (2 mL)중 화합물 2109 (100 mg, 0.32 mmol) 및 피리딘 (0.026 mL, 0.32 mmol)에 NBS (115 mg, 0.64 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 혼합물을 탄산나트륨 용액으로 세척하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 5%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2110을 백색 고체로서 수득하였다 (88 mg). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.3 (m, 1 H), 7.0 (m, 2H), 4.65 (bs, 1 H), 3.28 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.65 - 1.4 (m, 12 H).

B 부분:

0°C에서 디클로로메탄 (2 mL)중 화합물 2110 (21 mg, 0.055 mmol)에 TFA (1 mL)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아세토니트릴로 퀀칭시키고 농축시켰다. 화합물 2111을 추가의 정제없이 사용하였다.

실시예 50D:



A 부분:

화합물 2113을 1-N-(3급-부톡시카보닐)-4-시아노-피페리딘 (2112)으로부터 문헌(참조: J. Org. Chem. 1992, 57, 4521-4527)에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

B 부분:

<2018> 단계 1 : THF (2 mL)중 화합물 2113 (100 mg, 0.41 mmol)에 벤질 클로로포르메이트포르메이트(0.089 mL, 0.619 mmol) 및 탄산칼륨(114 mg, 0.82 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10% 에틸 아세테이트/헥산 내지 25% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 담황색 오일을 수득하였다(80 mg). HPLC-MS t_R = 2.14분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 376.5, 관측된 LSMS m/z 399.2 ($\text{M}+\text{Na}$).

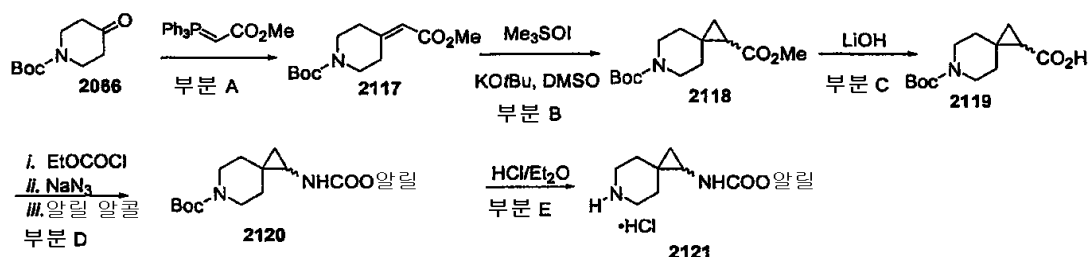
<2019> 단계 2: 단계 1 (80 mg)로부터의 물질을 1,4-디옥산(2mL)중 4 N HCl속에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 화합물 2114를 추가의 정제없이 사용하였다.

<2020> C 부분:

<2021> 아르곤 대기하에 NMP (2 mL)중 화합물 2114, 2,5-디플루오로벤조니트릴(32.5 mg, 0.234 mmol) 및 DIEA (0.113 mL, 0.637 mmol)의 혼합물을 밤새 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 25% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2115를 황색 오일로서 수득하였다(26 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.3 - 7.2 (m, 6H), 7.2 (m, 1 H), 7.0 (m, 1 H), 5.05 (s, 2H), 4.7 (m, 1 H), 3.52 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.15 (m, 1 H), 1.8 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.32 (s, 6H).

<2022> D 부분: 수소 대기하에 에탄올(4 mL)중 화합물 2115 (26 mg) 및 탄소상 10% 팔라듐(5 mg)의 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여액을 농축시켜 화합물 2116을 황색 잔사(20 mg)로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

<2023> 실시예 50E:



<2024>

<2025> A 부분: 메틸(트리페닐포스포라닐리덴)아세테이트(104.5 g, 0.31 mmol)를 톨루엔(625 mL)중 N-Boc-피페리딘 (2066) (49.79 g, 0.25 mol)의 용액에 가하였다. 수득되는 반응 혼합물을 가열하여 환류시키고 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축시켰다. 수득되는 잔사를 실리카 겔상에서 예비-흡수시키고 50% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 실리카 겔의 플러그를 통해 용출시킴으로써 정제하여 불포화된 에스테르 2117(62.16 g, 0.243 mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

<2026> B 부분: 칼륨 3급-부톡사이드(450 g, 0.41 mol)를 DMSO (700 mL)중 트리메틸설폭소늄 요오다이드(90.0 g, 0.41 mol)의 용액에 한번에 가하였다. 당해 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 불포화된 에스테르 2117 (59.64 g, 0.23 mol)을 DMSO (0.26 L) 속에 용해하고 반응 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 실온에서교반한 후 염수(1 L)에 가하였다. 포화된 수성 NH_4Cl 을 반응 혼합물에 가하여 pH를 대략 7로 조절하였다. 이후에, 반응 혼합물을 에테르로 수회 추출하고, 에테르 추출물을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜 에스테르 2118 (53.5 g, 0.20 mol)을 오일로서 수득하였다.

<2027> C 부분:

<2028> LiOH 수용액(2N, 200 mL)을 THF (200 mL)중 에스테르 2118 (53.5 g, 0.20 mol)의 용액에 가하였다. 이후에, 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하고, 물(750 mL)로 희석시키고 에테르로 세척하였다. 에테르 상을 버리고, 수성 상을 6N HCl을 사용하여 pH 3 내지 4로 산성화하였다. 산성화된 수성 상을 에테르로 수회 추출하였다. 에테르 세척물을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 카복실산 2119 (49.25 g, 0.19 mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

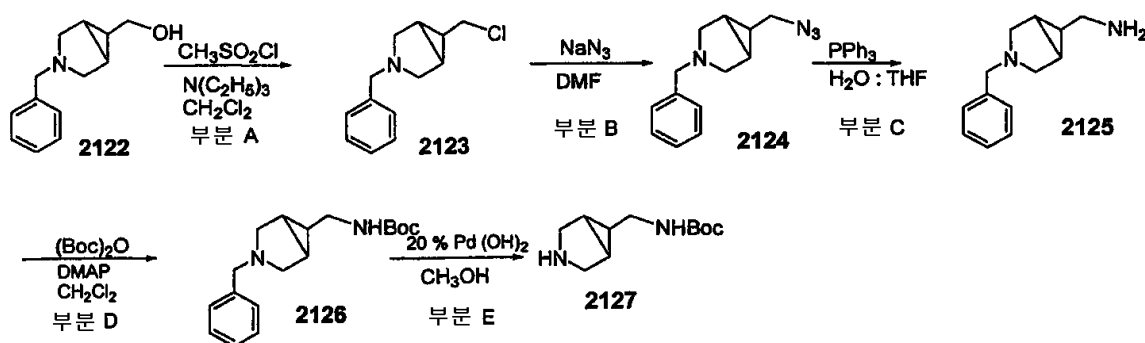
<2029> D 부분:

<2030> 트리에틸아민(8.7 g, 0.086 mol)에 이어 에틸 클로로포르메이트(9.4 g, 0.086 mol)을 아세톤(78 mL)중 카복실산 2119 (20.0 g, 0.078 mol)에 0 °C에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 0 °C에서 40분 동안 교반하였다. 수 (50 mL)중 나트륨 아지드(10.2 g, 0.15 mol)를 혼합물에 가하였다. 이후에, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 4시간 동안 교반하였다. 이후에, 물을 가한 후 혼합물을 CH_2Cl_2 로 수회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키며 진공하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 오일을 톨루엔(200 mL)에 넣고, 알릴 알코올(5.5 g, 0.094 mol)을 가하고 혼합물을 가열하여 환류시키고 환류에서 17시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc (250 mL)를 가하였다. 이후에, 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘위에서 건조시키며 진공하에 농축시켰다. 수득되는 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(35%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 카바메이트 2120 (24.4 g, 0.061 mol)을 수득하였다.

<2031> E 부분:

<2032> $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (2N, 50 mL)의 용액을 CH_2Cl_2 (100 mL)중 카바메이트 2120 (24.4 g, 0.061 mol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 후 진공하에 농축시켜 화합물 2121을 흡습성 발포체(17.4 g, 0.052 mol)로서 수득하였다.

<2033> 실시예 50F:



<2034>

<2035> 출발 알코올(2122)(1a, 5a, 6a)-3-벤질-6-하이드록시메틸-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산을 공지된 방법(참조: Brighty, K. E; Castaldi, M. J Synlett, 1996, 1097)로 제조하였다.

<2036> A 부분:

<2037> 알코올 2122 (11 g, 54 mmol) 및 트리에틸아민(38 mL, 27 mmol)을 CH_2Cl_2 (200 mL)속에 용해하고 0 °C로 냉각하였다. 냉각된 용액을 교반하고, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (CH_2Cl_2 용액으로서; 6 mL, 78 mmol, 25 mL CH_2Cl_2)을 적가하고, 3 내지 4시간 동안 계속 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 100 mL의 물로 2회 및 100 mL의 염수로 2회 세척하였다. 유기상 및 수성 상을 분리하고, 유기 상을 건조하고 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(1:6 에틸 아세테이트:헥산으로 용출)로 정제하였다. 적절한 분획을 크로마토그래피 컬럼으로부터 수집하고 농축시켜 순수한 클로로 화합물 2123을 오일로서 수득하였다(7 g, 59%).

<2038> B 부분:

<2039> 클로로 화합물 2123을 DMF (100 mL)속에 용해하고 NaN_3 (10.3 g, 157 mmol)로 처리하고, 혼합물을 36 내지 48시간 동안 격렬하게 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 100 mL의 물로 희석시키고 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조시키며 농축시켜 순수한 아지드 2124 (6.2 g, 87%)을 수득하였다.

<2040> C 부분:

<2041> 아지드 2124 (6.2 g, 27 mmol) 및 트리페닐포스핀(15 g, 57 mmol)을 100 mL의 THF속에 용해한 후, 물(6 mL, 333 mmol)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 16 내지 24시간 동안 격렬하게 교반하였다. 용매를 제거하고 조 아민 2125를 추가의 정제없이 수득하였다.

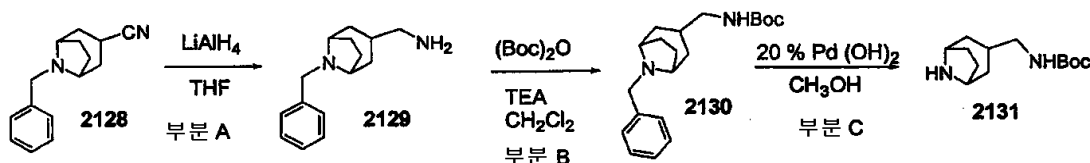
<2042> D 부분:

<2043> 조 아민 2125 및 N, N-디메틸아미노피리딘(0.66 g, 5.4 mmol)을 CH₂Cl₂ (100 mL) 속에 용해하였다. 당해 용액에 디-3급-부틸디카보네이트(7 g, 33 mmol)를 부분으로 가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 2회(50 mL) 물로 및 1회 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 분리하고 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 1:3 에틸 아세테이트:헥산을 용출 용매로서 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 적용시켰다. 용출된 분획을 합하고 농축시켜 6.9 g의 순수한 카바메이트 2126 (84%)를 수득하였다.

<2044> E 부분:

<2045> 카바메이트 2126 (1.9 g, 6.3 mmol)를 메탄올(100 mL)속에 용해하고 수산화팔라듐(20%, 0.4 g)과 혼합하였다. 혼합물을 파르 병(Parr bottle)에 이전시킨 후, 이에 수소 (20 psi)를 충전시켰다. 파르 병을 10시간 동안 진탕시켰다. 나머지 수소를 파르 병으로부터 진공하에 제거하고, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 이후에, 여액을 농축시켜 순수한 아민 2127 (1.4 g)을 수득하였다.

<2046> 실시예 50G:



<2047>

<2048> N-벤질트로피난카보니트릴 2128을 공지된 과정(참조 예: Montzka, T. A.; Matiskella, J. D.; Partyka, R. A. Tetrahedron Letters 1974, 14, 1325; Lowe, J. A.; Drozda, S. E.; McLean, S.; Bryce, D. K.; Crawford, R.T.; Snider, R. M.; Tsuchiya, M. J. Med. Chem. 1994, 37, 2831)을 사용하여 제조하였다.

<2049> A 부분:

<2050> LiAlH₄를 무수 THF (40 mL)에 가한 후 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 이후에, 카보니트릴 2128 (10 mL의 THF 용액중 0.9 g, 3.8 mmol)을 당해 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시키고 48시간 동안 교반한 후, 0°C로 역 냉각시키고 1 mL의 물, 2 mL의 0.5 N 수성 NaOH, 및 1 mL의 물을 연속 첨가하여 킨칭시켰다. 수득되는 혼합물을 2시간 동안 격렬하게 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켜 순수한 화합물 2129를 오일로서 수득하였다(0.9 g, 100%).

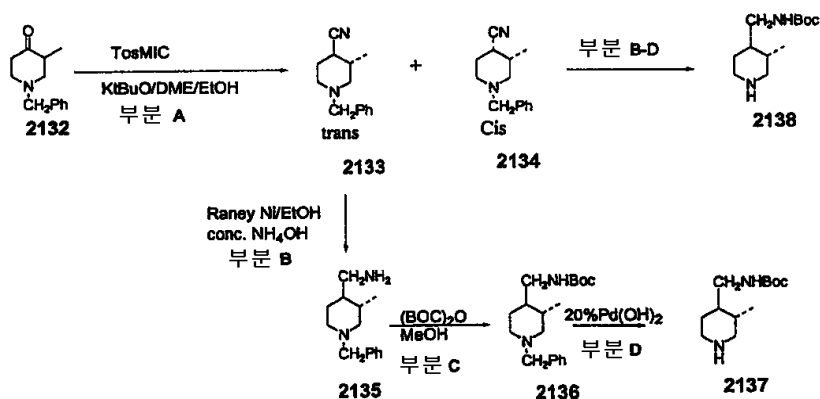
<2051> B 부분:

<2052> 조 생성물 2129 및 트리에틸아민(TEA)(0.6 mL, 4.3 mmol)을 CH₂Cl₂ (50 mL) 속에 용해하였다. 디-3급-부틸디카보네이트(0.85 g, 3.9 mmol)를 당해 용액에 부분으로 가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 50 mL의 물로 수회 및 50 mL의 염수로 1회 세척하였다. 유기 상을 건조시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 CH₂Cl₂중 2.5% 암모니아 포화된 메탄올을 용출 용매로 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 용출된 분획을 합하고 농축시켜 0.78 g의 순수한 카바메이트 생성물 2130 (61 %)을 수득하였다.

<2053> C 부분:

<2054> 카바메이트 2130 (0.8 g, 2.3 mmol)를 메탄올(60 mL)속에 용해하고 수산화팔라듐(20%, 0.08 g)으로 처리하였다. 혼합물을 파르 병에 이전시키고, 이후에 여기에 수소(20 psi)를 충전시켰다. 파르 병을 10시간 동안 진탕시켰다. 수소를 파르 병으로부터 진공하에 제거하고, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켜 순수한 아민 2131 (0.6 g)을 수득하였다.

<2055> 실시예 50H:



<2056>

<2057> A 부분:

<2058> 토실메틸 이소시아나이드(TosMIC) (7.2 g, 37 mmol)를 DME (150 mL)중 3-메틸-N-벤질피페리돈(2132) (4.25 g, 20.93 mmol)에 가하고 0 °C로 냉각시켰다. 에틸 알코올(2.9 mL) 및 칼륨 3급-부톡사이드(7 g, 62.4 mmol)를 반응 혼합물에 가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 위에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 수득되는 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 처음 화합물 2133(트랜스 이성체, 1.85 g, 41 %), 및 두번째 화합물 2134 (시스 이성체, 1.05 g, 22%)를 수득하였다.

<2059> B 부분:

<2060> 트랜스 중간체 2133 (2.0 g, 9.34 mmol)를 에틸 알코올(50 mL)에 용해하고 라니 니켈(중량, 5.0 g)을 N₂하에 가한 후, 농 수산화암모늄(1.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 대기하에 50 p.s.i.에서 16시간 동안 격렬하게 진탕시키면서 두었다. 반응물을 N₂ 하에 셀라이트를 통해 여과하고 감압하에 농축시켜 1.8 g(88%)의 중간체 2135를 수득하였다.

<2061> C 부분:

<2062> 중간체 2135 (1.0 g, 4.6 mmol)를 메틸 알코올(35 mL) 속에 용해하였다. 메틸 알코올(15 mL)중 BOC-무수물(1.2 g, 5.5 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가하였다. 수득되는 혼합물을 0 °C에서 1시간 교반한 후, 주위 온도에서 추가의 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 조 생성물을 수득하고 이를 에틸 아세테이트를 용출 용매로서 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 관련 분획을 수집하고 감압하에 농축시켜 1.1 g (76%)의 중간체 2136을 수득하였다.

<2063> D 부분:

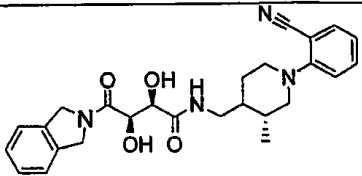
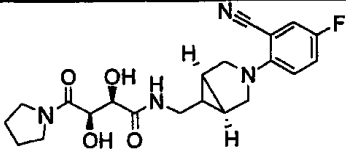
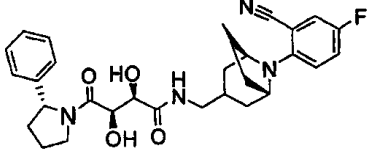
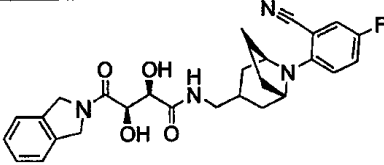
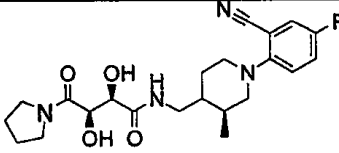
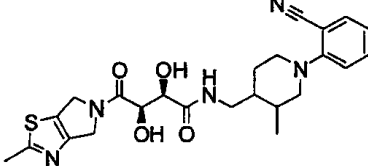
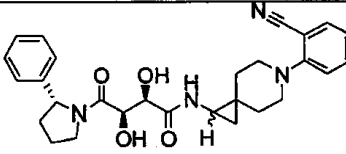
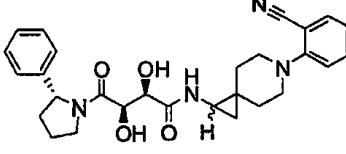
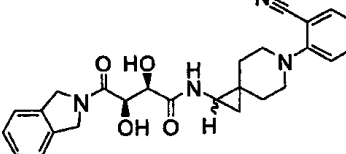
<2064> 중간체 2136 (0.5 g, 1.57 mmol)을 메틸 알코올(25 mL) 속에 용해하였다. 수산화팔라듐(20 중량% Pd, 0.1 g)을 N₂하에 가하였다. 수득되는 혼합물을 H₂ 대기하에 20 p.s.i.에서 16시간 동안 격렬하게 진탕시키면서 노출시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 메틸 알코올(1 X 25 mL)로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 중간체 2137 (0.38 g)을 오일로서 수득하고 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

<2065> 중간체 2138을 B 부분-D에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

<2066> 다음 화합물들을 앞서 기술한 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
2139		519.1	520.1
2140		477.2	478.1
2141		437.2	438.1
2142		491.2	492.1
2143		462.2	463.1
2144		490.3	491.1
2145		490.3	491.3

<2067>

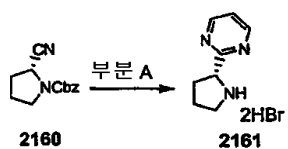
2146		462.2	463.3
2147		416.2	417.2
2148		520.2	521.1
2149		492.2	493.3
2150		432.2	433.2
2151		483.2	484.1
2152		488.2	489.1
2153		488.2	489.1
2154		460.2	461.1

<2068>

2155		460.2	461.3
2156		500.2	500.1
2157		446.2	447.3
2158		501.3	502.3
2159		519.3	520.3

실시예 51:

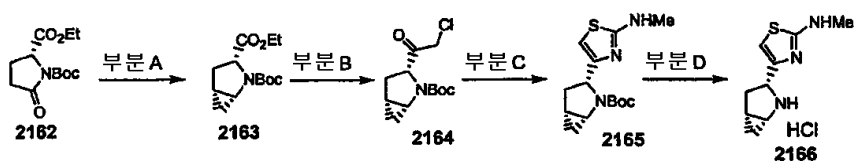
실시예 51A:



A 부분:

화합물 2161을 국제공개공보 제W002060894 A2호의 과정에 따라 합성하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (bs, NH), 8.89 (m, 2H), 7.57 (m, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 3.80 (m, 2H), 2.06 (m, 4H).

실시예 51B:



A 부분:

<2078> 화합물 2163을 화합물 2162(국제공개공보 제W02004/052850호의 과정에 따라 제조)으로부터 한네시안(Hanessian) 등의 문헌(참조: Bioorg. Med. Chem Lett. 1998, 8, 2123 및 여기서 인용된 문헌)에 따라 합성하였다. HPLC-MS t_R = 1.90분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{13}H_{21}NO_4$ 에 대해 계산된 질량: 255.2, 관측된 LCMS m/z 278.2 (M+Na).

<2079> B 부분:

<2080> 화합물 2164를 실시예 10B, A 부분의 과정에 따라서 합성하였다. HPLC-MS t_R = 1.79분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{12}H_{18}ClNO_3$ 에 대해 계산된 질량: 259.1, 관측된 LCMS m/z 282.1 (M+Na).

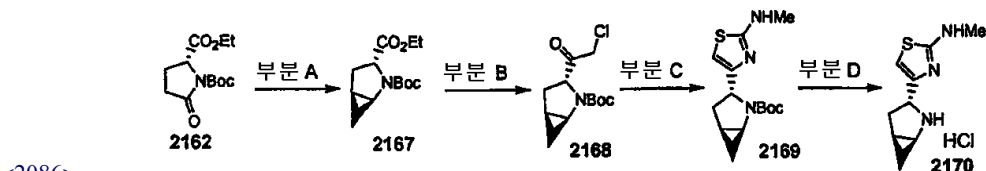
<2081> C 부분:

<2082> 화합물 2164 (190 mg)를 DMF (2 mL)중 N-메틸티오우레아로 폐환시켜 화합물 2165 (81 mg)을 실시예 10B, B 부분의 과정에 따라 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.27분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{14}H_{21}N_3O_2S$ 에 대해 계산된 질량: 295.1, 관측된 LCMS m/z 296.2 (M+H).

<2083> D 부분:

<2084> 메탄올(2 mL)중 화합물 2165 (81 mg)에 4.0 M HCl/디옥산(1 mL)을 빙욕 냉각하에 가하였다. 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔사를 DCM (5 mL)속에 현탁시키고 농축시켜 불순물 2166을 수득하였다. 당해 물질을 정제없이 사용하였다.

<2085> 실시예 51C:



<2086>

<2087> A 부분:

<2088> 화합물 2167을 화합물 2162(제W02004/052850호의 과정에 따라 제조)로부터 하네시안(Hanessian) 등의 문헌(참조: Bioorg. Med. Chem Lett. 1998, 8, 2123 및 여기에 인용된 문헌)의 과정에 따라 합성하였다. HPLC-MS t_R = 1.83분(MS); 일반식 $C_{13}H_{21}NO_4$ 에 대해 계산된 질량: 255.2, 관측된 LCMS m/z 278.2 (M+Na).

<2089> B 부분:

<2090> 화합물 2168을 실시예 10B, A 부분의 과정에 따라 합성하였다. HPLC-MS t_R = 1.78분(MS); 일반식 $C_{12}H_{18}ClNO_3$ 에 대해 계산된 질량: 259.1, 관측된 LCMS m/z 282.1 (M+Na).

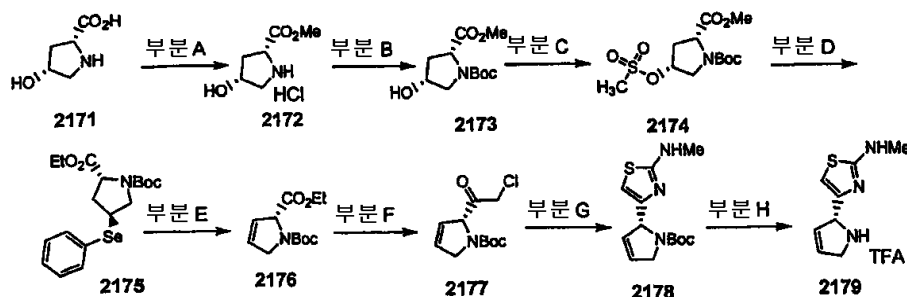
<2091> C 부분:

<2092> 화합물 2168 (117 mg)을 DMF (2 mL)중 N-메틸티오우레아로 폐환시켜 화합물 2169 (35 mg)를 실시예 10B, B 부분의 과정에 따라 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.16분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{14}H_{21}N_3O_2S$ 에 대해 계산된 질량: 295.1, 관측된 LCMS m/z 296.2 (M+H).

<2093> D 부분:

<2094> 메탄올(2 mL)중 화합물 2169 (35 mg)에 4.0 M HCl/디옥산(1 mL)을 빙욕 냉각하에 가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔사를 DCM (5 mL)속에서 현탁시키고 농축시켜 불순물 2170을 수득하였다. 당해 물질을 정제없이 사용하였다.

<2095> 실시예 51D:



<2096>

<2097> A 부분:

<2098> 빙옥내 메탄올(25 mL)중 하이드록시 프롤린 2171(1.52 g, 11.6 mmol)에 티오닐 클로라이드(0.95 mL, 13 mmol)를 가하였다. 빙옥을 제거하고 반응 혼합물을 밤새 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고 농축시켰다. 잔사를 메탄올속에 용해하고 농축시켰다. 잔사를 디에틸 에테르속에 용해하고 농축시켜 화합물 2172을 정량적으로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (bs, 1 H), 8.95 (bs, 1 H), 4.50 (d, 1 H, J = 7.0 Hz), 4.36 (m, 1 H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.31 (m, 1 H), 2.13 (m, 1 H).

<2099> B 부분:

<2100> DCM (25 mL)중 화합물 2172 (2.11 g, 11.6 mmol)에 DCM (25 mL)중 DIEA (4.2 mL, 24 mmol) 및 BOC-무수물 (3.03 g, 13.9 mmol)의 용액을 빙옥 냉각하에 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고, 0.1 N HCl, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 에틸 아세테이트로 로딩 및 30% 에틸 아세테이트/헥산 내지 에틸 아세테이트로 용출)하여 화합물 2173 (2.66 g)을 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 회전이성체 4.40-4.29 (m, 2H), 3.81 및 3.80 (s, 3H), 3.75-3.64 (m, 1 H), 3.57-3.50 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 1.48 및 1.44 (s, 9H).

<2101> C 부분:

<2102> 빙옥속에서 DCM (50 mL)중 화합물 2173 (2.66 g, 10.8 mmol)에 트리에틸 아민(1.66 mL, 11.9 mmol) 및 메탄설폰 클로라이드(1.09 mL, 14.1 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 서서히 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 쿨링시키고 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 0.1 N HCl 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2174 (3.36 g)을 오일로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.49분(ELSD); 일반식 $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 323.1, 관측된 LCMS m/z 346.1 (M+Na).

<2103> D 부분:

<2104> 빙옥내에서 에탄올(20 mL)중 디페닐셀레니드(1.97 g, 6.3 mmol)에 수소화붕소산나트륨 (472 mg, 12.5 mmol)을 일부씩 가하였다. 반응 혼합물을 버블링이 중지된 후 10분 동안 교반하였다. 상기 용액을 에탄올(10 mL)중 화합물 2174(3.36g, 10.4mmol)에 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응물을 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 물(50 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL)사이에서 분배하였다. 층을 분리하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 5% 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2175 (2.91 g)을 오일로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.32분(UV $_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Se}$ 에 대해 계산된 질량: 399.1, 관측된 LCMS m/z 422.0 (M+Na).

<2105> E 부분:

<2106> 빙옥속에서 DCM (5 mL)중 화합물 2175 (481 mg, 1.21 mmol)에 피리딘 (0.162 mL, 2.0 mmol) 및 50% 과산화수소 (0.161 mL, 2.63 mmol)를 적가하였다. 빙옥을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 1.25시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 (50 mL), 0.1 N HCl로 세척하며, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2176 (272 mg)을 황색 오일로서 수득하였다. HPLC-MS

$t_R = 1.81$ 분(MS); 일반식 $C_{12}H_{19}NO_4$ 에 대해 계산된 질량: 241.1, 관측된 LCMS m/z 264.1 (M+Na).

