



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년01월20일
(11) 등록번호 10-2491125
(24) 등록일자 2023년01월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 409/06 (2006.01) A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) C07F 9/54 (2006.01)
C07F 9/655 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 409/06 (2013.01)
A61K 31/443 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7002906
- (22) 출원일자(국제) 2015년06월30일
심사청구일자 2020년06월24일
- (85) 번역문제출일자 2017년02월01일
- (65) 공개번호 10-2017-0032334
- (43) 공개일자 2017년03월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/038712
- (87) 국제공개번호 WO 2016/004136
국제공개일자 2016년01월07일
- (30) 우선권주장
62/019,756 2014년07월01일 미국(US)
62/185,678 2015년06월28일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020090038931 A
WO2013123169 A1
- (73) 특허권자
다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤
일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1
- (72) 발명자
더피, 매튜 오.
미국 60615 일리노이 시카고 사우스 레이크 쇼 드
라이브 #2717 5050
잉글랜드, 딜런
미국 01757 매사추세츠 밀포드 웨인 로드 9
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 60 항

심사관 : 이기철

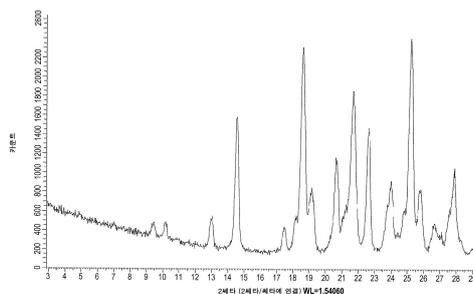
(54) 발명의 명칭 SUMO 활성화 효소의 억제제로서 유용한 헤테로아릴 화합물

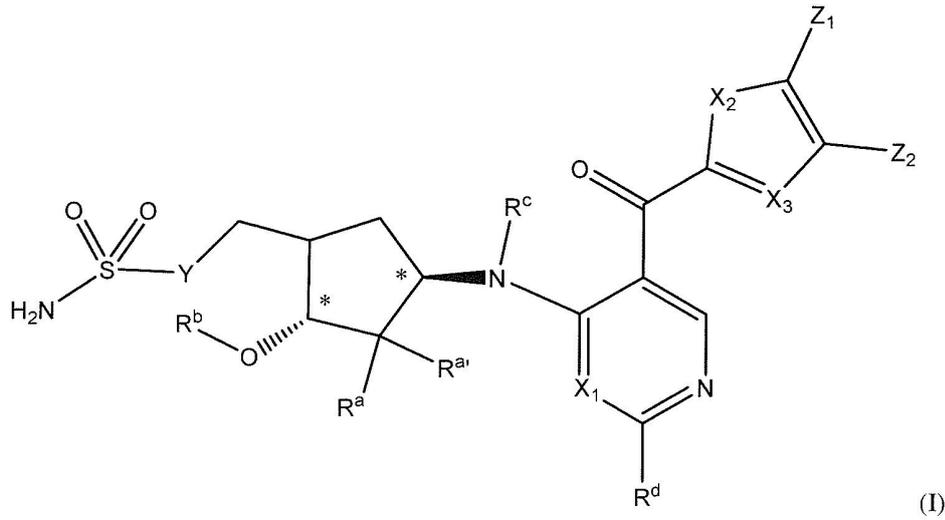
(57) 요약

식 (I)의 화합물인 화학 독립체:

(뒷면에 계속)

대표도





또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이 개시되어 있고; 식 중, Y, R^a, R^{a'}, R^b, R^c, X₁, X₂, X₃, R^d, Z₁, 및 Z₂는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 Sumo 활성화 효소 (SAE)의 저해제로서 유용할 수 있다. 개시내용의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 증식성, 염증성, 심혈관, 및 신경퇴행성 질환 또는 장애의 치료에서 상기 조성물을 사용하는 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

- A61K 31/4436 (2013.01)
- A61K 31/506 (2013.01)
- C07D 405/06 (2013.01)
- C07D 405/14 (2013.01)
- C07D 409/14 (2013.01)
- C07D 471/04 (2022.08)
- C07D 487/04 (2022.08)
- C07F 9/5442 (2013.01)
- C07F 9/65522 (2013.01)

미즈타니, 히로타케

미국 02474 매사추세츠 알링턴 매사추세츠 애비뉴 264 #209

오노, 코지

일본 251-0012 카나가와 푸지사와 무라오카-히가시 2-쵸메 26-1 타케다 파르마세우티칼 컴파니 리미티드 (내)

수, 헤

미국 02494 매사추세츠 니덤 글로벌 로드 43

(72) 발명자

프리즈, 스코트

미국 02127 매사추세츠 보스턴 가테스 스트리트 67 유니트 1

후, 치겐

미국 02145 매사추세츠 섬머빌 마샬 스트리트 64비

랭스턴, 스티븐, 피.

미국 01845 매사추세츠 앤도버 밀 로드 164

매킨타이어, 찰스

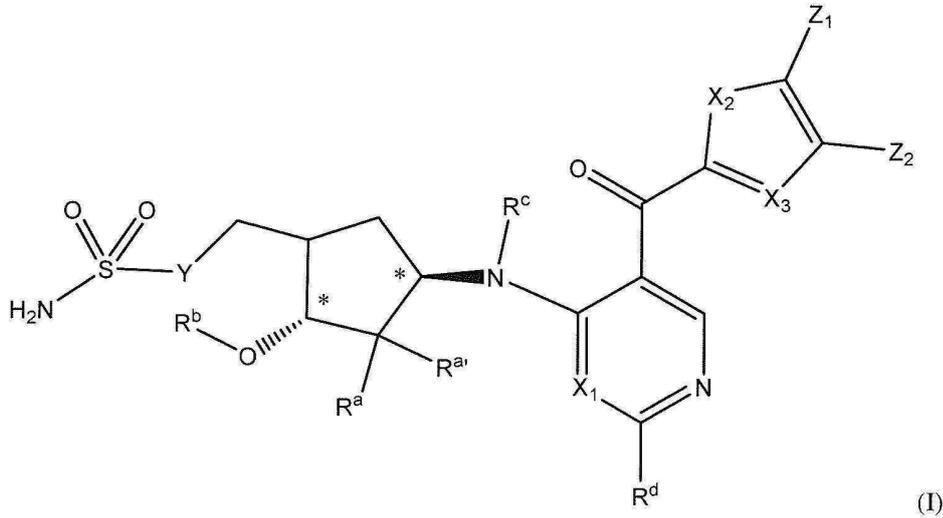
미국 02139 매사추세츠 케임브리지 브룩클린 스트리트 230 아파트먼트 1

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염:



식 중:

별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타내고;

Y은 -O-, -CH₂-, 또는 -N(H)-이고;

R^a는 수소, 플루오로, -NH₂, 또는 하이드록실이고;

R^{a'}는 수소 또는 플루오로이고, 단, R^a가 -NH₂ 또는 하이드록실일 때, R^{a'}는 수소이고;

R^b는 수소 또는 -C(O)-R^{bx}이고,

R^{bx}은 C₁₋₄ 알킬, -CH(R^{by})-NH₂, 피롤리디닐, 또는 -L_b-OPO₃H₂이고,

R^{by}은 C₁₋₄ 알킬이고, 이 알킬은 하이드록실, 페닐, 페놀릴, 이미다졸릴, 카복실, 아미노, 구아니디노, -SCH₃, -C(O)NH₂, 또는 인돌릴로 임의로 치환되고,

L_b는 C₁₋₄ 알킬렌, -(CH₂)_{n1}-페닐렌-(CH₂)_{n2}- (식 중, n1은 0 또는 1이고, n2는 1 또는 2임)로부터 선택된 2가 링커이고;

R^c는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

R^d는 수소, 할로젠, -CF₃, 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

X₁은 C(H), C(F), 또는 N이고;

X₂는 S 또는 O이고;

X₃은 C(R^{x3}) 또는 N이고;

R^{x3} 는 수소, 메틸, 또는 할로젠이고;

Z_1 는 수소, 할로젠, 시아노, R^{z3} , $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$, 또는 $-S(O)_2-R^{z3}$ 이고;

R^{z3} 은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5- 내지 7-원 지환족, 임의로 치환된 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고;

여기서 Z_1 는, Z_2 가 수소 또는 메틸이면, 수소, 할로젠, 메틸, 또는 시아노가 아니고; 그리고

(a) Z_2 는 임의로 치환된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 5- 내지 7-원 지환족(이것은,

(i) 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 6-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 바이사이클릭 그룹을 형성하거나; 또는

(ii) 임의로 치환된 9-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 10-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 트리사이클릭 그룹을 형성함)을 갖는 고리계이고;

또는

(b) Z_2 는 $L-R^e$ 이고, 여기서 L은 $-L_1-$, $-V_1-L_2-$, 또는 $-L_1-V_1-L_2-$ 이고;

L_1 는 C_{1-3} 알킬렌 사슬이고, 여기서 1 또는 2개의 포화된 탄소 원자는 (R^f)($R^{f'}$)에 의해 임의로 치환되고, 여기서 임의로 1 또는 2의 불포화도가 있고;

각 R^f 는 독립적으로 수소; 하이드록실; $-N(R^h)(R^{h'})$; 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족; 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환된 $-O-C_{1-4}$ 지방족이거나; 또는, 이들이 부착된 $R^{f'}$ 및 상기 탄소 원자와 함께, $C=CH_2$, 또는 3- 내지 6-원 카보사이클 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클 (이것은 N (이것은 양성자화되거나 C_{1-4} 알킬화될 수 있음), O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자를 포함함)을 형성하고, 상기 헤테로원자는 임의로 헤테로사이클의 4차 탄소에 바로 인접하여 위치하고;

각 $R^{f'}$ 는 독립적으로 수소; 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족; 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환된 $-O-C_{1-4}$ 지방족이거나; 또는, 이들이 부착된 R^f 및 상기 탄소 원자와 함께, $C=CH_2$, 또는 3- 내지 6-원 카보사이클 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클 (이것은 N (이것은 양성자화되거나 C_{1-4} 알킬화될 수 있음), O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자를 포함함)을 형성하고, 상기 헤테로원자는 임의로 헤테로사이클의 4차 탄소에 바로 인접하여 위치하고; 여기서 R^f 가 하이드록실이면, $R^{f'}$ 는 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환된 $-O-C_{1-4}$ 지방족이 아니고;

R^h 및 $R^{h'}$ 각각은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

V_1 은 $-S-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ 또는 $-N(R^g)-$ 이고;

L_2 는 C_{0-2} 알킬렌 사슬이고, 여기서 하나의 포화된 탄소 원자는 (R^f)($R^{f'}$)에 의해 임의로 치환되고;

R^g 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고; 그리고

(i) R^e 는 수소, 하이드록실, 할로젠, $-CF_3$, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고,

단, R^e 는, R^f 및 $R^{f'}$ 가 존재하고 고리를 형성하면 수소가 아니고;

또는 (ii) R⁶는 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 임의로 치환된 3- 내지 7-원 지환족, 또는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 (이것은 제2 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 임의로 치환된 3- 내지 7-원 지환족, 또는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴에 임의로 융합됨)로부터 선택된 고리이고;

또는

(c) Z₂는 수소이고;

용어 "임의로 치환된"의 각 기재에서, 하나 이상의 임의의 치환기는 -할로, -NO₂, -CN, -R⁺, -C(R⁺)=C(R⁺)₂, -C≡C-R⁺, -OR⁺, -SR⁰, -S(O)R⁰, -SO₂R⁰, -SO₃R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -N(R⁺)₂, -NR⁺C(O)R⁺, -NR⁺C(S)R⁺, -NR⁺C(O)N(R⁺)₂, -NR⁺C(S)N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-R⁰, -NR⁺CO₂R⁺, -NR⁺SO₂R⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺)₂, -O-C(O)R⁺, -OCO₂R⁺, -OC(O)N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -C(S)R⁰, -CO₂R⁺, -C(O)-C(O)R⁺, -C(O)N(R⁺)₂, -C(S)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)-OR⁺, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R⁺, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR⁺, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-N(R⁺)-OR⁺, -C(R⁰)=N-OR⁺, -P(O)(R⁺)₂, -P(O)(OR⁺)₂, -O-P(O)-OR⁺, 및 -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂로부터 독립적으로 선택되며;

여기서 R⁺는, 독립적으로, 수소 또는 C₁-C₆ 지방족, C₃-C₆ 아릴, C₃-C₆ 헤테로아릴, C₃-C₆ 지환족, 또는 C₃-C₆ 헤테로사이클릴 그룹이거나, 또는 2개의 독립적인 경우의 R⁺는 그것의 개재 원자(들)과 함께 합쳐져서 5-7-원 아릴, 헤테로아릴, 지환족, 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

각 R⁰는 C₁-C₆ 지방족, C₃-C₆ 아릴, C₃-C₆ 헤테로아릴, C₃-C₆ 지환족, 또는 C₃-C₆ 헤테로사이클릴 그룹이고;

추가로 =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R⁰ =N-NHSO₂R⁰ 또는 =N-R*이고; 여기서 R⁰는 상기에서 정의되어 있고, 그리고 각 R*은 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

비-방향족 헤테로사이클릭 고리의 질소에 대한 임의의 치환기는 또한 -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -C(O)OR⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -S(O)₂R⁺, -S(O)₂N(R⁺)₂, -C(S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂, 또는 -N(R⁺)S(O)₂R⁺를 포함하고, 여기서 각 R⁺은 상기에서 정의되어 있다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 식 중:

(a) Z₂는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 7-원 지환족 (이것은

(i) 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 바이사이클릭 그룹을 형성하고; 또는

(ii) 9-원 헤테로아릴 또는 10-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 트리사이클릭 그룹을 형성함)을 갖는 고리계이고;

여기서 상기 고리계는 할로젠, 하이드록실, 시아노, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 플루오로지방족, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 플루오로알콕시, -S-C₁₋₄ 지방족, -S-C₁₋₄ 플루오로지방족, -N(R^{z7})₂, -C(O)R^{z8}, -S(O)R^{z8}, -S(O)₂R^{z8}, -C(O)₂R^{z7}, -C(O)N(R^{z7})₂, -S(O)₂N(R^{z7})₂, -OC(O)N(R^{z7})₂, -N(R^{z7})C(O)R^{z8}, -N(R^{z7})SO₂R^{z8}, -N(R^{z7})C(O)OR^{z8}, T₂-R^{z9}, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1-3개의 독립적인 경우에 의해 임의로 치환되고; 그리고 상기 고리계는 하나의 포화된 탄소에서 옥소, 스피로사이클릭 3- 내지 6-원 카보

사이클, 또는 스피로사이클릭 4- 내지 6-원 헤테로사이클로 임의로 치환되고;

각 경우의 R^{z7} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

각 경우의 R^{z8} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬이고;

T_2 는 C_{1-2} 알킬렌 사슬이고;

R^{z9} 는 시아노, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, 또는 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 이고;

또는

(b) Z_2 는 $L-R^e$ 이고,

(i) R^e 는 수소, 하이드록실, 할로젠, $-CF_3$, 또는 C_{1-4} 지방족 (이것은 1개 이상의 하이드록실, 할로젠, 또는 C_{1-4} 지방족으로 임의로 치환됨)이고,

단, R^e 는, R^f 및 $R^{f'}$ 가 존재하고 고리를 형성하면 수소가 아니고;

또는 (ii) R^e 는 6-원 아릴, 5-내지 6-원 헤테로아릴, 3- 내지 7-원 지환족, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 (이것은 제2 6-원 아릴, 5-내지 6-원 헤테로아릴, 3- 내지 7-원 지환족, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴에 임의로 융합되고, R^e 는 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $S-C_{1-4}$ 지방족, $S-C_{1-4}$ 플루오로지방족, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1-3개의 독립적인 경우에 의해 임의로 치환되고; 그리고 하나의 포화된 탄소에서 옥소, 스피로사이클릭 3- 내지 6-원 카보사이클, 또는 스피로사이클릭 4- 내지 6-원 헤테로사이클로 임의로 치환됨)으로부터 선택된 고리이고;

각 경우의 R^{z7} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

각 경우의 R^{z8} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬이고;

T_2 는 C_1-C_2 알킬렌 사슬이고; 그리고

R^{z9} 는 시아노, $-NO_2$, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, 또는 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 인, 화합물.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, L은 $-C(R^f)(R^{f'})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-C(=CH_2)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-C\equiv C-$, $-C(R^f)(R^{f'})-O-$, $-C(R^f)(R^{f'})-S-$, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-CH_2-$, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-$, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-CH_2-$, 또는 $-C(O)-C(R^f)(R^{f'})-$ 인, 화합물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 식 중:

Z_3 는 수소, 할로젠, 시아노, R^{z3} , $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$, 또는 $-S(O)_2-R^{z3}$ 이고;

R^{z3} 은 페닐, 5- 내지 7-원 지환족, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이들 중 어떤 것은 1종

이상의 독립적으로 선택된 R^{z4} 로 치환될 수 있고;

R^{z4} 은 하이드록실, 할로젠, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z5})_2$, $-C(O)R^{z6}$, $-C(O)_2R^{z5}$, 5- 또는 6-원 지환족 또는 헤테로사이클릴, 또는 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로젠으로 임의로 치환된 페닐이고;

각 경우의 R^{z5} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고; 그리고

각 경우의 R^{z6} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬인, 화합물.

청구항 5

청구항 4에 있어서, Z_1 는 수소; 할로젠; 시아노; 1종 이상의 독립적으로 선택된 할로젠으로 임의로 치환된 페닐; 5- 내지 7-원 지환족 또는 헤테로사이클릴 (이것은 6-원 아릴에 임의로 융합됨)이고, 여기서 상기 6-원 아릴에 임의로 융합된 5- 내지 7-원 지환족 또는 헤테로사이클릴은 할로젠; C_{1-4} 플루오로지방족; 또는 C_{1-4} 지방족 그룹(이 그룹은 1개 이상의 하이드록실, C_{1-4} 알콕시, 하나 초과 독립적으로 선택된 할로젠으로 임의로 치환된 페닐, 5- 또는 6-원 지환족, 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴, 또는 $-N(R^{z5})_2$ 로 임의로 치환됨)으로부터 독립적으로 선택된 1종 이상으로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 6

청구항 2에 있어서, 식 중:

Z_2 는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 7-원 지환족 (이 지환족은,

- (i) 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 바이사이클릭 그룹을 형성하고; 또는
- (ii) 9-원 헤테로아릴 또는 10-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 트리사이클릭 그룹을 형성함을 갖는 고리계이며;

여기서 상기 고리계는 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $S-C_{1-4}$ 지방족, $S-C_{1-4}$ 플루오로지방족, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지환족 또는 헤테로사이클릴 중 1-3개의 독립적인 경우에 의해 임의로 치환되고; 그리고 상기 고리계는 하나의 포화된 탄소에서 옥소, 스피로사이클릭 3- 내지 6-원 카보사이클, 또는 스피로사이클릭 4- 내지 6-원 헤테로사이클로 임의로 치환되고;

각 경우의 R^{z7} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

각 경우의 R^{z8} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬이고;

T_2 는 C_{1-2} 알킬렌 사슬이고; 그리고

R^{z9} 는 시아노, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, 또는 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 인, 화합물.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 식 중:

Z_2 는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 7-원 지환족이고, 이것은 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합되어 바이사이클릭 그룹을 형성하고, 여기서 상기

고리계는 청구항 6에서 정의된 바와 같이 임의로 치환되는, 화합물.

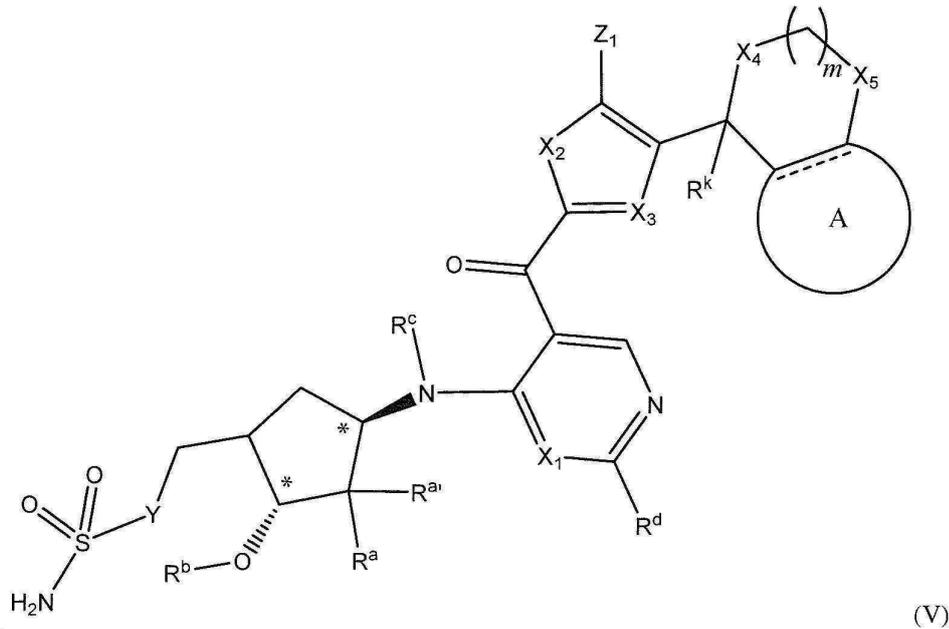
청구항 8

청구항 7에 있어서, 식 중:

Z₂는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합되어 바이사이클릭 그룹을 형성하는 6-원 헤테로사이클릴 (이 헤테로사이클릴은 1 N 또는 0 원자를 함유함)이고, 여기서 상기 고리계는 청구항 7에서 정의된 바와 같이 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 9

청구항 6에 있어서, 식 (V)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염인 화합물:



식 중:

m은 0, 1, 또는 2이고;

X₄는 S, O, 또는 N(Rⁿ⁴)이고;

X₅는 O, C(O), 또는 C(R^{x5})(R^{x5'})이고, 여기서 X₅는, X₄가 N(Rⁿ⁴) 또는 S이면 O가 아니고;

Rⁿ⁴는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

R^{x5}는 수소, 플루오로, 하이드록실, 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

R^{x5'}는 수소, 플루오로, 또는 C₁₋₄ 알킬이고, 여기서 R^{x5'}는, R^{x5}가 하이드록실이면 플루오로가 아니고;

또는 R^{x5} 및 R^{x5'}는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 합쳐져서, 스피로사이클릭 3- 내지 6-원 카보사이클, 또는 단 하나의 헤테로원자를 포함하는 스피로사이클릭 내지 4- 내지 6-원 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로원자는 O, N, 또는 S로부터 선택되고;

점선은 단일 또는 이중 결합을 나타내고;

고리 A는 융합된 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이는 할로젠, 하이드록실, 시아노, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 플루오로지방족, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 플루오로알콕시, -S-C₁₋₄ 지방족, -S-C₁₋₄ 플루오로지방족,

$-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1-3개의 독립적인 경우로 임의로 치환되고;

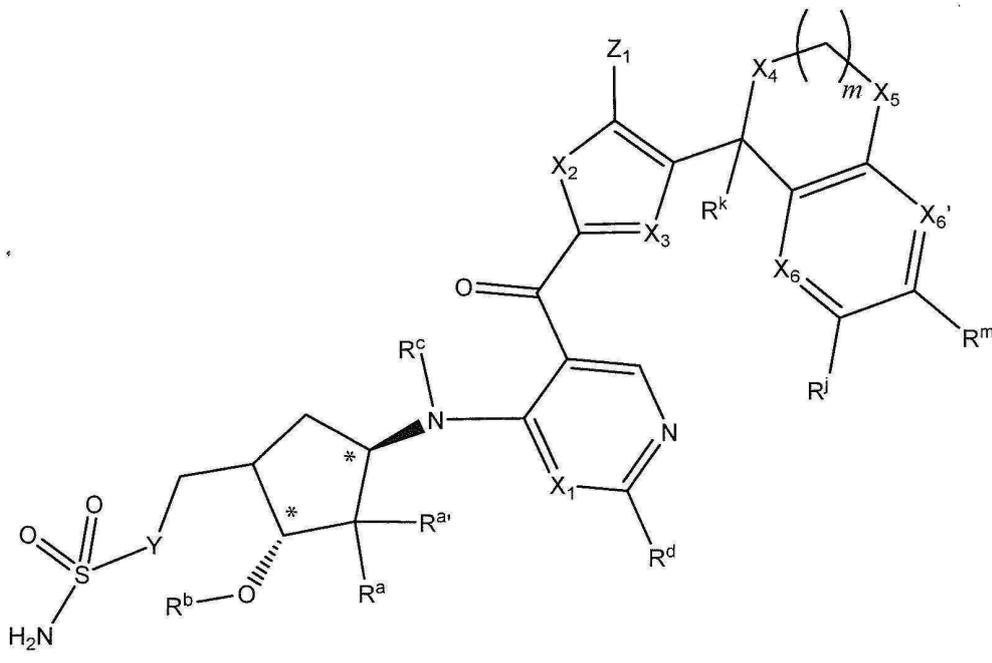
T_2 는 C_1-C_2 알킬렌 사슬이고;

R^{z9} 는 시아노, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, 또는 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 이고; 그리고

R^k 는 수소 또는 메틸이다.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 식 (VI)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염인 화합물:



(VI);

식 중:

m 은 1 또는 2이고;

X_6 는 N 또는 $C(R^{x6})$ 이고;

X_6' 는 N 또는 $C(R^{x6'})$ 이고; 그리고

각각의 R^x , $R^{x'}$, R^i 및 R^m 는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴이고;

여기서 R^{x6} , $R^{x6'}$, R^i 및 R^m 중 적어도 하나 수소이다.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 식 중:

m 은 1이고;

X_5 은 CH_2 이고;

R^{m4} 는 수소 또는 메틸이고; 그리고

각각의 R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j , 및 R^m 는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시아노, 사이클로프로필, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-C\equiv CH$ 이고;

여기서 R^{x6} , R^{x7} , R^j 및 R^m 중 적어도 하나는 수소인, 화합물.

청구항 12

청구항 10에 있어서, 식 중:

X_4 는 O 또는 N(H)이고;

X_6 는 N 또는 C(H)이고;

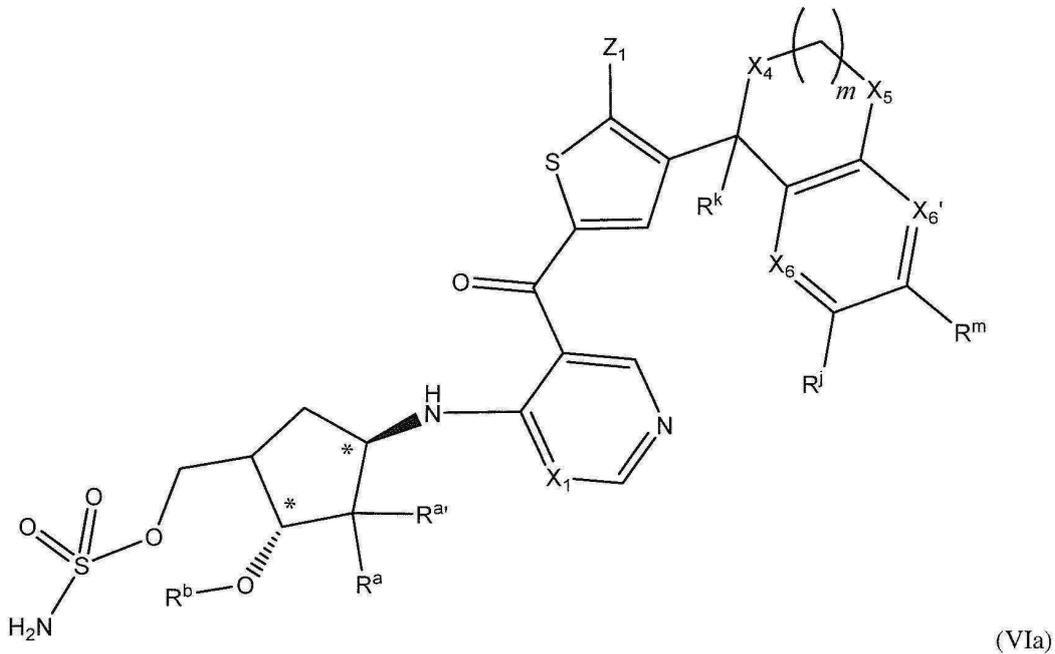
X_6' 은 C(H)이고;

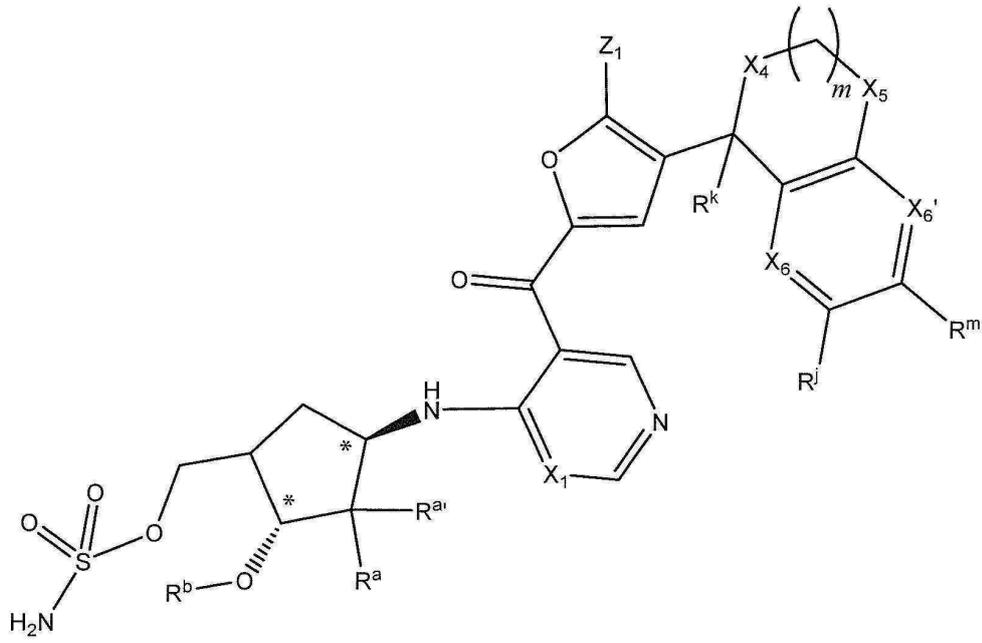
R^m 는 수소, 플루오로 또는 클로로이고; 그리고

R^j 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 사이클로프로필, $-C\equiv CH$ 또는 $-CF_3$ 인, 화합물.

청구항 13

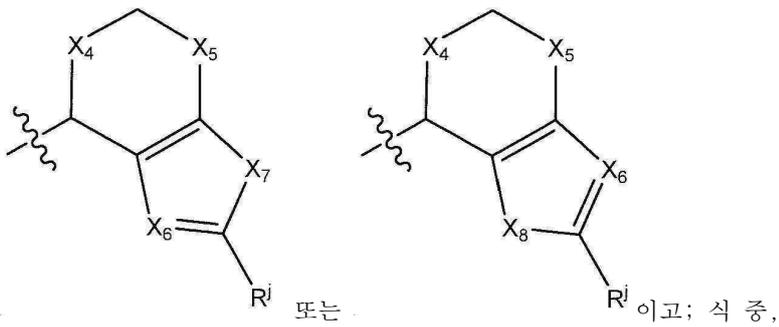
청구항 10에 있어서, 식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:





청구항 14

청구항 9에 있어서, Z_2 는,



X_4 는 O 또는 $N(R^{n4})$ 이고;

X_5 는 $C(R^{x5})(R^{x5'})$ 이고;

X_6 는 N 또는 $C(R^{x6})$ 이고;

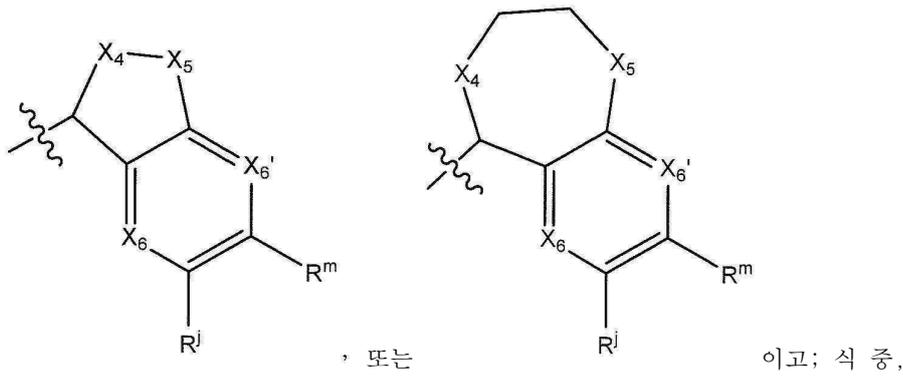
X_7 는 O 또는 S이고;

X_8 는 S 또는 $N(H)$ 이고; 그리고

R^{x6} 및 R^j 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2N(R^{z7})_2$, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 15

청구항 9에 있어서, Z_2 는,



X_4 는 O 또는 $N(R^{n4})$ 이고;

X_5 은 $C(R^{x5})(R^{x5'})$ 이고;

X_6 는 N 또는 $C(R^{x6})$ 이고;

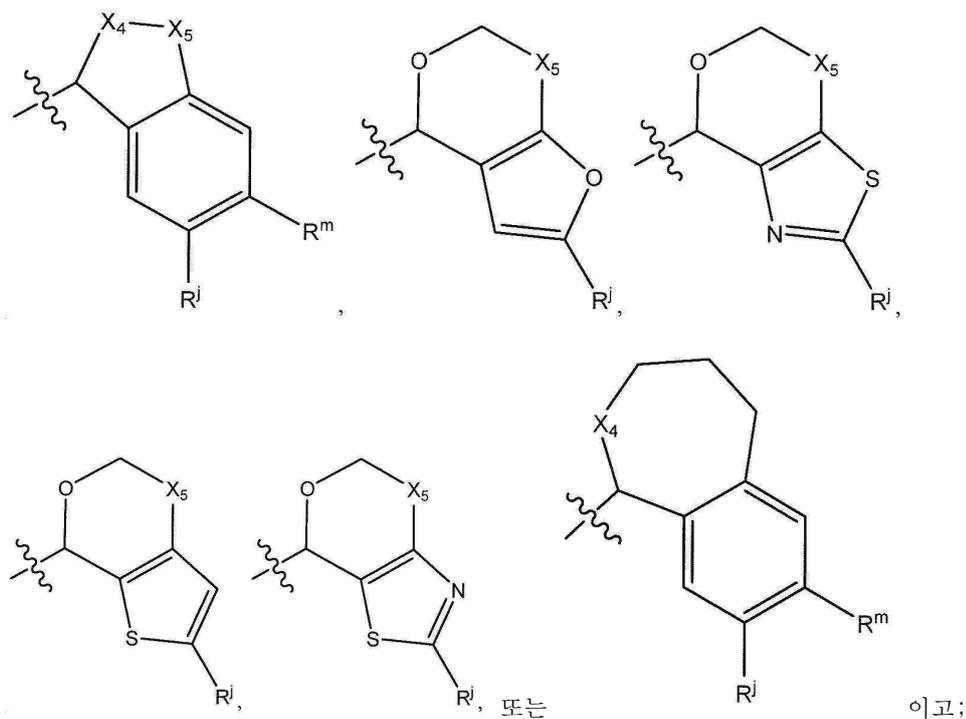
X_6' 는 N 또는 $C(R^{x6'})$ 이고; 그리고

각 R^{x6} , R^j , 및 R^m 는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2N(R^{z7})_2$, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴이고,

여기서 적어도 1종의 R^{x6} , R^j , 또는 R^m 는 수소인, 화합물.

청구항 16

청구항 9에 있어서, Z_2 는,



X_5 은 $C(R^{x5})(R^{x5'})$ 이고;

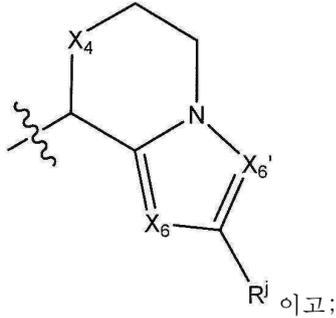
R^{x5} 및 $R^{x5'}$ 은 독립적으로 수소 또는 플루오로이거나; 또는, 그것들이 부착된 탄소와 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하고;

R^j 는 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시아노, 사이클로프로필, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-C\equiv CH$ 이고; 그리고

R^m 는 수소, 플루오로, 또는 클로로인, 화합물.

청구항 17

청구항 9에 있어서, Z_2 는,



X_4 는 O 또는 $N(R^{n4})$ 이고;

X_6 는 N 또는 $C(R^{x6})$ 이고;

X_6' 는 N 또는 $C(R^{x6'})$ 이고;

R^{n4} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고; 그리고

각각의 R^{x6} 및 R^j 는 독립적으로 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 18

청구항 1에 있어서, Z_2 는 $L-R^e$ 인, 화합물.

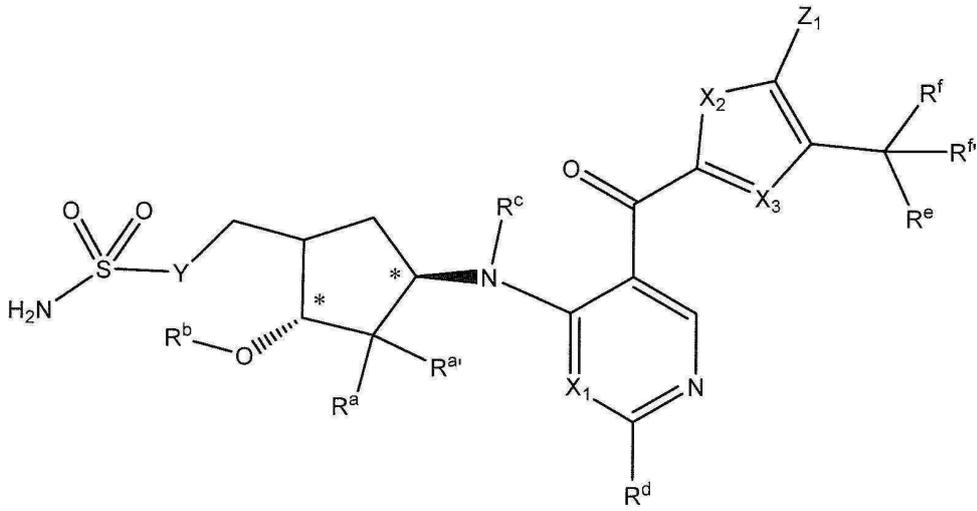
청구항 19

청구항 18에 있어서, 식 중:

L 은 $-C(R^f)(R^{f'})-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-O-$, $-C(R^f)(R^{f'})-S-$, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-$ 또는 $-C(R^f)(R^{f'})-C\equiv C-$ 인, 화합물.

청구항 20

청구항 18에 있어서, 식 (VIII)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:



청구항 21

청구항 18에 있어서, 식 중:

R^e 는 3- 내지 7-원 지환족 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴(이것은 제2 6-원 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 3- 내지 7-원 지환족, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴에 임의로 융합되고, 할로겐, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $S-C_{1-4}$ 지방족, $S-C_{1-4}$ 플루오로지방족, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1-3개의 독립적인 경우에 의해 임의로 치환되고; 그리고 하나의 포화된 탄소에서 옥소, 스피로사이클릭 3- 내지 6-원 카보사이클, 또는 스피로사이클릭 4- 내지 6-원 헤테로사이클로 임의로 치환됨)으로부터 선택된 고리이고;

각 경우의 R^{z7} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

각 경우의 R^{z8} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬이고;

T_2 는 C_1-C_2 알킬렌 사슬이고; 그리고

R^{z9} 는 시아노, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, 또는 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 인, 화합물.

청구항 22

청구항 18에 있어서, 식 중:

각 R^f 는 독립적으로 수소, 하이드록실, $N(R^h)(R^{h'})$, C_{1-4} 알콕시, 사이클로프로필, 또는 C_{1-4} 알킬(이것은 하이드록실 또는 $-OCH_3$ 로 임의로 치환됨)이고;

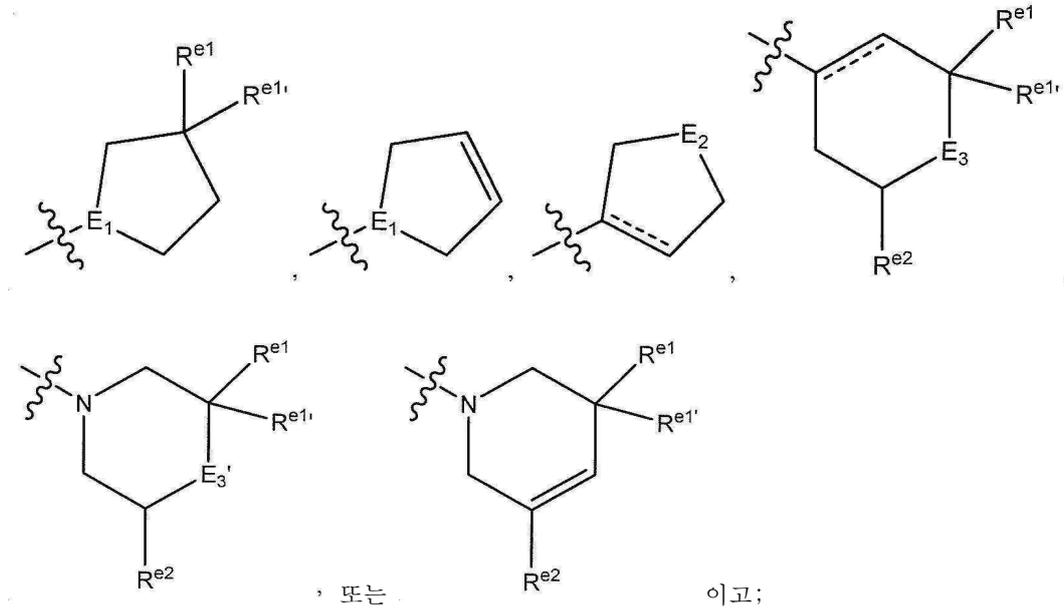
각 $R^{f'}$ 는 독립적으로 수소, 사이클로프로필, 또는 C_{1-4} 알킬(이것은 하이드록실 또는 $-OCH_3$ 로 임의로 치환됨)이고; 그리고

R^e 는 5- 내지 7-원 지환족 고리 또는 단 하나의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴이고, 여기서

상기 고리는 청구항 18 내지 21 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같이 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 23

청구항 18에 있어서, R^e는,



식 중,

점선은 단일 또는 이중 결합을 나타내고;

E₁는 N 또는 C(H)이고;

E₂는 O, S, 또는 CH₂이고;

E₃는 O, S, N(R^{e3}), 또는 C(H)(R^{e3})이고;

E₃'는 O, N(R^{e3}) 또는 C(H)(R^{e3})이고;

R^{e1} 및 R^{e1}' 각각은 독립적으로 수소 또는 플루오로이고;

R^{e2}는 수소 또는 메틸이고; 그리고

R^{e3}는 수소 또는 메틸인, 화합물.

청구항 24

청구항 20에 있어서, 식 중:

R^f 및 R^f' 각각은 독립적으로 수소, C₁₋₄ 알킬, 또는 사이클로프로필이거나; 또는 함께 합쳐져서 =CH₂를 형성하고; 그리고

R^e는 6-원 아릴 또는 5-내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택된 고리이고, 이는 제2 6-원 아릴, 5-내지 6-원 헤테로아릴, 3- 내지 7-원 지환족, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴에 임의로 융합되고, 할로젠, 하이드록실, 시아노, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 플루오로지방족, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 플루오로알콕시, -N(R^{z7})₂, -C(O)₂R^{z7}, -C(O)N(R^{z7})₂, -S(O)₂N(R^{z7})₂, -CH₂-OR^{z7}, -CH₂NR^{z7} 또는 3- 내지 6-원 지환족 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1 내지 3개의 독립적인 경우로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 25

청구항 20에 있어서, 식 중:

R^f 는 수소, 하이드록실, $N(R^h)(R^{h'})$, $-OCH_3$, 사이클로프로필, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이 지방족은 하이드록실 또는 $-OCH_3$ 로 임의로 치환되고;

$R^{f'}$ 는 수소, 사이클로프로필, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이 지방족은 하이드록실 또는 $-OCH_3$ 로 임의로 치환되고;

또는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, R^f 및 $R^{f'}$ 는 4- 내지 6-원 헤테로사이클 (이것은 N (이것은 양성자화되거나 C_{1-4} 알킬화될 수 있음), O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자를 포함함)을 형성하고, 상기 헤테로원자는 임의로 헤테로사이클의 4차 탄소에 바로 인접하여 위치하고;

여기서 R^f 및 $R^{f'}$ 중 적어도 하나는 적어도 1종의 헤테로원자를 포함하고; 그리고

R^e 는 6-원 아릴 또는 5-내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택된 고리이고, 이는 제2 6-원 아릴, 5-내지 6-원 헤테로아릴, 3- 내지 7-원 지환족, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴에 임의로 융합되고, 하나 이상의 할로젠, C_{1-4} 지방족(이것은 할로젠 중 1 내지 3개의 독립적인 경우로 임의로 치환됨), 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로 임의로 치환되는, 화합물.

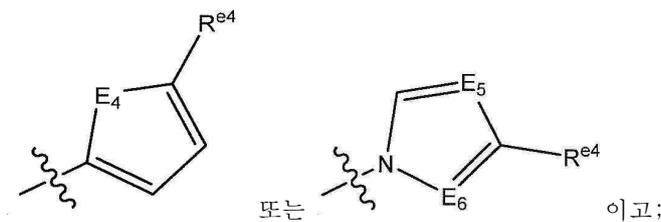
청구항 26

청구항 18에 있어서, 식 중:

R^e 는 6-원 아릴 또는 5-내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택된 고리이고, 이는 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 메틸, 에틸, 시아노, 사이클로프로필, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-C\equiv CH$ 중 1 내지 3개의 독립적인 경우로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 27

청구항 18에 있어서, R^e 은,



E_4 는 S 또는 O이고;

E_5 는 N 또는 $C(R^{e5})$ 이고;

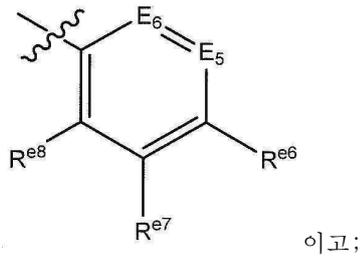
E_6 는 N 또는 C(H)이고;

R^{e4} 는 수소, 메틸, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 시아노, 또는 $-CF_3$ 이고; 그리고

R^{e5} 는 수소 또는 할로젠인, 화합물.

청구항 28

청구항 18에 있어서, R^e은,



E₅는 N 또는 C(R^{e5})이고;

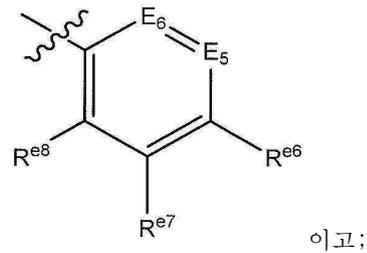
E₆는 N 또는 C(H)이고;

각각의 R^{e5}, R^{e6}, R^{e7}, 및 R^{e8}는 독립적으로 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 이소프로필, -OCH₃, -CF₃, 또는 -C≡CH이고;

그리고 R^{e5}, R^{e6}, R^{e7}, 및 R^{e8} 중 적어도 2개는 수소인, 화합물.

청구항 29

청구항 18에 있어서, R^e은,



E₅는 N 또는 C(R^{e5})이고;

E₆는 N 또는 C(H)이고;

R^{e5}는 수소, 할로젠, 메틸, -OCH₃, -CF₃, 또는 -C≡CH이고;

R^{e6}는 수소, 플루오로, 또는 클로로이고;

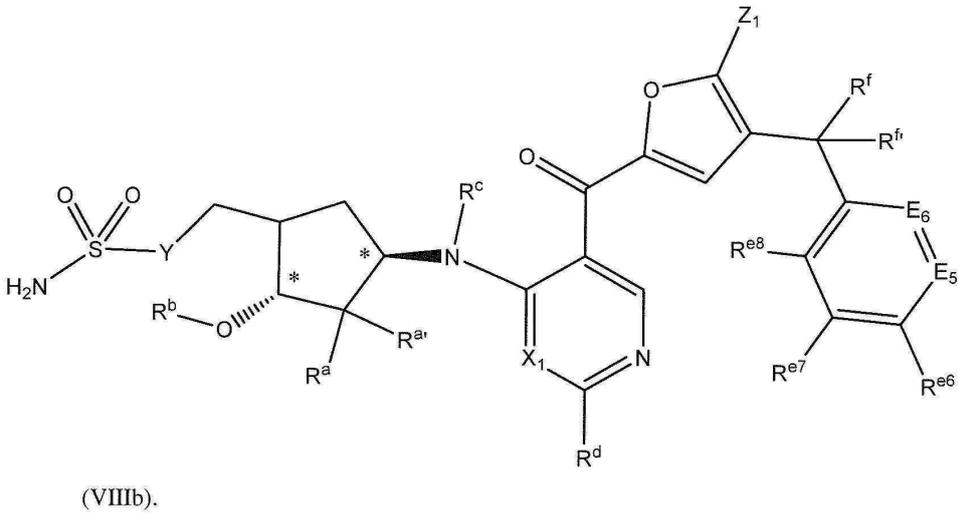
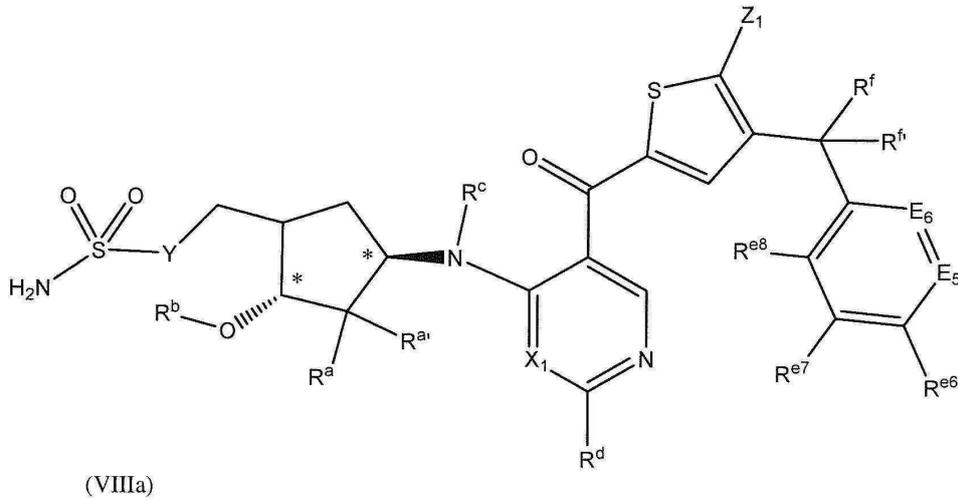
R^{e7}는 수소, 플루오로, 또는 클로로이고; 그리고

R^{e8}는 수소, 할로젠, 메틸, -OCH₃, 또는 시아노이고;

여기서 R^{e6}, R^{e7}, 및 R^{e8} 중 적어도 하나는 수소인, 화합물.

청구항 30

청구항 28에 있어서, 식 (VIIIa) 또는 (VIIIb)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:



청구항 31

청구항 18에 있어서, 여기서 R^c는 수소, 하이드록실, 할로젠, -CF₃, 또는 C₁₋₄ 알킬이고, 이 알킬은 1개 이상의 하이드록실, 할로젠, 또는 C₁₋₄ 알킬로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 32

청구항 1에 있어서, 식 중:

Z₁는 수소, 할로젠, 시아노, 또는 C₁₋₄ 지방족이고, 이 지방족은 1개 이상의 하이드록실, C₁₋₄ 알콕시, -N(R²⁵)₂, 또는 하나 초과 독립적으로 선택된 할로젠으로 임의로 치환된 페닐로 임의로 치환되고; 그리고 각 경우의 R²⁵는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 알킬인, 화합물.

청구항 33

청구항 1에 있어서, Z₁는 수소, 클로로, 또는 메틸인, 화합물.

청구항 34

청구항 5에 있어서, Z_2 는 수소인, 화합물.

청구항 35

청구항 1에 있어서, R^b 는 수소인, 화합물.

청구항 36

청구항 1에 있어서, R^b 는 $-C(O)-R^{bx}$ 이고,

R^{bx} 은 C_{1-4} 알킬, $-CH(R^{by})-NH_2$, 피롤리디닐, 또는 $-L_b-OPO_3H_2$ 이고,

R^{by} 은 C_{1-4} 알킬이고, 이 알킬은 하이드록실, 페닐, 페놀릴, 이미다졸릴, 카복실, 아미노, 구아니디노, $-SCH_3$, $-C(O)NH_2$, 또는 인돌릴로 임의로 치환되고,

L_b 는 C_{1-4} 알킬렌, $-(CH_2)_{n1}$ -페닐렌- $(CH_2)_{n2}$ -(식 중, $n1$ 은 0 또는 1이고, $n2$ 는 1 또는 2임)로부터 선택된 2가 링 커인, 화합물.

청구항 37

청구항 1에 있어서, 하기 중 적어도 하나가 참인, 화합물:

Y 은 $-O-$ 이고;

R^a 는 수소이고;

R^a' 는 수소이고;

R^c 는 수소이고;

X_1 는 N이고;

R^d 는 수소이거나; 또는

X_3 은 C(H)이다.

청구항 38

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기인 화합물:

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-{{4-[(1S)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-{{4-[(1R)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{5-클로로-4-[(S)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{5-클로로-4-[(R)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(1R)-1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(1S)-1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-(메톡시메틸)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-(메톡시메틸)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{4-[(1S)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{4-[(1R)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{4-[(R)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{4-[(S)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-

4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-

4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-(하이드록시메틸)-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-(하이드록시메틸)-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-

4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-

4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(R)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(R)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(S)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(R)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(S)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(R)-(5-브로모-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(S)-(5-브로모-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(2S)-2-(3-클로로페닐)테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(2R)-2-(3-클로로페닐)테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(S)-(5-클로로-2-퓨릴)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(R)-(5-클로로-2-퓨릴)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-

4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-

4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-아미노(6-클로로피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-아미노(6-클로로피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-(3-브로모벤질)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2,3-

디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-아미노-1-(3-브로모페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-아미노-1-(3-브로모페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-클로로페닐)설피닐]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-3-클로로페닐]설피닐}-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-6-클로로피리딘-2-일}(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-

4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-6-클로로피리딘-2-일}(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-

4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-푸로일}피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-푸로일}피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-{{4-[(2S)-2-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-{{4-[(2R)-2-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-{{4-[(2S)-2-페닐테트라하이드로푸란-2-일]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-{{4-[(2R)-2-페닐테트라하이드로푸란-2-일]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(3-클로로벤질)-5-메틸-2-푸로일}피리미딘-4-일]아미노}-2-

하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-[4-(3-브로모벤질)-5-메틸-2-푸로일]피리미딘-4-일}아미노}-2-

하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-(3-클로로벤질)-5-(하이드록시메틸)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-

일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노]-

2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노]-

2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-{{4-[(4-아이오도-1H-피라졸-1-일)메틸]-5-메틸-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(2S)-2-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-

일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(2R)-2-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-

일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(4-브로모-1H-피라졸-1-일)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-

일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{5-클로로-4-[(R)-(3-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{5-클로로-4-[(S)-(3-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(3-클로로벤질)-5-[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(3-클로로벤질)-5-[(2R)-테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(3-클로로벤질)-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(3-클로로벤질)-5-(메톡시메틸)-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[5-메틸-4-(3-메틸벤질)-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(R)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(S)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(R)-(5-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(S)-(5-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1,3-디하이드록시프로필]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1,3-디하이드록시프로필]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(S)-(3-클로로페닐)(사이클로프로필)하이드록시메틸]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(R)-(3-클로로페닐)(사이클로프로필)하이드록시메틸]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 {(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-(3-클로로벤질)-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-
 하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 {(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-(3-브로모벤질)-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-
 하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-
 하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(1S)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시메틸]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[(1R)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[(4-클로로-1H-피라졸-1-일)메틸]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-클로로-4-[(R)-하이드록시(페닐)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-클로로-4-[(S)-하이드록시(페닐)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-[4-(3-메틸벤질)-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-[4-[(1S)-1-하이드록시-1-페닐에틸]-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-[4-[(1R)-1-하이드록시-1-페닐에틸]-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-(3-브로모벤질)-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-[4-(3-메틸벤질)-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-(3-클로로-4-플루오로벤질)-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-(3-아이오도벤질)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(R)-(5-클로로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(S)-(5-클로로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-[[4-(3-브로모벤질)-5-메틸-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노]-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3R,4R)-3-플루오로-2-하이드록시-4-[[5-[[5-메틸-4-(3-메틸벤질)-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[5-클로로-2-퓨릴]메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(2R)-2-(3-클로로페닐)옥세탄-2-일]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(2S)-2-(3-클로로페닐)옥세탄-2-일]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[5-메틸-4-[(R)-페닐설피닐]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[5-메틸-4-[(S)-페닐설피닐]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-[(5-메틸-4-{{R}}-3-(트리플루오로메틸)페닐]설피닐}-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-[(5-메틸-4-{{S}}-3-(트리플루오로메틸)페닐]설피닐}-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{{(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(3-에티닐벤질)-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[6-클로로피리딘-2-일]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-(3-클로로벤질)-2-푸로일]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-{{R}}-3-브로모페닐}(메톡시)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-{{S}}-3-브로모페닐}(메톡시)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[[4-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-[[4-(3-클로로벤질)-5-메틸-2-푸로일]피리미딘-4-일}아미노]-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{{(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-[[4-(3-브로모벤질)-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(3-클로로벤질)-5-[(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[5-메틸-4-[[4-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(3-클로로벤질)-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[[2-메톡시페녹시]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-(3-메틸설파닐)벤질]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-(3-브로모벤질)-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[6-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(R)-하이드록시(2-메톡시페닐)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(S)-하이드록시(2-메톡시페닐)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(S)-(2-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-
 티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(R)-(2-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-
 티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-(5-벤질-2-푸로일)피리미딘-4-일]아미노]-2,3-
 디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-벤질-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-
 하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(3-클로로벤질)-5-플루오로-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-
 하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-
 일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-
 일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-(페녹시메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-
 일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일메틸)-2-
 티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-(3-클로로벤질)-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노]-2-
 하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)설피닐]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)설피닐]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-벤질-5-클로로-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-(3-플루오로벤질)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[(2-브로모페녹시)메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3R,4R)-3-플루오로-2-하이드록시-4-[[5-[(4-(3-아이오도벤질)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[1-(3-클로로페닐)비닐]-5-메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-[(4-(3-브로모벤질)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(S)-(5-클로로-2-티에닐)(하이드록시)메틸]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(R)-(5-클로로-2-티에닐)(하이드록시)메틸]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 {(1R,2S,4R)-4-[[4-(3,4-디클로로벤질)-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-
 하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((4-[(3-메틸-1H-인돌-1-일)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-
 일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((4-[(1R)-1-페닐에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-
 일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((4-[(1S)-1-페닐에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-
 일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 {(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-(3-클로로벤질)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-
 하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((4-(2-페닐에틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-
 일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-[(5-메틸-4-(1H-피라졸-1-일메틸)-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-[(4-(3-클로로벤질)-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-[(4-(3-에틸벤질)-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-[(4-(3-브로모벤질)-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-[(4-(3-(디플루오로메톡시)벤질)-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-[(4-(1H-인돌-1-일메틸)-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[(5-벤질-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-[(4-[(2S)-2-(사이클로헥스-1-엔-1-일)테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-[(4-[(2R)-2-(사이클로헥스-1-엔-1-일)테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-[(4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-

하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-브로모-4-(3-클로로벤질)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-

하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[[5-(트리플루오로메틸)-2-퓨릴]메틸]-2-

티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[3-클로로페녹시]메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-

하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[5-메틸-4-[(2S)-2-페닐테트라하이드로푸란-2-일]-2-

티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[5-메틸-4-[(2R)-2-페닐테트라하이드로푸란-2-일]-2-

티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(R)-[3-(트리플루오로메틸)페닐]설피닐]-2-

티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(S)-[3-(트리플루오로메틸)페닐]설피닐]-2-

티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-(3-메톡시벤질)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-

일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[2-시아노페녹시]메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-

하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[6-클로로-1H-인돌-1-일]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[[6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일]메틸]-5-메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-(5-벤질-2-푸로일)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[6-시아노-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일]메틸]-5-메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[2-클로로페녹시]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[[4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[[2-메틸페녹시]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[[6-메틸-1H-인돌-1-일]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-디하이드록시-4-[[5-(5-페닐-2-푸로일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[1R]-1-(3-클로로페닐)에틸]-5-메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)에틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(1R)-1-하이드록시-2-페닐에틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(1S)-1-하이드록시-2-페닐에틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[5-메틸-4-(페닐설파닐)-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[3-클로로페닐](메틸)아미노]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4,5-디벤질-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일메틸)-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(1S)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(1R)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[[5-[[3-클로로벤질]-4-(하이드록시메틸)-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[(3-클로로페닐)설파닐]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-

하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4,5-디벤질-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-

하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[(5-메틸-4-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]설파닐]-2-

티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[2-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-

하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[[2-클로로페닐]설파닐]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-

하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[(4-브로모-2-시아노-1H-피롤-1-일)메틸]-5-메틸-2-

티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-클로로-4-[(R)-(2,5-디클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-

티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-클로로-4-[(S)-(2,5-디클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-

티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-클로로-4-[(1R)-3-사이클로프로필-1-하이드록시프로프-2-인-1-일]-2-

티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-클로로-4-[(1S)-3-사이클로프로필-1-하이드록시프로프-2-인-1-일]-2-

티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-3-클로로페닐}(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-3-클로로페닐}(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2R)-2-(3-클로로페닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2S)-2-(3-클로로페닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-(2,3-디클로로벤질)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2-에톡시페녹시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-(4-클로로벤질)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-([5-[5-(2-클로로페닐)-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노)-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[[5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일]메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-{{4-[[3-메틸-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-{{4-[[2-아이오도페녹시]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-{{4-[[4-벤질-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[[4-클로로페녹시]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[[1-(3-브로모페닐)비닐]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[[2-클로로벤질]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[[2S]-2-사이클로헥실테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[[2R]-2-사이클로헥실테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[[3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(6,7-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-일메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[6-시아노-1H-인돌-1-일]메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[[3-메틸-1H-피롤-1-일]메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일메틸]-5-메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(S)-사이클로헥실(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(R)-하이드록시(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(S)-하이드록시(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[[3-클로로페닐]설파닐]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

- [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[(4-[(2-(트리플루오로메톡시)페녹시]메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[(4-[(페닐설파닐]메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-[2-(4-클로로페닐)에틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-(3-클로로벤질)-5-시아노-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-[(2,3-디클로로페녹시)메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-[(3-클로로페닐]설포닐)-5-메틸-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-[(2-에틸페녹시)메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[(4-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[(4-[(6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-(3-시아노벤질)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일메틸)-2-

티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

{{(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-

일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[[2-(트리플루오로메틸)페녹시]메틸]-2-

티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]설파닐]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-

4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

{{(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(5,6-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일메틸)-2-

티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[[2-(이소프로필페녹시)메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-

일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

{{(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(1H-벤즈이미다졸-1-일메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-

하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

{{(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(2,5-디하이드로푸란-3-일메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-

하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[3-시아노-1H-피롤-1-일]메틸]-5-메틸-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-

일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(1R)-1-하이드록시-2-메틸프로필]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-

일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1S)-1-하이드록시-2-메틸프로필]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[(1S)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[(1R)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(사이클로헥실메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-(페닐설폰닐)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[(2-이소프로폭시페녹시)메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-디하이드록시-4-[[5-[[5-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(3-클로로페닐)설폰닐]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(5-(3-클로로벤질)-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설��파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-[5-(하이드록시메틸)-2-푸로일]피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설��파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-[(5-클로로-4-(3-클로로벤조일)-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설��파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-(4-벤조일-2-푸로일)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설��파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-[(2S)-2-(3-클로로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-bi 티오펜-5'-일)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설��파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-bi 티오펜-5'-일)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설��파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-[(4-[(5-클로로피리딘-3-일)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설��파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-[(5-클로로-4-(하이드록시메틸)-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설��파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-[5-(메톡시메틸)-2-푸로일]피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설��파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-[(4-벤조일-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설��파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[4-(하이드록시메틸)-2-푸로일]피리미딘-4-일}아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-(메톡시메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-(메톡시메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-푸로일]피리미딘-4-일}아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-({3-[[디메틸아미노]메틸]-1H-인돌-1-일}메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[벤질아미노]메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[4-(메톡시메틸)-2-푸로일]피리미딘-4-일}아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[3,3-디플루오로피페리딘-1-일]메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[4-[[3R]-3-메틸피페리딘-1-일]메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일}아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-[[4-{{(3S)-3-메틸피페리딘-1-일}메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-[(1S)-1-하이드록시메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-[(1R)-1-하이드록시메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(2S)-2-(3-클로로페닐)-1-메틸피롤리딘-2-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-1-메틸피롤리딘-2-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-[[4-아세틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-(하이드록시메틸)-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-(1H-이미다졸-1-일)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-(3-클로로벤질)-3-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-(4-아세틸-2-푸로일)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸
 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[5-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-
 일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[2-클로로-5-(5-페닐-2-푸로일)피리미딘-4-일]아미노]-2,3-
 디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[[5-메틸-2-퓨릴]메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-
 일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(2S)-2-사이클로프로필테트라하이드로푸란-2-일]-2-
 티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(2R)-2-사이클로프로필테트라하이드로푸란-2-일]-2-
 티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[5-(페닐설폰닐)-2-푸로일]피리미딘-4-
 일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-
 일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[4-[[4-페닐피페라진-1-일]메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-
 일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-아세틸-5-클로로-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-
 하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[[4-브로모-1H-이미다졸-1-일]메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-에티닐-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-에티닐-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-[(8S)-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-8-일]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-[(8R)-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-8-일]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-
 티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-
 티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[5-메틸-4-[(1R)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-
 이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[[5-메틸-4-[(1S)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-
 이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-
 티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-
 티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(8R)-2-클로로-5,5-디플루오로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-
 8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸
 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(8S)-2-클로로-5,5-디플루오로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-
 일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸
 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-
 티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1R)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1S)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(8S)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(8R)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(1R)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(1S)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(1R)-7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(1S)-7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(7S)-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-7-일]-5-메틸-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(7R)-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-7-일]-5-메틸-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 {(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-
 푸로일}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 {(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-
 푸로일}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 {(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일}피리미딘-4-

일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일}피리미딘-4-

일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(1R)-6,7-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(1S)-6,7-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(4S)-6,7-디하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일]-5-메틸-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(4R)-6,7-디하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일]-5-메틸-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{5-클로로-4-[(8S)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{5-클로로-4-[(8R)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(1R)-7-사이클로프로필-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-((4-[(1S)-7-사이클로프로필-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-((4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-((4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-((5-클로로-4-[(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-((5-클로로-4-[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-((4-[(4R)-4H-1,3-벤조디옥신-4-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-((4-[(4S)-4H-1,3-벤조디옥신-4-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-((4-[(1'R)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-이소크로멘]-1'-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-((4-[(1'S)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-이소크로멘]-1'-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-((5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-((5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1R)-6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1S)-6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({5-메틸-4-[(4S)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[3,4-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({5-메틸-4-[(4R)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[3,4-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-((4-((1R)-7-클로로-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5-메틸-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-((4-((1S)-7-클로로-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5-메틸-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-((4-((1R)-7-클로로-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-((4-((1S)-7-클로로-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-((5-클로로-4-((1R)-6,7-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-((5-클로로-4-((1S)-6,7-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-((5-메틸-4-[(8S)-2-메틸-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-((5-메틸-4-[(8R)-2-메틸-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-((5-메틸-4-[(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-((5-메틸-4-[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-((4-((1R)-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(1S)-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-[(1R)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-[(1S)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2R,3S,4R)-2,3-디하이드록시-4-{{5-{{4-[(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2R,3S,4R)-2,3-디하이드록시-4-{{5-{{4-[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-
 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-{{5-메틸-4-[(8S)-3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-
 c][1,4]옥사진-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-{{5-메틸-4-[(8R)-3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-
 c][1,4]옥사진-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-{{5-메틸-4-[(8S)-2-(트리플루오로메틸)-5,8-디하이드로-6H-
 피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸
 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-{{5-메틸-4-[(8R)-2-(트리플루오로메틸)-5,8-디하이드로-6H-
 피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸
 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(4R)-2-클로로-6,7-디하이드로-4H-푸로[3,2-c]피란-4-일}}-5-메틸-2-티에닐}}카보닐}}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(4S)-2-클로로-6,7-디하이드로-4H-푸로[3,2-c]피란-4-일}}-5-메틸-2-티에닐}}카보닐}}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{{(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-{{(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일}}-2-푸로일}}피리미딘-4-일}}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{{(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-{{(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일}}-2-푸로일}}피리미딘-4-일}}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일}}-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}}카보닐}}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일}}-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}}카보닐}}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(1R)-5-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일}}-2-티에닐}}카보닐}}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(1S)-5-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일}}-2-티에닐}}카보닐}}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-{{(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일}}-2-티에닐}}카보닐}}피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-{{(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일}}-2-티에닐}}카보닐}}피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(1R)-7-클로로-8-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일}}-5-메틸-

2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-클로로-8-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-

2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1R)-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1S)-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({5-메틸-4-[(4S)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[4,3-

d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({5-메틸-4-[(4R)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[4,3-

d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({4-[(1R)-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({4-[(1S)-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({5-메틸-4-[(8S)-2-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({5-메틸-4-[(8R)-2-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1R)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1S)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-시아노-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-시아노-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-8-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2-벤즈옥세핀-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-8-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2-벤즈옥세핀-1-일]-2-

티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({5-메틸-4-[(4S)-2-(트리플루오로메틸)-6,7-디하이드로-4H-피라노[3,4-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({5-메틸-4-[(4R)-2-(트리플루오로메틸)-6,7-디하이드로-4H-피라노[3,4-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-클로로-1-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-클로로-1-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({4-[(1R)-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({4-[(1S)-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-[(1R)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-2-벤즈아제핀-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1S)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-2-벤즈아제핀-1-일]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-클로로-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-클로로-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-5-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-5-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-일]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-일]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-시아노-4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-
 티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-시아노-4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-[(1R)-5-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-[(1S)-5-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-[(1R)-6-클로로-3-옥소-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-[(1S)-6-클로로-3-옥소-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-[[4-{{(1R)-7-[[디메틸아미노]메틸]-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-

메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-[[4-{{(1S)-7-[[디메틸아미노]메틸]-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-

메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

(1S,2R,4R)-4-{{5-[[4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸 아미노아세테이트

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(5R)-8,8-디플루오로-7,8-디하이드로-5H-피라노[4,3-b]피리딘-5-일]-5-

메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(5S)-8,8-디플루오로-7,8-디하이드로-5H-피라노[4,3-b]피리딘-5-일]-5-

메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-{{4-[(4S)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[5,1-

c)[1,4]옥사진-4-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({4-[(4R)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[5,1-

c)[1,4]옥사진-4-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({4-[(4S)-3-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[5,1-

c)[1,4]옥사진-4-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({4-[(4R)-3-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[5,1-

c)[1,4]옥사진-4-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

tert-부틸 (1R)-7-클로로-1-(5-[[4-(((1R,3S,4R)-3-하이드록시-4-

[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸]아미노}피리미딘-5-일]카보닐}-3-티에닐)-3,4-

디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트

tert-부틸 (1S)-7-클로로-1-(5-[[4-(((1R,3S,4R)-3-하이드록시-4-

[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸]아미노}피리미딘-5-일]카보닐}-3-티에닐)-3,4-

디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

tert-부틸 (1R)-7-클로로-1-(2-클로로-5-[[4-(((1R,3S,4R)-3-하이드록시-4-

[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸]아미노}피리미딘-5-일]카보닐}-3-티에닐)-3,4-

디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트

tert-부틸 (1S)-7-클로로-1-(2-클로로-5-[[4-(((1R,3S,4R)-3-하이드록시-4-

[(설파모일옥시)메틸}사이클로펜틸}아미노}피리미딘-5-일}카보닐}-3-티에닐}-3,4-

디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((5-메틸-4-[(8S)-2-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-8H-

이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸}메틸

설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((5-메틸-4-[(8R)-2-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-8H-

이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸}메틸

설파메이트;

(1S,2R,4R)-4-[[5-((4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노)-2-[(설파모일옥시)메틸}사이클로펜틸 (2S)-2-아미노-3-

메틸부타노에이트

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((4-[(8S)-2-메톡시-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-

일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((4-[(8R)-2-메톡시-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-

일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((4-[(1R)-7-메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-

메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((4-[(1S)-7-메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-

메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((4-[(1R)-4-옥소-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸}메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[(4-[(1S)-4-옥소-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-[(1R)-8-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2-벤즈옥세핀-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-[(1S)-8-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2-벤즈옥세핀-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]벤즈이미다졸-1-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]벤즈이미다졸-1-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

(1S,2R,4R)-4-[[5-[(4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-[[설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸 3-
[[포스포노옥시)메틸]벤조에이트

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[(1R)-7-에틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-[(1S)-7-에틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[(5-메틸-4-[(1R)-7-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-[(5-메틸-4-[(1S)-7-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({5-메틸-4-[(8R)-2-(피롤리딘-1-일)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({5-메틸-4-[(8S)-2-(피롤리딘-1-일)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(5-벤질-1,3-티아졸-2-일)카보닐]피리미딘-4-일}아미노)-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({4-(3-메틸벤질)-1,3-티아졸-2-일}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-(3-클로로벤질)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-(3-클로로벤질)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

{(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-(3-브로모벤질)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 39

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기인 화합물:

<p>[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-2,3-디메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p> <p>[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-2,3-디메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p>
<p>[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-2,3-디메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p> <p>[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-2,3-디메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p>
<p>[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-2,3-디메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p> <p>[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-2,3-디메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p>
<p>[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-6-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p>

<p>[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-6-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p>
<p>[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조티오펜-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p> <p>[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조티오펜-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p>
<p>[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조티오펜-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p> <p>[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조티오펜-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p>
<p>{{(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-(7-클로로-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-일)-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p>
<p>[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-(디플루오로메틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p> <p>[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-(디플루오로메틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;</p>
<p>(1S,2R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸 (2S)-2-아미노프로파노에이트;</p>
<p>(1S,2R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-</p>

티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸 (2S,3S)-2-아미노-3-메틸펜타노에이트;	
(1S,2R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸 (포스포노옥시)페닐}아세테이트;	[4-
[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-8-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;	
[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-8-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;	
[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-(하이드록시메틸)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}(메틸)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;	
[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-(하이드록시메틸)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}(메틸)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;	

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

청구항 1에 있어서, 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 화합물.