F 부분:

화합물 2177 (123 mg)을 화합물 2176 (202 mg, 0.84 mmol)으로부터 실시예 10B, B 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS $t_R = 1.70$ 분(MS); 일반식 $C_{11}H_{16}ClNO_3$ 에 대해 계산된 질량: 245.1, 관측된 LCMS m/z 264.1 (M+Na).

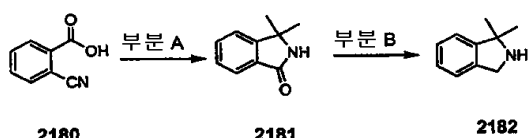
G 부분:

화합물 2178 (48 mg)을 실시예 51 B, C 부분에 기술된 바와 같이 화합물 2177 (123 mg, 0.5 mmol)로부터 제조하였다. HPLC-MS $t_R = 1.12$ 분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{13}H_{19}N_3O_2S$ 에 대해 계산된 질량: 281.1, 관측된 LCMS m/z 282.1 (M+H).

H 부분:

화합물 2178 (48 mg, 0.17 mmol), TFA (2 mL) 및 DCM (2 mL)을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔사를 DCM (5 mL) 속에 용해하고 농축시켜 화합물 2179 (70 mg)를 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 (bs, NH), 6.75 (s, 1H), 6.26 (d, 1 H, $J = 6.3$ Hz), 5.92 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz), 5.77 (m, 1 H), 4.43 (d, 1 H, $J = 17.2$ Hz), 4.28 (d, 1 H, $J = 17.2$ Hz), 3.11 (s, 3H).

실시예 51E:



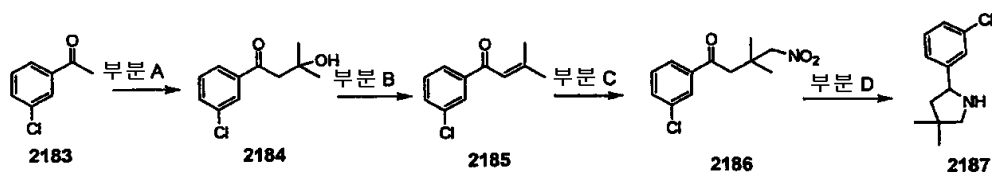
A 부분:

화합물 2180을 문헌(참조: J. Org. Chem. 1998, 63, 8, 2451-2455)의 과정의 변형을 사용하여 제조하였다. 화합물 2180 (0.400 g, 2.72 mmol)을 THF (60 mL) 속에 용해시키고 무수 빙/아세트론 욕속에서 냉각시켰다. 메틸리튬(디에틸에테르중 1.6 M, 18 mL)을 적가하고 당해 용액을 실온으로 가온시켰다. 반응물을 염수로 10분 후에 퀀칭시켰다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 1N HCl, 포화된 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2181(0.200 g)을 수득하였다. HPLC-MS $t_R = 1.126$ 분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{10}H_{11}NO$ 에 대해 계산된 질량: 161.1, 관측된 LCMS m/z 162 (M+H).

B 부분:

화합물 2181 (0.200 g, 1.24 mmol)을 THF (10 mL)속에 용해하고 보란(THF중 2.5 M, 3 mL)의 용액을 적가하고 당해 용액을 환류에서 밤새 교반하였다. 반응물을 1M 수산화나트륨(2 mL) 및 메탄올(2 mL)의 용액으로 퀀칭시키고 5시간 동안 계속 환류시켰다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 포화된 중탄산나트륨, 및 물로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2182 (65 mg)를 수득하였다. HPLC-MS $t_R = 0.595$ 분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{10}H_{11}N$ 에 대해 계산된 질량: 147.1, 관측된 LCMS m/z 148 (M+H).

실시예 51F:



A 부분:

<2122> 화합물 2184를 문헌(참조: J. Med.Chem.. 1994, 37, 23, 3878-3881)에서의 과정의 변형을 사용하여 제조하였다. 화합물 2183 (2.0 g, 12.9 mmol)을 염화메틸렌속에 용해하고 빙육속에서 냉각시켰다. 트리에틸아민(3.61 mL, 26 mmol)을 가하고 이어 TMSOTf (2.81 mL, 15.5 mmol)를 적가 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 30분 동안 교반하였다. 포화된 중탄산나트륨을 서서히 가하여 반응물을 퀀칭시키고 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 별도의 플라스크 내에서 $TiCl_4$ (톨루엔중 1M, 20 mL)을 염화메틸렌(80 mL)에 $-78^\circ C$ 에서 가하였다. 아세톤(1.2 g, 22 mmol)을 가하고 2분 동안 교반하였다. 앞서의 과정으로부터의 실릴 에놀 에테르를 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 가온시킨 후, 반응물을 포화된 중탄산나트륨으로 퀀칭시키고 염화메틸렌으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 33% 에틸 아세테이트/헥산)하여 화합물 2184 (600 mg)를 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 3.15 (s, 2H), 1.40 (s, 6H).

<2123> B 부분:

<2124> 화합물 2184 (600 mg, 2.84 mmol)을 염화메틸렌(2 mL) 및 피리딘 (2 mL)속에 용해하고 빙육속에서 냉각시켰다. TFAA (0.894 g, 4.26 mmol)를 적가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 1N HCl, 포화된 중탄산나트륨, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 염화메틸렌(5 mL)속에 용해하고 DBU (0.5 mL)를 가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화메틸렌 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 1N HCl, 포화된 중탄산나트륨, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2185 (460 mg)를 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 6.70 (m, 1 H), 2.20 (d, 3H), 2.05 (d, 3H).

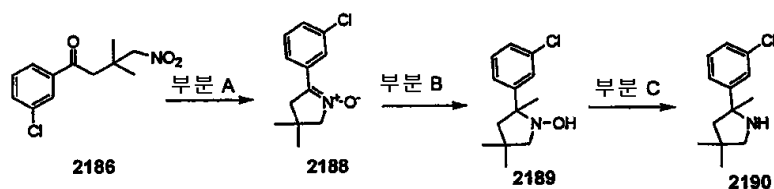
<2125> C 부분:

<2126> 화합물 2185 (460 mg, 2.38 mmol)를 니트로메탄(295 mg, 4.76 mmol) 및 벤질트리메틸암모늄 하이드록사이드 (MeOH중 40% 중량, 200 mg)속에 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 아세트산(1 mL)으로 퀀칭시키고 디에틸 에테르 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2186 (550 mg)을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 4.70 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 1.30 (s, 6H).

<2127> D 부분:

<2128> 화합물 2187을 문헌(참조: Chem. Ber. 1958, 91, 1978-1980)에서의 과정에 따라 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (m, 1 H), 7.22 (m, 2H), 7.18 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 2.90-2.80 (dd, 2H), 2.00 (m, 1 H), 1.50 (m, 1 H), 1.15 (d, 6H).

<2129> 실시예 51G:



<2130>

<2131> A 부분:

<2132> 화합물 2186 (500 mg, 1.96 mmol) 및 염화암모늄(104 mg, 1.96 mmol)을 THF (5 mL) 및 물(5 mL)속에 용해하고 빙육속에서 냉각시켰다. Zn 분진(637 mg, 9.8 mmol)을 일부 가하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화된 중탄산나트륨, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 염화메틸렌(10 mL) 속에 용해하고 m-CPBA (510 mg, 2.94 mmol)를 가하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화메틸렌 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 포화된 중탄산나트륨, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 2188 (300 mg)을 수득하였다. 1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 7.80 (m, 1 H), 7.65 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 1.20 (s, 6H).

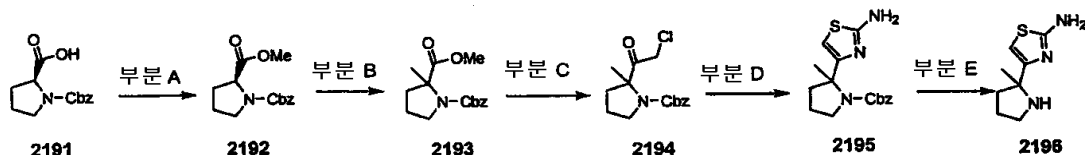
B 부분:

화합물 2188 (300 mg, 1.35 mmol)을 THF (10 mL) 속에 용해하고 MeMgBr(THF중 3M, 5 mL)을 적가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화된 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 2189(280 mg)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (t, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.30-7.20 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

C 부분:

화합물 2189 (280 mg, 1.26 mmol)를 1N HCl (10 mL)속에 용해하고 Zn 분진 (0.5 g)을 가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화된 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 2190 (110 mg)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (bs, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.30-7.20 (m, 2H), 2.85 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.50 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

실시예 51H:



A 부분:

화합물 2191 (2.8 g, 11.2 mmol)을 톨루엔(10 mL) 및 MeOH (10 mL) 속에 용해하고 빙욕속에서 냉각시켰다. 헥산 (2M, 8.4 mL)중 TMS 디아조메탄의 용액을 황색이 지속될 때까지 적가하였다. 반응물을 색상이 선명해질 때까지 아세트산으로 퀀칭시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 1N HCl, 포화된 중탄산나트륨, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2192(3.1 g)를 수득하였다. 생성물을 정제없이 사용하였다.

B 부분:

디이소프로필아민(3.9 mL, 28 mmol)을 THF (20 mL)속에 용해하고 -40 °C로 냉각시켰다. n-BuLi (헥산중 2.5M, 8.9 mL)의 용액을 적가하고 반응물을 30분 동안 교반하였다. 화합물 2192 (3.1 g, 11.2 mmol)을 THF (10 mL) 속에 -78°C에서 적가하고 다른 30분 동안 교반하였다. 요오도메탄(3.1 g, 22.4 mmol)을 적가하고 반응물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 염수로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2193 (2.5 g)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 5.20-5.00 (m, 2H), 3.70-3.40 (d, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.20 (m, 1 H), 1.90 (m, 3H), 1.60 (d, 3H).

C 부분:

디이소프로필아민(1.24 mL, 8.85 mmol)을 THF (10 mL)속에 용해하고 -40°C로 냉각하였다. n-BuLi (헥산중 2.5M, 3.5 mL)을 적가하고 반응물을 30분 동안 교반하였다. 당해 용액을 THF (10 mL)중 화합물 2193(450 mg, 1.61 mmol) 및 클로로요오도메탄 (1.12 g, 6.44 mmol)의 용액에 -78°C에서 적가하였다. 반응물을 30분 동안 교반한 후 THF (5 mL)중 아세트산(1 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 10 분 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 25%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2194 (330 mg)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 5.20-5.00 (m, 2H), 4.40-4.00 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 2H), 2.20 (m, 1 H), 2.00-1.8 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 3H).

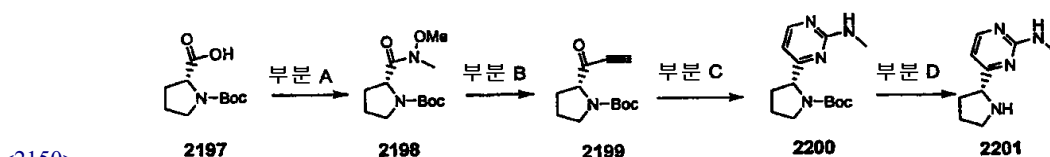
<2145> D 부분:

<2146> 화합물 2194 (175 mg, 0.59 mmol)를 DMF (5 mL)속에 용해하고 티오우레아(91 mg, 1.2 mmol)를 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2195 (115 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.17분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 317.1, 관측된 LCMS m/z 318.1 (M+H).

<2147> E 부분:

<2148> 화합물 2195 (115 mg, 0.36 mmol)를 30% HBr/AcOH (2 mL) 속에 용해하고 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 및 잔사를 물속에 용해하고 디에틸 에테르로 세척하였다. 수성 층을 동결건조시켜 화합물 2196을 디-HBr 염(100 mg)으로서 수득하였다.

<2149> 실시예 51I:



<2150>

<2151> A 부분:

<2152> 화합물 2197 (2.3 g, 10.6 mmol), 4-클로로-2,6-디메톡시트리아진(2.4 g, 13.9 mmol) 및 NMM (7.3 mL, 53 mmol)을 THF (50 mL)속에 용해하고 1시간 동안 교반하였다. N,O-디메틸하이드록시1아민하이드로클로라이드 (2.05 g, 21.2 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 1N HCl, 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 50%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2198 (2.0 g)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.70-4.60 (m, 1 H), 3.75 (m, 3H), 3.60- 3.40 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.20 (m, 1 H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 9H).

<2153> B 부분:

<2154> 화합물 2198 (550 mg, 2.13 mmol)을 THF (10 mL)속에 용해하고 리튬(트리메틸실릴)아세틸리드(THF중 0.5 M, 12 mL)를 적가하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 1 N HCl사이에 분배하였다. 유기층을 1N HCl, 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2199 (370 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.69분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 에 대해 계산된 질량: 223.1, 관측된 LCMS m/z 168.1 (M-(t-부틸)).

<2155> C 부분:

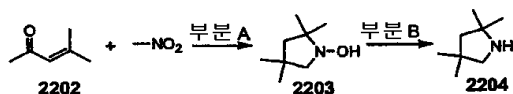
<2156> 화합물 2199 (350 mg, 1.56 mmol) 및 디에틸아민(228 mg, 3.13 mmol)을 EtOH (1.5 mL) 및 물(1.5 mL)속에 용해하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화된 중탄산나트륨, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 EtOH (6 mL)중 메틸 구아니딘 하이드로클로라이드(756 mg, 7.8 mmol) 및 탄산나트륨(826 mg, 7.8 mmol)과 합하고 48시간 동안 재환류시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2200 (210 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.26분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량: 278.1, 관측된 LCMS m/z 279.1 (M+H).

<2157> D 부분:

<2158> 화합물 2200 (105 mg, 0.377 mmol)을 디옥산(2 mL) 및 메탄올(0.5 mL)중 4 M HCl속에 용해하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 디에틸 에테르로 연마하여 화합물 2201 (74 mg)을 HCl 염으로

서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (bs, 1 H), 8.70 (bs, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 6.70 (d, 1 H), 4.60 (bs, 1 H), 3.40 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.40 (m, 1 H), 2.00-1.80 (m, 3H).

실시에 51J:



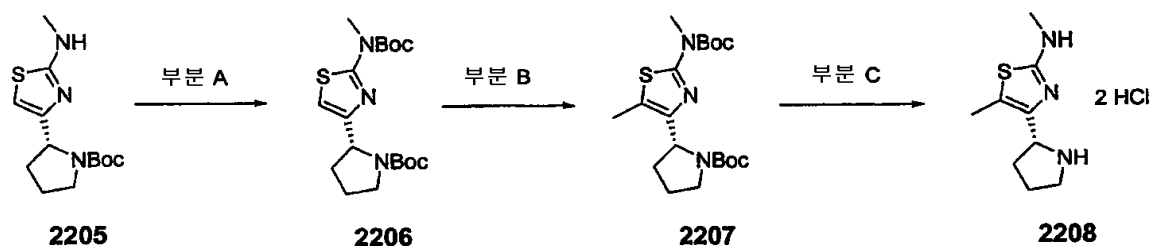
A 부분:

화합물 2203을 문헌(참조: J. Org. Chem. 1991, 57, 7034-7038)에 기술한 과정에 따라 제조하였다.

B 부분:

농 염산(1.4 mL)중 화합물 2203 (200 mg, 1.42 mmol) 및 아연 분진(278 mg, 4.25 mmol)와 물(5.8 mL)의 혼합물을 밤새 환류에서 교반하였다. 당해 혼합물을 수산화칼륨 펠릿(pellet)으로 염기성화하고 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2204를 황색의 점성 고체(95 mg)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.30 (s, 6H).

실시에 51K:



화합물 2205를 실시에 10B에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

A 부분:

THF (5 mL)중 2-메틸아미노티아졸 2205 (100 mg, 0.35 mmol) 및 DMAP (135 mg, 1.0 mmol)의 용액에, Boc_2O (218 mg, 1.0 mmol)를 실온에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 밤새 교반한 후 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석시켰다. 유기물을 물로 세척하고, 염수 및 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 보호된 생성물 2206 (130 mg)을 반-오일(semi-oil)로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.42분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 383.2, 관측된 LCMS m/z 384.1 (M+H).

B 부분:

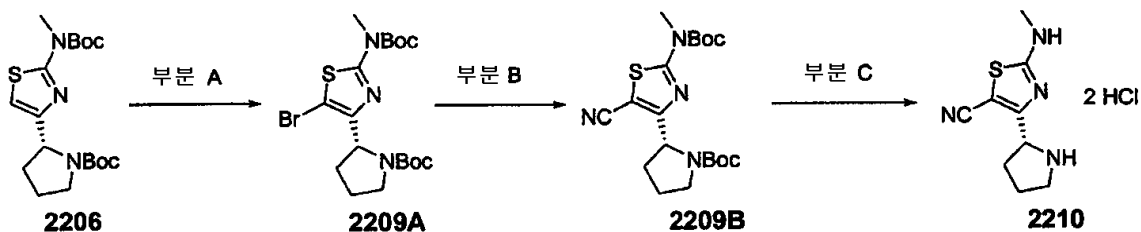
THF (5 mL)중 티아졸 2206 (150 mg, 0.39 mmol)의 용액을 -78°C 로 냉각시키고, $n\text{-BuLi}$ (헥산중 2.5 M, 0.19 mL, 0.47 mmol)를 서서히 가하였다. 수득되는 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반한 후 요도도메탄(0.1 mL, 1.55 mmol)을 가하였다. 당해 혼합물을 다른 30분 동안 교반한 후 NH_4Cl 포화 용액 (15 mL)을 가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 티아졸 2206 (36 mg) 및 2207 (100 mg)을 회수하였다. HPLC-MS t_R = 2.51분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 397.2, 관측된 LCMS m/z 398.2 (M+H).

C 부분:

디옥산(2 mL)중 5-메틸티아졸 2207 (100 mg, 0.25 mmol)의 용액에 HCl(디옥산 중 4N, 4 mL)에 이어 물(0.5 mL)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 농축시켰다. 수득되는 잔사 2208 (72 mg)을 진공하에

건조시키고 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

실시에 51L:



A 부분:

클로로포름(5 mL)중 티아졸 2206 (190 mg, 0.5 mmol)의 용액에, NBS (107 mg, 0.6 mmol)를 가하였다. 혼합물을 50 °C로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 5-브로모티아졸 2209A (221 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.65분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 461.1, 관측된 LCMS m/z 462.1 (M+H).

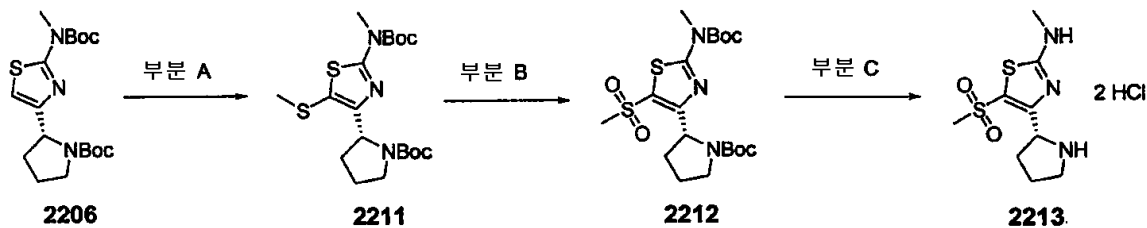
B 부분:

25ml 들이 환저 플라스크내에서 5-브로모티아졸 2209A (221 mg, 0.48 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (117 mg, 1.0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45 mg, 0.05 mmol) 및 DPPF (55 mg, 0.1 mmol)를 아르곤으로 3분 동안 플러싱하였다. 아르곤하에, DMA (3 mL)를 가하고 플라스크를 아르곤 대기하에 밀봉하였다. 당해 혼합물을 85 °C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 (30 mL)를 가하여 반응 혼합물을 희석시키고 용액을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 5-시아노티아졸 2209B (167 mg)를 오일로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.39분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 408.2, 관측된 LCMS m/z 409.2 (M+H).

C 부분:

화합물 2210 (110 mg)을 화합물 2209B (167 mg, 0.41 mmol)으로부터 실시예 51K, C 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 0.62분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 208.1, 관측된 LCMS m/z 209.1 (M+H).

실시에 51M:



A 부분:

$n\text{-BuLi}$ (헥산중 2.5 M, 0.24 mL, 0.6 mmol)의 용액을 THF (5 mL)중 티아졸 2206 (190 mg, 0.5 mmol)의 용액에 -78 °C에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 -78 °C에서 1시간 동안 교반한 후 메틸 디설파이드(94 mg, 1.0 mmol)를 가하였다. 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반한 후 실온으로 서서히 가온시켰다. 이후에, NH_4Cl 포화 용액을 가하여 반응물을 퀀칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(30 mL x 3). 합한 유기물을 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10%에틸 아세테이트/헥산)로 농축시켜 5-메틸설파이드티아졸 2211 (137 mg) 및 회수된 티아졸 2206 (38 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.62분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 에 대해 계산된 질량: 429.2, 관측된 LCMS m/z 430.1 (M+H).

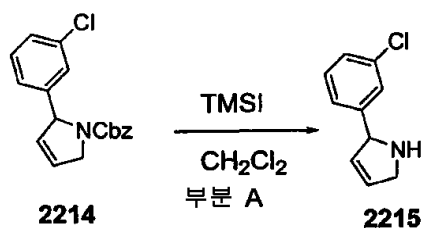
B 부분:

<2187> 디클로로메탄 (10 mL)중 설과이드 2211 (137 mg, 0.32 mmol) 및 m-CPBA (~77%, 230 mg, 1.0 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트 (80 mL)를 가하고 당해 혼합물을 희석시키고 유기물을 포화된 중탄산나트륨 용액으로 2회에 이어 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 20%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 5-메틸설포니아졸 2212 (141 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.62분(UV₂₅₄ nm); 일반식 C₁₉H₃₁N₃O₆S₂에 대해 계산된 질량: 461.2, 관측된 LCMS m/z 406.1 (M+H⁺ - f-Bu).

<2188> C 부분:

<2189> 화합물 2213 (110 mg)을 화합물 2212 (141 mg, 0.30 mmol)로부터 실시예 51 K, C 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 0.63분(UV₂₅₄ nm); 일반식 C₉H₁₅N₃O₂S₂에 대해 계산된 질량: 261.1, 관측된 LCMS m/z 262.0 (M+H⁺).

<2190> 실시예 51N:



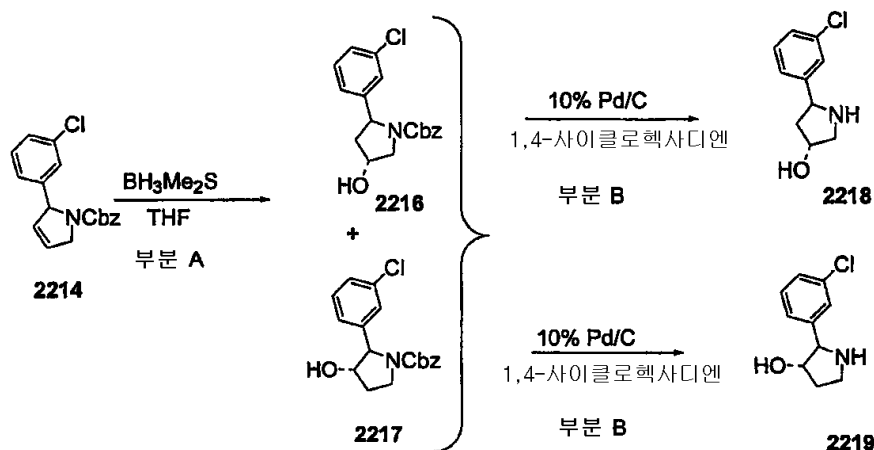
<2191>

<2192> 피롤린 유도체 2214를 공지된 방법(참조: Billet, M; Schoenfelder, A; Klotz, P.; Mann, A.. Tetrahedron Letters, 2002, 1453)으로 제조하였다.

<2193> A 부분:

<2194> 트리메틸실릴 요오다이드(0.44 g, 2.24 mmol)를 화합물 2214 (0.47 g, 1.5 mmol; 20 mL CH₂Cl₂)의 용액에 실온에서 적가하고 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후 메탄올(5 mL)로 원청시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 조 아민 2215를 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

<2195> 실시예 51O:



<2196>

<2197> A 부분:

<2198> 보란 디메틸 설과이드(톨루엔 중 2.0M 용액, 1.45 mL, 2.9 mmol)를 0°C에서 THF(10mL)중 중간체 2214 (0.65 g, 2 mmol)의 용액에 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1.0 mL) 및 3N NaOH (3.0 mL)을 적가 첨가하여 원청시켰다. 수득되는 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각시킨 후 30% H₂O₂ (6.0 mL)를 적가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 후 5% Na₂S₂O₃ (25 mL)로 처리하고 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고 유기물을 염수로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과하며 진공하에 농축시켜 조 잔사를 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(1:3 내지 1:2 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 첫번째 중간체 2217 (0.3 g, 44%)에 이어 중간체

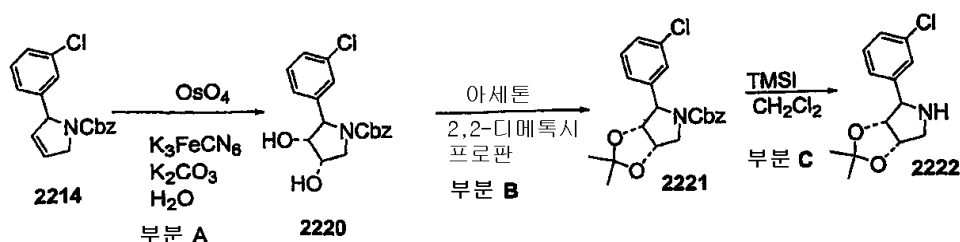
2216 (0.2 g, 29%)을 수득하였다.

B 부분:

중간체 2216 (0.075 g, 0.22 mmol)을 에틸 알코올(1.5 mL) 속에 용해하였다. 이후에, 1,4-사이클로헥사디엔 (0.21 mL, 2.24 mmol)에 이어 10% Pd/C를 N₂ 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하고 감압하에 농축시켜 중간체 2218 (0.035 g, 80%)을 수득하였다.

화합물 2219를 중간체 2218에 대해 A 및 B 부분에서 기술한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

실시예 51P



A 부분:

중간체 2214 (0.1 g, 0.3 mmol)를 3급-부탄올(3 mL) 및 물(3 mL)속에 용해하였다. 칼륨 헥사시아노페레이트 (0.31 g, 0.94 mmol) 및 탄산칼륨(0.13 g, 0.94 mmol)를 가하고 5분 동안 교반하였다. 당해 혼합물에 사산화 오스뮴(0.005 g, 0.02 mmol)을 가하고 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석시키고 유기물을 염수(10 mL)로 1회 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하며 감압하에 농축시켜 중간체 2220 (0.1 g, 91%)을 수득하였다.

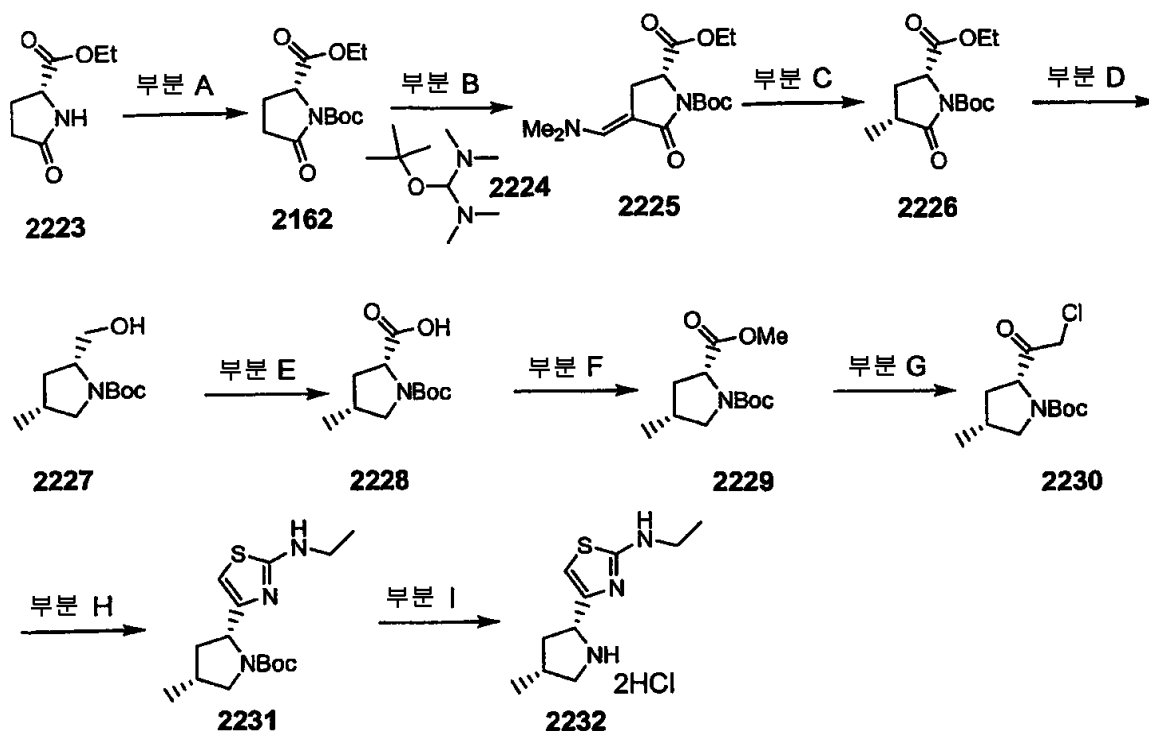
B 부분:

디올 2220 (0.1 g, 0.28 mmol)을 아세톤(5 mL)속에 용해하고 2,2-디메톡시프로판(0.045 g, 0.43 mmol)에 이어 촉매량의 p-톨루엔설폰산(0.06 g, 0.03 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 조 생성물을 수득하고 이를 에틸 아세테이트/헥산(1/3)을 용출 용매로서 사용하는 실리카-겔 제조 크로마토그래피로 정제하여 화합물 2221 (0.075 g, 68%)을 수득하였다.

C 부분:

중간체 2221 (0.06 g, 0.15 mmol)을 CH_2Cl_2 (0.5 mL)속에 용해하고 0°C에서 트리메틸실릴 요오다이드(0.034 mL, 0.24 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올(5mL)로 퀴칭시키고 다른 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 아민 2222을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

<2210> 실시예 51Q:



<2211>

<2212>

A 부분:

<2213>

화합물 2223 (2.2 g, 13.9 mmol)을 메틸렌 클로라이드(25 mL)속에 용해하고, 트리에틸아민(3.9 mL, 27.8 mmol), DMAP (100 mg), 및 디-3급-부틸디카보네이트(3.33 g, 15.3 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후 물 및 염화메틸렌으로 희석시켰다. 유기 층을 1N HCl, 포화된 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 33% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적 생성물(3.0 g)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (m, 1 H), 4.20 (q, 2H), 2.70-2.60 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.40-2.30 (m, 1 H), 2.05 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (t, 3H).

<2214>

B 부분:

<2215>

화합물 2162 (630 mg, 2.44 mmol)를 3급-부톡시-비스(디메틸아미노)메탄(2224) (0.705 mL, 3.42 mmol)에 가하고 80 °C에서 밤새 교반하였다. 과량의 시약을 감압하에 제거하고 화합물 2225를 수득하고 이를 정제없이 사용하였다(750 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (m, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.30 (m, 1 H), 3.00 (s, 6H), 2.80 (m, 1 H), 1.50 (s, 9H), 1.30 (m, 3H).

<2216>

C 부분:

<2217>

화합물 2225 (750 mg, 2.4 mmol)를 에틸 아세테이트 (12 mL)속에 용해하고 10% Pd-C (200 mg)를 아르곤 대기하에 가하였다. 반응 혼합물을 수소 대기하에 두고 96시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 여과하고 용매를 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 33% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적 생성물(350 mg)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.50 (m, 1 H), 4.25 (q, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.65 (m, 1 H), 1.50 (s, 9H), 1.32 (t, 3H) 1.28 (d, 3H).

<2218>

D 부분:

<2219>

화합물 2226 (200 mg, 0.73 mmol)를 THF (2 mL)속에 용해하고 보란 디메틸 설파이드(THF중 2M, 1.5 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 40시간 동안 교반한 후 빙욕속에서 냉각시키고 메탄올로 서서히 쿨링시켰다. 용매를 증발시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 33% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다 (80 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95 (m, 1 H), 3.75-3.50 (m, 3H), 2.75 (t, 1 H), 2.25 (m, 2H),

1.50 (s, 9H), 1.20 (m, 1 H), 1.00 (d, 3H).

<2220> E 부분:

<2221> 화합물 2227 (70 mg, 0.32 mmol)을 아세톤(3 mL)속에 용해하고 존스 시약(1 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 후 메탄올로 킁칭시켰다. 이후에, 혼합물을 여과하며 농축시켰다. 잔사를 포화된 중탄산나트륨속에 용해하고 디에틸 에테르로 세척하였다. 수성 층을 pH 2로 산성화한 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 목적 생성물을 수득하였다(55 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.30-4.20 (m, 1 H), 3.80-3.70 (m, 1 H), 2.95 (m, 1 H), 2.50-2.30 (m, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.80-1.60 (m, 1 H), 1.50 (d, 9H), 1.05 (m, 3H).

<2222> F 부분:

<2223> 화합물 2228 (370 mg, 1.62 mmol)을 톨루엔(2 mL) 및 메탄올(2 mL)속에 용해하고 빙욕속에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴 디아조메탄(헥산중 2M, 1.5 mL)을 적가하였다. 당해 용액을 1시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물속에 용해하였다. 유기층을 1N HCl, 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 메틸 에스테르 2229 (310 mg)를 수득하였다.

<2224> G 부분:

<2225> 별도의 플라스크내에서 디이소프로필아민(1.0 mL)을 THF (10 mL)속에 용해하고 -78 °C로 냉각시켰다. n-부틸리튬(헥산중 2.5 M, 2.55 mL)의 용액을 적가하고 30분 동안 교반하였다. 당해 용액을 THF (5 mL)중 메틸 에스테르 2229 (310 mg, 1.27 mmol) 및 클로로요오도메탄(0.9 g, 5.08 mmol)의 용액에 -78 °C에서 적가하였다. 30분 후, 반응물을 THF (5 mL)중 아세트산(1 mL)을 적가하여 킁칭시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 물 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 25% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적한 알파-클로로 케톤 2230 (150 mg)을 수득하였다.

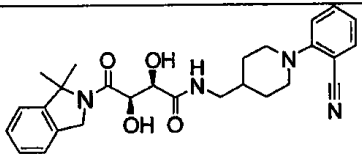
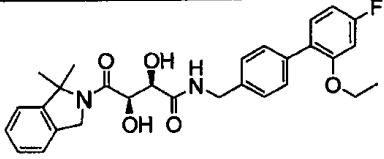
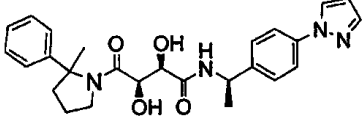
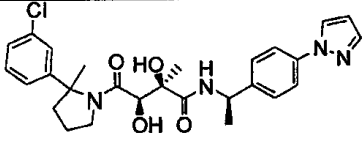
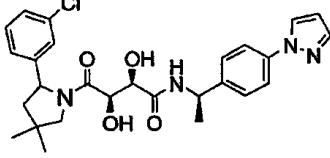
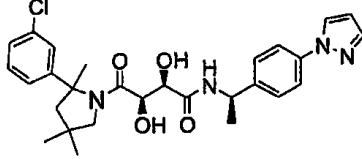
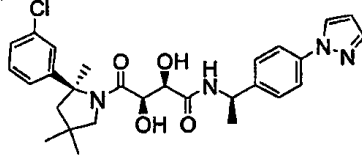
<2226> H 부분:

<2227> 알파-클로로 케톤 2230 (150 mg, 0.575 mmol)을 DMF (5 mL)속에 용해하고 에틸 티오우레아(134 mg, 1.15 mmol)를 가하고 80 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 생성물 2231 (85 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.35분(UV_{254 nm}); 일반식 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 311.1, 관측된 LCMS m/z 312.1 (M+H).

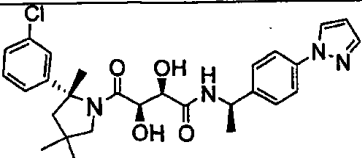
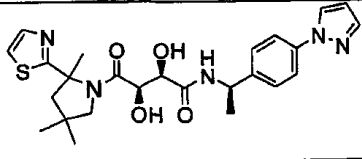
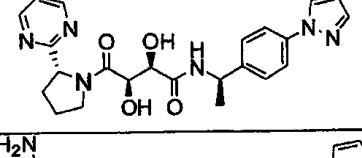
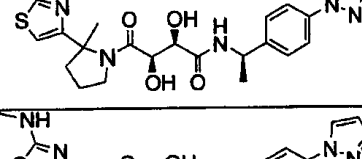
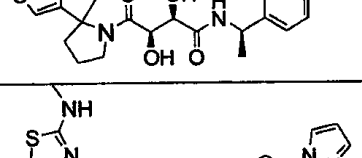
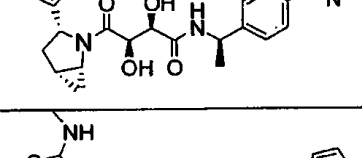
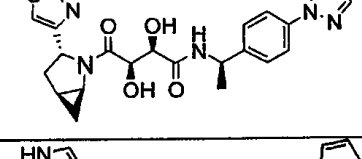
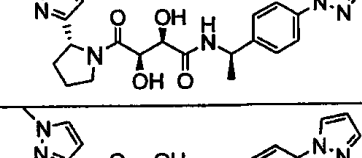
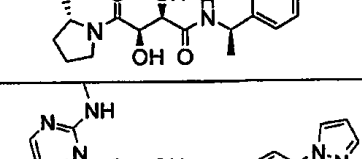
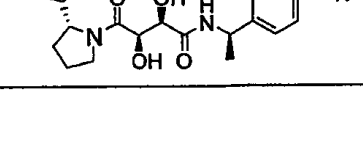
<2228> I 부분:

<2229> 화합물 2231 (85 mg, 0.30 mmol)을 디옥산(2mL) 및 메탄올(0.5 mL)중 4M HCl속에 용해하고 30분 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 화합물 2232를 디-HCl 염(65 mg)으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.50 (bs, 1 H), 8.70 (bs, 1 H), 7.80 (bs, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.50 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.15 (t, 3H), 1.10 (d, 3H).

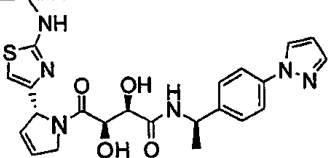
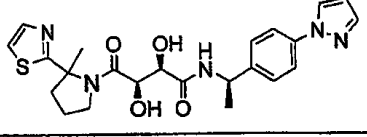
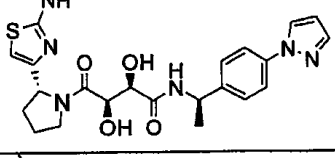
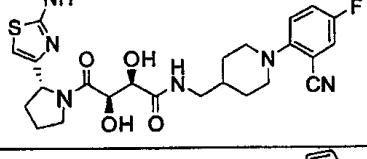
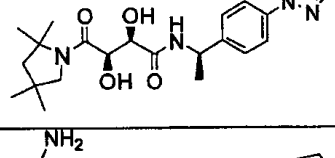
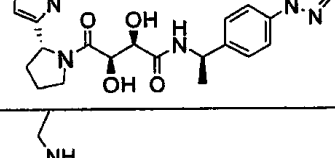
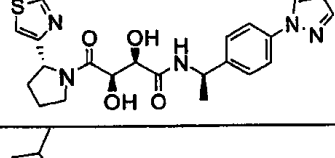
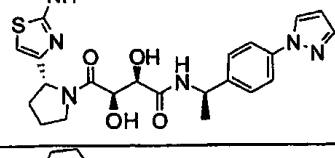
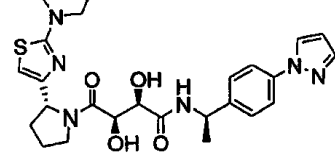
<2230> 다음 화합물들을 앞서 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
2233		494.2	495.2
2234		506.2	507.1
2235		462.2	463.1
2236		510.2	511.1
2237		510.2	511.1
2238		524.2	525.1
2239		524.2	525.1

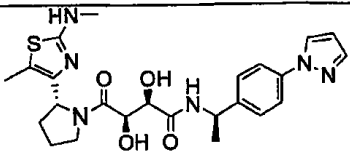
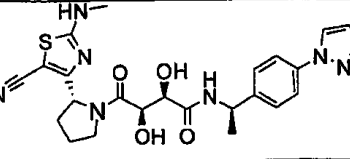
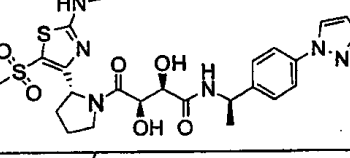
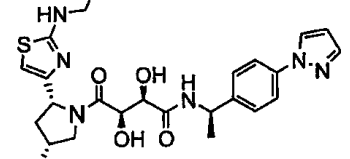
<2231>

2240		524.2	525.1
2241		497.2	498.1
2242		450.2	451.1
2243		484.1	485.0
2244		498.2	499.1
2245		496.2	497.1
2246		496.2	497.1
2247		438.2	439.1
2248		452.2	453.1
2249		479.2	480.1

<2232>

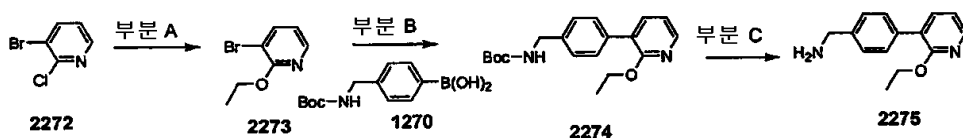
2250		482.2	483.1
2251		469.2	470.0
2252		484.2	485.1
2253		530.2	531.1
2254		428.2	429.2
2255		470.2	471.1
2256		498.2	499.1
2257		512.2	513.1
2258		538.2	539.2

<2233>

2268		498.2	499.1
2269		509.2	510.1
2270		562.2	563.0
2271		512.2	513.1

실시예 52:

실시예 52A:



A 부분:

나트륨 펠릿(1.0 g, 43 mmol)을 에탄올(35 mL)속에 용해하였다. 화합물 2272 (1.4 g, 7.2 mmol)을 당해 용액에 가하고 반응물을 밤새 환류시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2273 (1.3 g)을 수득하였다. 생성물을 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 1.92분(UV₂₅₄ nm); 일반식 C_7H_8NOBr 에 대해 계산된 질량: 201.0, 관측된 LCMS m/z 202.1 (M+H).

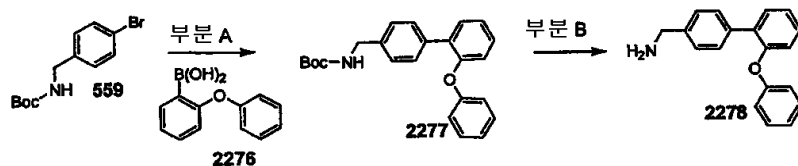
B 부분:

화합물 2273 (171 mg, 0.8592 mmol)을 톨루엔(10 mL) 속에 용해하였다. 보론산 1270 (409 mg, 1.69 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38 mg, 0.0423 mmol), S-PHOS (34 mg, 0.084 mmol), 인산칼륨(358 mg, 1.69 mmol)을 당해 용액에 가하고 환류에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하며, 톨루엔을 감압하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2274 (190 mg)를 수득하였다. 당해 물질을 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 2.21분(UV₂₅₄ nm); 일반식 $C_{19}H_{24}N_2O_3$ 에 대해 계산된 질량: 328.2, 관측된 LCMS m/z 329.2 (M+H).

C 부분:

화합물 2274 (190 mg, 0.584 mmol)를 염화메틸렌(4 mL) 및 TFA (1 mL)속에 용해하고 30분 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 화합물 2275를 TFA 염(190 mg)으로서 수득하였다.

<2245> 실시예 52B:



<2246>

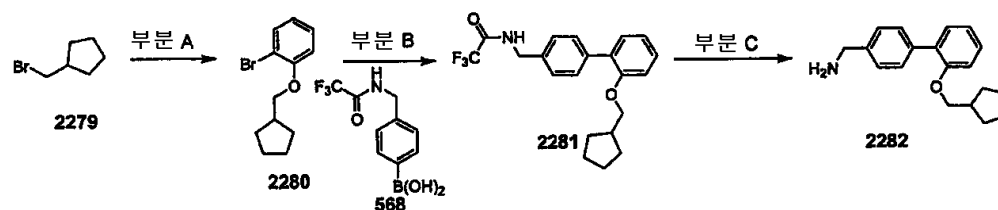
<2247> A 부분:

<2248> 화합물 559 (100 mg, 0.35 mmol)를 디옥산(5 mL)속에 용해하였다. 이후에, 보론산 2276 (113 mg, 0.52 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27 mg, 0.03 mmol), 트리페닐포스핀(13.7 mg, 0.052 mmol), 인산칼륨(148 mg, 0.70 mmol)을 당해 용액에 가하고 환류에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하며, 톨루엔을 감압하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 25% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2277 (80 mg)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 3H), 4.30 (d, 2H), 1.45 (s, 9H).

<2249> B 부분:

<2250> 화합물 2277 (80 mg, 0.21 mmol)을 디옥산(2Ml)중 4M HCl속에 용해하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 디에틸 에테르 (5 mL)로 희석시키고 화합물 2278 (60 mg)을 여과로 수집하였다.

<2251> 실시예 52C:



<2252>

<2253> A 부분:

<2254> 화합물 2279 (500 mg, 3.08 mmol), 탄산세슘(3.0 g, 9.25 mmol), 및 2-브로모페놀(527 mg, 3.08 mmol)을 DMF (15 mL)속에 용해하고 60 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2280 (400 mg)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.80 (t, 1 H), 3.90 (d, 2H), 2.40 (m, 1 H), 1.85 (m, 2H), 1.60- 1.45 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).

<2255> B 부분:

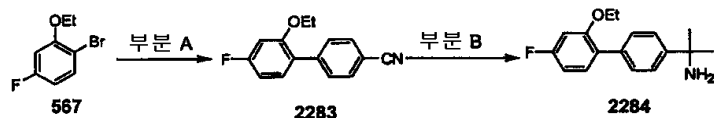
<2256> 화합물 2280 (157 mg, 0.50 mmol), 화합물 568 (250 mg, 1.02 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.1 mg, 0.01 mmol), S-PHOS (8.3 mg, 0.02 mmol), 불화칼륨(350 mg, 3.0 mmol)을 디옥산(8 mL)속에 용해하고 환류에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하며, 톨루엔을 감압하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2281 (200 mg)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 4.60 (d, 2H), 3.85 (d, 2H), 2.35 (m, 1 H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.30 (m, 2H).

<2257> C 부분:

<2258> 화합물 2281 (100 mg, 0.317 mmol)을 MeOH (5 mL)속에 용해하고 탄산칼륨(1 mL)의 포화 용액을 가하고 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화된 중탄

산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 2282 (40 mg)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.00 (m, 2H), 4.60 (d, 2H), 3.85 (d, 2H), 2.35 (m, 1 H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.35 (m, 2H).

실시예 52D:



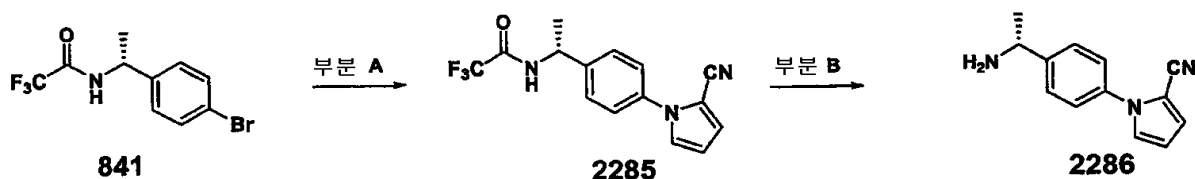
A 부분:

화합물 567 (500 mg, 2.29 mmol), 4-시아노페닐보론산(483 mg, 3.43 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (70 mg, 0.08 mmol), 트리페닐포스핀(70 mg, 0.26 mmol), 인산칼륨(970 mg, 4.58 mmol)을 디옥산(15 mL)속에 용해하고 밤새 한류에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하며 디옥산을 감압하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 5%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2283 (240 mg)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.58 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1 H), 6.75-6.70 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).

B 부분:

화합물 2284를 문헌(참조: J. Org. Chem. 1992, 57, 4521-4527)에서의 과정에 따라 제조하였다.

실시예 52E:



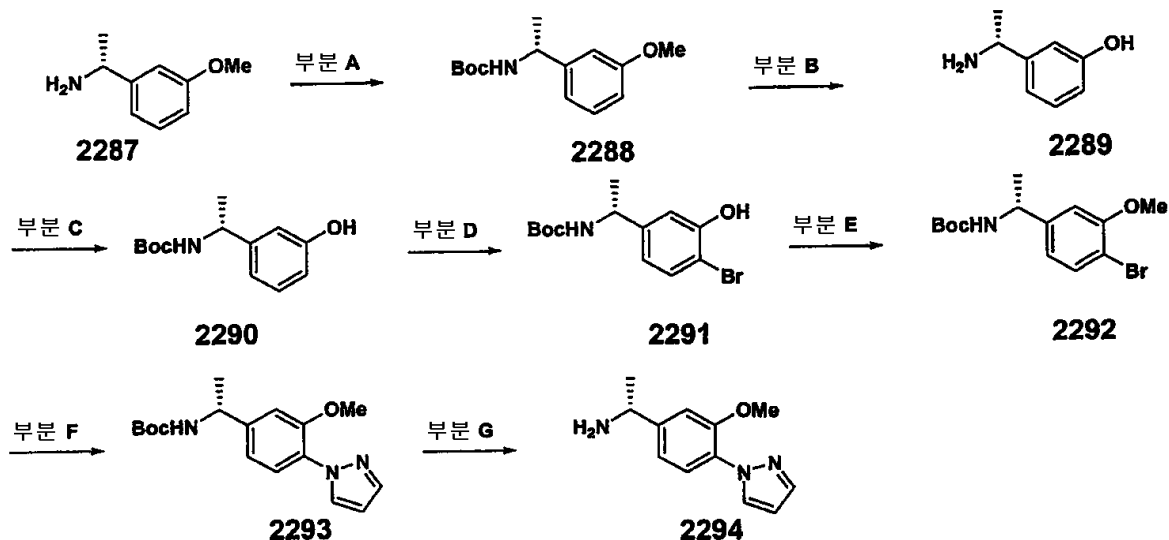
A 부분:

DMA (10 mL)중 화합물 841 (2.96 g, 10 mmol), 피롤-2-카보니트릴(1.1 g, 12 mmol) 및 1,10-페난트롤린(1.17 g, 6.5 mmol)의 혼합물에 탄산세슘(6.52 g, 20 mmol) 및 CuI (0.42 g, 2.2 mmol)를 가하고 당해 혼합물을 150 $^{\circ}\text{C}$ 에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고 EtOAc (100 mL)로 세척하였다. 여액을 물(2 x 10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10% EtOAc/헥산)에 이어 20% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 2285를 오일로서 수득하였다(0.17 g, 5.7%).

B 부분:

디옥산(3 mL)중 화합물 2285 (0.17 g, 0.57 mmol) 및 수성 1M LiOH (1 mL, 1 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 물(2 mL)을 가하고 CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 1% MeOH/ CH_2Cl_2 에 이어 5% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 화합물 2286 오일로서 수득하였다(0.085 g, 71%).

<2271> 실시예 52F:



<2272>

<2273> A 부분:

<2274> CH_2Cl_2 (200 mL)중 화합물 2287 (20.6 g, 136.4 mmol)의 용액에 트리에틸아민(27.5 g, 272.8 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, $(\text{Boc})_2\text{O}$ (32.7 g, 150 mmol)를 가하였다. 혼합물을 0℃에서 10 분동안 교반한 후 실온으로 가온하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성의 포화된 NH_4Cl (100 mL)로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10% EtOAc/헥산에 이어 15% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 2288을 백색 고체로서 수득하였다(32.7 g, 95%).

<2275> B 부분:

<2276> -78℃에서 CH_2Cl_2 (200 mL)중 화합물 2288 (3.95 g, 15.7 mmol)의 용액에 1M $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (37 mL)를 적가 깔대기를 통해 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 후 MeOH (100 mL)에 조심스럽게 붓고 갈색 타르(3.6 g)로 농축시켰다. 에테르(3 x 20 mL)로 연마하고 농축시켜 화합물 2289를 갈색 타르로서 수득하고 이를 추가의 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

<2277> C 부분:

<2278> 조 화합물 2289를 CH_2Cl_2 (100 mL)속에 현탁시키고 트리에틸아민(8.8 mL, 63 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.77 g, 17.3 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에 반응 혼합물을 물(100 mL), 포화된 NaHCO_3 (25 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10% EtOAc/헥산에 이어 15% EtOAc/헥산 및 20% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 2290을 오일로서 수득하였다(1.85 g, 2개의 단계에 걸쳐 62%).

<2279> D 부분:

<2280> CH_2Cl_2 (10 mL)중 화합물 2290 (0.45 g, 1.9 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (10 mL)중 NBS (0.34 g, 1.9 mmol)의 용액을 적가 깔대기를 통해 가하였다. 실온에서 3.5시간 동안 교반한 후 수성 10% H_2SO_4 (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 100% CH_2Cl_2 에 이어 1% EtOAc/ CH_2Cl_2)로 정제하여 화합물 2291 (0.13 g, 21%)을 수득하였다.

<2281> E 부분:

<2282> 아세톤(6 mL)중 화합물 2291 (0.22 g, 0.7 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.288 g, 2.1 mmol)에 이어 메틸 요오다이드 (0.065 mL, 1.05 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하며 농축 건조시켰다. 잔사를 EtOAc (20 mL)속에 용해하고 물(2 mL)에 이어 염수 (2 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4

위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켜 화합물 2292 (0.2 g, 86%)를 수득하였다.

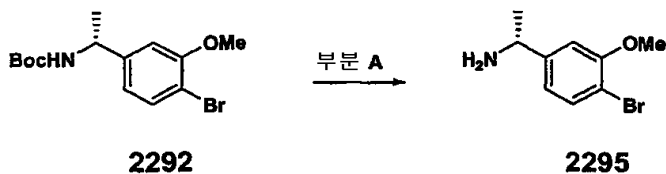
F 부분:

화합물 2293을 실시예 52E, A 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

G 부분:

화합물 2294를 화합물 2293로부터 실시예 1에 기술된 TFA 탈보호를 통해 제조하였다.

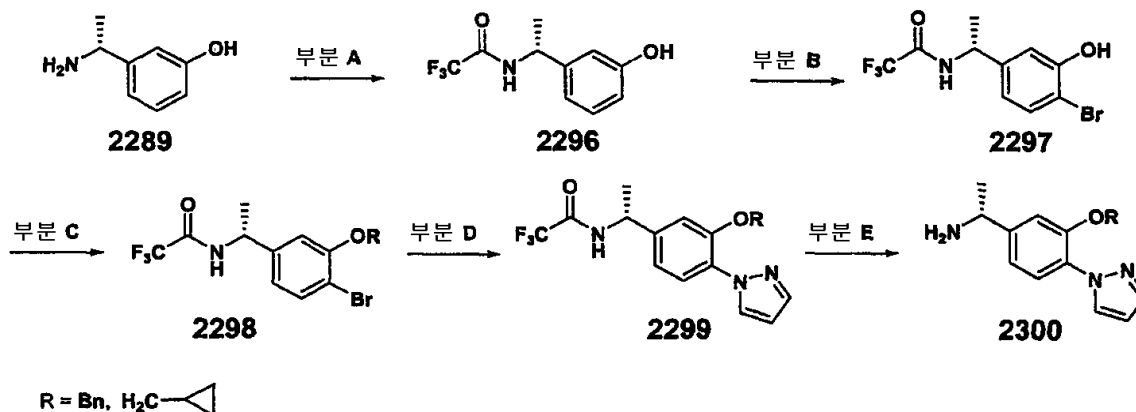
실시예 52G:



A 부분:

화합물 2295를 화합물 2292 2293으로부터 실시예 1에 기재된 TFA를 통해 제조하였다.