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암의 치료를 위한 약제학적 조성물로서, 청구항 1의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

청구항 39에 있어서, 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 화합물.

청구항 49

삭제

청구항 50

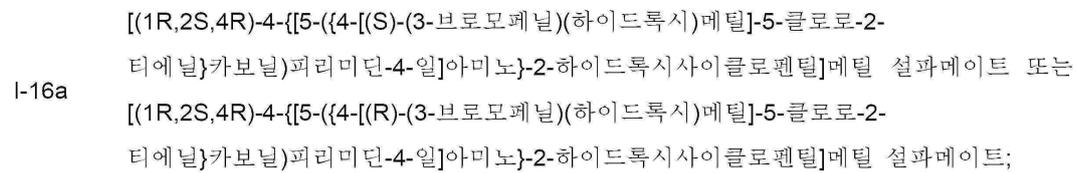
삭제

청구항 51

암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암의 치료를 위한 약제학적 조성물로서, 청구항 39의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 52

하기인 화합물:



- I-18b [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(R)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(S)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-22b [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(R)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(S)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-248a [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-24a [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-[[4-[(R)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-[[4-[(S)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-251a [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-252b [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-에티닐-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-7-에티닐-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-253a [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(8S)-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트

- 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(8R)-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- I-254b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- I-255b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 or [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- I-256b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- I-257b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- I-258a [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((5-메틸-4-[(1R)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((5-메틸-4-[(1S)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- I-259a [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-((4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-((4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2,3-

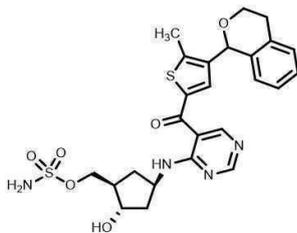
- 디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- I-261b [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- I-263a [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- I-264b [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- I-266b [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(8S)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[5-클로로-4-[(8R)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- I-268b [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- I-269a [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(7S)-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-7-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(7R)-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-7-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- I-270b [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-

- 푸로일}피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-271a [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-((4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로텐-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-((4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로텐-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-277a [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(1R)-7-사이클로프로필-3,4-디하이드로-1H-이소크로텐-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(1S)-7-사이클로프로필-3,4-디하이드로-1H-이소크로텐-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-282b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로텐-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로텐-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-285a [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(8S)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(8R)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-6a [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-9a [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;

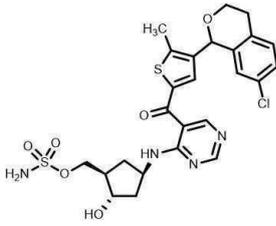
또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 53

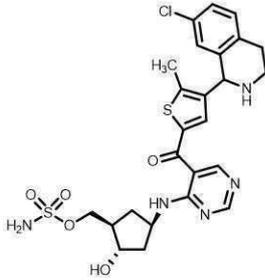
하기로부터 선택되는 화합물:



I-256;



I-257;



I-263;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 54

청구항 53에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택되는, 화합물:

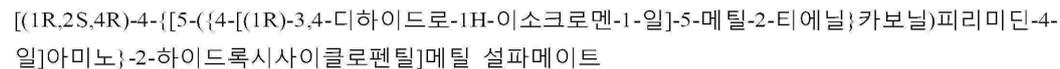
I-256	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-256a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-256b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 55

청구항 54에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택되는, 화합물:

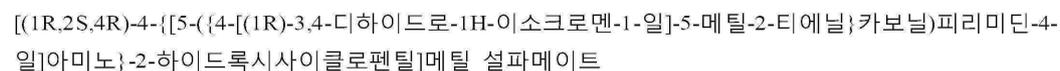
식 I-256b의



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 56

청구항 55에 있어서, 화합물이 21.1° , 22.8° , 20.1° , 및 18.9° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는, 식 I-256b의



의 결정 형태 1인, 화합물.

청구항 57

청구항 53에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택되는, 화합물:

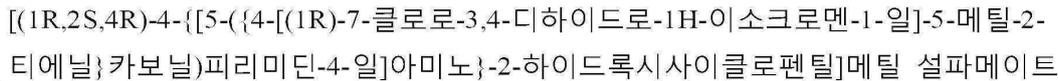
I-257	[(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-257a	[(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-257b	[(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 58

청구항 57에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택되는, 화합물:

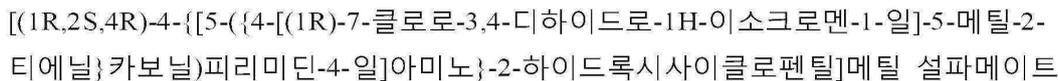
식 I-257b의



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 59

청구항 58에 있어서, 화합물이 25.2° , 21.7° , 18.6° , 및 14.5° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는, 식 I-257b의



의 결정 형태 1인, 화합물.

청구항 60

청구항 53에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택되는, 화합물:

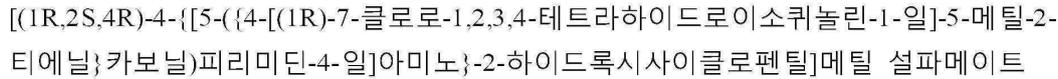
I-263a	[(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-263b	[(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 61

청구항 60에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택되는, 화합물:

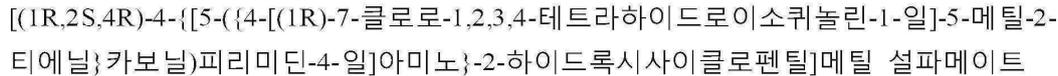
식 I-263a의



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 62

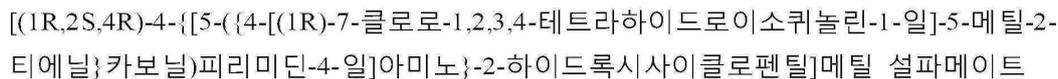
청구항 61에 있어서, 화합물이 21.6° , 19.5° , 18.9° , 및 27.2° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는, 식 I-263a의



의 결정 형태 1인, 화합물.

청구항 63

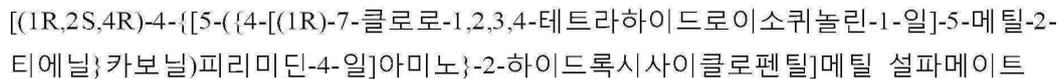
청구항 61에 있어서, 화합물이 19.0° , 13.0° , 22.0° 및 3.1° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는, 식 I-263a의



의 결정 형태 2인, 화합물.

청구항 64

청구항 61에 있어서, 화합물이 15.6° , 16.2° , 18.0° 및 20.0° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는, 식 I-263a의

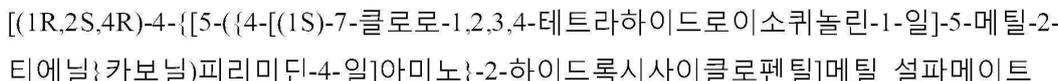


의 결정 형태 3인, 화합물.

청구항 65

청구항 61에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택되는, 화합물:

식 I-263b의



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 66

삭제

청구항 67

암을 치료하기 위한, 청구항 53 내지 65 중 어느 한 항의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 68

암의 치료용 약제의 제조를 위한, 청구항 53 내지 65 중 어느 한 항의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 69

암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암의 치료를 위한 약제학적 조성물로서, 청구항 53 내지 65 중 어느 한 항의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 미국 가특허 출원 번호 62/019,756(2014년 7월 1일 출원), 및 미국 가특허 출원 번호 62/185,678(2015년 6월 28일 출원)을 우선권으로 주장하고, 이들 모두는 그 전체가 참고로 편입되어 있다.

배경 기술

[0002] 작은 유비퀴틴-유사 조절제 (SUMO)는 ub-콘주게이션에 유사한 방식으로 세포성 단백질에 공유 콘주게이트되는 유비퀴틴-유사 단백질 (Ub1) 패밀리의 구성원이다 (Kerscher, O., Felberbaum, R., 및 Hochstrasser, M. 2006. 유비퀴틴에 의한 단백질 및 유비퀴틴-유사 단백질의 변형. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 22:159-80). 포유동물 세포는 3개의 주요 동형체: SUMO1, SUMO2 및 SUMO3을 발현한다. SUMO2 및 SUMO3은 ~95% 아미노산 서열 상동성을 공유하지만 SUMO1과 ~45% 서열 상동성을 갖는다 (Kamitani, T., Kito, K., Nguyen, H. P., Fukuda-Kamitani, T., 및 Yeh, E. T. 1998. 유비퀴틴-유사 단백질의 센트린 패밀리의 제2 구성원의 특성화. *J Biol Chem.* 273(18):11349-53). SUMO 단백질은 단백질의 단일 라이신 잔기에 콘주게이트될 수 있거나 (모노스모화) 또는 SUMO 사슬을 형성하는 단백질에 이미 콘주게이트되는 제2 SUMO 단백질에 콘주게이트될 수 있다 (폴리소모화). 단지 SUMO2/3이 그와 같은 사슬을 형성할 수 있는 것은, 이들이 내부 공통 SUMO 변형 부위를 보유하기 때문이다 (Tatham, M. H., Jaffray, E., Vaughan, O. A., Desterro, J. M., Botting, C. H., Naismith, J. H., Hay, R. T. 2001. SUMO-2 및 SUMO-3의 폴리머성 사슬이 SAE1/SAE2 및 Ubc9에 의해 단백질 기질에 콘주게이트된다. *J Biol Chem.* 276(38):35368-74). 추가의 동형체, SUMO4는 신장, 림프절 및 비장 세포에서 발견되지만, 그러나 SUMO4가 세포성 단백질에 콘주게이트될 수 있는지 여부는 공지되지 않았다.

[0003] SUMO1, SUMO2 및 SUMO3은 SUMO-활성화 효소 (SAE)에 의한 ATP-의존 방식으로 활성화된다. SAE는 SAE1 (SUMO-활성화 효소 서브유닛 1) 및 SAE2 (UBA2)로 이루어지는 이종이량체이다. 다른 E1 활성화 효소처럼, SAE는 ATP를 사용하여 SUMO의 C-말단 글리신 잔기를 아데닐화한다. 제2 단계에서, 티오에스테르 중간체는 그 다음 SUMO의 C-말단 글리신과 SAE2의 시스테인 잔기 사이에서 형성된다. 다음으로, SUMO는 E1로부터 SUMO 콘주게이트하는 효소 (E2), UBC9의 시스테인 잔기로 이동된다. 많은 E2 효소를 함유하는 Ub 경로와 달리, Ubc9는 현재 SUMO1, SUMO2 및 SUMO3 단백질을 이용한 기능 및 SUMO에 대하여 유일하게 공지된 콘주게이트하는 효소이다. SUMO 단백질은 그 다음, 표적 단백질 상에서 라이신 측쇄의 엡실론 아미노기와 이소렙타이드 결합 형성을 통해, 직접적으로 또는 E3 리가제와 함께, 표적 단백질에 콘주게이트된다. PIAS (활성화된 신호 변환체의 단백질 저해제 및 전사 단백질의 활성화제) 단백질 및 Ran-결합 단백질 2 (RanBP2), 및 폴리콧 2 (Pc2)를 포함하여, 몇 개의 SUMO E3 리가제는 확인되어 왔다 (Johnson, E. S., 및 Gupta, A. A. 2001. 효모 셉틴에 대한 SUMO 콘주게이션을 촉진시키는 E3-유사 인자. *Cell.* 106(6):735-44; Pichler, A., Gast, A., Seeler, J. S., Dejean, A.; Melchior, F. 2002. 뉴클레오포린 RanBP2는 SUMO1 E3 리가제 활성을 갖는다. *Cell.* 108(1):109-20; Kagey, M. H., Melhuish, T. A., 및 Wotton, D. 2003. 폴리콧 단백질 Pc2는 SUMO E3이다. *Cell.* 113(1):127-37). 일단 세포성 표적에 부착되면, SUMO는 기질 단백질의 기능, 세포사 억제, 착물 형성 및/또는 안정성을 조절한다 (Müller, S., Hoegge, C., Pyrowlakakis, G., 및 Jentsch, S. 2001. SUMO, 유비퀴틴의 비밀 사촌. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2(3):202-10). SUMO-콘주게이션은 탈-스모화 효소 소위 SENPs의 작용을 통해 가역적이고 (Hay, R. T. 2007. SUMO-특이적 프로테아제: 말미에서 트위스트. *Trends Cell Biol.* 17(8):370-6) SUMO 단백질은 그 다음 추가의 콘주게이션 사이클에 참여할 수 있다.

[0004] SAE-개시된 SUMO-콘주게이션은, 세포 주기 조절, 전사 조절, 세포성 단백질 표적화, 게놈 완전성의 유지, 염색체 분리, 및 단백질 안정성을 포함하여, 다양한 세포성 과정의 조절에 주요한 역할을 한다 (Hay, R. T. 2005. SUMO: 변형의 역사. *Mol Cell.* 18(1):1-12; Gill, G. 2004. 핵에서 SUMO 및 유비퀴틴: 상이한 기능, 유사한 기전 *Genes Dev.* 18(17):2046-59). 예를 들면, SUMO-콘주게이션은 핵막공 복합체에 표적화함으로써 RanGAP1의 세

포하 국제화에서 변화를 일으킨다 (Mahajan, R., Delphin, C., Guan, T., Gerace, L., 및 Melchior, F. 1997. 작은 유비퀴틴-관련 폴리펩타이드가 핵막공 복합체 단백질 RanBP2에 RanGAP1 표적화에 관여하였다. *Cell*. 88(1):97-1070). 스모화는 유비퀴틴화를 방해하고 그 뒤에 I κ B의 분해를 차단시켜, 그렇게 함으로써 NF- κ B 활성화를 부정적으로 조정한다 (Desterro, J. M., Rodriguez, M. S., Hay, R. T. 1998. I κ B알파와 SUMO-1 변형이 NF- κ B 활성화를 저해한다. *Mol Cell*. 2(2):233-9). 스모화는 양쪽 억압 및 자극 효과를 나타내는 전사에서 중요한 역할을 한다고 보고되어 왔다. 조절된 많은 전사 마디가 암에서 중요한 역할을 한다. 예를 들면, 스모화는 전사 인자 예컨대 p53 및 HSF2의 전사 활성을 자극한다 (Rodriguez, M. S., Desterro, J. M., Lain, S., Midgley, C. A., Lane, D. P., 및 Hay, R. T. 1999. SUMO-1 변형은 p53의 전사 반응을 활성화한다. *EMBO J*. 18(22):6455-61; Goodson, M. L., Hong, Y., Rogers, R., Matunis, M. J., Park-Sarge, O. K., Sarge, K. D. 2001. Sumo-1 변형은 열충격 전사 인자 2, 전골수구 백혈병 핵 바다 관련된 전사 인자의 DNA 결합 활성을 조정한다. *J Biol Chem*. 276(21):18513-8). 그에 반해서, SUMO- κ 주게이션은 전사 인자 예컨대 LEF (Sachdev, S., Bruhn, L., Sieber, H., Pichler, A., Melchior, F., Grosschedl, R. 2001. PIASy, 핵 매트릭스-관련된 SUMO E3 리가제가 핵 바다 속으로 격리에 의해 LEF1 활성을 억압한다. *Genes Dev*. 15(23):3088-103) 및 c-Myb (Bies, J., Markus, J., 및 Wolff, L. 2002. c-Myb 전사 인자의 음성 조절 도메인에 SUMO-1 단백질의 공유 결합은 그의 안정성 및 전사활성화 수용력을 조절한다. *J Biol Chem*. 277(11):8999-9009)의 전사 활성을 억압한다. 따라서, SUMO- κ 주게이션은 암 세포 생존에 중요한 유전자 발현 및 성장 제어 경로를 제어한다.

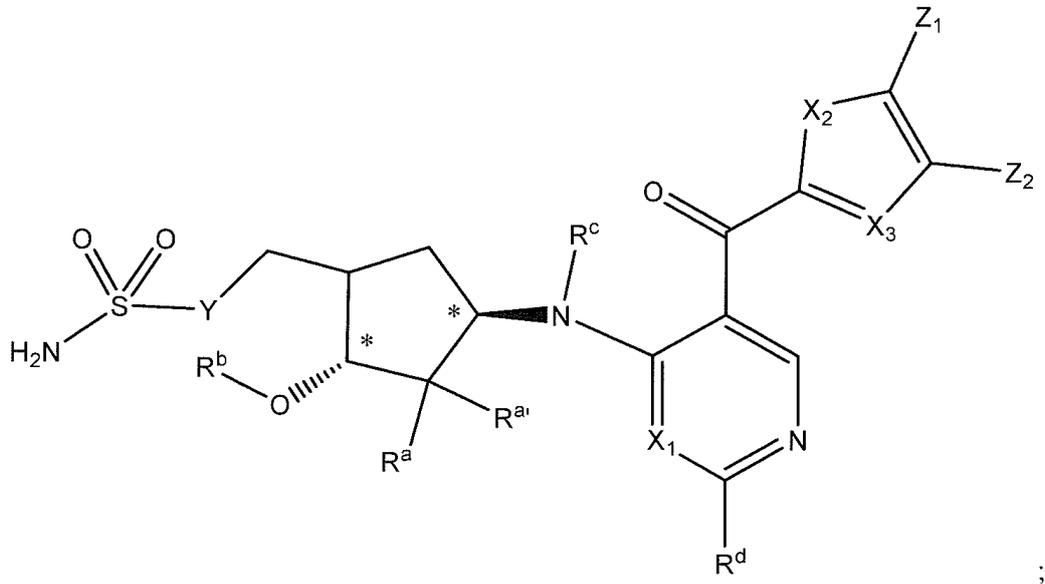
[0005] SAE 경로 성분의 변경된 발현은 다양한 암 유형: (Moschos, S. J., Jukic, D. M., Athanassiou, C., Bhargava, R., Dacic, S., Wang, X., Kuan, S. F., Fayewicz, S. L., Galambos, C., Acquafondata, M., Dhir, R., 및 Becker, D. 2010. 정상 및 악성 조직에서, Ubc9, 단일 작은 유비퀴틴-유사 조절제 (SUMO) E2 κ 주게이트하는 효소의 발현 분석. *Hum Pathol*. 41(9):1286-980)에서 주목되고 있고; 하기를 포함한다: 다발성 골수종 (Driscoll, J. J., Pelluru, D., Lefkimiatis, K., Fulciniti, M., Prabhala, R. H., Greipp, P. R., Barlogie, B., Tai, Y. T., Anderson, K. C., Shaughnessy, J. D. Jr., Annunziata, C. M., 및 Munshi, N. C. 2010. 스모화 경로는 다발성 골수종에서 이상조절되고 부정적인 환자 결과와 관련된다. *Blood*. 115(14):2827-34); 그리고 유방암 (Chen, S. F., Gong, C., Luo, M., Yao, H. R., Zeng, Y. J., 및 Su, F. X. 2011. Ubc9 발현은 유방암에서 화학내성을 예상한다. *Chin J Cancer*. 30(9):638-44). 또한, 전임상 연구는 Myc-유도된 암이 SAE 저해에 특히 민감일 수 있음을 나타낸다 (Kessler, J. D., Kahle, K. T., Sun, T., Meerbrey, K. L., Schlabach, M. R., Schmitt, E. M., Skinner, S. O., Xu, Q., Li, M. Z., Hartman, Z. C., Rao, M., Yu, P., Dominguez-Vidana, R., Liang, A. C., Solimini, N. L., Bernardi, R. J., Yu, B., Hsu, T., Golding, I., Luo, J., Osborne, C. K., Creighton, C. J., Hilsenbeck, S. G., Schiff, R., Shaw, C. A., Elledge, S. J., 및 Westbrook, T. F. 2012. 스모화-의존적 전사 서브프로그램은 Myc-유도된 종양형성에 필요하다. *Science*. 335(6066):348-53; Hoellein, A., Fallahi, M., Schoeffmann, S., Steidle, S., Schaub, F. X., Rudelius, M., Laitinen, I., Nilsson, L., Goga, A., Peschel, C., Nilsson, J. A., Cleveland, J. L., 및 Keller, U. 2014. Myc-유도된 스모화는 B-세포 림프종에 대하여 치료적 취약성이다. *Blood*. 124(13):2081-90). SUMO- κ 주게이션은 종양 세포의 성장 및 생존에 기여하는 필수적인 세포성을 조정하기 때문에, SAE 표적화는 증식성 장애 예컨대 암을 치료하기 위한 접근법을 나타낼 수 있다.

[0006] SAE 저해제는 또한 다른 질환 및 종양학 밖의 병태의 치료에 적용가능할 수 있다. 예를 들면, SUMO는 신경퇴행성 질환에서 중요한 역할을 하는 단백질을 변형한다 (Steffan, J. S., Agrawal, N., Pallos, J., Rockabrand, E., Trotman, L. C., Slepko, N., Illes, K., Lukacsovich, T., Zhu, Y. Z., Cattaneo, E., Pandolfi, P. P., Thompson, L. M., Marsh, J. L. 2004. 헌팅턴의 SUMO 변형 및 헌팅턴병 병리학. *Science*. 304(5667):100-4); Dorval, V., 및 Fraser, P. E. 2006. 선천적으로 접하지 않은 단백질 타우 및 알파-시누클레인의 작은 유비퀴틴-유사 조절제 (SUMO). *J Biol Chem*. 281(15):9919-24; Ballatore, C., Lee, V. M., 및 Trojanowski, J. Q. 2007. 알츠하이머병 및 관련 장애에서 타우-매개된 신경퇴행. *Nat Rev Neurosci*. 8(9):663-72). 스모화는 또한 병원성 바이러스성 감염, 염증 및 심장 기능에서 중요한 역할을 한다고 보고되어 왔다 (Lee, H. R., Kim, D. J., Lee, J. M., Choi, C. Y., Ahn, B. Y., Hayward, G. S., 및 Ahn, J. H. 2004. PML의 스모화를 조정하기 위한 인간 사이토메갈로바이러스 IE1 단백질의 능력은 배양된 섬유아세포내 전사 조절 및 감염성에서 그의 기능적 활성에 상관한다. *J Virol*. 78(12):6527-42; Liu, B., 및 Shuai, K. 2009. 염증과 싸우기 위해 SUMO 소환. *Mol Cell*. 35(6):731-2; Wang, J., 및 Schwartz, R. J. 2010. 심자 유전자 발현의 스모화 및 조절. *Circ Res*. 107(1):19-29).

[0007] 따라서, 특히 증식성, 염증성, 심혈관 및 신경퇴행성 장애의 치료를 위하여 양호한 치료적 특성을 보유하는 신

규 SAE 저해제를 제공하는 것이 유익할 것이다.

[0008] 본원은 SAE의 저해제인 화학독립체를 제공하고, 따라서 증식성, 염증성, 심혈관 및 신경퇴행성 장애의 치료에 유용하다. 본 개시내용의 화학 독립체는 식 (I):



(I)

[0009]

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0010]

식 중:

[0011]

별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타내고;

[0012]

Y은 -O-, -CH₂-, 또는 -N(H)-이고;

[0013]

R^a는 수소, 플루오로, -NH₂, 또는 하이드록실이고;

[0014]

R^{a'}는 수소 또는 플루오로이고, 단, R^a가 -NH₂ 또는 하이드록실일 때, R^{a'}는 수소이고;

[0015]

R^b는 수소가거나, 그것이 부착된 산소와 함께, 전구약물을 형성하고;

[0016]

R^c는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

[0017]

R^d는 수소, 할로젠, -CF₃, 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

[0018]

X₁은 C(H), C(F), 또는 N이고;

[0019]

X₂는 S 또는 O이고;

[0020]

X₃은 C(R^{x3}) 또는 N이고;

[0021]

R^{x3}는 수소, 메틸, 또는 할로젠이고;

[0022]

Z₁는 수소, 할로젠, 시아노, R^{z3}, -S-R^{z3}, -S(O)-R^{z3}, 또는 -S(O)₂-R^{z3} 이고;

[0023]

R^{z3}은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5- 내지 7-원 지환족, 임의로 치환된 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 또는 임의로 치환된 C₁₋₄ 지방족이고;

[0024]

- [0025] 여기서 Z_1 는, Z_2 가 수소 또는 메틸이면 수소, 할로젠, 메틸, 또는 시아노가 아니고; 그리고
- [0026] Z_2 는 임의로 치환된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 5- 내지 7-원 지환족을 갖는 고리계이고 (상기 지환족은,
- [0027] 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 6-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 바이사이클릭 그룹을 형성하고; 또는
- [0028] 임의로 치환된 9-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 10-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 트리사이클릭 그룹을 형성하고;
- [0029] 또는
- [0030] Z_2 는 $L-R^e$ (L 은 $-L_1-$, $-V_1-L_2-$, 또는 $-L_1-V_1-L_2-$ 임);
- [0031] L_1 는 C_{1-3} 알킬렌 사슬이고, 여기서 1 또는 2개의 포화된 탄소 원자는 (R^f)($R^{f'}$)에 의해 임의로 치환되고 여기서 임의로 1 또는 2의 불포화도가 있고;
- [0032] 각 R^f 는 독립적으로 수소; 하이드록실; $-N(R^h)(R^{h'})$; 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족; 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환된 $-O-C_{1-4}$ 지방족이거나; 또는, 이들이 부착된 $R^{f'}$ 및 상기 탄소 원자와 함께, $=CH_2$, 또는 3- 내지 6-원 카보사이클 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클 (이것은 N (이것은 양성자화되거나 C_{1-4} 알킬화될 수 있음), O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자를 포함함)을 형성하고, 상기 헤테로원자는 임의로 헤테로사이클의 4차 탄소에 바로 인접하여 위치하고;
- [0033] 각 $R^{f'}$ 는 독립적으로 수소; 이고, 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족; 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환된 $-O-C_{1-4}$ 지방족이거나; 또는, 이들이 부착된 R^f 및 상기 탄소 원자와 함께, $=CH_2$, 또는 3- 내지 6-원 카보사이클 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클 (이것은 N (이것은 양성자화되거나 C_{1-4} 알킬화될 수 있음), O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자를 포함함)을 형성하고, 상기 헤테로원자는 임의로 헤테로사이클의 4차 탄소에 바로 인접하여 위치하고; 여기서 R^f 가 하이드록실이면, $R^{f'}$ 는 $-O-C_{1-4}$ 지방족이 아니고, 이 지방족은 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환되고;
- [0034] R^h 및 $R^{h'}$ 각각은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;
- [0035] V_1 은 $-S-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ 또는 $-N(R^g)-$ 이고;
- [0036] L_2 는 C_{0-2} 알킬렌 사슬이고, 여기서 하나의 포화된 탄소 원자는 (R^f)($R^{f'}$)에 의해 임의로 치환되고;
- [0037] R^g 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고; 그리고
- [0038] (i) R^e 는 수소, 하이드록실, 할로젠, $-CF_3$, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고,
- [0039] 단, R^e 는, R^f 및 $R^{f'}$ 가 존재하고 고리를 형성하면 수소가 아니고;
- [0040] 또는 (ii) R^e 는 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5-내지 6-원 헤테로아릴, 임의로 치환된 3- 내지 7-원 지환족, 또는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 (이것은 제2 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5-내지 6-원 헤테로아릴, 임의로 치환된 3- 내지 7-원 지환족, 또는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴에 임의로 융합됨)로부터 선택된 고리이고;
- [0041] 또는

- [0042] Z₂는 수소이다.
- [0043] 도면의 간단한 설명
- [0044] 도 1은 화합물 I-257b 형태 1의 XRPD 패턴이다.
- [0045] 도 2는 화합물 I-263a 형태 1의 XRPD 패턴이다.
- [0046] 도 3은 화합물 I-256b 형태 1의 XRPD 패턴이다.
- [0047] 도 4는 I-263a 형태 1에 대한 시차주사열량계 (DSC) 온도기록도를 보여준다.
- [0048] 도 5는 I-263a 형태 1에 대한 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 보여준다.
- [0049] 도 6은 500 cm⁻¹ 내지 3000 cm⁻¹의 영역에서 데이터를 포함하는 I-263a 형태 1에 대한 라만 패턴을 보여준다.
- [0050] 도 7은 200 cm⁻¹ 내지 1600 cm⁻¹의 영역에서 데이터를 포함하는 I-263a 형태 1에 대한 라만 패턴을 보여준다.
- [0051] 도 8은 I-257b 형태 1에 대한 시차주사열량계 (DSC) 온도기록도를 보여준다.
- [0052] 도 9는 I-257b 형태 1에 대한 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 보여준다.
- [0053] 도 10은 500 cm⁻¹ 내지 3000 cm⁻¹의 영역에서 데이터를 포함하는 I-257b 형태 1에 대한 라만 패턴을 보여준다.
- [0054] 도 11은 200 cm⁻¹ 내지 1600 cm⁻¹의 영역에서 데이터를 포함하는 I-257b 형태 1에 대한 라만 패턴을 보여준다.
- [0055] 도 12는 I-256b 형태 1에 대한 시차주사열량계 (DSC) 온도기록도를 보여준다.
- [0056] 도 13은 I-256b 형태 1에 대한 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 보여준다.
- [0057] 도 14은 화합물 I-263a 형태 2의 XRPD 패턴을 보여준다.
- [0058] 도 15은 화합물 I-263a 형태 3의 XRPD 패턴을 보여준다.
- [0059] 도 16은 I-263a 형태 3에 대한 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 보여준다.
- [0060] 도 17은 I-263a 형태 3에 대한 시차주사열량계 (DSC) 온도기록도를 보여준다.
- [0061] 상세한 설명
- [0062] 본 개시내용의 화학 독립체는 상기 식 (I)로 일반적으로 기재된 것을 포함하고, 본원에서 개시된 클래스, 서브 클래스, 및 종에 의해 추가로 실증된다. 본원에서 각 가변형에 대하여 기재된 바람직한 서브셋은 임의의 구조적 서브셋에 대하여 또한 사용될 수 있음이 인정될 것이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 하기 정의는 다르게 명시되지 않는 한 적용할 수 있다.
- [0063] 본원에서 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 화학 독립체는, 일반적으로 상기 개시된 대로, 또는 본원에 개시된 특정한 클래스, 서브클래스, 및 종에 의해 예시된 대로, 1종 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 어구 "임의로 치환된"이 어구 "치환된 또는 비치환된"과 상호교환적으로 사용됨이 인정될 것이다. 일반적으로, 용어 "임의로"에 의해 선행되든 아니든, 용어 "치환된"은 지정된 모이어티의 수소 라디칼이 명시된 치환체의 라디칼로 대체됨을 의미하고, 단, 치환은 안정한 또는 화학적으로 실행가능한 화학 독립체를 초래한다. 지정된 원자를 참조로 사용될 때, 용어 "치환가능"은 원자에 부착된 것이 수소 라디칼이고, 수소 원자가 적합한 치환체의 라디칼로 대체될 수 있음을 의미한다. 다르게 명시되지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 기의 각 치환가능 위치에서 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 1 초과 위치는 명시된 기로부터 선택된 1 초과 치환체로 치환될 수 있고, 치환체는 모든 위치에서 동일 또는 상이할 수 있다. 본 개시내용에 의해 구상된 치환체의 조합은, 예를 들면, 안정한 또는 화학적으로 실행가능한 화학 독립체의 형성을 초래하는 것이다.
- [0064] 안정한 화학 독립체 또는 화학적으로 실행가능한 화학 독립체는 적어도 1 주 동안 수분 또는 다른 화학적으로 반응 조건의 부재하에 약 -80°C 내지 약 +40°C 온도에서 유지된 경우 화학 구조가 실질적으로 변경되지 않은 것, 또는 환자에 치료적 또는 예방적 투여로 유용할 만큼 충분히 오랫동안 그의 완전성을 유지하는 화학 독립체이다.
- [0065] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 어구 "1종 이상의 치환체"는 이용가능한 결합 부위의 수에 기반하여 1 내지

가능한 최대 수의 치환체와 동일한 수많은 치환체를 언급하고, 단, 안정성 및 화학 실행성의 상기 조건은 충족된다.

- [0066] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "독립적으로 선택된"은 동일 또는 상이한 값이 단일 화학 독립체에서 주어진 가변형의 다중 예로 선택될 수 있음을 의미한다.
- [0067] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 3-7-원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 방향족 모노사이클릭 고리, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10-원 부분적으로 불포화된, 또는 방향족 바이사이클릭 고리계"는 지환족, 헤테로사이클릭, 아릴 및 헤테로아릴 고리를 포함한다.
- [0068] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "방향족"은 아래 및 여기에서 일반적으로 기재된 바와 같이 아릴 및 헤테로아릴 그룹을 포함한다.
- [0069] 용어 "지방족" 또는 "지방족 그룹"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 임의로 치환된 곧은 사슬 또는 분지형 C₁₋₁₂ 탄화수소, 또는 사이클릭 C₁₋₁₂ 탄화수소를 의미하고, 이 탄화수소는 완전히 포화되거나 1개 이상 단위의 불포화를 함유하지만, 방향족은 아니다 (또한 본 명세서에서 일명 "카보사이클," "지환족," "사이클로알킬," 또는 "사이클로알케닐"). 예를 들면, 적합한 지방족 그룹은 임의로 치환된 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐, 알키닐 그룹 및 그것의 혼성물, 예컨대 (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬, 또는 (사이클로알킬)알케닐를 포함한다. 다르게 구체화되지 않는 한, 다양한 구현예에서, 지방족 그룹은 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0070] 용어 "알킬"은, 단독 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되고, 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2개의 탄소 원자를 갖는, 임의로 치환된 곧은 또는 분지된 사슬 포화된 탄화수소 그룹을 의미한다.
- [0071] 용어 "알케닐"은, 단독 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되고, 임의로 치환된 곧은 또는 분지된 사슬 탄화수소 그룹을 가지며, 이 그룹은 적어도 1개의 이중 결합을 가지며 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-5, 2-4, 또는 2-3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0072] 용어 "알키닐"은, 단독 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되고, 임의로 치환된 곧은 또는 분지된 사슬 탄화수소 그룹을 의미하고, 이 그룹은 적어도 1개의 삼중 결합을 가지며 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-5, 2-4, 또는 2-3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0073] 용어들 "지환족," "카보사이클," "카보사이클릴," "카보사이클로," 또는 "카보사이클릭"은 단독 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되고, 임의로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클릭 지방족 고리계를 의미하고, 이 고리계는 3 내지 약 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 지환족 그룹은 3-8 또는 3-6개의 고리 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 모노사이클릭 탄화수소이다. 지환족 그룹은, 비제한적으로, 임의로 치환된 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥세닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로헵테닐, 사이클로옥틸, 사이클로옥테닐, 또는 사이클로옥타디에닐를 포함한다. 용어들 "지환족," "카보사이클," "카보사이클릴," "카보사이클로," 또는 "카보사이클릭"은 또한, 6-12, 6-10, 또는 6-8개의 고리 탄소 원자를 갖는, 임의로 치환된 브릿징된 또는 융합된 바이사이클릭 고리를 포함하고, 여기서 바이사이클릭 시스템 중 임의의 개별적인 고리는 3-8개의 고리 탄소 원자를 갖는다.
- [0074] 용어 "사이클로알킬"은 약 3 내지 약 10개의 고리 탄소 원자의 임의로 치환된 포화된 고리계를 의미한다. 예시적인 모노사이클릭 사이클로알킬 고리는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸을 포함한다.
- [0075] 용어 "사이클로알케닐"은 임의로 치환된 비-방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 고리계를 의미하고, 이 고리계는 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 약 3 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는다. 예시적인 모노사이클릭 사이클로알케닐 고리는 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 및 사이클로헵테닐을 포함한다.
- [0076] 용어들 "할로지방족," "할로알킬," "할로알케닐" 및 "할로알콕시"는 지방족, 알킬, 알케닐 또는 알콕시 그룹을 의미하고, 이 그룹은 1종 이상의 할로젠 원자로 치환되는 경우가 있을 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로젠" 또는 "할로"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다. 용어 "플루오로지방족"은 퍼플루오르화된 지방족 그룹을 포함하는 할로지방족을 의미하고 여기서 상기 할로젠은 플루오로이다. 플루오로지방족 그룹의 예는, 비제한적으로, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,1,2-트리플루오로에틸, 1,2,2-트리플루오로에틸, 및 펜타플루오로에틸을 포함한다.

- [0077] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소, 아인산, 또는 실리콘 중 1종 이상을 포함한다 (임의의 산화된 형태의 질소, 황, 아인산, 또는 실리콘; 사원화된 형태의 임의의 염기성 질소 또는 헤테로사이클릭 고리의 치환가능 질소, 예를 들면 N (3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH (피롤리딘에서와 같이) 또는 NR⁺ (N-치환된 피롤리딘에서와 같이) 포함).
- [0078] 용어들 "아릴" 및 "아르-"은 단독 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되고, 예를 들면, "아르알킬," "아르알콕시," 또는 "아릴옥시알킬"은 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소 모이어티를 의미하고, 이 모이어티는 1 내지 3개의 방향족 고리를 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, 아릴 그룹은 C₆₋₁₀ 아릴 그룹이다. 아릴 그룹은, 비제한적으로, 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 또는 안트라세닐을 포함한다. 용어들 "아릴" 및 "아르-"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 또한, 아릴 고리가 1종 이상의 지환족 고리에 융합되어 임의로 치환된 사이클릭 구조 예컨대 테트라하이드로나프틸, 인데닐, 또는 인다닐 고리를 형성하는 그룹을 포함한다. 용어 "아릴"은 용어들 "아릴 그룹," "아릴 고리," 및 "방향족 고리"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0079] "아르알킬" 또는 "아릴알킬" 그룹은 알킬 그룹에 공유결합된 아릴 그룹을 포함하고, 그것 중 하나는 독립적으로 임의로 치환된다. 적어도 하나의 구현예에서, 아르알킬 그룹은 벤질, 펜에틸, 및 나프틸메틸을 비제한적으로 포함하는 C₆₋₁₀ 아릴 C₁₋₆ 알킬이다.
- [0080] 용어들 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"은 단독 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되고, 예를 들면, "헤테로아르알킬," 또는 "헤테로아르알콕시"는 5 내지 14개의 고리 원자, 예컨대 5, 6, 9, 또는 10개의 고리 원자를 가지며; 환형 배열로 공유된 6, 10, 또는 14개의 파이 전자들을 가지며; 그리고, 탄소 원자에 추가하여, 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 그룹을 의미한다. 헤테로아릴 그룹은 모노-, 바이-, 트리-, 또는 폴리사이클릭, 예를 들면 모노-, 바이-, 또는 트리사이클릭, 예컨대 모노- 또는 바이사이클릭일 수 있다. "헤테로아르" 독립체의 맥락에서, 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소, 또는 황을 의미하고, 임의의 산화된 형태의 질소 또는 황, 및 임의의 사원화된 형태의 염기성 질소를 포함한다. 예를 들면, 헤테로아릴 중 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있고 또한 상응하는 N-산화물로 임의로 산화될 수 있다. 헤테로아릴이 하이드록시 그룹에 의해 치환될 때, 또한 그것의 상응하는 호변이성질체를 포함한다. 용어들 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 또한, 헤테로방향족 고리가 1종 이상의 아릴, 지환족, 또는 헤테로지환족 고리에 융합된 그룹을 포함한다. 헤테로아릴 그룹의 비제한적인 예는 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 용어들 "헤테로아릴 고리," "헤테로아릴 그룹," 또는 "헤테로방향족"과 상호교환적으로 사용될 수 있고, 이들 중 어떤 것 용어들은 임의로 치환된 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환될 알킬 그룹을 의미하고, 여기서 상기 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.
- [0081] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "헤테로사이클," "헤테로사이클릴," "헤테로사이클릭 라디칼," 및 "헤테로사이클릭 고리"는 사용된 상호교환적으로 사용되고 안정한 3- 내지 8-원 모노사이클릭 또는 7-10-원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 모이어티를 의미하고, 이 모이어티는 포화된 또는 부분적으로 불포화되고, 탄소 원자에 추가하여, 상기에서 정의된 바와 같이 1종 이상의, 예를 들면 1 내지 4, 헤테로원자를 갖는다. 헤테로사이클의 고리 원자를 언급하여 사용될 때, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 예로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 포화된 또는 부분적으로 불포화된 고리에서, 질소는 N (3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH (피롤리딘에서와 같이), 또는 NR⁺ (N-치환된 피롤리딘에서와 같이)일 수 있다.
- [0082] 헤테로사이클릭 고리는 안정한 구조가 생기는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그것의 펜던트 그룹에 부착될 수 있고 고리 원자 중 임의의 것은 임의로 치환될 수 있다. 그와 같은 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릭 라디칼의 예는, 비제한적으로, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 피페리디닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모폴리닐, 및 티아모폴리닐을 포함한다. 헤테로사이클릴 그룹은 모노-, 바이-, 트리-, 또는 폴리사이클릭, 예를 들어 모노-, 바이-, 또는 트리사이클릭, 및 예컨대 모노- 또는 바이사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴 알킬"은 헤테로사이클릴에 의해 치환된 알킬 그룹을 의미하고, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클릴 부분은, 독

립적으로 임의로 치환된다. 추가로, 헤테로사이클릭 고리는 또한, 상기 헤테로사이클릭 고리가 1종 이상의 아릴 고리에 융합된 그룹을 포함한다.

[0083] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "부분적으로 불포화된"이란, 고리 원자들 사이에 적어도 1개의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 모이어티를 의미한다. 용어 "부분적으로 불포화된"이란, 불포화의 다중 부위를 갖는 고리를 포함하는 것으로 의도되고, 비제한적으로 본 명세서에서 정의된 바와 같이 방향족 (예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴) 모이어티를 포함한다.

[0084] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 그룹을 의미한다. "알킬렌 사슬"는 폴리메틸렌 그룹, 즉, $-(CH_2)_n-$ 이고, 여기서 n은 양의 정수, 예컨대 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 임의로 치환된 알킬렌 사슬은 폴리메틸렌 그룹이고, 여기서 1종 이상의 메틸렌 수소 원자는 치환체로 임의로 치환된다. 적합한 치환체는 치환된 지방족 그룹에 대해 아래에 기재된 것들을 포함하고 또한, 본 명세서에서 기재된 것을 포함한다. 알킬렌 그룹의 2개의 치환체는 함께 합쳐져서 고리계를 형성할 수 있는 것으로 인정될 것이다. 특정 구현예에서, 2개의 치환체는 함께 합쳐져서 3-7-원 고리를 형성할 수 있다. 치환체는 동일 또는 상이한 원자 상에 있을 수 있다.

[0085] 알킬렌 사슬은 또한 작용기에 의해 임의로 방해될 수 있다. 알킬렌 사슬은 내부 메틸렌 단위가 작용기에 의해 방해될 때, 작용기에 의해 "방해된다". 적합한 "차단 작용기"의 예는 본 명세서 및 청구범위에서 기재된 바와 같고, 알킬렌 사슬 중 탄소 사이에서 이중 및/또는 삼중 결합을 포함한다.

[0086] 명패함을 위해, 예를 들면, 상기에서 기재된 알킬렌 사슬 링커를 포함하는 본 명세서에서 기재된 모든 2가 그룹은 변수가 나타나는 식 또는 구조의 상응하는 왼쪽-에서-오른쪽 관독과 함께 왼쪽에서 오른쪽으로 읽는 것으로 의도된다.

[0087] 아릴 (아르알킬, 아르알콕시, 아릴옥시알킬 등 포함) 또는 헤테로아릴 (헤테로아르알킬 및 헤테로아릴알콕시 등 포함) 그룹은 1종 이상의 치환체를 함유할 수 있고 따라서 "임의로 치환될 수 있다". 상기 그리고 여기에서 정의된 치환체에 추가하여, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 불포화된 탄소 원자에 대한 적합한 치환체는 또한, $-NO_2$, $-CN$, $-R^+$, $-C(R^+)=C(R^+)_2$, $-C\equiv C-R^+$, $-OR^+$, $-SR\equiv$, $-S(O)R\equiv$, $-SO_2R\equiv$, $-SO_3R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^+$, $-NR^+C(S)R^+$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+C(S)N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-R\equiv$, $-NR^+CO_2R^+$, $-NR^+SO_2R\equiv$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^+$, $-O-CO_2R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(S)R\equiv$, $-CO_2R^+$, $-C(O)-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)-OR^+$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^+$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^+$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^+$, $-C(R\equiv)=N-OR^+$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^+$, 및 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$,를 포함하고, 상기로부터 일반적으로 선택되고, 여기서 R^+ 는, 독립적으로, 수소 또는 임의로 치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 지환족, 또는 헤테로사이클릭 그룹이거나, 또는 2개의 독립적인 경우의 R^+ 는 그것의 개재 원자(들)과 함께 합쳐져서 임의로 치환된 5-7-원 아릴, 헤테로아릴, 지환족, 또는 헤테로사이클릭을 형성한다. 각 $R\equiv$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 지환족, 또는 헤테로사이클릭 그룹이다.

[0088] 지방족 또는 헤테로지방족 그룹, 또는 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리는 1종 이상의 치환체를 함유할 수 있고 따라서 "임의로 치환될 수 있다." 상기 및 본 명세서에서 다르게 정의되지 않는 한, 지방족 또는 헤테로지방족 그룹의, 또는 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리의 포화된 탄소 상의 적합한 치환체는 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 불포화된 탄소에 대해 상기에서 열거된 것으로부터 선택되고 추가로 하기: $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R\equiv$ 또는 $=N-NHSO_2R\equiv$ 또는 $=N-R^*$ 를 포함하고, 여기서 $R\equiv$ 는 상기에서 정의되어 있고, 그리고 각 R^* 은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

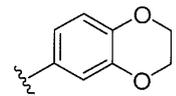
[0089] 상기 그리고 여기에서 정의된 치환체에 추가하여, 비-방향족 헤테로사이클릭 고리의 질소에 대한 선택적인 치환체는 또한, $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, 또는 $-N(R^+)S(O)_2R^+$ 를 포함하고, 상기로부터 일반적으로 선택되고, 여기서 각 R^+ 은

상기에서 정의되어 있다. 헤테로아릴 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 고리의 고리 질소 원자는 또한, 산화되어 상응하는 N-하이드록시 또는 N-산화물 화학 독립체를 형성할 수 있다. 산화된 고리 질소 원자를 갖는 그와 같은 헤테로아릴의 비제한적인 예는 N-옥시도피리딘이다.

[0090] 상술한 바와 같이, 일부 구현예에서, 2개의 독립적인 경우의 R⁺ (또는 본 명세서 및 청구범위에서 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)는, 그것의 개재 원자(들)와 함께 합쳐져서 3-13-원 지환족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 3-12-원 헤테로사이클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리를 형성한다.

[0091] 2개의 독립적인 경우의 R⁺ (또는 본 명세서 및 청구범위에서 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)가, 그것의 개재 원자(들)와 함께 합쳐졌을 때 형성된 예시적인 고리는, 비제한적으로 하기를 포함한다: a) 동일한 원자와 결합하고 원자와 함께 합쳐져서 고리를 형성하는 2개의 독립적인 경우의 R⁺ (또는 본 명세서 및 청구범위에서 유사하게 정의된 임의의 다른 변수), 예를 들면, N(R⁺)₂, 둘 모두의 경우의 R⁺는 함께 합쳐져서 질소 원자와 함께 합쳐져서 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 또는 모폴린-4-일 그룹을 형성하는 경우; 그리고 b) 상이한 원자에 결합되고 원자 둘 모두와 함께 합쳐져서 고리를 형성하는 2개의 독립적인 경우의 R⁺ (또는 본 명세서 및 청구범위에서

유사하게 정의된 임의의 다른 변수), 예를 들면 페닐 그룹이 2개의 경우의 OR⁺ 로 치환되는 경우, 이들 2개의 경우의 R⁺는 이들이 결합된 산소 원자와 함께 합쳐져서 융합된 6-원 산소 함유 고리:



를 형성한다. 다양한 다른 고리 (예를 들면, 스피로 및 브릿징된 고리)는 2개의 독립적인 경우의 R⁺ (또는 본 명세서 및 청구범위에서 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)가 그것의 개재 원자(들)과 함께 합쳐졌을 때 형성될 수 있고 상기에서 상술한 예는 제한적인 것으로 의도되지 않는 것으로 인정될 것이다.

[0092] 다르게 언급되지 않는 한, 본 명세서에서 묘사된 구조는 하기를 포함하는 것으로 또한 의도된다: 모든 이성질체 (예를 들면, 거울상이성질체성, 부분입체이성질체, 및 기하학적 (또는 형태적)) 형태의 구조; 예를 들면, 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 입체배치, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성질체, 및 (Z) 및 (E) 형태적 이성질체. 따라서, 단일 입체화학적 이성질체 뿐만 아니라 본 화학 독립체의 거울상이성질체성, 부분입체이성질체, 및 기하학적 (또는 형태적) 혼합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다. 다르게 언급되지 않는 한, 모든 호변이성질체 형태의 본 명세서에서 개시된 화학 독립체는 본 개시내용의 범위 내에 있다. 추가로, 다르게 언급되지 않는 한, 본 명세서에서 묘사된 구조는 1종 이상의 동위원소 풍부한 원자의 존재에서만 상이한 화학 독립체를 포함하는 것으로 또한 의도된다. 예를 들면, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 치환, 또는 ¹³C- 또는 ¹⁴C-풍부한 탄소에 의한 탄소의 치환이 있는 구조를 갖는 화학 독립체는 본 개시내용의 범위 내에 있다. 그와 같은 화학 독립체는 비제한적인 예로서, 생물학적 검정에서 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다.

[0093] 개시된 화학 독립체가 적어도 1종의 키랄 중심을 가질 때, 본 개시내용은 상응하는 광학 이성질체가 없는 저해제의 하나의 거울상이성질체, 저해제의 라세미 혼합물, 및 그것의 상응하는 광학 이성질체에 대한 하나의 거울상이성질체에서 풍부한 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 혼합물이 그것의 광학 이성질체에 대한 하나의 거울상이성질체에서 풍부할 때, 혼합물은, 예를 들면, 적어도 50%, 75%, 90%, 95%, 99%, 또는 99.5%의 거울상이성질체 과잉을 함유한다.

[0094] 본 개시내용의 거울상이성질체는 하기에 의해 분해될 수 있다: 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법, 예를 들면 예를 들면, 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체의 형성; 예를 들면, 결정화, 가스-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 유도체 또는 복합체의 형성; 하나의 거울상이성질체와 거울상이성질체-특정 시약과의 선택적 반응, 예를 들면 효소 에스테르화; 또는 키랄 환경에서, 예를 들면 키랄 지지체 예를 들면 결합된 키랄 리간드를 갖는 실리카 상에서 또는 키랄 용매의 존재에서 가스-액체 또는 액체 크로마토그래피. 원하는 거울상이성질체가 상기에서 기재된 분리 절차 중 하나에 의해 또 다른 화학 독립체로 전환될 때, 추가 단계는 원하는 거울상이성질체 형태를 자유롭게 하는데 필요하다. 대안적으로, 특정 거울상이

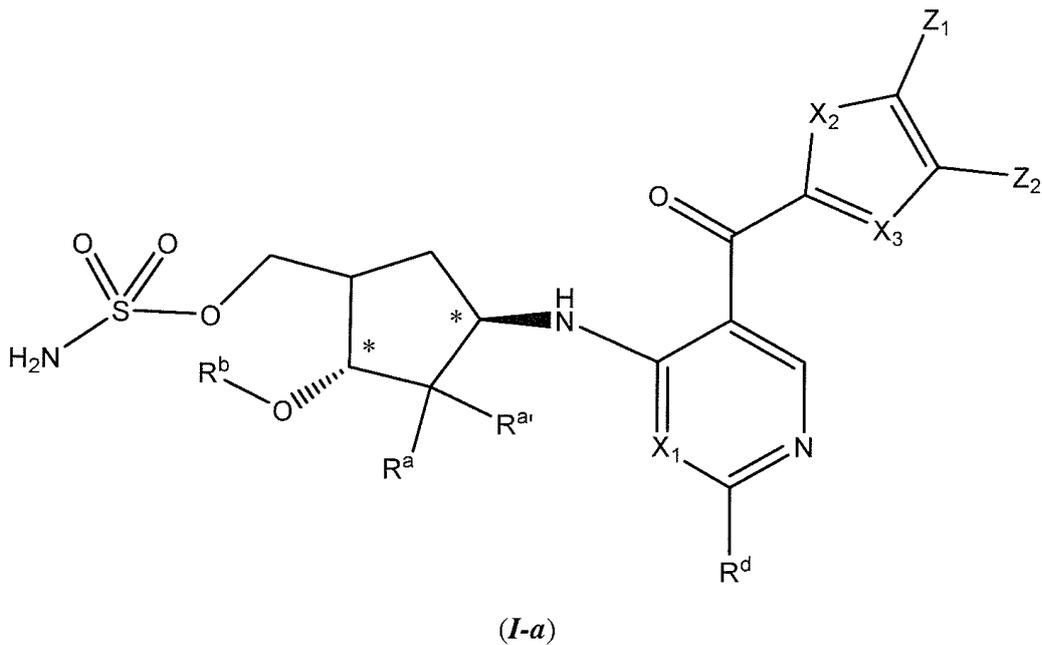
성질체는 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성으로, 또는 비대칭 전환에 의해 하나의 거울상이성질체를 다른 것으로 전환하여 합성될 수 있다.

[0095] 개시된 화학 독립체가 적어도 2개의 키랄 중심을 가질 때, 본 개시내용은 하기를 포함한다: 다른 부분입체이성질체가 없는 부분입체이성질체, 다른 부분입체이성질체 쌍이 없는 한 쌍의 부분입체이성질체, 부분입체이성질체들의 혼합물, 부분입체이성질체 쌍의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물(하나의 부분입체이성질체는 다른 부분입체이성질체(들)에 대해 풍부함) 및 부분입체이성질체 쌍의 혼합물(여기서 하나의 부분입체이성질체 쌍은 다른 부분입체이성질체 쌍(들)에 대해 풍부함). 혼합물이 다른 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체 쌍(들)에 대해 하나의 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체 쌍(들)에서 풍부할 때, 혼합물은 화학 독립체의 다른 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체 쌍(들)에 대해 묘사된 또는 참조된 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체 쌍(들)가, 예를 들면, 몰 과잉의 적어도 50%, 75%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5%까지 풍부하다.

[0096] 부분입체이성질체 쌍은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법, 예를 들면 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리될 수 있고 각 쌍 내의 개별적인 거울상이성질체는 상기에서 기재된 바와 같이 분리될 수 있다. 본 명세서에서 개시된 화학 독립체의 제조에서 사용된 전구체의 크로마토그래피로 분리하는 부분입체이성질체 쌍에 대한 특정 절차는 본 실시예에서 제공된다.

[0097] 의심할 여지를 없애기 위해, 본 명세서에서 기재된 화학 독립체에 대해, 화학 독립체가 단일 부분입체이성질체이고 키랄 중심의 절대 배열이 공지된 경우, 화학 독립체의 명칭은 각 입체화학적 중심에서 배정된 입체배치를 반영한다; 예를 들면 화학 독립체 **I-43**: {(1R,2S,4R)-4-[(5-([4-(3-클로로벤질)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설펜메이트. 화학 독립체가 단일 부분입체이성질체이고 절대 배열은 키랄 중심의 일부에서 공지이지만 하나의 키랄 중심에서 미공지인 경우, 명칭은 "또는"에 의해 분리된 2개의 가능성을 반영한다; 예를 들면 화학 독립체 **I-1a**: [(1R,2R,3S,4R)-4-([5-([4-[(1S)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노)-2,3-디하이드록시사이클로펜틸}메틸 설펜메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-([5-([4-[(1R)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노)-2,3-디하이드록시사이클로펜틸}메틸 설펜메이트. 화학 독립체가 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물인 경우, 명칭은 혼합물을 만드는 개별적인 부분입체이성질체의 명칭을 사용하고 "그리고" 그 사이의 2종 이상의 가능성을 반영한다; 예를 들면 화학 독립체 **I-1**: [(1R,2R,3S,4R)-4-([5-([4-[(1S)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노)-2,3-디하이드록시사이클로펜틸}메틸 설펜메이트 및 [(1R,2R,3S,4R)-4-([5-([4-[(1R)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노)-2,3-디하이드록시사이클로펜틸}메틸 설펜메이트.

[0098] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는식 (I-a):

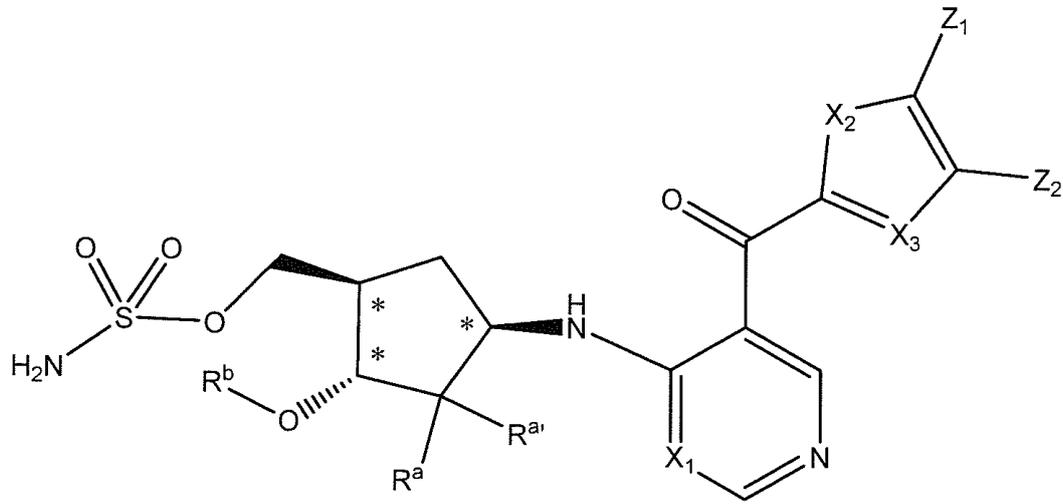


[0099]

[0100] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0101] 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , X_1 , X_2 , X_3 , R^d , Z_1 , 및 Z_2 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.

[0102] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (II)으로 나타낸다:

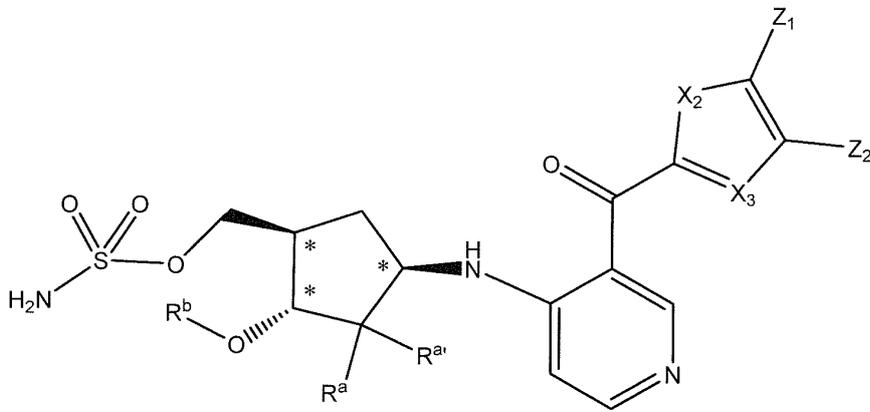


(II)

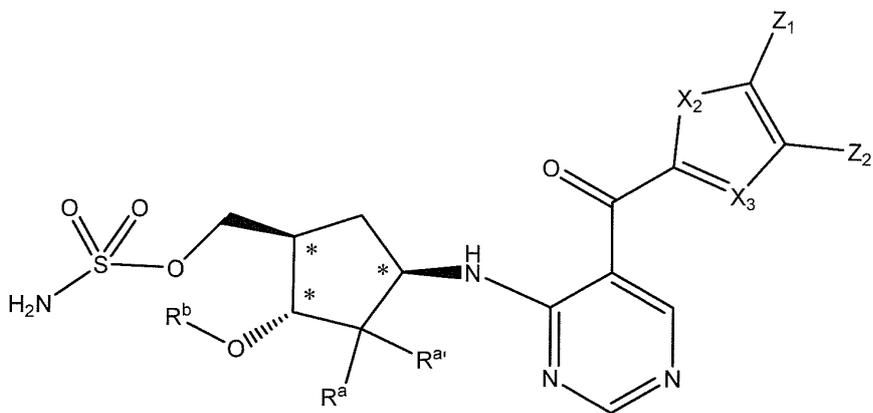
[0103]

[0104] 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , X_1 , X_2 , X_3 , Z_1 , 및 Z_2 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.

[0105] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (II-a) 또는 (II-b):



(II-a)



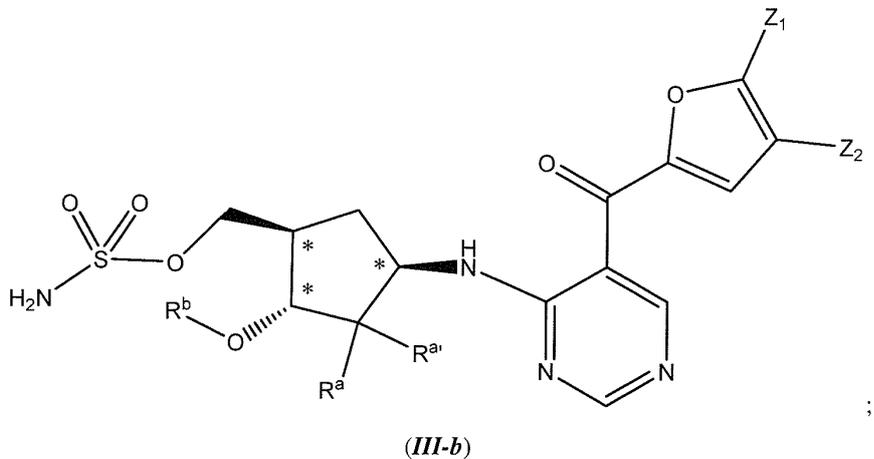
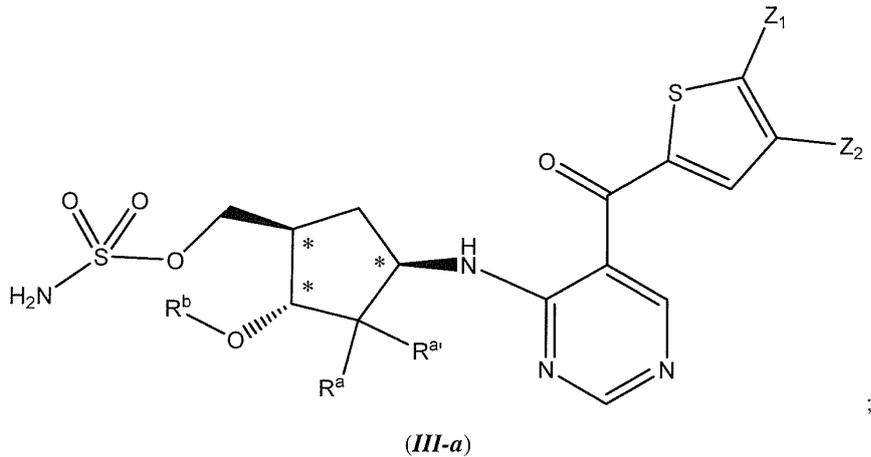
(II-b)

[0106]

[0107] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0108] 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , X_2 , X_3 , Z_1 , 및 Z_2 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체 화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (II-a)으로 나타내고 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , X_2 , X_3 , Z_1 , 및 Z_2 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (II-b)으로 나타내고 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , X_2 , X_3 , Z_1 , 및 Z_2 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.