실시예 52H:



A 부분:

화합물 2289를 실시예 52F, C 부분에 기술된 과정을 통해 Boc₂O 대신에 트리플루오로아세트산 무수물을 사용하여 화합물 2296로 전환시켰다.

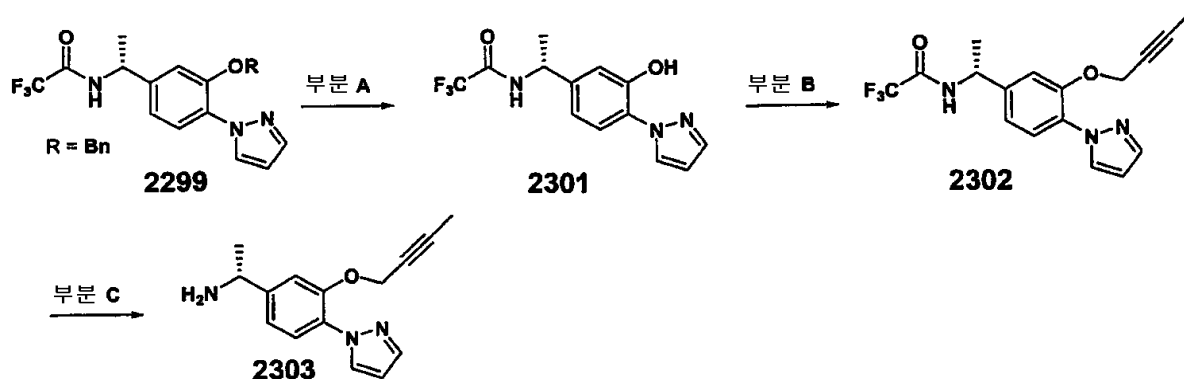
B, C, D 부분:

화합물 2297, 2298 및 2299를, 실시예 52F, D 부분, E 부분 및 F 부분에 기술된 과정에 따라 벤질 브로마이드 및 사이클로프로필 브로마이드를 메틸 요오다이드 대신에 사용하여 제조하였다.

E 부분:

화합물 2300을 화합물 2299으로부터 실시예 52E, B 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

<2299> 실시예 52I:



<2300>

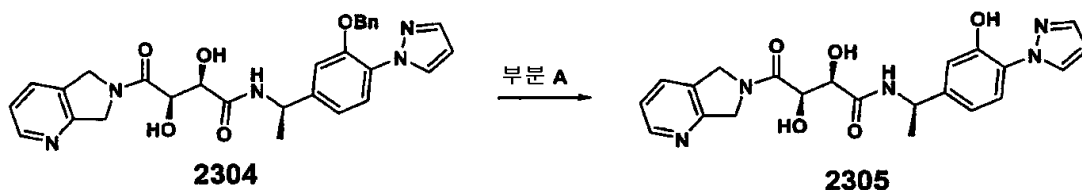
<2301> A 부분:

<2302> 화합물 2299 (0.27 g, 0.69 mmol), 10% Pd-C (0.18 g) 및 EtOH (25 mL)의 혼합물을 수소 대기하에 55 psi에서 18시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통해 여과하고 CH₂Cl₂로 세정하고 농축시켜 목적 화합물 2301 (0.21 g, 100%)을 수득하였다.

<2303> B, C 부분:

<2304> 화합물 2302 및 2303을 실시예 52H, C 부분 및 E 부분에 기술된 과정에 따라 1-브로모-2-부틴을 알킬화 시약으로서 사용하여 제조하였다.

<2305> 실시예 52J:



<2306>

<2307> A 부분:

<2308> 화합물 2304 (60 mg), 10% Pd-C (30 mg) 및 MeOH (10 mL)의 혼합물을 실온에서 수소 대기하에 18시간 동안 교반하였다. 여과하고 CH₂Cl₂로 세정하고 농축시켜 목적 생성물 2305 (50 mg)를 수득하였다.

<2309> 실시예 52K:

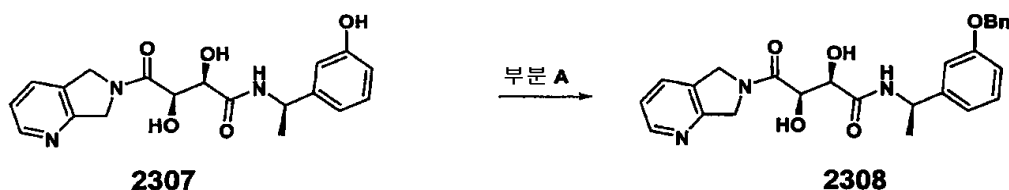


<2310>

<2311> A 부분:

<2312> 화합물 2307을 화합물 2306으로부터 실시예 52F, B 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

<2313> 실시예 52L:

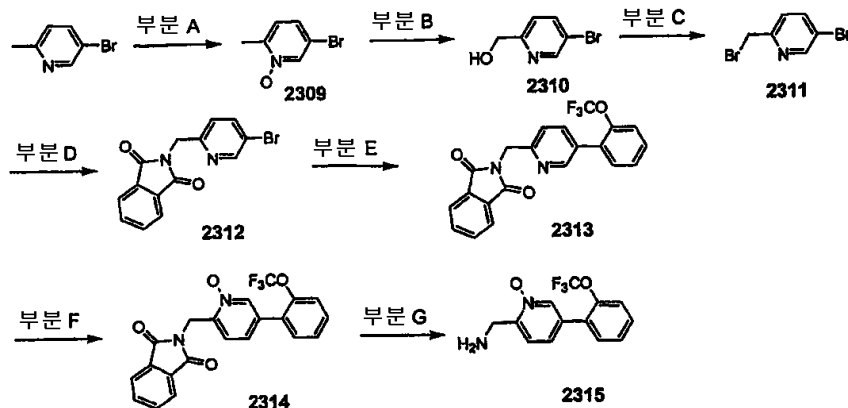


<2314>

<2315> A 부분:

<2316> 아세톤(10 mL)중 화합물 2307 (0.065 g, 0.18 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (0.082 g, 0.59 mmol)에 이어 벤질 브로마이드(0.022 mL, 0.19 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 18시간 동안 환류시켰다. DMF (0.5 mL)를 반응 혼합물에 가하고 70℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc (5 mL)를 가한 후 물 (2 x 1 mL)에 이어 염수 (1 mL)로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 5% MeOH (NH_3)/ CH_2Cl_2)하여 화합물 2308 (0.019 g, 23%)을 수득하였다.

<2317> 실시예 52M:



<2318>

<2319> A 부분:

<2320> 0℃에서 클로로포름(100 mL)중 5-브로모피콜린(20 g, 116 mmol)의 용액에 77% mCPBA (28.7 g, 128 mmol)을 20분에 걸쳐 한번에 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 밤새 교반한 후, 고체를 여과 제거하고 여액을 포화된 Na_2CO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 2309 (17.83 g, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1 H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

<2321> B 부분: 화합물 2309 (15 g, 80 mmol)을 0℃로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 무수물(35 mL, 250 mmol)을 아르곤하에 서서히 가하였다. 혼합물을 실온에서 아르곤하에 서서히 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 55℃에서 30분 동안 교반한 후 이를 빙욕속에서 0℃로 냉각시켰다. $NaHCO_3$ 수용액(10%, 150 mL)을 조심스럽게 서서히 가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용액을 디클로로메탄으로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(EtOAc/헥산 50:50)상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피하여, 생성물 2310을 백색 고체로서 수득하였다 (9.2 g, 61%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1 H), 4.73 (s, 2H), 3.37 (br s, 1 H).

<2322> C 부분:

<2323> 톨루엔(40 mL)중 화합물 2310 (9.0 g, 47.86 mmol)에 PBr_3 (5 mL, 52.6 mmol)를 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시키고; 고체를 여과로 수집하여 화합물 2311을 황색 고체로서 수득하였다(HBr 염, 14.83 g, 93%). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.74 (br, 1 H), 8.66 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1 H), 4.67 (s, 2H).

<2324> D 부분:

<2325> 0℃에서 DMF중 화합물 2311 (14.83 g, 44.7 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (29.1 g, 89.4 mmol) 및 칼륨 프탈이미드 (9.1 g, 49.2 mmol)를 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 가온시킨 후 용매를 증발 건조시켰다. 수득되는 고체를 H_2O 로 세척하였다. 고체 케이크를 뜨거운 EtOH속에서 재결정화시켜 화합물 2312 (7.64

g, 54%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.90-7.83 (m, 4H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.88 (s, 2H).

E 부분:

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (45 mg, 0.2 mmol), 2-비스(3급-부틸)포스피노-비페닐 (120 mg, 0.4 mmol), 화합물 2312 (3.17 g, 10 mmol), 2-트리플루오로메톡시페닐 보론산(2.47 g, 12 mmol) 및 KF (2.1 g, 36 mmol)의 혼합물을 250mL들이 환저 플라스크내로 충전시켰다. 이후에, THF(30 mL)를 아르곤하에 가하고, 반응 혼합물을 50 $^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반한 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다. 실리카 겔(EtOAc/헥산 (5:95)상에서) 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 화합물 2313 (3.27 g, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 3H), 7.44-7.34 (m, 5H), 5.08 (s, 2H).

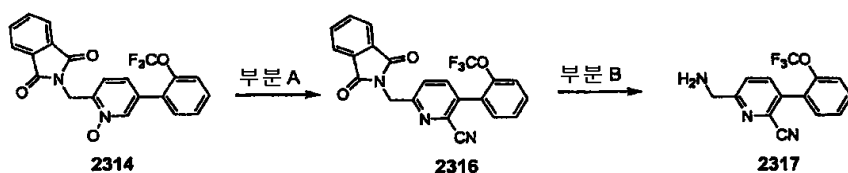
F 부분:

화합물 2314를 실시예 52M, A 부분에 기술된 것과 동일한 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.74분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 414.1, 관측된 LCMS m/z 415.0 (M+H).

G 부분:

EtOH (10 mL)중 화합물 2314 (210 mg, 0.51 mmol)의 용액에 하이드라진 (0.5 mL)을 가하였다. 당해 용액을 3 시간 동안 환류시킨 후 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과로 제거하고 용액을 농축시켰다. 수득되는 잔사를 Et_2O 로 추출하고 농축시켜 화합물 2315를 담황색 오일(160 mg, 91 %)로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.74분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량: 284.1, 관측된 LCMS m/z 285.1 (M+H).

실시예 52N:



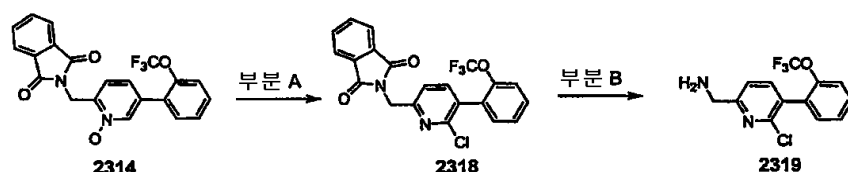
A 부분:

아세트니트릴(1 mL)중 화합물 2314 (200 mg, 0.48 mmol)의 화합물에 Et_3N (0.094 mL, 0.672 mmol) 및 Me_3SiCN (0.225 mL, 1.69 mmol)을 아르곤하에 연속적으로 가하였다. 반응 혼합물을 80 $^\circ\text{C}$ 에서 48시간 동안 교반한 후, 이를 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc 속에 용해하고, 포화된 NaHCO_3 , 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산 40:60)로 정제하여 화합물 2316 (130 mg, 64%)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.06분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량: 423.1, 관측된 LCMS m/z 424.0 (M+H).

B 부분:

화합물 2317을 실시예 52M, G 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.47-7.42 (m, 4H), 4.12 (s, 2H). 1.98 (br s, 2H).

실시예 52O:



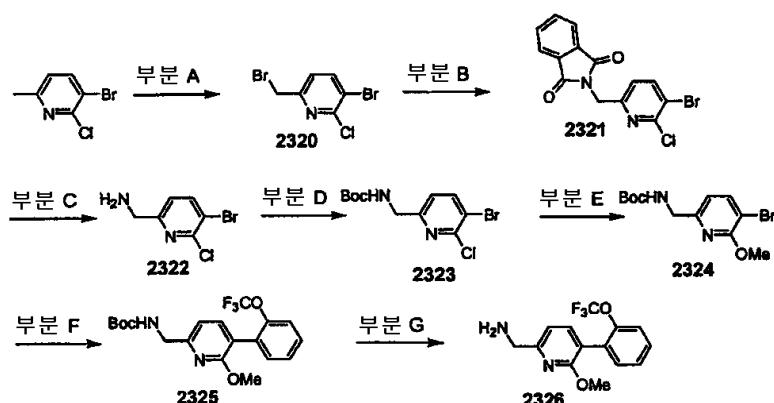
<2340> A 부분:

<2341> 삼염화인(0.330 mL, 3.62 mmol)을 CHCl_3 (1 mL)중 화합물 2314 (300 mg, 0.72 mmol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반한 후, 이를 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc속에서 용해하고, 포화된 NaHCO_3 , 및 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산 30:70)로 정제하여 화합물 2318 (180 mg, 58%)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.33분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량: 432.1, 관측된 LCMS m/z 433.0 (M+H).

<2342> B 부분:

<2343> 화합물 2319를 실시예 52M, G 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.26분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 질량: 302.0, 관측된 LCMS m/z 303.0 (M+H).

<2344> 실시예 52P:



<2345>

<2346> A 부분:

<2347> 3-브로모-2-클로로-6-피콜린(1.0 g, 4.84 mmol) 및 NBS (1.20 g, 6.78 mmol)를 CCl_4 (20 mL)속에 용해하였다. 당해 용액을 아르곤으로 조심스럽게 플러싱한 후 AIBN(16 mg, 0.097 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 용매를 진공하에 증발시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산 5:95)하여 화합물 2320을 백색 고체로서 수득하였다 (1.28 g, 92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.19 (s, 2H).

<2348> B 부분:

<2349> 화합물 2321을 실시예 52M1, D 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.92-7.84 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.86 (s, 2H).

<2350> C 부분: 화합물 2322를 실시예 52M, G 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.93 (s, 2H), 1.78 (br s, 2H).

<2351> D 부분:

<2352> THF (10 mL)중 화합물 2322 (370 mg, 1.67 mmol)를 THF (10 mL)중 Boc_2O (437 mg, 2.0 mmol)의 용액에 이어 DIEA (300 mL)내로 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 농축시켰다. 실리카 겔(EtOAc/헥산 20:80) 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 화합물 2323 (450 mg, 84%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.35 (br s, 1H), 4.37 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

<2353> E 부분:

<2354> 나트륨(4 펠릿)을 MeOH (15 mL)속에 용해하였다. 혼합물을 모든 나트륨이 반응할 때까지 실온에서 10분 동안

화합물 2325를 스즈키 커플링을 위해 실시예 52M, E 부분에서와 동일한 과정에 따라 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.35분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{19}H_{21}F_3N_2O_4$ 에 대해 계산된 질량: 398.2, 관측된 LCMS m/z 399.1 (M+H).

화합물 2325를 CH_2Cl_2 중 TFA로 탈보호시켰다. HPLC-MS $t_R = 1.12$ 분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량: 298.1, 관측된 LCMS m/z 299.0 (M+H).

에틸-4--하이드록시사이클로헥실카복실레이트(2327)(시스/트랜스혼합물) (4.3 g, 25 mmol), 2-트리플루오로메틸벤즈이미다졸(4.65 g, 25 mmol), 및 트리페닐포스핀(9.8 g, 37.5 mmol)을 디옥산(60 mL) 속에 용해하였다. 수득되는 용액을 디에틸디아조디카복실레이트(6.5g, 37.5 mmol)로 처리하고, 1시간의 기간에 걸쳐 적가하고 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 (200 mL), 물(2 X 100 mL) 및 염수 (1 X 100 mL)의 순서로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 농축시켜 조 물질을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(10%에틸 아세테이트/헥산)에 적용시켜 순수한 화합물 2328 (0.2 g, 0.6 mmol)을 수득하였다.

LiAlH₄를 무수 THF (40 mL)에 가하고 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이후에, THF (5 mL)중 에스테르 2328 (0.2 g, 0.6 mmol)를 당해 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시키고 48시간 동안 교반한 후, 0℃로 역 냉각시키고 1 mL의 물, 2 mL의 0.5 N NaOH, 및 1 mL의 물을 순서대로 첨가하여 퀀칭시켰다. 수득되는 혼합물을 2시간 동안 격렬하게 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켜 순수한 화합물 2329를 오일로서 수득하였다(0.2 g, 0.6 mmol).

알코올 2329 (0.2 g, 0.6 mmol) 및 트리에틸아민(0.18 g, 1.8 mmol)을 CH_2Cl_2 (200 mL) 속에 용해하고 0°C로 냉각시켰다. 냉각된 용액을 교반하고, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (CH_2Cl_2 용액으로서; 0.2 g, 1.8 mmol, 5 mL CH_2Cl_2)를 적가하고, 24시간 동안 계속 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 50 mL의 물로 2회 및 50 mL의 염수로 2회 세척하였다. 유기 상 및 수성 상을 분리하고, 유기 상을 건조시키고, 농축시켜 조 생성물 2330을 오일로서 수득하였다(0.21 g).

메실레이트 2330을 (10 mL)를 DMF(10mL)속에 용해하고 NaN_3 (0.23 g, 1.8 mmol)로 처리하고, 혼합물을 36 내지

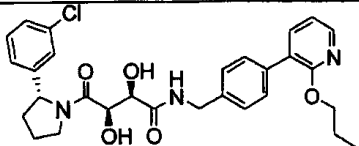
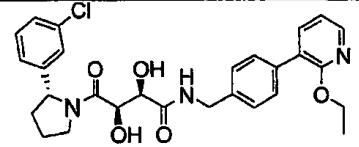
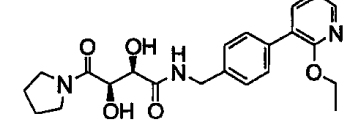
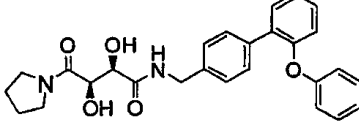
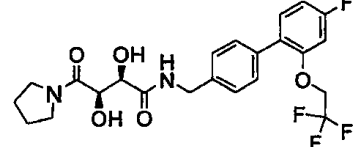
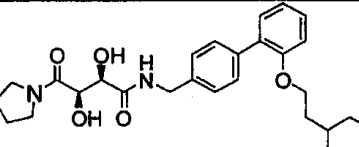
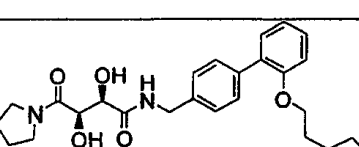
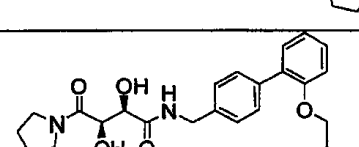
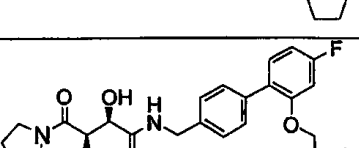
72시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 100 mL의 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다(2 x 100 mL). 유기 상을 합하고, 건조시키고, 농축시켜 순수한 아지드 2331 (0.19 g, 87%)를 수득하였다.

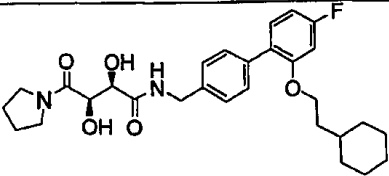
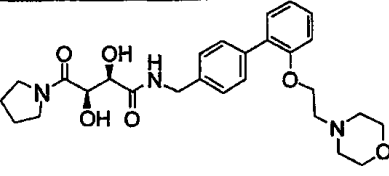
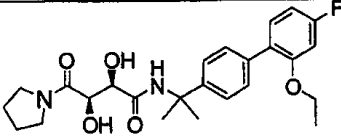
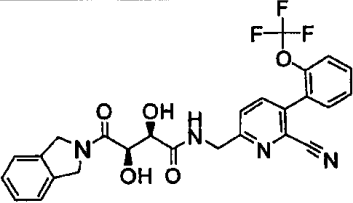
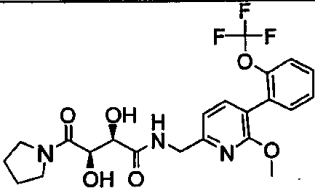
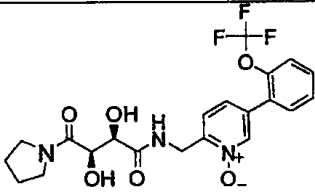
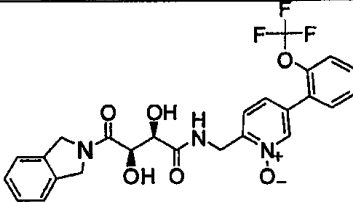
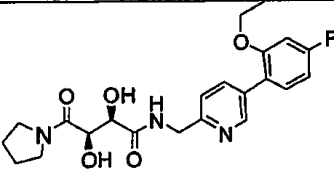
E 부분:

아지드 2331 (0.19 g, 0.6 mmol) 및 트리페닐포스핀(0.15 g, 0.6 mmol)을 5 mL의 THF속에 용해한 후, 물(0.6 mL, 33.3 mmol)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 16 내지 24시간 동안 격렬하게 교반하였다. 용매를 제거하고 조 아민 2332를 추가의 정제없이 다음 단계에서 취하였다.

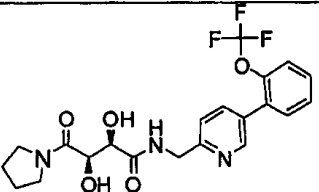
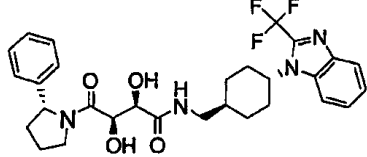
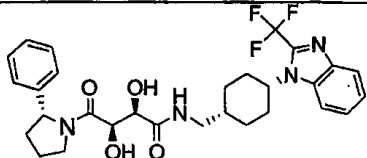
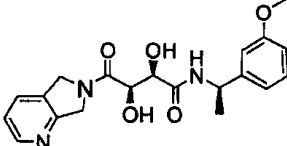
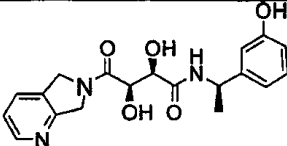
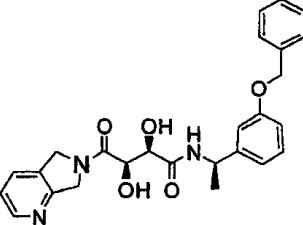
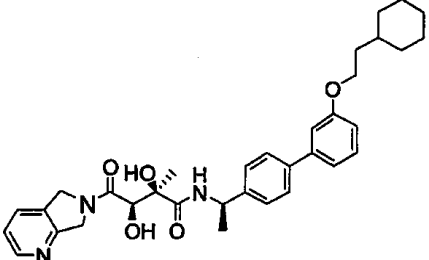
다음 화합물들을 앞서 기술한 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
----------	-----	-----------	--------------------

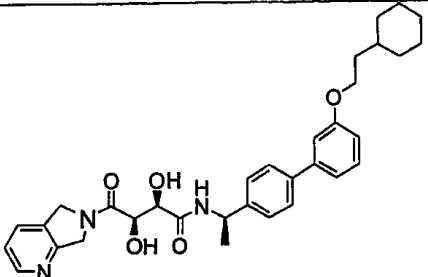
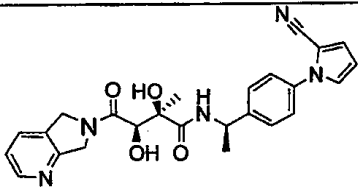
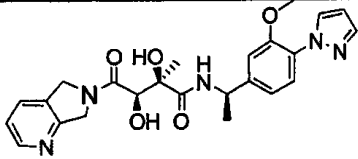
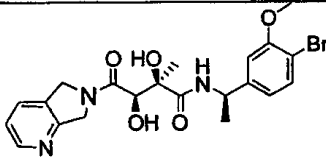
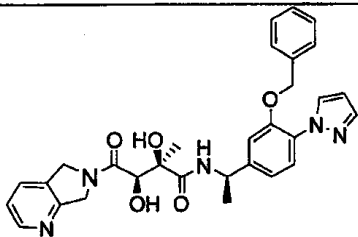
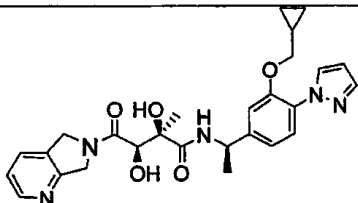
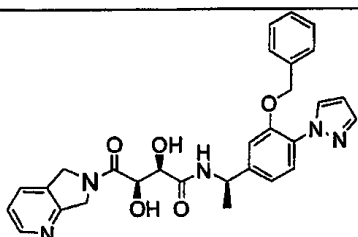
2333		537.2	538.1
2334		523.2	524.1
2335		413.2	414.2
2336		460.2	461.0
2337		484.2	485.2
2338		494.3	495.2
2339		480.3	481.1
2340		466.3	467.2
2341		486.3	487.2

2342		512.3	513.2
2343		497.3	498.2
2344		458.2	459.2
2345		526.2	527.0
2346		483.2	484.0
2347		469.2	470.0
2348		517.2	518.0
2349		431.2	432.1

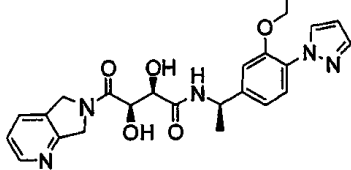
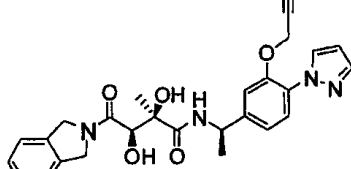
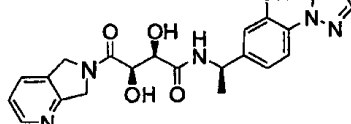
<2374>

2350		453.2	454.1
2351		558.2	559.1
2352		558.2	559.1
2306		385.2	386.1
2307		371.2	372.1
2308		461.2	462.1
2353A		571.3	572.3

<2375>

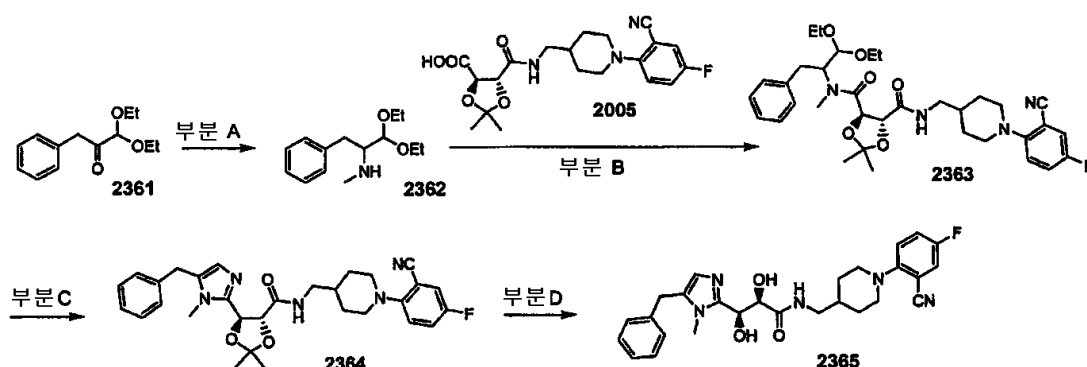
2353B		557.3	558.1
2354		459.2	460.1
2355		465.2	466.3
2356		477.1	478.3
2357		541.2	542.3
2358		505.2	506.3
2304		527.2	528.3

<2376>

2359		489.2	490.3
2360		503.2	504.3
2305		437.2	438.1

실시예 53:

실시예 53A:



A 부분:

화합물 2361을 아담츠크, 엠.(Adamczyk, M.) 등의 문헌(참조: Synth. Commun. 2002, 32, 3199-3205)에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

나이드, 케이. 에이.(Neidigh, K. A.) 등의 문헌(참조: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1998, 2527-2531)의 변형에 따라서, 에탄올(15 mL)중 케톤 2361 (1.56 g, 7 mmol), 티탄(IV)이소프로폭사이드(4.1 mL, 14 mmol), 메틸아민하이드로클로라이드(0.94 g, 14 mmol) 및 트리에틸아민(1.95 mL, 14 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후에, 수소화붕소산나트륨 (0.4 g, 10.5 mmol)을 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 수성 수산화암모늄(40 mL)에 붓고, 수득되는 백색의 무기 침전물을 여과하고 디클로로메탄으로 수회 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 디클로로메탄을 염수로 세척하고, 농축시키고 크로마토그래프(SiO_2 , 5% 메탄올/디클로로메탄)하여 화합물 2362 (1.03 g, 62%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3) δ 7.30-7.17 (m, 5H), 4.31-4.30 (d, 1H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 2H), 2.97-2.70 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.27- 1.20 (m, 6H).

B 부분:

화합물 2005를 실시예 27에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. 화합물 2363을 실시예 1에 기술된 커플링 조건을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.42분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{FN}_4\text{O}_6$ 에 대해 계산된 질량: 624.3, 관측

된 LCMS m/z 625.2 (M+H).

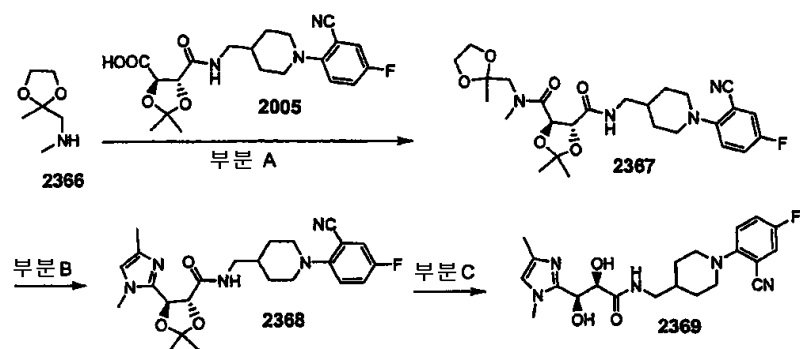
C 부분:

화합물 2364를 실시예 29에 기술된 폐환 조건을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.66분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{30}H_{34}FN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량: 531.3, 관측된 LCMS m/z 532.2 (M+H).

D 부분:

화합물 2364를 실시예 29에 기술된 과정을 사용하여 탈보호시켰다. 제조-LC로 정제하고 하이드로클로라이드 염으로 전환시켜 화합물 2365를 회백색 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 3.54분(10 분; $UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{27}H_{30}FN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량: 491.2, 관측된 LCMS m/z 492.1 (M+H).

실시예 53B:



A 부분:

화합물 2366을 발트보겔, 이.(Waldvogel, E.) 등의 문헌(참조: *Helv. Chim. Acta.* 1997, 80, 2084-2099)에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. 화합물 2367을 실시예 1에 기술된 커플링 조건을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.88분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{26}H_{35}FN_4O_6$ 에 대해 계산된 질량: 518.2, 관측된 LCMS m/z 519.2 (M+H).

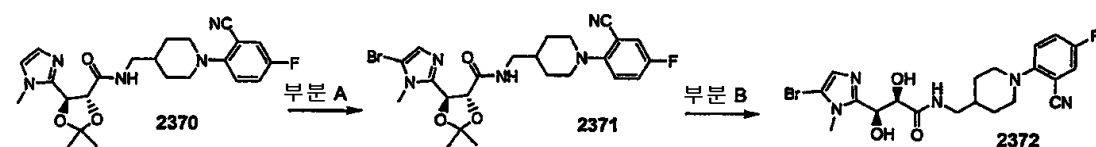
B 부분:

화합물 2368을 실시예 29에 기술된 폐환 조건을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.40분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{24}H_{30}FN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량: 455.2, 관측된 LCMS m/z 456.1 (M+H).

C 부분:

화합물 2368을 실시예 29에 기술된 과정을 사용하여 탈보호시켰다. 제조-LC로 정제하고 하이드로클로라이드 염으로 전환시켜 화합물 2369를 회백색 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.99분(10 분; $UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{21}H_{26}FN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량: 415.2, 관측된 LCMS m/z 416.2 (M+H).

실시예 53C:



A 부분:

화합물 2370을 실시예 29에서 앞서 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.30분($UV_{254\text{ nm}}$); 일반식 $C_{23}H_{28}FN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량: 441.2, 관측된 LCMS m/z 442.1 (M+H).

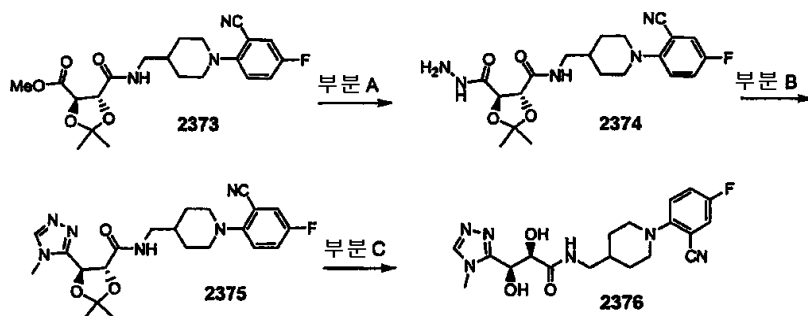
밀러, 알. 디.(Miller, R. D.) 등의 문헌(참조: *Chem. Mater.* 1994, 6, 1023-1032)의 과정의 변형에 따라 디클로로메탄 (3 mL)중 화합물 2370 (104 mg, 0.23 mmol) 및 피리딘 (0.039 mL, 0.48 mmol)의 빙냉 용액에 디클로

로메탄 (1 mL)중 브롬(0.016 mL, 0.31 mmol)의 용액을 적가하고 수득되는 용액을 0 °C에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 황산티오나트륨 용액으로 퀀칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고, 농축시키고 크로마토그래피(SiO₂, 구배 용출: 50% 내지 80%에틸 아세테이트/헥산, 에틸 아세테이트에 이어 5% 메탄올/에틸 아세테이트)하여 화합물 2371을 백색 고체로서 수득하였다 (35 mg, 반응한 출발 물질을 기준으로 하여 37%). HPLC-MS t_R = 1.94분(UV_{254 nm}); 일반식 C₂₃H₂₇BrFN₅O₃에 대해 계산된 질량: 519.1, 관측된 LCMS m/z 520.0 (M+H).

B 부분:

화합물 2371을 실시예 29에 기술된 과정을 사용하여 탈보호시켰다. 제조-LC로 정제하고 하이드로클로라이드 염으로 전환하여 화합물 2372를 백색 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 3.1분(10 분; UV_{254 nm}); 일반식 C₂₀H₂₃BrFN₅O₃에 대해 계산된 질량: 479.1, 관측된 LCMS m/z 480.0 (M+H).

실시예 53D:



A 부분:

화합물 2373을 실시예 1 및 27에서 앞서 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

메탄올(7mL)중 화합물 2373 (300 mg, 0.71 mmol)의 용액에 하이드라진 일수화물(0.35 mL, 7.1 mmol)을 가하고 수득되는 혼합물을 밀봉 튜브속에서 70°C에서 밤새 가열하였다. 이후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 농축시켜 화합물 2374 (220 mg, 73%)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.22-7.17 (m, 1 H), 7.00 (t, 1H, NH), 6.99-6.96 (m, 2H), 4.62-4.57 (dd, 2H), 3.51-3.48 (d, 2H), 3.38-3.24 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 1.88-1.84 (d, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). HPLC-MS t_R = 1.49분(UV_{254nm}); 일반식 C₂₀H₂₆FN₅O₄에 대해 계산된 질량: 419.2 관측된 LCMS m/z 420.1 (M+H).

B 부분:

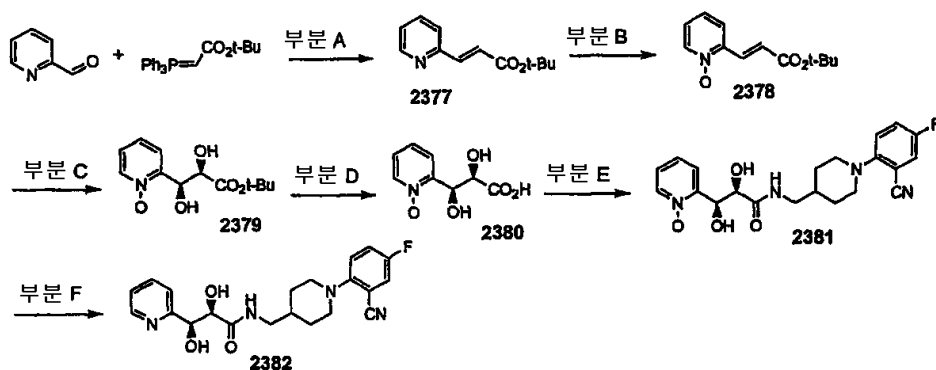
스톡스, 엠. 제이.(Stocks, M. J.) 등의 문헌(참조: Org. Lett. 2004, 17, 2969-2971)의 과정의 변형에 따라서 아세토니트릴(1 mL)중 하이드라지드 2374 (110 mg, 0.26 mmol)의 용액에 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (0.035 mL, 0.26 mmol)을 가하고 혼합물을 50°C에서 50분 동안 가열하였다. 이후에, 메틸아민(0.18 mL의 THF 중 2M 용액, 0.36 mmol)에 이어, 아세트산(1 mL)을 가하고 수득되는 혼합물을 80 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 크로마토그래피(SiO₂, 9:1 : 90 메탄올:트리에틸아민:디클로로메탄)하여 화합물 2375를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.21-7.18 (m, 1 H), 7.02-6.97 (m, 1 H), 6.92 (t, 1H, NH), 5.48-5.37 (dd, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.58 (s, 3H) 1.43 (s, 3H). HPLC-MS t_R = 1.58분(UV_{254 nm}); 일반식 C₂₂H₂₇FN₆O₃에 대해 계산된 질량: 442.2 관측된 LCMS m/z 443.2 (M+H).

C 부분:

화합물 2375를 디옥산(3mL)중 4M HCl 및 물(0.3 mL)로 55°C에서 1시간 동안 탈보호시켰다. 제조-LC로 정제하고

하이드로클로라이드 염으로 전환하여 화합물 2376을 회백색 고체로서 수득하였다(20 mg). HPLC-MS t_R = 1.23분 (UV_{254 nm}); 일반식 $C_{19}H_{23}FN_6O_3$ 에 대해 계산된 질량: 402.2, 관측된 LCMS m/z 403.1 (M+H).

실시에 53E:



A 부분:

(3-tert-부톡시카보닐메틸메틸렌)트리페닐포스포란(15.1 g, 40 mmol)을 THF(60mL)중 2-피리딘카복스알데하이드(4.28 g, 40 mmol)의 용액에 0℃에서 5분의 기간에 걸쳐 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 당해 용액을 농축시키고, 헥산 (120 mL)으로 추출하였다. 여과하여 당해 고체를 제거한 후, 여액을 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 실리카 겔(EtOAc/헥산 15:85)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 2377 (4.5 g, 55%)을 연황색 액체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.69 (td, J = 6.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 6.82 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 1.54 (s, 9H).

B 부분:

화합물 2377 (4.5 g, 21.92 mmol)을 무수 DCM (40 mL)속에 용해하고 0℃로 냉각한 후, 77% m-CPBA (5.41 g, 24.12 mmol)를 5분에 걸쳐 3회 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 포화된 수성 $NaHCO_3$ (100 mL)에 붓고 생성물을 DCM내로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고 건조(Na_2SO_4)시켰다. 실리카 겔(MeOH/DCM 5:95)상에서 섬광 크로마토그래피하여 화합물 2378을 당황색 고체(3.2 g, 66%)로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (m, 1 H), 7.96 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 6.85 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 1.55 (s, 1 H).

C 부분:

H_2O (30 mL)로 충전된 250mL 들이 환저 플라스크를 빙욕 속에서 0℃로 냉각시켰다. 시약 $K_3[Fe(CN)_6]$ (9.88 g, 30 mmol), K_2CO_3 (6.91 g, 50 mmol), 및 $MeSO_2NH_2$ (0.95 g, 10 mmol)를 연속하여 가한 후, $K_2[OsO_2(OH)_4]$ (14.7 mg, 0.04 mmol), (DHQ)PHAL (233.7 mg, 0.3 mmol), 화합물 2378 (2.21 g, 10 mmol) 및 3-tert-부OH (20 mL)를 연속하여 가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 24시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 과량의 EtOAc로 세척하였다. 유기 층을 분리하였다. 수용액을 농축 건조시키고, 수득되는 고체를 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 상기 EtOAc 및 CH_2Cl_2 용액을 합하고 농축시켰다. 실리카 겔(MeOH/ CH_2Cl_2 10:90)상에서 섬광 크로마토그래피하여 화합물 2379를 백색 고체로서 수득하였다(2.2 g, 86%). EtOAc로부터 재결정화하여 분석적으로 순수한 물질(1.51 g, 52% 수율)을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 7.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 5.41 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 4.69 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 1.54 (s, 9H).

D 부분:

CH_2Cl_2 (10 mL)중 화합물 2379 (1.0 g, 3.9 mmol)을 TFA(4 mL)로 처리하였다. 당해 용액을 실온에서 2시간 동

안 교반한 후 농축시켜 화합물 2380을 백색 고체로서 수득하였다(750 mg, 96%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20 (dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 1 H), 7.54 (dd, $J = 6.4, 2.2$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 5.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 4.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H).

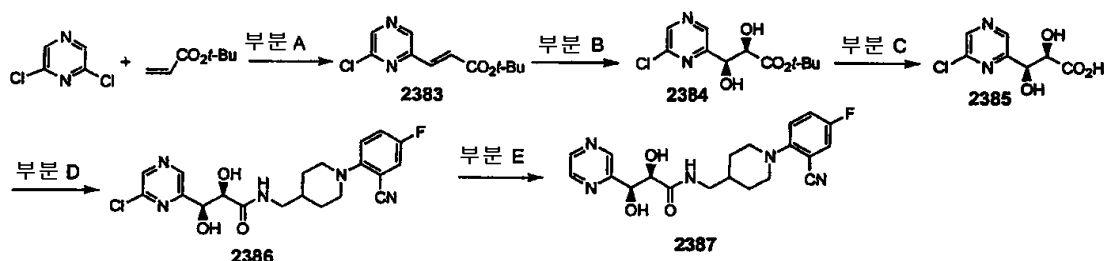
E 부분:

화합물 2381을 실시예 1에 기술된 커플링 조건을 사용하여 제조하였다. 제조-LC로 정제하여 화합물 2381을 백색 고체로서 수득하였다(63 mg). HPLC-MS $t_R = 1.30$ 분(UV_{254} nm); 일반식 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량:, 414.2, 관측된 LCMS m/z 415.1 (M+H).

F 부분:

EtOH (5 mL)중 화합물 2381 (25 mg, 0.06 mmol)에 포화된 NH_4Cl (5 mL) 수용액 및 인듐(16.6 mg, 0.072 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 이를 농축시키고 DCM으로 추출하였다. DCM 추출물을 여과하며 농축시켰다. 실리카 겔($\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}/\text{EtOAc}$ 5:5:95)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 화합물 2382을 백색 고체로서 수득하였다(8.5 mg, 35%). HPLC-MS $t_R = 1.16$ 분(UV_{254} nm); 일반식 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량:, 398.2, 관측된 LCMS m/z 399.1 (M+H).

실시예 53F:



A 부분:

아르곤하에, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (384 mg, 0.42 mmol), 트리(3급-부틸)포스피늄 테트라플루오로보레이트(243 mg, 0.84 mmol), 및 2,6-디클로로피리딘(5.0 g, 33.56 mmol)의 혼합물에 NMP(10 mL), 3급-부틸 아크릴레이트(2.46 mL, 16.78 mmol) 및 Et_3N (3.51 mL, 25.17 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키며, 농축시켰다. 실리카 겔($\text{EtOAc}/\text{헥산}$ 15:85)상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 화합물 2383을 담황색 고체로서 수득하였다(2.32 g, 57%). ^1H NMR (400 MHz, 아세톤- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 1.55 (s, 9H).

B 부분:

H_2O (9 mL)로 충전된 50mL들이 환저 플라스크를 빙욕속에서 0°C로 냉각시켰다. 시약 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (1.29 g, 3.93 mmol), K_2CO_3 (905 mg, 6.55 mmol), 및 MeSO_2NH_2 (124.6 mg, 1.31 mmol)를 순서대로 가하고, 이어서 $\text{K}_2[\text{OsO}_2(\text{OH})_4]$ (2.0 mg, 0.005 mmol), (DHQ)PHAL (31.0 mg, 0.04 mmol), 화합물 2383 (315 mg, 1 mmol) 및 3급-BuOH (6 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 36시간 동안 교반하였다. 이후에, EtOAc 및 H_2O 를 가하여 용액을 용해하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 역추출하였다. EtOAc 추출물을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 실리카 겔($\text{EtOAc}/\text{헥산}$ 40:60)상에서 섬광 크로마토그래피하여 화합물 2384를 백색 고체로서 수득하였다(285 mg, 79%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 5.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 4.55 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 1.55 (s, 9H). HPLC-MS $t_R = 1.73$ 분(UV_{254} nm); 일반식 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량:, 274.1, 관측된 LCMS m/z 275.0 (M+H).

C 부분:

<2436> 디옥산(5mL)중 화합물 2384 (285 mg, 1.04 mmol)를 디옥산(5mL)중 4N HCl로 처리하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 용액을 농축시켜 화합물 2385 (200 mg, 88%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 5.00 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 4.31 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 1.55 (s, 9H).

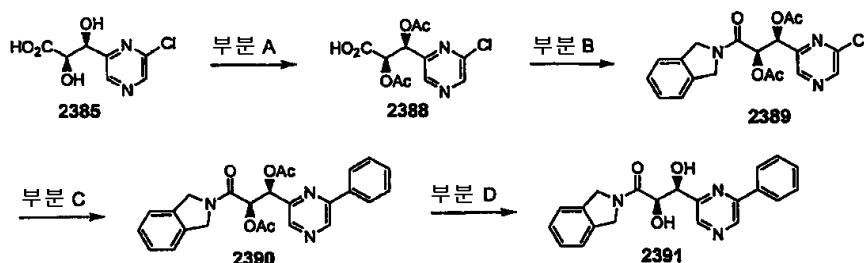
<2437> D 부분:

<2438> 화합물 2386을 실시예 1에 기술된 커플링 조건을 사용하여 제조하였다. 제조-LC로 정제하여 화합물 2386을 백색 고체로서 수득하였다 (42 mg). HPLC-MS t_R = 1.55분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량:, 433.1, 관측된 LCMS m/z 434.0

<2439> E 부분:

<2440> EtOAc (10 mL)중 10% Pd/C (20 mg)과 함께 화합물 2386(20 mg, 0.046 mmol)을 실온에서 12시간 동안 수소 대기 (1 atm)하에 교반하였다. 당해 용액을 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다. 제조-LC로 정제하여 화합물 2387을 백색 고체로서 수득하였다 (15 mg, 81 %). HPLC-MS t_R = 1.35분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량:, 399.2, 관측된 LCMS m/z 400.1

<2441> 실시예 53G:



<2442>

<2443> A 부분:

<2444> 아세트산(2mL)중 화합물 2385 (150 mg, 0.69 mmol)에 아세트산 무수물(0.5 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 잔사를 EtOAc속에 용해하고, H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 2388을 오일성 고체(180 mg, 86%)로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.10분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_6$ 에 대해 계산된 질량: 302.0, 관측된 LCMS m/z 303.0 (M+H).

<2445> B 부분:

<2446> DMF (4 mL)중 화합물 2388 (180 mg, 0.59 mmol) 및 HATU (269 mg, 0.71 mmol)에 이소인돌(84 mg, 0.71 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔사를 EtOAc 및 물로 용해시키고, 중탄산염 포화 용액, 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔(EtOAc/헥산 60:4 0)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 목적 생성물 2389를 담황색 고체(150 mg, 63%)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.29 (m, 4H), 6.39 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.93 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 5.21 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.52 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). HPLC-MS t_R = 1.70분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNaO}_5$ 에 대해 계산된 질량: 403.1, 관측된 LCMS m/z 404.0 (M+H).

<2447> C 부분:

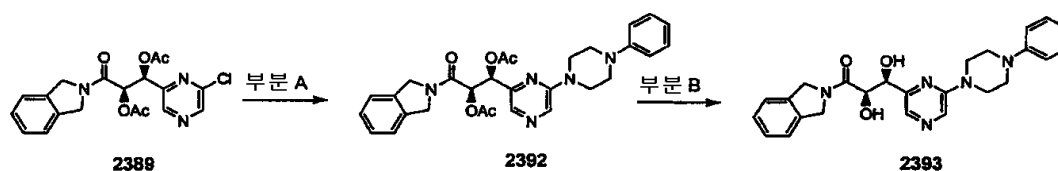
<2448> 4mL 들이 바이알을 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.3 mg, 0.0025 mmol)로 충전시키고, 트리(3급-부틸)포스포늄 테트라플루오로보레이트(1.5 mg, 0.0025 mmol), 화합물 2389 (20 mg, 0.05 mmol), 페닐보론산(9.1 mg, 0.075 mmol) 및 불화칼륨 (13 mg, 0.225 mmol)을 가하였다. 아르곤하에, 디옥산(1 mL)을 주사기를 통해 가하였다. 바이알을 테플론 피복된 스크류 뚜껑으로 밀봉하고 80 $^\circ\text{C}$ 로 예비가열시킨 오일 욕속에 두었다. 반응 혼합물을 80 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는, 반응이 완료되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 EtOAc의 보조하에 여과하였다. 여액을 포화된 NaHCO_3 , 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농

축시켰다. 수득되는 고체(21 mg)를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 1.89분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{25}H_{23}N_3O_5$ 에 대해 계산된 질량: 445.1, 관측된 LCMS m/z 446.0 (M+H).

D 부분:

화합물 2390 (21 mg)을 실시예 2에 기술된 과정을 사용하여 탈보호시켰다. 제조-LC로 정제하여 화합물 2391를 회백색 고체로서 수득하였다(8.3 mg). HPLC-MS t_R = 4.02분(10분 방법) (UV_{254 nm}); 일반식 $C_{21}H_{19}N_3O_5$ 에 대해 계산된 질량: 361.1, 관측된 LCMS m/z 362.0 (M+H).

실시예 53H:



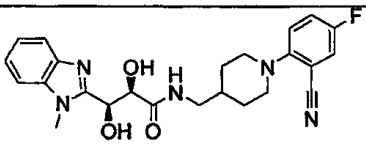
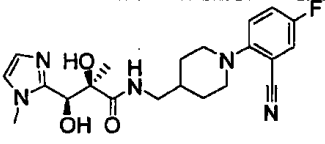
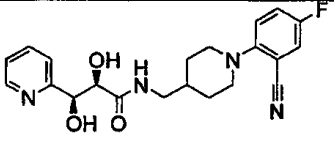
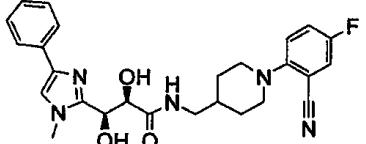
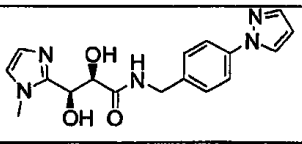
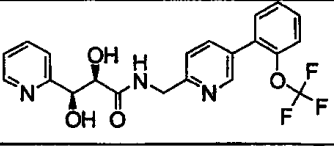
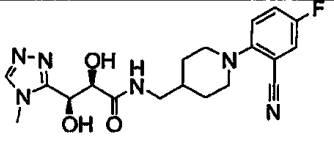
A 부분:

NMP (1 mL)중 화합물 2389 (50 mg, 0.12 mmol)에 4-N-페닐피라진(29 mg, 0.18 mmol) 및 DIEA (0.032 mL, 0.18 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, 용액을 EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 수득되는 오일성 고체(52 mg)를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 1.96분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{29}H_{31}N_5O_5$ 에 대해 계산된 질량: 529.2, 관측된 LCMS m/z 530.2 (M+H).

B 부분:

화합물 2392 (52 mg)를 실시예 2에 기술된 과정을 사용하여 탈보호시켰다. 제조-LC로 정제하여 화합물 2393를 회백색 고체로서 수득하였다 (15mg). HPLC-MS t_R = 1.60분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{25}H_{27}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량: 445.2, 관측된 LCMS m/z 446.1 (M+H).

<2457> 다음 화합물들을 앞서 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
2394		451.2	452.2
2395		415.2	416.2
2382		398.2	399.1
2396		477.2	478.2
2397		341.2	342.1
2398		433.1	434.0
2376		402.2	403.1

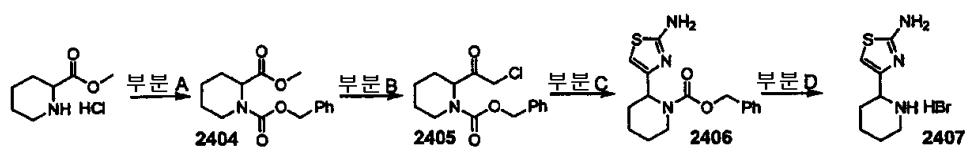
<2458>

2399		416.2	417.1
2400		415.2	416.2
2369		415.2	416.2
2401		442.2	443.2
2372		479.1	480.0
2402		477.2	478.1
2365		491.2	492.1
2387		399.2	400.1
2403		437.2	438.0
2393		445.2	446.1
2391		361.1	362.0

<2459>

<2460>

실시예 54:



<2461>

<2462> A 부분:

<2463> 메틸 피페콜리네이트 하이드로클로라이드(2.0 g, 11 mmol)를 THF (20 mL) 및 포화된 중탄산나트륨(20 mL)속에 용해하고 빙욕속에서 냉각시켰다. 벤질 클로로포르메이트(1.5 mL, 11 mmol)를 적가하고 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 1N HCl, 포화된 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10% 에틸 아세테이트/헥산 내지 15% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2404를 선명한 오일로서 수득하였다(2.9 g, 93%).

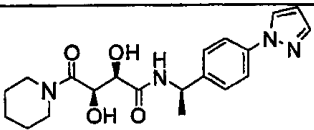
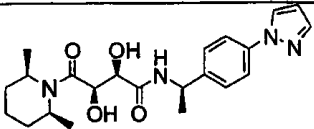
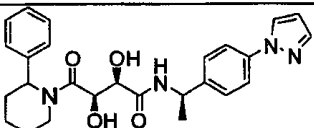
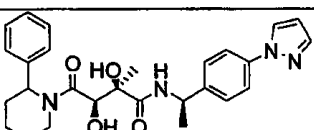
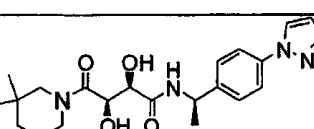
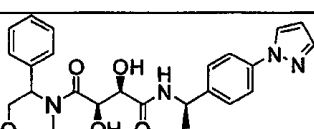
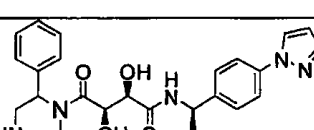
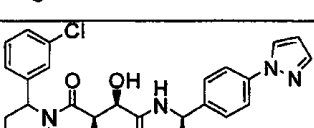
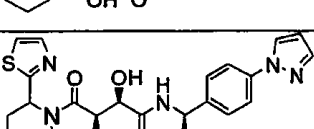
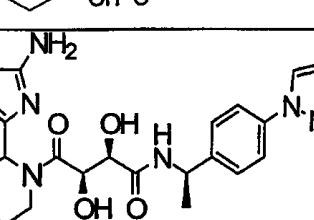
<2464> B 부분 및 C 부분:

<2465> 화합물 2405 및 화합물 2406를 실시예 10B, A 부분 및 B 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. 화합물 2406: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 - 7.30 (m, 5H), 6.11 (s, 1 H), 5.36 (m, 1 H), 5.18 (s, 2H), 3.72 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 1.90 - 1.40 (m, 7H). HPLC-MS t_R = 1.34분 ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 317.4, 관측된 LSMS m/z 318.1 (M+H).