[0109] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (III-a) 또는 (III-b):

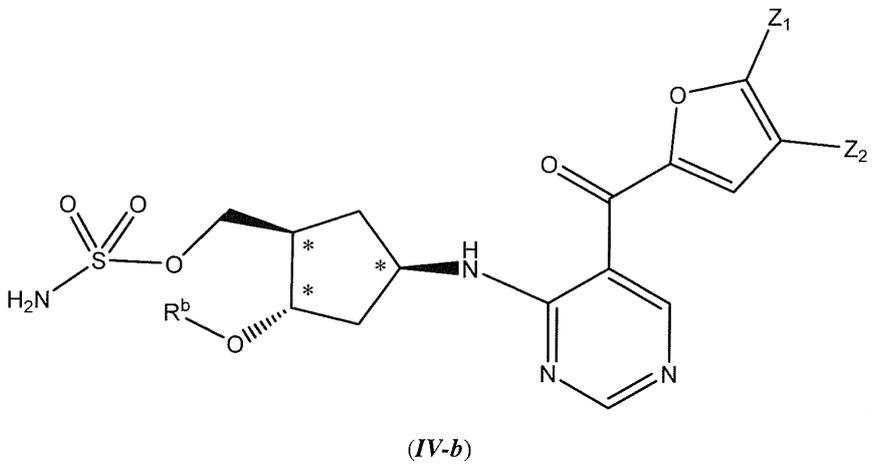
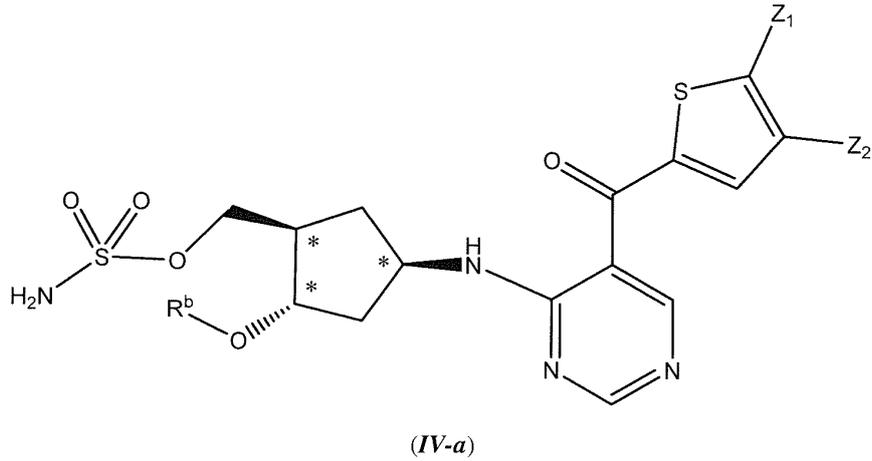


[0110]

[0111] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0112] 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , Z_1 , 및 Z_2 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (III-a)으로 나타내고 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , Z_1 , 및 Z_2 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (III-b)으로 나타내고 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , Z_1 , 및 Z_2 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.

[0113] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (IV-a) 또는 (IV-b):

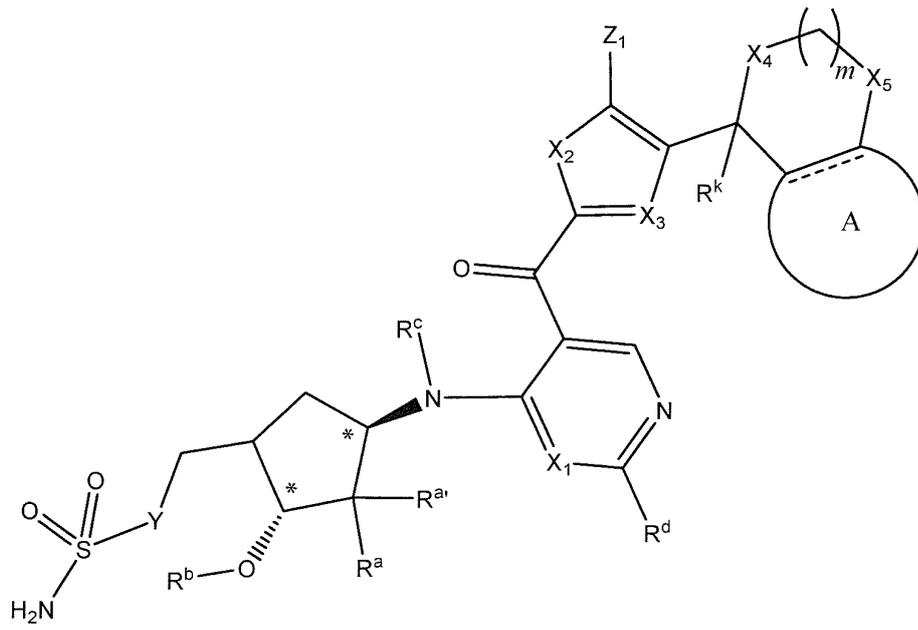


[0114]

[0115] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0116] 여기서 R^b , Z_1 , 및 Z_2 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 고 식 (IV-a)으로 나타내 여기서 R^b , Z_1 , 및 Z_2 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (IV-b)으로 나타내고 여기서 R^b , Z_1 , 및 Z_2 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.

[0117] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (V):



(V)

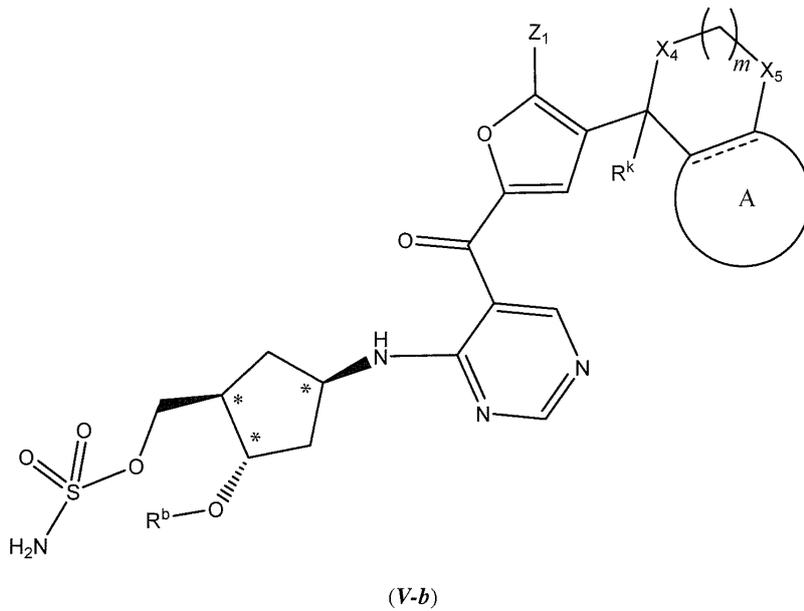
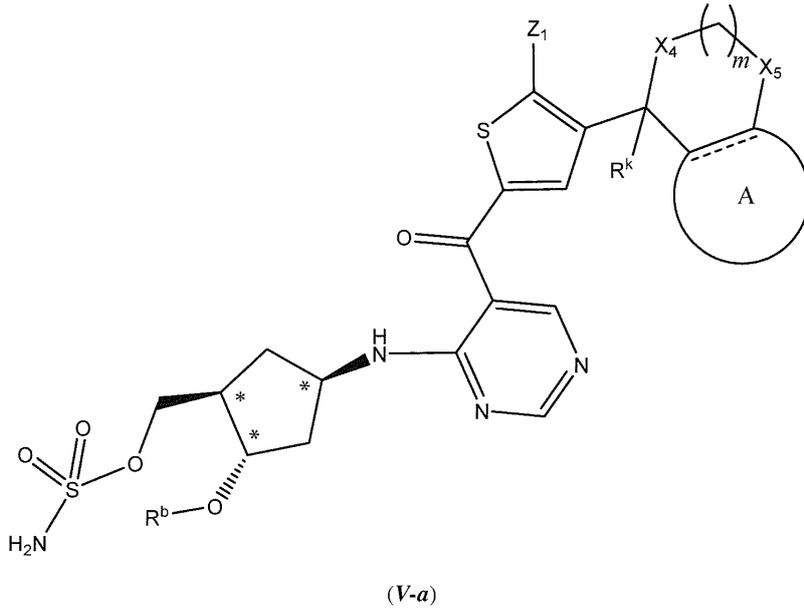
[0118]

[0119] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0120]

여기서 단속선은 단일 또는 이중 결합을 나타내고 및 Y, R^a, R^{a'}, R^b, R^c, X₁, X₂, X₃, R^d, Z₁, R^k, X₄, X₅, m, 및 고리 A는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.

[0121] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (V-a) 또는 (V-b):

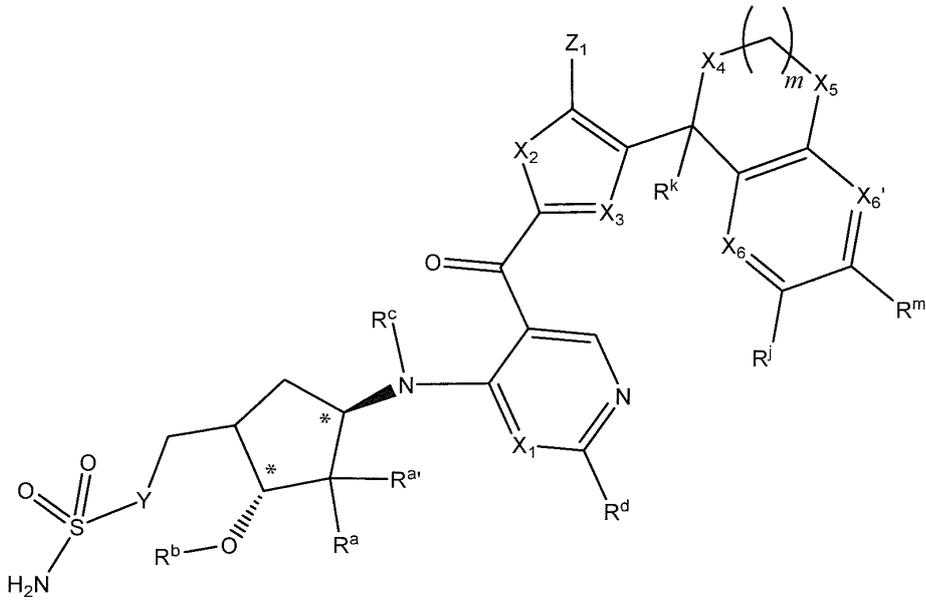


[0122]

[0123] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0124] 여기서 단속선은 단일 또는 이중 결합을 나타내고 및 R^b , Z_1 , R^k , X_4 , X_5 , m , 및 고리 A는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (V-a)으로 나타내고 여기서 R^b , Z_1 , R^k , X_4 , X_5 , m , 및 고리 A는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (V-b)으로 나타내고 여기서 R^b , Z_1 , R^k , X_4 , X_5 , m , 및 고리 A는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.

[0125] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (VI):



(VI)

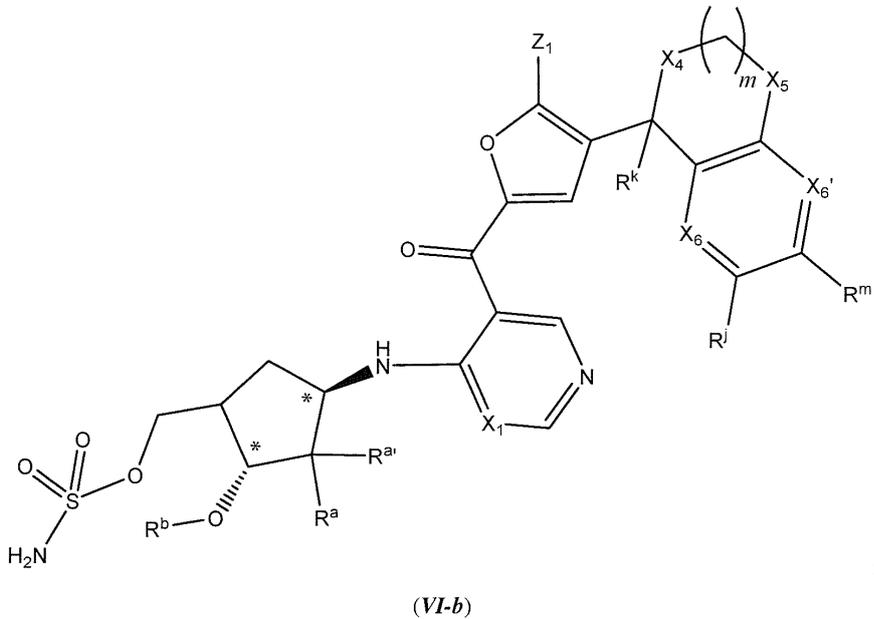
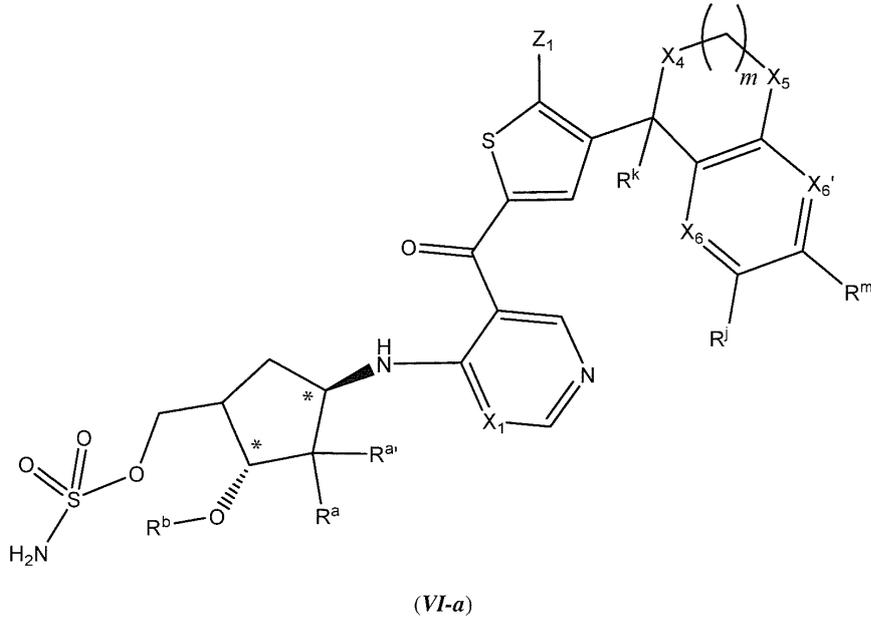
[0126]

[0127] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0128]

식 중, Y, R^a, R^{a'}, R^b, R^c, X₁, X₂, X₃, R^d, Z₁, R^k, X₄, X₅, m, X₆, X₆', R^j, 및 R^m는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.

[0129] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (VI-a) 또는 (VI-b):

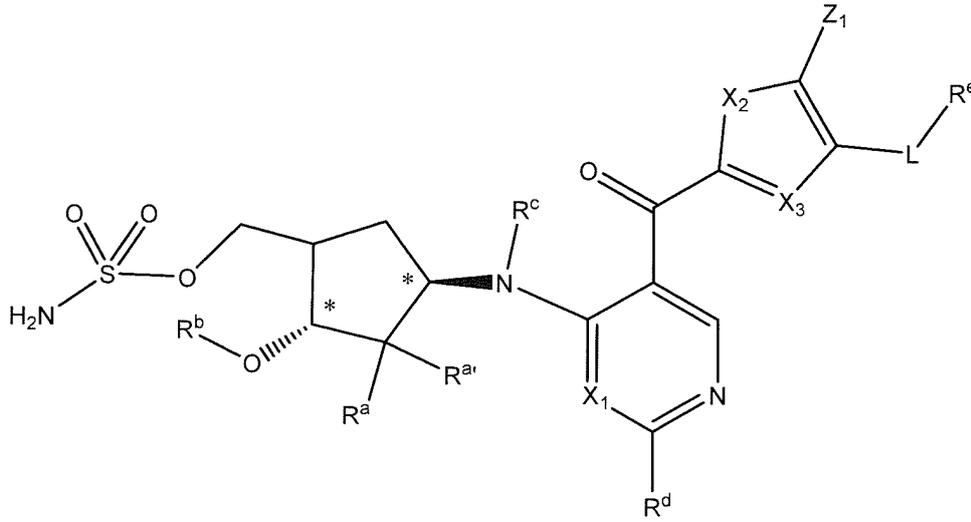


[0130]

[0131] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0132] 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , X_1 , Z_1 , R^k , X_4 , X_5 , m , X_6 , X_6' , R^j , 및 R^m 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (VI-a)으로 나타내고 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , X_1 , Z_1 , R^k , X_4 , X_5 , m , X_6 , X_6' , R^j , 및 R^m 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (VI-b)으로 나타내고 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , X_1 , Z_1 , R^k , X_4 , X_5 , m , X_6 , X_6' , R^j , 및 R^m 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.

[0133] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (VII)으로 나타내고:

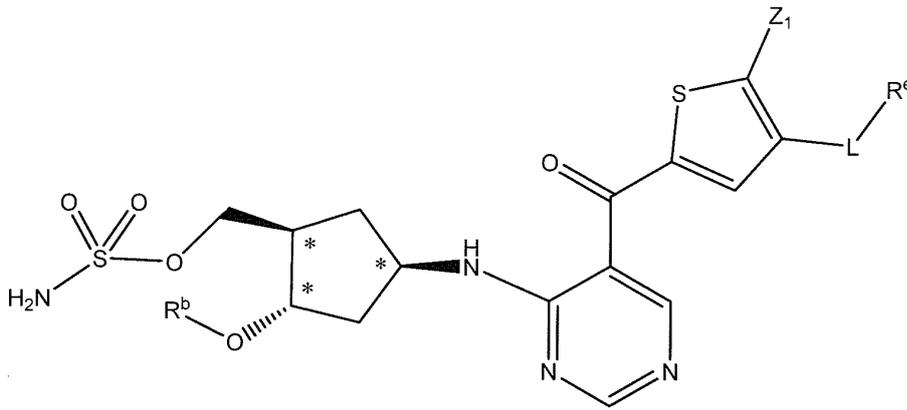


(VII)

[0134]

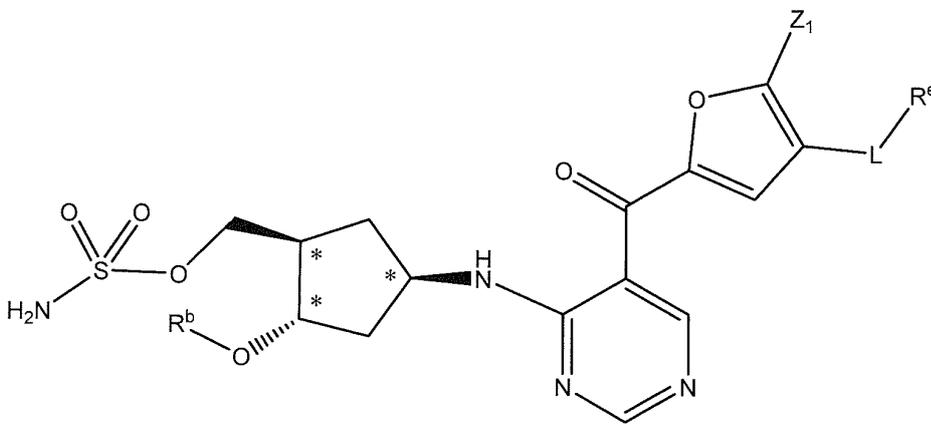
[0135] 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , R^c , X_1 , R^d , Z_1 , X_2 , X_3 , L , 및 R^e 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에 서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.

[0136] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (VII-a) 또는 (VII-b):



(VII-a)

[0137]



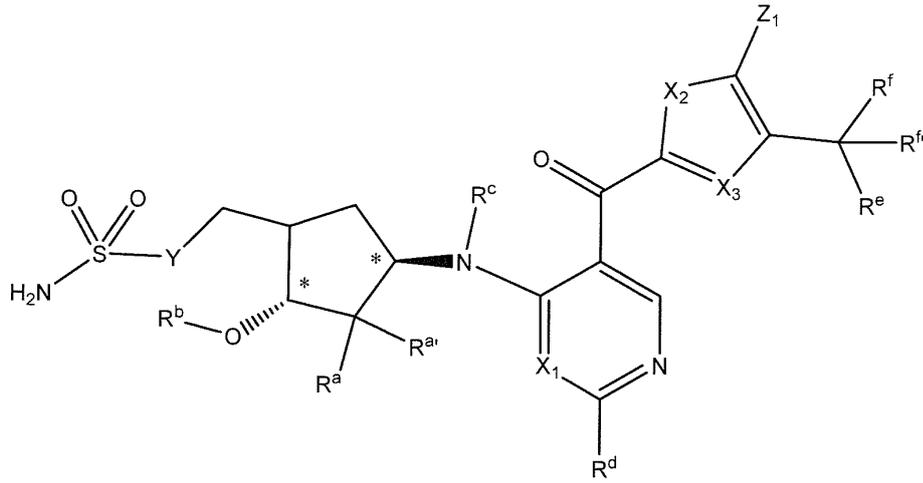
(VII-b)

[0138]

[0139] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0140] 여기서 R^b , Z_1 , L , 및 R^e 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (VII-a)으로 나타내고 여기서 R^b , Z_1 , L , 및 R^e 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (VII-b)으로 나타내고 여기서 R^b , Z_1 , L , 및 R^e 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.

[0141] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (VIII):



(VIII)

[0142]

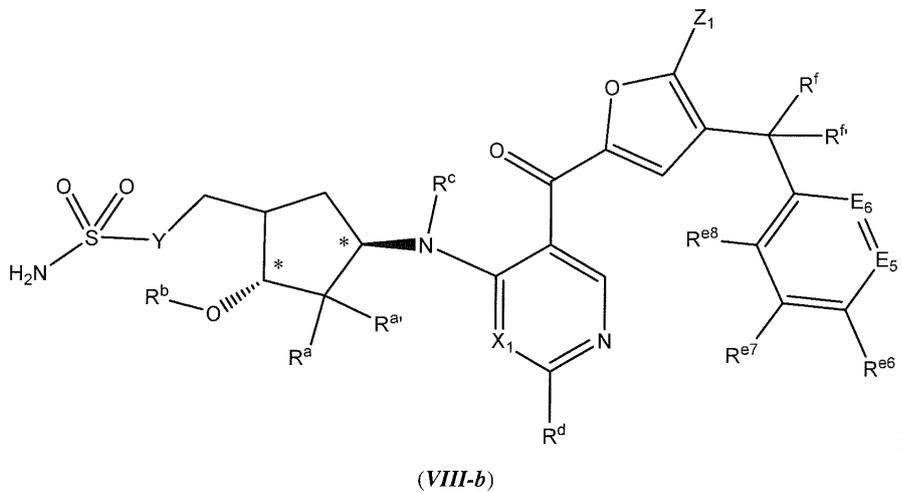
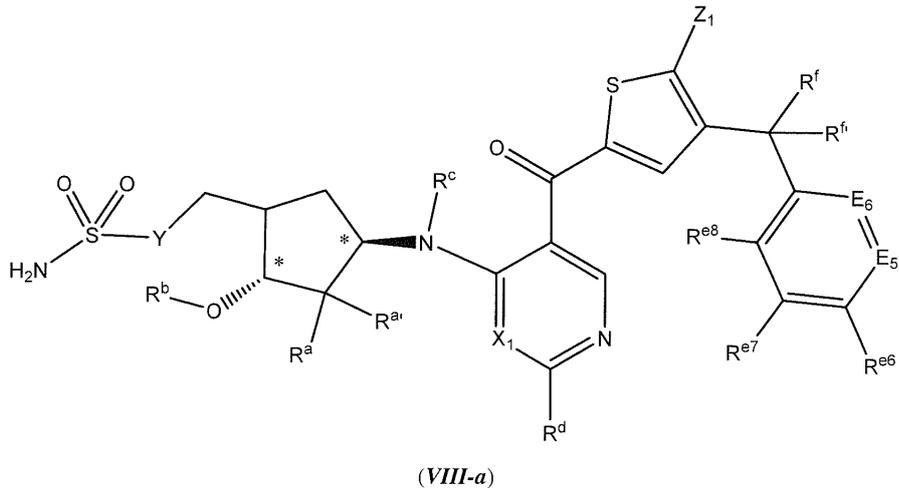
또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0143]

[0144]

식 중, Y , R^a , R^a' , R^b , R^c , X_1 , X_2 , X_3 , R^d , Z_1 , R^f , R^f' , 및 R^e 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.

[0145] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (VIII-a) 또는 (VIII-b):

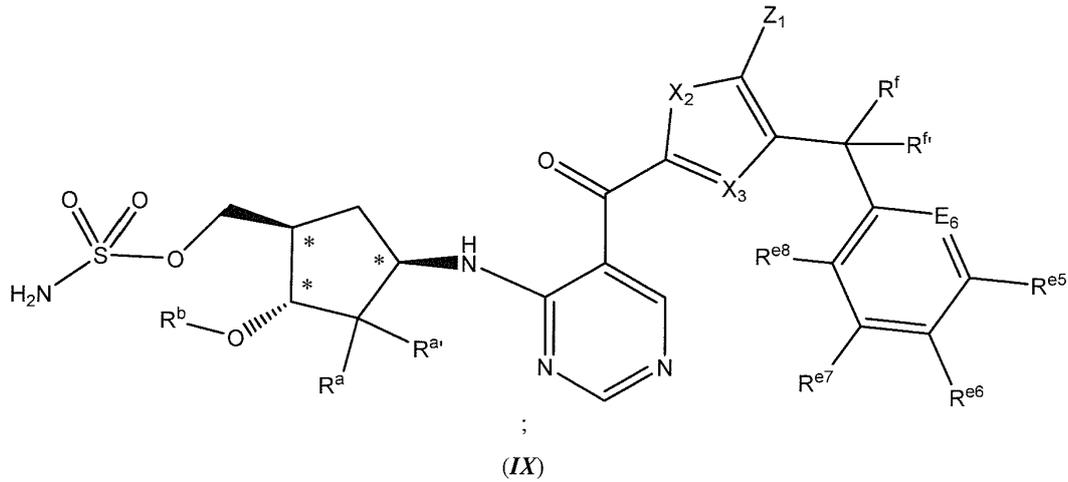


[0146]

[0147] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0148] 식 중, Y, R^a, R^{a'}, R^b, X₁, R^c, R^d, Z₁, R^f, R^{f'}, E₅, E₆, R^{e6}, R^{e7}, 및 R^{e8}는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (VIII-a)으로 나타내고 식 중, Y, R^a, R^{a'}, R^b, X₁, R^c, R^d, Z₁, R^f, R^{f'}, E₅, E₆, R^{e6}, R^{e7}, 및 R^{e8}는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (VIII-b)으로 나타내고 식 중, Y, R^a, R^{a'}, R^b, X₁, R^c, R^d, Z₁, R^f, R^{f'}, E₅, E₆, R^{e6}, R^{e7}, 및 R^{e8}는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.

[0149] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (IX):

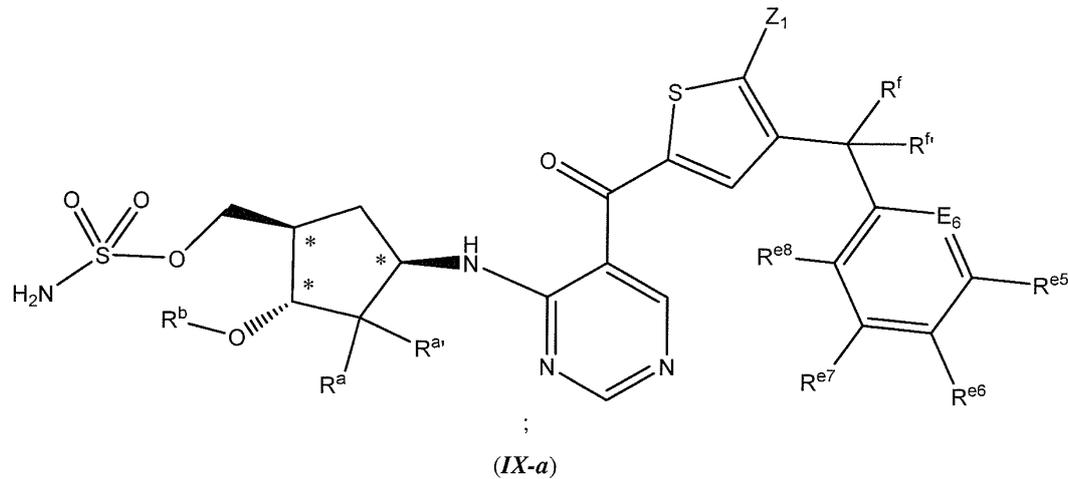


[0150]

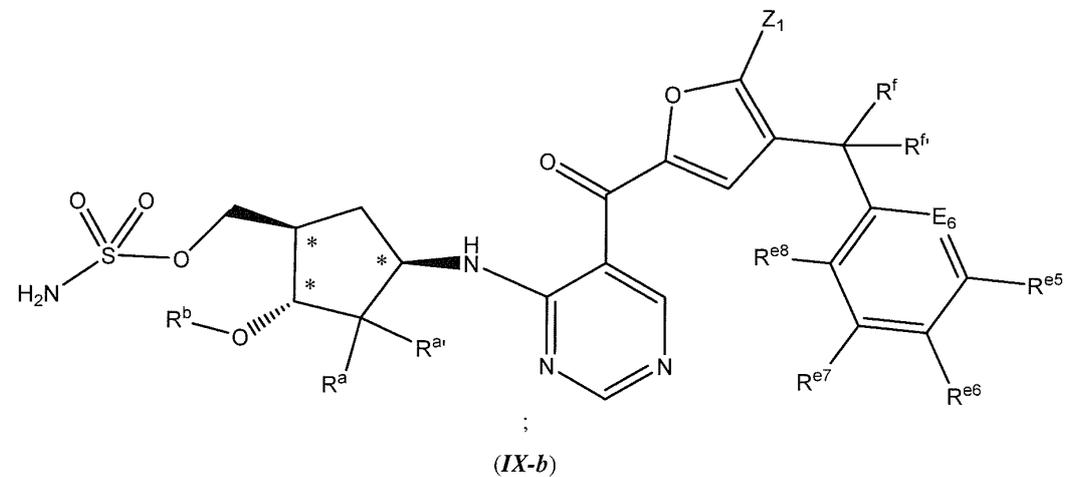
[0151] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0152] 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , X_2 , X_3 , Z_1 , R^f , $R^{f'}$, R^{e5} , E_6 , R^{e6} , R^{e7} , 및 R^{e8} 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.

[0153] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (IX-a) 또는 (IX-b):



[0154]



[0155]

[0156] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

- [0157] 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , Z_1 , R^f , $R^{f'}$, R^{e5} , E_6 , R^{e6} , R^{e7} , 및 R^{e8} 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (IX-a)으로 나타내고 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , Z_1 , R^f , $R^{f'}$, R^{e5} , E_6 , R^{e6} , R^{e7} , 및 R^{e8} 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (IX-b)으로 나타내고 여기서 R^a , $R^{a'}$, R^b , Z_1 , R^f , $R^{f'}$, R^{e5} , E_6 , R^{e6} , R^{e7} , 및 R^{e8} 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타낸다.
- [0158] 하기 값은 식 (I), (I-a), (II), (II-a), (II-b), (III-a), (III-b), (IV-a), (IV-b), (V), (V-a), (V-b), (VI), (VI-a), (VI-b), (VII), (VII-a), (VII-b), (VIII), (VIII-a), (VIII-b), (IX), (IX-a), 또는 (IX-b) 중 임의의 것에 대해 기재되어 있다.
- [0159] 일부 구현예에서, Y는 -O-, -CH₂-, 또는 -N(H)-이다. 일부 구현예에서, Y는 -O-이다. 일부 구현예에서, Y는 -CH₂-이다. 일부 구현예에서, Y는 -N(H)-이다.
- [0160] 일부 구현예에서, R^a는 수소, 플루오로, -NH₂, 또는 -OH이다. 일부 구현예에서, R^a는 수소, 플루오로 또는 -OH이다. 일부 구현예에서, R^a는 수소 또는 -OH이다. 일부 구현예에서, R^a는 수소이다. 일부 구현예에서, R^a는 -OH이다.
- [0161] 일부 구현예에서, R^{a'}는 수소 또는 플루오로이고; 단, R^a가 -NH₂ 또는 -OH일 때, R^{a'}는 수소이다. 일부 구현예에서, R^{a'}는 수소이다.
- [0162] 일부 구현예에서, R^a는 수소이고 그리고 R^{a'}는 수소이다. 일부 구현예에서, R^a는 플루오로이고 그리고 R^{a'}는 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^a는 -NH₂ 및 R^{a'}는 수소이다. 일부 구현예에서, R^a는 수소이고 그리고 R^{a'}는 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^a는 -OH 및 R^{a'}는 수소이다. 일부 구현예에서, R^a는 플루오로 또는 수소이고 그리고 R^{a'}는 플루오로이다.
- [0163] 일부 구현예에서, R^c는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^c는 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^c는 수소이다.
- [0164] 일부 구현예에서, R^d는 수소, 할로젠, -CF₃, 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^d는 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^d는 수소이다.
- [0165] 일부 구현예에서, X₁은 C(H), C(F) 또는 N이다. 일부 구현예에서, X₁은 C(H) 또는 N이다. 일부 구현예에서, X₁은 C(H)이다. 일부 구현예에서, X₁는 N이다.
- [0166] 일부 구현예에서, X₂는 S 또는 O이다. 일부 구현예에서, X₂는 S이다. 일부 구현예에서, X₂는 O이다.
- [0167] 일부 구현예에서, X₃은 C(R^{x3}) 또는 N, 여기서 R^{x3}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, X₃은 C(R^{x3})이고, 여기서 R^{x3}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, X₃는 N이다. 일부 구현예에서, X₃은 C(H)이다.
- [0168] 일부 구현예에서, R^{x3}는 수소, 메틸, 또는 할로젠이다. 일부 구현예에서, R^{x3}는 수소, 메틸, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, R^{x3}는 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{x3}는 수소이다.

- [0169] 일부 구현예에서, Z_1 는 수소, 할로젠, 시아노, R^{z3} , $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$, 또는 $-S(O)_2-R^{z3}$ 이고, 여기서 R^{z3} 은 본 명세서에서 기재된 값을 가지며, 그리고 여기서 Z_1 는, Z_2 가 수소 또는 메틸이면 수소, 할로젠, 메틸, 또는 시아노가 아니다.
- [0170] 일부 구현예에서, Z_1 는 수소; 할로젠; 시아노; 1종 이상의 독립적으로 선택된 할로젠으로 임의로 치환된 페닐; 5- 내지 7-원 지환족 또는 헤테로사이클릴 (이것은 6-원 아릴에 융합됨)이고, 여기서 상기 6-원 아릴에 임의로 융합된 5- 내지 7-원 지환족 또는 헤테로사이클릴은 할로젠; C_{1-4} 플루오로지방족; 또는 C_{1-4} 지방족 그룹 으로부터 독립적으로 선택된 1종 이상으로 치환되고, 상기 그룹은 1개 이상의 하이드록실, C_{1-4} 알콕시, 하나 초과 독립적으로 선택된 할로젠으로 임의로 치환된 페닐, 5- 또는 6-원 지환족, 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴, 또는 $-N(R^{z5})_2$ 로 임의로 치환되고; 여기서 각 R^{z5} 는 독립적으로 본 명세서에서 기재된 값을 가지며; 그리고 여기서 Z_1 는, Z_2 가 수소 또는 메틸이면, 수소, 할로젠, 메틸, 또는 시아노가 아니다. 일부 구현예에서, Z_1 은 페닐, 할로페닐, 또는 5- 내지 7-원 지환족 또는 헤테로사이클릴 (이것은 6-원 아릴에 융합됨)이고, 여기서 상기 6-원 아릴에 임의로 융합된 5- 내지 7-원 지환족 또는 헤테로사이클릴은 1종 이상의 할로젠으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, Z_1 는 C_{1-4} 지방족 그룹이고, 이 그룹은 (i) 1종 이상의 페닐, 할로페닐, 5- 또는 6-원 지환족 또는 헤테로사이클릴로 치환되고, 그리고 (ii) 1개 이상의 하이드록실, $-OC_{1-4}$ 지방족, 할로젠, C_{1-4} 지방족, 아세틸, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, 시아노, $-N(R^{z5})_2$, $-CH_2NH_2$, $-CO_2H$, 또는 $-CF_3$ 로 임의로 치환되고, 여기서 각 R^{z5} 독립적으로는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.
- [0171] 일부 구현예에서, Z_1 는 수소; 할로젠; 시아노; 또는, 1개 이상의 하이드록실, C_{1-4} 알콕시, $-N(R^{z5})_2$, 또는 하나 초과 독립적으로 선택된 할로젠으로 임의로 치환된 페닐로 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 여기서 각 R^{z5} 는 독립적으로 본 명세서에서 기재된 값을 가지며; 여기서 Z_1 는, Z_2 가 수소 또는 메틸이면 수소, 할로젠, 메틸, 또는 시아노가 아니다. 일부 구현예에서, Z_1 는 수소, 클로로, 또는 메틸이고, 그리고 Z_2 는 수소 또는 메틸이 아니다. 일부 구현예에서, Z_1 는 수소이고, 그리고 Z_2 는 수소 또는 메틸이 아니다. 일부 구현예에서, Z_1 은 클로로이고, 그리고 Z_2 는 수소 또는 메틸이 아니다. 일부 구현예에서, Z_1 는 메틸, 및 Z_2 는 수소 또는 메틸이 아니다.
- [0172] 일부 구현예에서, R^{z3} 은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5- 내지 7-원 지환족, 임의로 치환된 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족. 일부 구현예에서, R^{z3} 은 페닐, 5- 내지 7-원 지환족, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이들 중 어떤 것은 n 경우의 R^2 로 임의로 치환되고, 여기서 n 및 R^2 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^{z3} 은 페닐, 5- 내지 7-원 지환족, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이들 중 어떤 것은 1종 이상의 독립적으로 선택된 R^{z4} 로 치환될 수 있고, 여기서 각 R^{z4} 는 독립적으로는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^{z3} 은 페닐, 5- 내지 7-원 지환족, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이들 중 어떤 것은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^{z4} 로 임의로 치환되고, 여기서 각 R^{z4} 독립적으로는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^{z3} 은 페닐, 5- 내지 7-원 지환족, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이들 중 어떤 것은 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^{z4} 로 치환될 수 있고, 여기서 각 R^{z4} 는 독립적으로는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^{z3} 은 페닐, 5- 내지 7-원 지환족, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이들 중 어떤 것은 하나의 R^{z4} 로 치환될 수 있고, 여기서 R^{z4} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^{z3} 은 페닐, 5- 내지 7-원 지환족, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이들 중 어떤 것은 1 내지 3개의 R^{z4} 로 치환될 수 있고, 여기서 각 R^{z4} 는 독립적으로는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^{z3} 은 페닐,

5- 내지 7-원 지환족, 또는 C₁₋₄ 지방족이고, 이들 중 어떤 것은 하나의 R²⁴로 치환될 수 있고, 여기서 R²⁴는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0173] 일부 구현예에서, 각 경우의 R²⁴는 독립적으로 하이드록실, 할로젠, 시아노, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 플루오로지방족, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 플루오로알콕시, -N(R²⁵)₂, -C(O)R²⁶, -C(O)₂R²⁵, 5- 또는 6-원 지환족 또는 헤테로사이클릴, 또는 페닐이고, 이 페닐은 1종 이상의 독립적으로 선택된 할로젠으로 임의로 치환되고, 여기서 각 R²⁵은 독립적으로 본 명세서에서 기재된 값을 가지며, 그리고 R²⁶는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R²⁴는 독립적으로 할로젠, 시아노, C₁₋₄ 지방족, 또는 C₁₋₄ 플루오로지방족. 일부 구현예에서, 각 경우의 R²⁴는 독립적으로 클로로, 브로모, 플루오로, 아이오도, 메틸, 에틸, 프로필, tert-부틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, tert-부톡시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 에틴, 사이클로프로필, 또는 페닐이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R²⁴는 독립적으로 클로로, 브로모, 플루오로, 아이오도, 메틸, 에틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 에틴, 사이클로프로필, 또는 페닐이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R²⁴는 독립적으로 클로로, 브로모, 플루오로, 메틸, 에틸, 또는 트리플루오로메틸이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R²⁴는 독립적으로 클로로, 브로모, 아이오도, 또는 메틸이다.

[0174] 일부 구현예에서, 각 R²⁵는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구현예에서, 각 R²⁵는 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R²⁵는 수소이다. 일부 구현예에서, R²⁵는 메틸이다. 일부 구현예에서, 각 R²⁵는 독립적으로 메틸 또는 에틸이다.

[0175] 일부 구현예에서, R²⁶은 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구현예에서, R²⁶는 메틸이다. 일부 구현예에서, R²⁶는 메틸 또는 에틸이다.

[0176] 일부 구현예에서, (a) Z₂는 임의로 치환된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 5- 내지 7-원 지환족을 갖는 고리계이고 (상기 지환족은,

[0177] (i) 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 6-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 바이사이클릭 그룹을 형성하고; 또는

[0178] (ii) 임의로 치환된 9-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 10-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 트리사이클릭 그룹을 형성하고;

[0179] 또는 (b) Z₂는 L-R^e이고, 여기서 L 및 R^e는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며;

[0180] 또는 (c) Z₂는 수소이다.

[0181] 일부 구현예에서, (a) Z₂는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 7-원 지환족을 갖는 고리계이고 (이 지환족은,

[0182] (i) 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 바이사이클릭 그룹을 형성하고; 또는

[0183] (ii) 9-원 헤테로아릴 또는 10-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 트리사이클릭 그룹을 형성하고;

[0184] 여기서 상기 고리계는 치환되고 n 경우의 R^{2e} 의해 임의로, 여기서 n 및 R^{2e}는 본 명세서에서 기재된 값을 가짐);

[0185] 또는

[0186] (b) Z₂는 L-R^e(여기서 L은 -L₁-, -V₁-L₂-, 또는 -L₁-V₁-L₂-임)이고;

[0187] R^e은

- [0188] (i) 수소, 하이드록실, 할로젠, $-CF_3$, 또는 C_{1-4} 지방족(이 지방족은 1개 이상의 하이드록실, 할로젠, 또는 C_{1-4} 지방족으로 임의로 치환됨),
- [0189] 단, R^e 는, R^f 및 $R^{f'}$ 가 존재하고 고리를 형성하면 수소가 아니고;
- [0190] 또는 (ii) 제2 6-원 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 3- 내지 7-원 지환족, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴에 임의로 융합된 3- 내지 7-원 지환족 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리이고, 여기서 상기 R^e 고리 또는 고리들은 n 경우의 R^{2e} 의해 임의로 치환되고, 여기서 n 및 R^{2e} 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며;
- [0191] L_1 는 C_{1-3} 알킬렌 사슬이고, 여기서 1 또는 2개의 포화된 탄소 원자는 (R^f)($R^{f'}$)에 의해 임의로 치환되고 여기서 임의로 1 또는 2의 불포화도가 있고;
- [0192] V_1 은 $-S-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ 또는 $-N(R^g)-$ 이고, 여기서 R^g 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며;
- [0193] L_2 는 C_{0-2} 알킬렌 사슬이고, 여기서 하나의 포화된 탄소 원자는 (R^f)($R^{f'}$)에 의해 임의로 치환되고;
- [0194] 여기서 R^f 및 $R^{f'}$ 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.
- [0195] 일부 구현예에서, (a) Z_2 는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 7-원 지환족 (이 지환족은,
- [0196] (i) 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 바이사이클릭 그룹을 형성하고; 또는
- [0197] (ii) 9-원 헤테로아릴 또는 10-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 트리사이클릭 그룹을 형성함)을 갖는 고리계 이고;
- [0198] 여기서 상기 고리계는 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-S-C_{1-4}$ 지방족, $-S-C_{1-4}$ 플루오로지방족, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1-3개의 독립적인 경우에 의해 임의로 치환되고; 그리고 상기 고리계는 하나의 포화된 탄소에서 옥소, 스피로사이클릭 3- 내지 6-원 카보사이클, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로 임의로 치환되고;
- [0199] 각 경우의 R^{z7} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;
- [0200] 각 경우의 R^{z8} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬이고;
- [0201] T_2 는 C_{1-2} 알킬렌 사슬이고; 그리고
- [0202] R^{z9} 는 시아노, $-NO_2$, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, 또는 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 이고;
- [0203] 또는
- [0204] (b) Z_2 는 $L-R^e$ 이고, 여기서:
- [0205] (i) R^e 는 수소, 하이드록실, 할로젠, $-CF_3$, 또는 C_{1-4} 지방족(이 지방족은 1개 이상의 하이드록실, 할로젠, 또는 C_{1-4} 지방족으로 임의로 치환됨),
- [0206] 단, R^e 는, R^f 및 $R^{f'}$ 가 존재하고 고리를 형성하면 수소가 아니고;
- [0207] 또는 (ii) R^e 는 6-원 아릴, 5-내지 6-원 헤테로아릴, 3- 내지 7-원 지환족, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴

(이것은 제2 6-원 아릴, 5-내지 6-원 헤테로아릴, 3- 내지 7-원 지환족, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴에 임의로 융합됨)으로부터 선택된 고리이고, R⁶는 할로젠, 하이드록실, 시아노, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 플루오로지방족, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 플루오로알콕시, S-C₁₋₄ 지방족, S-C₁₋₄ 플루오로지방족, -N(R^{z7})₂, -C(O)R^{z8}, -S(O)R^{z8}, -S(O)₂R^{z8}, -C(O)₂R^{z7}, -C(O)N(R^{z7})₂, -S(O)₂N(R^{z7})₂, -OC(O)N(R^{z7})₂, -N(R^{z7})C(O)R^{z8}, -N(R^{z7})SO₂R^{z8}, -N(R^{z7})C(O)OR^{z8}, T₂-R^{z9}, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1-3개의 독립적인 경우에 의해 임의로 치환되고; 하나의 포화된 탄소에서 옥소, 스피로사이클릭 3- 내지 6-원 카보사이클, 또는 스피로사이클릭 4- 내지 6-원 헤테로사이클로 임의로 치환되고;

[0208] 각 경우의 R^{z7}는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

[0209] 각 경우의 R^{z8}는 독립적으로 C₁₋₄ 알킬이고;

[0210] T₂는 C₁-C₂ 알킬렌 사슬이고; 그리고

[0211] R^{z9}는 시아노, -NO₂, -N(R^{z7})₂, -OR^{z7}, -C(O)R^{z8}, -C(O)₂R^{z7}, 또는 -C(O)N(R^{z7})₂이다.

[0212] 일부 구현예에서, (a) Z₂는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 7-원 지환족을 갖는 고리계이고 (이 지환족은,

[0213] (i) 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 바이사이클릭 그룹을 형성하고; 또는

[0214] (ii) 9-원 헤테로아릴 또는 10-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 트리사이클릭 그룹을 형성하고;

[0215] 여기서 상기 고리계는 n 경우의 R^{2e} 의해 임의로 치환되고, 여기서 n 및 R^{2e}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0216] 일부 구현예에서, Z₂는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 7-원 지환족을 갖는 고리계이고 (이 지환족은,

[0217] (i) 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 바이사이클릭 그룹을 형성하고; 또는

[0218] (ii) 9-원 헤테로아릴 또는 10-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 트리사이클릭 그룹을 형성하고;

[0219] 여기서 상기 고리계는 할로젠, 하이드록실, 시아노, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 플루오로지방족, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 플루오로알콕시, -S-C₁₋₄ 지방족, -S-C₁₋₄ 플루오로지방족, -N(R^{z7})₂, -C(O)R^{z8}, -S(O)R^{z8}, -S(O)₂R^{z8}, -C(O)₂R^{z7}, -C(O)N(R^{z7})₂, -S(O)₂N(R^{z7})₂, -OC(O)N(R^{z7})₂, -N(R^{z7})C(O)R^{z8}, -N(R^{z7})SO₂R^{z8}, -N(R^{z7})C(O)OR^{z8}, T₂-R^{z9}, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1-3개의 독립적인 경우에 의해 임의로 치환되고; 그리고 상기 고리계는 하나의 포화된 탄소에서 옥소, 스피로사이클릭 3- 내지 6-원 카보사이클, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로 임의로 치환되고;

[0220] 여기서 각 R^{z7}은 독립적으로 본 명세서에서 기재된 값을 가지며, 그리고 R^{z8}, T₂, 및 R^{z9}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0221] 일부 구현예에서, Z₂는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 7-원 지환족을 갖는 고리계이고 (이 지환족은, 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되어 바이사이클릭 그룹을 형성함); 여기서 상기 고리계는 할로젠, 하이드록실, 시아노, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 플루오로지방족, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 플루오로알콕시, -S-C₁₋₄ 지방족, -S-C₁₋₄ 플루오로지방족, -N(R^{z7})₂, -C(O)R^{z8}, -S(O)R^{z8}, -S(O)₂R^{z8}, -C(O)₂R^{z7}, -C(O)N(R^{z7})₂, -S(O)₂N(R^{z7})₂, -OC(O)N(R^{z7})₂, -N(R^{z7})C(O)R^{z8}, -N(R^{z7})SO₂R^{z8}, -N(R^{z7})C(O)OR^{z8}, T₂-R^{z9}, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1-3개의 독립적인 경우에 의해 임의로 치환되고; 그리고 상기 고리계는 하나의 포화된 탄소에서 옥소, 스피로사이클릭 3- 내지

6-원 카보사이클, 또는 스피로사이클릭 4- 내지 6-원 헤테로사이클로 임의로 치환되고;

[0222] 여기서 각 R^{z7} 은 독립적으로 본 명세서에서 기재된 값을 가지며, 그리고 R^{z8} , T_2 , R^{z9} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0223] 일부 구현예에서, Z_2 는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합되어 바이사이클릭 그룹을 형성하는 6-원 헤테로사이클릴 (이 헤테로사이클릴은 1 N 또는 0 원자를 함유함)이고, 여기서 상기 고리계는 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-S-C_{1-4}$ 지방족, $-S-C_{1-4}$ 플루오로지방족, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지방족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1-3개의 독립적인 경우에 의해 임의로 치환되고; 그리고 상기 고리계는 하나의 포화된 탄소에서 옥소, 스피로사이클릭 3- 내지 6-원 카보사이클, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로 임의로 치환되고; 여기서 각 R^{z7} 은 독립적으로 본 명세서에서 기재된 값을 가지며, 그리고 R^{z8} , T_2 , 및 R^{z9} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0224] 일부 구현예에서, R^{z7} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{z7} 는 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{z7} 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^{z7} 는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{z7} 는 메틸 또는 에틸이다.

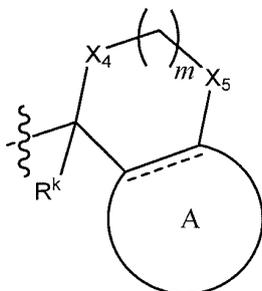
[0225] 일부 구현예에서, R^{z8} 은 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{z8} 는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{z8} 는 메틸 또는 에틸이다.

[0226] 일부 구현예에서, T_2 은 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬렌 사슬이다. 일부 구현예에서, T_2 는 C_{1-2} 알킬렌 사슬이고, 이 사슬은 0-3개의 독립적인 경우의 R^{12} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{12} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, T_2 는 C_{1-2} 알킬렌 사슬이다. 일부 구현예에서, T_2 는 $-CH_2-CH_2-$ 이다. 일부 구현예에서, T_2 는 $-C(CH_3)_2-$ 이다. 일부 구현예에서, T_2 는 $-CH_2-$ 이다.

[0227] 일부 구현예에서, 각 경우의 R^{12} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R^{12} 는 독립적으로 메틸 또는 에틸이다. 일부 구현예에서, R^{12} 는 메틸이다.

[0228] 일부 구현예에서, R^{z9} 는 시아노, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, 또는 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 이고, 여기서 R^{z7} 및 R^{z8} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0229] 일부 구현예에서, Z_2 는 하기이다:



(a-i) 이고,

[0230] 식 중, X_4 , X_5 , R^k , m , 및 고리 A는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0232] 일부 구현예에서, R^k 는 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^k 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^k 는 수소이다.

- [0233] 일부 구현예에서, X_4 는 S, O, 또는 $N(R^{n4})$ 이고, 여기서 R^{n4} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, X_4 는 O 또는 $N(R^{n4})$ 이고, 여기서 R^{n4} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, X_4 는 $N(R^{n4})$ 이고, 여기서 R^{n4} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, X_4 는 O 또는 $N(H)$ 이다. 일부 구현예에서, X_4 는 O이다. 일부 구현예에서, X_4 는 $N(H)$ 이다.
- [0234] 일부 구현예에서, R^{n4} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{n4} 는 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{n4} 는 수소이다.
- [0235] 일부 구현예에서, X_5 는 O, $C(O)$, 또는 $C(R^{x5})(R^{x5'})$ 이고, 여기서 R^{x5} 및 $R^{x5'}$ 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, X_5 는 O이다. 일부 구현예에서, X_5 은 $C(R^{x5})(R^{x5'})$ 이다. 일부 구현예에서, X_5 은 CD_2 이다. 일부 구현예에서, X_5 는 O, $C(O)$, 또는 $C(R^{x5})(R^{x5'})$ 이고, 여기서 X_5 는, X_4 가 $N(R^{n4})$ 또는 S이면 O가 아니다. 일부 구현예에서, X_5 은 CH_2 이다.
- [0236] 일부 구현예에서, R^{x5} 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R^{x5} 및 $R^{x5'}$ 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 합쳐져서, O, N, 또는 S로부터 선택된 하나의 헤테로사이클을 포함하는 스피로사이클릭 3-6 원 카보사이클 또는 스피로사이클릭 4-6 원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 구현예에서, R^{x5} 는 수소, 플루오로, 하이드록실, 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R^{x5} 및 $R^{x5'}$ 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 합쳐져서, O, N, 또는 S로부터 선택된 하나의 헤테로사이클을 포함하는 스피로사이클릭 3-6 원 카보사이클 또는 스피로사이클릭 4-6 원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 구현예에서, R^{x5} 는 수소, 플루오로, 하이드록실, 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{x5} 는 수소, 플루오로, 클로로, 하이드록실, 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{x5} 는 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{x5} 는 수소이다.
- [0237] 일부 구현예에서, $R^{x5'}$ 는 수소, 할로젠 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R^{x5} 및 $R^{x5'}$ 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 합쳐져서, O, N, 또는 S로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하는 스피로사이클릭 3-6 원 카보사이클 또는 스피로사이클릭 4-6 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 $R^{x5'}$ 는, R^{x5} 가 하이드록실이면 할로젠이다. 일부 구현예에서, $R^{x5'}$ 는 수소, 플루오로, 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R^{x5} 및 $R^{x5'}$ 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 합쳐져서, O, N, 또는 S로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하는 스피로사이클릭 3-6 원 카보사이클 또는 스피로사이클릭 4-6 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 $R^{x5'}$ 는, R^{x5} 은 하이드록실이면 할로젠이 아니다. 일부 구현예에서, $R^{x5'}$ 는 수소, 플루오로, 또는 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 $R^{x5'}$ 는, R^{x5} 가 하이드록실이면 플루오로가 아니다. 일부 구현예에서, $R^{x5'}$ 는 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이고, 여기서 $R^{x5'}$ 는, R^{x5} 가 하이드록실이면 플루오로가 아니다. 일부 구현예에서, $R^{x5'}$ 는 수소이다.
- [0238] 일부 구현예에서, R^{x5} 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 또는 C_{1-4} 알킬이고, 그리고 $R^{x5'}$ 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^{x5} 는 수소, 플루오로, 클로로, 하이드록실, 또는 메틸이고 $R^{x5'}$ 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^{x5} 는 수소 또는 메틸이고 $R^{x5'}$ 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^{x5} 는 수소이고 그리고 $R^{x5'}$ 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^{x5} 는 플루오로이고 그리고 $R^{x5'}$ 는 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^{x5} 는 메틸이고 $R^{x5'}$ 는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{x5} 및 $R^{x5'}$ 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 합쳐져서, O, N, 또는 S로부터 선택된 하나의 헤테로사이클을 포함하는 스피로사이클릭 3-6 원 카보사이클 또는 스피로사이클릭 4-6 원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 구현예에서, R^{x5} 및 $R^{x5'}$ 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 합쳐져서, 스피로사이클릭 3-6 원 카보사이클을 형성

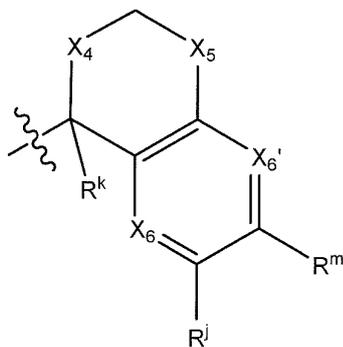
한다. 일부 구현예에서, R^{x5} 및 $R^{x5'}$ 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 합쳐져서, 사이클로프로필 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R^{x5} 및 $R^{x5'}$ 은 독립적으로 수소 또는 플루오로이거나; 또는, 그것들이 부착된 탄소와 함께, 사이클로프로필 고리를 형성한다.

[0239] 일부 구현예에서, 고리 A는 융합된 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고, 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-S-C_{1-4}$ 지방족, $-S-C_{1-4}$ 플루오로지방족, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1 내지 3개의 독립적인 경우로 임의로 치환되고, 여기서 R^{z7} , R^{z8} , T_2 , 및 R^{z9} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, 고리 A는 하나의 헤테로원자를 갖는 융합된 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-S-C_{1-4}$ 지방족, $-S-C_{1-4}$ 플루오로지방족, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1 내지 3개의 독립적인 경우로 임의로 치환되고, 여기서 R^{z7} , R^{z8} , T_2 , 및 R^{z9} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0240] 일부 구현예에서, 고리 A는 융합된 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고, 클로로, 브로모, 플루오로, 아이오도, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, tert-부틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, tert-부톡시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 시아노, 에틴, 사이클로프로필, 또는 페닐 중 1 내지 3개의 독립적인 경우로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 융합된 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고, 클로로, 브로모, 플루오로, 아이오도, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, tert-부틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, tert-부톡시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 시아노, 에틴, 사이클로프로필, 또는 페닐 중 1 내지 3개의 독립적인 경우로 임의로 치환된다.

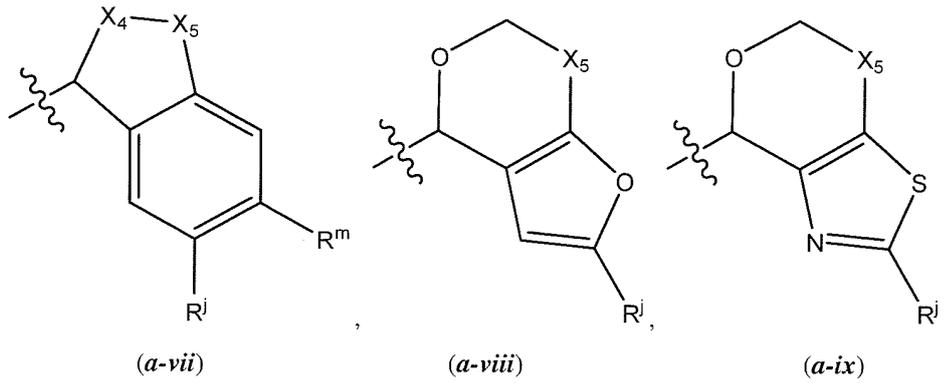
[0241] 일부 구현예에서, 고리 A는 융합된 페닐 또는 피리딜이고, 클로로, 브로모, 플루오로, 아이오도, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, tert-부틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, tert-부톡시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 시아노, 에틴, 사이클로프로필, 또는 페닐 중 1 내지 3개의 독립적인 경우로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 융합된 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이고, 클로로, 브로모, 플루오로, 아이오도, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, tert-부틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, tert-부톡시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, 디에틸아미노, 에틴, 사이클로프로필, 또는 페닐 중 1 내지 3개의 독립적인 경우로 임의로 치환된다.

[0242] 일부 구현예에서, Z_2 는 하기이다:

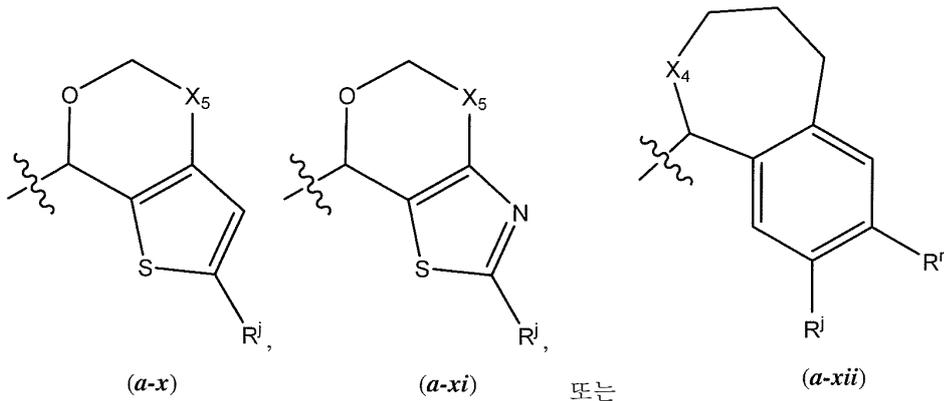


[0243]

[0251] 일부 구현예에서, Z₂는 하기이다:

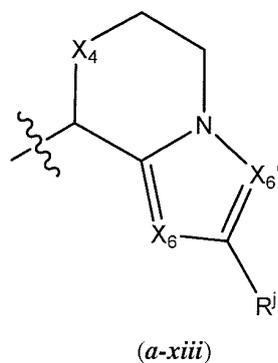


[0252]



[0253]

[0254] 식 중, X₄, X₅, R^m, 및 R^j는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, Z₂는 (a-vii)이고, 여기서 X₄, X₅, R^m, 및 R^j는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, Z₂는 (a-viii)이고, 여기서 X₅ 및 R^j는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, Z₂는 (a-ix)이고, 여기서 X₅ 및 R^j는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, Z₂는 (a-x)이고, 여기서 X₅ 및 R^j는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, Z₂는 (a-xi)이고, 여기서 X₅ 및 R^j는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, Z₂는 (a-xii)이고, 여기서 X₄, R^m, 및 R^j는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, Z₂는 하기이다:



[0255]

[0256] 식 중, X₄, X₆, X₆', 및 R^j는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0257]

일부 구현예에서, X₆는 N 또는 C(R^{x6})이고, 여기서 R^{x6}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, X₆는 N 또는 C(H)이다. 일부 구현예에서, X₆는 N이다. 일부 구현예에서, X₆는 C(R^{x6})이고, 여기서 R^{x6}는 본 명세

서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, X_6 은 C(H)이다.

[0258] 일부 구현예에서, R^{x6} 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴이고, 여기서 각 R^{z7} 독립적으로는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^{x6} 는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 아이오도, 메틸, 에틸, 프로필, tert-부틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, tert-부톡시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 에틴, 또는 사이클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^{x6} 는 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시아노, 사이클로프로필, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^{x6} 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{x6} 는 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{x6} 는 수소, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, R^{x6} 는 수소이다.

[0259] 일부 구현예에서, X_6' 는 N 또는 $C(R^{x6'})$ 이고, 여기서 $R^{x6'}$ 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, X_6' 는 N 또는 $C(R^{x6})$ 이고, 여기서 R^{x6} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, X_6' 는 N 또는 C(H)이다. 일부 구현예에서, X_6' 는 N이다. 일부 구현예에서, X_6' 은 $C(R^{x6'})$ 이고, 여기서 $R^{x6'}$ 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, X_6' 은 C(H)이다.

[0260] 일부 구현예에서, $R^{x6'}$ 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴이고, 여기서 각 R^{z7} 은 독립적으로는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, $R^{x6'}$ 는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 아이오도, 메틸, 에틸, 프로필, tert-부틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, tert-부톡시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 에틴, 또는 사이클로프로필이다. 일부 구현예에서, $R^{x6'}$ 는 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시아노, 사이클로프로필, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, $R^{x6'}$ 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, $R^{x6'}$ 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, $R^{x6'}$ 는 수소, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, $R^{x6'}$ 는 수소이다.

[0261] 일부 구현예에서, R^j 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴이고, 여기서 각 R^{z7} 독립적으로는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^j 는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 아이오도, 메틸, 에틸, 프로필, tert-부틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, tert-부톡시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 에틴, 또는 사이클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^j 는 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시아노, 사이클로프로필, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^j 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 사이클로프로필, $-C\equiv CH$ 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^j 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 또는 메틸이

다. 일부 구현예에서, R^j 는 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^j 은 플루오로, 클로로, 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^j 는 수소, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, R^j 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^j 은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, R^j 는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^j 는 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^j 은 클로로이다.

[0262] 일부 구현예에서, R^m 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴이고, 여기서 각 R^{z7} 독립적으로는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^m 는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 아이오도, 메틸, 에틸, 프로필, tert-부틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, tert-부톡시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 에틴, 또는 사이클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^m 는 수소, 플루오로, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시아노, 사이클로프로필, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^m 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^m 는 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^m 는 수소, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, R^m 는 수소이다.

[0263] 일부 구현예에서, 각 R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j 및 R^m 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴이고, 여기서 각 R^{z7} 은 독립적으로 본 명세서에서 기재된 값을 가지며, 그리고 R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j 및 R^m 중 적어도 하나 수소이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j , 및 R^m 는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시아노, 사이클로프로필, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-C\equiv CH$ 이고; 여기서 R^{x6} , R^{x7} , R^j 및 R^m 중 적어도 하나 수소이다. 일부 구현예에서, 각 R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j 및 R^m 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴이고, 여기서 각 R^{z7} 은 독립적으로 본 명세서에서 기재된 값을 가지며, 그리고 R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j 및 R^m 중 적어도 하나는 수소이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j , 및 R^m 는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시아노, 사이클로프로필, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-C\equiv CH$ 이고; 여기서 R^{x6} , R^{x7} , R^j 및 R^m 중 적어도 2개는 수소이다. 일부 구현예에서, 각 R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j 및 R^m 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴이고, 여기서 각 R^{z7} 은 독립적으로 본 명세서에서 기재된 값을 가지며, 그리고 R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j 및 R^m 중 적어도 하나 수소이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j , 및 R^m 는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시아노, 사이클로프로필, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-C\equiv CH$ 이고; 여기서 R^{x6} , R^{x7} , R^j 및 R^m 중 적어도 2개는 수소이다.

[0264] 일부 구현예에서, R^{x6} 는 수소이고; $R^{x6'}$ 는 수소이고; 그리고 R^j 및 R^m 은 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실,

시아노, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 플루오로지방족, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 플루오로알콕시, -N(R^{z7})₂, -C(O)₂R^{z7}, -C(O)N(R^{z7})₂, -S(O)₂N(R^{z7})₂, -CH₂-OR^{z7}, -CH₂NR^{z7}, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴이고, 여기서 각 R^{z7} 독립적으로는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^{x6}는 수소이고; R^{x6'}는 수소이고; 그리고 R^j 및 R^m은 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시아노, 사이클로프로필, CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, 또는 -C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^{x6}는 수소이고; R^{x6'}는 수소이고; R^m는 수소이고; 그리고 R^j는 메틸, 에틸, 이소프로필, 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 사이클로프로필, -C≡CH 또는 -CF₃이다. 일부 구현예에서, R^{x6}는 수소이고; R^{x6'}는 수소이고; R^m는 수소이고; 그리고 R^j는 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이다.

[0265] 일부 구현예에서, m은 0 내지 2이다. 일부 구현예에서, m은 1 내지 2이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 1이다. 일부 구현예에서, m은 0이다. 일부 구현예에서, m은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이다.

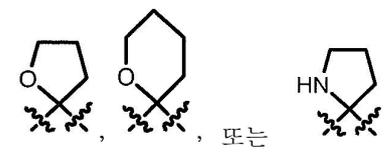
[0266] 일부 구현예에서, Z₂는 L-R^e이다.

[0267] 일부 구현예에서, L은 -L₁-, -V₁-L₂-, 또는 -L₁-V₁-L₂-이고, 여기서 L₁, V₁, 및 L₂는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, L은 -C(R^f)(R^{f'})-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(=CH₂)-, -C(R^f)(R^{f'})-C(=CH₂)-, -C(R^f)(R^{f'})-C≡C-, -C(R^f)(R^{f'})-O-, -C(R^f)(R^{f'})-S-, -C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-, -C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-CH₂-, -C(R^f)(R^{f'})-CH₂-, -C(R^f)(R^{f'})-CH₂-CH₂-, 또는 -C(O)-C(R^f)(R^{f'})-이고, 여기서 R^f, R^{f'}, 및 R^g는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, L은 -C(R^f)(R^{f'})-, -S-, -C(=O)-, -C(R^f)(R^{f'})-O-, -C(R^f)(R^{f'})-S-, -C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-, -C(R^f)(R^{f'})-CH₂- 또는 -C(R^f)(R^{f'})-C≡C-이고, 여기서 R^f, R^{f'}, 및 R^g는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0268] 일부 구현예에서, L은 -CH₂-, -CH(OH)-, -C(OH)(CH₃)-, -CH(NH₂)-, -C(CH₃)(NH₂)-, -CH₂-CH₂-, -S(O)-,

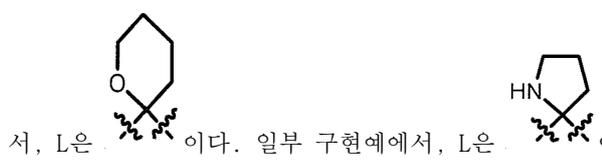


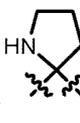
이들 구조는 L을 나타낸다. 일부 구현예에서, L은 -CH(OH)- 또는 -C(OH)(CH₃)-이다. 일부 구현예에서, L은 -CH(NH₂)- 또는 -C(CH₃)(NH₂)-이다. 일부 구현예에서, L은 -CH(OH)- 또는 -CH(NH₂)-이다. 일부



구현예에서, L은 -C(CH₃)(OH)- 또는 -C(CH₃)(NH₂)-이다. 일부 구현예에서, L은 -CH₂-이다. 일부 구현예에서, L은 -CH(OH)-이다. 일부 구현예에서, L은 -C(OH)(CH₃)-이다. 일부 구현예에서, L은 -CH(NH₂)-이다. 일부 구현예에서, L은 -C(CH₃)(NH₂)-이다. 일부 구현예

에서, L은 -CH₂-CH₂-이다. 일부 구현예에서, L은 -S(O)-이다. 일부 구현예에서, L은 이다. 일부 구현예에



서, L은 이다. 일부 구현예에서, L은 이다.

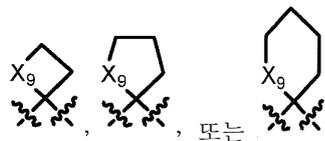
[0269] 일부 구현예에서, L₁는 C₁₋₃ 알킬렌 사슬이고, 여기서 1 또는 2개의 포화된 탄소 원자는 (R^f)(R^{f'})에 의해 임의로

치환되고 여기서 임의로 1 또는 2의 불포화도가 있고, 여기서 R^f 및 $R^{f'}$ 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, L_1 은 $-C(R^f)(R^{f'})-$ 이고, 여기서 R^f 및 $R^{f'}$ 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에

서, L_1 은 $-CH_2-$ 이다. 일부 구현예에서, L_1 은 이다.

[0270]

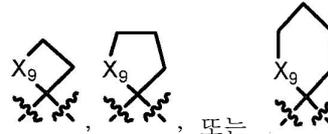
일부 구현예에서, 각 R^f 는 독립적으로 수소; 하이드록실; $-N(R^h)(R^{h'})$; C_{1-4} 지방족(이 지방족은 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환됨); $-O-C_{1-4}$ 지방족(이 지방족은 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환됨)이거나; 또는, 이들이 부착된 $R^{f'}$ 및 상기 탄소 원자와 함께, $C=CH_2$, 3- 내지 6-원 카보사이클, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클 (이것은 N (이것은 양성자화되거나 C_{1-4} 알킬화될 수 있음), O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자를 포함함)을 형성하고, 상기 헤테로원자는 임의로 헤테로사이클의 4차 탄소에 바로 인접하여 위치한다. 일부 구현예에서, 각 R^f 는 독립적으로 수소, 하이드록실, $N(R^h)(R^{h'})$, $-OCH_3$, 사이클로프로필, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이 지방족은 하이드록실 또는 $-OCH_3$ 로 임의로 치환되고, 여기서 R^h 및 $R^{h'}$ 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖거나, 또는, 아래의 것들이 부착된 탄소 원자와 함께, R^f 및 $R^{f'}$ 는 4- 내지 6-원 헤테로사이클 (이것은 N (이것은 양성자화되거나 C_{1-4} 알킬화될 수 있음), O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자를 포함함)을 형성하고, 상기 헤테로원자는 임의로 헤테로사이클의 4차 탄소에 바로 인접하여 위치한다. 일부 구현예에서, 각 R^f 는 독립적으로 수소, 하이드록실, $N(R^h)(R^{h'})$, $-OCH_3$, 사이클로프로필, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이 지방족은 하이드록실 또는 $-OCH_3$ 로 임의로 치환되거나, 또는, 아래의 것들이 부착된 탄소 원자와 함께, R^f 및 $R^{f'}$ 는



을 형성하고, 여기서 X_9 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, 각 R^f 는 독립적으로 수소, 하이드록실, $N(R^h)(R^{h'})$, C_{1-4} 알콕시, 사이클로프로필, 또는 C_{1-4} 알킬이고, 이 알킬은 하이드록실 또는 $-OCH_3$ 로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각 R^f 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 사이클로프로필이다. 일부 구현예에서, 각 R^f 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이다. 일부 구현예에서, 각 R^f 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, 각 R^f 는 수소이다.

[0271]

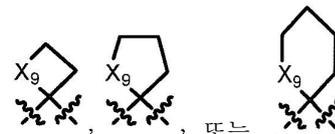
일부 구현예에서, 각 R^f 는 독립적으로 수소; C_{1-4} 지방족(이 지방족은 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환됨; $-O-C_{1-4}$ 지방족(이 지방족은 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환됨)이고; 또는, 하기가 부착된 R^f 및 상기 탄소 원자와 함께, $C=CH_2$, 3- 내지 6-원 카보사이클, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클 (이것은 N (이것은 양성자화되거나 C_{1-4} 알킬화될 수 있음), O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자를 포함함)을 형성하고, 상기 헤테로원자는 임의로 헤테로사이클의 4차 탄소에 바로 인접하여 위치하고; 여기서 R^f 가 하이드록실이면, $R^{f'}$ 는 $-O-C_{1-4}$ 지방족이 아니고, 이 지방족은 하이드록실, $-OCH_3$, 또는 사이클로프로필로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각 R^f 는 독립적으로 수소, 사이클로프로필, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이 지방족은 하이드록실 또는 $-OCH_3$ 로 임의로 치환되거나, 또는, 아래의 것들이 부착된 탄소 원자와 함께, R^f 및 $R^{f'}$ 는 4- 내지 6-원 헤테로사이클 (이것은 N (이것은 양성자화되거나 C_{1-4} 알킬화될 수 있음), O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자를 포함함)을 형성하고, 상기 헤테로원자는 임의로 헤테로사이클의 4차 탄소에 바로 인접하여 위치하고; 또



는, 아래의 것들이 부착된 탄소 원자와 함께, R^f 및 $R^{f'}$ 는 , , 또는 을 형성하고 여기서 X_9 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, 각 $R^{f'}$ 는 독립적으로 수소, 사이클로프로필, 또는 C_{1-4} 알킬이고, 이 알킬은 하이드록실 또는 $-OCH_3$ 로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각 R^f 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 사이클로프로필이다. 일부 구현예에서, 각 R^f 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이다. 일부 구현예에서, 각 R^f 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, 각 $R^{f'}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, 각 R^f 는 수소이다.

[0272]

일부 구현예에서, 각 R^f 는 독립적으로 수소, 하이드록실, $N(R^h)(R^{h'})$, $-OCH_3$, 사이클로프로필, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이 지방족은 하이드록실 또는 $-OCH_3$ 로 임의로 치환되고; 그리고 각 $R^{f'}$ 는 독립적으로 수소, 사이클로프로필, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이 지방족은 하이드록실 또는 $-OCH_3$ 로 임의로 치환되고, 여기서 R^f 및 $R^{f'}$ 중 적어도 하나는 적어도 1종의 헤테로원자를 포함하고; 또는, 아래의 것들이 부착된 탄소 원자와 함께, R^f 및 $R^{f'}$ 는 4- 내지 6-원 헤테로사이클 (이것은 N (이것은 양성자화되거나 C_{1-4} 알킬화될 수 있음), O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자를 포함함)을 형성하고, 상기 헤테로원자는 임의로 헤테로사이클의 4차 탄소에 바로 인접하여 위치한다.



일부 구현예에서, 아래의 것들이 부착된 탄소 원자와 함께, R^f 및 $R^{f'}$ 는 , , 또는 을 형성하고, 여기서 X_9 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, 아래의 것들이 부착된 탄소 원자와 함께,

R^f 및 $R^{f'}$ 는 , , , , , 또는 을 형성한다. 일부 구현예에서, 아래의



것들이 부착된 탄소 원자와 함께, R^f 및 $R^{f'}$ 는 를 형성하고, 여기서 X_9 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, 각 R^f 는 독립적으로 수소, 하이드록실, $N(R^h)(R^{h'})$, C_{1-4} 알콕시, 사이클로프로필, 또는 C_{1-4} 알킬이고, 이 알킬은 하이드록실 또는 $-OCH_3$ 로 임의로 치환되고; 그리고 각 $R^{f'}$ 는 독립적으로 수소, 사이클로프로필, 또는 C_{1-4} 알킬이고, 이 알킬은 하이드록실 또는 $-OCH_3$ 로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각 R^f 및 $R^{f'}$ 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 사이클로프로필이거나; 또는 함께 합쳐져서 $=CH_2$ 를 형성한다. 일부 구현예에서, 각 R^f 및 $R^{f'}$ 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이다. 일부 구현예에서, 각 R^f 및 $R^{f'}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0273]

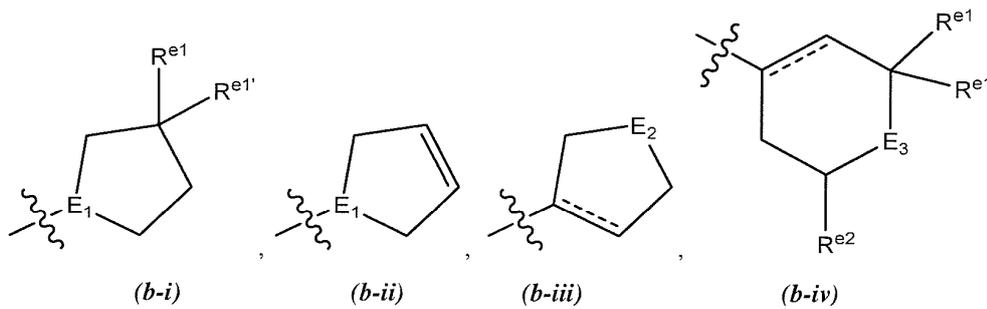
일부 구현예에서, R^h 및 $R^{h'}$ 각각은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^h 및 $R^{h'}$ 각각은 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^h 및 $R^{h'}$ 각각은 수소이다. 일부 구현예에서, R^h 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^h 는 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^h 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^h 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고, 그리고 $R^{h'}$ 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^h 는 수소 또는 메틸이고 $R^{h'}$ 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^h 는 메틸이고 $R^{h'}$ 는 메틸이다.

- [0274] 일부 구현예에서, X_9 는 0, $N(R^h)$, 또는 S이고, 여기서 R^h 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, X_9 는 0, N(H), $N(CH_3)$, 또는 S이다. 일부 구현예에서, X_9 는 0이다. 일부 구현예에서, X_9 는 N(H)이다. 일부 구현예에서, X_9 는 $N(CH_3)$ 이다. 일부 구현예에서, X_9 는 S이다.
- [0275] 일부 구현예에서, V_1 은 $-S-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ 또는 $-N(R^g)-$ 이고, 여기서 R^g 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, V_1 은 $-C(O)-$ 또는 $-N(R^g)-$ 이고, 여기서 R^g 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, V_1 은 $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이다. 일부 구현예에서, V_1 은 $-O-$ 이다.
- [0276] 일부 구현예에서, R^e 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^e 는 수소, 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이다. 일부 구현예에서, R^e 는 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^e 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^e 는 메틸이다.
- [0277] 일부 구현예에서, L_2 는 C_{0-2} 알킬렌 사슬이고, 여기서 하나의 포화된 탄소 원자는 (R^f)(R^f')에 의해 임의로 치환되고, 여기서 R^f 및 R^f' 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, L_2 은 $-C(R^f)(R^f')$ -이다. 일부 구현예에서, L_2 은 $-CH_2-$ 이다. 일부 구현예에서, L_2 은 $-CH_2-CH_2-$ 이다. 일부 구현예에서, L_2 은 부재한다.
- [0278] 일부 구현예에서, R^e 은 (i) 수소, 하이드록실, 할로젠, $-CF_3$, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 단, R^e 는, R^f 및 R^f' 가 존재하고 고리를 형성하면 수소가 아니고; 또는 (ii) R^e 는 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5-내지 6-원 헤테로아릴, 임의로 치환된 3- 내지 7-원 지환족, 또는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 (이것은 제2 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5-내지 6-원 헤테로아릴, 임의로 치환된 3- 내지 7-원 지환족, 또는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴에 임의로 융합됨)로부터 선택된 고리이다. 일부 구현예에서, R^e 는 수소, 하이드록실, 할로젠, $-CF_3$, 또는 C_{1-4} 알킬이고, 이 알킬은 1개 이상의 하이드록실, 할로젠, 또는 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환되고, 단, R^e 는, R^f 및 R^f' 가 존재하고 고리를 형성하면, 수소가 아니다. 일부 구현예에서, R^e 은 하이드록실, 할로젠, $-CF_3$, 또는 C_{1-4} 알킬이고, 이 알킬은 1개 이상의 하이드록실, 할로젠, 또는 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된다.
- [0279] 일부 구현예에서, R^e 은 3- 내지 7-원 지환족 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴(이것은 제2 6-원 아릴에 임의로 융합됨), 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 3- 내지 7-원 지환족, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴(이것은 임의로 치환됨)으로부터 선택된 임의로 치환된 고리이다. 일부 구현예에서, R^e 는 3- 내지 7-원 지환족 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리이고, 상기 헤테로사이클릴은 제2 6-원 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 3- 내지 7-원 지환족, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴에 임의로 융합되고, 여기서 상기 R^e 고리 또는 고리들은 에 의해 임의로 치환되고 n 경우의 R^2 , 여기서 n 및 R^2 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.
- [0280] 일부 구현예에서, R^e 는 3- 내지 7-원 지환족 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리이고, 상기 헤테로사이클릴은 제2 6-원 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 3- 내지 7-원 지환족, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴에 임의로 융합되고, 여기서 상기 R^e 고리 또는 고리들은 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $S-C_{1-4}$ 지방족, $S-C_{1-4}$ 플루오로지방족, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1-3개의 독립적인 경우에 의해 임의로 치환되고; 그리고 하나의 포화된 탄소에서 옥소, 스피로사이클릭 3- 내지 6-원 카보사이클, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로 임의로 치환되고, 여기서 각 R^{z7} 은 독립적으

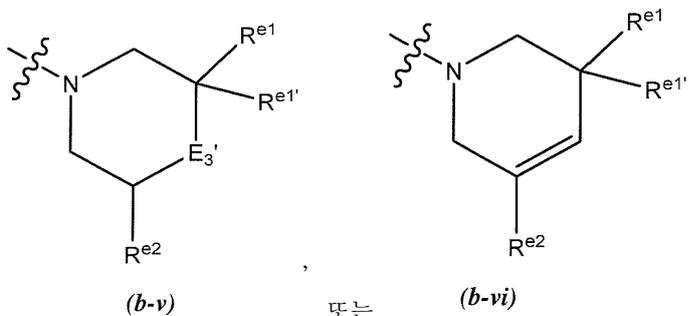
로 본 명세서에서 기재된 값을 가지며, 그리고 R^{z8} , T_2 , 및 R^{z9} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^e 은 R^R 이고, 이것은 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $S-C_{1-4}$ 지방족, $S-C_{1-4}$ 플루오로지방족, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1-3개의 독립적인 경우에 의해 임의로 치환되고; 그리고 하나의 포화된 탄소에서 옥소, 스피로사이클릭 3- 내지 6-원 카보사이클, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로 임의로 치환되고, 여기서 각 R^{z7} 은 독립적으로 본 명세서에서 기재된 값을 가지며, 그리고 R^R , R^{z8} , T_2 , 및 R^{z9} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0281] 일부 구현예에서, R^e 는 5- 내지 7-원 지환족 고리 또는 단 하나의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 고리는 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^e 는 5- 내지 7-원 지환족 고리 또는 단 하나의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 고리는 n 경우의 R^2 에 의해 임의로 치환되고, 여기서 n 및 R^2 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^e 는 5- 내지 7-원 지환족 고리 또는 단 하나의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 고리는 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $S-C_{1-4}$ 지방족, $S-C_{1-4}$ 플루오로지방족, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 6-원 아릴, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 중 1-3개의 독립적인 경우에 의해 임의로 치환되고; 그리고 하나의 포화된 탄소에서 옥소, 스피로사이클릭 3- 내지 6-원 카보사이클, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로 임의로 치환되고, 여기서 각 R^{z7} 은 독립적으로 본 명세서에서 기재된 값을 가지며, 그리고 R^{z8} , T_2 , 및 R^{z9} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0282] 일부 구현예에서, R^e 는 하기이다:



[0283]



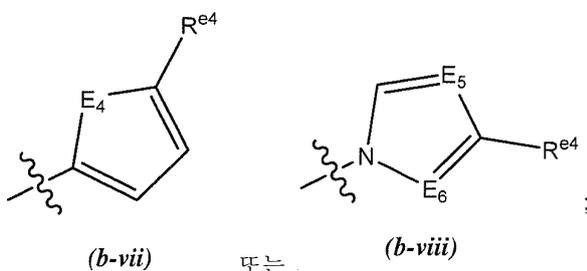
[0284]

[0285] 식 중, E_1 , E_2 , E_3 , E_3' , R^{e1} , $R^{e1'}$, 및 R^{e2} 는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 대시기는 단일 또는 이

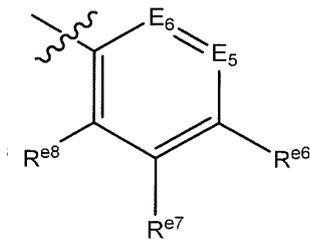
중 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, R^c는 (b-i)이고, 여기서 E₁, R^{e1}, 및 R^{e1'}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^c는 (b-ii)이고, 여기서 E₁는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^c는 (b-iii)이고, 여기서 E₂는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 및 대시기호는 단일 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, R^c는 (b-iv)이고, 여기서 E₃, R^{e1}, R^{e1'}, 및 R^{e2}는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며 그리고 대시기호는 단일 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, R^c는 (b-v)이고, 여기서 E_{3'}, R^{e1}, R^{e1'}, 및 R^{e2}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^c는 (b-vi)이고, 여기서 R^{e1}, R^{e1'}, 및 R^{e2}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, E₁는 N 또는 C(H)이다. 일부 구현예에서, E₂는 O, S, 또는 CH₂이다. 일부 구현예에서, E₃는 O, S, N(R^{e3}), 또는 C(H)(R^{e3})이고, 여기서 R^{e3}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, E_{3'}는 O, N(R^{e3}) 또는 C(H)(R^{e3})이고, 여기서 R^{e3}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^{e1} 및 R^{e1'} 각각은 독립적으로 수소 또는 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^{e2}는 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{e3}는 수소 또는 메틸이다.

[0286] 일부 구현예에서, R^c는 6-원 아릴 또는 5-내지 6-원 헤테로아릴이고, 이것은 제2 6-원 아릴, 5-내지 6-원 헤테로아릴, 3- 내지 7-원 지환족, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴에 임의로 융합되고, 여기서 상기 R^c 고리 또는 고리들은 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^c는 6-원 아릴 또는 5-내지 6-원 헤테로아릴이고, 이것은 제2 6-원 아릴, 5-내지 6-원 헤테로아릴, 3- 내지 7-원 지환족, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴에 임의로 융합되고, 여기서 상기 R^c 고리 또는 고리들은 n 경우의 R²로 임의로 치환되고, 여기서 n 및 R²는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^c는 6-원 아릴 또는 5-내지 6-원 헤테로아릴이고, 이것은 제2 6-원 아릴, 5-내지 6-원 헤테로아릴, 3- 내지 7-원 지환족, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴에 임의로 융합되고, 여기서 상기 R^c 고리 또는 고리들은 1-3개의 독립적인 경우의 할로젠, 하이드록실, 시아노, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 플루오로지방족, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 플루오로알콕시, -N(R^{z7})₂, -C(O)₂R^{z7}, -C(O)N(R^{z7})₂, -S(O)₂N(R^{z7})₂, -CH₂-OR^{z7}, -CH₂NR^{z7} 또는 3- 내지 6-원 지환족 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로 임의로 치환되고, 여기서 각 R^{z7} 독립적으로는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^c는 6-원 아릴 또는 5-내지 6-원 헤테로아릴이고, 이것은 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 메틸, 에틸, 시아노, 사이클로프로필, CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, 또는 -C≡CH 중 1 내지 3개의 독립적인 경우로 임의로 치환된다.

[0287] 일부 구현예에서, R^c은 하기이다:



[0289] 식 중, E₄, E₅, E₆, 및 R^{e4}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^c는 (b-vii)이고, 여기서 E₄ 및 R^{e4}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^c는 (b-viii)이고, 여기서 E₅, E₆, 및 R^{e4}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^c는 하기이다:



(b-ix)

[0290]

[0291]

식 중, E₅, E₆, R^{e6}, R^{e7}, 및 R^{e8}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0292]

일부 구현예에서, E₄는 S, O, 또는 N(Rⁿ⁴)이고, 여기서 Rⁿ⁴는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, E₄는 S 또는 O이다. 일부 구현예에서, E₄는 S이다. 일부 구현예에서, E₄는 O이다.

[0293]

일부 구현예에서, R^{e4}는 수소, 메틸, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 시아노, 또는 -CF₃이다. 일부 구현예에서, R^{e4}는 수소, 메틸, 클로로, 플루오로, 시아노, 또는 -CF₃이다. 일부 구현예에서, R^{e4}는 수소, 메틸, 클로로, 또는 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^{e4}는 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{e4}는 수소이다.

[0294]

일부 구현예에서, E₅는 N 또는 C(R^{e5})이고, 여기서 R^{e5}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, E₅는 C(R^{e5})이고, 여기서 R^{e5}는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, E₅는 N 또는 C(H)이다. 일부 구현예에서, E₅는 C(H)이다. 일부 구현예에서, E₅는 N이다.

[0295]

일부 구현예에서, R^{e5}는 수소, 할로젠, 메틸, -SCH₃, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -OCF₂H, 또는 -C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^{e5}는 수소, 할로젠, 메틸, -OCH₃, -CF₃, 또는 -C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^{e5}는 수소 또는 할로젠이다. 일부 구현예에서, R^{e5}는 수소, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, R^{e5}는 수소, 메틸, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, R^{e5}는 수소이다.

[0296]

일부 구현예에서, E₆는 N 또는 C(H)이다. 일부 구현예에서, E₆는 N이다. 일부 구현예에서, E₆는 C(H)이다.

[0297]

일부 구현예에서, R^{e6}는 수소, 할로젠, 메틸, -SCH₃, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -OCF₂H, 또는 -C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^{e6}는 수소, 할로젠, 메틸, -OCH₃, -CF₃, 또는 -C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^{e6}는 수소 또는 할로젠이다. 일부 구현예에서, R^{e6}는 수소, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, R^{e6}는 수소, 메틸, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, R^{e6}는 수소이다.

[0298]

일부 구현예에서, R^{e7}는 수소, 할로젠, 메틸, -SCH₃, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -OCF₂H, 또는 -C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^{e7}는 수소, 할로젠, 메틸, -OCH₃, -CF₃, 또는 -C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^{e7}는 수소 또는 할로젠이다. 일부 구현예에서, R^{e7}는 수소, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, R^{e7}는 수소, 메틸, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, R^{e7}는 수소이다.

[0299]

일부 구현예에서, R^{e8}는 수소, 할로젠, 메틸, -SCH₃, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -OCF₂H, 또는 -C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^{e8}는 수소, 할로젠, 메틸, -OCH₃, -CF₃, 또는 -C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^{e8}는 수소 또는 할로젠이다. 일부 구현예에서, R^{e8}는 수소, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, R^{e8}는 수소, 메틸, 플루오로, 또는 클로로이다.

클로로이다. 일부 구현예에서, R^{e8} 는 수소이다.

[0300] 일부 구현예에서, 각각의 R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , 및 R^{e8} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 메틸, $-OCH_3$, $-CF_3$, 또는 $-C\equiv CH$ 이고; 여기서 R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , 및 R^{e8} 중 적어도 하나는 수소이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , 및 R^{e8} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 메틸, $-OCH_3$, $-CF_3$, 또는 $-C\equiv CH$ 이고; 여기서 R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , 및 R^{e8} 중 적어도 2개는 수소이다.

[0301] 일부 구현예에서, R^{e6} 는 수소, 플루오로, 또는 클로로이고; R^{e7} 는 수소, 플루오로, 또는 클로로이고; 그리고 R^{e8} 는 수소, 할로젠, 메틸, $-OCH_3$, 또는 시아노이고; 여기서 R^{e6} , R^{e7} , 및 R^{e8} 중 적어도 하나는 수소이다. 일부 구현예에서, R^{e6} 는 수소, 플루오로, 또는 클로로이고; R^{e7} 는 수소, 플루오로, 또는 클로로이고; 그리고 R^{e8} 는 수소, 할로젠, 메틸, $-OCH_3$, 또는 시아노이고; 여기서 R^{e6} , R^{e7} , 및 R^{e8} 는 중 적어도 2개는 수소이다.

[0302] 일부 구현예에서, R^R 은 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 페닐, 나프틸, 피라닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 인돌리지닐, 이미다조피리디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈티에닐, 벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈디옥솔릴, 벤즈티아디아졸릴, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 4H-푸로[3,2-b]피롤릴, 피라졸로피리미디닐, 퓨리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로나프티리디닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐, 인다닐, 테트라하이드로인다졸릴, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 퀴누클리디닐, 퀘안트리디닐, 테트라하이드로나프틸, 옥소디하이드로피리디닐, 인돌리닐, 벤즈디옥사닐, 크로마닐, 옥세타닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로옥틸, 사이클로헵테닐, 사이클로헵세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐, 바이사이클로헵타닐, 아자바이사이클로옥타닐, 옥사바이사이클로옥타닐, 바이사이클로노닐, 바이사이클로옥타닐, 또는 아다만틸이다. 일부 구현예에서, R^R 은 푸라닐, 티에닐, 페닐, 나프틸, 피리디닐, 벤즈티에닐, 벤조푸라닐, 사이클로헥실, 또는 사이클로헵세닐이다.

[0303] 일부 구현예에서, Z_2 는 수소이다. 일부 구현예에서, Z_2 은 클로로이고 Z_1 는 수소, 할로젠, 메틸, 또는 시아노가 아니다.

[0304] 일부 구현예에서, R^b 는 수소가거나, 그것이 부착된 산소와 함께, 전구약물을 형성한다. 일부 구현예에서, R^b 는 수소 또는 $-C(O)-R^{bx}$ 이고, 여기서 R^{bx} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^b 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^b 은 $-C(O)-R^{bx}$ 이고, 여기서 R^{bx} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0305] 일부 구현예에서, R^{bx} 은 C_{1-4} 알킬, $-CH(R^{by})-NH_2$, 피롤리디닐, 또는 $-L_b-OPO_3H_2$ 이고, 여기서 L_b 및 R^{by} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^{bx} 은 $-CH(R^{by})-NH_2$ 이고, 여기서 R^{by} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^{bx} 은 $-L_b-OPO_3H_2$ 이고, 여기서 L_b 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, R^{bx} 은 C_{1-4} 알킬이다.

[0306] 일부 구현예에서, R^{by} 은 C_{1-4} 알킬이고, 이 알킬은 하이드록실, 페닐, 페놀릴, 이미다졸릴, 카복실, 아미노, 구아니디노, $-SCH_3$, $-C(O)NH_2$, 또는 인돌릴로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{by} 은 C_{1-4} 알킬이고, 이 알킬은 하이드록실, 페닐, 카복실, 아미노, 또는 $-C(O)NH_2$ 로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{by} 은 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{by} 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, 부틸, 또는 이소부틸이다. 일부 구현예에서, R^{by} 는

메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 이소부틸이다. 일부 구현예에서, R^{by} 는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{by} 는 에틸이다. 일부 구현예에서, R^{by} 는 이소프로필이다. 일부 구현예에서, R^{by} 는 이소부틸이다.

[0307] 일부 구현예에서, L_b 는 C_{1-4} 알킬렌 또는 $-(CH_2)_{n1}$ -페닐렌- $(CH_2)_{n2}$ - (식 중, $n1$ 은 0 또는 1이고, $n2$ 는 1 또는 2임)로부터 선택된 2가 링커이다. 일부 구현예에서, L_b 는 C_{1-4} 알킬렌이다. 일부 구현예에서, L_b 는 C_{1-4} 메틸렌이다. 일부 구현예에서, L_b 는 C_{1-4} 에틸렌이다. 일부 구현예에서, L_b 는 $-(CH_2)_{n1}$ -페닐렌- $(CH_2)_{n2}$ - (식 중, $n1$ 은 0 또는 1이고, $n2$ 는 1 또는 2임)이다. 일부 구현예에서, L_b 는 -페닐렌- $(CH_2)_{n2}$ - (식 중, $n2$ 는 1 또는 2임)이다. 일부 구현예에서, L_b 는 $-CH_2$ -페닐렌- $(CH_2)_{n2}$ - (식 중, $n2$ 는 1 또는 2임)이다. 일부 구현예에서, L_b 는 $-(CH_2)_{n1}$ -페닐렌- CH_2 - (식 중, $n1$ 은 0 또는 1임)이다. 일부 구현예에서, L_b 는 $-(CH_2)_{n1}$ -페닐렌- $(CH_2)_{n2}$ - (식 중, $n1$ 은 0 또는 1이고, $n2$ 은 2임)이다.

[0308] 일부 구현예에서, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6개, 또는 모든 다음의 것은 참이다: Y 은 -O-이고; R^a 는 하이드록실이고; R^a '는 수소이고; R^c 는 수소이고; X_1 는 N이고; R^d 는 수소가거나; 또는 X_3 은 C(H)이다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6개, 또는 모든 다음의 것은 참이다: Y 은 -O-이고; R^a 는 수소이고; R^a '는 수소이고; R^c 는 수소이고; X_1 는 N이고; R^d 는 수소가거나; 또는 X_3 은 C(H)이다.

[0309] 일부 구현예에서, n 은 1 내지 5이다. 일부 구현예에서, n 은 1 내지 4이다. 일부 구현예에서, n 은 1 내지 3이다. 일부 구현예에서, n 은 1 내지 2이다. 일부 구현예에서, n 은 1이다.

[0310] 일부 구현예에서, 각 경우의 R^2 는 독립적으로 $-R^{2a}$, $-T_3-R^{2d}$, $-T_3-R^{2a}$, 또는 $-V_2-T_3-R^{2d}$ 이고, 여기서 R^{2a} , T_3 , R^{2d} , V_2 및 T_3 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R^2 는 독립적으로 $-R^{2a}$ 또는 T_3-R^{2a} 이고, 여기서 R^{2a} 및 T_3 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R^2 는 독립적으로 $-R^{2a}$ 이고, 여기서 R^{2a} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R^2 는 독립적으로 할로젠, $-R^{2c}$, $-N(R^{2b})_2$, $-OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, C_{1-6} 지방족 또는 C_{1-6} 플루오로지방족이고, 여기서 R^{2b} 및 R^{2c} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0311] 일부 구현예에서, 각 경우의 R^{2a} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{2c}$, $-N(R^{2b})_2$, $-OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2c}$, $-S(O)_2R^{2c}$, $-C(O)R^{2b}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-C(O)N(R^{2b})_2$, $-S(O)_2N(R^{2b})_2$, $-OC(O)N(R^{2b})_2$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2e})SO_2R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)OR^{2b}$, $-N(R^{2e})C(O)N(R^{2b})_2$, $-N(R^{2e})SO_2N(R^{2b})_2$, 또는 $-Si(R^{2c})_3$, 또는 C_{1-6} 지방족 또는 C_{1-6} 할로지방족이고, 여기서 R^{2b} , R^{2c} , 및 R^{2e} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0312] 일부 구현예에서, 각 경우의 R^{2b} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 할로지방족, 3- 내지 10-원 지환족, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 4- 내지 10-원 헤테로사이클릴, 6- 내지 10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택된 그룹이거나, 또는 2개의 경우의 R^{2b} 는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 합쳐져서, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 0-1개의 추가의 헤테로원자를 갖는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0313] 일부 구현예에서, 각 경우의 R^{2c} 는 C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 할로지방족, 3- 내지 10-원 지환족, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 4- 내지 10-원 헤테로사이클릴, 6- 내지 10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

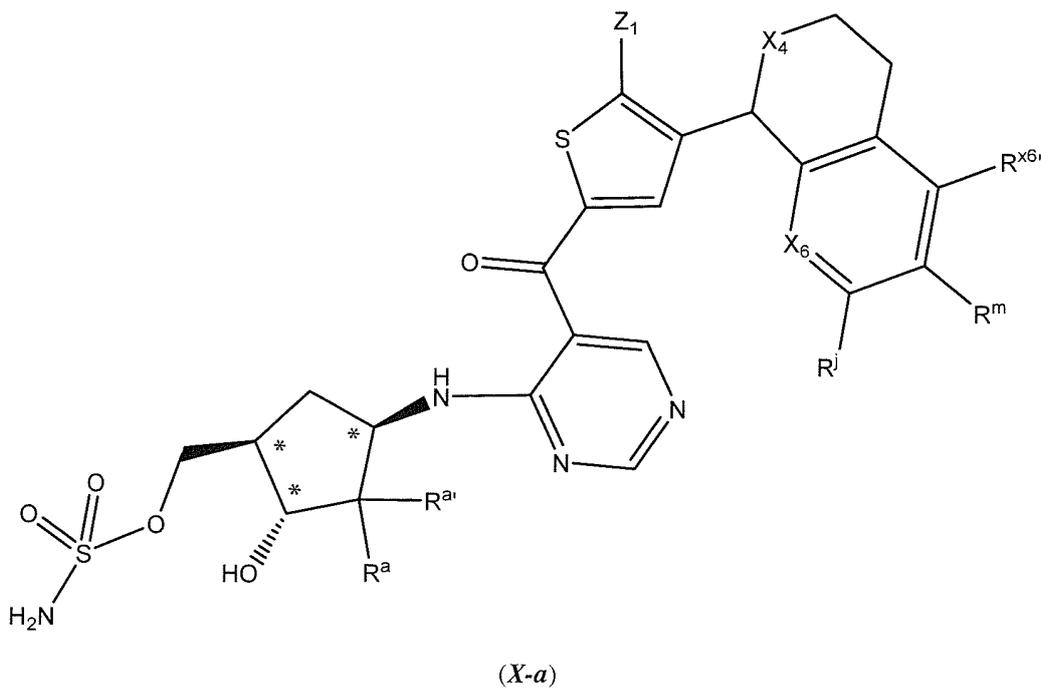
[0314] 일부 구현예에서, 각 경우의 R^{2d} 는 독립적으로 수소 또는 3- 내지 10-원 지환족, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 4- 내지 10-원 헤테로사이클릴, 6- 내지 10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택된 그룹이다.

[0315] 일부 구현예에서, 각 경우의 R^{2e} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족 그룹.

[0316] 일부 구현예에서, 각 경우의 V_2 는 독립적으로 $-N(R^{2e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{2e})-$, $-S(O)_2N(R^{2e})-$, $-OC(O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2e})C(O)-$, $-N(R^{2e})SO_2-$, $-N(R^{2e})C(O)O-$, $-N(R^{2e})C(O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2e})SO_2N(R^{2e})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{2e})-O-$ 이고, 여기서 R^{2e} 는 본 명세서에서 기재된 값을 갖는다.

[0317] 일부 구현예에서, 각 경우의 T_3 는 C_{1-6} 알킬렌 사슬이고, 여기서 상기 알킬렌 사슬은 $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)C(O)O-$, $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)S(O)_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^4)-O-$ 에 의해 임의로 방해되거나, 또는 여기서 T_3 또는 그것의 부분은 임의로 3- 내지 7-원 지환족 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴의 일부를 형성하고, 여기서 R^4 는 수소 또는 C_{1-4} 지방족 그룹이다.

[0318] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (X-a):



[0319] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0320] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;

[0321] 식 중:

[0322] 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타내고;

[0323] R^a 는 수소이고 그리고 $R^{a'}$ 는 수소이고; R^a 는 수소이고 그리고 $R^{a'}$ 은 플루오로이고; R^a 는 플루오로이고 그리고 $R^{a'}$ 은 플루오로이거나; 또는 R^a 는 OH이고 그리고 $R^{a'}$ 는 수소이고;

[0324] Z_1 는 수소, 할로젠, 시아노, R^{z3} , $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$, 또는 $-S(O)_2-R^{z3}$ 이고;

- [0325] R^{z3} 은 페닐, 5- 내지 7-원 지환족, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이들 중 어떤 것은 1종 이상의 독립적으로 선택된 R^{z4} 로 치환될 수 있고;
- [0326] R^{z4} 은 하이드록실, 할로젠, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z5})_2$, $-C(O)R^{z6}$, $-C(O)_2R^{z5}$, 5- 또는 6-원 지환족 또는 헤테로사이클릴, 또는 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로젠으로 임의로 치환된 페닐이고;
- [0327] 각 R^{z5} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;
- [0328] R^{z6} 은 C_{1-4} 알킬이고;
- [0329] X_4 는 0 또는 $N(R^{n4})$ 이고;
- [0330] R^{n4} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;
- [0331] X_6 는 N 또는 $C(R^{x6})$ 이고;
- [0332] 각각의 R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j 및 R^m 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 시아노, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오로지방족, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 플루오로알콕시, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴이고, 여기서 R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j 및 R^m 중 적어도 하나는 수소이고; 그리고
- [0333] 각 R^{z7} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다.
- [0334] 상기에서 직접적으로 기재된 일부 그와 같은 구현예에서:
- [0335] Z_1 는 수소, 할로젠, 시아노, 또는 C_{1-4} 지방족이고, 이 지방족은 1개 이상의 하이드록실, C_{1-4} 알콕시, $-N(R^{z5})_2$, 또는 하나 초과 독립적으로 선택된 할로젠으로 임의로 치환된 페닐 로 임의로 치환되고;
- [0336] X_4 는 0 또는 $N(H)$ 이고;
- [0337] X_6 는 N 또는 $C(H)$ 이고;
- [0338] $R^{x6'}$ 는 수소이고;
- [0339] R^m 는 수소, 플루오로 또는 클로로이고; 그리고
- [0340] R^j 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 사이클로프로필, $-C\equiv CH$ 또는 $-CF_3$ 이다.
- [0341] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 하기이다:
- [0342] [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트;
- [0343] [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-[7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트;
- [0344] [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트;
- [0345] [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-[7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트;

- [0346] [(1R, 2S, 4R)-4-([5-({4-[7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [0347] [(1R, 2S, 4R)-4-([5-({4-[3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [0348] [(1R, 2S, 4R)-4-([5-({5-클로로-4-[7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [0349] [(1R, 2S, 4R)-4-([5-({4-[7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [0350] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염.
- [0351] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 하기이다:
- [0352] [(1R, 2S, 4R)-4-([5-({4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [0353] [(1R, 2S, 4R)-4-([5-({5-클로로-4-[7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [0354] [(1R, 2S, 4R)-4-([5-({4-[7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [0355] [(1R, 2R, 3S, 4R)-4-([5-({5-클로로-4-[7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [0356] [(1R, 2S, 4R)-4-([5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [0357] [(1R, 2S, 4R)-4-([5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [0358] [(1R, 2S, 4R)-4-([5-({5-클로로-4-[7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [0359] [(1R, 2S, 4R)-4-([5-({4-[7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트;
- [0360] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0361]

일부 구현예에서, 하기인 화학 독립체가 제공된다.

- I-16a [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((S)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((R)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-18b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((R)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((S)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-22b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((R)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((S)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-248a [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-24a [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-((4-((R)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-((4-((S)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-251a [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-252b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1R)-7-에틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로렌-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는

[0362]

- [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1S)-7-에틸닐-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트;
- I-253a [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(8S)-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-8-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(8R)-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-8-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트;
- I-254b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트;
- I-255b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트
or [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-256b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-257b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-258a [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((5-메틸-4-[(1R)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((5-메틸-4-[(1S)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설페이트;
- I-259a [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-((4-((1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-((4-((1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-

[0363]

- 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트;
- I-261b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트;
- I-263a [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트;
- I-264b [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-((4-((1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 또는 [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-((4-((1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트;
- I-266b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-((8S)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((5-클로로-4-((8R)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트;
- I-268b [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1R)-7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1S)-7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트;
- I-269a [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((7S)-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-7-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((7R)-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-7-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트;
- I-270b {(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 또는 {(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-((1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트;

[0364]

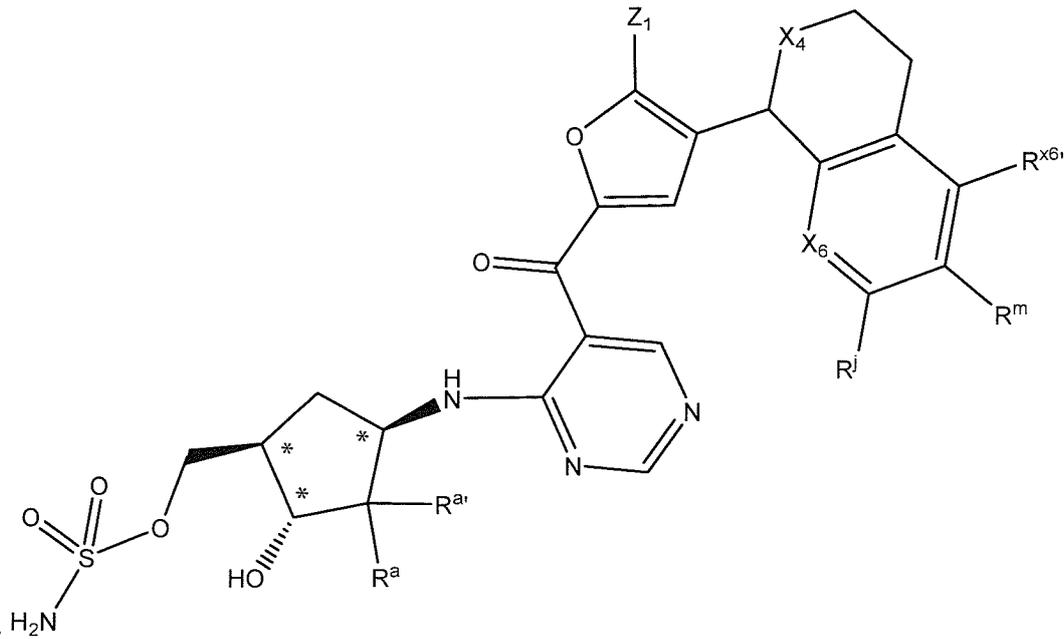
- I-271a [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-{{4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트 또는 [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-{{4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트;
- I-277a [(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(1R)-7-사이클로프로필-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(1S)-7-사이클로프로필-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트;
- I-282b [(1R,2S,4R)-4-[[5-{{5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-{{5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트;
- I-285a [(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(8S)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(8R)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트;
- I-6a [(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-{{4-[(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트;
- I-9a [(1R,2S,4R)-4-[[5-{{5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-{{5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페레이트;

[0365]

[0366]

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0367] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화학 독립체는 식 (X-b):



(X-b)

- [0368]
- [0369] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내고;
- [0370] 식 중:
- [0371] 별표 위치에서 묘사된 입체화학적 입체배치는 절대적인 입체화학을 나타내고;
- [0372] R^a는 수소이고 그리고 R^{a'}는 수소이고; R^a는 수소이고 그리고 R^{a'}는 플루오로이고; R^a는 플루오로이고 그리고 R^{a'}는 플루오로이거나; 또는 R^a는 OH이고 그리고 R^{a'}는 수소이고;
- [0373] Z₁는 수소, 할로겐, 시아노, R^{z3}, -S-R^{z3}, -S(O)-R^{z3}, 또는 -S(O)₂-R^{z3} 이고;
- [0374] R^{z3}은 페닐, 5- 내지 7-원 지환족, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 또는 C₁₋₄ 지방족이고, 이들 중 어떤 것은 1종 이상의 독립적으로 선택된 R^{z4}로 치환될 수 있고;
- [0375] R^{z4}은 하이드록실, 할로겐, 시아노, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 플루오로지방족, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 플루오로알콕시, -N(R^{z5})₂, -C(O)R^{z6}, -C(O)₂R^{z5}, 5- 또는 6-원 지환족 또는 헤테로사이클릴, 또는 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로젠으로 임의로 치환된 페닐이고;
- [0376] 각 R^{z5}는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고;
- [0377] R^{z6}은 C₁₋₄ 알킬이고;
- [0378] X₄는 O 또는 N(Rⁿ⁴)이고;
- [0379] Rⁿ⁴는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고;
- [0380] X₆는 N 또는 C(R^{x6})이고;
- [0381] 각각의 R^{x6}, R^{x6'}, R^j 및 R^m는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 시아노, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 플루오로지방족,

C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 플루오로알콕시, -N(R^{z7})₂, -C(O)₂R^{z7}, -C(O)N(R^{z7})₂, -S(O)₂N(R^{z7})₂, -CH₂-OR^{z7}, -CH₂N(R^{z7})₂, 3- 내지 6-원 지환족, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴이고, 여기서 R^{x6}, R^{x6'}, R^j 및 R^m 중 적어도 하나는 수소이고; 그리고

[0382] 각 R^{z7}는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

[0383] 상기에서 직접적으로 기재된 일부 그와 같은 구현예에서:

[0384] Z₁는 수소, 할로젠, 시아노, 또는 C₁₋₄ 지방족이고, 이 지방족은 1개 이상의 하이드록실, C₁₋₄ 알콕시, -N(R^{z5})₂, 또는 하나 초과 독립적으로 선택된 할로젠으로 임의로 치환된 페닐 로 임의로 치환되고;

[0385] X₄는 O 또는 N(H)이고;

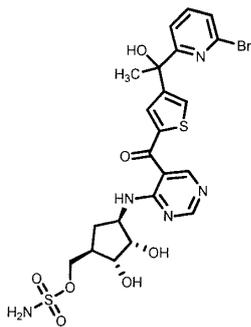
[0386] X₆는 N 또는 C(H)이고;

[0387] R^{x6'}는 수소이고;

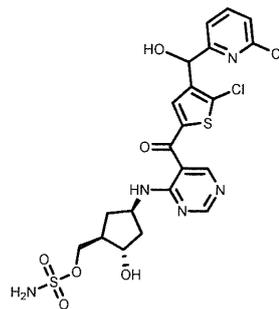
[0388] R^m는 수소, 플루오로 또는 클로로이고; 그리고

[0389] R^j는 메틸, 에틸, 이소프로필, 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 사이클로프로필, -C≡CH 또는 -CF₃이다.

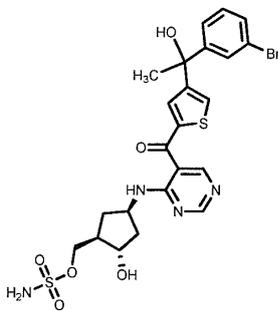
[0390] 식 (I)의 화학 독립체의 대표적인 예는 아래의 표 1에서 보여진다.



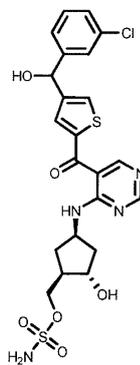
I-1
I-1a
I-1b



I-2
I-2a
I-2b

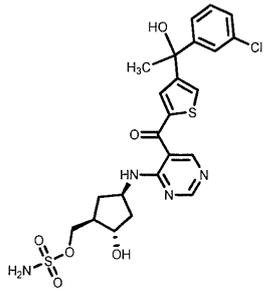


I-3
I-3a
I-3b

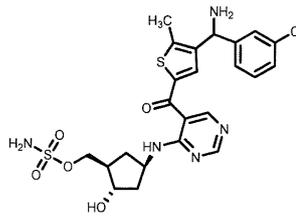


I-4
I-4a
I-4b

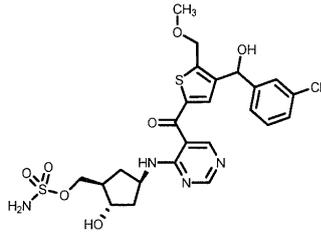
[0391]



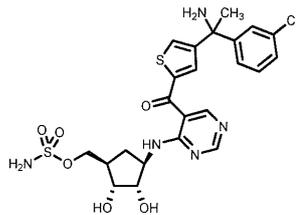
I-5
I-5a
I-5b



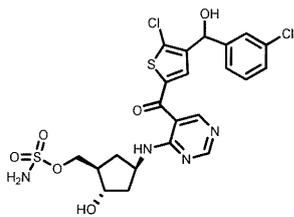
I-6
I-6a
I-6b



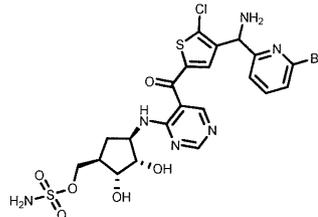
I-7
I-7a
I-7b



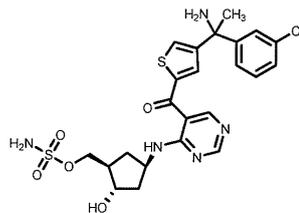
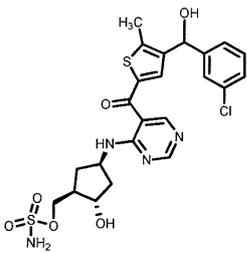
I-8
I-8a
I-8b



I-9
I-9a
I-9b

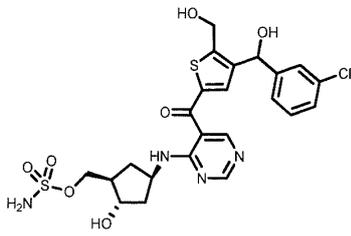


I-10
I-10a
I-10b

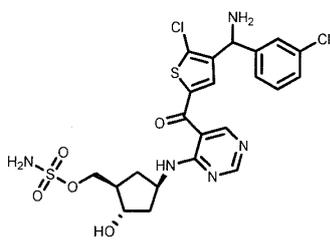


[0392]

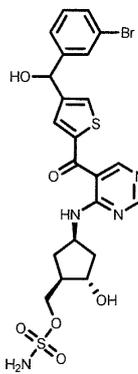
I-11
I-11a
I-11b



I-13

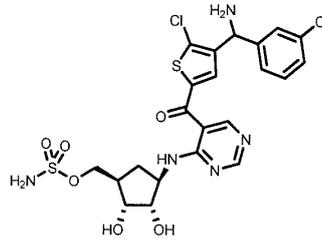


I-15
I-15a
I-15b

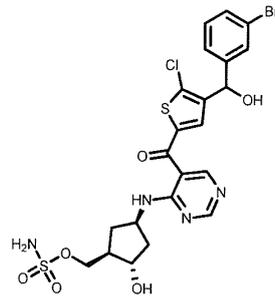


I-17

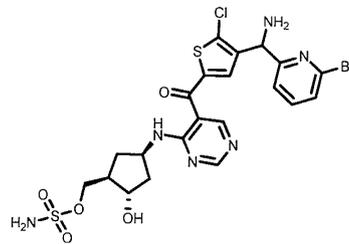
I-12
I-12a
I-12b



I-14a
I-14b

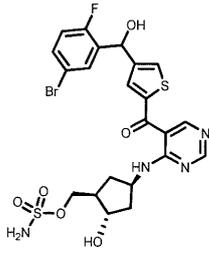


I-16a
I-16b

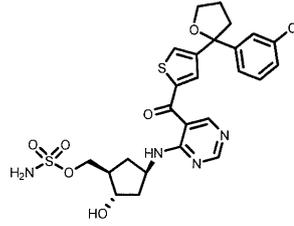


I-18
I-18a
I-18b

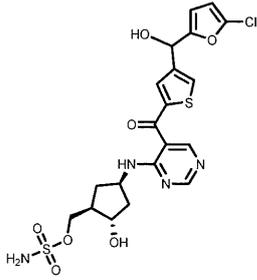
[0393]



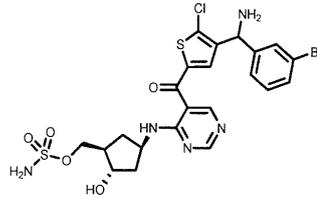
I-19
I-19a
I-19b



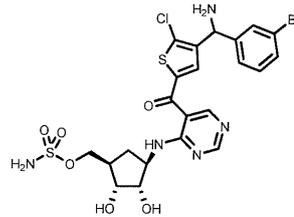
I-20a
I-20b



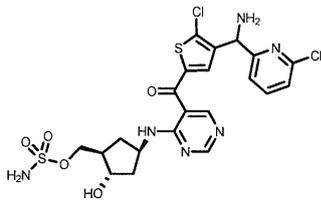
I-21



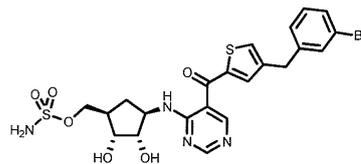
I-22
I-22a
I-22b



I-24a
I-24b

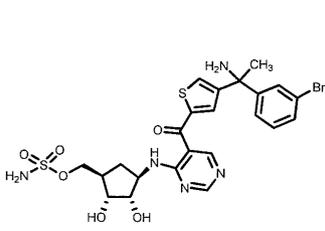


I-25
I-25a
I-25b

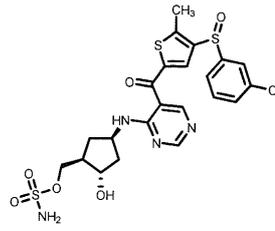


I-26

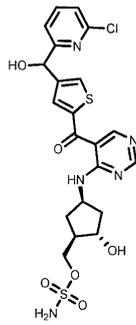
[0394]



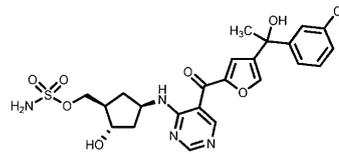
I-27a
I-27b



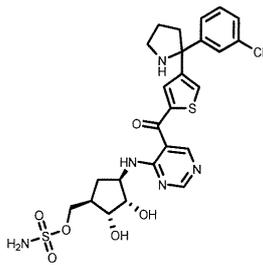
I-28
I-28a
I-28b



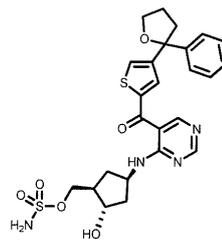
I-29
I-29a
I-29b



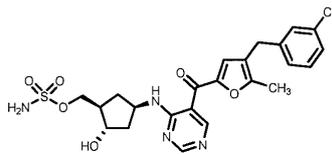
I-30
I-30a
I-30b



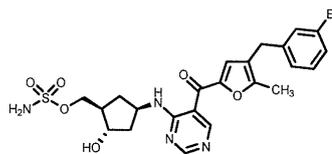
I-31



I-32
I-32a
I-32b

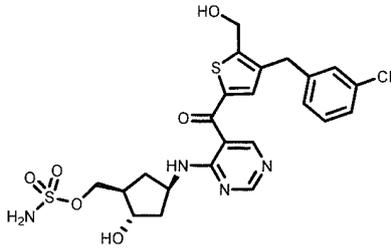


I-33

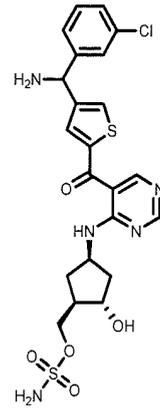


I-34

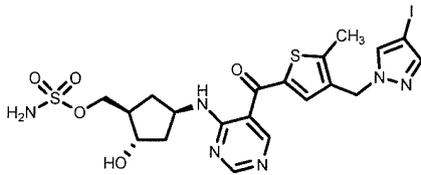
[0395]



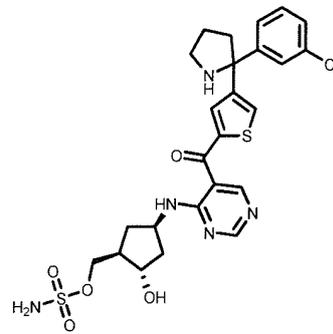
I-35



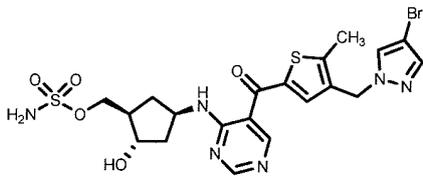
I-36
I-36a
I-36b



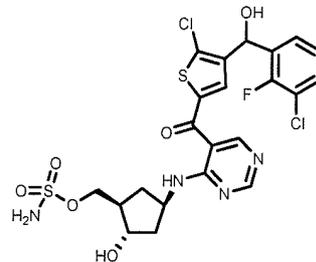
I-37



I-38
I-38a
I-38b

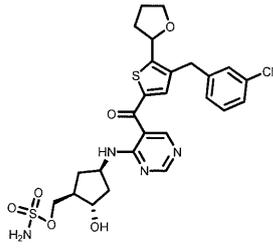


I-39

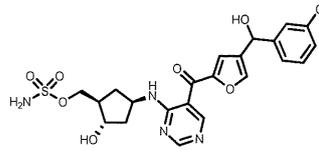


I-40

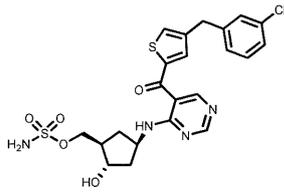
[0396]



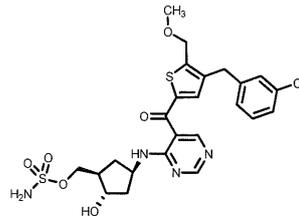
I-41
I-41a
I-41b



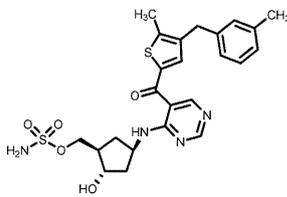
I-42
I-42a
I-42b



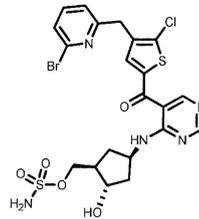
I-43



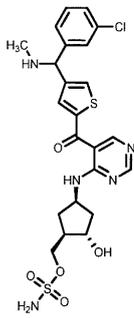
I-44



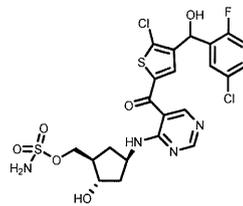
I-45



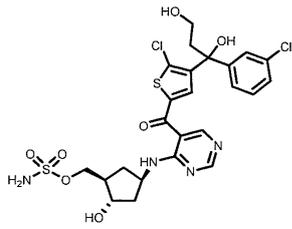
I-46



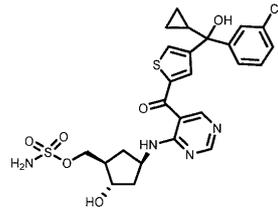
I-47
I-47a
I-47b



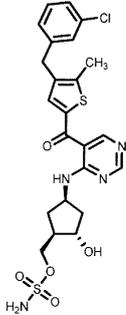
I-48



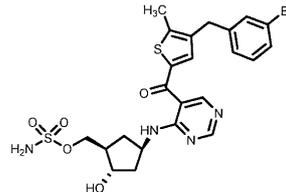
I-49



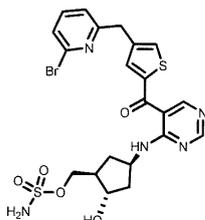
I-50



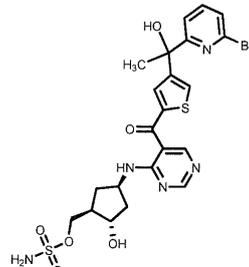
I-51



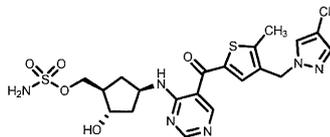
I-52



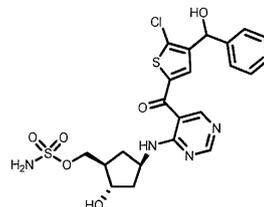
I-53



I-54

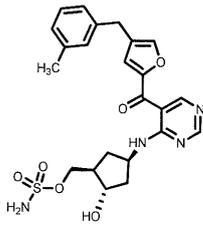


I-55

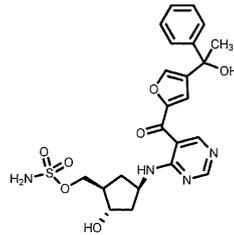


I-56

[0398]



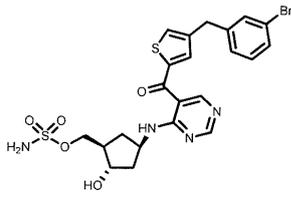
I-57



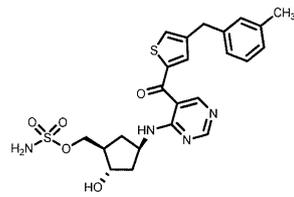
I-58

I-58a

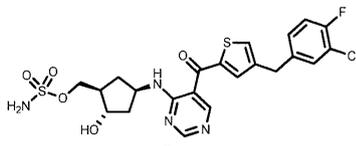
I-58b



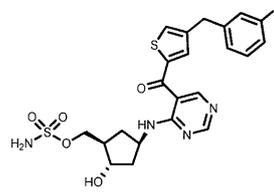
I-59



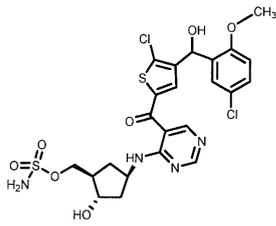
I-60



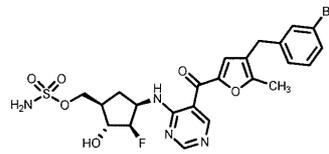
I-61



I-62

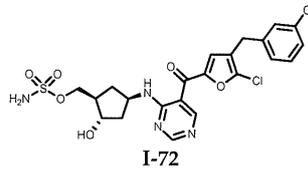
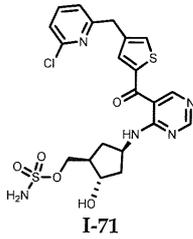
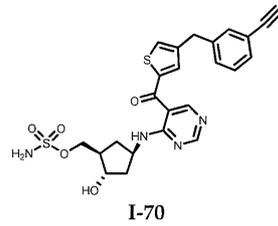
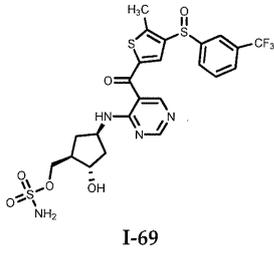
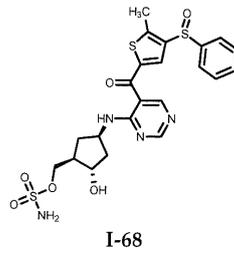
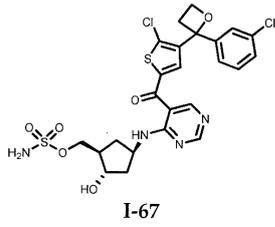
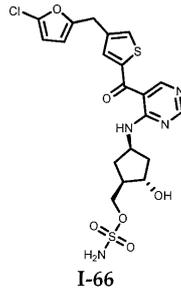
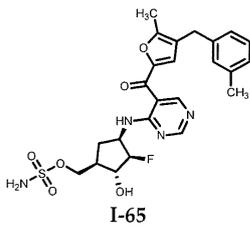


I-63

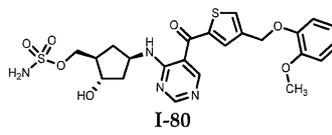
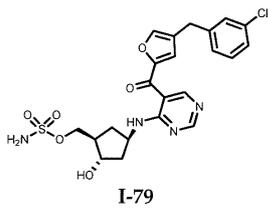
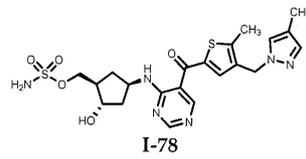
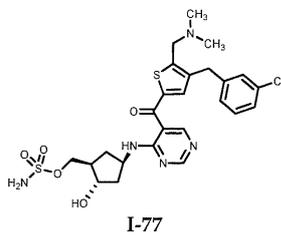
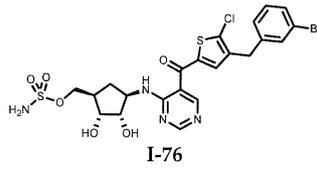
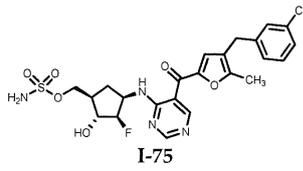
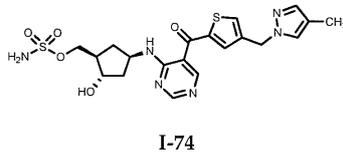
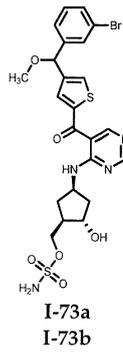


I-64

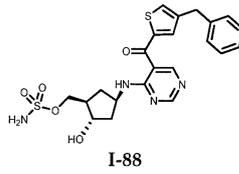
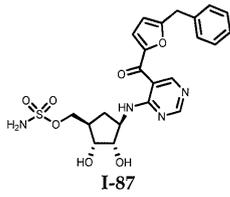
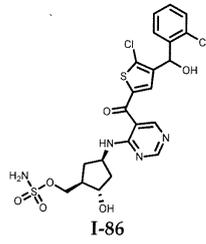
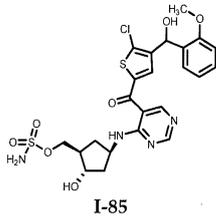
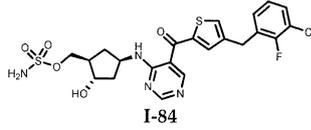
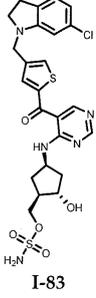
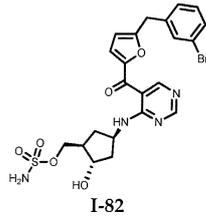
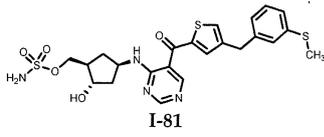
[0399]



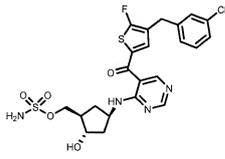
[0400]



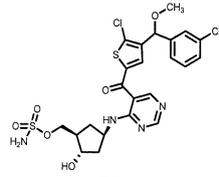
[0401]



[0402]



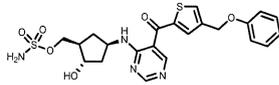
I-89



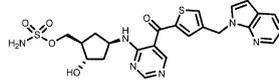
I-90

I-90a

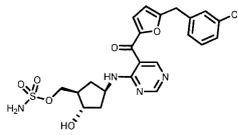
I-90b



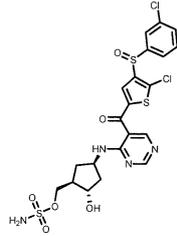
I-91



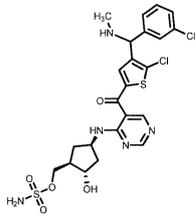
I-92



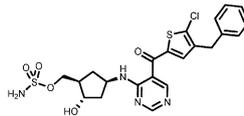
I-93



I-94

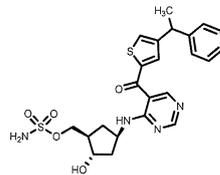
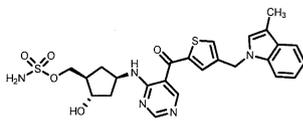
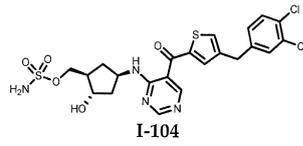
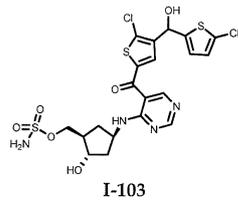
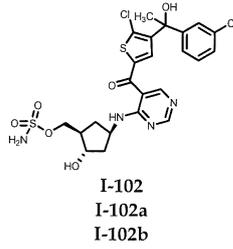
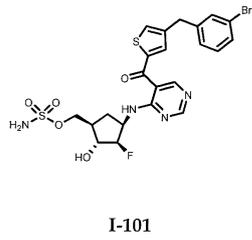
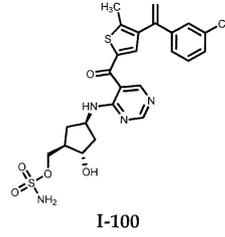
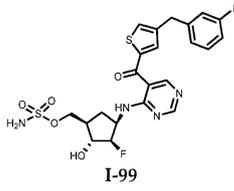
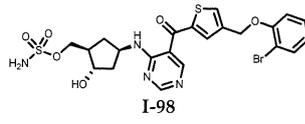
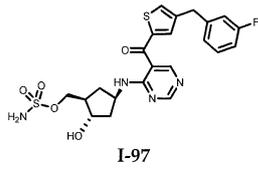


I-95



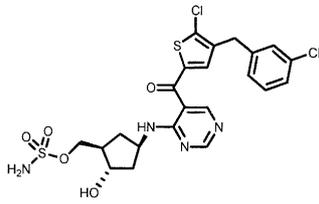
I-96

[0403]

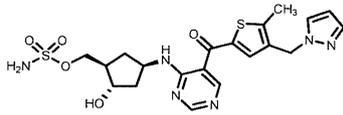


[0404]

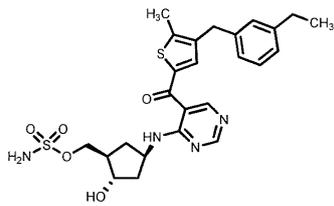
I-105



I-107

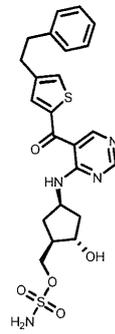


I-109

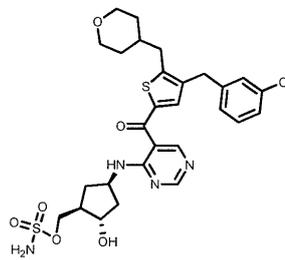


I-111

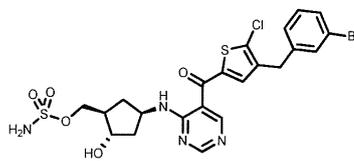
**I-106
I-106a
I-106b**



I-108

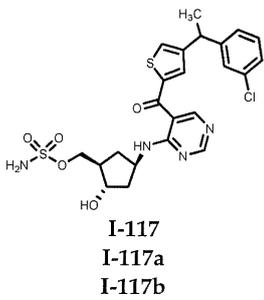
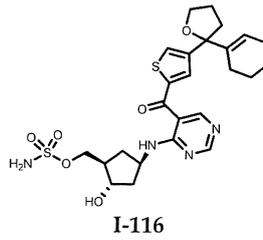
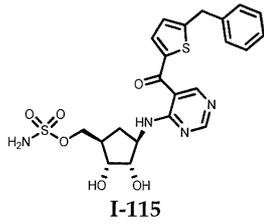
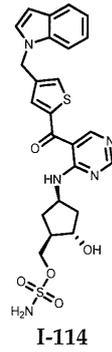
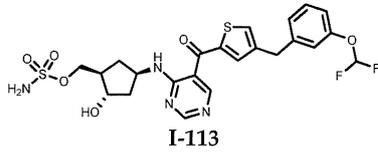