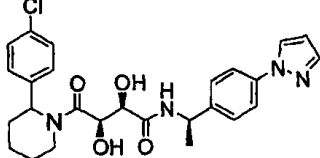
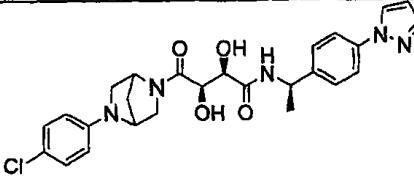
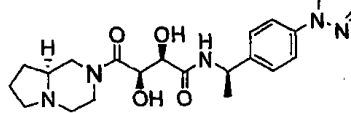
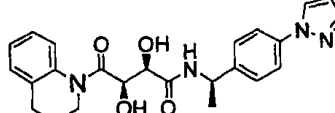
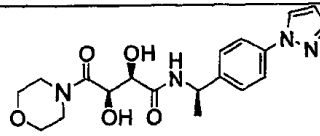
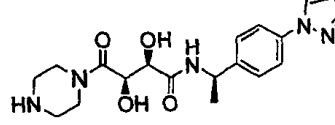
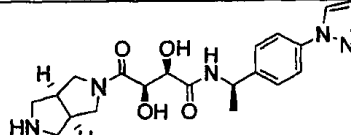
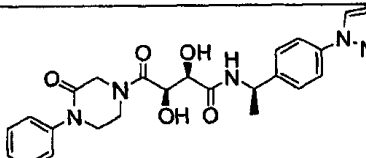
<2466> D 부분:

<2467> 화합물 2406 (75 mg, 0.24 mmol)을 아세트산(2mL)중 30% HBr 속에서 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 물속에 용해하고 동결건조시켜 화합물 2407 (66 mg)을 적색 고체로서 수득하였다.

<2468> 다음 화합물들을 앞서 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
2408		386.2	387.1
2409		414.2	415.1
2410		462.2	463.1
2411		476.2	477.1
2412		414.2	415.1
2413		464.2	465.1
2414		463.2	464.2
2415		496.2	497.0
2416		469.2	470.0
2417		484.2	485.0

<2469>

2418		496.2	497.0
2419		509.2	510.1
2420		427.2	428.2
2421		434.2	435.1
2422		388.2	389.1
2423		387.2	388.1
2424		413.2	414.1
2425		477.2	478.1

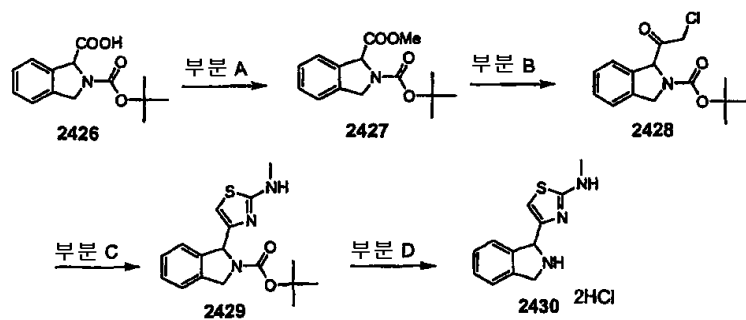
<2470>

<2471>

실시예 55:

<2472>

실시예 55A:



<2473>

<2474>

A 부분:

<2475>

1:1 메탄올:톨루엔(10 mL)중 산 2426 (1.0 g, 3.8 mmol)의 빙냉 용액에 TMS-디아조메탄(3.2 mL의 헥산중 2M 용

액, 6.4 mmol)을 적가하고 수득되는 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화된 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 에스테르 2427를 회백색 고체로서 수득하였다 (0.907 g, 86%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.28 (m, 4H), 5.53-5.46 (dd, 1 H), 4.86-4.69 (m, 2H), 3.77-3.75 (d, 3H), 1.54-1.49 (d, 9H).

B 부분:

클로로케톤 2428을 실시예 10에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.30 (m, 4H), 5.65-5.48 (d, 1 H), 4.90-4.71 (m, 2H), 4.42-4.06 (m, 2H), 1.57-1.52 (d, 9H).

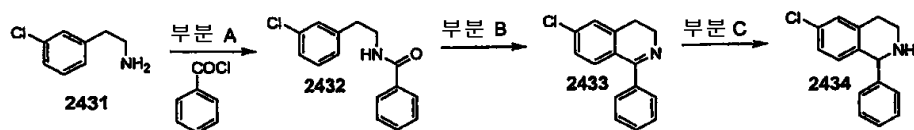
C 부분:

화합물 2429를 실시예 10에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.51분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 331.1, 관측된 LCMS m/z 332.1 (M+H).

D 부분:

화합물 2430을 실시예 10에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 0.80분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 231.1, 관측된 LCMS m/z 232.1 (M+H).

실시예 55B:



A 부분:

마크, 유. 알.(Mach, U. R.) 등의 문헌(참조: ChemBioChem 2004, 5, 508-518)의 과정의 변형에 따라 3-클로로벤에틸아민 2431 (3.89 g, 25 mmol) 및 2 M 수산화칼륨 용액(35 mL)의 혼합물에 벤조일 클로라이드(3.48 mL, 30 mmol)를 가하였다. 수분내에 백색 침전물이 형성되었으며, 이를 여과하고 물로 완전히 세척하고 건조(공기)시키고 재결정화(에탄올)시켜 아마이드 2432를 백색 고체로서 수득하였다 (4.22 g, 65%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 (t, 1 H, NH), 7.78-7.76 (d, 2H), 7.50-7.17 (m, 7H), 3.50-3.46 (m, 2H), 2.85 (t, 2H). HPLC-MS t_R = 1.81분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ 에 대해 계산된 질량: 259.1, 관측된 LCMS m/z 260.0 (M+H).

B 부분:

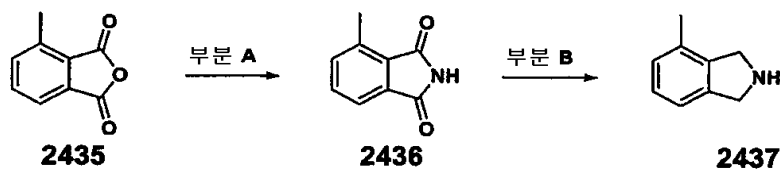
마크, 유. 알 등의 문헌(참조: ChemBioChem 2004, 5, 508-518)의 과정의 변형에 따라 톨루엔(30 mL)중 아마이드 2432 (1.79 g, 6.9 mmol) 및 분말 염화아연(3.29 g, 24.1 mmol)의 혼합물에 옥시염화인(4.4 mL, 48.3 mmol)을 가하고 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열하였으며, 이 동안 중합체형 잔사가 형성되었다. 반응 혼합물을 빙욕 속에서 냉각시키고 2M 수산화나트륨 용액을 첨가하여 퀀칭시키고, 추출하고 디클로로메탄으로 초음파처리(잔사가 용해됨)하였다. 합한 디클로로메탄 추출물을 농축시켜 고체 잔사를 수득하고, 이를 THF로 연마하였다. 수득되는 백색 고체를 여과하고 건조시켜 화합물 2433(1.23 g, 74%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82-7.67 (m, 6H), 7.58-7.55 (dd, 1 H), 7.41-7.39 (d, 1 H), 3.98 (t, 2H), 3.23 (t, 2H). HPLC-MS t_R = 0.96분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}$ 에 대해 계산된 질량: 241.1, 관측된 LCMS m/z 242.1 (M+H).

C 부분:

마크, 유. 알 등의 문헌(참조: ChemBioChem 2004, 5, 508-518)의 과정의 변형에 따라 에탄올(50 mL)중 이민 2433 (760 mg, 3.14 mmol)의 용액에 수소화붕소산나트륨 (300 mg, 7.86 mmol)을 적가하고 수득되는 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 퀀칭시키고 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 농축시켜 아민 2434 (418 mg,

55%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33-7.04 (m, 7H), 6.62-6.60 (d, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 3.36-3.26 (m, 1 H), 3.11-3.06 (m, 1 H), 2.98-2.73 (m, 2H). HPLC-MS t_R = 1.14분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}$ 에 대해 계산된 질량: 243.1, 관측된 LCMS m/z 244.1 (M+H).

실시에 55C:



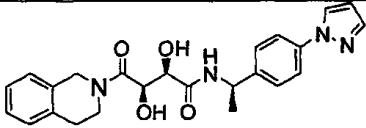
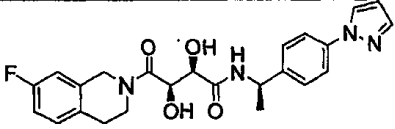
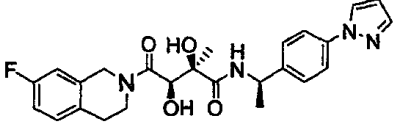
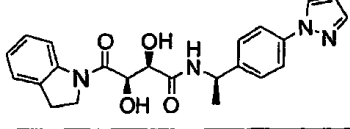
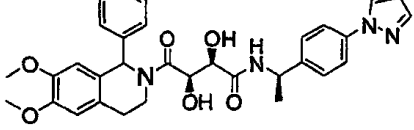
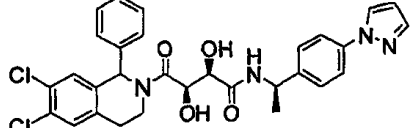
A 부분:

화합물 2435 (6 g, 36.5 mmol) 및 우레아(1.95 g, 32.5 mmol)의 혼합물을 모래 욕(sand bath) 위에서 350°C 에서 30분 동안 가열하였다. 수득되는 검은색 타르를 100°C 로 냉각시키고 물(25 mL)을 조심스럽게 가하였다. 당해 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 수집하고 DMF(40 mL) 속에 용해하고 다르코(1 g)로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 물(100 mL)을 여액에 가하고 갈색 고체를 침전시켰다. 당해 고체를 여과로 수집하고 공기 건조시켰다. 고체를 비등하는 MeOH (120 mL)속에서 다르코(1 g)와 함께 용해하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축 건조시켰다. 잔사를 EtOAc 속에 현탁시키고 여과하여 목적 화합물 2436을 갈색 고체(2.5 g, 43%)로서 수득하였다.

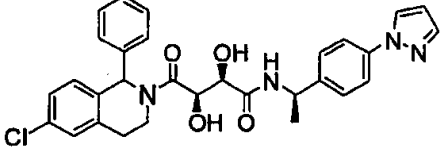
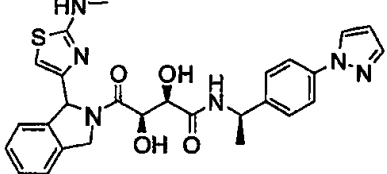
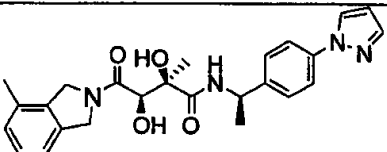
B 부분:

화합물 2436 (1 g, 6.2 mmol)을 1M 보란/THF (21 mL, 21 mmol)의 용액에 0°C 에서 가하고 혼합물을 실온으로 가온시킨 후 18시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 6N HCl (50 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 THF를 제거한 후 0°C 로 냉각시키고 수산화나트륨 펠릿(13 g)을 반응 혼합물에 조심스럽게 가하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (1 x 50 mL, 1 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 3% MeOH(NH_3)/ CH_2Cl_2 에 이어 5% MeOH(NH_3)/ CH_2Cl_2)로 정제하여 목적 화합물 2437을 갈색 고체로서 수득하였다(64 mg, 7.7%).

<2496> 하기 화합물들을 앞서 기술한 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
2438		434.2	435.1
2439		452.2	453.1
2440		466.2	467.0
2441		420.2	421.1
2442		570.2	571.1
2443		578.2	579.1

<2497>

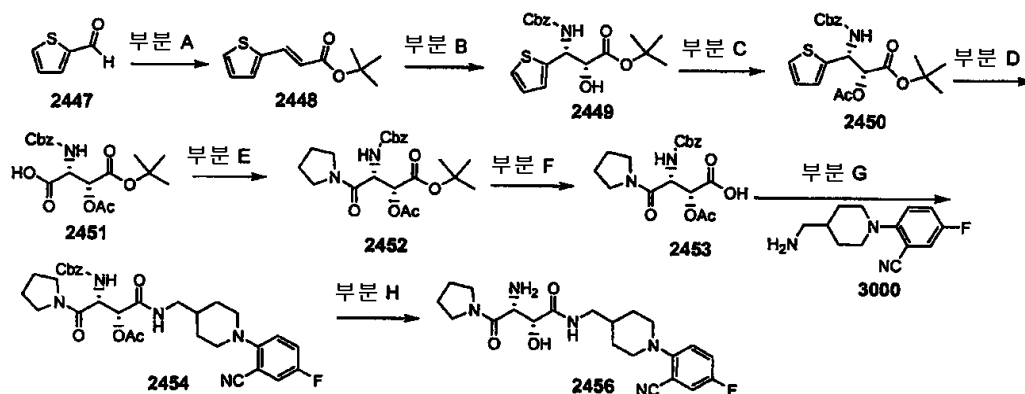
2444		544.2	545.0
2445		532.2	533.0
2446		448.2	449.1

<2498>

<2499>

실시예 56:

<2500> 실시예 56A:



<2501>

<2502> A 내지 D 부분:

<2503> 화합물 2448 내지 화합물 2451을 문헌(참조: Syn. Left. 1999, 12, 1907-1910)에서의 과정에 따라서 제조하였다.

<2504> E 부분:

<2505> 화합물 2451 (200 mg, 0.52 mmol), HATU (260 mg, 0.68 mmol), 피롤리딘(0.052 mL, 0.624 mmol), 및 DIEA (0.1 mL)를 DMF (5 mL)속에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 1M HCl, 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적 생성물(200 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.91분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$ 에 대해 계산된 질량: 434.21, 관측된 LCMS m/z 435.1 (M+H).

<2506> F 부분:

<2507> 화합물 2452 (200 mg, 0.46 mmol)를 염화 메틸렌(4 mL) 및 트리플루오로아세트산(1 mL)에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 물질을 추가의 정제없이 사용하였다(160 mg). HPLC-MS t_R = 1.31분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$ 에 대해 계산된 질량: 434.21, 관측된 LCMS m/z 379.1 (M+H).

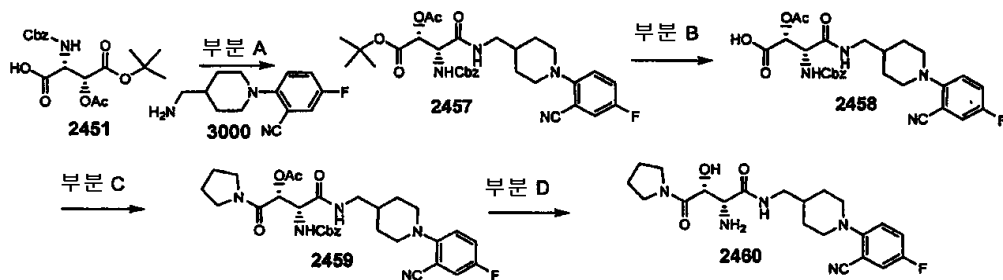
<2508> G 부분:

<2509> 화합물 2453 (160 mg, 0.423 mmol), 화합물 3000 (실시예 27A에 기술된 바와 같이 제조)(122 mg, 0.423 mmol), HATU (210 mg, 0.55 mmol), 및 DIEA (0.5 mL)를 DMF(10 mL)속에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 1M HCl, 포화된 중탄산나트륨, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 25% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 생성물(175 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.94분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_6$ 에 대해 계산된 질량: 593.2, 관측된 LCMS m/z 594.2 (M+H).

<2510> H 부분:

<2511> 화합물 2454 (50 mg, 0.084 mmol)을 MeOH (0.5 mL) 및 MeOH (2 mL)중 7M 암모니아속에 용해하고 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 MeOH (5 mL) 및 아세트산(0.3 mL)속에 용해하고 Pd-C (100 mg)를 아르곤 대기하에 가하였다. 반응물을 수소 대기하에 3시간 동안 교반한 후 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 합한 유기층을 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 (2 mL)속에 용해하고 디옥산(0.1 mL)중 4M HCl로 처리하였다. 고체를 여과하고 에틸 아세테이트로 수회 세척하여 목적 생성물을 HCl 염으로서 수득하였다(23 mg). HPLC-MS t_R = 1.15분($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량: 417.2, 관측된 LCMS m/z 418.1 (M+H).

<2512> 실시예 56B:



<2513>

<2514> A 부분:

<2515> 화합물 2451 (200 mg, 0.52 mmol), 화합물 3000 (194 mg, 0.68mmol), HATU (260 mg, 0.68 mmol), 및 DIEA (0.5 mL)를 DMF (5 mL)속에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 1M HCl, 포화된 중탄산나트륨, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 33% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 생성물(230 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.20분(UV_{254 nm}); 일반식 C₃₁H₃₇FN₄O₇에 대해 계산된 질량: 596.2, 관측된 LCMS m/z 597.2 (M+H).

<2516> B 부분:

<2517> 화합물 2457 (230 mg, 0.386 mmol)을 염화메틸렌(4 mL) 및 트리플루오로아세트산(1 mL)속에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 화합물 2458 (190 mg)을 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 1.77분(UV_{254 nm}); 일반식 C₂₇H₂₉FN₄O₇에 대해 계산된 질량: 540.2, 관측된 LCMS m/z 541.2 (M+H).

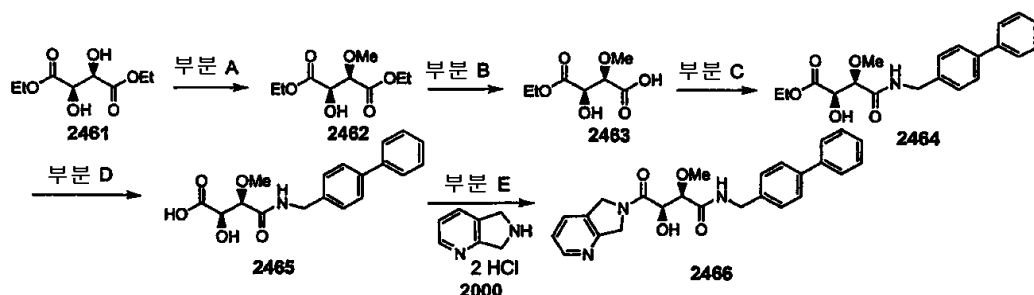
<2518> C 부분:

<2519> 화합물 2458 (190 mg, 0.32 mmol), HATU (160 mg, 0.416 mmol), 피롤리딘(0.035 mL, 0.416 mmol), 및 DIEA (0.5 mL)를 DMF(5 mL)속에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 1M HCl, 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 25% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 생성물(200 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.92분(UV_{254 nm}); 일반식 C₃₁H₃₆FN₅O₆에 대해 계산된 질량: 593.2, 관측된 LCMS m/z 594.2 (M+H).

<2520> D 부분:

<2521> 화합물 2459 (55 mg, 0.092 mmol)을 MeOH(0.5 mL) 및 MeOH (2 mL)중 7M 암모니아속에 용해하고 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 MeOH (5 mL) 및 아세트산(0.3 mL)속에 용해하고 Pd-C (100 mg)를 아르곤 대기하에 가하였다. 반응물을 수소 대기하에 3시간 동안 교반한 후 셀라이트의 층위에서 여과하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 합한 유기층을 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 (2 mL)속에 용해하고 디옥산(0.1mL)중 4M HCl로 처리하였다. 고체를 여과하고 에틸 아세테이트로 수회 세척하여 화합물 2460을 HCl 염으로서 수득하였다(29 mg). HPLC-MS t_R = 1.15분(UV_{254 nm}); 일반식 C₂₁H₂₈FN₅O₃에 대해 계산된 질량: 417.2, 관측된 LCMS m/z 418.1 (M+H).

<2522> 실시예 56C:



<2523>

<2524> A 부분:

<2525> 화합물 2462를 문헌(참조: Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 8, 1972-1982)에 기술된 과정의 변형을 사용하여 제조하였다. 화합물 2461 (1.06 g, 5.14 mmol) 및 Bu₂SnO (1.28 g, 5.14 mmol)을 톨루엔(20 mL)속에 용해하고 환류에서 1.5시간 동안 딥-스탁 트랩을 사용하여 교반함으로써 반응중에 형성된 물을 공비증류시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 진공하에 1시간 동안 두었다. 불화세슘(1.08 g, 6.68 mmol)을 잔사에 가하고 진공하에 추가로 2 시간 동안 두었다. 이후에, 혼합물을 DMF (20 mL) 및 요오도메탄(2.99 g, 22.1 mmol)속에 용해하고 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 1N HCl, 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 33% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적 생성물(800 mg)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (d, 1 H), 4.30 (m, 4H), 4.15 (d, 1 H), 3.50 (s, 3H), 1.35 (t, 6H).

<2526> B 부분:

<2527> 화합물 2463을 문헌(참조: Tetrahedron 1993, 49, 37, 8381-8396)에서 발견된 과정에 대한 변형을 사용하여 제조하였다. 디에스테르 2462 (0.837 g, 3.6 mmol)를 pH 8의 포스페이트 완충액(75 mL)속에 현탁시키고 pH를 8.33에서 모니터하였다. 돼지 간 에스테라제(20 mg)를 현탁액에 가하고 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응물의 pH를 1M NaOH (3.27 mL, 3.24 mmol)용액을 1.5시간에 걸쳐 적가하여 7.9 내지 8.2로 유지하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 및 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 pH 2로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시켜 목적 생성물을 분리할 수 없는 산의 4.5:1의 혼합물(275 mg)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (d, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.25 (d, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.35 (t, 3H).

<2528> C 부분:

<2529> 화합물 2463 (130 mg, 0.65 mmol), HATU (322 mg, 0.845 mmol), 4-페닐벤질아민(153 mg, 0.845 mmol), 및 DIEA (0.2 mL)를 DMF (6 mL)속에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 1M HCl, 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 순수한 생성물(50 mg) 및 약간 불순한 생성물(150 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.70분(UV_{254 nm}); 일반식 C₂₀H₂₃NO₅에 대해 계산된 질량: 357.1, 관측된 LCMS m/z 358.1 (M+H).

<2530> D 부분:

<2531> 화합물 2464 (50 mg, 0.140 mmol)을 1M LiOH (0.151 mL, 0.151 mmol) 및 THF (5 mL)속에 용해하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고 수성 층을 1N HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하였다. 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 목적 생성물(46 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.43분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₈H₁₉NO₅에 대해 계산된 질량: 329.1, 관측된 LCMS m/z 330.1 (M+H).

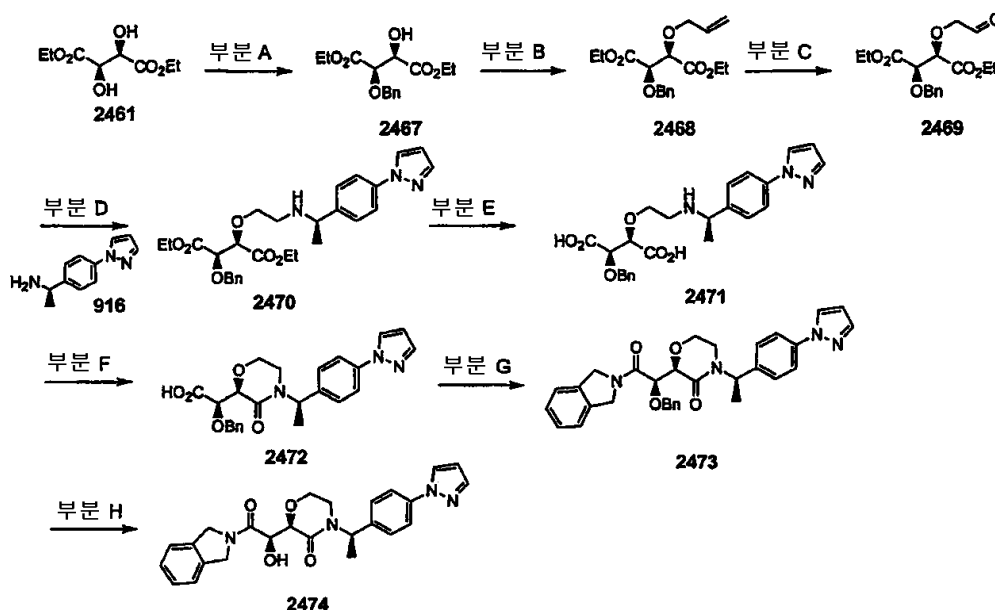
<2532> E 부분:

<2533> 화합물 2465 (46 mg, 0.140 mmol), HATU (70 mg, 0.182 mmol), 화합물 2000 (35 mg, 0.182 mmol), 및 DIEA (0.12 mL)를 DMF (6 mL) 속에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 에틸 아세테이트 및 물 사

이에 분배하였다. 유기 층을 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 순수한 생성물(30 mg)을 수득하였다. HPLC-MS (10 분) $t_R = 3.51$ 분 (UV₂₅₄ nm); 일반식 $C_{25}H_{25}N_3O_4$ 에 대해 계산된 질량: 431.2, 관측된 LCMS m/z 432.1 (M+H).

<2534>

실시예 56D:



<2535>

<2536>

A 부분:

<2537>

화합물 2467를 문헌(참조: Nagashima, N. and Ohno, M., Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 1972-1982)의 변형된 과정에 따라 제조하였다.

<2538>

톨루엔(100 mL)중 L-디에틸 타르테이트 (2461) (6.18 g, 30 mmol) 및 디부틸틴 옥사이드(7.47 g, 30 mmol)를 환류하에 1시간 동안 가열하여 공비증류 혼합물로서 형성된 물을 제거하였다. 당해 용액을 증발시켜 진공하에 건조시킴으로써 백색 고체를 수득하였다. 당해 용액에 무수 CsF (8.66 g, 59 mmol) 및 DMF (60 mL)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 벤질 브로마이드(6 mL, 51 mmol)를 주사기를 통해 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 격렬하게 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 수득된 잔사를 EtOAc 및 H₂O사이에 분배하였다. 유기층을 NaHCO₃ 수용액, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 및 농축시켰다. 실리카 겔상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산 30:70)로 정제하여 화합물 2467을 무색 액체로서 수득하였다(8.10 g, 91 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.25 (m, 5H), 4.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.58 (br s, 1 H), 4.02 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.34 - 4.25 (m, 3H), 4.23-4.21 (m, 1H), 4.08 -4.03 (m, 1 H), 3.12 (br s, 1H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

<2539>

B 부분:

<2540>

톨루엔(10 mL)중 화합물 2467 (2.96 g, 10 mmol)에 Ag₂O (4.63 g, 20 mmol) 및 알릴 브로마이드 (1.31 mL, 15 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 110 °C에서 16시간 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 셀라이트의 패드를 통해 여과한 후, 용액을 농축시켰다. 실리카 겔(EtOAc/헥산 20:80)상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 2468 (2.65 g, 79%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.25 (m, 5H), 4.87 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 5.89-5.79 (m, 1 H), 5.26-5.15 (m, 2H), 4.87 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 4.46 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.41-4.38 (m, 2H), 4.34 - 3.92 (m, 6H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

<2541>

C 부분:

<2542>

THF/H₂O 3:1 (20 mL)중 화합물 2468 (1.0 g, 3 mmol) 및 N-메틸모르폴린 일수화물(703 mg, 6 mmol)의 빙-냉 혼합물에 OsO₄ (3급-BuOH중 2.5 중량%, 610 mg, 0.06 mmol)를 가하였다. 30분 동안 교반한 후, 빙육을 제거하고

반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체 NaHSO_3 (750 mg, 7.2 mmol)를 가하고 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카의 패드를 통해 여과하고 용액을 진공하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 당해 물질을 THF/ H_2O 3:1 (20 mL)속에 용해하고 NaIO_4 (1.28 g, 6 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 실리카 겔(EtOAc/헥산 50:50)상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 알데하이드 2469 (760 mg, 75%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (s, 1 H), 7.35-7.26 (m, 5H), 4.89 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.45 - 4.04 (m, 7H), 1.34 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

<2543> D 부분:

<2544> 1,2-디클로로에탄(5 mL)중 화합물 2469 (340 mg, 1 mmol) 및 아민 916 (187 mg, 1 mmol)을 실온에서 5분 동안 교반한 후 나트륨 트리(아세톡실)보로하이드라이드 (254 mg, 1.2 mmol)를 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 농축시키고, 조 잔사를 실리카 겔(MeOH/EtOAc 10:90)상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피하여, 목적 생성물 2470 (350 mg, 69%)을 무색 오일로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.49분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$ 에 대해 계산된 질량: 509.2, 관측된 LCMS m/z 510.1 (M+H).

<2545> E 부분:

<2546> 디옥산/물 1:1 (10 mL)중 화합물 2470 (170 mg, 0.33 mmol)의 용액에 LiOH (1M, 1.32 mL, 1.32 mmol)를 적가하였다. 당해 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 이를 1M HCl로 중화시키고 농축시켰다. 잔사를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 1.12분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ 에 대해 계산된 질량: 453.2, 관측된 LCMS m/z 454.1 (M+H).

<2547> F 부분:

<2548> 조 화합물 2471을 DMF (10 mL)속에 용해하고 빙욕속에서 0 °C로 냉각시키고, HATU (304 mg, 0.8 mmol)를 서서히 가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는, 이산(diacid)이 사라짐과 폐환 생성물 2472의 생성을 나타내었다. HPLC-MS t_R = 1.65분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대해 계산된 질량: 435.2, 관측된 LCMS m/z 436.1 (M+H).

<2549> G 부분:

<2550> 0 °C에서 상기 용액에 이소인돌린(48 mg, 0.4 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. DMF를 증발시키고 잔사를 EtOAc 및 물속에 용해시키고, 1N HCl, 포화된 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2437을 오일성 고체로서 수득하였다(85 mg, 3개의 단계에 걸쳐 47% 수율). HPLC-MS t_R = 2.00분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 536.1, 관측된 LCMS m/z 537.1 (M+H).

<2551> H 부분:

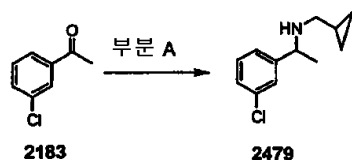
<2552> 조 화합물 2473을 EtOH (20 mL)속에 용해시키고, 탄소상 팔라듐(10%, 40 mg)을 가하였다. 당해 혼합물을 실온에서 밤새 수소화(대기압하에)시켰다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다. 수득되는 잔사를 제조 LC로 정제하여 화합물 2474를 백색 고체로서 수득하였다 (9.4 mg). HPLC-MS t_R = 3.57분(10분 방법, $\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 446.2, 관측된 LCMS m/z 447.1 (M+H).

<2553> 다음 화합물들을 앞서 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
2475		549.3	550.2
2476		575.3	576.1
2477		493.2	494.2
2478		474.2	475.1
2474		446.2	447.1

<2554>

<2555> 실시예 57:



<2556>

<2557> A 부분:

<2558> 화합물 2183(200 mg, 1.3 mmol) 및 사이클로프로필 메틸 아민(0.16 mL)을 MeOH (5 mL)속에 용해하고 50℃에서 밤새 교반하였다. 이후에 수소화붕소산나트륨(42 mg, 1.3 mmol)을 가하고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 디에틸 에테르 및 1N HCl사이에 분배하였다. 수성 층을 염기성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 목적 생성물 2479 (130 mg)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (m, 1 H) 7.28-7.18 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 2.50-2.25 (m, 2H), 1.38 (d, 3H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.50-0.45 (m, 2H), 0.10-0.00 (m, 2H).

<2559> 다음 화합물들을 앞서 기술한 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
2480		470.2	471.1
2481		484.2	485.0
2482		512.2	513.1
2483		496.2	497.0

<2560>

2485		510.2	511.1
2486		498.2	499.1
2487		484.2	485.0
2489		448.2	449.1

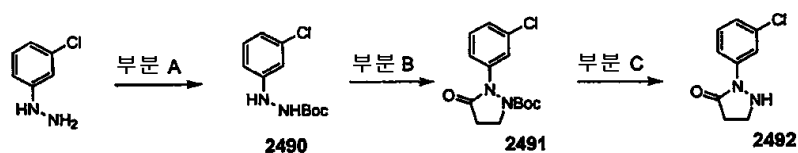
<2561>

<2562>

실시예 58:

<2563>

실시예 58A:



<2564>

<2565>

A 부분:

<2566>

0℃에서 DMF (20 mL)중 Boc_2O (6.1 g, 28 mmol) 및 Et_3N (7.8 mL, 56 mmol)의 용액에 DMF (20 mL)중 3-클로로페닐하이드라진 하이드로클로라이드(5.0 g, 28 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔사를 EtOAc 및 H_2O 사이에 분배하고, 1N 시트르산 및 포화된 NaHCO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키며 농축시켜 화합물 2490(17.83 g, 97%)을 회백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.70- 6.66 (m, 1 H), 6.36 (br s, 1 H), 1.48 (s, 10H).

<2567>

B 부분:

<2568>

3-클로로프로피오닐 클로라이드(0.400 mL, 4.12 mmol)을 DMF (10 mL)중 화합물 2490 (1.0 g, 4.12 mmol) 및 K_2CO_3 (1.14 g, 8.24 mmol)의 용액에 0 ℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하고 농축시켰다. 잔사를 EtOAc 및 H_2O 속에 용해하고, 1N 시트르산 및 포화된 NaHCO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산 25:75)하여 화합물 2491 (600 mg, 49%)을 회백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (t, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.51-7.48 (m, 1 H), 7.27 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.12-7.09 (m, 1 H), 4.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

<2569>

C 부분:

<2570>

화합물 2491을 CH_2Cl_2 중 TFA로 탈보호시켰다. 물질을 추가의 정제없이 사용하였다.

<2571>

실시예 58B:



<2572>

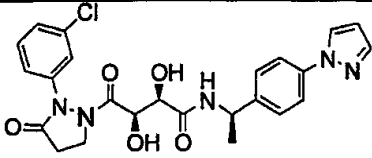
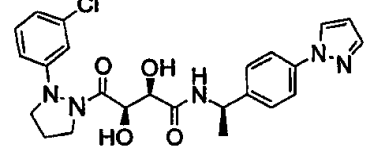
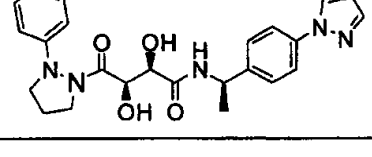
<2573>

A 부분:

<2574>

0℃에서 벤젠(40mL)중 NaH (광오일중 60%, 1.56 g, 39 mmol)의 현탁액에 3-클로로페닐하이드라진(2.13 g, 15 mmol)을 가하였다. 당해 혼합물을 80 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 1,3-디브로모프로판(2.0 g, 10 mmol)을 주사기를 통해 서서히 가하였다. 이를 80 ℃에서 밤새 교반하고 물(20 mL)을 가하여 퀀칭시켰다. 유기 층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(DCM)하여 화합물 2493 (850 mg, 47%)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.04 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 3.75 (bs, 1 H), 3.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.16-2.11 (m, 2H).

<2575> 다음 화합물들을 앞서 기술한 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
2494		497.2	498.1
2495		483.2	484.1
2496		449.2	450.1

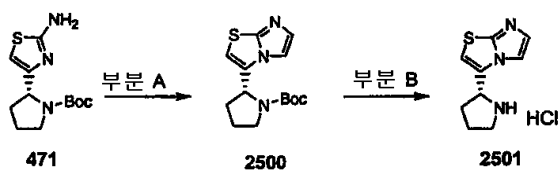
<2576>

<2577>

실시예 59:

<2578>

실시예 59A:



<2579>

<2580>

A 부분:

<2581>

EtOH (2 mL)중 화합물 471 (100 mg, 0.37 mmol)에 클로로아세트알데하이드 (수중 50 중량%, 233 mg, 1.48 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 90 °C에서 밤새 교반하고 농축시켰다. 잔사를 EtOAc, 물 및 염수로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고 농축시켰다. 조 생성물 2500 (90 mg, 82%)을 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 1.10 분; 일반식 C₁₄H₁₉N₃O₂S에 대해 계산된 질량: 293.1, 관측된 m/z 294.1 (M+H).

<2582>

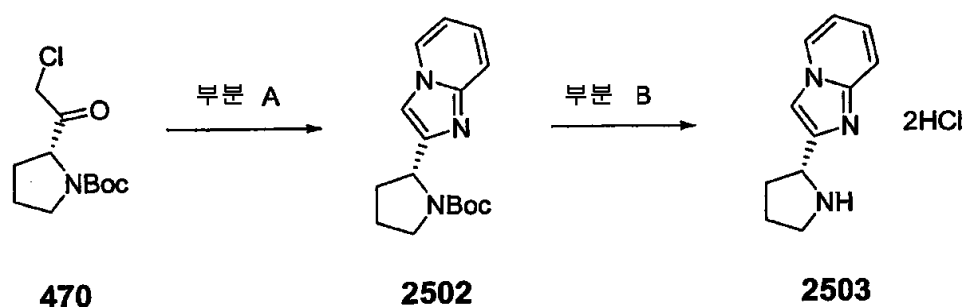
B 부분:

<2583>

화합물 2500 (90 mg)을 디옥산/H₂O (1:1)중 2 mL의 4N HCL속에 용해하였다. 실온에서 1시간 교반한 후, 용액을 농축시켜 갈색 고체(80 mg, 90%)를 수득하였다. HPLC-MS t_R = 0.22분; 일반식 C₉H₁₁N₃에 대해 계산된 질량:S 193.1, 관측된 m/z 194.1 (M+H).

<2584>

실시예 59B:



<2585>

<2586>

A 부분:

<2587>

에탄올(5 ml)중 클로로케톤 470 (200 mg, 0.81 mmol) 및 2-아미노피리딘 (77 mg, 0.82 mmol)의 혼합물을 가열하여 환류시키고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 제조-HPLC로 정제하여 화합물 2502 (103 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.00분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{16}H_{21}N_3O_2$ 에 대해 계산된 질량: 287.2, 관측된 LCMS m/z 288.3 (M+H).

<2588>

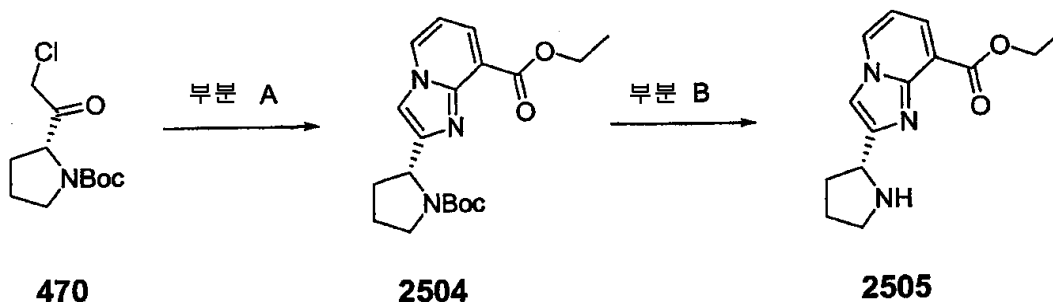
B 부분:

<2589>

디옥산(2 mL)중 이미다조피리딘 2502 (103 mg, 0.56 mmol)의 용액에 HCl(디옥산중 4N, 4 mL) 및 물(0.5 mL)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 농축시켰다. 수득한 잔사 2503 (81 mg)를 감압하에 건조시키고 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 0.19분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{11}H_{13}N_3$ 에 대해 계산된 질량: 187.1, 관측된 LCMS m/z 188.1 (M+H).

<2590>

실시에 59C:



<2591>

A 부분:

<2592>

에탄올(5 ml)중 클로로케톤 471 (200 mg, 0.81 mmol) 및 2-아미노피리딘 (140mg, 0.81 mmol)의 혼합물을 가열하여 환류시키고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 제조-HPLC로 정제하여 화합물 2504 (119 mg)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.22분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{19}H^{25}N_3O_4$ 에 대해 계산된 질량: 359.2, 관측된 LCMS m/z 360.1 (M+H).

<2594>

B 부분:

<2595>

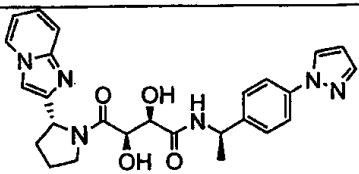
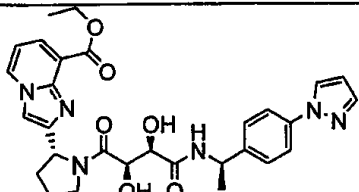
디옥산(2 mL)중 이미다조피리딘 2504 (119 mg, 0.33 mmol)의 용액에 HCl(디옥산중 4N, 4 mL) 및 물(0.5 mL)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 농축시켰다. 수득되는 잔사 2505 (83 mg)를 진공하에 건조시키고 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 0.70분(UV_{254 nm}); 일반식 $C_{14}H_{17}N_3O_2$ 에 대해 계산된 질량: 259.1, 관측된 LCMS m/z 260.1 (M+H).

<2596>

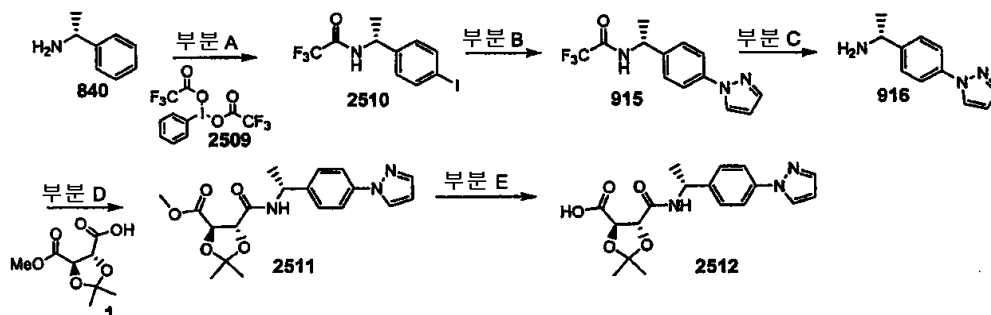
다음 화합물들을 앞서 기술한 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
2506		494.2	495.1

<2597>

2507		488.2	489.1
2508		560.2	561.2

실시예 60:



A 부분:

트리플루오로아세트산 무수물(16 mL, 115.1 mmol)을 염화메틸렌(60 mL)속에 용해하고 빙욕속에서 냉각시켰다. 화합물 840 (10.0 g, 82.6 mmol)을 염화메틸렌(40 mL)속에 적가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 당해 용액을 빙욕속에서 냉각시키고 요오딘(11.0 g, 43.2 mmol) 및 화합물 2509 (9.8 g, 22 mmol)를 가하고암실(알루미늄 호일을 사용한 커버 플라스크)에서 12시간 동안 교반하였다. 추가의 화합물 2509 (9.5 g, 20 mmol)을 가하고 12시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 염화메틸렌 및 5% 아황산나트륨의 냉각된 용액에 가하고 1시간 동안 교반하였다. 유기층을 포화된 중탄산나트륨으로 세척하고, 실리카의 패드를 통해 여과하고 농축시켰다. 잔사를 디에틸 에테르 (30 mL) 및 헥산 (90 mL) 속에 현탁시키고 30분 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 여과하여 화합물 2510을 백색 고체로서 수득하였다 (15.5 g). 생성물을 암실에서 실온으로 저장하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 5.10 (m, 1 H), 1.60 (d, 3H).

B 부분:

화합물 2510 (4.0 g, 11.66 mmol), 피라졸 (0.953 g, 14 mmol), 요오드화구리(I)(444 mg, 2.33 mmol), 탄산세슘(7.6 g, 23.3 mmol), 1,10 페난트롤린(844 mg, 4.66 mmol) 및 디메틸아세트아미드(40 mL)를 80 mL들이 스크류-뚜껑이 있는 바이알속에서 합하고 암실에서 120℃로 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)에 붓고 여과하였다. 유기 층을 물에 이어 1N 시트르산 용액으로 수회 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 재결정화하여 2.45 g의 화합물 915를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.792 (m, 1 H), 7.70 (m, 2H), 7.40 (d, 1 H), 6.45 (t, 1 H), 5.20 (m, 1 H), 1.65 (d, 3H).

C 부분:

화합물 915 (2.43 g, 9.13 mmol)를 메탄올(20 mL) 및 1N 수산화리튬(20 mL)속에 용해하고 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물내로 부었다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 916 (1.45 g)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.790 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.64 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 6.46 (t, 1 H), 1.44 (d, 3H).

<2607> D 부분:

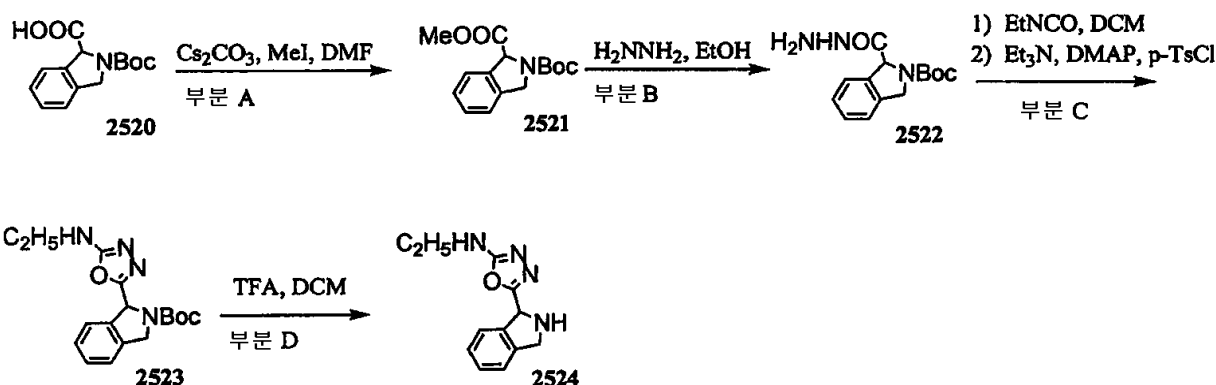
<2608> 화합물 916 (1.45 g, 7.7 mmol), 화합물 1 (1.5 g, 7.35 mmol), HATU (3.63 g, 9.55 mmol), 및 디이소프로필에틸아민(1.28 mL, 7.35 mmol)을 0℃에서 DMF (20 mL)속에 용해하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 교반한 후 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 1N HCl, 포화된 중탄산나트륨, 염수 및 물로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(2:1 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 2511(2.15 g)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) .57.90 (d, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.66 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.75 (d, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 5.20 (m, 1 H), 4.82-4.75 (dd, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.57 (d, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

<2609> E 부분:

<2610> 화합물 2511 (2.15 g, 5.76 mmol)을 THF (20 mL) 및 1N 수산화리튬속에 용해하고 2시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르를 가하고 수성 층을 1N HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2512를 백색 고체로서 수득하였다 (1.95 g). ¹H NMP (400MHz CDCl₃) 67.9 (d, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.70 (d, 2H), 7.42 (d, 2H) 6.96 (d, 1 H), 6.49 (t, 1 H), 5.2 (m, 1 H), 4.60-4.50 (dd, 2H), 1.64 (d, 3H), 1.54 (d, 3H).

<2611> 실시예 61:

<2612> 실시예 61A:



<2613>

<2614> A 부분:

<2615> (R,S)-BOC-1,3-디하이드로-2H-이소인돌 카복실산 2520 (3.0 g, 11.39 mmol) 및 탄산세슘(4.05 g, 12.43 mmol)을 DMF(25mL)속에서 실온으로 1시간 동안 함께 교반하였다. 요오도메탄(1.05 mL, 16.86 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시킨 후, 물 및 염수(1 x 50 mL)로 수회 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켜 담황색 오일을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 25% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2521 (2.66 g, 84 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

<2616> B 부분:

<2617> 에탄올(20 mL)중 화합물 2521 (0.2 g, 0.72 mmol) 및 하이드라진 (0.22 mL, 7.0mmol)의 혼합물을 70℃에서 5시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 수득되는 잔사를 에틸 아세테이트속에 용해하고, 물(2 x 30mL) 및 염수(1 x 20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2522 (0.18 g, 86%)를 황색 오일로 수득하고 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

<2618> C 부분:

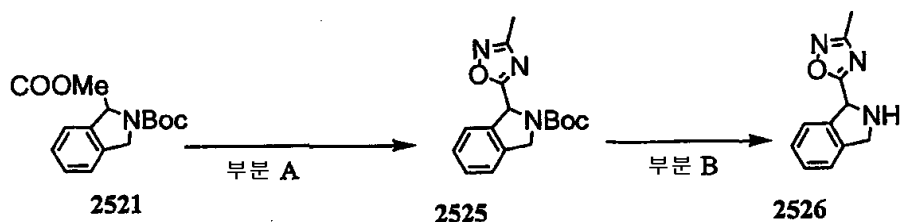
<2619> DCM (5 mL)중 화합물 2522 (0.2 g, 0.72 mmol) 및 에틸 이소시아네이트 (0.077 g, 1.083 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 에틸 이소시아네이트 (0.077 g, 1.083 mmol)를 가하고 반응물을 다른 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 조 생성물을 백색 검으로서 수득하였다. 이를 DCM(20 mL)속에 용해하고 트리에틸 아민(0.5 mL, 3.6 mmol), DMAP (0.017 g, 0.139 mmol) 및 p-톨루엔 설포닐 클로라이드 (0.16 g, 0.83 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 64시간 동안 교반하고 용매를 제거하였다. 잔사를 5%

MeOH/CH₂Cl₂를 사용하는 제조 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하고 이를 다시 에틸 아세테이트/헥산 (3/1)으로 정제하여 중간체 2523(0.1 g, 44%)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

D 부분:

중간체 2523 (0.05 g, 0.15 mmol)를 DCM (10 mL)속에 용해한 후 트리플루오로아세트산(0.06 mL, 0.77 mmol)을 가하였다. 반응물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 잔사를 DCM속에 용해하고 포화된 중탄산나트륨 용액 (1 x 0.8 mL), 염수(1 x 0.8 mL)로 세척하고, 황산나트륨위에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 아민 2524 (0.03 g, 86%)를 갈색 오일로서 수득하였다. 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

실시예 61B



A 부분:

중간체 2525를 공지된 방법(참조: Showell, G.A.; Gibbons, T.L.; Kneen, C.O.; Macleod, A.M.; Merchant, K.; Saunders, J.; Freedman, S.B.; Patel, S; Baker, R.. J Med Chem. 1991, 34 (3), 1086-1094)으로 제조하였다.

B 부분:

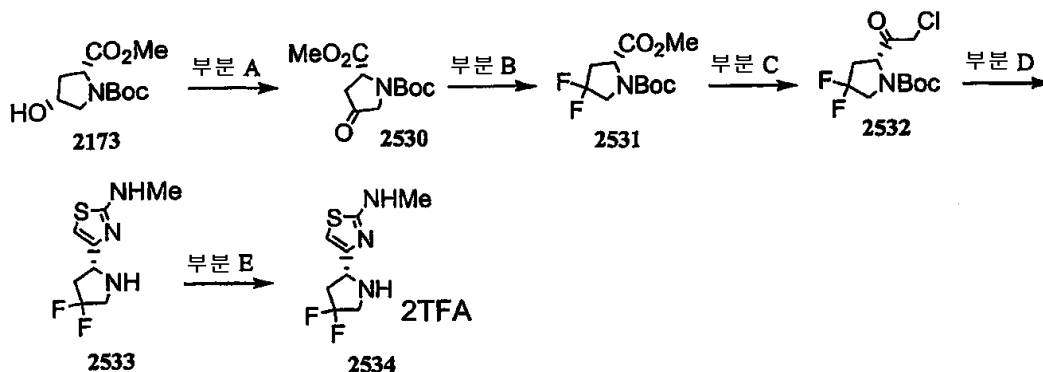
중간체 2526을 실시예 61 A, D 부분에 기술된 방법을 사용하여 제조하였다.

다음 화합물들을 앞서 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	SCH	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
2527	786656		531.2	532.2
2528	7867566		502.2	503.2

실시예 62:

<2631> 실시예 62A:



<2632>

<2633>

A 부분:

<2634>

DCM (30 ml)중 화합물 2173 (1.54 g, 6.28 mmol) 및 테쓰-마틴 퍼요오디난(2.72 g, 6.41 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 포화된 중탄산나트륨 용액을 가하고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 제거하였다. 여액을 분리하고 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 30% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2530 (939 mg, 61 %)을 오일로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.10분(MS); 일반식 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ 에 대해 계산된 질량: 243.1, 관측된 m/z 266.1 (M+Na).

<2635>

B 부분:

<2636>

아르곤하에 -78°C 에서 DCM (30 mL)중 케톤 2530 (939 mg, 3.86 mmol)에 (디에틸아미노)설포르 트리플루오라이드(2.53 mL, 19.3 mmol)를 가하였다. 당해 용액을 실온으로 서서히 가온시키면서 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 중탄산나트륨에 붓고 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 10% 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2531 (751 mg, 74%)을 오일로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 4.72분(10 분, MS); 일반식 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_4$ 에 대해 계산된 질량: 265.1, 관측된 m/z 288.1 (M+Na).

<2637>

C 부분:

<2638>

화합물 2531 (751 mg, 2.83 mmol)을 화합물 2532 (418 mg, 52 %)로 실시예 10, A 부분에 기술된 과정을 사용하여 전환시켰다. HPLC-MS t_R = 1.85분(MS); 일반식 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_3$ 에 대해 계산된 질량: 283.1, 관측된 m/z 228.1 (M-55).

<2639>

D 부분:

<2640>

화합물 2532 (418 mg, 1.47 mmol)을 N-메틸티오우레아를 사용하여 실시예 51 B, C 부분에 기술된 과정에 따라 폐환 반응시켜 화합물 2533 (200 mg, 42%)을 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.38분(UV $_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 319.1, 관측된 m/z 320.1 (M+H).

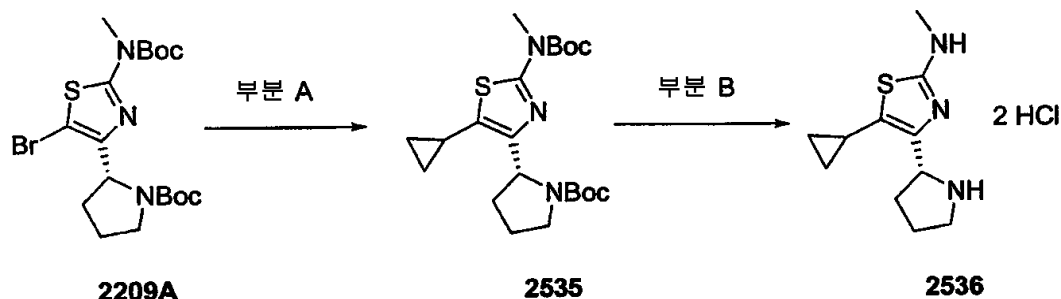
<2641>

E 부분:

<2642>

화합물 2534를 실시예 51D, H 부분에 기술된 과정을 사용하여 정량적 수율로 합성하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (s, 1 H), 4.98 (dd, 1 H, J = 7.2, 11.7 Hz), 3.89 (m, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 3.13 (s, 3H), 3.09- 2.85 (m, 2H).

<2643> 실시예 62B:



<2644>

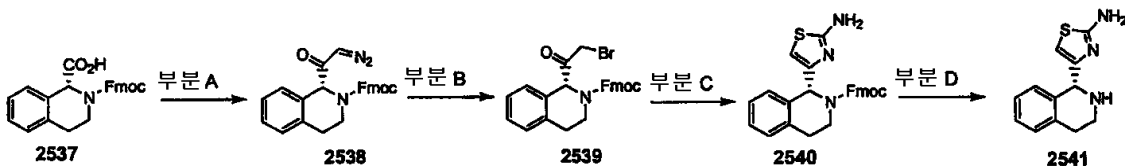
<2645> A 부분:

<2646> 20mL 들이 바이알 내에서 5-브로모티아졸 2209A (210 mg, 0.45 mmol), 사이클로프로필보론산(80 mg, 1.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (41 mg, 0.05 mmol) 및 K₃PO₄ (424 mg, 2.0 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 3분동안 플러싱하였다. 아르곤하에, 디옥산(5 mL)을 가하고 바이알을 아르곤 대기하에 밀봉하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 (30 mL)를 반응 혼합물에 가하고 당해 용액을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 10%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 5-사이클로프로필티아졸 2535 (166 mg)을 오일로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.65분(UV₂₅₄ nm); 일반식 C₂₁H₃₃N₃O₄S에 대해 계산된 질량: 423.2, 관측된 LCMS m/z 424.1 (M+H).

<2647> B 부분:

<2648> 디옥산(2 mL)중 5-사이클로프로필티아졸 2535 (166 mg, 0.39 mmol)의 용액에, HCl(디옥산중 4N, 4 mL)에 이어 물(0.5 mL)을 첨가하였다. 당해 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 농축시켰다. 수득되는 잔사 2536 (111 mg)를 감압하에 건조시키고 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. HPLC-MS t_R = 0.86분(UV₂₅₄ nm); 일반식 C₁₁H₁₇N₃S에 대해 계산된 질량: 223.1, 관측된 LCMS m/z 224.1 (M+H).