I-110

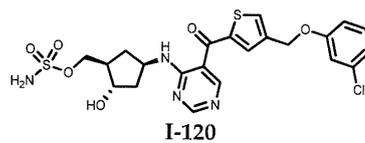
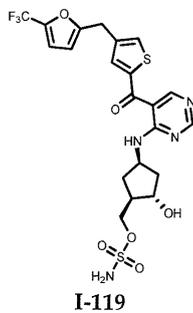
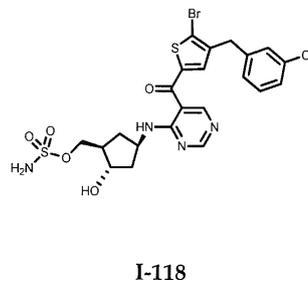


I-112

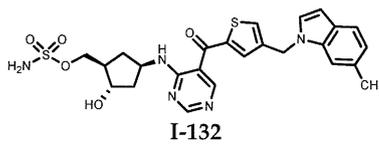
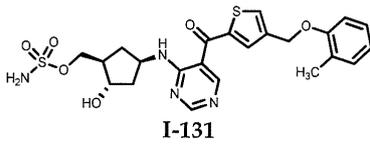
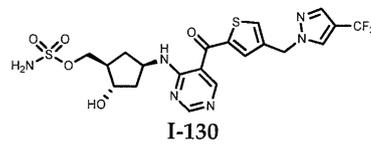
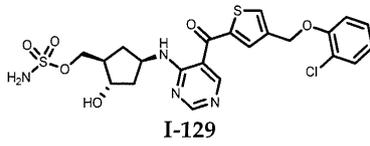
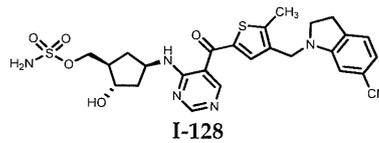
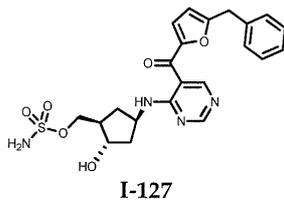
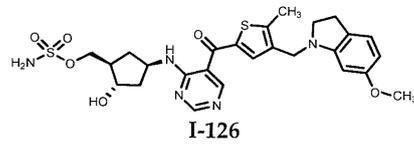
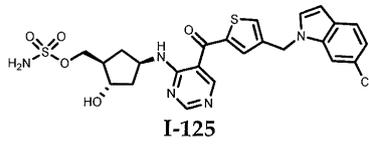
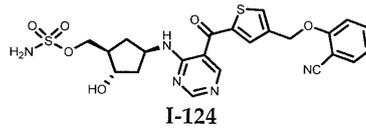
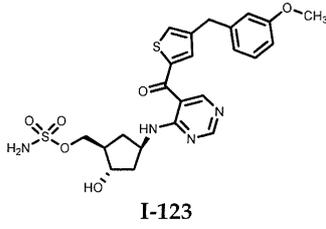
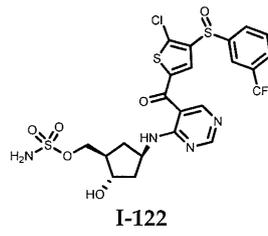
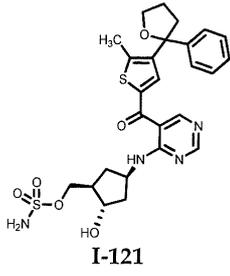
[0405]



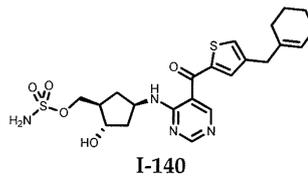
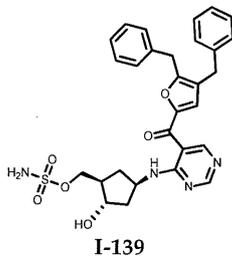
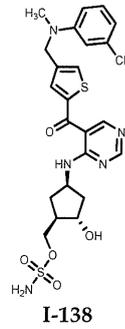
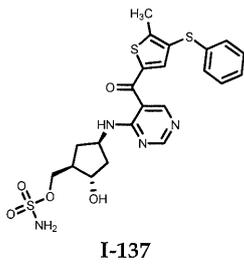
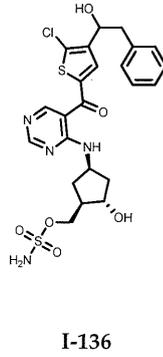
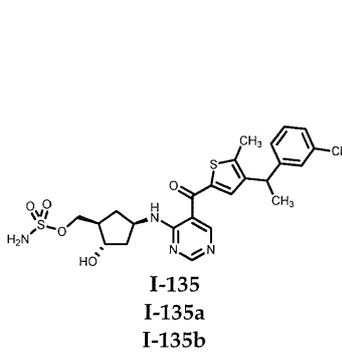
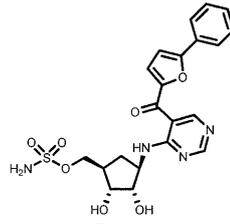
I-117a
I-117b



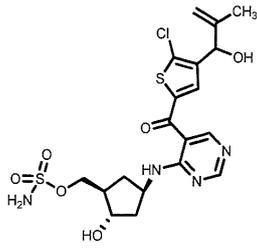
[0406]



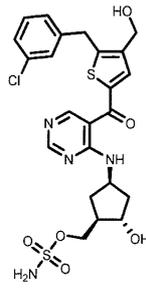
[0407]



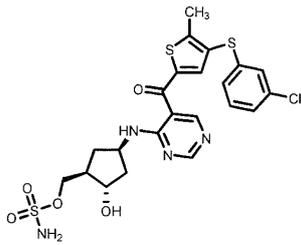
[0408]



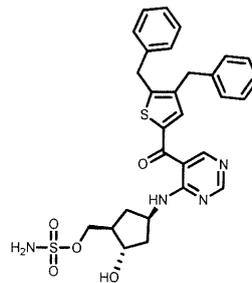
I-141



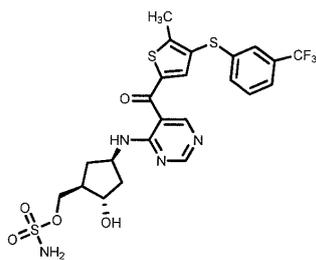
I-142



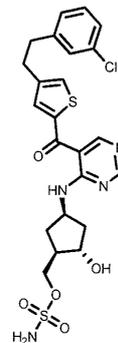
I-143



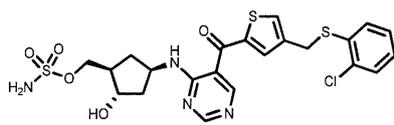
I-144



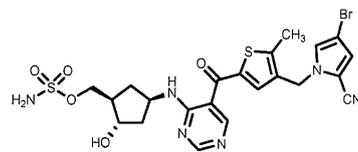
I-145



I-146

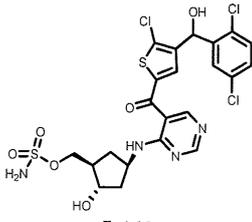


I-147

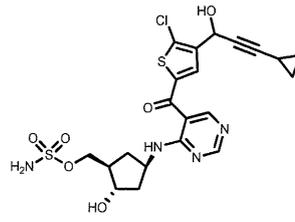


I-148

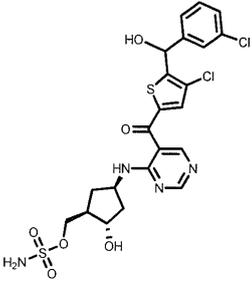
[0409]



I-149



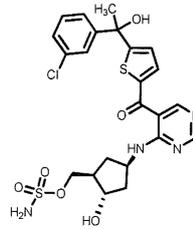
I-150



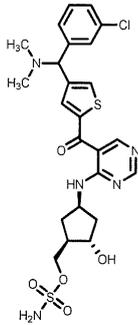
I-151

I-151a

I-151b



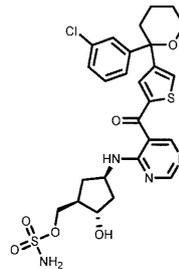
I-152



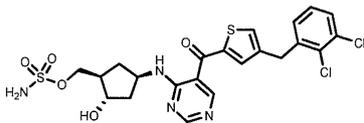
I-153

I-153a

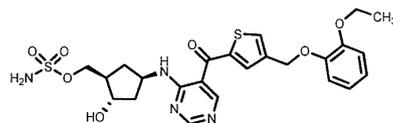
I-153b



I-154

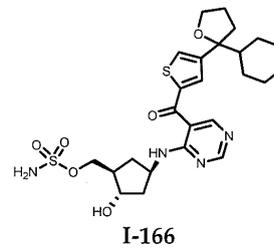
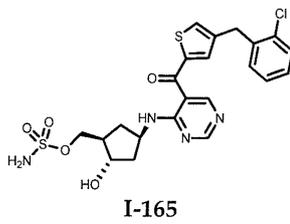
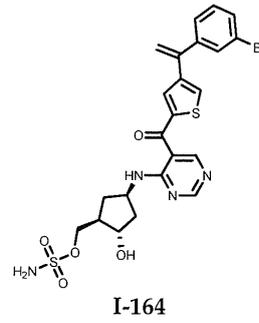
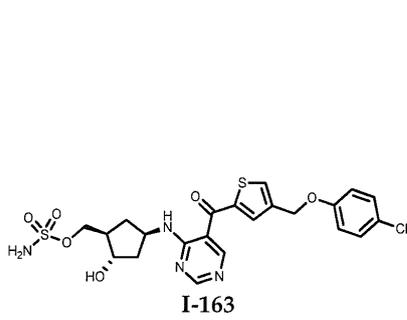
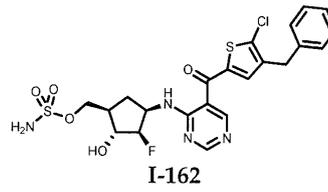
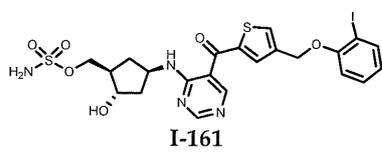
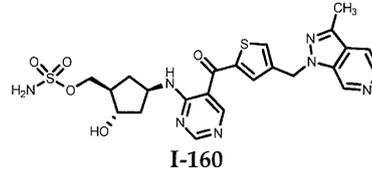
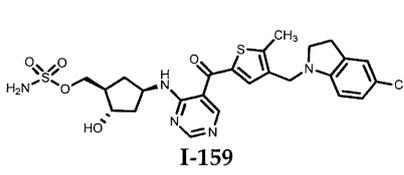
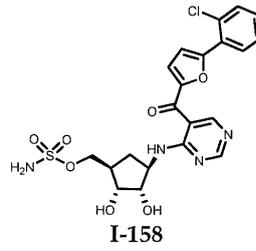
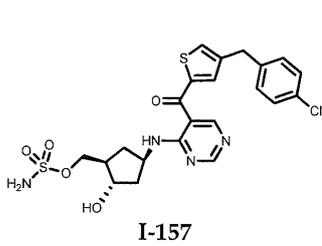


I-155

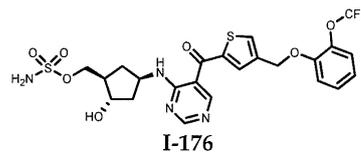
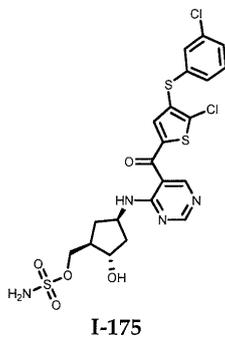
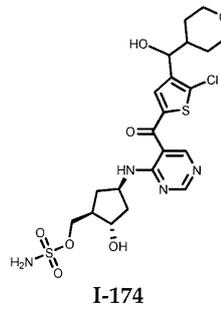
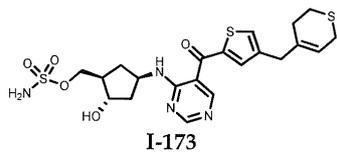
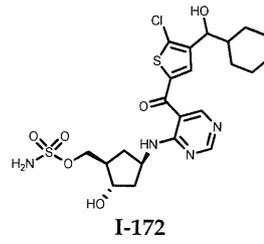
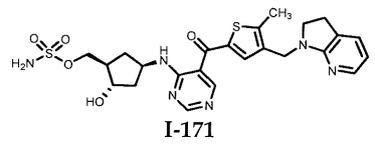
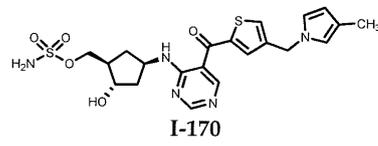
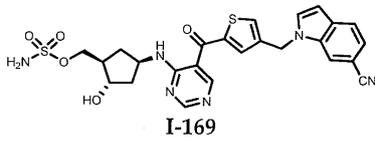
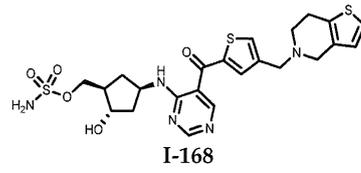
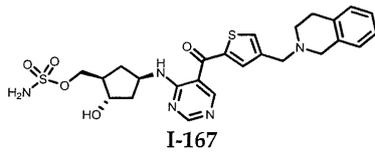


I-156

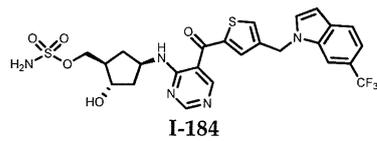
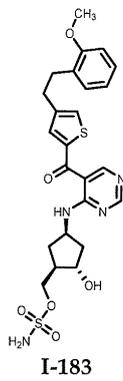
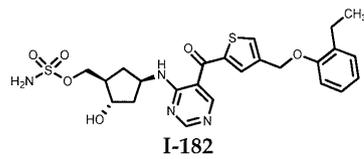
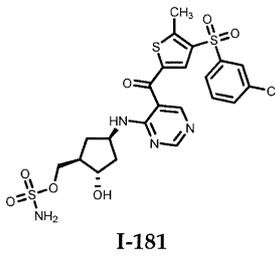
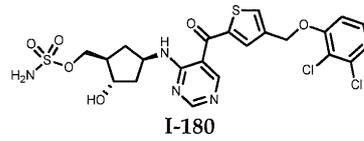
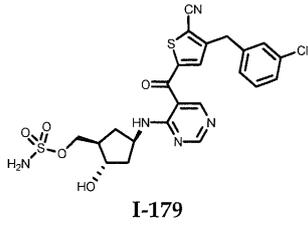
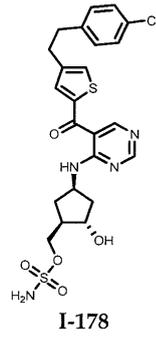
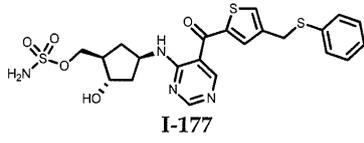
[0410]



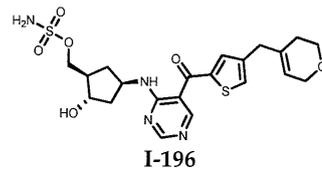
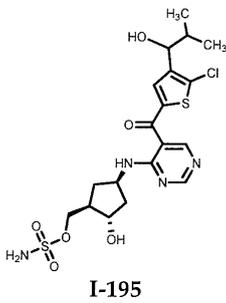
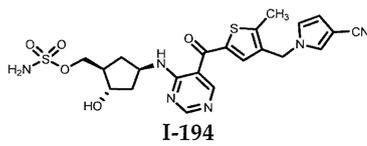
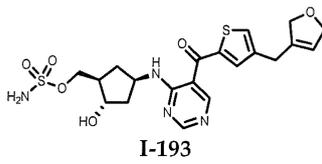
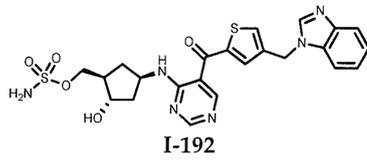
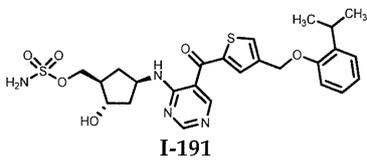
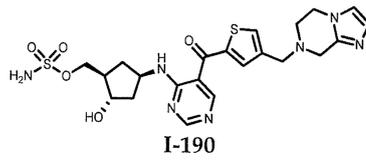
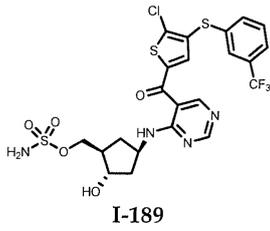
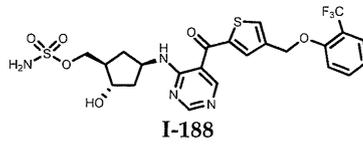
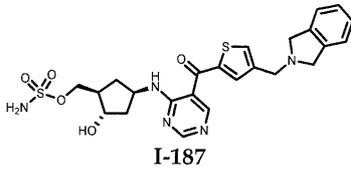
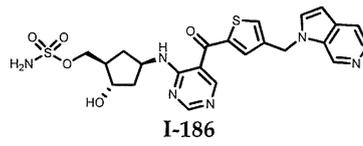
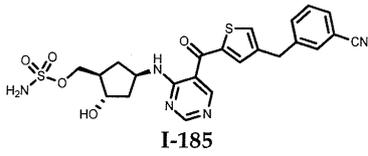
[0411]



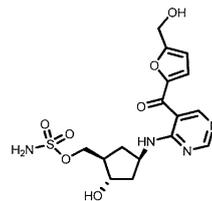
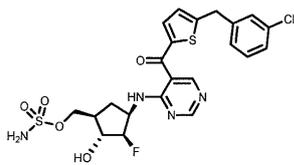
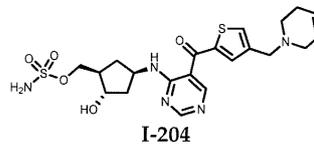
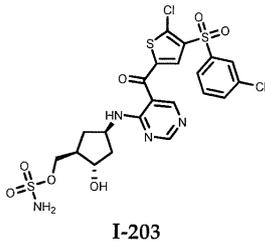
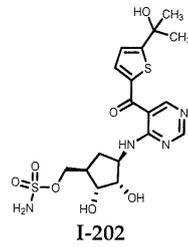
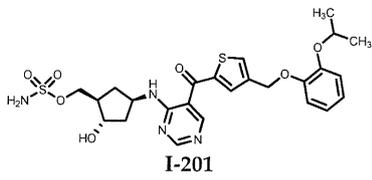
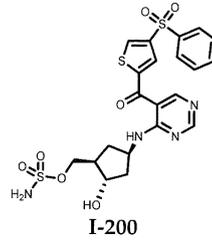
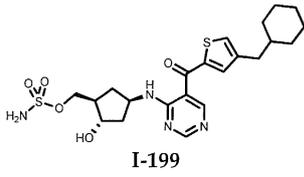
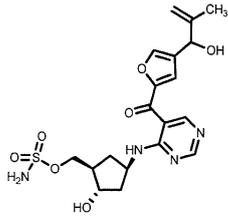
[0412]



[0413]

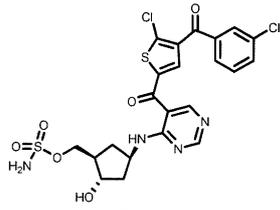


[0414]

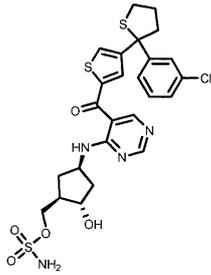


[0415]

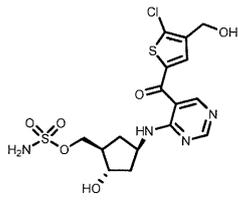
I-205



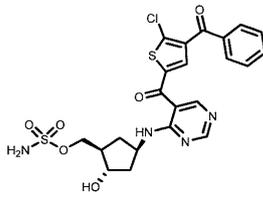
I-207



I-209

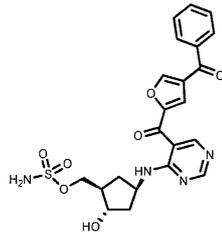


I-211

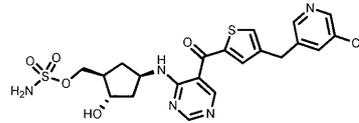


I-215

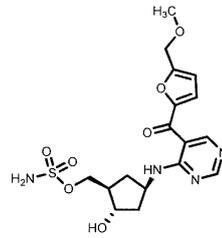
I-206



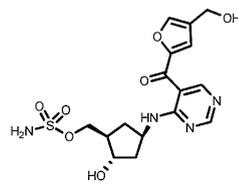
I-208



I-210

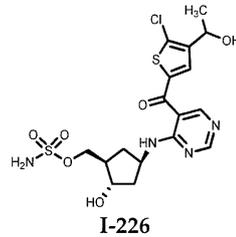
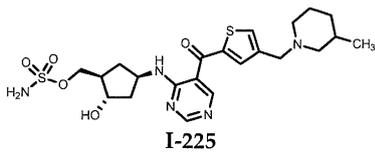
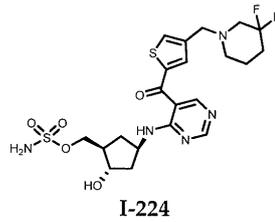
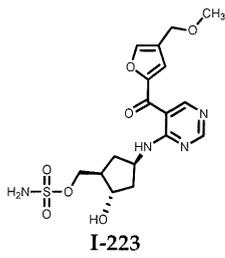
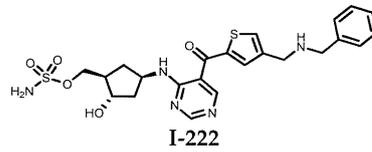
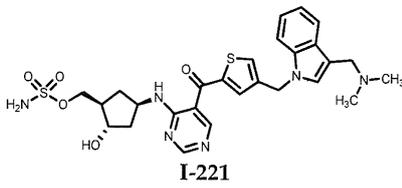
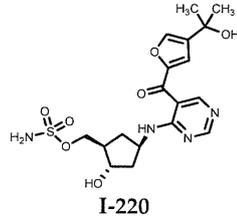
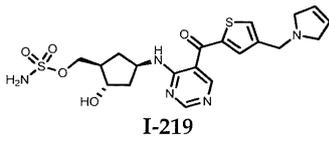
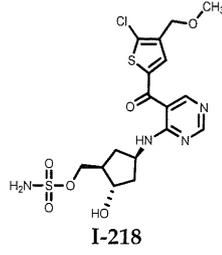
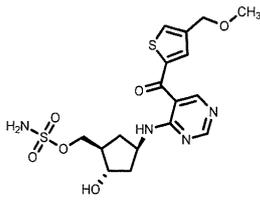


I-212

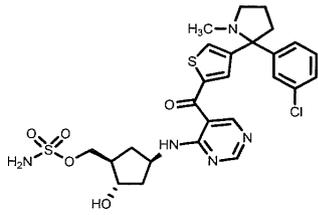


I-216

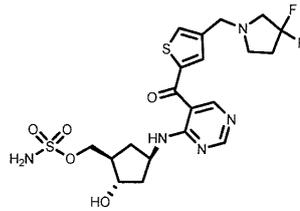
[0416]



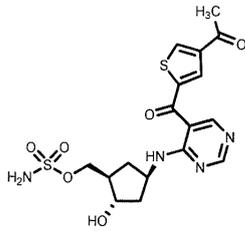
[0417]



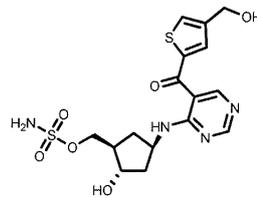
I-227



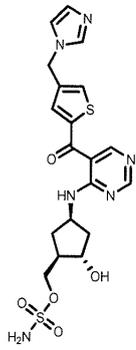
I-228



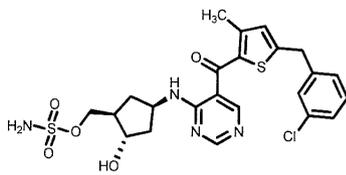
I-229



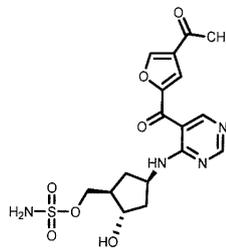
I-230



I-231

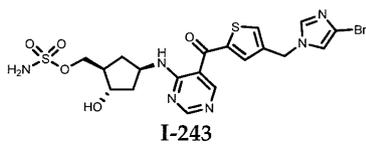
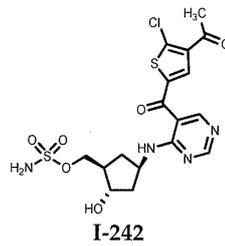
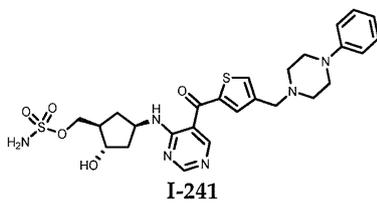
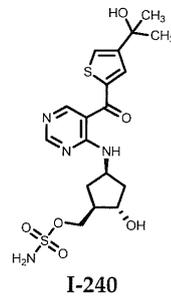
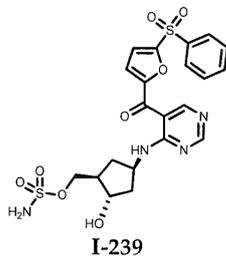
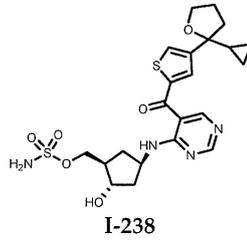
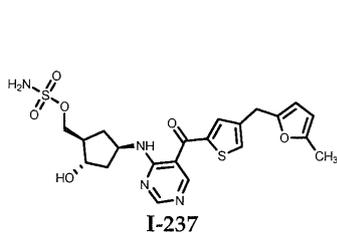
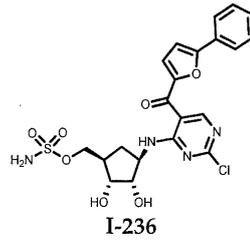
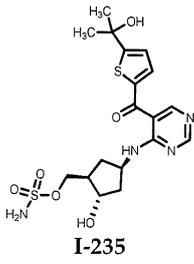


I-233

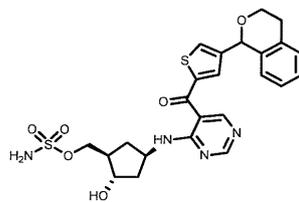
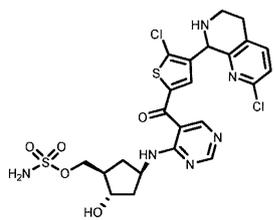
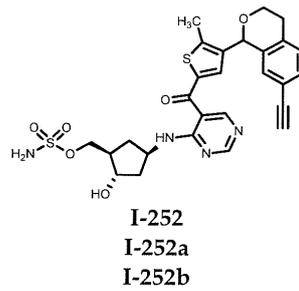
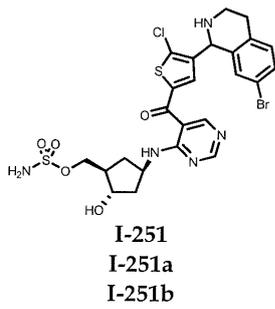
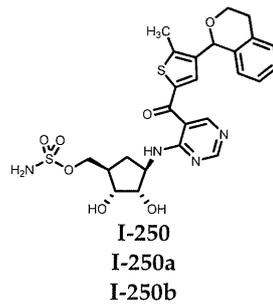
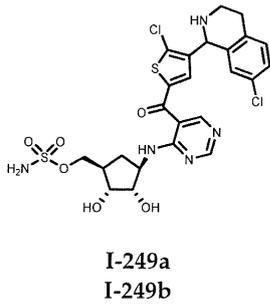
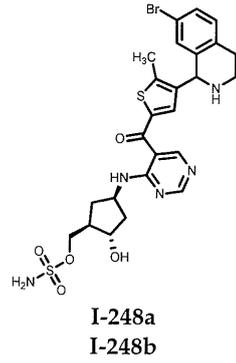
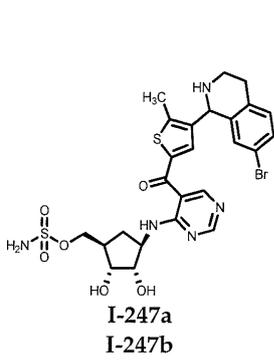


I-234

[0418]

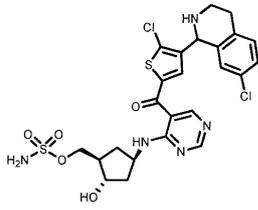


[0419]

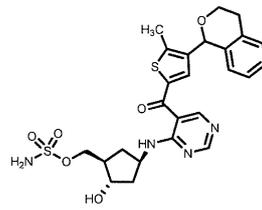


[0420]

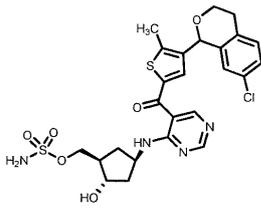
I-253
I-253a
I-253b



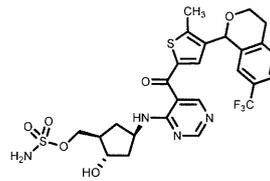
I-254
I-254a
I-254b



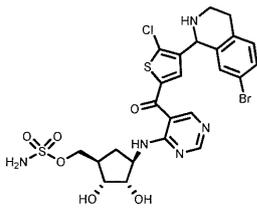
I-255a
I-255b



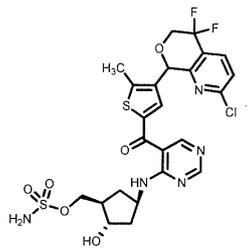
I-256
I-256a
I-256b



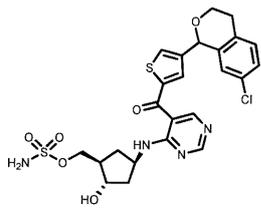
I-257
I-257a
I-257b



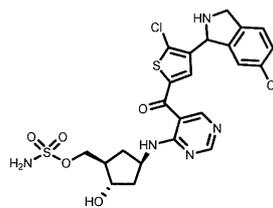
I-258
I-258a
I-258b



I-259
I-259a
I-259b

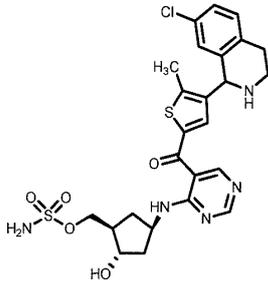


I-260
I-260a
I-260b

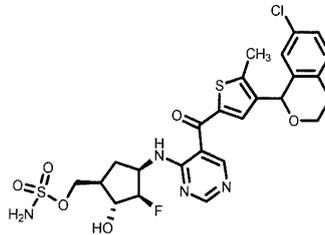


[0421]

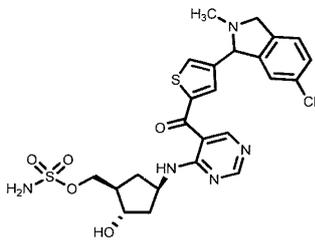
I-261
I-261a
I-261b



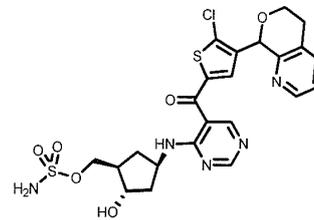
I-262
I-262a
I-262b



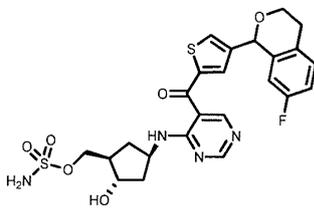
I-263a
I-263b



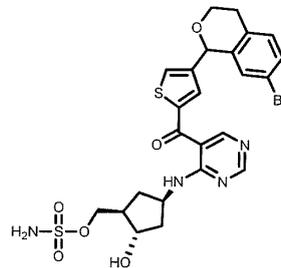
I-264
I-264a
I-264b



I-265
I-265a
I-265b



I-266
I-266a
I-266b



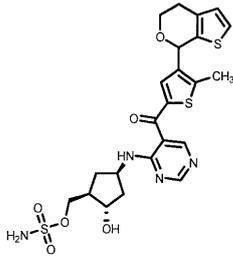
I-267
I-267a
I-267b



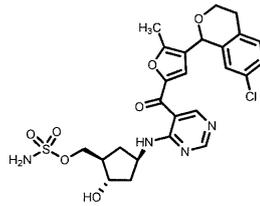
I-268
I-268a
I-268b



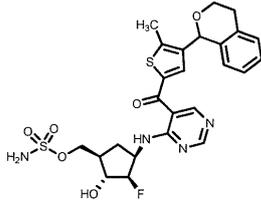
[0422]



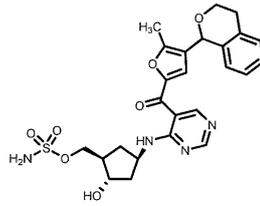
I-269
I-269a
I-269b



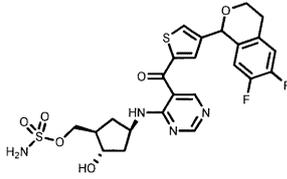
I-270
I-270a
I-270b



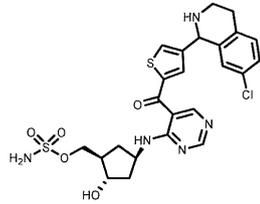
I-271a



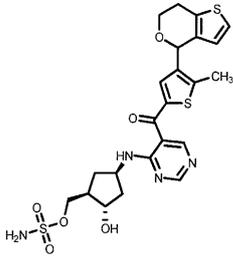
I-272a
I-272b



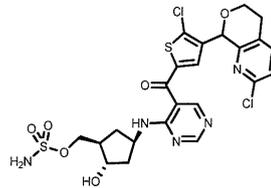
I-273 a



I-274
I-274a
I-274b

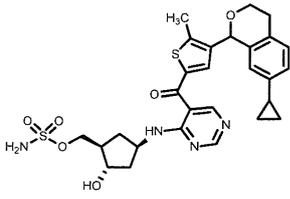


I-275

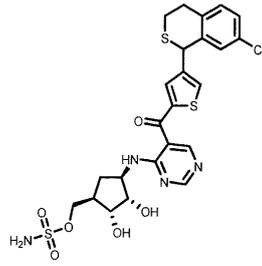


I-276
I-276a
I-276b

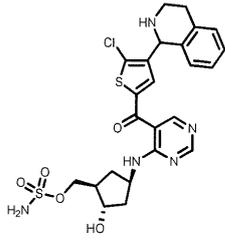
[0423]



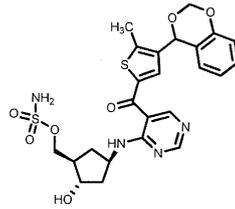
I-277
I-277a
I-277b



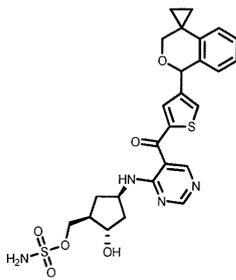
I-278
I-278a
I-278b



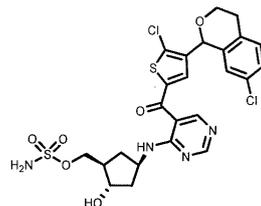
I-279
I-279a
I-279b



I-280
I-280a
I-280b

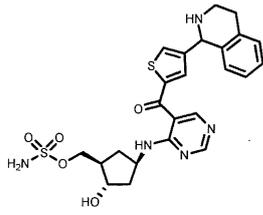


I-281
I-281a
I-281b

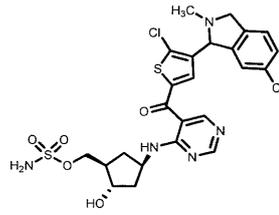


I-282
I-282a
I-282b

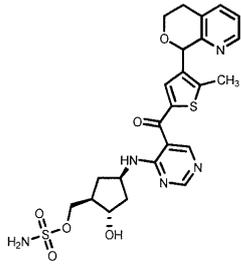
[0424]



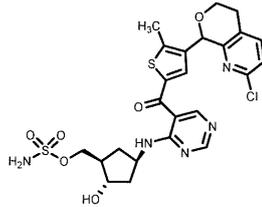
I-283
I-283a
I-283b



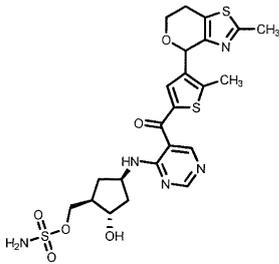
I-284a
I-284b



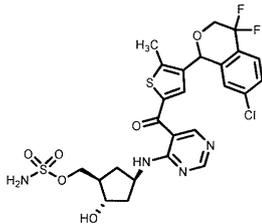
I-285
I-285a
I-285b



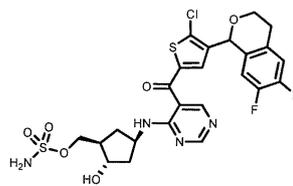
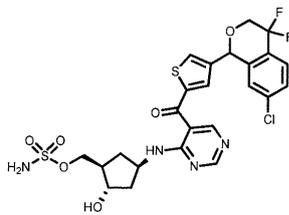
I-286
I-286a
I-286b



I-287
I-287a
I-287b

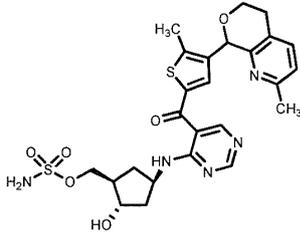


I-288



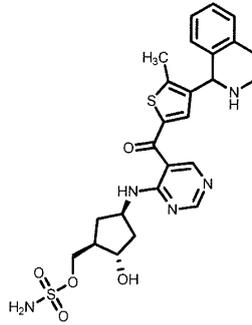
[0425]

I-289
I-289a
I-289b

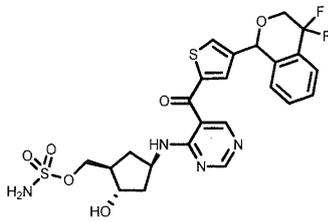


I-291
I-291a
I-291b

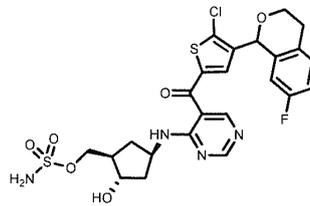
I-290a
I-290b



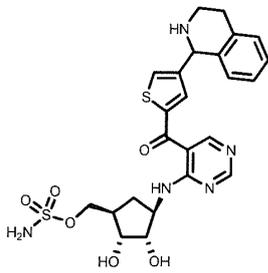
I-292a
I-292b



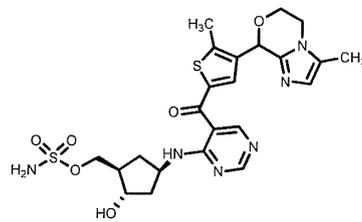
I-293
I-293a
I-293b



I-294
I-294a
I-294b

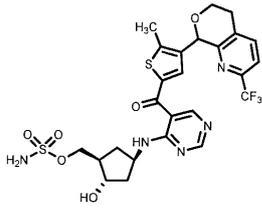


I-295

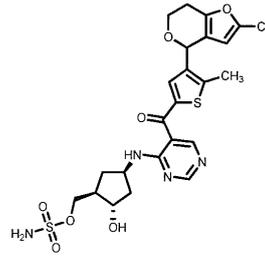


I-296

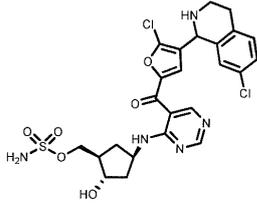
[0426]



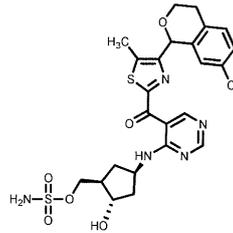
I-297
I-297a
I-297b



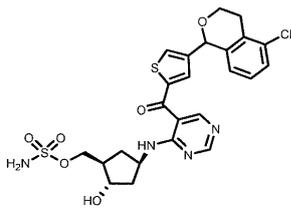
I-298
I-298a
I-298b



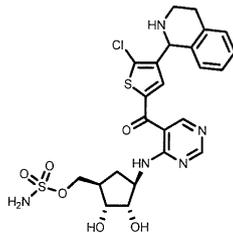
I-299
I-299a
I-299b



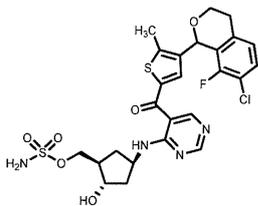
I-300a
I-300b



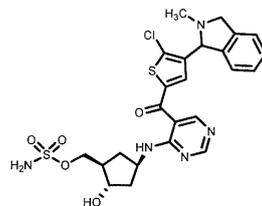
I-301
I-301a
I-301b



I-302

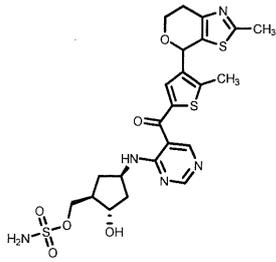


I-303



I-304

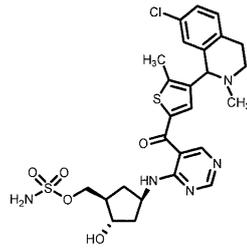
[0427]



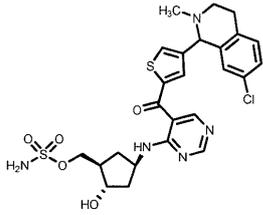
I-305

I-305a

I-305b



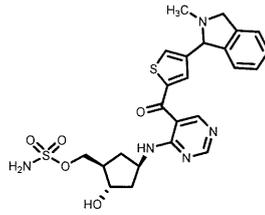
I-306



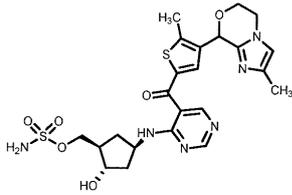
I-307

I-307a

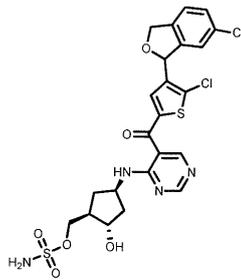
I-307b



I-308



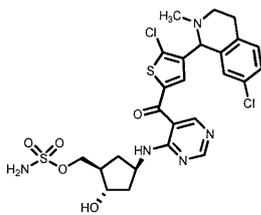
I-309



I-310

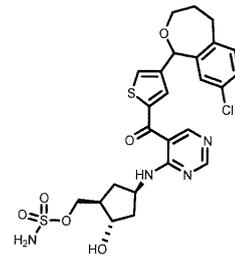
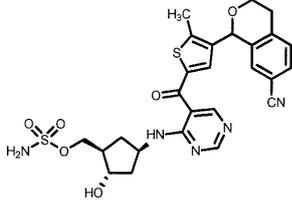
I-310a

I-310b



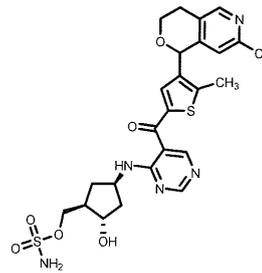
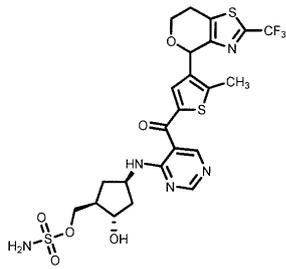
[0428]

I-311a
I-311b



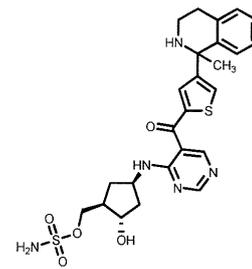
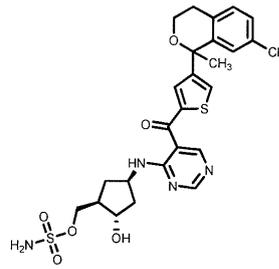
I-314
I-314a
I-314b

I-313



I-315

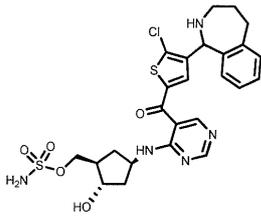
I-316



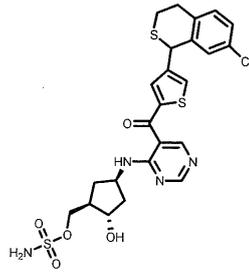
I-317

I-318

[0429]



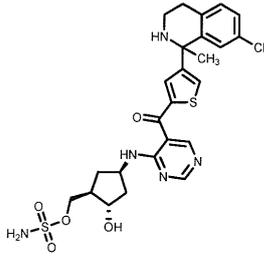
I-319



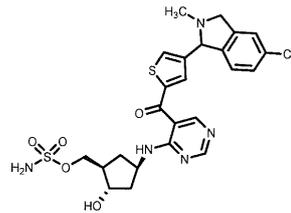
I-320

I-320a

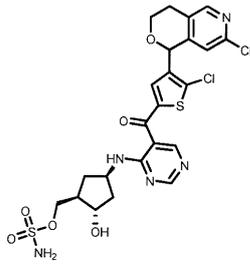
I-320b



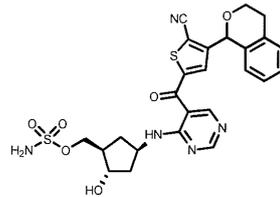
I-321



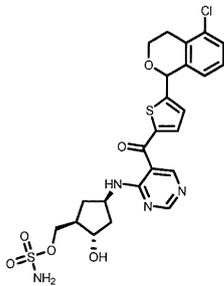
I-322



I-323

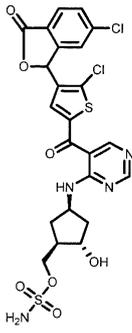


I-324

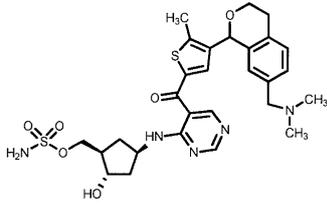


[0430]

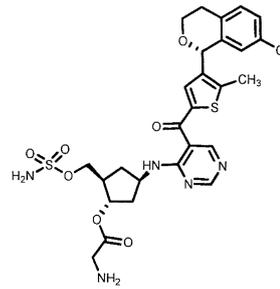
I-325



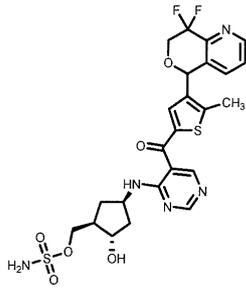
I-327



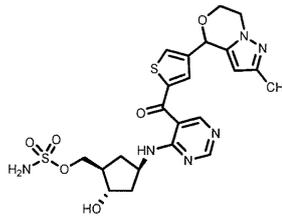
I-329



I-330

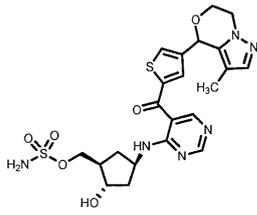


I-331

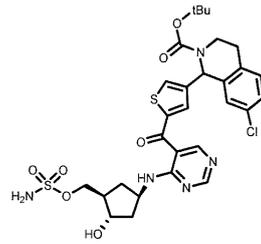


I-332

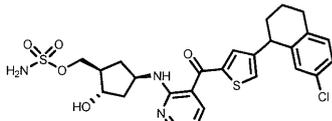
[0431]



I-333



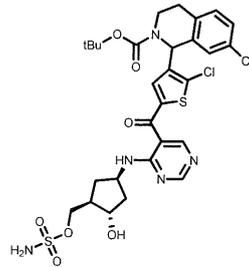
I-334



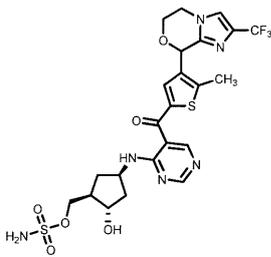
I-335

I-335a

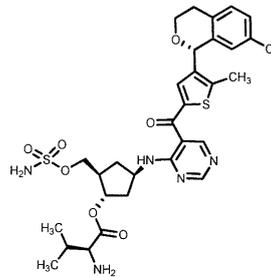
I-335b



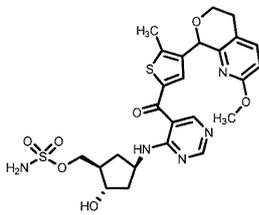
I-336



I-337



I-338

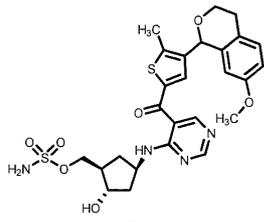


I-339

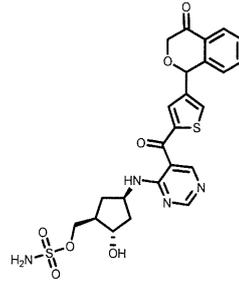
I-339a

I-339b

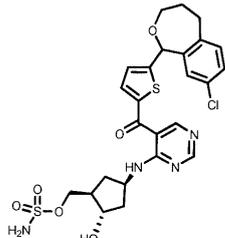
[0432]



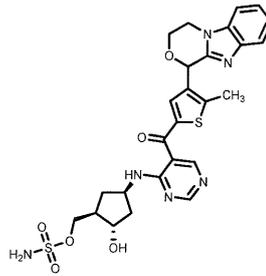
I-341



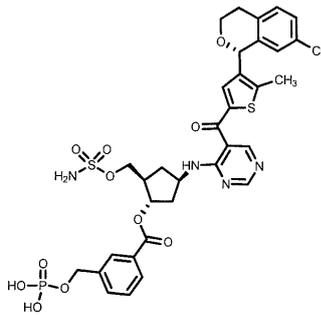
I-342



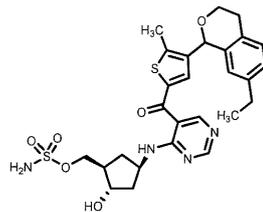
I-343a
I-343b



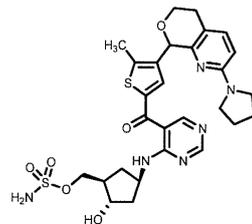
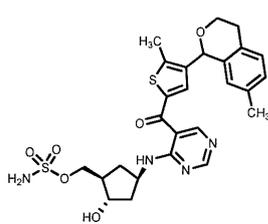
I-344



I-345

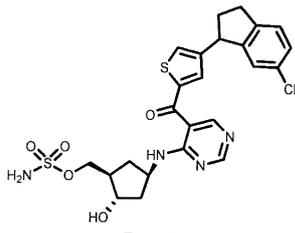


I-346



[0433]

I-347

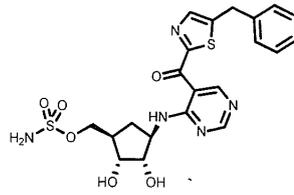


I-349

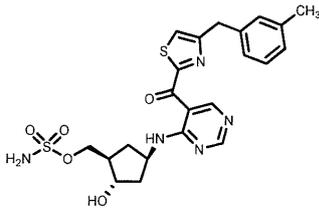
I-349a

I-349b

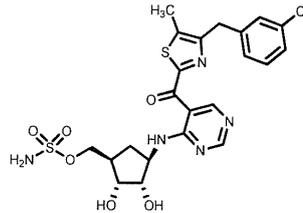
I-348



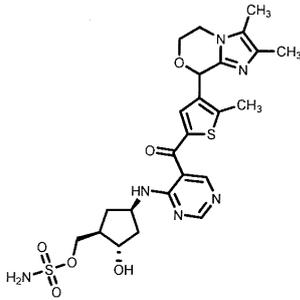
I-350



I-351



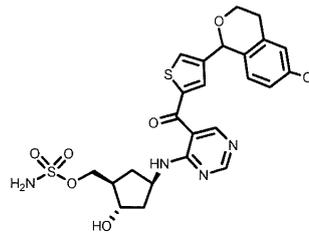
I-352



I-356

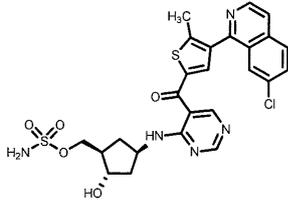
I-356a

I-356b

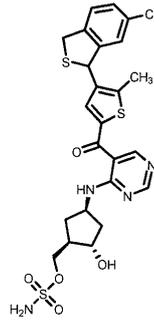


I-357

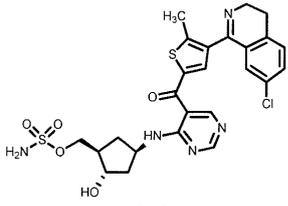
[0434]



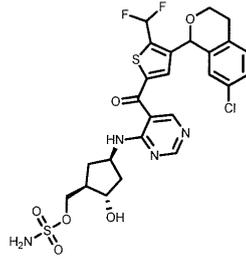
I-358



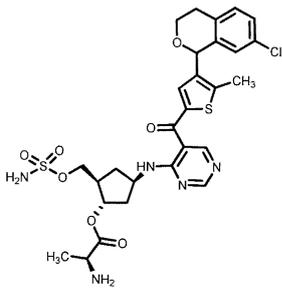
I-359a
I-359b



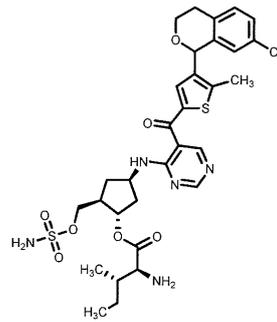
I-360



I-361

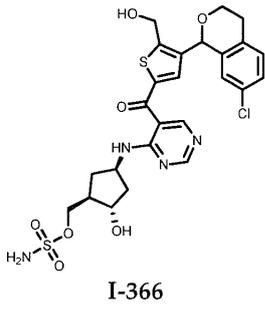
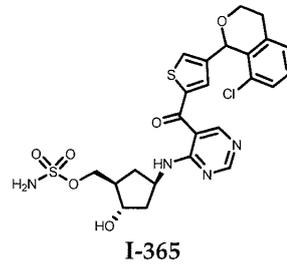
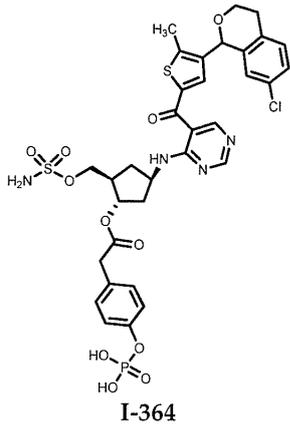


I-362



I-363

[0435]



[0436]

[0437] 표 1 중 화학 독립체는 하기 화학명에 의해 또한 확인될 수 있다:

화합물 번호	명칭
I-1	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-1a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-1b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-2	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(S)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(R)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-2a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(S)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(R)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-2b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(S)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(R)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0438]

화합물 번호	명칭
I-3	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-3a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-3b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-4	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-4a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-4b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-5	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

[0439]

화합물 번호	명칭
	일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-5a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-5b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-6	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-6a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-6b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-7	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(R)-3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-(메톡시메틸)-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0440]

화합물 번호	명칭
	및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-(메톡시메틸)-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-7a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-(메톡시메틸)-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-(메톡시메틸)-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-7b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-(메톡시메틸)-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-(메톡시메틸)-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-8	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-8a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-8b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-9	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및

[0441]

화합물 번호	명칭
	[(1R,2S,4R)-4-{5-[(5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-9a	[(1R,2S,4R)-4-{5-[(5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-[(5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-9b	[(1R,2S,4R)-4-{5-[(5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-[(5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-10	[(1R,2R,3S,4R)-4-{5-[(4-(R)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸)-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2R,3S,4R)-4-{5-[(4-(S)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸)-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-10a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{5-[(4-(R)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸)-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{5-[(4-(S)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸)-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-10b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{5-[(4-(R)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸)-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{5-[(4-(S)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸)-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-11	[(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸)-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸)-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-

[0442]

화합물 번호	명칭
	일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-11a	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-11b	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-12	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-12a	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-12b	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-13	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-(하이드록시메틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-(하이드록시메틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0443]

화합물 번호	명칭
I-14a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸}-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸}-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-14b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸}-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸}-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-15	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸}-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸}-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-15a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸}-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸}-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-15b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸}-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸}-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-16a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(S)-3-브로모페닐(하이드록시)메틸}-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(R)-3-브로모페닐(하이드록시)메틸}-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-16b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(S)-3-브로모페닐(하이드록시)메틸}-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-

[0444]

화합물 번호	명칭
	<p>일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트</p>
I-17	<p>[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트</p>
I-18	<p>[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트</p>
I-18a	<p>[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트</p>
I-18b	<p>[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-아미노(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트</p>
I-19	<p>[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(5-브로모-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(5-브로모-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트</p>
I-19a	<p>[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(5-브로모-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트</p>

[0445]

화합물 번호	명칭
	또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(S)-5-브로모-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-19b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(R)-5-브로모-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(S)-5-브로모-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-20a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(2S)-2-(3-클로로페닐)테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(2R)-2-(3-클로로페닐)테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-20b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(2S)-2-(3-클로로페닐)테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(2R)-2-(3-클로로페닐)테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-21	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(S)-5-클로로-2-퓨릴)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(R)-5-클로로-2-퓨릴)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-22	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(R)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(S)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-22a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(R)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는

[0446]

화합물 번호	명칭
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(S)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-22b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(R)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(S)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-24a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-{(R)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-{(S)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-24b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-{(R)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-{(S)-아미노(3-브로모페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-25	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(S)-아미노(6-클로로피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(R)-아미노(6-클로로피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-25a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(S)-아미노(6-클로로피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(R)-아미노(6-클로로피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-25b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(S)-아미노(6-클로로피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는

[0447]

화합물 번호	명칭
	[(1R,2S,4R)-4-([5-([4-[(R)-아미노(6-클로로피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-26	{(1R,2R,3S,4R)-4-([5-([4-(3-브로모벤질)-2-티에닐]카보닐; 피리미딘-4-일]아미노)-2,3-디하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-27a	[(1R,2R,3S,4R)-4-([5-([4-(1S)-1-아미노-1-(3-브로모페닐)에틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-([5-([4-(1R)-1-아미노-1-(3-브로모페닐)에틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-27b	[(1R,2R,3S,4R)-4-([5-([4-(1S)-1-아미노-1-(3-브로모페닐)에틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-([5-([4-(1R)-1-아미노-1-(3-브로모페닐)에틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-28	[(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(R)-(3-클로로페닐)설피닐]-5-메틸-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(S)-(3-클로로페닐)설피닐]-5-메틸-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-28a	[(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(R)-(3-클로로페닐)설피닐]-5-메틸-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(S)-(3-클로로페닐)설피닐]-5-메틸-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-28b	[(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(R)-(3-클로로페닐)설피닐]-5-메틸-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(S)-(3-클로로페닐)설피닐]-5-메틸-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-29	[(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(S)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; -2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0448]

화합물 번호	명칭
	및 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(R)-6-클로로피리딘-2-일}}(하이드록시)메틸}}-2-티에닐}}카보닐}}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-29a	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(S)-6-클로로피리딘-2-일}}(하이드록시)메틸}}-2-티에닐}}카보닐}}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(R)-6-클로로피리딘-2-일}}(하이드록시)메틸}}-2-티에닐}}카보닐}}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-29b	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(S)-6-클로로피리딘-2-일}}(하이드록시)메틸}}-2-티에닐}}카보닐}}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(R)-6-클로로피리딘-2-일}}(하이드록시)메틸}}-2-티에닐}}카보닐}}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-30	{(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸}}-2-푸로일}}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 및 {(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸}}-2-푸로일}}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-30a	{(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸}}-2-푸로일}}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 또는 {(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸}}-2-푸로일}}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-30b	{(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸}}-2-푸로일}}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 또는 {(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸}}-2-푸로일}}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-31	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{4-{{(2S)-2-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일}}-2-티에닐}}카보닐}}피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및

[0449]

화합물 번호	명칭
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-(2R)-2-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일)-2-티에닐; 카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-32	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(4-(2S)-2-페닐테트라하이드로푸란-2-일)-2-티에닐; 카보닐]피리미딘-4-일}아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(4-(2R)-2-페닐테트라하이드로푸란-2-일)-2-티에닐; 카보닐]피리미딘-4-일}아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-32a	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(4-(2S)-2-페닐테트라하이드로푸란-2-일)-2-티에닐; 카보닐]피리미딘-4-일}아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(4-(2R)-2-페닐테트라하이드로푸란-2-일)-2-티에닐; 카보닐]피리미딘-4-일}아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-32b	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(4-(2S)-2-페닐테트라하이드로푸란-2-일)-2-티에닐; 카보닐]피리미딘-4-일}아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(4-(2R)-2-페닐테트라하이드로푸란-2-일)-2-티에닐; 카보닐]피리미딘-4-일}아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-33	[(1R,2S,4R)-4-(4-(3-클로로벤질)-5-메틸-2-푸로일)피리미딘-4-일; 아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-34	[(1R,2S,4R)-4-(4-(3-브로모벤질)-5-메틸-2-푸로일)피리미딘-4-일; 아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-35	{(1R,2S,4R)-4-[5-(4-(3-클로로벤질)-5-(하이드록시메틸)-2-티에닐)카보닐; 피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-36	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸)-2-티에닐; 카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸)-2-티에닐; 카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-36a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸)-2-티에닐; 카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0450]

화합물 번호	명칭
	또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-36b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(R)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(S)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-37	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(4-{(4-아이오도-1H-피라졸-1-일)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-38	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(2S)-2-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(2R)-2-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-38a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(2S)-2-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(2R)-2-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-38b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(2S)-2-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(2R)-2-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-39	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(4-브로모-1H-피라졸-1-일)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-40	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-{(R)-(3-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-{(S)-(3-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-

[0451]

화합물 번호	명칭
	티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-41	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-(3-클로로벤질)-5-[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-(3-클로로벤질)-5-[(2R)-테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-41a	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-(3-클로로벤질)-5-[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-(3-클로로벤질)-5-[(2R)-테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-41b	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-(3-클로로벤질)-5-[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-(3-클로로벤질)-5-[(2R)-테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-42	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{4-(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-푸로일; 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트 및 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{4-(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-푸로일; 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-42a	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{4-(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-푸로일; 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트 또는 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{4-(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-푸로일; 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-42b	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{4-(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-푸로일; 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트 또는 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{4-(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-푸로일; 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트

[0452]

화합물 번호	명칭
I-43	{{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{4-(3-클로로벤질)-2-티에닐}카보닐; 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-44	{{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{4-(3-클로로벤질)-5-(메톡시메틸)-2-티에닐}카보닐; 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-45	{{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{{5-메틸-4-(3-메틸벤질)-2-티에닐}카보닐; 피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-46	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-(6-브로모피리딘-2-일)메틸}-5-클로로-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-47	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-((R)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-((S)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-47a	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-((R)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-((S)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-47b	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-((R)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-((S)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-48	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-((R)-(5-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-((S)-(5-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-49	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-((1R)-1-(3-클로로페닐)-1,3-디하이드록시프로필)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0453]

화합물 번호	명칭
	및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1,3-디하이드록시프로필]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-50	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(S)-(3-클로로페닐)(사이클로프로필)하이드록시메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(R)-(3-클로로페닐)(사이클로프로필)하이드록시메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-51	{(1R,2S,4R)-4-[5-({4-(3-클로로벤질)-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-52	{(1R,2S,4R)-4-[5-({4-(3-브로모벤질)-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-53	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(6-브로모피리딘-2-일)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-54	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-55	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(4-클로로-1H-피라졸-1-일)메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-56	[(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(R)-하이드록시(페닐)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(S)-하이드록시(페닐)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-57	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[4-(3-메틸벤질)-2-푸로일]피리미딘-4-일}아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-58	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[5-({4-[(1S)-1-하이드록시-1-페닐에틸]-2-푸로일}피리미딘-4-

[0454]

화합물 번호	명칭
	일)아미노]사이클로펜틸;메틸 설파메이트 및 {(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{4-[(1R)-1-하이드록시-1-페닐에틸]-2-푸로일};피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸;메틸 설파메이트
I-58a	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{4-[(1S)-1-하이드록시-1-페닐에틸]-2-푸로일};피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸;메틸 설파메이트 또는 {(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{4-[(1R)-1-하이드록시-1-페닐에틸]-2-푸로일};피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸;메틸 설파메이트
I-58b	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{4-[(1S)-1-하이드록시-1-페닐에틸]-2-푸로일};피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸;메틸 설파메이트 또는 {(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{4-[(1R)-1-하이드록시-1-페닐에틸]-2-푸로일};피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸;메틸 설파메이트
I-59	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-브로모벤질)-2-티에닐]카보닐};피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸;메틸 설파메이트
I-60	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{[4-(3-메틸벤질)-2-티에닐]카보닐};피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸;메틸 설파메이트
I-61	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-클로로-4-플루오로벤질)-2-티에닐]카보닐};피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸;메틸 설파메이트
I-62	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{[4-(3-아이오도벤질)-2-티에닐]카보닐};피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸;메틸 설파메이트
I-63	[(1R,2S,4R)-4-[(5-[(5-클로로-4-(R)-(5-클로로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[(5-[(5-클로로-4-(S)-(5-클로로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-64	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[4-(3-브로모벤질)-5-메틸-2-푸로일]피리미딘-4-일;아미노)-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-65	[(1R,2R,3R,4R)-3-플루오로-2-하이드록시-4-[(5-[5-메틸-4-(3-메틸벤질)-2-푸로일]피리미딘-4-

[0455]

화합물 번호	명칭
	일; 아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-66	[(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-{(5-클로로-2-퓨릴)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-67	[(1R,2S,4R)-4-{5-[(5-클로로-4-(2R)-2-(3-클로로페닐)옥세탄-2-일]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-[(5-클로로-4-(2S)-2-(3-클로로페닐)옥세탄-2-일]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-68	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-[(5-메틸-4-(R)-페닐설피닐]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-[(5-메틸-4-(S)-페닐설피닐]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-69	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-[(5-메틸-4-(R)-[3-(트리플루오로메틸)페닐]설피닐]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일; 아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-[(5-메틸-4-(S)-[3-(트리플루오로메틸)페닐]설피닐]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일; 아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-70	{(1R,2S,4R)-4-[5-{[4-(3-에티닐벤질)-2-티에닐]카보닐; 피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-71	[(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-{(6-클로로피리딘-2-일)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-72	[(1R,2S,4R)-4-(5-[5-클로로-4-(3-클로로벤질)-2-푸로일]피리미딘-4-일; 아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-73a	[(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-(R)-[3-브로모페닐](메톡시)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-(S)-[3-브로모페닐](메톡시)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-73b	[(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-(R)-[3-브로모페닐](메톡시)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-

[0456]

화합물 번호	명칭
	하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-(S)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-74	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-[(4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-75	[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[4-(3-클로로벤질)-5-메틸-2-푸로일]피리미딘-4-일; 아미노)-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-76	{(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[4-(3-브로모벤질)-5-클로로-2-티에닐}카보닐} 피리미딘-4-일)아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-77	[(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-(3-클로로벤질)-5-[(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-78	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-[(5-메틸-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-79	[(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-클로로벤질)-2-푸로일]피리미딘-4-일; 아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-80	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-[(4-(2-메톡시페녹시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-81	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-[(4-[3-(메틸설파닐)벤질]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-82	[(1R,2S,4R)-4-({5-[5-(3-브로모벤질)-2-푸로일]피리미딘-4-일; 아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-83	[(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-[(6-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-84	{(1R,2S,4R)-4-[(5-[(4-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-티에닐}카보닐} 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-85	[(1R,2S,4R)-4-{5-[(5-클로로-4-[(R)-하이드록시(2-메톡시페닐)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및

[0457]

화합물 번호	명칭
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(S)-하이드록시(2-메톡시페닐)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-86	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(S)-(2-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(R)-(2-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-87	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(5-벤질-2-푸로일)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-88	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-벤질-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-89	{(1R,2S,4R)-4-{[5-{[4-(3-클로로벤질)-5-플루오로-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-90	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-90a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-90b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-91	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{[4-(페녹시메틸)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트

[0458]

화합물 번호	명칭
I-92	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일메틸)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-93	[(1R,2S,4R)-4-{[5-[5-(3-클로로벤질)-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-94	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)설피닐]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)설피닐]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-95	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-96	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-벤질-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-97	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-플루오로벤질)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-98	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(2-브로모페녹시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-99	{(1R,2R,3R,4R)-3-플루오로-2-하이드록시-4-[(5-{[4-(3-아이오도벤질)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-100	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-클로로페닐)비닐]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-101	{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[4-(3-브로모벤질)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-102	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및

[0459]

화합물 번호	명칭
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-102a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-102b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-103	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(S)-(5-클로로-2-티에닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(R)-(5-클로로-2-티에닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-104	{(1R,2S,4R)-4-[4-(3,4-디클로로벤질)-2-티에닐]카보닐; 피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-105	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(4-(3-메틸-1H-인돌-1-일)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-106	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(4-(1R)-1-페닐에틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(4-(1S)-1-페닐에틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-106a	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(4-(1R)-1-페닐에틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(4-(1S)-1-페닐에틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0460]

화합물 번호	명칭
I-106b	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({4-[(1R)-1-페닐에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({4-[(1S)-1-페닐에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-107	{(1R,2S,4R)-4-[5-{5-클로로-4-(3-클로로벤질)-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-108	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[5-({4-(2-페닐에틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-109	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[5-({5-메틸-4-(1H-피라졸-1-일메틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-110	{(1R,2S,4R)-4-[5-({4-(3-클로로벤질)-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-111	{(1R,2S,4R)-4-[5-({4-(3-에틸벤질)-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-112	{(1R,2S,4R)-4-[5-({4-(3-브로모벤질)-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-113	[(1R,2S,4R)-4-[5-({4-(3-(디플루오로메톡시)벤질)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-114	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[5-({4-(1H-인돌-1-일메틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-115	[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-({5-벤질-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2,3-디하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-116	[(1R,2S,4R)-4-({5-({4-[(2S)-2-(사이클로헥스-1-엔-1-일)테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-({5-({4-[(2R)-2-(사이클로헥스-1-엔-1-일)테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-117	[(1R,2S,4R)-4-[5-({4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-

[0461]

화합물 번호	명칭
	하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-117a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-117b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-118	{(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-브로모-4-(3-클로로벤질)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-119	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({4-({5-(트리플루오로메틸)-2-퓨릴]메틸}-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-120	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-클로로페녹시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-121	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-({5-메틸-4-(2S)-2-페닐테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-({5-메틸-4-(2R)-2-페닐테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-122	[(1R,2S,4R)-4-({5-({5-클로로-4-({R)-[3-(트리플루오로메틸)페닐]설피닐}-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-({5-({5-클로로-4-({S)-[3-(트리플루오로메틸)페닐]설피닐}-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0462]

화합물 번호	명칭
I-123	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-([4-(3-메톡시벤질)-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-124	[(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(2-시아노페녹시)메틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-125	[(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(6-클로로-1H-인돌-1-일)메틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-126	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-([4-([6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일)메틸]-5-메틸-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-127	[(1R,2S,4R)-4-([5-(5-벤질-2-푸로일)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-128	[(1R,2S,4R)-4-([5-([4-([6-시아노-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일)메틸]-5-메틸-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-129	[(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(2-클로로페녹시)메틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-130	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-([4-([트리플루오로메틸]-1H-피라졸-1-일)메틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-131	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-([4-(2-메틸페녹시)메틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-132	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-([4-([6-메틸-1H-인돌-1-일)메틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-134	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-디하이드록시-4-([5-(5-페닐-2-푸로일)피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-135	[(1R,2S,4R)-4-([5-([4-((1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-5-메틸-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-([5-([4-((1S)-1-(3-클로로페닐)에틸]-5-메틸-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-135a	[(1R,2S,4R)-4-([5-([4-((1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-5-메틸-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-

[0463]

화합물 번호	명칭
	하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)에틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-135b	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)에틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-136	[(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1R)-1-하이드록시-2-페닐에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1S)-1-하이드록시-2-페닐에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-137	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-({5-메틸-4-(페닐설파닐)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-138	[(1R,2S,4R)-4-({5-({4-[(3-클로로페닐)메틸]아미노)메틸}-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-139	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4,5-디벤질-2-푸로일)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-140	{(1R,2S,4R)-4-[(5-({4-(사이클로헥스-1-엔-1-일메틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-141	[(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1S)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1R)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-142	{(1R,2S,4R)-4-[(5-({5-(3-클로로벤질)-4-(하이드록시메틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-143	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(3-클로로페닐)설파닐]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-

[0464]

화합물 번호	명칭
	하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-144	[(1R,2S,4R)-4-(5-(4,5-디벤질-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일;아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-145	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-(5-((5-메틸-4-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]설파닐)-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일;아미노)사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-146	[(1R,2S,4R)-4-[[5-(4-[[2-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-147	[(1R,2S,4R)-4-(5-(4-[[2-클로로페닐]설파닐]메틸)-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일;아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-148	[(1R,2S,4R)-4-[[5-(4-[[4-브로모-2-시아노-1H-피롤-1-일]메틸]-5-메틸-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-149	[(1R,2S,4R)-4-[[5-(5-클로로-4-[(R)-(2,5-디클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[[5-(5-클로로-4-[(S)-(2,5-디클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-150	[(1R,2S,4R)-4-[[5-(5-클로로-4-[(1R)-3-사이클로프로필-1-하이드록시프로프-2-인-1-일]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[[5-(5-클로로-4-[(1S)-3-사이클로프로필-1-하이드록시프로프-2-인-1-일]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-151	[(1R,2S,4R)-4-[[5-(4-클로로-5-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[[5-(4-클로로-5-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-151a	[(1R,2S,4R)-4-[[5-(4-클로로-5-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-(4-클로로-5-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-

[0465]

화합물 번호	명칭
	일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-151b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-클로로-5-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-클로로-5-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-152	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-153	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(R)-(3-클로로페닐)(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(S)-(3-클로로페닐)(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-153a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(R)-(3-클로로페닐)(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(S)-(3-클로로페닐)(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-153b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(R)-(3-클로로페닐)(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(S)-(3-클로로페닐)(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-154	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(2R)-2-(3-클로로페닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-(2S)-2-(3-클로로페닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0466]

화합물 번호	명칭
I-155	{{(1R,2S,4R)-4-[5-({4-(2,3-디클로로벤질)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-156	[(1R,2S,4R)-4-[5-({4-(2-에톡시페녹시)메틸}-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-157	{{(1R,2S,4R)-4-[5-({4-(4-클로로벤질)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-158	[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[5-(2-클로로페닐)-2-푸로일]피리미딘-4-일; 아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸)메틸 설파메이트
I-159	[(1R,2S,4R)-4-[5-({4-[(5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일)메틸]-5-메틸-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-160	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[5-({4-[(3-메틸-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-161	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[5-({4-(2-아이오도페녹시)메틸}-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-162	[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[4-벤질-5-클로로-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일; 아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-163	[(1R,2S,4R)-4-[5-({4-(4-클로로페녹시)메틸}-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-164	[(1R,2S,4R)-4-[5-({4-[1-(3-브로모페닐)비닐]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-165	{{(1R,2S,4R)-4-[5-({4-(2-클로로벤질)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-166	[(1R,2S,4R)-4-[5-({4-[(2S)-2-사이클로헥실테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[5-({4-[(2R)-2-사이클로헥실테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-167	{{(1R,2S,4R)-4-[5-({4-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸}-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-

[0467]

화합물 번호	명칭
	일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-168	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{4-(6,7-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-일메틸]-2-티에닐}카보닐; 피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-169	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{(6-시아노-1H-인돌-1-일메틸]-2-티에닐; 카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-170	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-{{4-{{(3-메틸-1H-피롤-1-일메틸]-2-티에닐; 카보닐}피리미딘-4-일]아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-171	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{4-(2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일메틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐; 피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-172	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-{{(R)-사이클로헥실(하이드록시)메틸]-2-티에닐; 카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-{{(S)-사이클로헥실(하이드록시)메틸]-2-티에닐; 카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-173	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{4-(3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일메틸]-2-티에닐}카보닐; 피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-174	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-{{(R)-하이드록시(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸]-2-티에닐; 카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-{{(S)-하이드록시(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸]-2-티에닐; 카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-175	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{5-클로로-4-{{(3-클로로페닐)설파닐]-2-티에닐; 카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-176	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-{{4-{{2-(트리플루오로메톡시)페녹시]메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일; 아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-177	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-{{4-{{(페닐설파닐)메틸]-2-티에닐; 카보닐}피리미딘-4-일]아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-178	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-{{2-(4-클로로페닐)에틸]-2-티에닐; 카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0468]

화합물 번호	명칭
I-179	{(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(3-클로로벤질)-5-시아노-2-티에닐]카보닐; 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-180	[(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(2,3-디클로로페녹시)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; 2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-181	[(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(3-클로로페닐]설포닐]-5-메틸-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; 2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-182	[(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(2-에틸페녹시)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; 2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-183	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-([4-(2-메톡시페닐)에틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-184	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-([4-([6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸)-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일; 아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-185	{(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(3-시아노벤질)-2-티에닐]카보닐; 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-186	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-([4-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일메틸)-2-티에닐]카보닐; 피리미딘-4-일)아미노)사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-187	{(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일메틸)-2-티에닐]카보닐; 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-188	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-([4-([2-(트리플루오로메틸)페녹시]메틸)-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일; 아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-189	[(1R,2S,4R)-4-([5-([5-클로로-4-([3-(트리플루오로메틸)페닐]설파닐; 2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일; 아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-190	{(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(5,6-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일메틸]-2-티에닐]카보닐; 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-191	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-([4-(2-이소프로필페녹시)메틸]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-192	{(1R,2S,4R)-4-([5-([4-(1H-벤즈이미다졸-1-일메틸)-2-티에닐]카보닐; 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트

[0469]

화합물 번호	명칭
I-193	{{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,5-디하이드로푸란-3-일메틸)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-194	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-[(3-시아노-1H-피롤-1-일)메틸]-5-메틸-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-195	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-클로로-4-[(1R)-1-하이드록시-2-메틸프로필]-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-클로로-4-[(1S)-1-하이드록시-2-메틸프로필]-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-196	{{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일메틸)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-197	{{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{[4-[(1S)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-푸로일}피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트 및 {{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{[4-[(1R)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-푸로일}피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-199	{{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(사이클로헥실메틸)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-200	{{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{[4-(페닐설폰닐)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-201	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{[4-[(2-이소프로폭시페녹시)메틸]-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-202	{{(1R,2R,3S,4R)-2,3-디하이드록시-4-[(5-{[5-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-203	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-클로로-4-[(3-클로로페닐)설폰닐]-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-204	{{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일메틸)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트

[0470]

화합물 번호	명칭
I-205	{{(1R,2R,3R,4R)-4-[5-{[5-(3-클로로벤질)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-206	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-[5-(하이드록시메틸)-2-푸로일]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-207	{{(1R,2S,4R)-4-[5-{[5-클로로-4-(3-클로로벤조일)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-208	[(1R,2S,4R)-4-{5-[4-벤조일-2-푸로일]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-209	{{(1R,2S,4R)-4-[5-{[(2S)-2-(3-클로로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-바이티오펜-5'-일]카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 및 {{(1R,2S,4R)-4-[5-{[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-바이티오펜-5'-일]카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-210	[(1R,2S,4R)-4-[5-{[4-(5-클로로피리딘-3-일)메틸]-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-211	{{(1R,2S,4R)-4-[5-{[5-클로로-4-(하이드록시메틸)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-212	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-[5-(메톡시메틸)-2-푸로일]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-215	[(1R,2S,4R)-4-(5-[4-벤조일-5-클로로-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일;아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-216	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-[4-(하이드록시메틸)-2-푸로일]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-217	{{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[5-{[4-(메톡시메틸)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-218	{{(1R,2S,4R)-4-[5-{[5-클로로-4-(메톡시메틸)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-219	{{(1R,2S,4R)-4-[5-{[4-(2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)메틸]-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-

[0471]

화합물 번호	명칭
	하이드록시사이클로펜틸;메틸 설파메이트
I-220	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-푸로일]피리미딘-4-일;아미노}사이클로펜틸)메틸 설파메이트
I-221	{(1R,2S,4R)-4-({5-({4-({3-[(디메틸아미노)메틸]-1H-인돌-1-일;메틸)-2-티에닐}카보닐;피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설파메이트
I-222	[(1R,2S,4R)-4-({5-({4-[(벤질아미노)메틸]-2-티에닐;카보닐}피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설파메이트
I-223	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[4-(메톡시메틸)-2-푸로일]피리미딘-4-일;아미노}사이클로펜틸)메틸 설파메이트
I-224	[(1R,2S,4R)-4-({5-({4-[(3,3-디플루오로피페리딘-1-일)메틸]-2-티에닐;카보닐}피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설파메이트
I-225	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[4-({(3R)-3-메틸피페리딘-1-일)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일;아미노}사이클로펜틸)메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[4-({(3S)-3-메틸피페리딘-1-일)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일;아미노}사이클로펜틸)메틸 설파메이트
I-226	[(1R,2S,4R)-4-({5-({5-클로로-4-[(1S)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐;카보닐}피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-({5-({5-클로로-4-[(1R)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐;카보닐}피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설파메이트
I-227	[(1R,2S,4R)-4-({5-({4-[(2S)-2-(3-클로로페닐)-1-메틸피롤리딘-2-일]-2-티에닐;카보닐}피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-({5-({4-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-1-메틸피롤리딘-2-일]-2-티에닐;카보닐}피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설파메이트
I-228	[(1R,2S,4R)-4-({5-({4-[(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메틸]-2-티에닐;카보닐}피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설파메이트
I-229	[(1R,2S,4R)-4-({5-[4-아세틸-2-티에닐}카보닐]피리미딘-4-일;아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸

[0472]

화합물 번호	명칭
	설파메이트
I-230	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{[4-(하이드록시메틸)-2-티에닐]카보닐} 피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-231	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{[4-(1H-이미다졸-1-일메틸)-2-티에닐]카보닐} 피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-233	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-(3-클로로벤질)-3-메틸-2-티에닐]카보닐} 피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-234	[(1R,2S,4R)-4-[(5-(4-아세틸-2-푸로일)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-235	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{[5-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-티에닐]카보닐} 피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-236	[(1R,2R,3S,4R)-4-[(2-클로로-5-(5-페닐-2-푸로일)피리미딘-4-일)아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-237	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{[4-(5-메틸-2-퓨릴)메틸]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-238	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-[(2S)-2-사이클로프로필테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-[(2R)-2-사이클로프로필테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-239	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-[5-(페닐설폰닐)-2-푸로일]피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-240	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-티에닐]카보닐} 피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-241	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-{[4-(4-페닐피페라진-1-일)메틸]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-242	[(1R,2S,4R)-4-[(5-(4-아세틸-5-클로로-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0473]

화합물 번호	명칭
I-243	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(4-브로모-1H-이미다졸-1-일)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-247a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-247b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-248a	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-248b	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-249a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-249b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0474]

화합물 번호	명칭
I-250	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-250a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-250b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-251	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-251a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-251b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-252	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-에티닐-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-

[0475]

화합물 번호	명칭
	티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-에티닐-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-252a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-에티닐-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-에티닐-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-252b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-에티닐-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-에티닐-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-253	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(8S)-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(8R)-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-253a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(8S)-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(8R)-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-253b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(8S)-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(8R)-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-254	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트

[0476]

화합물 번호	명칭
	및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-254a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-254b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-255a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-255b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-256	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-256a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0477]

화합물 번호	명칭
I-256b	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-257	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-257a	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-257b	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-258	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({5-메틸-4-[(1R)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({5-메틸-4-[(1S)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-258a	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({5-메틸-4-[(1R)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({5-메틸-4-[(1S)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-258b	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({5-메틸-4-[(1R)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({5-메틸-4-[(1S)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노; 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-259	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-

[0478]

화합물 번호	명칭
	티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-259a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-259b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-260	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(8R)-2-클로로-5,5-디플루오로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(8S)-2-클로로-5,5-디플루오로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-260a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(8R)-2-클로로-5,5-디플루오로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(8S)-2-클로로-5,5-디플루오로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-260b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(8R)-2-클로로-5,5-디플루오로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(8S)-2-클로로-5,5-디플루오로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-261	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트

[0479]

화합물 번호	명칭
I-261a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-261b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-262	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1R)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1S)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-262a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1R)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1S)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-262b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1R)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1S)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-263a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-263b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-264	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-

[0480]

화합물 번호	명칭
	티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-264a	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-264b	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-265	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-265a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-265b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-266	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(8S)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0481]

화합물 번호	명칭
	및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(8R)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-266a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(8S)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(8R)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-266b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(8S)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(8R)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-267	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-267a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-267b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-268	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및

[0482]

화합물 번호	명칭
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-268a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-268b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-269	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(7S)-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-7-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(7R)-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-7-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-269a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(7S)-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-7-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(7R)-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-7-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-269b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(7S)-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-7-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(7R)-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-7-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-270	{(1R,2S,4R)-4-[5-(4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 {(1R,2S,4R)-4-[5-(4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일)피리미딘-4-

[0483]

화합물 번호	명칭
	일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-270a	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 또는 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-270b	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 또는 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-271a	[(1R,2R,3R,4R)-4-{5-[(4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3R,4R)-4-{5-[(4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-272a	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 또는 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-272b	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 또는 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-푸로일}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-273	[(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-[(1R)-6,7-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-[(1S)-6,7-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트

[0484]

화합물 번호	명칭
I-274	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-274a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-274b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-275	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-6,7-디하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-6,7-디하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-276	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(8S)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(8R)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-276a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(8S)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(8R)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-276b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(8S)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-

[0485]

화합물 번호	명칭
	<p>티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-사이클로프로필-3,4-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트</p>
I-277	<p>[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-사이클로프로필-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-사이클로프로필-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트</p>
I-277a	<p>[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-사이클로프로필-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-사이클로프로필-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트</p>
I-277b	<p>[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-사이클로프로필-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-사이클로프로필-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트</p>
I-278	<p>[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트</p>
I-278a	<p>[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트</p>
I-278b	<p>[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트</p>

[0486]

화합물 번호	명칭
	또는 [(1R,2R,3S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-279	[(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-279a	[(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-279b	[(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-280	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(4R)-4H-1,3-벤조디옥신-4-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(4S)-4H-1,3-벤조디옥신-4-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-280a	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(4R)-4H-1,3-벤조디옥신-4-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(4S)-4H-1,3-벤조디옥신-4-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-280b	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(4R)-4H-1,3-벤조디옥신-4-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는

[0487]

화합물 번호	명칭
	[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(4S)-4H-1,3-벤조디옥신-4-일]-5-메틸-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-281	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({4-[(1'R)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-이소크로멘]-1'-일]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일]아미노} 사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({4-[(1'S)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-이소크로멘]-1'-일]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일]아미노} 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-281a	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({4-[(1'R)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-이소크로멘]-1'-일]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일]아미노} 사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({4-[(1'S)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-이소크로멘]-1'-일]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일]아미노} 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-281b	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({4-[(1'R)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-이소크로멘]-1'-일]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일]아미노} 사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-({4-[(1'S)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-이소크로멘]-1'-일]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일]아미노} 사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-282	[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-282a	[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-282b	[(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐} 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-

[0488]

화합물 번호	명칭
	티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-283	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({4-[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({4-[(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-283a	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({4-[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({4-[(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-283b	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({4-[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({4-[(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-284a	[(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1R)-6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1S)-6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-284b	[(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1R)-6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1S)-6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-285	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(8S)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(8R)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0489]

화합물 번호	명칭
I-285a	[(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(8S)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설��파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(8R)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설��파메이트
I-285b	[(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(8S)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설��파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(8R)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설��파메이트
I-286	[(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(8S)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설��파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(8R)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설��파메이트
I-286a	[(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(8S)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설��파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(8R)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설��파메이트
I-286b	[(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(8S)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설��파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(8R)-2-클로로-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설��파메이트
I-287	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-({5-메틸-4-[(4S)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[3,4-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸메틸 설��파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-({5-메틸-4-[(4R)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[3,4-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸메틸 설��파메이트
I-287a	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-({5-메틸-4-[(4S)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[3,4-d][1,3]티아졸-4-

[0490]

화합물 번호	명칭
	일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({5-메틸-4-[(4R)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[3,4-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-287b	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({5-메틸-4-[(4S)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[3,4-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({5-메틸-4-[(4R)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[3,4-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-288	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-289	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-289a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-289b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-클로로-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-290a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1R)-6,7-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노;-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0491]

화합물 번호	명칭
	또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1S)-6,7-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-290b	[(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1R)-6,7-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1S)-6,7-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-291	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8S)-2-메틸-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8R)-2-메틸-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-291a	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8S)-2-메틸-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8R)-2-메틸-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-291b	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8S)-2-메틸-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8R)-2-메틸-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-292a	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-292b	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-

[0492]

화합물 번호	명칭
	티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-293	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-293a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-293b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-294	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1R)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1S)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-294a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1R)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1S)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-294b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1R)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1S)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜탈]메틸 설파메이트

[0493]

화합물 번호	명칭
I-295	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-디하이드록시-4-{5-({4-[(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2R,3S,4R)-2,3-디하이드록시-4-{5-({4-[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-296	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8S)-3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8R)-3-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-297	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8S)-2-(트리플루오로메틸)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8R)-2-(트리플루오로메틸)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-297a	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8S)-2-(트리플루오로메틸)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8R)-2-(트리플루오로메틸)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-297b	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8S)-2-(트리플루오로메틸)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8R)-2-(트리플루오로메틸)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-298	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(4R)-2-클로로-6,7-디하이드로-4H-푸로[3,2-c]피란-4-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(4S)-2-클로로-6,7-디하이드로-4H-푸로[3,2-c]피란-4-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-298a	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(4R)-2-클로로-6,7-디하이드로-4H-푸로[3,2-c]피란-4-일]-5-메틸-2-

[0494]

화합물 번호	명칭
	티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(4S)-2-클로로-6,7-디하이드로-4H-푸로[3,2-c]피란-4-일]-5-메틸-2- 티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-298b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(4R)-2-클로로-6,7-디하이드로-4H-푸로[3,2-c]피란-4-일]-5-메틸-2- 티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(4S)-2-클로로-6,7-디하이드로-4H-푸로[3,2-c]피란-4-일]-5-메틸-2- 티에닐; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-299	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2- 푸로일; 피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트 및 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2- 푸로일; 피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-299a	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2- 푸로일; 피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트 또는 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2- 푸로일; 피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-299b	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2- 푸로일; 피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트 또는 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2- 푸로일; 피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸; 메틸 설파메이트
I-300a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-1,3-티아졸-2- 일; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-1,3-티아졸-2- 일; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-300b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-1,3-티아졸-2- 일; 카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는

[0495]

화합물 번호	명칭
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-1,3-티아졸-2-일)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-301	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(1R)-5-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(1S)-5-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-301a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(1R)-5-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(1S)-5-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-301b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(1R)-5-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(1S)-5-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-302	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-{(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-{(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-303	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(1R)-7-클로로-8-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-{(1S)-7-클로로-8-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-304	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-{(1R)-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-{(1S)-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-

[0496]

화합물 번호	명칭
	티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-305	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(4S)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[4,3-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸}메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(4R)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[4,3-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-305a	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(4S)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[4,3-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸}메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(4R)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[4,3-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-305b	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(4S)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[4,3-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸}메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(4R)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[4,3-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-306	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-307	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-307a	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트

[0497]

화합물 번호	명칭
I-307b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-308	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(4-[(1R)-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(4-[(1S)-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-309	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(5-메틸-4-[(8S)-2-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-(5-메틸-4-[(8R)-2-메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-310	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(1R)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(1S)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-310a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(1R)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(1S)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-310b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(1R)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(1S)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1-일]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-311a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-

[0498]

화합물 번호	명칭
	티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-311b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-313	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-시아노-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-시아노-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-314	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2-벤즈옥세핀-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2-벤즈옥세핀-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-314a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2-벤즈옥세핀-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2-벤즈옥세핀-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-314b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2-벤즈옥세핀-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2-벤즈옥세핀-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸메틸 설파메이트
I-315	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({5-메틸-4-[(4S)-2-(트리플루오로메틸)-6,7-디하이드로-4H-피라노[3,4-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸메틸 설파메이트

[0499]

화합물 번호	명칭
	및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(4R)-2-(트리플루오로메틸)-6,7-디하이드로-4H-피라노[3,4-d][1,3]티아졸-4-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-316	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-317	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-클로로-1-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-클로로-1-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-318	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({4-[(1R)-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({4-[(1S)-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-319	[(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1R)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-2-벤즈아제핀-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1S)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-2-벤즈아제핀-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-320	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-320a	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0500]

화합물 번호	명칭
	또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-320b	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소티오크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-321	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-클로로-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-클로로-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-322	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-5-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-5-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-323	[(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({5-클로로-4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-324	[(1R,2S,4R)-4-{5-({5-시아노-4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({5-시아노-4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-325	[(1R,2S,4R)-4-{5-({5-[(1R)-5-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및

[0501]

화합물 번호	명칭
	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-((1S)-5-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-327	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-((1R)-6-클로로-3-옥소-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1-일)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-((1S)-6-클로로-3-옥소-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1-일)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-329	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-((1R)-7-((디메틸아미노)메틸)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-((1S)-7-((디메틸아미노)메틸)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-330	(1S,2R,4R)-4-{{5-({4-((1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-((설파모일옥시)메틸)사이클로펜틸 아미노아세테이트
I-331	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-((5R)-8,8-디플루오로-7,8-디하이드로-5H-피라노[4,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-((5S)-8,8-디플루오로-7,8-디하이드로-5H-피라노[4,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-332	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({4-((4S)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-4-일)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({4-((4R)-2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-4-일)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-333	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({4-((4S)-3-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-4-일)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({4-((4R)-3-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-4-일)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-334	tert-부틸 (1R)-7-클로로-1-(5-{{4-((1R,3S,4R)-3-하이드록시-4-

[0502]

화합물 번호	명칭
	[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸}아미노}피리미딘-5-일]카보닐}-3-티에닐)-3,4- 디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트 및 tert-부틸 (1S)-7-클로로-1-(5-[[4-((1R,3S,4R)-3-하이드록시-4- [(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸}아미노}피리미딘-5-일]카보닐}-3-티에닐)-3,4- 디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트
I-335	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]-2- 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]-2- 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-335a	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]-2- 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]-2- 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-335b	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]-2- 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]-2- 티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트
I-336	tert-부틸 (1R)-7-클로로-1-(2-클로로-5-[[4-((1R,3S,4R)-3-하이드록시-4- [(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸}아미노}피리미딘-5-일]카보닐}-3-티에닐)-3,4- 디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트 및 tert-부틸 (1S)-7-클로로-1-(2-클로로-5-[[4-((1R,3S,4R)-3-하이드록시-4- [(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸}아미노}피리미딘-5-일]카보닐)-3-티에닐)-3,4- 디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트
I-337	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({5-메틸-4-[(8S)-2-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-8H- 이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸}메틸 설파메이트

[0503]

화합물 번호	명칭
	및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({5-메틸-4-[(8R)-2-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-338	(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜탈 (2S)-2-아미노-3-메틸부타노에이트
I-339	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({4-[(8S)-2-메톡시-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({4-[(8R)-2-메톡시-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-339a	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({4-[(8S)-2-메톡시-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({4-[(8R)-2-메톡시-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-339b	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({4-[(8S)-2-메톡시-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({4-[(8R)-2-메톡시-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-341	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({4-[(1R)-7-메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({4-[(1S)-7-메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트
I-342	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({4-[(1R)-4-옥소-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐;카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜탈]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({4-[(1S)-4-옥소-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-

[0504]

화합물 번호	명칭
	티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-343a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-8-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2-벤즈옥세핀-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-8-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2-벤즈옥세핀-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-343b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-8-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2-벤즈옥세핀-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-8-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2-벤즈옥세핀-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-344	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-디하이드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]벤즈이미다졸-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-[1,4]옥사지노[4,3-a]벤즈이미다졸-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-345	(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸 3-[(포스포노옥시)메틸]벤조에이트
I-346	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-에틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-에틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-347	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({5-메틸-4-[(1R)-7-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({5-메틸-4-[(1S)-7-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-348	[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({5-메틸-4-[(8R)-2-(피롤리딘-1-일)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-

[0505]

화합물 번호	명칭
	b)피리딘-8-일]-2-티에닐;카보닐]피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{5-({5-메틸-4-[(8S)-2-(피롤리딘-1-일)-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일]-2-티에닐;카보닐]피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-349	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일]-2-티에닐;카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일]-2-티에닐;카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-349a	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일]-2-티에닐;카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일]-2-티에닐;카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-349b	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일]-2-티에닐;카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-6-클로로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일]-2-티에닐;카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-350	[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(5-벤질-1,3-티아졸-2-일)카보닐]피리미딘-4-일;아미노)-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-351	{(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-({4-(3-메틸벤질)-1,3-티아졸-2-일]카보닐]피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-352	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-({4-(3-클로로벤질)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일]카보닐]피리미딘-4-일]아미노)-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-353	{(1R,2S,4R)-4-[(5-({4-(3-클로로벤질)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일]카보닐]피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-354	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-({4-(3-브로모벤질)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일]카보닐]피리미딘-4-일]아미노)-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-355	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸-2-일;카보닐]피리미딘-

[0506]

화합물 번호	명칭
	4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-355a	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-355b	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸-2-일}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-356	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(8R)-2,3-디메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(8S)-2,3-디메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-356a	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(8R)-2,3-디메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(8S)-2,3-디메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-356b	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(8R)-2,3-디메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(8S)-2,3-디메틸-5,6-디하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-357	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-6-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0507]

화합물 번호	명칭
	및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-6-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-358	{(1R,2S,4R)-4-[5-({4-[(1S)-6-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-359a	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조티오펜-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조티오펜-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-359b	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조티오펜-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조티오펜-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-360	{(1R,2S,4R)-4-[5-({4-[(1S)-6-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-361	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-(디플루오로메틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-(디플루오로메틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-362	(1S,2R,4R)-4-[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노}-2-[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸 (2S)-2-아미노프로파노에이트
I-363	(1S,2R,4R)-4-[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노}-2-[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸 (2S,3S)-2-아미노-3-메틸펜타노에이트
I-364	(1S,2R,4R)-4-[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노}-2-[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸 [4-

[0508]

화합물 번호	명칭
	(포스포노옥시)페닐]아세테이트
I-365	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-8-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-8-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트
I-366	[(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-(하이드록시메틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}(메틸)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1S)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-(하이드록시메틸)-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}(메틸)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[0509]

[0510]

본 개시내용의 화학 독립체는 생체 내에서 모 화학 독립체로 역전환할 수 있는 전구약물 유도체를 제공하기 위해 작용기에서 유도될 수 있는 것으로 인정될 것이다. 그와 같은 전구약물의 예는 생리적으로 허용가능한 및 대

사작용으로 불안정한 유도체를 포함한다. 더 구체적으로, 본 개시내용의 화학 독립체의 전구약물은 화학 독립체의 -OH 그룹의 에테르 또는 에스테르이다. 본 개시내용에 따른 전구약물은 R^b가 -C(O)-R^{bx}(여기서 R^{bx}는 본 명세서에서 기재된 값을 가지며, 상기에서 논의된 바와 같다)인 것을 포함한다. 더욱이, 전구약물을 제공하는 다양한 접근법은 하기 예에서 기재된 바와 같이 당해 분야의 숙련가에 공지되어 있다: Li 등, "Prodrugs of Nucleoside Analogues for Improved Oral Absorption and Tissue Targeting," *J. Pharm. Sci.* 97, 1109-34 (2008); Rautio 등, "Prodrugs: design and clinical applications," *Nat. Rev. Drug Discovery* 7, 255-270 (2008); 및 Rautio, *Prodrugs and Targeted Delivery*, Wiley-VCH (2011) (ISBN-10: 3527326030).

[0511] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "결정성"은 고체이고, 여기서 상기 구성요소 원자, 분자, 또는 이온은 큰 규칙적 화학 구조를 갖는 규칙적으로 정돈된, 반복 3차원 패턴에서 패키징된다. 특히, 결정성 화합물 또는 염은 1종 이상의 결정 형태로서 생산될 수 있다. 본원의 목적을 위해, 용어들 "결정 형태" 및 "다형체"는 동의어이고; 용어들은 상이한 특성 (예를 들면, 상이한 XRPD 패턴, 상이한 DSC 스캔 결과)을 갖는 결정 사이에서 구별된다. 유사다형체는 물질의 전형적으로 상이한 용매화물이고, 따라서 유사다형체의 특성은 서로 상이하다. 따라서, 각 상이한 다형체 및 유사다형체는 본 명세서의 상이한 결정 형태인 것으로 간주된다.

[0512] "실질적으로 결정성"은 적어도 특정한 중량 퍼센트 결정도인 화합물 또는 염을 의미한다. 일부 구현예에서, 화합물 또는 염은 실질적으로 결정성. 결정 형태 또는 실질적 결정 형태의 예는 단일 결정 형태 또는 상이한 결정 형태의 혼합물을 포함한다. 특정한 중량 백분율은 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 99.9%를 포함한다. 일부 구현예에서, 실질적으로 결정도는 적어도 70% 결정도인 화합물 또는 염을 의미한다. 일부 구현예에서, 실질적으로 결정도는 적어도 80% 결정도인 화합물 또는 염을 의미한다. 일부 구현예에서, 실질적으로 결정도는 적어도 85% 결정도인 화합물 또는 염을 의미한다. 일부 구현예에서, 실질적으로 결정도는 적어도 90% 결정도인 화합물 또는 염을 의미한다. 일부 구현예에서, 실질적으로 결정도는 적어도 95% 결정도인 화합물 또는 염을 의미한다.

[0513] 용어 "수화물"는, 예를 들면, 반수화물, 1수화물, 세스퀴수화물, 디히드레이트, 및 3수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 수화물, 예컨대 세스퀴수화물은 에탄올/증류수로부터 본 명세서에서 개시된 화학 독립체를 결정화하여 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 수화물은 약 pH 4.5에서 수성 50 mM 시트레이트 버퍼로부터 본 명세서에서 개시된 화학 독립체를 결정화하여 제조될 수 있다.

[0514] 용어 "씨딩"은 결정화를 개시하기 위해 결정성 물질의 용액 또는 혼합물에의 부가를 의미한다.

[0515] 일부 구현예는, 화합물 또는 염의 적어도 특정한 중량 백분율이 결정성인 화합물 또는 염에 관한 것이다. 일부 구현예는, 화합물 또는 염의 적어도 특정한 중량 백분율이 결정성인 화합물 또는 염에 관한 것이다. 특정한 중량 백분율은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 99.9%를 포함한다. 화합물 또는 염의 특정한 중량 백분율은 결정성일 때, 화합물 또는 염의 나머지는 비정질 형태의 화합물 또는 염이다. 화합물 또는 염의 특정한 중량 백분율이 결정 형태로 지정될 때, 화합물 또는 염의 나머지는 비정질 형태의 화합물 또는 염의 일부 조합물, 및 지정된 결정 형태를 제외한 1종 이상의 결정 형태의 화합물 또는 염이다.

[0516] 화합물 또는 염의 결정 형태가 DSC 프로파일 (예를 들면, 흡열 전이, 용융, 등의 개시)로부터 1개 이상의 온도를 사용하여 확인될 때, 각각의 온도 값은 주어진 값 ± 2 °C를 의미하는 것으로 이해된다.

[0517] 화합물 또는 염의 결정 형태가 cm^{-1} 로 표현된 라만 패턴으로부터 1개 이상의 피크를 사용하여 확인될 때, 다르게 표현되지 않으면 주어진 값 $\pm 0.2 \text{ cm}^{-1}$ 을 의미하는 것으로 이해된다.

[0518] 고체 상태 형태의 I-257b. 결정 형태 1 무수 화합물 I-257 ("I-257b 형태 1")을 기재하는데 충분하지만 이들 모두가 필요한 것은 아닌 특성화 정보의 종합이 본 명세서에 기재되어 있다.

[0519] 도 1은 CuK α 방사선을 사용하여 수득된 화합물 I-257b의 형태 1의 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 보여준다. 도 1에서 확인된 피크는 아래의 표에서 열거된 것을 포함한다.

각 (2 께타)°	상대 세기
7.0	2.7%
9.4	5.6%
10.2	7.5%
13.0	13.4%
14.5	62.5%
17.5	10.5%
18.2	15.4%
18.6	96.8%
19.1	29.0%
20.7	41.5%
21.4	23.8%
21.7	74.8%
22.6	53.9%
24.0	30.0%
24.8	19.1%
25.2	100.0%
25.8	27.2%
26.7	12.6%
27.0	5.9%
27.9	38.0%
29.1	2.7%

[0520]

[0521]

일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 2θ 각 25.2° 에서의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 25.2° 및 18.6° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 25.2° , 21.7° , 18.6° , 및 14.5° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 25.2° , 21.7° , 18.6° , 14.5° , 22.6° , 20.7° 및 27.9° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 25.2° , 21.7° , 18.6° , 14.5° , 22.6° , 20.7° , 27.9° , 24.0° , 19.1° , 25.8° 및 21.4° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2θ 각은 ±0.1° 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2θ 각은 ±0.2° 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2θ 각은 ±0.3° 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 도 1에서 실질적으로 보여진 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0522]

일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다: 14.5 ± 0.3° 의 2θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 4.1° , 7.2° , 및 10.7° 의 2θ 각에서의 피크. 용어 "참조 피크"는, 당해 분야의 숙련가가 다형태의 물질을 알려주는 것으로, 즉, 기기 노이즈로부터 차별화되는 것으로 고려하는 XRPD 회절 분석도에서의 피크를 의미한다. "상대적"이란, 각 피크의 관측된 2θ 각이 참조 피크의 2θ 각과 상기 피크의 상대적 2θ 각의 합일 것이라는 것을 의미한다. 예를 들면, 참조 피크가 14.2° 의 2θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 18.3° , 21.4° , 및 24.9° 의 2θ 각을 가질 것이고; 참조 피크가 14.3° 의 2θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 18.4° , 21.5° , 및 25.0° 의 2θ 각을 가질 것이고; 참조 피크가 14.4° 의 2θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 18.5° , 21.6° , 및 25.1° 의 2θ 각을 가질 것이다; 등. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다: 14.5 ± 0.3° 의 2θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 4.1° , 6.2° , 7.2° , 8.1° , 10.7° , 및 13.4° 의 2θ 각에서의 피크. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다: 14.5 ± 0.3° 의 2θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 4.1° , 4.6° , 6.2° , 6.9° , 7.2° , 8.1° , 9.5° , 10.7° , 11.3° , 및 13.4° 의 2θ 각에서의 피크. 당해 분야의 숙련가가 다형태의 물질의 정보로서 고려하는 피크 중 임의의 것은 참조 피크로서 쓰일 수 있고, 그때 상대 피크가 계산될 수 있다. 예를 들면, 참조 피크가 25.2° 의 2θ 각을 갖는다면, 이때 상대 피크는 참조 피크에 대해 -3.5° , -6.6° , 및 -10.7° 의 2θ 각을 가질 것이다.

[0523]

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 실질적으로 결정성 I-257b 형태 1이거나, 그것을

포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 적어도 70중량 % 결정성 I-257b 형태 1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 적어도 80중량 % 결정성 I-257b 형태 1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 적어도 90중량 % 결정성 I-257b 형태 1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 적어도 95중량 % 결정성 I-257b 형태 1을 포함한다.

- [0524] 도 8은 I-257b 형태 1의 시차주사열량계 (DSC) 프로파일을 보여준다. DSC 온도기록도는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 플롯팅하고, 온도 속도 변화는 약 10 °C/min이다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 도 8에서 실질적으로 보여진 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 도 8은 약 57.8 °C의 개시와 함께 흡열 사건 및 약 83.2 °C에서의 피크를 보여준다. 도 8은 또한, 약 135.0 °C의 개시와 함께 흡열 피크 및 약 143.8 °C에서의 피크를 보여준다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 약 57.8 °C의 개시와 함께 흡열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 약 83.2 °C에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 약 135.0 °C의 개시와 함께 흡열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 약 143.8 °C에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다.
- [0525] 도 9는 I-257b 형태 1의 열적 중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 보여준다. TGA 온도기록도는 온도의 함수로서 샘플의 중량 소실 퍼센트를 플롯팅하고, 온도 속도 변화는 약 10 °C/min이다. 도 9는 79.5 °C까지 대략 2.7 % 중량 손실을 보여준다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 도 9에서 실질적으로 보여진 TGA 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 79.5°C까지 약 2.7 % 중량 손실을 갖는 TGA 프로파일을 특징으로 한다.
- [0526] 도 10은 500 cm⁻¹ 내지 3000 cm⁻¹의 영역에서의 데이터를 포함하는 I-257b 형태 1의 라만 패턴을 보여준다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 도 10에서 실질적으로 보여진 라만 패턴을 특징으로 한다. 도 11은 200 cm⁻¹ 내지 1600 cm⁻¹의 영역에서의 데이터를 포함하는 I-257b 형태 1의 라만 패턴을 보여준다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 도 11에서 실질적으로 보여진 라만 패턴을 특징으로 한다.
- [0527] 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 1450 cm⁻¹에서의 피크를 갖는 라만 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 1572 cm⁻¹에서의 피크를 갖는 라만 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 1422 cm⁻¹에서의 피크를 갖는 라만 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 754 cm⁻¹에서의 피크를 갖는 라만 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 1450, 1572, 1422, 및 754 cm⁻¹에서의 피크를 갖는 라만 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 1450, 1572, 및 1422 cm⁻¹에서의 피크를 갖는 라만 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 1450 및 1572 cm⁻¹에서의 피크를 갖는 라만 패턴을 특징으로 한다.
- [0528] 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 하기 특징 (I-i)-(I-v) 중 적어도 하나를 특징으로 한다:
- [0529] (I-i) 25.2° , 21.7° , 18.6° , 및 14.5° 의 2θ 각에서의 피크를 갖는 XRPD 패턴;
- [0530] (I-ii) 도 8에서 실질적으로 보여진 DSC 프로파일;
- [0531] (I-iii) 도 9에서 실질적으로 보여진 TGA 프로파일;
- [0532] (I-iv) 도 10에서 실질적으로 보여진 라만 패턴;
- [0533] (I-v) 도 11에서 실질적으로 보여진 라만 패턴.
- [0534] 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 특징 (I-i)-(I-v) 중 적어도 2개를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 특징 (I-i)-(I-v) 중 적어도 3개를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 특징 (I-i)-(I-v) 중 적어도 4개를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-257b 형태 1은 특징 (I-i)-(I-v) 중 모두 5개를 특징으로 한다.
- [0535] 고체 상태 형태의 I-263a. 결정 형태 1 무수 화합물 I-263a ("I-263a 형태 1")을 기재하는데 충분하지만 이들 모두가 필요한 것은 아닌 특성화 정보의 종합이 본 명세서에서 제공된다.
- [0536] 도 2는 CuKα 방사선을 사용하여 수득된 화합물 I-263a의 형태 1의 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 보여준다. 도

2에서 확인된 피크는 아래의 표에서 열거된 것들을 포함한다.

각 (2 세타)	상대 세기
4.7	8.1%
7.1	11.7%
9.5	10.8%
9.7	13.1%
13.3	5.5%
14.1	9.0%
15.1	18.5%
16.3	13.7%
17.0	13.6%
17.7	6.6%
17.9	12.6%
18.2	12.0%
18.9	29.4%
19.5	37.2%
20.1	10.1%
20.5	9.2%
21.6	100.0%
22.6	7.2%
23.5	14.6%
24.6	6.1%
26.3	19.6%
27.2	21.2%
28.8	13.6%

[0537]

[0538]

일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 2θ 각 21.6° 에서의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 21.6° 및 19.5° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 21.6° , 19.5° , 18.9° , 및 27.2° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 21.6° , 19.5° , 18.9° , 27.2° , 26.3° , 15.1° , 및 23.5° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 21.6° , 19.5° , 18.9° , 27.2° , 26.3° , 15.1° , 23.5° , 16.3° , 17.0° , 28.8° , 및 9.7° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2θ 각은 ±0.1° 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2θ 각은 ±0.2° 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2θ 각은 ±0.3° 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 도 2에서 실질적으로 보여진 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0539]

일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다: 18.9 ± 0.3° 의 2θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 0.6° , 2.7° , 및 8.3° 의 2θ 각에서의 피크. 용어 "참조 피크"는, 당해 분야의 숙련가가 다형태의 물질을 알려주는 것으로, 즉, 기기 노이즈로부터 차별화되는 것으로 고려하는 XRPD 회절분석도에서의 피크를 의미한다. "상대적"이란, 각 피크의 관측된 2θ 각이 참조 피크의 2θ 각과 상기 피크의 상대적 2θ 각의 합일 것이라는 것을 의미한다. 예를 들면, 참조 피크가 18.6° 의 2θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 19.2° , 21.3° , 및 26.9° 의 2θ 각을 가질 것이고; 참조 피크가 18.7° 의 2θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 19.3° , 21.4° , 및 27.0° 의 2θ 각을 가질 것이고; 참조 피크가 18.8° 의 2θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 19.4° , 21.5° , 및 27.1° 의 2θ 각을 가질 것이다; 등. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다: 18.9 ± 0.3° 의 2θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 -3.8° , 0.6° , 2.7° , 4.6° , 7.4° , 및 8.3° 의 2θ 각에서의 피크. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다: 18.9 ± 0.3° 의 2θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 -9.2° , -3.8° , -2.6° , -1.9° , 0.6° , 2.7° , 4.6° , 7.4° , 및 8.3° 및 9.9° 의 2θ 각에서의 피크. 당해 분야의 숙련가가 다형태의 물질의 정보로서 고려하는 피크 중 임의의 것은 참조 피크로서 쓰일 수 있고, 그때 상대 피크가 계산될 수 있다. 예를 들면, 참조 피크가 21.6° 의 2θ 각을 갖는다면, 이때 상대 피크는 참조 피크에 대해 -2.7° , -2.1° , 및 5.6° 의 2θ 각을 가질 것이다.

- [0540] 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 실질적으로 결정성 I-263a 형태 1이거나 그것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 적어도 70중량 % 결정성 I-263a 형태 1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 적어도 80중량 % 결정성 I-263a 형태 1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 적어도 90중량 % 결정성 I-263a 형태 1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 적어도 95중량 % 결정성 I-263a 형태 1을 포함한다.
- [0541] 도 4는 I-263a 형태 1의 시차주사열량계 (DSC) 프로파일을 보여준다. DSC 온도기록도는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 플롯팅하고, 온도 속도 변화는 약 10 °C/min이다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 도 4에서 실질적으로 보여진 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 도 4는 약 179.4 °C의 개시와 함께 흡열 사건 및 약 184.0 °C에서의 피크를 보여준다. 도 4는 또한, 약 279.0 °C의 개시와 함께 발열 사건 및 약 282.4 °C에서의 피크를 보여준다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 약 179.4 °C의 개시와 함께 흡열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 약 184.0 °C에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 약 279.0 °C의 개시와 함께 발열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 약 282.4 °C에서의 피크와 함께 발열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다.
- [0542] 도 5는 I-263a 형태 1의 열적 중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 보여준다. TGA 온도기록도는 온도의 함수로서 샘플의 중량 소실 퍼센트를 플롯팅하고, 온도 속도 변화는 약 10 °C/min이다. 도 5는 170.4°C까지 대략 0.9 % 중량 손실으로 보여준다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 도 5에서 실질적으로 보여진 TGA 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 170.4°C까지 약 0.9 % 중량 손실을 갖는 TGA 프로파일을 특징으로 한다.
- [0543] 도 6은 500 cm⁻¹ 내지 3000 cm⁻¹의 영역에서 데이터를 포함하는 I-263a 형태 1의 라만 패턴을 보여준다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 도 6에서 실질적으로 보여진 라만 패턴을 특징으로 한다. 도 7은 200 cm⁻¹ 내지 1600 cm⁻¹의 영역에서 데이터를 포함하는 I-263a 형태 1의 라만 패턴을 보여준다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 도 7에서 실질적으로 보여진 라만 패턴을 특징으로 한다.
- [0544] 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 1441 cm⁻¹에서의 피크를 갖는 라만 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 1604 cm⁻¹에서의 피크를 갖는 라만 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 1583 cm⁻¹에서의 피크를 갖는 라만 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 1381 cm⁻¹에서의 피크를 갖는 라만 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 1441, 1604, 1583, 및 1381 cm⁻¹에서의 피크를 갖는 라만 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 1441, 1604, 및 1583 cm⁻¹에서의 피크를 갖는 라만 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 1441 및 1604 cm⁻¹에서의 피크를 갖는 라만 패턴을 특징으로 한다.
- [0545] 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 하기 특징 (I-i)-(I-v) 중 적어도 하나를 특징으로 한다:
- [0546] (I-i) 21.6° , 19.5° , 18.9° , 및 27.2° 의 2θ 각에서의 피크를 갖는 XRPD 패턴;
- [0547] (I-ii) 도 4에서 실질적으로 보여진 DSC 프로파일;
- [0548] (I-iii) 도 5에서 실질적으로 보여진 TGA 프로파일;
- [0549] (I-iv) 도 6에서 실질적으로 보여진 라만 패턴;
- [0550] (I-v) 도 7에서 실질적으로 보여진 라만 패턴.
- [0551] 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 특징 (I-i)-(I-v) 중 적어도 2개를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 특징 (I-i)-(I-v) 중 적어도 3개를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 특징 (I-i)-(I-v) 중 적어도 4개를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 1은 특징 (I-i)-(I-v) 중 모두 5개를 특징으로 한다.
- [0552] 일부 구현예에서, 화학 독립체 I-263a는 수화물이다. 일부 구현예에서, 화학 독립체 I-263a는 세스퀴수화물이다. 일부 구현예에서, 화학 독립체 I-263a는 2 내지 3 당량의 H₂O를 포함하는 수화물이다.

[0553] I-263a 형태 2. 결정 형태 2 세스퀴수화물 화합물 I-263a ("I-263a 형태 2")을 기재하는데 충분하지만 이들 모두가 필요한 것은 아닌 특성화 정보의 종합이 본 명세서에서 제공된다. I-263a 형태 2은 물 (예를 들면, 증류수) 및 유기 용매 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, 아세토니트릴, 포름아미드, 또는 1,4-디옥산을 함유하는 용매계로부터 I-263a의 결정화에 의해 제조될 수 있다.

[0554] 도 14는 CuK α 방사선 사용하여 취득된 I-263a 형태 2의 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 보여준다. 도 14에서 확인된 피크는 아래의 표에서 열거된 것들을 포함한다.

각 (2 세타)	상대 세기
3.1	21.4%
9.4	6.2%
10.1	4.4%
10.9	12.7%
11.9	11.2%
13.0	32.8%
14.2	4.0%
15.5	5.9%
16.8	6.0%
17.9	7.3%
19.0	100.0%
19.5	4.4%
20.4	4.2%
21.1	10.2%
22.0	28.3%
22.4	12.2%
22.9	6.0%
24.0	9.4%
25.1	10.2%
26.2	11.6%
27.1	14.0%
31.4	6.3%

[0555]

[0556] 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 2 θ 각 19.0° 에서의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 19.0° 및 13.0° 의 2 θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 19.0° , 13.0° , 22.0° 및 3.1° 의 2 θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 19.0° , 13.0° , 22.0° , 3.1° , 27.1° , 10.9° 및 22.4° 의 2 θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 19.0° , 13.0° , 22.0° , 3.1° , 27.1° , 10.9° , 22.4° , 26.2° , 11.9° , 25.1° 및 21.1° 의 2 θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2 θ 각은 $\pm 0.1^\circ$ 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2 θ 각은 $\pm 0.2^\circ$ 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2 θ 각은 $\pm 0.3^\circ$ 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 도 14에서 실질적으로 보여진 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0557] 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다: 3.1 \pm 0.3° 의 2 θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 9.9° , 15.9° 및 18.9° 의 2 θ 각에서의 피크. 용어 "참조 피크"는, 당해 분야의 숙련가가 다형태의 물질을 알려주는 것으로, 즉, 기기 노이즈로부터 차별화되는 것으로 고려하는 XRPD 회절 분석도에서의 피크를 의미한다. "상대적"이란, 각 피크의 관측된 2 θ 각이 참조 피크의 2 θ 각과 상기 피크의 상대적 2 θ 각의 합일 것이라는 것을 의미한다. 예를 들면, 참조 피크가 2.8° 의 2 θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 12.7° , 18.7° 및 21.7° 의 2 θ 각을 가질 것이고; 참조 피크가 2.9° 의 2 θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 12.8° , 18.8° 및 21.8° 의 2 θ 각을 가질 것이고; 참조 피크가 3.0° 의 2 θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 12.9° , 18.9° 및 21.9° 의 2 θ 각을 가질 것이다; 등. 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다: 3.1 \pm 0.3° 의 2 θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 7.8° , 9.9° , 15.9° , 18.9° , 19.3° 및 24.0° 의 2 θ 각에서의 피크. 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징

으로 한다: $3.1 \pm 0.3^\circ$ 의 2θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 7.8° , 8.8° , 9.9° , 15.9° , 18.0° , 18.9° , 19.3° , 22.0° , 23.1° 및 24.0° 의 2θ 각에서의 피크. 당해 분야의 숙련가가 다형태의 물질의 정보로서 고려하는 피크 중 임의의 것은 참조 피크로서 쓰일 수 있고, 그때 상대 피크가 계산될 수 있다. 예를 들면, 참조 피크가의 2θ 각을 갖는다면 19.0° , 이때 상대 피크는 참조 피크에 대해 -15.9° , -6.0° 및 3.0° 의 2θ 각을 가질 것이다.

- [0558] I-263a 형태 2의 칼 피셔 측정은 약 4.8%의 수분 함량을 보여준다. I-263a 형태 2의 열적 중량측정 분석 (TGA) 프로파일은, 온도(온도 속도 변화는 약 $10^\circ\text{C}/\text{min}$)의 함수로서 샘플의 중량 소실 퍼센트가 50.7°C 까지 대략 5% 중량 손실이라는 것을 보여줄 수 있다. TGA 프로파일은, 온도(온도 속도 변화는 약 $10^\circ\text{C}/\text{min}$)의 함수로서 샘플의 중량 소실 퍼센트가 252.8°C 까지 대략 10.1% 중량 손실이라는 것을 또한 보여줄 수 있다. I-263a 형태 2의 시차주사열량계 (DSC) 프로파일은 I-263a 형태 2의 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 간주하는 하기를 보여줄 수 있고, 온도 속도 변화는 약 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 이다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 약 47.7°C 에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 약 60.7°C 에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 약 73.8°C 에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 132.9°C 에서의 피크를 갖는 발열 사건을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 149.3°C 에서의 피크를 갖는 발열 사건을 특징으로 한다.
- [0559] 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 하기 특징 (I-i)-(I-iv) 중 적어도 하나를 특징으로 한다:
- [0560] (I-i) 도 14에서 보여진 바와 같이 3.1° , 13.0° , 19.0° , 및 22.0° 의 2θ 각에서의 피크를 갖는 XRPD 패턴;
- [0561] (I-ii) 약 47.7°C 에서의 피크를 갖는 흡열 사건, 약 60.7°C 에서의 피크를 갖는 흡열 사건, 약 73.8°C 에서의 피크를 갖는 흡열 사건, 약 132.9°C 에서의 피크를 갖는 발열 사건, 및 약 149.3°C 에서의 피크를 갖는 발열 사건 중 적어도 2개를 특징으로 하는 DSC 프로파일;
- [0562] (I-iii) 50.7°C 까지 대략 5% 중량 손실 및 252.8°C 까지 대략 10.1% 중량 손실 중 적어도 하나를 특징으로 하는 TGA 프로파일
- [0563] (I-iv) 칼 피셔 측정에 따른 약 4.8%의 수분 함량.
- [0564] 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 특징 (I-i)-(I-iv) 중 적어도 2개를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 특징 (I-i)-(I-iv) 중 적어도 3개를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 2는 특징 (I-i)-(I-iv) 중 모두 4개를 특징으로 한다.
- [0565] I-263a 형태 3. 결정 형태 3 수화물 화합물 I-263a ("I-263a 형태 3")을 기재하는데 충분하지만 이들 모두가 필요한 것은 아닌 특성화 정보의 종합이 본 명세서에서 제공된다. I-263a 형태 3은 약 pH 4.5에서 수성 50 mM 시트레이트 버퍼로부터 I-263a의 결정화에 의해 제조될 수 있다.
- [0566] 도 15는 $\text{CuK}\alpha$ 방사선을 사용하여 획득된 I-263a 형태 3의 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 보여준다. 도 15에서 확인된 피크는 아래의 표에서 열거된 것들을 포함한다.

각 (2 세타)	상대 세기
9.0	14.0%
9.9	19.8%
12.4	23.2%
14.6	14.9%
15.6	100.0%
16.2	55.0%
17.1	18.8%
17.8	24.1%
18.0	44.1%
18.3	21.9%
19.2	35.0%
19.4	27.0%
20.0	39.3%
20.3	26.7%
20.7	26.3%
21.3	18.4%
21.8	25.6%
22.3	29.2%
23.1	31.4%
23.9	15.4%
24.9	17.9%
25.4	25.6%
27.2	13.2%

[0567]

[0568]

일부 구현예에서, I-263a 형태 3는 2θ 각 15.6° 에서의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 15.6° 및 16.2° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 15.6° , 16.2° , 18.0° 및 20.0° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 15.6° , 16.2° , 18.0° , 19.2° , 20.0° , 22.3° , 및 23.1° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 15.6° , 16.2° , 18.0° , 19.2° , 20.0° , 22.3° , 23.1° , 20.3° , 20.7° , 21.8° , 및 25.4° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2θ 각은 ±0.1° 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2θ 각은 ±0.2° 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2θ 각은 ±0.3° 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3는 도 14에서 실질적으로 보여진 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0569]

일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다: 15.6 ± 0.3° 의 2θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 0.6° , 2.4° 및 4.4° 의 2θ 각에서의 피크. 용어 "참조 피크"는, 당해 분야의 숙련가가 다형태의 물질을 알려주는 것으로, 즉, 기기 노이즈로부터 차별화되는 것으로 고려하는 XRPD 회절분석도에서의 피크를 의미한다. "상대적"이란, 각 피크의 관측된 2θ 각이 참조 피크의 2θ 각과 상기 피크의 상대적 2θ 각의 합일 것이라는 것을 의미한다. 예를 들면, 참조 피크가 15.3° 의 2θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 15.9° , 17.7° 및 19.7° 의 2θ 각을 가질 것이고; 참조 피크가 15.4° 의 2θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 16.0° , 17.8° 및 19.8° 의 2θ 각을 가질 것이고; 참조 피크가 15.5° 의 2θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 16.1° , 17.9° 및 19.9° 의 2θ 각을 가질 것이다; 등. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다: 15.6 ± 0.3° 의 2θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 0.6° , 2.4° , 3.6° , 4.4° , 6.7° , 및 7.5° 의 2θ 각에서의 피크. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다: 15.6 ± 0.3° 의 2θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 0.6° , 2.4° , 3.6° , 4.4° , 4.7° , 5.1° , 6.2° , 6.7° , 7.5° , 및 9.8° 의 2θ 각에서의 피크. 당해 분야의 숙련가가 다형태의 물질의 정보로서 고려하는 피크 중 임의의 것은 참조 피크로서 쓰일 수 있고, 그때 상대 피크가 계산될 수 있다. 예를 들면, 참조 피크가 18.0° 의 2θ 각을 갖는다면, 이때 상대 피크는 참조 피크에 대해 -2.4° , -1.8° 및 2.0° 의 2θ 각을 가질 것이다.

- [0570] 도 16는 I-263a 형태 3의 열적 중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 보여준다. TGA 온도기록도는 온도의 함수로서 샘플의 중량 소실 퍼센트를 플롯팅하고, 온도 속도 변화는 약 10 °C/min이다. 도 16은 110.3°C까지 대략 7.6 % 중량 손실을 보여준다. 도 16은 또한, 237.8°C까지 대략 15.2 % 중량 손실을 보여준다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 도 16에서 실질적으로 보여진 TGA 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 110.3°C까지 대략 7.6 % 중량 손실을 보여주는 TGA 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 237.8°C까지 대략 15.2 % 중량 손실을 보여주는 TGA 프로파일을 특징으로 한다. TGA 프로파일에서 보여진 110.3°C까지 대략 7.6 %의 중량 손실은 약 2 내지 약 3 몰 당량의 H₂O의 수분 함량과 일치한다.
- [0571] 도 17는 I-263a 형태 3의 시차주사열량계 (DSC) 프로파일을 보여준다. DSC 온도기록도는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 플롯팅하고, 온도 속도 변화는 약 10 °C/min이다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 도 17에서 실질적으로 보여진 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 도 17은 약 50.1 °C의 개시와 함께 흡열 사건 및 약 72.3 °C에서의 피크를 보여준다. 도 4는 또한, 약 148.0 °C의 개시와 함께 발열 사건 및 약 164.3 °C에서의 피크를 보여준다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 약 50.1 °C의 개시와 함께 흡열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 약 72.3 °C에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 약 148.0 °C의 개시와 함께 발열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 약 164.3 °C에서의 피크와 함께 발열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다.
- [0572] 일부 구현예에서, 화합물 I-101의 I-263a 형태 3은 하기 특징 (I-i)-(I-iii) 중 적어도 하나를 특징으로 한다:
- [0573] (I-i) 도 15에서 보여진 바와 같이 15.6° , 16.2° , 18.0° , 및 20.0° 의 2θ 각에서의 피크를 갖는 XRPD 패턴;
- [0574] (I-ii) 도 17에서 실질적으로 보여진 DSC 프로파일;
- [0575] (I-iii) 도 16에서 실질적으로 보여진 TGA 프로파일.
- [0576] 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 특징 (I-i)-(I-iii) 중 적어도 2개를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-263a 형태 3은 특징 (I-i)-(I-iii) 중 모두 3개를 특징으로 한다.
- [0577] 고체 상태 형태의 I-256b. 결정 형태 1 무수 화합물 I-256b ("I-256b 형태 1")을 기재하는데 충분하지만 이들 모두가 필요한 것은 아닌 특성화 정보의 종합이 본 명세서에서 제공된다.
- [0578] 도 3은 CuKα 방사선을 사용하여 수득된 화합물 I-256b의 형태 1의 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 보여준다. 도 3에서 확인된 피크는 아래의 표에서 열거된 것들을 포함한다.

각 (2 세타)	상대 세기
11.9	10.1%
14.8	9.9%
15.5	15.4%
16.3	37.4%
17.5	28.3%
18.7	34.8%
18.9	44.0%
19.7	20.2%
20.1	45.9%
20.6	30.0%
21.1	100.0%
21.8	15.1%
22.8	55.5%
23.3	32.1%
24.1	23.8%
25.8	10.2%
26.2	10.3%
27.0	38.3%
27.5	23.6%
27.8	19.6%
28.8	5.4%

[0579]

[0580]

일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 2θ 각 21.1° 에서의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 21.1° 및 22.8° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 21.1° , 22.8° , 20.1° , 및 18.9° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 21.1° , 22.8° , 20.1° , 18.9° , 27.0° , 16.3° , 및 18.7° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 21.1° , 22.8° , 20.1° , 18.9° , 27.0° , 16.3° , 18.7° , 23.3° , 17.5° , 24.1° , 및 27.5° 의 2θ 각의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2θ 각은 ±0.1° 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2θ 각은 ±0.2° 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기에서 주어진 2θ 각은 ±0.3° 의 허용 오차를 갖는다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 도 3에서 실질적으로 보여진 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0581]

일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다: 18.9 ± 0.3° 의 2θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 1.2° , 2.2° , 및 3.9° 의 2θ 각에서의 피크. 용어 "참조 피크"는, 당해 분야의 숙련가가 다형태의 물질을 알려주는 것으로, 즉, 기기 노이즈로부터 차별화되는 것으로 고려하는 XRPD 회절분석도에서의 피크를 의미한다. "상대적"이란, 각 피크의 관측된 2θ 각이 참조 피크의 2θ 각과 상기 피크의 상대적 2θ 각의 합일 것이라는 것을 의미한다. 예를 들면, 참조 피크가 18.6° 의 2θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 19.8° , 20.8° , 및 22.5° 의 2θ 각을 가질 것이고; 참조 피크가 18.7° 의 2θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 19.9° , 20.9° , 및 22.6° 의 2θ 각을 가질 것이고; 참조 피크가 18.8° 의 2θ 각을 갖는다면, 상대 피크는 20.0° , 21.0° , 및 22.7° 의 2θ 각을 가질 것이다; 등. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다: 18.9 ± 0.3° 의 2θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 -2.6° , -0.2° , 1.2° , 2.2° , 3.9° , 및 8.1° 의 2θ 각에서의 피크. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 하기를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 한다: ± 0.3° 의 2θ 각을 갖는 참조 피크, 및 참조 피크에 대해 -2.6° , -1.4° , -0.2° , 1.2° , 2.2° , 3.9° , 4.4° , 5.2° , 8.1° , 및 8.6° 의 2θ 각에서의 피크. 당해 분야의 숙련가가 다형태의 물질의 정보로서 고려하는 피크 중 임의의 것은 참조 피크로서 쓰일 수 있고, 그때 상대 피크가 계산될 수 있다. 예를 들면, 참조 피크가 21.1° 의 2θ 각을 갖는다면, 이때 상대 피크는 참조 피크에 대해 -2.2° , -1.0° , 및 1.7° 의 2θ 각을 가질 것이다.

- [0582] 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 또는 comprises 실질적으로 결정성 I-256b 형태 1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 적어도 70중량 % 결정성 I-256b 형태 1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 적어도 80중량 % 결정성 I-256b 형태 1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 적어도 90중량 % 결정성 I-256b 형태 1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화학 독립체는 적어도 95중량 % 결정성 I-256b 형태 1을 포함한다.
- [0583] 도 12는 I-256b 형태 1의 시차주사열량계 (DSC) 프로파일을 보여준다. DSC 온도기록도는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 플롯팅하고, 온도 속도 변화는 약 10 °C/min이다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 도 12에서 실질적으로 보여진 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 도 12는 약 157.7 °C의 개시와 함께 흡열 사건 및 약 163.9 °C에서의 피크를 보여준다. 도 12는 또한, 약 167.1 °C의 개시와 함께 발열 사건 및 약 172.6 °C에서의 피크를 보여준다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 약 157.7 °C의 개시와 함께 흡열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 약 163.9 °C 에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 약 167.1 °C의 개시와 함께 발열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 약 172.6 °C 에서의 피크와 함께 발열 사건을 갖는 DSC 프로파일을 특징으로 한다.
- [0584] 도 13는 I-256b 형태 1의 열적 중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 보여준다. TGA 온도기록도는 온도의 함수로서 샘플의 중량 소실 퍼센트를 플롯팅하고, 온도 속도 변화는 약 10 °C/min이다. 도 13은 141.3°C까지 대략 0.3 % 중량 손실을 보여준다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 도 13에서 실질적으로 보여진 TGA 프로파일을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 141.3°C까지 약 0.3 % 중량 손실을 갖는 TGA 프로파일을 특징으로 한다.
- [0585] 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 하기 특징 (I-i)-(I-iii) 중 적어도 하나를 특징으로 한다:
- [0586] (I-i) 21.1° , 22.8° , 20.1° , 및 18.9° 의 2θ 각에서의 피크를 갖는 XRPD 패턴;
- [0587] (I-ii) 도 12에서 실질적으로 보여진 DSC 프로파일;
- [0588] (I-iii) 도 13에서 실질적으로 보여진 TGA 프로파일.
- [0589] 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 특징 (I-i)-(I-iii) 중 적어도 2개를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 특징 (I-i)-(I-v) 중 적어도 3개를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 특징 (I-i)-(I-v) 중 적어도 4개를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, I-256b 형태 1은 특징 (I-i)-(I-iii) 중 모두 3개를 특징으로 한다.
- [0590] 상기에서 논의된 바와 같이, 본 개시내용은 SAE의 저해제로 유용한 화학 독립체를 제공하고, 따라서 본 화학 독립체는 증식성, 염증성, 심혈관 및 신경퇴행성 장애를 치료하는데 유용할 수 있다.
- [0591] 본 개시내용의 화학 독립체 및 약제학적 조성물은 암의 치료에 유용할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "암"은 조절되지 않는 또는 이상조절된 세포 증식, 감소된 세포성 분화, 주위의 조직에 침입하는 부절적인 능력, 및/또는 이소성 부위에서 신규 성장을 확립하는 능력을 특징으로 하는 세포성 장애를 의미한다. 용어 "암"은 비제한적으로, 고형 종양 및 혈액매개 종양 (혈액성 악성종양)을 포함한다. 용어 "암"은 피부, 조직, 기관, 골, 연골, 혈액, 및 혈관의 질환을 포함한다. 용어 "암"은 추가로, 1차 및 전이암을 포함한다.
- [0592] 일부 구현예에서, 따라서, 본 개시내용은 암의 치료에 사용하기 위한 식 (I)의 화학 독립체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 식 (I)의 화학 독립체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 암의 치료용 (본원에서 기재된 바와 같)은 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 암의 치료용 (본원에서 기재된 바와 같은) 약제학적 조성물의 제조를 위한, 식 (I)의 화학 독립체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한, 유효량의 식 (I)의 화학 독립체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 암의 치료에 사용하는 약제의 제조를 위한 식 (I)의 화학 독립체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [0593] 개시된 저해제로 치료될 수 있는 고형 종양의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: 췌장암; 침습성 방광암 포함하는 방광암; 결장직장암; 갑상선암, 위암, 전이성 유방암을 포함하는 유방암; 안드로겐-의존적 및 안드로겐-독립적인 전립선암을 포함하는 전립선암; 예를 들면, 전이성 신장 세포 암종을 포함하는 신장암; 예를 들면 간세포 암 및 간내 담관암을 포함하는 간암; 비-소세포 폐암 (NSCLC), 편평상피 폐암, 세기관지세포 암종 (BAC), 폐의

선암종, 및 소세포 폐암 (SCLC)을 포함하는 폐 및 기관지 암; 예를 들면, 진행성 상피성 또는 1차 복막 암을 포함하는 난소암; 자궁경부암; 예를 들면 자궁 체부 및 자궁 경부를 포함하는 자궁암; 자궁내막 암; 위암; 식도암; 예를 들면, 두경부의 편평상피 세포 암종, 비인두 암, 구강 및 인두를 포함하는 두경부 암; 흑색종; 전이성 신경내분비 종양을 포함하는 신경내분비 암; 예를 들면, 신경아교종/교모세포종, 역형성 희소돌기아교세포종, 성인 교모세포종 다형성, 및 성인 역형성 별아교세포종을 포함하는 뇌암; 전이성 신경내분비 종양; 골 암이고; 그리고 연조직 육종을 포함하는 신경내분비.