<2649> 실시예 62C:



<2650>

<2651> A 부분:

<2652> 0℃에서 디클로로메탄 (20 mL)중 Fmoc-D-Tiq-OH (2537) (1.0 g, 2.5 mmol)에 (COCl)₂ (0.262 mL, 3.0 mmol) 및 DMF (2 방울, 촉매)를 아르곤하에 가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고 진공하에 농축 건조시켰다. 수득되는 시럽을 무수 THF (20 mL)속에 용해하고 0℃로 냉각시켰다. 트리메틸실릴디아조메탄(Et₃O중 2.0 M, 5 mL, 10 mmol)을 아르곤하에 30분의 기간동안 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 용액을 0℃에서 3시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 실리카(EtOAc/헥산 25:75)상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 화합물 2538 (630 mg, 60%)을 황색 오일성 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.23분(UV₂₅₄ nm); 일반식 C₂₆H₂₁N₃O₃에 대해 계산된 질량: 423.2, 관측된 LCMS m/z 446.2 (M+Na).

<2653> B 부분:

<2654> Et₂O (20 mL)중 화합물 2538 (630 mg, 1.49 mmol)을 0℃로 냉각하였다. 당해 용액에 Et₂O (830 mL, 1.79 mmol)중 2.15 M 하이드로브로마이드산을 적가하였다. 반응 혼합물을 20분동안 0℃에서 교반하고 농축시켰다. 잔사를 EtOAc속에 용해하고, 이후에, 용액을 중탄산염 포화 용액, 및 염수로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고 진공하에 농축시켜 화합물 2539 (630 mg, 89%)을 회백색 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.40분(UV₂₅₄ nm); 일반식 C₂₆H₂₂BrNO₃에 대해 계산된 질량: 475.1, 관측된 LCMS m/z 476.0 (M+H).

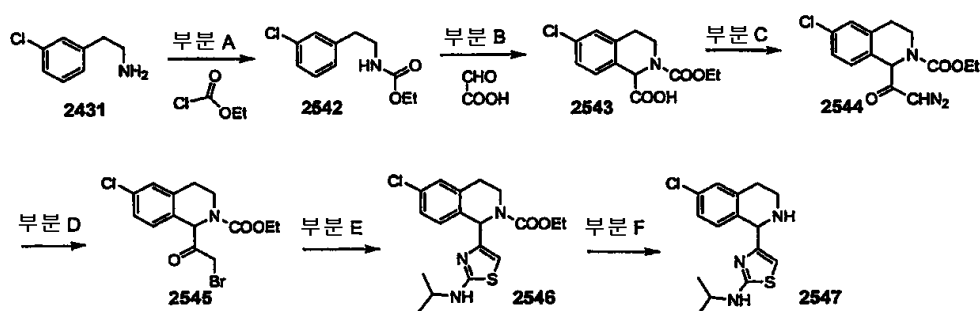
<2655> C 부분:

<2656> DMF (2 mL)중 화합물 2539 (150 mg, 0.31 mmol) 및 티오우레아 (36 mg, 0.47 mmol)을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 당해 용액을 농축시키고 잔사를 EtOAc 및 포화된 NaHCO₃ 용액과 함께 용해하였다. 유기 상을 H₂O, 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 실리카(EtOAc/헥산 60:40)상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 화합물 2540 (120 mg, 84%)을 백색 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.96분(UV_{254 nm}); 일반식 C₂₇H₂₃N₃O₂S에 대해 계산된 질량: 453.2, 관측된 LCMS m/z 454.1 (M+H).

<2657> D 부분:

<2658> 화합물 2540 (150 mg, 0.26 mmol)을 DMF (10 mL)중 20% 피페리딘으로 처리하였다. 당해 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축시켰다. LC-MS는, Fmoc 그룹의 완전한 탈보호를 나타내었다. HPLC-MS t_R = 0.72분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₂H₁₃N₃S에 대해 계산된 질량: 231.1, 관측된 LCMS m/z 232.1 (M+H).

<2659> 실시예 62D:



<2660>

<2661> A 부분:

<2662> 오르트윈, 디. 에프.(Ortwin, D. F.) 등의 문헌(참조: J. Med. Chem. 1992, 35, 1345-1370)의 과정의 변형에 따라 DCM (200 mL)중 3-클로로벤제틸아민 2431 (10 g, 64.6 mmol) 및 트리ethyl아민(6.46 mL, 67.8 mmol)의 빙냉 용액에 에틸 클로로포르메이트(9.45 mL, 67.8 mmol)를 적가하고, 수득되는 용액을 0 °C에서 1시간에 이어, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 용액, 및 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 에틸 카바메이트 2542를 무색 오일로서 수득하였다(14.36 g, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.19 (m, 3H), 7.09-7.07 (d, 1 H), 4.66 (s, broad, NH), 4.12 (q, 2H), 3.44 (q, 2H), 2.81 (t, 2H), 1.25 (t, 3H).

<2663> B 부분:

<2664> 오르트윈, 디. 에프. 등의 문헌(참조: J. Med. Chem. 1992, 35, 1345-1370)의 과정의 변형에 따라서, 카바메이트 2542 (6.81 g, 29.9 mmol) 및 3:1 빙초산:황산 (64 mL)의 빙냉 혼합물에 글리옥실산 일수화물(3.03 g, 32.9 mmol)을 (2개 부분으로) 가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 빙속에 붓고 디클로로메탄 (5회)으로 추출하였다. 합한 디클로로메탄 추출물을 건조시키고 오일성 잔사로 농축시킨 후, 이를 톨루엔속에 넣고 농축(3회)시키고 감압하에 밤새 건조시켜 화합물 2543 (7.91 g, 93%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9 (s, 광폭, COOH) 7.50-7.12 (m, 3H), 5.42 (s, 1 H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.77-3.50 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 3H). HPLC-MS t_R = 1.68분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₃H₁₄ClNO₄에 대해 계산된 질량: 283.1, 관측된 LCMS m/z 284.0 (M+H).

<2665> C 부분:

<2666> 디아조케톤 2544를 실시예 62C, A 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.18 (m, 3H), 5.60-5.41 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.90-3.65 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 3H). HPLC-MS t_R = 1.8분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₄H₁₄ClN₃O₃에 대해 계산된 질량: 307.1, 관측된 LCMS m/z 280.1 (M-N₂+H), 및 330.1 (M+Na).

<2667> D 부분:

<2668> 브로모케톤 2545를 실시예 62C, B 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.20 (m, 3H), 5.87-5.81 (m, 1 H), 4.25-4.04 (m, 4H), 3.90-3.82 (m, 1 H), 3.60-3.51 (m, 1 H), 2.98-2.79 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 3H). HPLC-MS t_R = 2.07분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_3$ 에 대해 계산된 질량: 359.0, 관측된 LCMS m/z 360.0 (M+H).

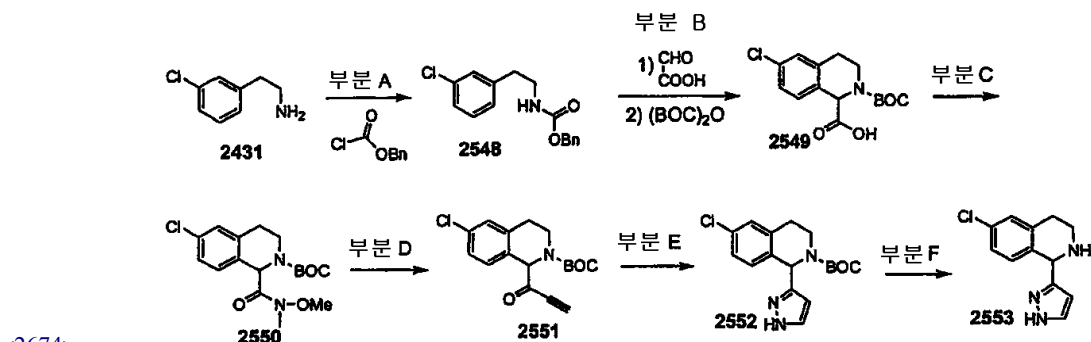
<2669> E 부분:

<2670> 티아졸 2546을 실시예 10에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.05분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 379.1, 관측된 LCMS m/z 380.1 (M+H).

<2671> F 부분:

<2672> 클로로포름 (1.5 mL)중 티아졸 2546 (117 mg, 0.31 mmol)의 용액에 요오도트리메틸실란(0.32 mL, 2.24 mmol)을 가하고 수득되는 혼합물을 50 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화된 중탄산나트륨, 및 염수로 세척하고 농축시켜 아민 2547을 암황색 고체로서 수득하였다(93 mg, 97%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12-6.97 (m, 3H), 6.01 (s, 1 H), 5.26 (s, broad, 1 H), 5.15 (s, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.18-2.80 (m, 4H), 1.28-1.26 (d의 d, 6H). HPLC-MS t_R = 1.24분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 307.1, 관측된 LCMS m/z 308.2 (M+H).

<2673> 실시예 62E:



<2674>

<2675> A 부분:

<2676> 오트원, 디. 에프 등의 문헌(참조: J. Med. Chem. 1992, 35, 1345-1370)의 과정의 변형에 따라서 DCM (300 mL)중 3-클로로벤에틸아민 2431 (11.6 g, 75 mmol) 및 트리에틸아민(10.9 mL, 78.7 mmol)의 빙-냉 용액에 벤질 클로로포르메이트(11.1 mL, 78.1 mmol)를 적가하고, 수득되는 용액을 0 °C에서 30분 동안, 및 이후에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 용액, 및 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 벤질 카바메이트 2548을 무색 오일로서 수득하였다(21.4 g, 99%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.30 (m, 5H), 7.23-7.05 (m, 4H), 5.1 (s, 2H), 4.75 (s, 광범위, NH), 3.46 (q, 2H), 2.82 (t, 2H).

<2677> B 부분:

<2678> 오트원 디. 에프. 등의 문헌(참조: J. Med. Chem. 1992, 35, 1345-1370)의 과정의 변형에 따라서, 벤질 카바메이트 2548 (8.6 g, 31.4 mmol) 및 3:1의 빙초산:황산(64 mL)의 빙-냉 혼합물에 글리옥실산 일수화물(3.0 g, 32.6 mmol)을 2회 가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음속에 붓고 디클로로메탄으로 (4회) 추출하였다. 수성 상을 농축시키고, 테트라하이드로푸란(200 mL)으로 희석시키고, 6M NaOH 용액(130 mL)으로 pH 12 내지 13으로 처리한 후, 디-3급-부틸 디카보네이트(7.94 g, 36.4 mmol)를 가한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물로 희석하고, 2M HCl 용액으로 pH 2로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 농축시키고 크로마토그래프(SiO_2 , 5% 메탄올/디클로로메탄)하여 화합물 2549 (0.95 g, 반응한 출발 물질을 기준으로 하여 15%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.27

(m, 3H), 5.67-5.50 (d, 1 H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 2H), 1.61-1.57 (9H).

C 부분:

바인랩 아마이드 2550을 실시예 511, A 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.14 (m, 3H), 6.1-5.88 (d, 1 H), 4.0 (s, 3H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.17-3.09 (m, 1 H), 2.79-2.72 (m, 1 H), 1.5 (s, 9H). HPLC-MS t_R = 2.15분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량: 354.1, 관측된 LCMS m/z 255.1 (M-BOC+H).

D 부분:

아세틸렌 2551을 실시예 511, B 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 2.22분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량: 319.1, 관측된 LCMS m/z 264.0 (M-(t-부틸)).

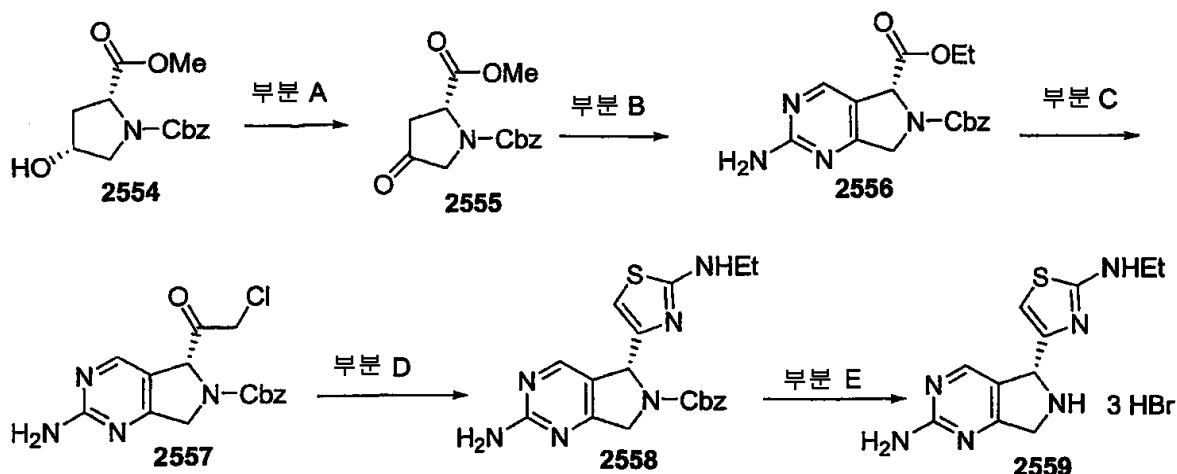
E 부분:

피라졸 2552를 실시예 62G, A 부분에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 1.97분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량: 333.1, 관측된 LCMS m/z 234 (M-BOC+H).

F 부분:

아민 2553을 실시예 511, D 부분에 기술된 것과 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. HPLC-MS t_R = 0.89분($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); 일반식 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$ 에 대해 계산된 질량: 233.1, 관측된 LCMS m/z 234.1 (M+H).

실시예 62F:



A 부분:

화합물 2554 (3.7 g, 13.4 mmol)을 염화메틸렌(35 mL)속에 용해하고 데쓰-마틴 퍼요오디난(8.55 g, 20.18 mmol)을 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화된 중탄산나트륨으로 퀀칭시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 수성 층을 염화메틸렌으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 50%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2555 (1.75 g)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40- 7.30 (m, 5 H), 5.25-5.20 (m, 2H), 4.90-4.80 (m, 1 H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.80- 3.60 (m, 3H), 3.00 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H).

B 부분:

화합물 2556을 문헌(참조: Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 5, 1197-1206)의 과정에 따라 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1 H), 7.4-7.3 (m, 5 H), 5.3-5.15 (m, 3H), 4.7-4.55 (m, 2H), 4.3-4.2 (m, 2H), 1.3 (t, 3H).

C 부분:

화합물 2557을 화합물 2556으로부터 실시예 10B, B 부분에 기술된 과정에 따라 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (m, 1 H), 7.60-7.40 (m, 5H), 5.30-5.20 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.80-4.60 (m, 1 H).

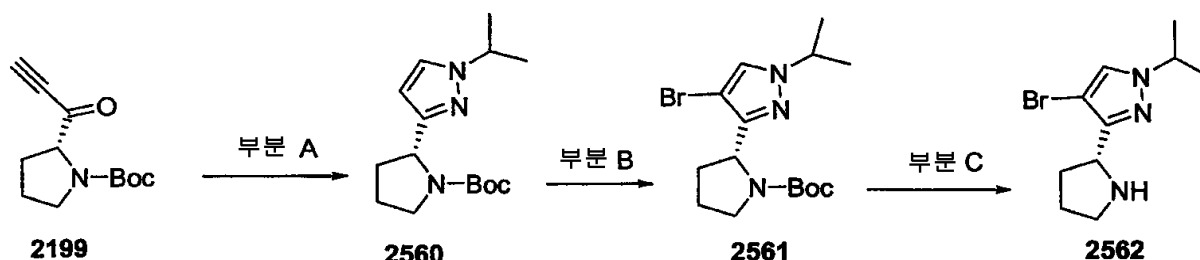
D 부분:

화합물 2558을 실시예 51B, C 부분에 기술된 바와 같이 화합물 2557로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1 H), 7.40-7.20 (m, 5H), 6.20 (s, 1 H), 5.30-5.00 (m, 3H), 4.70 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 1.30 (m, 3H).

E 부분:

화합물 2558 (80 mg, 0.202 mmol)을 빙초산(3 mL)중 30% HBr에 용해하고 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔사를 물속에 용해하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수성 층을 동결건조시켜 화합물 2559를 적색 고체로서 수득하였다(100 mg). HPLC-MS t_R = 0.414분(UV_{254} nm); 일반식 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}$ 에 대해 계산된 질량: 262.1, 관측된 LCMS m/z 263.1 (M+H).

실시예 62G:



A 부분:

화합물 2199 (1.11 g, 3.7 mmol), 이소프로필 하이드라진 하이드로클로라이드(616 mg, 5.55 mmol), 및 탄산나트륨(980 mg, 9.25 mmol)을 에탄올(12 mL)속에 용해하고 80 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 33% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2560 (750 mg)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, 1 H), 6.00 (d, 1 H), 5.10-4.90 (m, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 3.60-3.40 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 1 H), 2.10-1.80 (m, 3H), 1.50 (m, 9H), 1.30 (s, 6H).

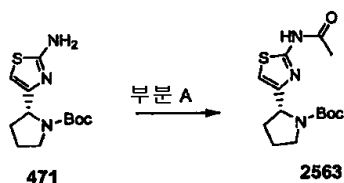
B 부분:

화합물 2560 (541 mg, 1.93 mmol)을 클로로포름(10 mL)속에 용해하고 N-브로모석신이미드(412 mg, 2.31 mmol)를 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 염화메틸렌 및 물로 희석시켰다. 유기층을 1N NaOH, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 15% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 2561 (350 mg)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 1 H), 5.00-4.80 (m, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 3.60-3.40 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1 H), 2.10-2.00 (m, 1 H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.40 (m, 9H), 1.20 (s, 6H).

C 부분:

화합물 2561 (86 mg, 0.238 mmol)을 디옥산(2.0 mL)중 4M HCl속에 용해하고 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 화합물 2562를 백색 고체로서 수득하였다 (82 mg). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.60 (bs, 1 H), 8.80 (bs, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 3.25 (m, 2H), 2.35 (m, 1 H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.40 (d, 6H).

<2707> 실시예 62H:

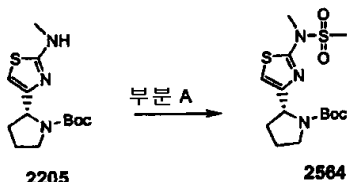


<2708>

<2709> A 부분:

<2710> 디클로로메탄 (5 mL)중 화합물 471 (81 mg, 0.30 mmol) 및 DIEA (0.156 mL, 0.90 mmol)에 아세틸 클로라이드 (0.052 mL, 0.72 mmol)를 0℃에서 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축시켰다. 이후에, 잔사를 EtOAc 및 H₂O 속에 용해하고, 1N 시트르산, NaHCO₃, 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 수득되는 점성 고체를 메탄올(5 mL)속에 용해하고 고체 K₂CO₃ (100 mg)와 함께 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔사를 EtOAc 및 H₂O속에 용해하고, H₂O, 및 염수로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고 농축시켜 화합물 2563 (82 mg, 87 %)을 오일성 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.60분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₄H₂₁N₃O₄S에 대해 계산된 질량: 311.1, 관측된 LCMS m/z 312.1 (M+H).

<2711> 실시예 62I:

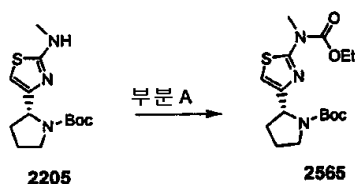


<2712>

<2713> A 부분:

<2714> 디클로로메탄 (5 mL)중 화합물 2205 (100 mg, 0.35 mmol) 및 DIEA (0.092 mL, 0.53 mmol)에 메틸설폰산 클로라이드(0.033 mL, 0.42 mmol)를 0℃에서 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔사를 EtOAc속에 용해하고, 물, 1N 시트르산, NaHCO₃, 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2564(120 mg, 94%)를 오일성 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 1.96분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₄H₂₃N₃O₄S₂에 대해 계산된 질량: 361.1, 관측된 LCMS m/z 362.0 (M+H).

<2715> 실시예 62J:



<2716>

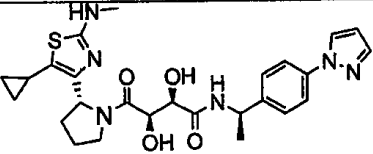
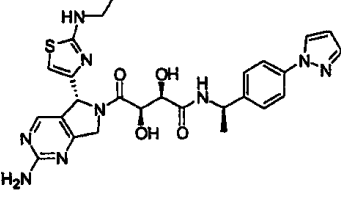
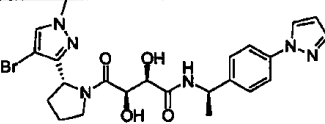
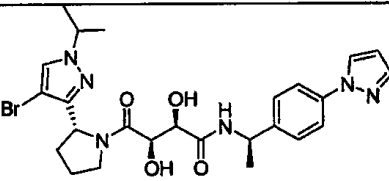
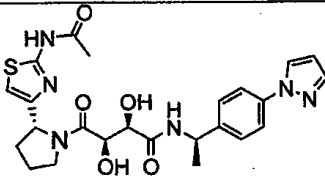
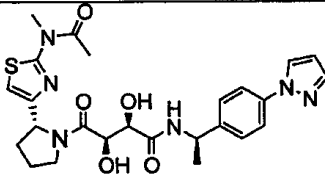
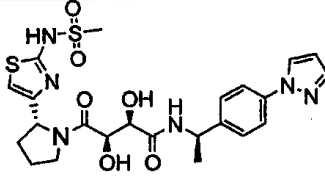
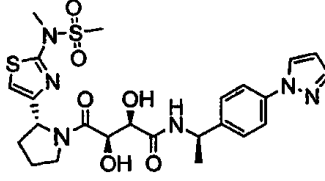
<2717> A 부분:

<2718> 디클로로메탄 (5 mL)중 화합물 2205 (80 mg, 0.28 mmol) 및 DIEA (0.098 mL, 0.56 mmol)에 에틸 클로로포르메이트(0.054 mL, 0.56 mmol)를 0℃에서 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔사를 EtOAc속에 용해하고, 물, 1N 시트르산, NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 2565(88 mg, 88%)를 오일성 고체로서 수득하였다. HPLC-MS t_R = 2.23분(UV_{254 nm}); 일반식 C₁₁H₂₅N₃O₄S에 대해 계산된 질량: 355.2, 관측된 LCMS m/z 356.2 (M+H).

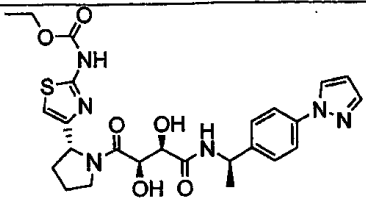
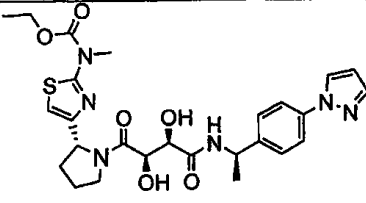
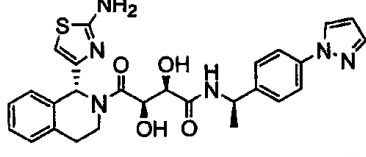
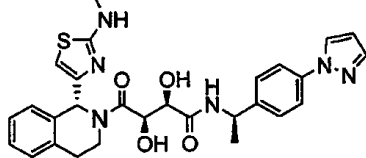
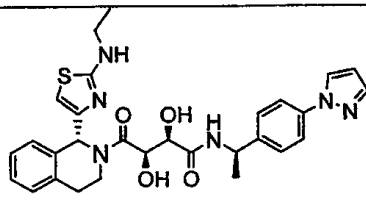
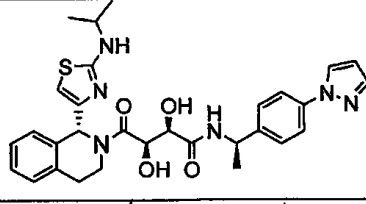
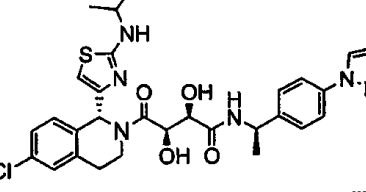
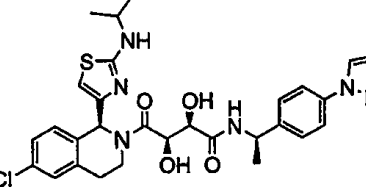
<2719> 다음 화합물들을 앞서 기술한 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 #	구조식	정확한 질량	MS m/z (M+H)
2567		520.17	521.0
2568		510.2	511.1
2569		524.2	525.3
2570		580.2	581.2
2571		550.2	551.0
2572		548.2	549.2
2573		576.2	577.3
2574		590.2	591.3

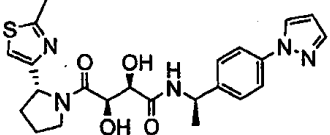
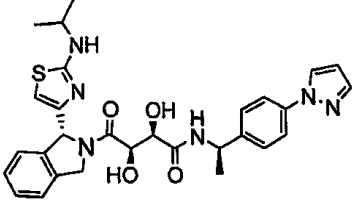
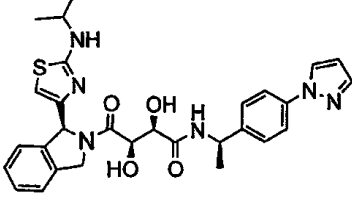
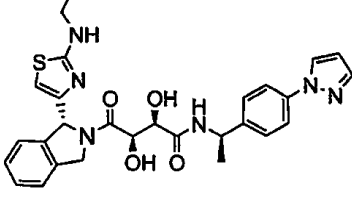
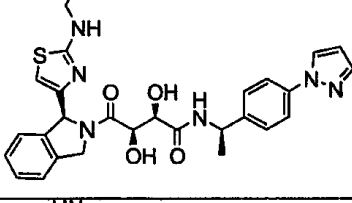
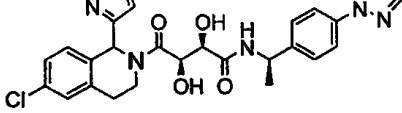
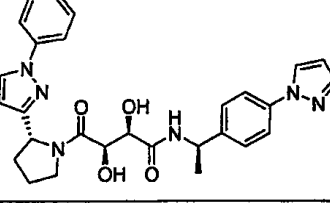
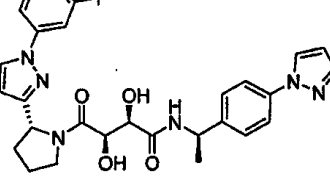
<2720>

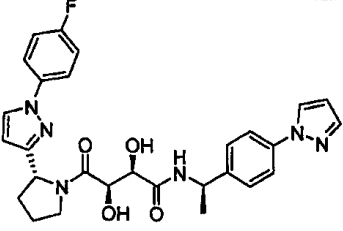
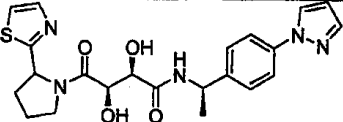
2575		524.2	525.2
2576		563.2	564.2
2577		530.1	531.1
2578		558.2	559.2
2579		512.2	513.2
2580		526.2	527.2
2581		548.2	549.2
2582		562.2	563.2

<2721>

2583		542.2	543.2
2584		556.2	557.2
2585		532.2	533.2
2586		546.2	547.2
2587		560.2	561.1
2588		574.2	575.2
2589		608.2	609.2
2590		608.2	609.2

<2722>

2591		469.2	470.2
2592		560.2	561.1
2593		560.2	561.1
2594		546.2	547.2
2595		546.2	547.2
2596		534.2	535.2
2597		514.2	515.2
2598		532.2	533.2

2599		532.2	533.2
2600		455.2	456.2

<2724>

<2725>

당해 분야의 숙련가들은 본 발명의 광범위한 개념에 벗어남이 없이 상기 기술한 양태를 달성할 수 있다는 사실을 인지할 것이다. 따라서, 본 발명은 기술된 특정 양태에만 한정되는 것이 아니라, 첨부된 청구의 범위에 정의된 것으로서 본 발명의 취지 및 영역내에서의 변형을 포함하는 것으로 의도됨을 이해하여야 한다.