[0594] 개시된 저해제로 치료될 수 있는 혈액성 악성종양의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: 급성 골수 백혈병 (AML); 만성적 골수성 백혈병 (CML) (가속화된 CML 및 CML 아세포기 (CML-BP) 포함); 급성 림프아구성 백혈병 (ALL); 만성적 림프구성 백혈병 (CLL); 호지킨 질환 (HD); 비-호지킨 림프종 (NHL) (여포성 림프종 및 외투 세포 림프종 포함); B-세포 림프종 (미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL) 포함); T-세포 림프종; 다발성 골수종 (MM); 아미로이드증; 발덴스트롬 거대글로불린혈증; 골수이형성 증후군 (MDS) (난치의 빈혈 (RA), 관상 철아구 (RARS)를 갖는 난치의 빈혈 (과다 모세포 (RAEB), 및 형질전환 동반 RAEB (RAEB-T)를 갖는 난치의 빈혈) 포함); 작은 림프구 림프종 (SLL); 변연부 림프종; 무증상 다발성 골수종; 및 골수증식성 증후군.

[0595] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화학 독립체는 유방암, 폐암, 난소암, 다발성 골수종, 급성 골수 백혈병 또는 급성 림프아구성 백혈병의 치료에 적합하다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화학 독립체는 NHL의 치료에 적합하다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화학 독립체는 무통성 NHL의 치료에 적합하다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화학 독립체는 여포성 림프종, 작은 림프구 림프종, 외투 세포 림프종 또는 변연부 림프종의 치료에 적합하다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화학 독립체는 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL) 또는 만성적 림프구성 림프종 (CLL)의 치료에 적합하다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화학 독립체는 다발성 골수종의 치료에 적합하다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화학 독립체는 ALL, AML, 또는 MDS의 치료에 적합하다.

[0596] 다른 구현예에서, 본 개시내용의 화학 독립체는 염증성, 심혈관 및 신경퇴행성 장애 (비제한적으로, 알러지/과민증, 급성 및/또는 만성적 염증, 류마티스성 관절염, 자가면역 장애, 혈전증, 고혈압, 심장 비대증, 심부전, 헌팅턴병 및 알츠하이머 포함)의 치료에 적합하다.

[0597] 따라서, 본 개시내용의 또 다른 측면에서, 약제학적 조성물이 제공되고, 이들 이들 조성물은 본원에서 기재된 바와 같은 화학 독립체 중 임의의것을 포함하고, 약제학적으로 허용가능한 담체, 아췌반트 또는 비히클을 임의로 포함한다. 특정 구현예에서, 이들 조성물은 임의로 추가로, 1종 이상의 추가의 치료제를 포함한다.

[0598] 본 개시내용의 화학 독립체 중 어떤 것은 치료용 유리 형태로, 또는 적절한 경우, 그것의 약제학적으로 허용가능한 유도체로서 존재할 수 있다는 것으로 또한 인정될 것이다. 본 개시내용에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 유도체는, 비제한적으로, 약제학적으로 허용가능한 전구약물, 염, 에스테르, 그와 같은 에스테르의 염, 또는 필요한 환자에게 투여 시 본 명세서에서 달리 기재된 화학 독립체, 또는 그것의 대사물 또는 잔류물을 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는 임의의 다른 부가물 또는 유도체를 포함한다.

[0599] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 건전한 의료 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응 등 없이 인간 및 다른 포유동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 유익/유해 비율이 적합한 염을 의미한다. "약제학적으로 허용가능한 염"은, 수령체에게 투여 시, 본 개시내용의 화합물 또는 그것의 저해적 활성 대사물 또는 잔류물을 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 개시내용의 화합물의 임의의 비독성 염 또는 에스테르의 염을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "그것의 저해적 활성 대사물 또는 잔류물"은, 그것의 대사물 또는 잔류물이 또한 SAE의 저해제라는 것을 의미한다.

[0600] 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 기술에 공지되어 있다. 예를 들면, S. M. Berge 등은 하기에 상술된 약제학적으로 허용가능한 염을 기재한다: *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. 본 개시내용의 화학 독립체는 약제학적으로 허용가능한 염, 예컨대 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한, 비독성 산 부가 염의 예는 무기 산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산으로 또는 유기 산 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산으로 또는 당해 기술에서 사용된 다른 방법 예컨대 이온 교환을 사용하여 형성된 아미노 그룹의 염이다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염은 하기를 포함한다: 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설피이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설피이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설피이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-

하이드록시-에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염, 등. 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리토 금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 본 개시내용은 또한, 본 명세서에서 개시된 화학 독립체의 임의의 염기성 질소-함유 그룹의 4원화를 구상한다. 물 또는 오일용해성 또는 분산성 생성물은 그와 같은 4원화에 의해 수득될 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 등을 포함한다. 추가 약제학적으로 허용가능한 염은, 적절한 때, 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 반대이온 예컨대 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0601] 상기에서 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 추가로, 약제학적으로 허용가능한 담체, 아췌반트, 또는 비히클을 포함하고, 이들은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 원하는 특정 복용 형태에 적합한 것으로서 임의의 및 모든 용매, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁액 조제, 계면 활성제, 등장제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고형 결합제, 윤활제 등을 포함한다. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)은 약제학적으로 허용가능한 조성물을 제형하는데 사용된 다양한 담체 및 그것의 제조의 공지된 기술을 개시한다. 임의의 종래의 담체 매체가, 임의의 요망되지 않는 생물학적 효과를 생성하거나 또는 달리 약제학적으로 허용가능한 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용하는 것과 같은 본 개시내용의 화학 독립체와 불양립성인 것인 제외하고, 그것의 용도는 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 약제학적으로 허용가능한 담체로서 쓰일 수 있는 물질의 일부 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 이온 교환기; 알루미늄; 알루미늄 스테아레이트; 레시틴; 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민; 버퍼 서브스텐스 예컨대 포스페이트 (비제한적으로 포스페이트 완충 용액 포함), 글리신, 소르브산, 또는 칼륨 소르베이트; 포화된 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물; 물; 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 설페이트, 디나트륨 수소 포스페이트, 칼륨 수소 포스페이트, 염화나트륨, 및 아연 염; 콜로이드 실리카; 마그네슘 트리실리케이트; 폴리비닐 피롤리돈; 폴리아크릴레이트; 왁스; 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머; 양모 지방; 당류 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; 전분 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 그것의 유도체 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 분말화된 트라가칸쓰; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 잇꽃 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 및 대두 오일; 글리콜 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제 예컨대 수산화마그네슘 및 알루미늄 하이드록사이드; 알긴산; 발열성물질 제거물; 등장의 염수; 링거액; 에틸 알코올; 그리고 비독성 양립가능한 윤활제 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트. 추가로, 착색제; 이형제; 코팅제; 감미제, 풍미제 및 방향제; 보존제; 그리고 항산화제는 제형자의 판단에 따라 조성물에 또한 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 하기를 포함한다: 식 (I)의 화합물 (5 mg/mL); β -사이클로덱스트린 설포부틸 에테르, 나트륨 염 (Captisol®) (Ligand Pharmaceuticals Inc) (10% w/v); (상기 조성물은 25 mM HCl 및 H_3PO_4 를 사용하여 2 +/- 0.2의 pH로 조정됨); 및 주사용 물 (q.s. 충전 용적, 예를 들면, 5 mL 또는 10 mL). 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 하기를 포함한다: 식 (I)의 화합물 (10 mg/mL); β -사이클로덱스트린 설포부틸 에테르, 나트륨 염 (Captisol®) (Ligand Pharmaceuticals Inc) (10% w/v); (상기 조성물은 50mM H_3PO_4 를 사용하여 2 +/- 0.2의 pH로 조정됨); 및 주사용 물 (q.s. 충전 용적, 예를 들면 10 mL).

[0602] 또 다른 측면에서, 증식성, 염증성, 심혈관 또는 신경퇴행성 장애를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 유효량의 화학 독립체, 또는 약제학적 조성물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 특정 구현예에서 화학 독립체 또는 약제학적 조성물의 "유효한 양"은 증식성, 염증성, 감염성, 신경적 또는 심혈관 장애를 치료하는데 유용한 양, 또는 암을 치료하는데 유효한 양이다. 다른 구현예에서, 화학 독립체의 "유효한 양"은 SAE의 결합을 억제하는 양이다.

[0603] 본 개시내용의 방법에 따른 화학 독립체 및 조성물은 질환을 치료하는데 유효한 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 필요한 정확한 양은 대상체의 종, 연령, 및 일반적인 병태, 감염의 중증도, 특정한 제제, 그것의 투여 방식, 등에 따라 대상체별로 변할 것이다. 본 개시내용의 화학 독립체는 복용량의 투여

용이성 및 균일성에 대해 투약량 단위 형태로 빈번하게 제형화된다. 표현 "투약량 단위 형태"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이 치료될 환자에 적절한 제제의 물리적으로 별개의 단위를 의미한다. 그러나, 본 개시내용의 화학 독립체 및 조성물의 총 일일 사용량이 건전한 의료 판단의 범위 내에 주치의에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정한 환자 또는 유기체에 대한 특정 유효한 투여 수준은 하기를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다: 치료될 질환 및 질환의 중증도; 이용된 특정 화학 독립체의 활성; 특정 조성물 이용된; 연령, 체중, 일반적인 건강, 환자의 성별 및 다이어트; 투여 시간, 투여 경로, 및 이용된 특정 화학 독립체의 배출 속도; 치료의 지속시간; 이용된 특정 화학 독립체와 함께 또는 동시에 사용된 약물, 및 예컨대 의료 기술에서 잘 알려진 인자. 용어 "환자"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 동물, 예를 들면 포유동물, 예컨대 인간을 의미한다.

[0604] 본 개시내용의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 치료될 감염의 중증도에 따라 인간 및 다른 동물에게 경구로, 직장으로, 비경구로, 낭내로, 질내로, 복강내로, 국소로 (분말, 연고, 로션, 고약, 또는 드롭스에 의해서), 구강으로, 경구 또는 비강 스프레이로서, 등으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 화학 독립체는 원하는 치료 효과를 얻기 위해 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 예를 들면 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/대상체 체중 kg / 1일, 1회 이상 /1일의 복용량 수준으로 경구로 또는 비경구로 투여되리 수 있다.

[0605] 경구 투여용 액체 투약 형태는, 비제한적으로, 약제학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화학 독립체에 추가하여, 액체 투약 형태는 당해기술에서 통상적으로 사용된 하기 예의 불활성 희석제를 함유할 수 있다: 물 또는 다른 용매, 가용화제, 및 유화제 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (예를 들면, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 세균, 올리브, 캐스터, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물. 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 아췘반트 예컨대 습윤제, 유화 및 현탁화 제제, 감미제, 풍미제, 및 방향제를 또한 포함할 수 있다.

[0606] 주사가능 제제, 예를 들면, 멸균된 주사가능 수성 또는 지질생산성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균된 주사가능 제제는 또한 비독성 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매 중 멸균된 주사가능 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수 있고, 예를 들면 1,3-부탄디올 중 용액이다. 이용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에서, 물, 링거액, U.S.P. 및 등장의 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된, 고정유는 용매 또는 분산매로서 종래에 이용된다. 이러한 목적을 위해 임의의 블랜드 고정유가 이용될 수 있고, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함한다. 또한, 지방산 예컨대 올레산은 주사제의 제조에 사용된다.

[0607] 주사가능 제형은, 예를 들면, 박테리아-고정 필터를 통한 여과, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균된 주사가능 매질에서 용해 또는 분산될 있는 멸균된 고형 조성물의 형태로 산글제를 편입시켜 멸균될 수 있다.

[0608] 본 개시내용의 화학 독립체의 효과를 지속하기 위해서, 피하 또는 근육내 주사로부터 화학 독립체의 느린 흡수가 종종 요망된다. 이것은 좋지 못한 수용해도를 갖는 결정성 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 화학 독립체의 흡수율은 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있는 그것의 용해 속도에 따라 달라질 수 있다 의존한다. 대안적으로, 비경구로 투여된 화학 독립체 형태의 지연된 흡수는 화학 독립체를 오일 비히클에서 용해 또는 현탁시켜 달성된다. 주사가능 데포 형태는 생분해성 폴리머 예컨대 폴리락타이드-폴리글라이콜라이드에서 화학 독립체의 마이크로엔캡슐 매트릭스를 형성하여 만들어진다. 화학 독립체 대 폴리머의 비 및 이용된 특정 폴리머의 본성에 따라, 화학 독립체 방출 속도는 제어될 수 있다. 다른 생분해성 폴리머의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 데포 주사가능 제형은 신체 조직과 양립가능한 리포솜 또는 마이크로에멀전에서 화학 독립체를 포획하여 또한 제조된다.

[0609] 직장 또는 질 투여용 조성물은, 예를 들면, 본 개시내용의 화학 독립체를 적합한 무-자극 부형제 또는 담체 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스와 혼합하여 제조될 수 있는 있는 좌약이고, 이 좌약은 고체 주위 온도에서 고체이지만 체온에서 액체이고 따라서 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화학 독립체를 방출한다.

[0610] 경구 투여용 고체 투약 형태는 캡슐, 정제, 알약, 분말, 및 과립을 포함한다. 그와 같은 고체 투약 형태에서, 활성 화학 독립체는 하기와 혼합된다: 적어도 1종의 불활성, 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 a) 충전제 또는 증량제 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제 예컨대, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스, 및 아카시아, c) 휴백턴트 예컨대 글리세롤, d) 봉해제 예컨대 찬천-

-한천, 탈산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 어떤 실리케이트, 및 탄산나트륨, e) 용액 지연제 예컨대 파라핀, f) 흡수 가속제 예컨대 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제 예컨대, 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에, 복용 형태는 완충제를 또한 포함할 수 있다.

[0611] 유사한 유형의 고형 조성물은 락토오스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 또한 이용될 있다. 고체 투약 형태의 정제, 당의정, 캡슐, 알약, 및 과립은 코팅물 및 셀 예컨대 장용 코팅물 및 약제학적 제형 기술에서 잘 알려진 다른 코팅물과 제조될 수 있다. 불투명화제를 임의로 함유할 수 있고, 또한 활성 성분(들)만을, 예를 들면, 장관의 특정 일부에서, 임의로, 지연 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 폴리머성 서브스텐스 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고형 조성물은 락토오스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 또한 이용될 수 있다.

[0612] 활성 화학 독립체는 또한 1종 이상의 부형제 진술한 바와 같은 1종 이상의 부형제와의 마이크로-캡슐화된 형태 일 수 있다. 고체 투약 형태의 정제, 당의정, 캡슐, 알약, 및 과립은 코팅물 및 셀 예컨대 장용 코팅물, 방출 조절 코팅물 및 약제학적 제형 기술에서 잘 알려진 다른 코팅물로 제조될 수 있다. 그와 같은 고체 투약 형태에서 활성 화학 독립체는 적어도 1종의 불활성 희석제 예컨대 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 그와 같은 복용 형태는, 정상 실시에서와 같이, 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들면, 정제화 윤활제 및 다른 정제화 조제 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정성 셀룰로오스를 또한 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에, 복용 형태는 완충제를 또한 포함할 수 있다. 불투명화제를 임의로 함유할 수 있고 또한 활성 성분(들)만을, 예를 들면, 장관의 특정 일부에서, 임의로, 지연 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 폴리머성 서브스텐스 및 왁스를 포함한다.

[0613] 본 개시내용의 화학 독립체의 국소 또는 경피 투여용 복용 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 요구되는 대로, 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용가능한 담체 및 임의의 필요한 보존제 또는 버퍼와 혼합된다. 안과 제형, 귀물약, 및 안약은 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 또한 고려된다. 추가로, 본 개시내용은 화학 독립체의 신체에의 제어된 절단을 제공하는 부가된 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 그와 같은 복용 형태는 화학 독립체를 적절한 매질에서 용해 또는 분산시켜 만들어질 수 있다. 흡수 촉진제는 피부를 가로질러 화학 독립체의 유통을 증가시키기 위해 또한 사용될 수 있다. 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 또는 폴리머 매트릭스 또는 겔에서 화학 독립체를 분산시켜 제어되리 수 있다.

[0614] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화학 독립체 또는 그것의 약제학적 조성물은 항암제와 함께 투여된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "항암제"는 암을 치료하기 위해 암이 있는 대상체에게 투여된 임의의 제제를 의미한다. 병용 요법은 동반하여 또는 순차적으로 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 대안적으로, 치료제는 환자에게 투여되는 1종의 조성물에 조합될 수 있다.

[0615] 일 구현예에서, 본 개시내용의 화학 독립체는 다른 치료제와 함께 사용된다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 다른 SAE의 저해제로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 화학 독립체는 세포독성 약물, 방사선요법, 및 면역요법으로 구성된 군으로부터 선택된 치료제와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화학 독립체는 DLBCL 및 CLL을 포함하는 재발한/난치의 비-호지킨 림프종의 치료를 위해 화학치료 레지멘과 함께 사용될 수 있다. 화학치료 레지멘은, 비제한적으로 하기를 포함한다: R-ICE (리투시맙, 이포스파마이드, 카보플라틴 및 에토포시드), R-DHAP (리투시맙, 텍사메타손, 높은-용량 사이타라빈 및 시스플라틴), 및 R-GDP (리투시맙, 잼시타빈, 시스플라틴 및 텍사메타손). 본 발명의 범위 내에서 다른 조합이 착수될 수 있음이 이해된다.

[0616] 추가 제제들은 다중 투약량 요법의 일부로서 제공된 병용 요법으로부터 별도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 제제들은 본 개시내용의 화학 독립체와 함께 혼합된 단일 복용 형태의 일부이리 수 있다. 병용 요법의 일부로서 투여된다면, 2종의 치료제는 동시에, 순차적으로, 또는 간헐적으로 제공될 수 있다. 병용 요법은 본 명세서에서 기재된 치료적 징후 중 임의의 것을 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 병용 요법은 환자에서 증식성 장애 (예를 들면, 암)를 치료하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 증식성 장애는 유방암, 폐암, 난소암, 다발성 골수종, 급성 골수 백혈병 또는 급성 림프아구성 백혈병이다.

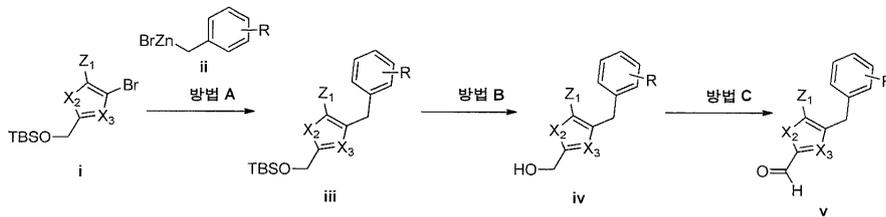
[0617] 본 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 샘플 또는 환자에서 SAE 활성을 억제하는 것에 관한 것이고, 상기 방법은 식 (I)의 화학 독립체, 또는 상기 화학 독립체를 포함하는 조성물을 투여하거나, 이것에 상기 생물학적 샘플을 접촉시키는 것을 포함한다. 용어 "생물학적 샘플"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 일반적으로 생체내, 시험관내, 및 생체의 물질을 포함하고, 또한, 비제한적으로, 세포 배양물 또는 그것의 추출물; 포유동물로부터 취득된 생체검사된 물질 또는 그것의 추출물; 그리고 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물, 또는 다른 체액 또는 그것의 추출물을 포함한다.

[0618] 본 개시내용의 또 다른 측면은 단일 패키지로 별개의 용기를 포함하는 키트를 제공하는 것이고, 여기서 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물 및/또는 그것의 염은 SAE가 역할을 하는 1종 이상의 장애, 증상 및 질환을 치료하는데 사용하기 위한 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 제공된다.

[0619] 일반적인 합성 방법 및 중간체

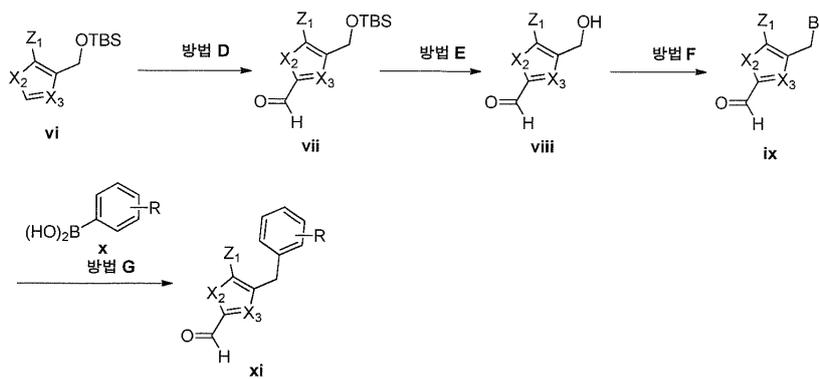
[0620] 본 개시내용의 화학 독립체는 본 개시내용 및 당해 기술의 지식에 비추어, 및 / 또는 아래에서 보여진 반응식 및 합성 예를 참고로 당해 분야의 숙련가에 의해 제조될 수 있다. 예시적인 합성 경로는 아래의 반응식 및 실시예에서 제시된다.

[0621] 반응식 1: 알데하이드 v의 일반적인 제조 방법



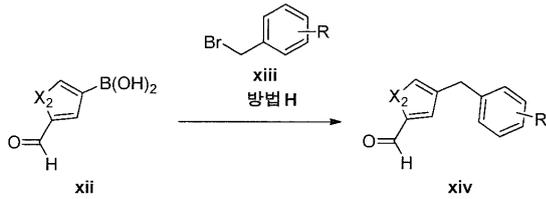
[0622] 반응식 1은 알데하이드 v의 합성을 묘사한다. i에서 화합물 iii로의 전환은 적합한 용매, 예컨대 1,4-디옥산 또는 THF에서 고온 또는 마이크로웨이브 조사에서 유기아연 시약 ii 와의 팔라듐 매개된 커플링 반응에 의해 달성된다 (방법 A). iii의 TBS 그룹의 탈보호는 TBAF 또는 산, 예컨대 aq. HCl 또는 TFA에 의한 처리에 의해 영향을 받는다 (방법 B). DCM 중 산화 시약, 예컨대 MnO₂ 또는 데스-마틴 페리오디난에 의한 추가 처리로 알데하이드 v를 얻는다(방법 C).

[0624] 반응식 2: 알데하이드 xi의 일반적인 제조 방법



[0625] 반응식 2은 알데하이드 xi의 합성을 묘사한다. 알킬 리튬, 예컨대 n-BuLi 또는 t-BuLi, 및 DMF의 존재에서 THF 차가운 온도에서 적절한 헤테로아릴 vi의 포르밀화로 알데하이드 vii를 얻고 (방법 D), 그 다음 이것을 TBAF 또는 산, 예컨대 aq. HCl 또는 TFA로 탈보호하여, 식 viii의 화합물을 얻는다 (방법 E). 메틸렌 브로마이드의 형성은 DCM 중 적합한 시약, 예를 들면 PPh₃ 및 CBr₄를 사용하여 달성하여 식 ix의 할라이드를 얻는다 (방법 F). 할라이드 ix에 대해 적당한 조건, 예를 들면 Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃ 하에서 적합한 용매, 예컨대 디옥산-물 혼합물에서 고온 또는 마이크로웨이브 조사에서 붕산 유도체 x와의 커플링 반응이 수행되어, 식 xi의 화합물을 얻을 수 있다 (방법 G).

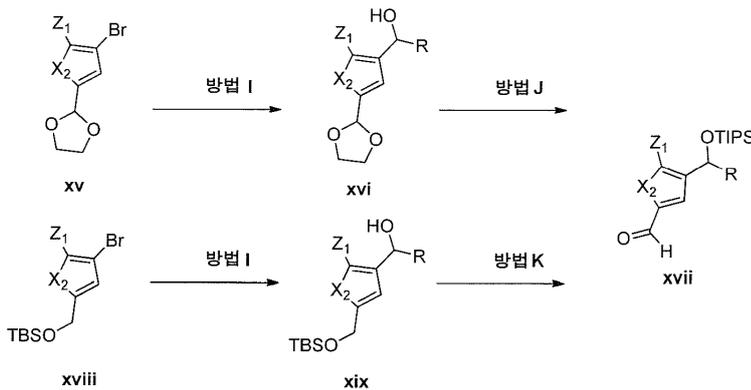
[0627] 반응식 3: 알데하이드 **xiv**의 일반적인 제조 방법



[0628]

[0629] 반응식 3은 알데하이드 **xiv**의 합성을 묘사한다. 적절한 붕산 유도체 **xii**은 표준 스즈키 커플링 조건, 예컨대 Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, 디옥산/물, 고온 또는 마이크로웨이브 조사 하에서 알킬 또는 아릴 할라이드, 예컨대 벤질 브로마이드와 커플링되어 식 **xiv**의 화합물을 얻을 수 있다 (방법 H).

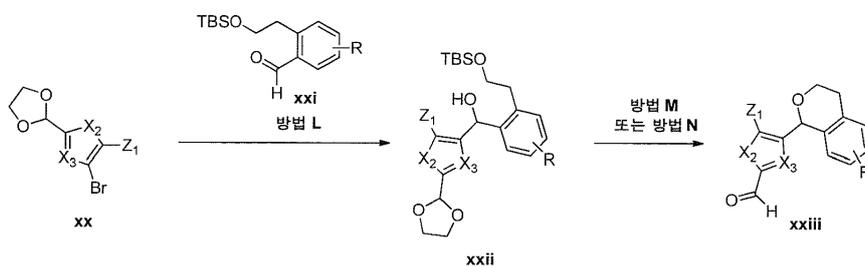
[0630] 반응식 4: 알데하이드 **xvii**의 일반적인 제조 방법



[0631]

[0632] 반응식 4은 알데하이드 **xvii**의 합성을 묘사한다. 알킬 리튬, 예컨대 n-BuLi 또는 t-BuLi을 사용하는 적절한 헤테로아릴 브로마이드 **xv**의 리튬치환반응, 및 적합한 알데하이드 또는 케톤의 부가로 알코올 **xvi**을 얻는다 (방법 I). 예컨대 TIPS 또는 TBS 그룹에 의한 알코올의 보호, 그 다음 적합한 용매, 예컨대 아세톤에서 산성 조건, 예컨대 aq. HCl/THF 또는 Dowex 수지를 사용하는 아세탈 그룹의 절단으로, 알데하이드 **xvii**을 얻는다 (방법 J). 대안적으로, 실릴 에테르 **xviii**은 비슷한 방식으로 리튬산화되고 적합한 알데하이드 또는 케톤과 반응되어 알코올 **xix**을 얻는다. 에탄올 중 온화한 산성 조건, 예컨대 1% HCl에 의한 1차 실릴 에테르의 보호 그 다음 선택적 탈보호, 그 다음 적합한 용매, 예컨대 DCM에서 데스-마틴 페리옥시디안 또는 MnO₂를 사용하는 산화로, 알데하이드 **xvii**을 얻는다 (방법 K).

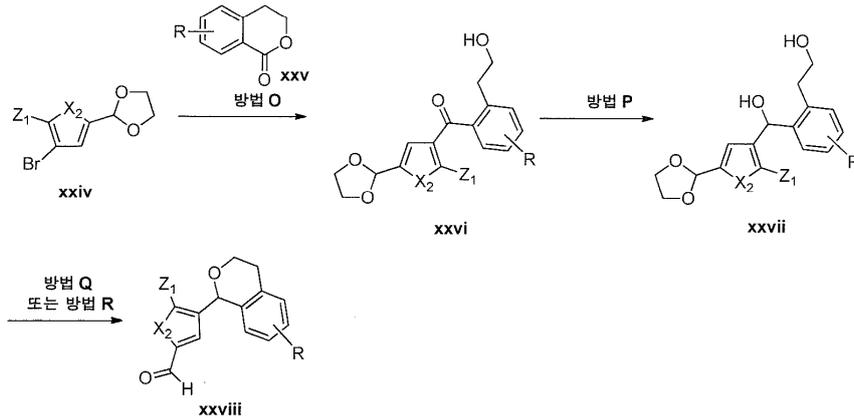
[0633] 반응식 5: 이소크로만 치환된 알데하이드 **xxiii**의 일반적인 제조 방법



[0634]

[0635] 반응식 5은 이소크로만 고리로 치환된 알데하이드 **xxiii**의 합성을 묘사한다. 알킬 리튬, 예컨대 n-BuLi 또는 t-BuLi를 사용하는 적절한 브로마이드 **xx**의 리튬치환반응 그 다음 알데하이드 **xxi**의 부가로 알코올 **xxii**을 얻는다 (방법 L). 산성 조건, 예컨대 aq. HCl/THF 또는 TFA/물 하에서, 고리화 및 탈보호가 일어나서 알데하이드 **xxiii** (방법 M)를 형성한다. 대안적으로, 1차 실릴 에테르의 탈보호, 그 다음 일차 알코올의 활성화, 예컨대 아이오다이드 또는 메실레이트로의 전환으로, 적합한 용매, 예컨대 Et₂O 또는 DMF 중 Ag₂O 또는 염기 예컨대 NaH를 사용하는 고리화를 촉진한다. 아세탈의 탈보호로 알데하이드 **xxiii**을 얻는다 (방법 N).

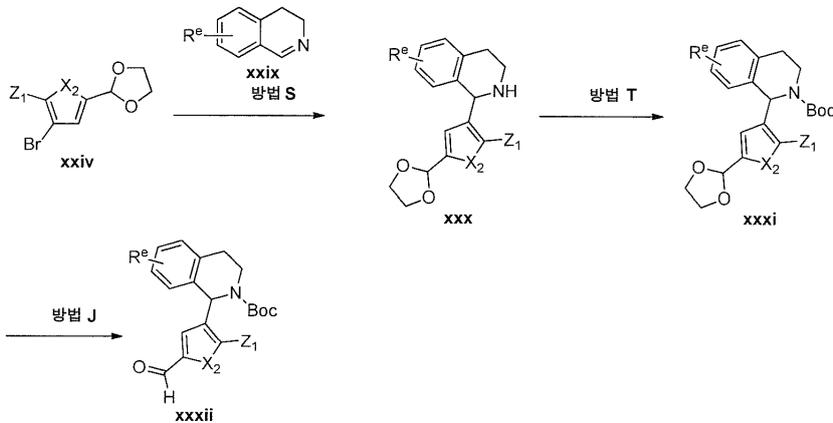
[0636] 반응식 6: 이소크로만 치환된 알데하이드 xxviii의 일반적인 제조 방법



[0637]

[0638] 반응식 3b는 이소크로만 고리로 치환된 알데하이드 xxviii의 대한적인 합성을 묘사한다. 차가운 온도에서 알킬 리튬, 예컨대 n-BuLi 또는 t-BuLi을 사용하는 적절한 브로마이드의 리튬치환반응, 그 다음 락톤 xxv의 부가로 케톤 xxvi을 얻는다 (방법 O). 적합한 용매, 예컨대 THF에서 환원제, 예컨대 NaBH₄에 의한 케톤의 환원으로, 알코올 xxvii을 제공한다 (방법 P). 산성 조건, 예컨대 aq. HCl/THF 또는 TFA/물 하에서 고리화 및 탈보호가 일어나서 알데하이드 xxviii를 형성한다(방법 Q). 대안적으로, 일차 알코올의 활성화, 예컨대 아이오다이드 또는 메실레이트로의 전환으로 적합한 용매, 예컨대 Et₂O 또는 DMF에서 Ag₂O 또는 염기 예컨대 NaH를 사용하여 고리화를 촉진한다. 산성 조건, 예컨대 aq. HCl/THF 또는 TFA/물 하에서 아세트알의 탈보호로 알데하이드 xxviii을 얻는다 (방법 R).

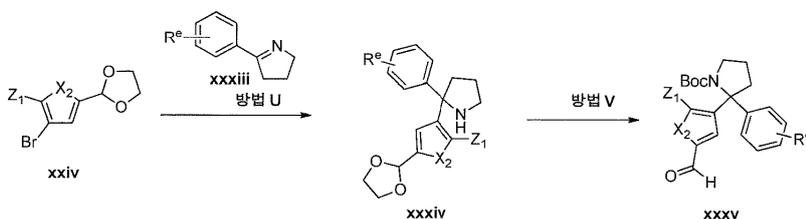
[0639] 반응식 7: 테트라하이드로이소퀴놀린 치환된 알데하이드 xxxii의 일반적인 제조 방법



[0640]

[0641] 반응식 4은 테트라하이드로이소퀴놀린 고리로 치환된 알데하이드 xxxii의 합성을 묘사한다. 차가운 온도에서 알킬 리튬, 예컨대 n-BuLi 또는 t-BuLi을 사용하는 적절한 헤테로아릴 브로마이드의 리튬치환반응 및 루이스산, 예컨대 BF₃ Et₂O 복합체의 존재에서 디하이드로이소퀴놀린 (이민) xxix의 부가로, 테트라하이드로이소퀴놀린 xxx을 얻는다 (방법 S). 아세트니트릴에서 일반적인 조건, 예컨대 (Boc)₂O/DMAP 하에서 아민의 보호로, affords 카바메이트 xxxi을 얻는다 (방법 T). 적합한 용매, 예컨대 아세톤에서 산성 조건, 예컨대 aq. HCl/THF 또는 Dowex 수지를 사용하는 아세트알 그룹의 절단으로, 알데하이드 xxxii을 얻는다 (방법 J).

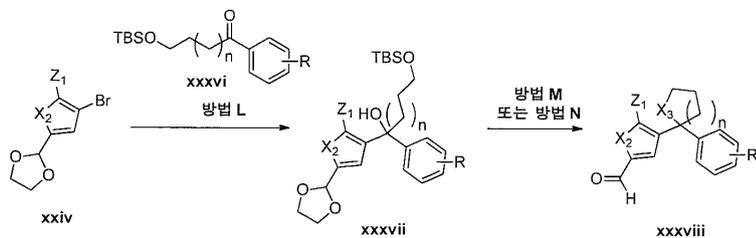
[0642] 반응식 8: 피롤리딘 치환된 알데하이드 xxxv의 일반적인 제조 방법



[0643]

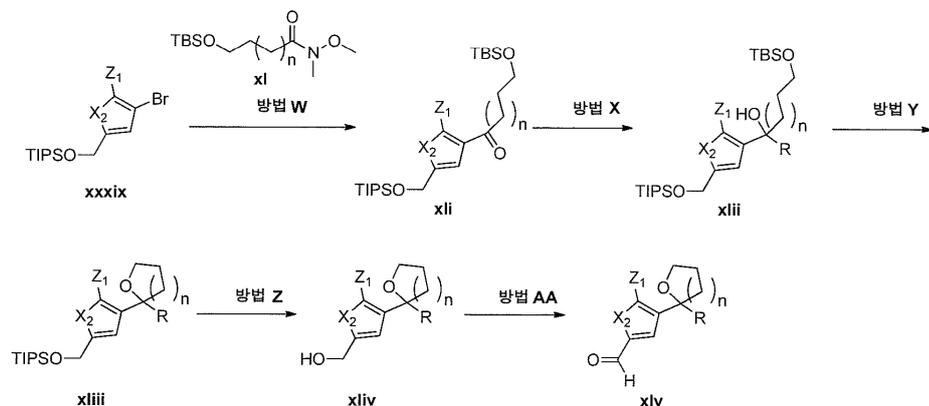
[0644] 반응식 8은 피롤리딘 고리로 치환된 알데하이드의 합성을 묘사한다. 차가운 온도에서 알킬 리튬, 예컨대 n-BuLi 또는 t-BuLi를 사용하는 적절한 브로마이드의 리튬치환반응, 및 디하이드로피롤리딘 (이민) **xxxiii**의 부가로 피롤리딘 중간체 **xxxiv**을 얻는다 (방법 U). 아세트알 **xxxiv**은 산성 조건, 예컨대 aq. HCl/아세톤 또는 Dowex/아세톤 하에서 처리되고, 그 다음 적합한 용매, 예컨대 아세트니트릴에서 통상적인 조건, 예컨대 (Boc)₂O, DMAP 하에서 이민의 보호로, 알데하이드 **xxxv**을 얻는다 (방법 V).

[0645] 반응식 9: 티오펜 및 푸란 알데하이드 **xxxviii**의 일반적인 제조 방법



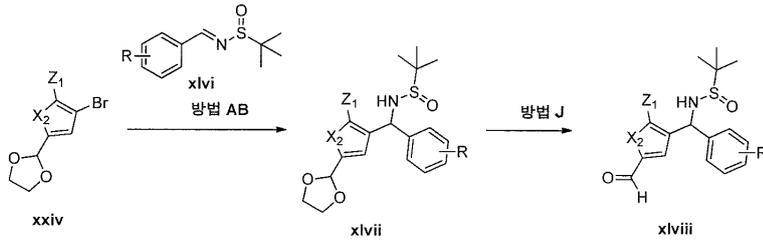
[0646] 반응식 9은 알데하이드 **xxxviii**의 합성을 묘사한다. 알코올 **xxxvii**은 반응식 5에서 기재된 비슷한 반응 조건 하에서 적절한 브로마이드 **xxiv** 및 페닐 케톤 유도체 **xxxvi**에 의해 제조될 수 있다 (방법 L). 산성 조건, 예컨대 aq. HCl/THF 또는 TFA/물 하에서, 고리화 및 탈보호가 일어나서 알데하이드 **xxxviii**을 형성한다(방법 M). 대안적으로, 1차 실릴 에테르의 탈보호, 그 다음 일차 알코올의 활성화, 예컨대 아이오다이드 또는 메실레이트로의 전환으로, 적합한 용매, 예컨대 Et₂O 또는 DMF에서 Ag₂O 또는 염기 예컨대 NaH를 사용하여 고리화를 촉진한다. 산성 조건, 예컨대 aq. HCl/아세톤 또는 Dowex/아세톤 하에서 아세트알의 탈보호로, 알데하이드 **xxxviii**을 얻는다 (방법 N). 대안적으로, TBS 에테르 그룹 대신에 트리틸 황 그룹으로 상응하는 알데하이드 **xxxviii**를 제공한다.

[0648] 반응식 10: 알데하이드 **xliv**의 일반적인 제조 방법



[0649] 반응식 10은 알데하이드 **xliv**의 합성을 묘사한다. 차가운 온도에서 알킬 리튬, 예컨대 n-BuLi 또는 t-BuLi를 사용하는 적절한 브로마이드 **xxxix**의 리튬치환반응, 및 와인랩 아마이드 **xi**의 부가로 상응하는 케톤 **xli**을 얻는다 (방법 W). 적합한 용매, 예컨대 THF에서, 차가운 온도에서 적절한 그리냐드 시약 또는 알킬 리튬 시약으로 케톤 **xli**에 대해 알킬화를 수행하여 알코올 **xlii**을 얻는다 (방법 X). TBS 그룹의 탈보호 그 다음 산성 조건, 예컨대 에탄올 중 1% HCl 하에서 내부 고리화로, 테트라하이드로푸란 유도체 **xlili**를 얻고 (방법 Y), 그 다음 TBAF 또는 산, 예컨대 aq. HCl/ THF 또는 TFA/ 물을 사용하는 TIPS 그룹의 탈보호 (방법 Z), 그 다음 적합한 용매, 예컨대 DCM에서 MnO₂ 또는 테스-마틴 페리오디난에 의한 산화로, 알데하이드 **xliv**을 제공한다 (방법 AA).

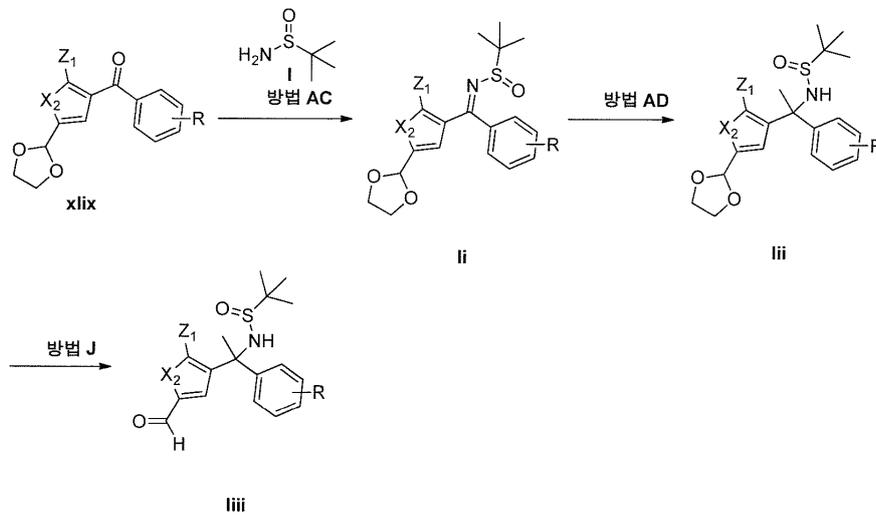
[0651] 반응식 11: 알데하이드 **xlvi**의 일반적인 제조 방법



[0652]

[0653] 반응식 11은 알데하이드 **xlvi**의 합성을 묘사한다. 차가운 온도에서 알킬 리튬, 예컨대 n-BuLi 또는 t-BuLi를 사용하는 적절한 브로마이드 **xxiv**의 리튬치환반응, 및 설폰아미드 **xlvi**의 부가로 식 **xlvi**의 화합물을 얻는다 (방법 AB). 반응식 5에서 기재된 것과 비슷한 조건 하에서 아세탈 그룹의 탈보호로 알데하이드 **xlvi**를 얻는다 (방법 J).

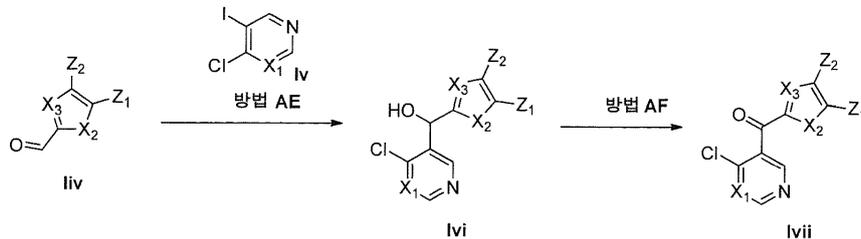
[0654] 반응식 12: 알데하이드 **liii**의 일반적인 제조 방법



[0655]

[0656] 반응식 12은 알데하이드 **liii**의 합성을 묘사한다. 적합한 용매, 예컨대 THF에서 루이스산, 예컨대 Ti(OEt)₄를 사용하는 적절한 케톤 **xlix** 및 2-메틸프로판-2-설폰아미드 **I**의 축합으로 중간체 **li**를 얻는다. 화합물 **li**은 차가운 온도에서 MeLi로 처리하여 식 **lii**의 화합물을 얻고, 및 반응식 5에서 기재된 것과 비슷한 조건 하에서 아세탈 그룹의 탈보호로 알데하이드 **liii**을 얻는다 (방법 J).

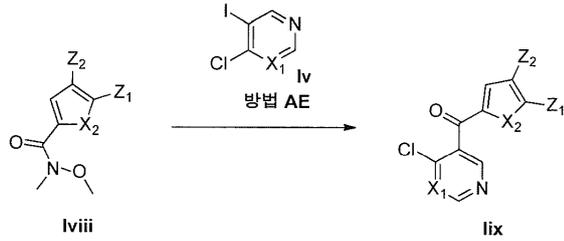
[0657] 반응식 13: 디아릴 케톤 **lvii**의 일반적인 제조 방법



[0658]

[0659] 반응식 13은 디아릴 케톤 중간체 **lvii**의 합성을 묘사한다. 비스-할로겐화된 피리미딘 또는 피리딘 **Iv**의 리튬치환반응, 그 다음 알데하이드 **liv**의 부가로 디아릴 알코올 **Ivi**을 얻을 수 있다 (방법 AE). 예를 들면 MnO₂ 또는 테스-마틴 페리오디난에 의한 산화로 디아릴케톤 **lvii**을 제공한다 (방법 AF).

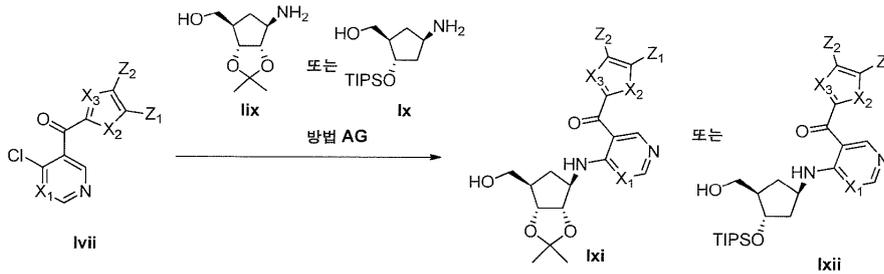
[0660] 반응식 14: 디아릴 케톤 **lix**의 일반적인 제조 방법



[0661]

[0662] 반응식 14는, 디아릴케톤 **lix**가 와인랩 아마이드 **lviii**과 비스-할로겐화된 피리미딘 또는 피리딘 **iv**과의 반응으로 또한 접근될 수 있다는 것을 묘사한다 (방법 AE).

[0663] 반응식 15: 케토 아릴아민 **lxi** 및 **lxii**의 합성에 대한 일반적인 방법

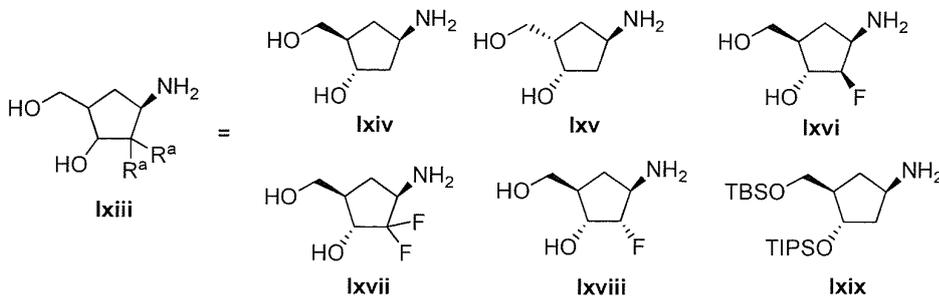


[0664]

[0665] 반응식 15는 식 **lxi** 및 **lxii**의 화합물의 제조에 대한 합성 경로를 보여준다. 디아릴 케톤 **lvii**은 적합한 염기, 예컨대 K_2CO_3 , DIEA 또는 TEA의 존재에서 극성 용매, 예컨대 iPrOH, PrOH, nBuOH 또는 DMF에서 적절한 아민, 예컨대 (1R,2S,3R,4R)-1-아미노-2,3-(이소프로필리덴일)디하이드록시-4-하이드록시메틸 사이클로펜탄 **lix** (Claiborne, C.F. 등에 따라 제조됨; PCT 출원 공개 WO 2008/019124) 또는 **ix**로 처리될 수 있다 (방법 AG).

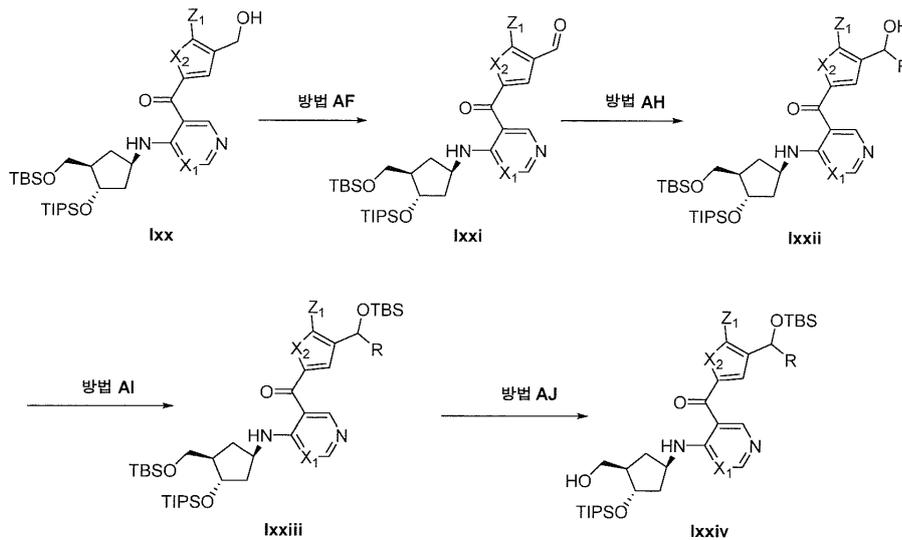
[0666] 대안적인 아민은 이러한 반응 (방법 AG, 반응식 15) 예컨대 일반 식 **lxiii**로 보여지고 아래의 도식 A에서 **lxiv** 내지 **lxix** 로 나타낸 것에서 사용될 수 있다. 아민의 염, 예컨대 하이드로클로라이드는, 적절한 당량의 염기와 이러한 반응에서 보통 사용될 수 있다. 아민 **lxiv**에 대해 하기 참고: Ober, M. 등 *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18143-18149; for **lxv** 참고: Armitage, I. 등 US 특허 출원 공개 2009/0036678; **lxvi**, **lxvii**, **lxix**에 대해 하기 참고: Biggadike, K. at al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, *3*, 549-554; Borthwick, A.D. 등 *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 179-186.

[0667] 도식 A



[0668]

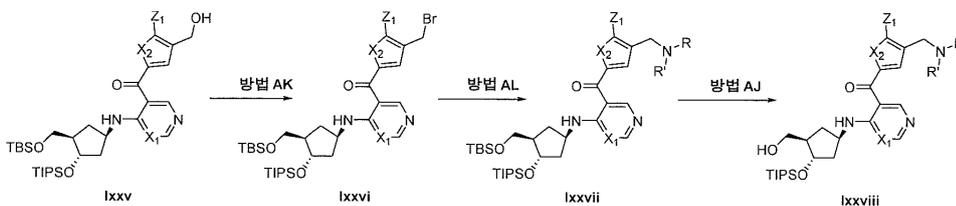
[0669] 반응식 16: 케토아릴 중간체 lxxiv의 일반적인 제조 방법



[0670]

[0671] 반응식 16은 디-아릴 케톤 중간체 lxxiv의 합성을 묘사한다. 알코올 중간체 lxx은 알데하이드 lxxi 로 산화될 수 있다(방법 AF). 알데하이드 lxxi는 적절한 그리냐드 시약 또는 오르가노리튬 시약과 반응되어 식 lxxii의 화합물을 얻을 수 있다 (방법 AH). 일반적인 조건 하에서 적합한 보호, 예컨대 TBS 또는 TIPS 그룹 (방법 AI) 및 온화한 산성 조건, 예컨대 에탄올 중 1% aq.HCl 하에서, 차가운 온도에서 1차 TBS 에테르의 탈보호로 식 lxxiv의 화합물을 얻는다 (방법 AJ).

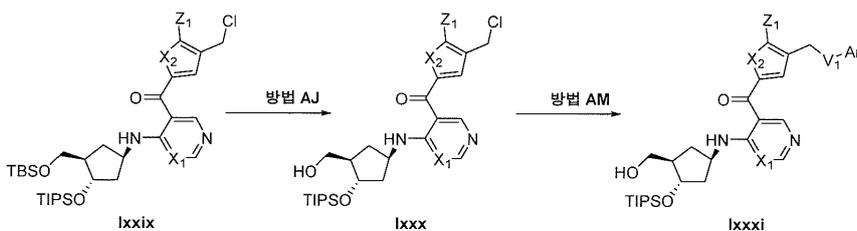
[0672] 반응식 17: 케토아릴 중간체 lxxviii의 일반적인 제조 방법



[0673]

[0674] 반응식 17은 케토 아릴 중간체 lxxviii의 합성을 묘사한다. 알코올 중간체 lxxv는, 예를 들면 CBr₄ 또는 CC1₄와 함께 표준 조건, 예컨대 PPh₃ 하에서 적합한 용매, 예컨대 DCM에서 브로마이드 또는 클로라이드로의 전환에 의해 활성화되어, 중간체 알킬 할라이드 lxxvi를 얻고 (방법 AK), 염기, 예컨대 DIEA 또는 Et₃N의 존재에서 적절한 아민과 반응되어 아민 유도체 lxxvii을 얻는다 (방법 AL). 추가의 친핵체들이 또한 이용될 수 있다. 예를 들면, 브로마이드는 알코올 또는 알콕시드와 반응되어 에테르를 얻을 수 있다. 질소 친핵체는 방향족 고리, 예를 들면 피롤, 이미다졸, 또는 인들의 일부일 수 있다. 적합한 보호/탈보호 전략 예컨대 반응식 16에서 방법 AJ에서 보여진 것으로 중간체 lxxviii를 얻는다.

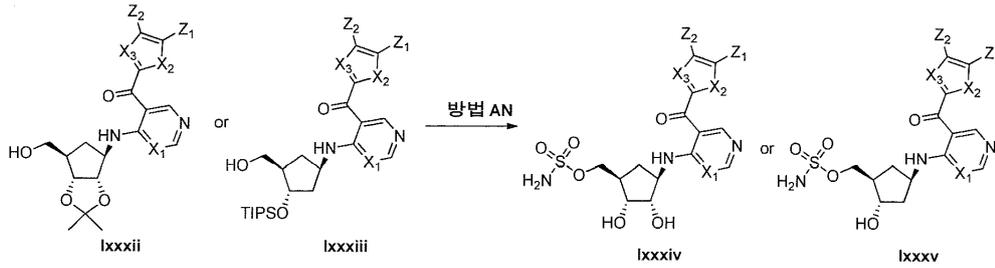
[0675] 반응식 18: 케토아릴 중간체 lxxxi의 일반적인 제조 방법



[0676]

[0677] 반응식 18은 케토 아릴 중간체 lxxxi(여기서 V₁는 S 또는 O임)의 합성을 묘사한다. 알코올은, 예를 들면 브로마이드 또는 클로라이드로의 전환에 의해 활성화되고, 적절한 알코올 또는 티올 유도체, 예컨대 임의로 치환된 페놀 또는 벤젠티올과 반응되어, 에테르 또는 티오 에테르 중간체 lxxxi를 얻는다.

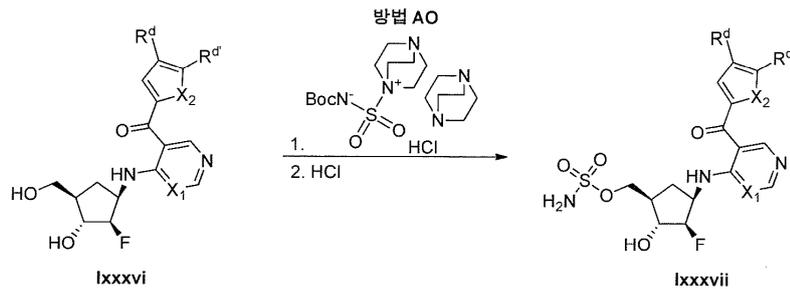
[0678] 반응식 19: 케토 아릴아민의 설파메이트 유도체의 일반적인 제조 방법



[0679]

[0680] 반응식 19는 일반적인 구조 lxxxiv 및 lxxxv를 갖는 화합물의 합성을 설명한다. 설파메이션 및 탈보호으로 구성된 2-단계 순서는 케토피리미딘 (케토피리딘) lxxxiv 및 lxxxv의 합성을 완료한다. 아세토나이드는 산성 조건, 예컨대 aq. HCl/THF 또는 TFA/물 하에서 제거될 수 있고, 실릴 그룹은 산성 조건, 예컨대 aq. HCl/THF H₃PO₄/아세토니트릴 또는 TFA/물 하에서, 또는 적절한 플루오라이드 공급원, 예컨대 TBAF 또는 TASF으로 사용하여 제거될 수 있다. 비스 보호된 디올 예컨대 lxi를 사용한다면, 실릴 그룹 (TBS)은 설파메이션 전에 일차 알코올 (예를 들면 온화한 산성 조건 감소된 온도에서, 예컨대 4 °C에서 EtOH 중 1% HCl)로부터 선택적으로 제거될 수 있다. 아민을 비보호된 알코올, 예컨대 lxiv 내지 lxvii과 함께 사용할 때, 적합한 보호 그룹 전략이 이용되어 원하는 설파메이트를 얻을 수 있다. 예를 들면, 유리 알코올의 보호는 DMF 중 TBSCl에 의한 장기적인 처리에 의해 달성될 수 있고, 그 다음 감소된 온도에서 온화한 산에 의한 1차 실릴 그룹의 선택적 탈보호를 수행한다. 차후의 설파메이션 및 탈보호로 원하는 설파메이트를 제공한다.

[0681] 반응식 20: 선택적 설파메이션의 절차



[0682]

[0683] 선택적 설파메이션 절차가 또한 이용될 수 있고, 그 예는 반응식 11에서 보여진 것이다. 절차는 개질된 버제스 시약 (Armitage, I. 등 *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2626-2629)을 이용하고 그 다음 산으로 처리하여 설파메이트를 탈보호한다 (방법 A0).

[0684] 예시적인 화학 독립체의 제조

[0685] 정의

[0686] 암모늄 아세테이트를 사용하는 AA LCMS 방법

[0687] ACN 아세토니트릴

[0688] aq 수성

[0689] Boc tert-부톡시카보닐

[0690] BPR 역압력 조절물질

[0691] C 접씨

[0692] CBS Corey-Bakshi-Shibata

[0693] DCM 메틸렌 클로라이드

[0694] DEA 디에틸아민

[0695] DIAD 디이소프로필 아조디카복실레이트

- [0696] DIBA1-H 디이소부틸수소화알루미늄
- [0697] DIEA 디이소프로필에틸아민
- [0698] DMA 디메틸아세트아미드
- [0699] DMAP N,N-디메틸-4-아미노피리딘
- [0700] DME 디메틸 에테르
- [0701] DMF 디메틸포름아미드
- [0702] DMSO 디메틸 설펍사이드
- [0703] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0704] 포름산을 사용하는 FA LCMS 방법
- [0705] FR 유속
- [0706] h 시간(들)
- [0707] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0708] IC₅₀ 저해된 농도 50%
- [0709] KHMSD 칼륨 헥사메틸디실라자이드
- [0710] LAH 리튬 알루미늄 하이드라이드
- [0711] LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법
- [0712] LC 액체 크로마토그래피
- [0713] m/z 질량 대 전하
- [0714] min 분(들)
- [0715] NBS N-브로모석신이미드
- [0716] NCS N-클로로석신이미드
- [0717] NMM N-메틸모폴린
- [0718] NMP N-메틸피롤리돈
- [0719] NMR 핵자기 공명
- [0720] PPh₃ 트리페닐포스핀
- [0721] PPTS 피리디늄 *p*-톨루엔설포네이트
- [0722] psi 파운드/제곱 인치
- [0723] PTSA *p*-톨루엔설포산
- [0724] Rf 체류 인자
- [0725] rt 실온
- [0726] SFC 초임계 유체 크로마토그래피
- [0727] STAB 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드
- [0728] TAS-F 트리스(디메틸아미노)설포늄 디플루오로트리메틸실리케이트
- [0729] TBAF 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드
- [0730] TBS *tert*-부틸디메틸실릴

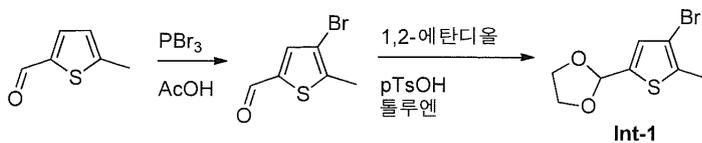
- [0731] TEA 트리에틸아민
- [0732] TEMPO 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실
- [0733] TFA 트리플루오로아세트산
- [0734] THF 테트라하이드로푸란
- [0735] TIPS 트라이소프로필실릴
- [0736] TLC 박층 크로마토그래피
- [0737] TMS 트리메틸실릴
- [0738] 분석 방법
- [0739] NMR 조건: ¹H NMR 스펙트럼은 다르게 언급되지 않는 한 400 MHz Bruker에서 수행된다.

[0740] **LCMS 조건:**

[0741] LCMS 스펙트럼은 역상 C18 칼럼을 사용하는 Micromass 질량 분광기에 연결된 Hewlett-Packard HP1100 또는 Agilent 1100 시리즈 LC 시스템 상에서 기록된다. 다양한 구배 및 실시 시간은 화합물을 잘 특성화하기 위해 선택된다. 이동상은 ACN/물 구배를 기반으로 하고 0.1% 포름산 (FA로 지적된 방법) 또는 10 mM 암모늄 아세테이트 (AA로 지적된 방법)를 함유한다. 사용된 용매 구배 중 하나의 예는 1 mL/min의 유속에서 16.5 분 동안 100% 이동상 A (이동상 A = 99% 물 + 1% ACN + 0.1% 포름산) 내지 100% 이동상 B (이동상 B = 95% ACN + 5% 물 + 0.1% 포름산)이다.

[0742] 당해 분야의 숙련가는, 구배, 칼럼 길이, 및 유속의 변화가 가능하고 일부 조건이 분석될 화학 종에 의존하는 기타 보다 화합물 특성 규명에 대해 더 적합할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0743] **실시예 1: 2-(4-브로모-5-메틸-2-티에닐)-1,3-디옥솔란 Int-1**



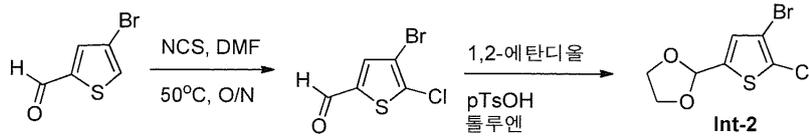
[0744] **단계 1: 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카브알데하이드**

[0746] 1000mL 둥근바닥 플라스크에 5-메틸-2-티오펜카복스알데하이드 (15 g, 120 mmol) 및 아세트산 (200 mL, 4000 mmol)을 충전했다. 부 피리디늄 트리브로마이드 (48.5 g, 137 mmol)을 부가했다. 40 °C에서 오일 배쓰에서 24 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 rt로 냉각하고 물 (1L)에 부었다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출했다. 조합된 유기물을 포화된 NaHCO₃ 및 그 다음 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (수율 = 11.44g). ¹H NMR (400 MHz, 아세톤-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 2.52 (s, 3H).

[0747] **단계 2: 2-(4-브로모-5-메틸-2-티에닐)-1,3-디옥솔란**

[0748] 둥근바닥 플라스크에 4-브로모-5-메틸-2-티오펜카브알데하이드 (4.23 g, 20.6 mmol), 1,2-에탄디올 (7.80 mL, 1.40E2 mmol), p-톨루엔설폰산 1수화물 (0.39 g, 2.1 mmol), 및 100 ml 톨루엔 을부가했다. 수득한 반응 혼합물을 Dean-Stark 트랩으로 하룻밤 가열 환류했다. 혼합물을 rt로 냉각했다. EtOAc를 부가하고 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃ 및 물로 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 잔류물을 크로마토그래피 수행된 (용출물로서 헥산/EtOAc=9/1)로 정제하여 4.2g의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.99 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

[0749] 실시예 2: 2-(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)-1,3-디옥솔란 Int-2



[0750]

[0751] 단계 1: 4-브로모-5-클로로티오펜-2-카브알데하이드

[0752] DMF (49 mL, 630 mmol) 중 4-브로모티오펜-2-카브알데하이드 (20 g, 100 mmol)의 용액에 N-클로로석신이미드 (21 g, 160 mmol)을 나누어서 부가했다. 반응 혼합물을 50 °C에서 하룻밤 교반했다. 수득한 용액을 rt로 냉각하고 그 다음 500mL의 빙수 (연분홍색 침전물이 형성됨) 상에 부었다. 침전물을 진공 여과로 수집하고 그 다음 진공 오븐에서 건조하여 19.35 g의 표제 화합물을 밝은 황갈색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.79 (s, 1H), 7.62 (s, 1H).

[0753] 단계 2: 2-(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)-1,3-디옥솔란

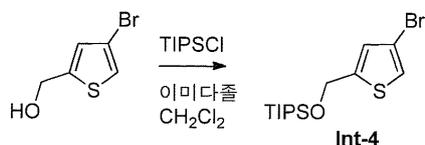
[0754] 톨루엔 (300 mL, 2000 mmol) 중 4-브로모-5-클로로티오펜-2-카브알데하이드 (19.35 g, 85.81 mmol)의 용액에 1,2-에탄디올 (23.9 mL, 429 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 1수화물 (0.816 g, 4.29 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 적합한 Dean-Stark 트랩으로, 하룻밤 아르곤 가스 하에서 교반 환류했다. 반응을 물 (300mL)으로 켄칭하고, EtOAc (3x150mL)로 추출하고, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 ~28 g의 조 생성물을 갈색 오일로서 얻었다. 생성물을 20 분에 걸쳐 헥산 중 0-10% EtOAc를 갖는 플래시 크로마토그래피 (330g 칼럼, DCM 로딩됨)로 정제하여 21.25 g의 표제 화합물을 호박색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.99 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 2H).

[0755] 아래의 표에서 열거된 화합물을 상응하는 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

개시 물질	생성물 (Int #)	NMR 데이터
		¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.53 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 2H).

[0756]

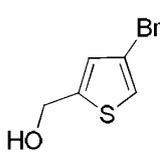
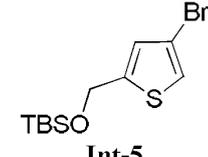
[0757] 실시예 3: [(4-브로모-2-티에닐)메톡시](트리이소프로필)실란 Int-4



[0758]

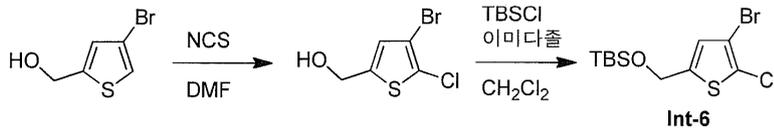
[0759] DCM (200 mL, 4000 mmol) 중 (4-브로모-2-티에닐)메탄올 (9.11 g, 47.2 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (4.82 g, 70.8 mmol), 그 다음 트리이소프로필실릴 클로라이드 (12.5 mL, 59.0 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 하룻밤 교반했다. 반응을 물 (150 mL)의 부가로 켄칭하고 DCM (50 mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 헥산 중 용액으로서 칼럼 상에 로딩했다. 크로마토그래피 (330 g 칼럼, 0-5% EtOAc:헥산 40 분에 걸쳐)를 수행하여 표제 화합물을 얻었다. 수율 = 15.6 g. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.14 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 1.26 - 1.04 (m, 21H).

[0760] 아래의 표에서 열거된 화합물을, TBSCl를 TIPSCl 대신에 사용하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

개시 물질	생성물 (Int #)	NMR 데이터
	 <p style="text-align: center;">Int-5</p>	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.73 – 6.70 (m, 1H), 4.72 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)..

[0761]

[0762] 실시예 4: [(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)메톡시](tert-부틸)디메틸실란 Int-6



[0763]

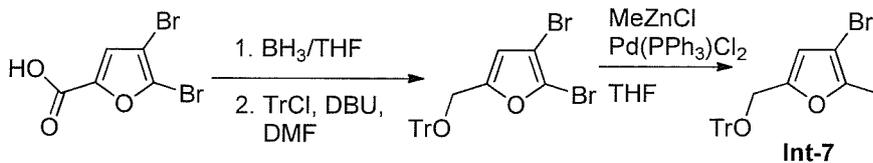
[0764] 단계 1: (4-브로모-5-클로로-2-티에닐)메탄올

[0765] DMF (10.0 mL) 중 (4-브로모-2-티에닐)메탄올 (5.00 g, 25.9 mmol)의 용액에 부가된 N-클로로석신이미드 (4.15 g, 31.1 mmol)을 부가하고, 반응을 60 °C에서 3시간 동안 가열했다. 반응을 rt로 냉각되도록 하고 14시간 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물에 Et₂O를 부가하고 서스펜션을 여과했다. 여과물을 농축하고 그 다음 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (120 g, 헥산 중 15% EtOAc로 용출함, 70mL/min 유동)로 정제하여 4.08g의 표제 화합물을 무색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.84 (s, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H).

[0766] 단계 2: [(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)메톡시](tert-부틸)디메틸실란

[0767] DCM (48.3 mL) 중 (4-브로모-5-클로로-2-티에닐)메탄올 (3.50 g, 15.4 mmol)의 용액에 부가된 1H-이미다졸 (1.57 g, 23.1 mmol), 그 다음 TBSCl (2.55 g, 16.9 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 반응을 물 (100mL)의 부가로 퀀칭하고 헥산 (100 mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (120 g, 헥산 중 0% EtOAc로 3분 동안 그 다음 구배 내지 헥산 중 5% EtOAc로 10분에 걸쳐 용출함, 50mL/min 유동)로 정제하여 5.01g의 표제 화합물을 무색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.60 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

[0768] 실시예 5: 3-브로모-2-메틸-5-[(트리틸옥시)메틸]푸란 Int-7



[0769]

[0770] 단계 1: (4,5-디브로모-2-푸릴)메탄올

[0771] THF (174.8 mL, 2154 mmol) 중 4,5-디브로모-2-푸로산 (10.0 g, 37.0 mmol)의 용액에, 가스가 진전됨에 따라 THF 중 1.0 M의 보란 (52.4 mL, 52.4 mmol)을 서서히 부가했다. 보란의 부가 끝날 무렵에, 반응 혼합물은 맑은 용액으로 백색 흐린 혼합물로 진행했다. 거품 발생이 멈추었을 때 환류 콘덴서를 부착하고 수득한 반응 혼합물을 80 °C에서 하룻밤 가열했다. 가열 1 시간에 걸쳐, 흐린 혼합물은 맑은, 핑크색 용액으로 진행되었다. 반응을 rt로 냉각하고 포화된 수성 NaHCO₃ (주의, 가스 방출)의 부가를 통해 퀀칭했다. 반응 혼합물을 분별 깔때기로 이동시키고 Et₂O (200 mL)로 희석했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 1 x Et₂O (40 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 크로마토그래피 (220 g 칼럼, 용출물로서 0-30% EtOAc:헥산)를 수행하여 표제 화합물을 얻었다. 수율 = 7.25 g. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.41 (s, 1H), 4.59 (s, 2H).

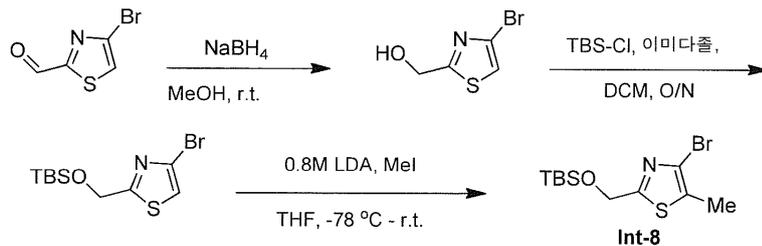
[0772] 단계 2: 2,3-디브로모-5-[(트리틸옥시)메틸]푸란

[0773] DMF (41.0 mL, 5.30E2 mmol) 중 (4,5-디브로모-2-퓨릴)메탄올 (10.5 g, 41.0 mmol) 및 1,8-디아자바이사이클로 [5.4.0]운데카-7-엔 (18.4 mL, 123 mmol)의 용액에 트리페닐메틸 클로라이드 (28.6 g, 102 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)과 EtOAc (500 mL) 사이에서 분할했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 2 x EtOAc (100 mL 각)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 상에 건조-로딩하기 위해 셀라이트 (75 mL)에 흡착시켰다. 크로마토그래피 (330 g 칼럼, 용출물로서 0-8% EtOAc:헥산)를 수행하여 표제 화합물을 얻었다. 수율 = 19.5 g. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.55 - 7.45 (m, 6H), 7.39 - 7.24 (m, 9H), 6.32 (s, 1H), 4.07 (d, J = 0.6 Hz, 2H).

[0774] 단계 3: 3-브로모-2-메틸-5-[(트리틸옥시)메틸]푸란

[0775] THF (110 mL, 1400 mmol) 중 2,3-디브로모-5-[(트리틸옥시)메틸]푸란 (9.5 g, 19 mmol)의 용액에 THF 중 2.00 M의 메틸아연 클로라이드 (38.14 mL, 76.27 mmol)를 부가하고 혼합물을 진공/아르곤아르곤으로 퍼지했다. 비스 (트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (1.338 g, 1.907 mmol)을 그 다음 부가하고 수득한 혼합물을 하룻밤 rt에서 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 그 다음 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 상에 건조-로딩하기 위해 셀라이트 (100 mL)에 흡착시켰다. 크로마토그래피(용출물로서 0-5% EtOAc:헥산, 220 g 칼럼)를 수행하여 표제 화합물을 얻었다. 수율 = 5.06 g. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.55 - 7.45 (m, 6H), 7.37 - 7.30 (m, 6H), 7.28 - 7.23 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

[0776] 실시예 6: 4-브로모-2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸-5-메틸-1,3-티아졸 Int-8



[0777]

[0778] 단계 1: (4-브로모-티아졸-2-일)-메탄올

[0779] 메탄올 (60.0 mL, 1480 mmol) 중 4-브로모-2-포르밀티아졸 (4.00 g, 20.8 mmol)의 용액에 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.946 g, 25.0 mmol)을 서서히 부가하고, 반응을 rt에서 20 분 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고, EtOAc로 희석하고, 물 2x 및 그 다음 염수로 1x 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (40g 칼럼, 헥산 중 20% - 50% EtOAc, 30 분에 걸쳐)를 통해 정제하여 맑은 황색 오일을 얻었다. 수율 = 3.28 g. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.22 (s, 1H), 4.95 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.2 Hz, 1H). LCMS (FA): 196.0 m/z (M + 1).

[0780] 단계 2: 4-브로모-2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸-1,3-티아졸

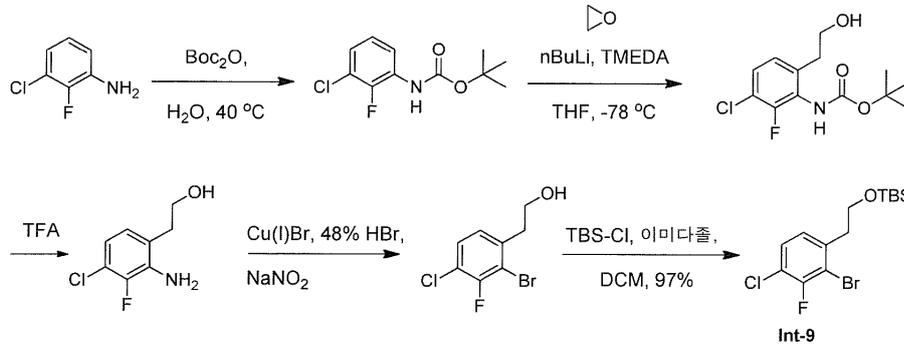
[0781] (4-브로모-티아졸-2-일)-메탄올 (3.28 g, 16.9 mmol), DCM (32.8 mL, 512 mmol), tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (3.18 g, 21.1 mmol), 1H-이미다졸 (2.88 g, 42.2 mmol) 및 N,N-디메틸아미노피리딘 (103 mg, 0.845 mmol)을 250 mL 둥근바닥 플라스크에서 rt에서 조합하고 하룻밤 교반했다. 반응을 EtOAc 및 물로 희석하고, 유기 층을 1x 물, 2x 포화된 NH₄Cl 및 1x 염수로 세정했다. 유기 층을 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (40g ISCO, 헥산 중 4% EtOAc 등용매)를 통해 정제하여 표제 화합물을 맑은 무색 오일로서 얻었다. 수율 = 5.09 g. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.17 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

[0782] 단계 3: 4-브로모-2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸-5-메틸-1,3-티아졸

[0783] THF (1.50 mL, 18.5 mmol) 중 4-브로모-2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸-1,3-티아졸 (0.500 g, 1.62 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각했다. THF (2.25 mL, 1.80 mmol) 중 0.8 M의 리튬 디이소프로필아미드를 -78 °C에서 적가했다. 반응은 부가시 황색 색상이 되었다. 반응을 30분 동안 아르곤의 분위기 하에서 -78 °C에서 교반

되도록 했다. 요오드화메틸 (0.500 mL, 8.03 mmol)을 부가하고, 그리고 반응을 -78 °C에서 30분 동안 교반하고 그 다음 rt로 따뜻하게 했다. 반응을 포화된 NH₄Cl으로 켄칭하고 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 2x 포화된 NH₄Cl 및 1x 염수로 세정하고 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 물질을 칼럼 크로마토그래피 (24g ISCO핵산 등용매 중 1% EtOAc)를 통해 정제하여 맑은 무색 오일을 얻었다. 수율 = 452 mg. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 4.85 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.15 (s, 6H). LCMS (FA): 324.4 m/z (M + 1).

[0784] 실시예 7: [2-(2-브로모-4-클로로-3-플루오로페닐)에톡시](tert-부틸)디메틸실란 Int-9



[0785]

[0786] 단계 1: tert-부틸 (3-클로로-2-플루오로페닐)카바메이트

[0787] 2-플루오로-3-클로로아닐린 (3.00 g, 0.0206 mol), 디-tert-부틸디카보네이트 (9.44 g, 0.0433 mol), THF (46.3 mL, 0.571 mol), N,N-디메틸아미노피리딘 (252 mg, 0.00206 mol)을 250mL 둥근바닥 플라스크에서 격렬한 교반과 함께 조합하고 rt에서 하룻밤 가열했다. 반응을 EtOAc로 희석하고, 그 다음 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (핵산 중 0.5% EtOAc 등용매 용출물, 80g ISCO 칼럼, 50 mL/min)를 통해 정제하여 3.40g (67%)의 생성물을 맑은 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)

[0788] 단계 2: tert-부틸 [3-클로로-2-플루오로-6-(2-하이드록시에틸)페닐]카바메이트

[0789] THF (20.0 mL, 246 mmol)에서 용해된 tert-부틸 (3-클로로-2-플루오로페닐)카바메이트 (1.58 g, 6.43 mmol)의 용액을 아르곤의 분위기 하에서 -78 °C로 냉각했다. N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 (2.27 mL, 15.0 mmol)을 부가하고, 그 다음 사이클로헥산(10.4 mL, 14.5 mmol) 중 1.40 M의 sec-부틸리튬을 부가하고 용액은 밝은 황색 색상으로 변했다. 반응을 0 °C로 따뜻하게 하고 그 다음 즉시 -78 °C로 다시 냉각했다. 별도로, 에틸렌 옥사이드 (1.61 mL, 32.2 mmol)을 0 °C에서 응축시키고 캐놀라를 통해 반응으로 이동시켰다. 반응을 -78 °C에서 30분 동안 교반하고 그 다음 rt로 따뜻하게 했다. 반응을 포화된 NH₄Cl으로 켄칭하고, EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (80g ISCO, 1핵산 중 0% - 50% EtOAc)를 통해 정제하여 0.852g (45%)의 생성물을 황백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.90 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.96 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H).

[0790] 단계 3: 2-(2-아미노-4-클로로-3-플루오로페닐)에탄올

[0791] Tert-부틸 [3-클로로-2-플루오로-6-(2-하이드록시에틸)페닐]카바메이트 (0.752 g, 2.60 mmol)을 칭량하여 50mL 둥근바닥 플라스크에 넣었다. 플라스크에 TFA (4.00 mL, 51.9 mmol)을 부가하고, 이 시점에서 가스가 발생되었다. 가스 방출이 멈추면, 반응을 포화된 NaHCO₃으로 켄칭하고 DCM으로 2회 추출했다. 조합된 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 핵산 중 50% EtOAc 등용매로 용출하는 40g Gold ISCO 칼럼 상에 로딩하여 0.421g (86%)의 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.80 - 6.72 (m, 2H), 3.92 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 5.9 Hz, 2H).

[0792] 단계 4: 2-(2-브로모-4-클로로-3-플루오로페닐)에탄올

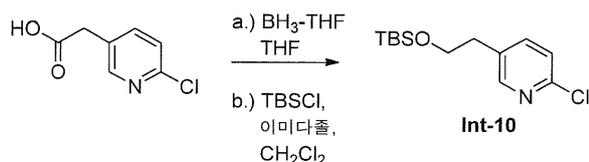
[0793] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 [2-(2-아미노-4-클로로-3-플루오로페닐)에탄올 (0.420 g, 2.22 mmol) 및 물 중

8.90 M의 브롬화수소산 (3.61 mL, 32.2 mmol)을 충전하고, 혼합물을 빙욕에서 냉각했다. 이것에 ~1mL 물 중 아질산나트륨 (0.153 g, 2.22 mmol)의 빙랭된 용액을 적가했다. 갈색 용액이 수득되었다. 개별 플라스크에서, 구리(I) 브로마이드 (0.318 g, 2.22 mmol) 및 물 중 8.90 M의 브롬화수소산(0.723 mL, 6.43 mmol)을 조합하고 빙욕에서 냉각했다. 제2 용액을 제1 빠른 적가로 부가하고 혼합물을 rt로 따뜻하게 했다. 반응을 물로 킨칭하고, 수성 혼합물을 DCM로 3회 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (24g Gold ISCO, 헥산 중 30% EtOAc 등용매 25mL/min)를 통해 정제하여 0.442g (79%)의 생성물을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

[0794] 단계 5: [2-(2-브로모-4-클로로-3-플루오로페닐)에톡시](tert-부틸)디메틸실란

[0795] DCM (4.78 mL, 74.6 mmol) 중 2-(2-브로모-4-클로로-3-플루오로페닐)에탄올 (0.442 g, 1.74 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (0.308 g, 4.52 mmol), 그 다음 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (0.309 g, 2.05 mmol)을 부가했다. 반응을 30 분 동안 rt에서 교반했다. 반응을 물로 킨칭하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 2회 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (40g ISCO, 헥산 중 0-10% EtOAc, 20분에 걸쳐)를 통해 정제하여 0.620g (97%)의 맑은 무색 오일을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H), -0.02 (s, 6H).

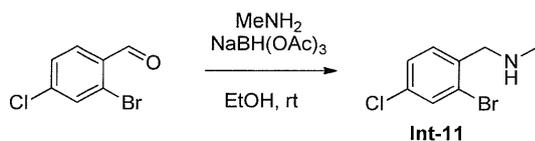
[0796] 실시예 8: 5-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-2-클로로피리딘 Int-10



[0797]

[0798] 이러한 화합물을, (2-클로로피리딘)-5-아세트산으로 개시하여 실시예 11, 단계 1에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

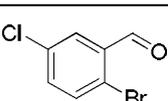
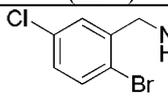
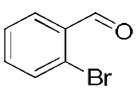
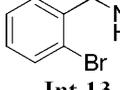
[0799] 실시예 9: 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-N-메틸메탄아민 Int-11



[0800]

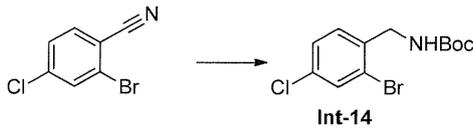
[0801] 에탄올 (10.0 mL, 171 mmol) 중 2-브로모-4-클로로벤즈알데하이드 (3.00 g, 13.7 mmol)의 용액에 에탄올 중 8.4 M의 메틸아민 (3.27 mL, 27.3 mmol)을 부가하고 혼합물을 4시간 동안 rt에서 교반했다. 혼합물을 0 °C에서 냉각하고 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (3.04 g, 14.4 mmol)을 나누어서 부가했다. 반응을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고, 그리고 그 다음 1N NaOH (200mL)을 잔류물에 부가하고 혼합물을 DCM (200mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (40g, DCM 중 5% MeOH로 5분 동안, 그 다음 DCM 중 10% MeOH의 구배로 5분에 걸쳐 용출함, 40mL/min 유동)로 정제하여 2.5 g의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 1H).

[0802] 아래의 표에서 열거된 화합물을 상응하는 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

개시 물질	생성물 (Int #)
	 Int-12
	 Int-13

[0803]

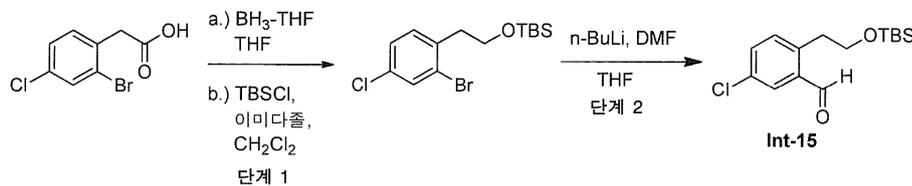
[0804] 실시예 10: tert-부틸 (2-브로모-4-클로로벤질)카바메이트 Int-14



[0805]

[0806] 마이크로웨이브 바이알에서, 톨루엔 (6.00 mL, 56.3 mmol) 중 2-브로모-4-클로로벤조니트릴 (1.0 g, 4.6 mmol) 용액을 아르곤으로 퍼지하고 격막으로 밀봉했다. 용액에 1,1,3,3-테트라메틸디실록산 (0.816 mL, 4.62 mmol), 그 다음 티타늄 테트라이소프로폭사이드 (1.36 mL, 4.62 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 60 °C에서 24 시간 동안 교반했다. 반응을 rt로 냉각하고 1N HCl의 부가로 쉐킷했다. 혼합물을 EtOAc (x2)로 세정했다. 수층을 pH ~10까지 3N NaOH의 부가로 염기성화하고 DCM (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 CH₃CN (3.00 mL, 57.4 mmol)에서 용해시키고 di-tert-부틸디카보네이트 (1.01 g, 4.62 mmol)을 부가했다. 일부 무색 침전물이 관측되었다. 혼합물에 트리에틸아민 (0.9658 mL, 6.930 mmol)을 부가하고 서스펜션은 맑은 용액으로 변했다. 30분 후, 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (24g, 헥산 중 5% EtOAc로 용출함, 40mL/min 유동)로 정제하여 표제 화합물을 무색 고형물로서 얻었다. 수율 404mg (27%).

[0807] 실시예 11: 2-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-5-클로로벤즈알데하이드 Int-15



[0808]

[0809] 단계 1: [2-(2-브로모-4-클로로페닐)에톡시](tert-부틸)디메틸실란

[0810] THF (400 mL, 5000 mmol) 중 (2-브로모-4-클로로페닐)아세트산 (25.0 g, 100 mmol)의 용액에 THF 중 1.0 M의 보란 (120.2 mL, 120.2 mmol)을 rt에서 서서히 부가했다. 거품 발생이 멈추었을 때 수득한 반응 혼합물을 60 °C에서 하룻밤 가열했다. 반응을 물 중 1.0 M의 HCl (300 mL, 300 mmol)의 느린 주의 깊은 부가로 쉐킷했다. THF를 진공에서 제거하고 수득한 잔류물을 Et₂O와 물 사이에서 분할했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 2 x Et₂O로 추출했다. 조합된 유기 용매를 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조물질 수율: 23.1 g. DCM (435.2 mL, 6789 mmol) 중 상기에서 생산된 (23.5 g, 99.8 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (11.89 g, 174.6 mmol), 그 다음 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (22.56 g, 149.7 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 24시간 동안 교반했다. 반응을 물 (250 mL)의 부가로 쉐킷하고 DCM (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (750g, 헥산 그 다음 0-10% EtOAc/헥산 50분에 걸쳐)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 수율: 23.9 g (69% - 2 단계). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.57 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

[0811] 단계 2: 반응 조건 A (실시예 11에서 묘사됨): 2-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-5-클로로벤즈알데하이드

[0812] THF (197 mL, 2430 mmol) 중 [2-(2-브로모-4-클로로페닐)에톡시](tert-부틸)디메틸실란 (15.5 g, 44.3 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각하고, 이 시점에서 헥산 중 2.50 M의 *n*-BuLi (24.8 mL, 62.0 mmol)을 부가했다. 5 분 동안 교반한 후, DMF (5.15 mL, 66.5 mmol)을 부가하고, 그리고 반응 혼합물을 -78 °C에서 10 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 aq. NH₄Cl (150 mL)의 부가로 퀘칭하고 그 다음 rt로 따뜻하게 했다. 반응 혼합물을 물 (60 mL, 백색 고형물의 완전한 용해에 충분함)로 추가로 희석했다. THF를 진공에서 제거했다. 수성 잔류물을 Et₂O (300 mL)로 희석하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 2 x Et₂O (70 mL 각)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 헥산 중 용액으로서 칼럼 상에 로딩했다. 크로마토그래피 (330 g 칼럼, 0-20% EtOAc:헥산 50분에 걸쳐)를 수행하여 표제 화합물을 얻었다. 수율 = 12.7 g (96%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.25 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 3.83 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), -0.09 (s, 6H).

[0813] 단계 2에 대한 대안적인 조건: 반응 조건 B (예를 들면, 엔트리 8, 아래):

[0814] 3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-6-클로로피리딘-2-카브알데하이드

[0815] 헥산 (25.0 mL, 191 mmol) 중 N,N-디메틸아미노에탄올 (4.430 mL, 44.08 mmol)의 0 °C에서 냉각된 용액에 헥산 중 *n*-BuLi의 2.5 M 용액 (36.7 mL, 91.7 mmol)을 주사기로 30분에 걸쳐 적가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 교반하고, 그 다음 -78 °C로 냉각했다. 수득한 혼합물에 헥산 (25.0 mL, 191 mmol) 중 5-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-2-클로로피리딘 (4.00 g, 14.7 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐, 주사기로 적가했다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 THF (26 mL, 320 mmol) 중 DMF (5.13 mL, 66.2 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐, 주사기로 적가했다. 수득한 용액을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 포화된 수성 NH₄Cl으로 퀘칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 6.655 g의 조 생성물을 갈색 오일로서 얻었다. 조 물질을 헥산 중 0-5% EtOAc로 용출하는 ISCO 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2.439 g의 표제 화합물 (55%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.15 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.91 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), -0.00 (s, 6H); LCMS (FA) M+1 300.1.

[0816] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

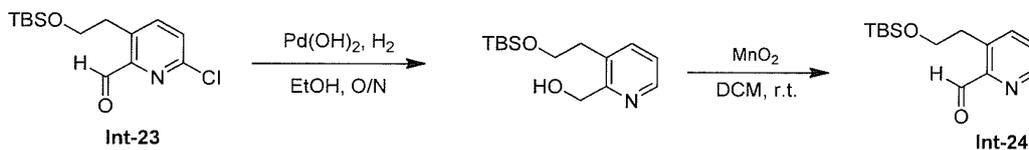
엔트리	개시물질	단계 2에 대한 반응 조건	경계물 (Int #)	NMR 데이터
1		A		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.15 (s, 6H).
2		A		¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.47 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).
3		A		¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.75 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.04 - 0.99 (m, 2H), 0.90 - 0.85 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), -0.16 (s, 6H).
4		A		¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.38 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).
5		A		¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.08 (s, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.31 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).
6		A		N/A
7		A		N/A
8		B		¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.15 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.91 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)

[0817]

[0818]

[0819]

실시예 12: 3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)피리딘-2-카브알데하이드 Int-24



[0820]

[0821]

[0822]

단계 1: [3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)피리딘-2-일]메탄올

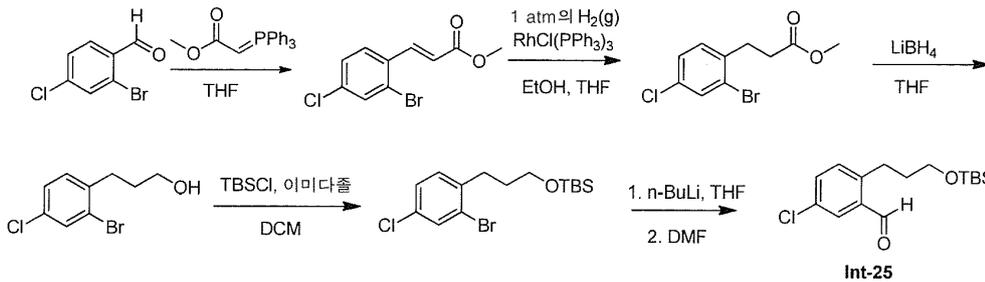
에탄올 (75.4 mL, 1290 mmol) 중 3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-6-클로로피리딘-2-카브알데하이드 (Int-23, 2.299 g, 7.667 mmol)의 용액에 NaHCO₃ (2.576 g, 30.67 mmol) 및 펄만 촉매 (탄소상 수산화팔라듐)(10:90, 수산화팔라듐:메탄, 0.538 g, 0.383 mmol)을 추가했다. 수득한 혼합물을 로 퍼지하고 수소 가스, 및 그 다음 rt에서 교반하고 수소 가스의 밸런 하에서 15 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드 상에서 여과하고 여과물을 농축하여 조 생성물을 회색 잔류물로서 얻었다. 조 물질을 0-DCM 중 5% MeOH로 용출하는 ISCO 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1.955 g의 표제 화합물 (95%)을 맑은 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.54 - 8.49 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), -0.00 (s, 6H); LCMS (FA) M+1

268.2

[0823] 단계 2: 3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)피리딘-2-카르보알데하이드

[0824] DCM (71.5 mL, 1120 mmol) 중 [3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)피리딘-2-일]메탄올 (1.995 g, 7.460 mmol)의 용액에 MnO₂ (6.49 g, 74.7 mmol)을 추가했다. 반응 혼합물을 rt에서 20 시간 동안 교반하고 그 다음 셀라이트의 패드 상에서 여과했다. 수득한 여과물을 농축하여 2.421 g의 조 생성물을 얻었다. 조 물질을 헥산 중 0-20% EtOAc로 용출하는 ISCO 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1.308 g의 표제 화합물 (66%)을 맑은 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.28 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.83 - 8.64 (m, 1H), 7.91 - 7.72 (m, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 3.95 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), -0.00 (s, 6H); LCMS (FA) M+1 266.2.

[0825] 실시예 13: 2-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)프로필)-5-클로로벤즈알데하이드 Int-25



[0826]

[0827] 단계 1: 메틸 (2E)-3-(2-브로모-4-클로로페닐)아크릴레이트

[0828] 플라스크에 THF (40 mL, 0.5 mol)에서 용해된 2-브로모-4-클로로벤즈알데하이드 (3.00 g, 0.0137 mol)를 추가했다. 용액을 0 °C로 냉각하고 (카보메톡시메틸렌)트리페닐포스포란 (5.26 g, 0.0157 mol)을 추가했다. 수득한 혼합물을 0 °C에서 교반하고, 30 분 동안 및 하룻밤 rt에서 교반했다. 셀라이트를 그 다음 반응물에 추가하고 그 다음 농축 건조했다. 잔류 고형물을 로딩하고 ISCO 실리카겔 크로마토그래피 (80g 칼럼, 25분에 걸쳐, 0-30-50% EtOAc/Hex.로 용출함)로 정제하여 3.15 g (84%)의 표제 화합물을 트랜스 및 시스의 2:1 혼합물로서 얻었다. LCMS (FA): m/z = 275.2 (M+H).

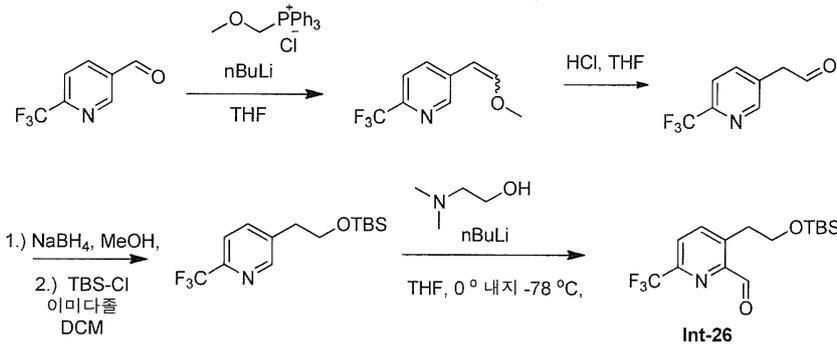
[0829] 단계 2: 메틸 3-(2-브로모-4-클로로페닐)프로파노에이트

[0830] 1-목 둥근바닥 플라스크에 에탄올 (20.0 mL, 342 mmol) 및 THF (10.0 mL, 123 mmol)에서 용해된 메틸 (2E)-3-(2-브로모-4-클로로페닐)아크릴레이트 (1.78 g, 6.46 mmol)을 추가했다. 트리스(트리페닐포스핀)로듐(I) 클로라이드 (0.598 g, 0.646 mmol)을 추가하고 혼합물을 H₂ 가스 밸런 (3X)으로 퍼지했다. 수득한 혼합물을 그 다음 H₂ 가스의 밸런 하에서 주말에 걸쳐 rt에서 교반했다. 밸런을 제거하고 혼합물을 아르곤으로 씻어 내었다. 셀라이트를 그 다음 반응 혼합물에 추가하고 농축 건조했다. 잔류 고형물을 로딩하고 ISCO 실리카겔 크로마토그래피 (40 g 칼럼, 20분에 걸쳐 0-30-50% EtOAc/Hex로 용출함)로 정제하여 1.62 g (90%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.04 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.7 Hz, 2H).

[0831] 단계 3 및 4: 2-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)프로필)-5-클로로벤즈알데하이드

[0832] 이들 단계를, 단계 1에서 LiBH₄을 BH₃/THF 대신에 사용하고, 단계 2의 반응 조건 A를 사용하여 **실시예 11** 와 비슷한 방식으로 수행했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.27 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 0.91 (d, J = 2.6 Hz, 9H), 0.06 (s, 6H).

[0833] 실시예 14: 3-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카브알데하이드 Int-26



[0834]

[0835] 단계 1: 5-[(E)-2-메톡시비닐]-2-(트리플루오로메틸)피리딘 및 5-[(Z)-2-메톡시비닐]-2-(트리플루오로메틸)피리딘

[0836] (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (11.7 g, 34.3 mmol)을 250ml 2-목 둥근바닥 플라스크에서 아르곤의 분위기 하에서 두었다. THF (1.00e2 ml, 1230 mmol)을 부가하고 서스펜션을 -78 °C로 냉각했다. 헥산 중 2.5 M의 n-BuLi (12.8 ml, 32.0 mmol)을 적가했다. 반응은 오렌지색으로 변했지만, 서스펜션으로 남아 있었다. 반응을 0 °C로 따뜻하게 하고 어두운 오렌지색으로 변했고 0 °C에서 30 분 동안 아르곤의 분위기 하에서 교반된 용액으로서 제공했다. THF (10.0 ml, 123 mmol) 중 5-포르밀-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (4.00 g, 22.8 mmol)을 0 °C에서 용액에 빠르게 적가했다. 반응을 30분 동안 0 °C에서 아르곤의 분위기 하에서 교반했다. 반응을 rt로 따뜻하게 하고 쉐킷했다. TLC (헥산 중 10% EtOAc)는 바로 위의 주요 지점에 남아 있는 개시 물질이 없음을 보여주었다. 반응을 물 및 포화된 NH₄Cl으로 쉐킷했다. 반응을 DCM로 3회 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을, 220g Gold isco 칼럼 (헥산 중 10% EtOAc 등용매 100ml/min) 상에 DCM으로 정제하여 생성물을 표적 화합물의 1:1 혼합물로서 황색 오일로서 얻었다. LCMS (FA) 203.9 (m + 1).

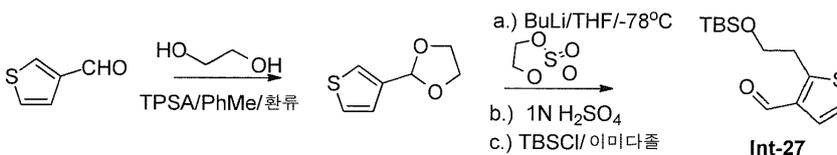
[0837] 단계 2: [6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]아세트알데하이드

[0838] THF (100 mL, 1000 mmol) 중 5-[(Z)-2-메톡시비닐]-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (1.30 g, 6.4 mmol) 및 5-[(E)-2-메톡시비닐]-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (1.30g, 6.4 mmol)의 용액에 1N HCl을 부가했다. 반응을 하룻밤 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 염기성화하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (80g ISCO, 헥산 중 30% EtOAc 등용매)로 정제하여 표적 화합물을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 3.88 (s, 2H).

[0839] 단계 3 및 4: 3-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카브알데하이드

[0840] 이들 단계들, 단계 1에서 NaBH₄을 BH₃/THF 대신에 사용하고 단계 2의 반응 조건 B를 사용하여 실시예 11 와 비슷한 방식으로 수행했다. LCMS (FA) 335.2 (M + 1)

[0841] 실시예 15: 2-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)티오펜- 3-카브알데하이드 Int-27



[0842]

[0843] 단계 1: 3-티오펜카복스알데하이드 에틸렌 아세탈

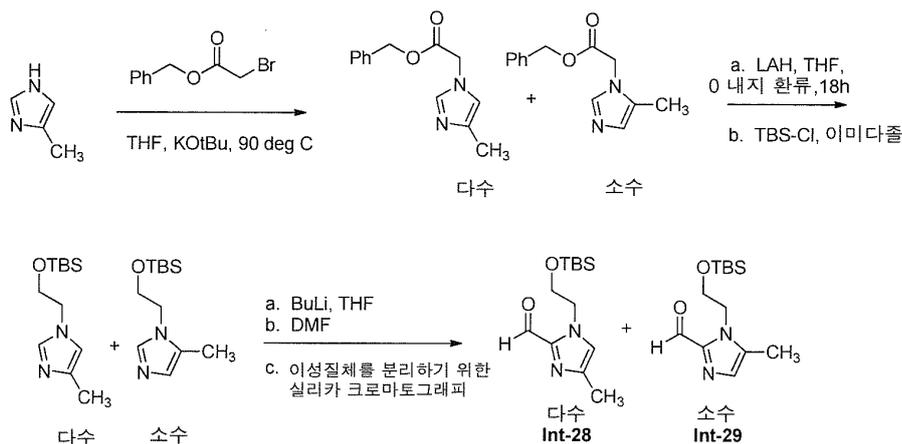
[0844] 3-티오펜카복스알데하이드 (5.8341 g, 52.020 mmol) 및 1,2-에탄디올 (9.6863 g, 156.06 mmol)을 톨루엔 (180 mL, 1700 mmol)에 부가하고, 그 다음 톨루엔설포산 (0.35832 g, 2.0808 mmol)을 용액에 부가했다. 반응을 환류에서 24 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 그 다음 rt로 냉각하고 3 x 40 ml 물로 세정했다. 유기 층을 농축

하여 7.34g (90%)의 표제 화합물을 원유로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.44 (ddd, J = 3.0, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 2H).

[0845] 단계 2: 2-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)티오펜-3-카브알데하이드

[0846] THF (130.0 mL, 1603 mmol) 중 3-티오펜카복스알데하이드 에틸렌 아세탈 (4.33 g, 27.7 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각하고, 이 시점에서 hexan 중 2.50 M의 n-BuLi (17.74 mL, 44.35 mmol)을 부가했다. THF (10.0 mL, 123 mmol) 중 에틸렌설페이트 (3.7846 g, 30.492 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 30 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 반응을 진공에서 최초 용적의 ~20%로 농축하고, 그 다음 30ml 물 중 6 ml 98% H₂SO₄의 용액을 혼합물에 부가했다. 이러한 혼합물을 그 다음 75 °C에서 하룻밤 교반했다. 용액을 150 ml 포화된 NaHCO₃ 수용액에 서서히 부가하여 중성을 만들고 그 다음 3 x 50 ml DCM로 추출했다. 조합된 유기 층들을 농축 건조하고, 그리고 잔류물을 DCM (100 mL, 2000 mmol)에서 용해시키고, 이것에 1H-이미다졸 (3.774 g, 55.44 mmol) 및 tert-부틸 디메틸실릴 클로라이드 (5.013 g, 33.26 mmol)을 부가했다. 반응을 30 분 동안 교반하고, 60ml 물. 수성물을 2 x 40 mL DCM로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 플래시 칼럼 (80g, 용출물은 hexan 중 0-25% EtOAc임, 15분에 걸쳐)로 정제하여 3.102g (41%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.04 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 5.4, 0.5 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

[0847] 실시예 16: 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-2-카브알데하이드 (Int-28) 및 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-5-메틸-1H-이미다졸-2-카브알데하이드 (Int-29)



[0848]

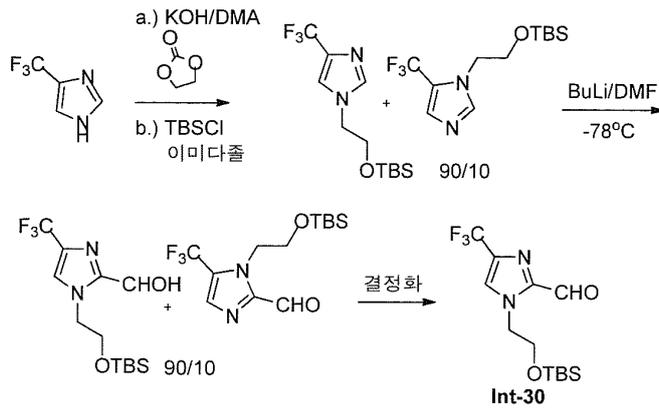
[0849] 단계 1: 벤질 (4-메틸-1H-이미다졸-1-일)아세테이트 및 벤질 (5-메틸-1H-이미다졸-1-일)아세테이트

[0850] 오븐-건조된 500 mL 2-목 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 4-메틸이미다졸 (2.00 g, 24.4 mmol) 및 2-메틸테트라하이드로푸란 (10 mL)을 충전하고, 그 다음 70 °C 오일 배스에 두었다. THF 중 1.00 M의 칼륨 tert-부톡사이드 (26.8 mL, 26.8 mmol)을 스트림에서 부가했다. 벤질 2-브로모아세테이트 (4.25 mL, 26.8 mmol)을 한번에 부가했다. 30분 후 얼음의 부가로 쿨링했다. 포화된 NaHCO₃에 부었고; EtOAc로 3회 추출하고; 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고; 무수 황산나트륨으로 건조시키고; 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 오일이 남아있었다. 잔류물에 대해 DCM / MeOH 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일 (2.06 g)을 얻었다. LCMS는, 이러한 물질이 표제 화합물의 혼합물이라는 것을 나타낸다. 다음 단계에서 있는 그대로 사용했다. LCMS: (AA) M+1 231.1

[0851] 단계 2 및 3: 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-2-카브알데하이드 및 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-5-메틸-1H-이미다졸-2-카브알데하이드

[0852] 이들 단계들, 단계 1에서 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트를 BH₃/THF 대신에 사용하고 단계 2의 반응 조건 A를 사용하여 실시예 11 와 비슷한 방식으로 수행했다. 주요 이성질체: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.74 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 2H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.09 (s, 6H).

[0853] 실시예 17: 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-카브알데하이드 Int-30



[0854]

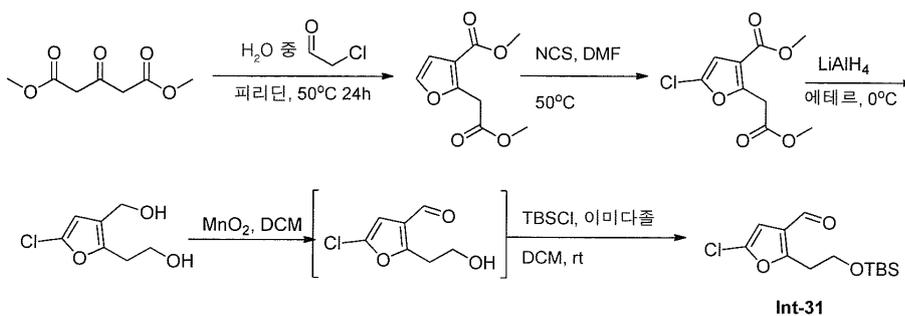
[0855] 단계 1: 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (A) 및 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸

[0856] N,N-디메틸아세트아미드 (30.0 mL, 323 mmol) 중 4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (6.233 g, 45.80 mmol)의 용액에 에틸렌 카보네이트 (4.840 g, 54.97 mmol) 및 수산화칼륨 (0.2570 g, 4.580 mmol)을 추가했다. 반응을 160 °C에서 2 시간 동안 가열하고, 그 다음 0 °C로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 DCM (80.0 mL, 1250 mmol) 및 1H-이미다졸 (6.237 g, 91.61 mmol)을 추가하고, 그 다음 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (8.975 g, 59.55 mmol)을 용액에 서서히 추가했다. 반응을 rt에서 추가 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 그 다음 150 ml 물에 부었고, 2 x 50 ml DCM로 추출했다. 유기 층들을 진공에서 농축하고, 플래시 칼럼 (80g)로 정제했다. 생성물은 레지오 이성질체 (NMR에 의한 A/B=90/10)를 함유했고, 이것은 크로마토그래피로 분리할 수 없었다. 혼합물의 총 회수물: 9.70g (72%)을 오일로서 얻었다. 생성물을 있는 그대로 다음 단계에서 사용했다.

[0857] 단계 2: 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-카브알데하이드

[0858] 상기에서 단리된 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (9.50 g, 32.3 mmol) 및 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (0.95 g, 3.2 mmol)의 90:10 혼합물을 THF (150.0 mL, 1849 mmol)에 용해시키고, 용액을 -78 °C로 냉각했다. 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (20.65 mL, 51.63 mmol)을 용액에 -78 °C에서 15분에 걸쳐 추가하고, 그 다음 DMF (7.784 g, 106.5 mmol)을 용액에 추가했다. 반응을 30 분 동안 교반하고, 이 시점에서 아세트산 (3.670 mL, 64.54 mmol)을 추가하고 혼합물을 rt로 따뜻하게 했다. 용액을 200ml 물에 부었고 3 x 150ml EtOAc로 추출했다. 유기 층들을 조합하고 농축하고, 그 다음 ISCO 칼럼 (80g, 용출물은 헥산 중 0-35% EtOAc임, 15분에 걸쳐)로 정제하여 7.35g 조 생성물을 얻었고, 이것은 레지오이성질체의 90:10 혼합물을 함유했다. 조 생성물을 헥산 중 30% DCM로부터 결정화하여 3.452g (33%)의 표제 화합물을 단일 레지오이성질체를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.92 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), -0.00 (s, 6H). LCMS (AA) M+1 323

[0859] 실시예 18: 2-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-5-클로로- 3-푸르알데하이드 Int-31

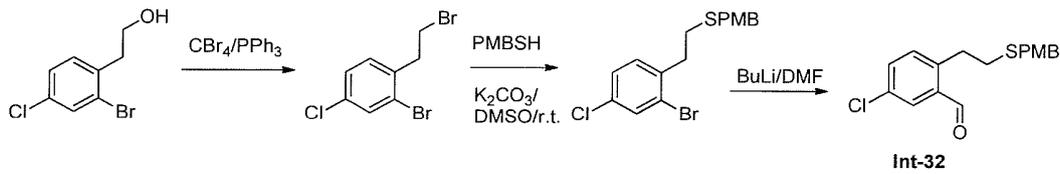


[0860]

[0861] 단계 1: 메틸 3-(메톡시카보닐)-2-푸란아세테이트

- [0862] (메틸 3-(메톡시카보닐)-2-푸란아세테이트를, 아래에서 보고된 절차에 따라 제조했다: M. Tada, 등 Chem Pharm. Bull. 42(10), 2167-2169, 1994. 물 (4.64 mL, 36.5 mmol) 중 50% 클로로아세트알데하이드의 용액을, rt에서 교반하면서 피리딘 (10.0 mL, 124 mmol) 중 디메틸 1,3-아세톤디카복실레이트 (5.00 g, 28.7 mmol)의 용액에 적가했다. 약간의 발열이 관측되었다. 오렌지색 용액을 그 다음 50 °C에서 아르곤 하에서 18 시간 동안 가열했다. 반응을 rt로 냉각하고 물과 EtOAc 사이에서 분할했다. 유기 층을 1N HCl, 포화된 수성 NaHCO₃, 1N NaOH 및 염수로 순차적으로 세정했다. 유기 층을 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 조 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 25% EtOAc)로 정제하여 3.386 g (60%)의 생성물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); LCMS (AA): (M+H) 199.1
- [0863] **단계 2: 메틸 5-클로로-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-푸로에이트**
- [0864] 환류 콘덴서가 구비된 100mL 둥근바닥 플라스크에서, DMF (23.6 mL) 중 메틸 3-(메톡시카보닐)-2-푸란아세테이트 (2.3280 g, 11.747 mmol) 및 N-클로로석신이미드 (1.57 g, 11.7 mmol)의 용액을 50 °C에서 2 시간 동안 교반했다. N-클로로석신이미드 (1.57 g, 11.7 mmol)을 부가하고 반응을 50 °C에서 1.5 시간 동안 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 포화된 Na₂SO₃, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 조 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 15% EtOAc)로 정제하여 2.062 g (75%)의 생성물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.48 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); LCMS (AA): (M+H) 233.0/235.0
- [0865] **단계 3: 2-[5-클로로-3-(하이드록시메틸)-2-퓨릴]에탄올**
- [0866] 에테르 (7.931 mL) 중 메틸 5-클로로-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-푸로에이트 (2.048 g, 8.804 mmol)의 용액에 0 °C에서 아르곤 하에서 THF 중 1.0 M의 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트 (26.50 mL, 26.50 mmol)을 부가했다. 반응을 3 시간 동안 rt에서 교반했다. 그 다음 반응을 0 °C로 냉각하고 물 및 1N HCl로 켄칭했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 조합된 추출물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 조 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0 내지 10% MeOH, UV 및 KMnO₄ 스테인(염색)으로 TLC로 모니터링함)로 정제하여 1.009 g (65%)의 생성물을 갈색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.14 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 2H); LCMS (AA): (M-OH) 159.0
- [0867] **단계 4: 2-(2-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)에틸)-5-클로로-3-푸르알데하이드**
- [0868] DCM (167 mL) 중 2-[5-클로로-3-(하이드록시메틸)-2-퓨릴]에탄올 (0.796 g, 4.51 mmol)의 용액에 MnO₂ (3.92 g, 45.1 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. MnO₂ (3.92 g, 45.1 mmol)을 부가하고 혼합물을 rt에서 2.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 EtOAc로 세정했다. 여과물을 500 mL 둥근바닥 플라스크로 이동시키고, 용매의 용적을 ~100 mL가 남아 있을 때까지 감소시켜서 5-클로로-2-(2-하이드록시에틸)-3-푸르알데하이드의 용액을 제공했다. LCMS (AA): (M+H) 175.0/177.0
- [0869] 5-클로로-2-(2-하이드록시에틸)-3-푸르알데하이드의 용액에 1H-이미다졸 (0.614 g, 9.01 mmol), 그 다음 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (1.02 g, 6.76 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 교반하고 아르곤 하에서 몇 분 동안 교반하고, 그 다음 냉장고에서 17 시간 동안 보관했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (2X)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물 및 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 원유를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 10% EtOAc)로 정제하여 513 mg (39%)의 2-(2-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)에틸)-5-클로로-3-푸르알데하이드를 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.85 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.83 (s, 9H), -0.03 (s, 6H); LCMS (AA): (M+H) 289.1/291.1

[0870] 실시예 19: 5-클로로-2-{2-[(4-메톡시벤질)설펜닐]에틸}벤즈알데하이드 Int-32



[0871]

[0872] 단계 1: 2-브로모-1-(2-브로모에틸)-4-클로로벤젠

[0873] 2-(2-브로모-4-클로로페닐)에탄올 (1.97 g, 8.36 mmol) 및 탄소 테트라브로마이드 (3.61 g, 10.9 mmol)을 DCM (30.0 mL, 468 mmol)에 용해시키고, 그 다음 트리페닐포스핀 (3.29 g, 12.5 mmol)을 rt에서 부가했다. 반응을 rt에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물에 100 mL 헥산을 교반하면서 부가하고, 이 시점에서 침전물이 형성되었고, 이것을 여과로 제거했다. 여과물을 농축하고 플래시 칼럼 (80g 칼럼, 용출물로서 100% 헥산)로 정제하여 1.92g (77%)의 표제 화합물을 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.55 - 7.41 (s, 1H), 7.23 - 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H).

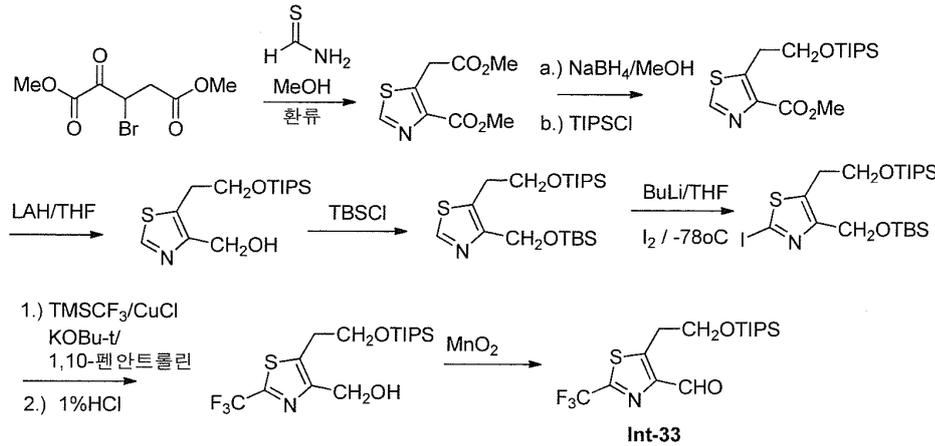
[0874] 단계 2: 2-브로모-4-클로로-1-{2-[(4-메톡시벤질)설펜닐]에틸}벤젠4-({[2-(2-브로모-4-클로로페닐)에틸]설펜닐}메틸)페닐 메틸 에테르

[0875] 디메틸 설펜사이드 (6.00 mL, 84.5 mmol) 중 2-브로모-1-(2-브로모에틸)-4-클로로벤젠 (2.47 g, 8.28 mmol) 및 p-메톡시-α-톨루엔티올 (1.3262 mL, 9.5190 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (2.2880 g, 16.555 mmol)을 부가하고 반응을 rt에서 72 시간 동안 교반했다. 반응을 40ml 물을 부어서 쉐킷하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 2 x 15ml DCM로 추출했다. 조합된 유기 층들을 농축하고 플래시 칼럼 (80g, 용출물은 헥산 중 0-15% EtOAc임, 15 분 동안)로 정제하여 1.95g (64%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.48 (s, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.93 - 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.65 - 2.51 (t, J = 7.3 Hz, 2H).

[0876] 단계 3: 5-클로로-2-{2-[(4-메톡시벤질)설펜닐]에틸}벤즈알데하이드

[0877] THF (40.0 mL, 493 mmol) 중 2-브로모-4-클로로-1-{2-[(4-메톡시벤질)설펜닐]에틸}벤젠4-({[2-(2-브로모-4-클로로페닐)에틸]설펜닐}메틸)페닐 메틸 에테르 (1.102 g, 2.964 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각했다. 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (2.016 mL, 5.040 mmol)을 부가하고 혼합물을 -78 °C에서 10 분 동안 교반했다. DMF (1.148 mL, 14.82 mmol)을 그 다음 부가하고 혼합물을 -78 °C에서 5 분 동안 교반했다. 혼합물 rt로 10 분에 걸쳐 따뜻하게 하고 그 다음 용액을 30 ml 염수에 부었다. 층들을 분리하고, 수성 층을 3 x 40ml EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 농축하고 잔류물을 크로마토그래피 수행된 (용출물로서 헥산/EtOAc=3/1)로 정제하여 0.4572g (48%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.17 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 6.86 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.84 - 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.3 Hz, 2H).

[0878] 실시예 20: 2-(트리플루오로메틸)-5-{2-[(트리이소프로필실릴)옥시]에틸}-1,3-티아졸-4-카르보알데하이드 Int-33



[0879]

[0880] 단계 1: 메틸 5-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트

[0881] 메탄올 (100 mL, 2000 mmol) 중 디메틸 3-브로모-2-옥소스판디오에이트 (7.52 g, 29.7 mmol)의 용액에 메탄티오아미드 (2.72 g, 44.6 mmol)을 추가했다. 반응을 환류에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 그 다음 25 ml THF를 잔류물에 추가했다. 40 ml 헥산을, 교반하면서 용액에 추가하고, 이 시점에서 혼합물을 여과하고 여과물을 농축하고 플래시 칼럼 (80g, 용출물을 헥산 중 30-90% EtOAc 20분 동안)로 정제하여 4.18g (65%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.73 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

[0882] 단계 2: 메틸 5-{2-[(트리이소프로필실릴)옥시]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실레이트

[0883] DCM (60.0 mL, 936 mmol) 중 메틸 5-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (1.45 g, 7.75 mmol) 및 2,6-루티딘 (1.347 mL, 11.63 mmol)의 0 °C에서 용액에 트리이소프로필실릴 트리플레이트 (2.293 mL, 8.531 mmol)을 추가하고 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl (50mL)의 부가로 철회하고, 그 다음 수득한 혼합물을 DCM (70 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출물을 헥산 중 0-50% EtOAc)로 정제하여 1.553g (51%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.66 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (t, 2H), 3.57 - 3.52 (t, 2H).

[0884] 단계 3: (5-{2-[(트리이소프로필실릴)옥시]에틸}-1,3-티아졸-4-일)메탄올

[0885] THF (60.0 mL, 7.40E2 mmol) 중 메틸 5-{2-[(트리이소프로필실릴)옥시]에틸}-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (1.70 g, 4.95 mmol)의 용액에 추가된 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트 (0.2817 g, 7.422 mmol)을 0 °C에서 서서히 추가했다. 반응을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고, 그 다음 rt로 따뜻하게 하고 교반하면서 2시간 동안 교반했다. 용액을, 교반하면서 80 ml 물 및 5 ml 아세트산의 혼합물에 서서히 부었다. 층들을 분리하고, 수성 층을 3 x 70 ml EtOAc로 추출했다. 유기 층을 농축하고 플래시 칼럼 (40g, 용출물을 헥산 중 0-90% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (0.8090g, 52%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.62 (s, 1H), 3.95 (m, J = 10.1, 4.2 Hz, 5H), 3.51 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.08 - 0.94 (m, 21H).

[0886] 단계 4: 4-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-5-{2-[(트리이소프로필실릴)옥시]에틸}-1,3-티아졸

[0887] 둥근바닥 플라스크에 (5-{2-[(트리이소프로필실릴)옥시]에틸}-1,3-티아졸-4-일)메탄올 (0.8090 g, 2.564 mmol), 1H-이미다졸 (0.5236 g, 7.691 mmol), 60 ml DCM, 및 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (0.6183 g, 4.102 mmol)을 추가했다. 수득한 반응 혼합물을 rt에서 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 그리고 잔류물을 EtOAc에서 현탁시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 크로마토그래피 수행된 (40g 칼럼, 0-헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 0.8043g (73%)의 표제 화합물을 오일로 서 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.48 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.80 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 21H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[0888] 단계 5: 4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-2-아이오도-5-{2-[(트리이소프로필실릴]옥시)에틸}-1,3-티아졸

[0889] THF (20.0 mL, 246 mmol) 중 4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-5-{2-[(트리이소프로필실릴]옥시)에틸}-1,3-티아졸 (0.4320 g, 1.005 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각했다. 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (1.206 mL, 3.015 mmol)을 부가하고, 그 다음 2 ml THF 중 요오드 (0.3316 g, 1.307 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 30 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 1ml THF 중 아세트산 (0.1811 g, 3.015 mmol)의 용액을 반응물에 부가하고, 그리고 그 다음 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 플래시 칼럼 (24g 칼럼, 용출물을 헥산 중 0-10% EtOAc)로 정제하여 0.4210g (75%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.70 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.00 - 0.95 (m, 21H), 0.81 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

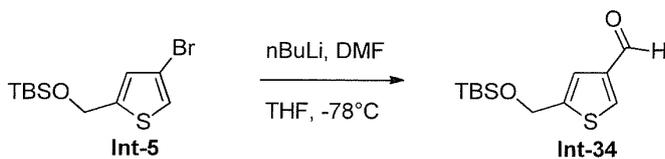
[0890] 단계 6: [2-(트리플루오로메틸)-5-{2-[(트리이소프로필실릴]옥시)에틸}-1,3-티아졸-4-일]메탄올

[0891] 칼륨 tert-부톡시드 (0.4258 g, 3.794 mmol), o-펜안트롤린 (0.6837 g, 3.794 mmol) 및 제일구리 모노클로라이드 (0.3756 g, 3.794 mmol)을 100ml 플라스크에 부가하고, 이것을 히팅 건으로 건조했다. 플라스크를 고무 마개로 밀봉하고 진공으로 퍼지하고 그 다음 아르곤으로 역충전했다. DMF (8.00 mL, 103 mmol)을 플라스크에 부가하고 혼합물을 rt에서 30 분 동안 교반하고, 이 시점에서 (트리플루오로메틸)트리메틸실란 (0.5929 mL, 3.794 mmol)을 부가하고 반응을 30 분 동안 rt에서 교반했다. 다음으로, 2 ml DMF 중 4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-2-아이오도-5-{2-[(트리이소프로필실릴]옥시)에틸}-1,3-티아졸 (0.4217 g, 0.7588 mmol)의 용액을 혼합물에 부가하고, 그리고 반응을 교반된 50 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 100ml 물에 부었고, 층들을 분리하고, 수성 층을 3 x 50ml DCM로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축했다. 수득한 잔류물을 30 ml 1% HCl 메탄올 용액에서 용해시키고, 반응을 rt에서 30 분 동안 교반했다. 용액을 그 다음 60 ml 포화된 NaCl에 부었고, 층들을 분리하고, 수성 층을 3 x 40 ml DCM로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 수득한 잔류물을 플래시 칼럼 (24g 칼럼, 용출물을 헥산 중 0-20% EtOAc)로 정제하여 0.1732g (60%)의 표제 화합물을 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.67 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.04 - 0.84 (m, 21H). LCMS (AA) M+1 384.

[0892] 단계 7: 2-(트리플루오로메틸)-5-{2-[(트리이소프로필실릴]옥시)에틸}-1,3-티아졸-4-카브알데하이드

[0893] DCM (40.0 mL, 624 mmol) 중 [2-(트리플루오로메틸)-5-{2-[(트리이소프로필실릴]옥시)에틸}-1,3-티아졸-4-일]메탄올 (0.2297 g, 0.5989 mmol)의 용액에 MnO₂ (0.6248 g, 7.187 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응은 완료되지 않았고, 이로써 MnO₂ (0.2083 g, 2.396 mmol)을 부가하고 반응을 추가 8시간 동안 rt에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 그리고 여과물을 진공에서 농축하여 표제 화합물 (137 mg)을 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.11 (s, 1H), 3.89 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.06 - 0.93 (m, 21H).

[0894] 실시예 21: 5-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)티오펜-3-카브알데하이드 Int-34

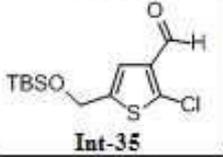
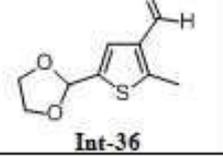


[0895]

[0896] 히트-건 건조된 250mL 둥근바닥 플라스크에 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi(8.590 mL, 21.48 mmol) 및 THF (30.0 mL, 3.70E2 mmol)을 충전하고 -78 °C로 냉각했다. Int-5 (6.00 g, 19.5 mmol)을 다음으로 부가하고 (순수, 용액을 5 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 혼합물에 그 다음 DMF (2.268 mL, 29.28 mmol)을 빠르게 적가하고 반응을 10 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 반응을 물 (80 mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (80 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 헥산 중 용액으로서 칼럼 상에 로딩했다. 크로마토그래피 (220 g 칼럼, 용출물로서 0-10% EtOAc:헥산)를 수행하여 1개의 소수 피크 및 그 다음 주요 표제 생성물 피크를 얻었다. 수율 = 1.95 g. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.72 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

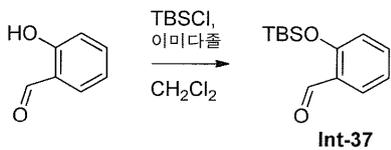
[0897] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 상응하는 개시 물질로 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했

다:

엔트리	개시물질	생성물 (Int #)	NMR 데이터
1	Int-6	 Int-35	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.86 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.67 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).
2	Int-1	 Int-36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.95 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 2.76 (s, 3H).

[0898]

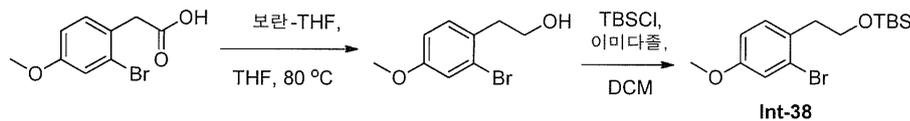
[0899] 실시예 22: 2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]벤즈알데하이드 Int-37



[0900]

[0901] DCM (30 mL, 400 mmol) 중 2-하이드록시벤즈알데하이드 (2.62 mL, 24.6 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (5.02 g, 73.7 mmol) 및 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (5.55 g, 36.8 mmol)을 부가했다. 탁한 슬러리를 그 다음 하룻밤 rt에서 교반했다. 물 (20 mL)로 켄칭하고 추가의 DCM (40 mL)로 희석했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 2 x DCM (40 mL 각)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 건조-로딩을 위해 셀라이트 (50 mL)에 흡착시켰다. 크로마토그래피 (80 g 칼럼, 0-5% EtOAc:헥산)를 수행하여 하나의 다수 피크를 얻었다. 수율 = 5.2 g. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.41 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.22 (s, 6H).

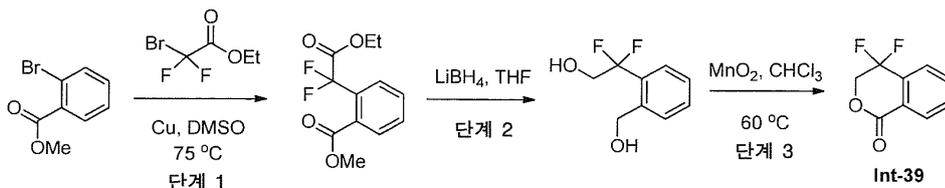
[0902] 실시예 23: [2-(2-브로모-4-메톡시페닐)에톡시](tert-부틸)디메틸실란 Int-38



[0903]

[0904] 이러한 순서를, 2-브로모-4-메톡시페닐아세트산을 개시 물질로서 사용하여 실시예 11의 단계 1에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 5H), 2.92 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

[0905] 실시예 24: 4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-온 Int-39



[0906]

[0907] 단계 1: 메틸 2-(2-(2-에톡시-1,1-디플루오로-2-옥소에틸)벤조에이트

[0908] 디메틸 설폭사이드 (33.4 mL, 4.70E2 mmol) 중 메틸 2-아이오도벤조에이트 (1.12 mL, 7.63 mmol)의 용액에 에틸 브로모디플루오로아세테이트 (1.475 mL, 11.45 mmol)을 부가하고, 그 다음 활성화된 구리 (1.455 g, 22.90 mmol)을 rt에서 부가했다. 반응 용기를 아르곤으로 퍼지하고 퍼지한 후, 반응을 75 °C에서 14시간 동안 가열했

다. 실온으로 냉각한 후, 반응을 1N KH₂PO₄ 용액 (200 mL)의 부가로 쉐킷하고 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 분별 깔때기로 이동시키고 EtOAc(600 mL)로 희석했다. 하부의, 수성 층은 청색 현탁된 고체를 함유하고, 상부의, 유기 층은 황색 현탁된 고체를 함유했다. 층들을 분리하고 EtOAc 층 (황색 고체 함유)을 여과했다. 여과물을 2 x 물 및 1 x 염수로 세정하고, 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 완벽한 용해를 위해 소량의 DCM과 함께 헥산 중 용액으로서 칼럼 상에 로딩했다. 크로마토그래피를 수행된 (80 g 칼럼, 0-25% EtOAc:헥산, 35 분에 걸쳐)로 정제하여 2개의 매우 작은 부산물 피크 및 그 다음 주요 표제 화합물 피크를 얻었다. 수율 = 1.75 g. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

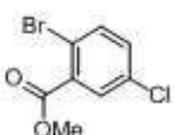
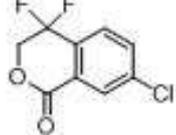
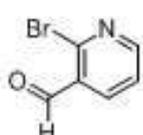
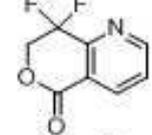
[0909] 단계 2: 2,2-디플루오로-2-[2-(하이드록시메틸)페닐]에탄올.

[0910] THF (79.2 mL, 977 mmol) 중 메틸 2-(2-에톡시-1,1-디플루오로-2-옥소에틸)벤조에이트 (1.75 g, 6.78 mmol)의 용액에 THF(10.2 mL, 20.3 mmol) 중 2.00 M의 리튬 보로하이드라이드를 부가하고 혼합물을 냉장고 (~4 °C)에서 하룻밤 교반했다. 반응을 주의하여 포화된 NaHCO₃ (30 mL)의 부가로 쉐킷했다. 반응 혼합물을 그 다음 EtOAc (80 mL)로 희석했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 2 x EtOAc (40 mL 각)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 DCM 중 용액으로서 칼럼 상에 로딩했다. 크로마토그래피(40 g 칼럼, 0-50% EtOAc:헥산, 25분에 걸쳐)를 수행하여 하나의 주요 화합물을 얻었다. 수율 = 909 mg. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.10 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.07 (s, 1H). LC/MS (FA): M+Na = 211.

[0911] 단계 3: 4,4-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-온

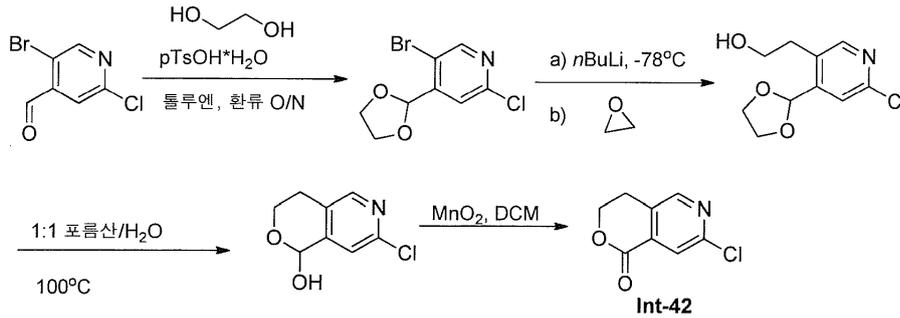
[0912] 클로로포름 (60.13 mL, 751.6 mmol) 중 2,2-디플루오로-2-[2-(하이드록시메틸)페닐]에탄올 (0.905 g, 4.81 mmol)의 용액에 MnO₂ (5.284 g, 60.78 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 18시간 동안 50 °C에서 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 고형물을 EtOAc로 몇 번 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다. 수율 = 642 mg. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.73 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 10.7 Hz, 2H). LC/MS (FA): M+H = 185.

[0913] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

엔트리	개시물질	정정물 (Int #)	NMR 데이터
1		 Int-40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 - 8.05 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 11.6 Hz, 2H)
2		 Int-41	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.03 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.51 (dq, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 4.80 (t, J = 11.0 Hz, 2H)

[0914]

[0915] 실시예 25: 7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-온 Int-42



[0916]

[0917] 단계 1: 5-브로모-2-클로로-4-(1,3-디옥솔란-2-일)피리딘

[0918] 톨루엔 (36.0 mL) 중 5-브로모-2-클로로피리딘-4-카복스알데하이드 (5.235 g, 23.75 mmol) 및 1,2-에탄디올 (6.62 mL, 119 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산 1수화물 (0.226 g, 1.19 mmol)을 추가했다. 반응 플라스크에는 Dean-Stark 트랩 (이것에는 환류 콘텐서가 장착된다)이 장착되고, 반응 혼합물을 환류에서 아르곤 하에서 17 시간 동안 교반했다. 반응을 rt로 냉각하고, EtOAc로 희석하고, 분별 깔때기로 이동시켰다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ (2x) 및 염수로 세정하고, 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 어두운 갈색 오일을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 15% EtOAc)로 정제하여 6.00 g (96%)의 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 4H); LCMS: (AA) M+1 264.0/266.0

[0919] 단계 2: 2-[6-클로로-4-(1,3-디옥솔란-2-일)피리딘-3-일]에탄올

[0920] 5-브로모-2-클로로-4-(1,3-디옥솔란-2-일)피리딘 (5.60 g, 21.2 mmol)을 THF (35.29 mL)에서 아르곤 하에서 용해시키고, 수득한 황색 용액을 -78 °C로 냉각했다. 혼합물에 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (11.85 mL, 29.64 mmol)을 적가하고, 내부 온도를 -70 °C 미만으로 유지했다. 수득한 갈색 혼합물을 1 시간 동안 -78 °C에서 교반하고, 이 시점에서 THF 중 2.50 M의 에틸렌 옥사이드 (12.70 mL, 31.76 mmol)을 주사기로 적가했다. 반응을 5 분 동안 교반하고, 그 다음 붕소 트리플루오라이드 에테레이트 (4.829 mL, 38.11 mmol)을 적가하고, 온도를 -70 °C 미만으로 유지했다. 반응을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (26 mL) 및 염수 (26 mL)의 부가로 퀵칭하고, 반응을 최대 rt로 따뜻하게 했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2X)로 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 황색 오일을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 0.973 g (20%)의 표제 화합물을 오렌지 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.75 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 4H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS: (AA) M+1 230.0/232.0

[0921] 단계 3: 7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-올

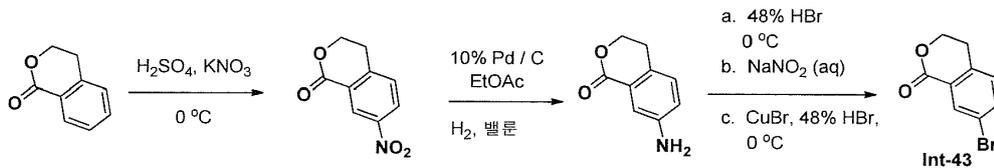
[0922] 포름산 (14.53 mL, 385.1 mmol) 및 물 (14.49 mL, 804.1 mmol) 중 2-[6-클로로-4-(1,3-디옥솔란-2-일)피리딘-3-일]에탄올 (972.0 mg, 4.232 mmol)의 용액을 100 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 rt로 냉각하고, EtOAc로 희석하고, 분별 깔때기로 이동시키고 포화된 NaHCO₃ (2x) 및 염수로 세정했다. 유기 층을 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축하여 719 mg (82%) 조 표제 화합물을 베이지색 고형물로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 정제없이 사용했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.09 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 2H); LCMS: (AA) M+1 186.1/188.1

[0923] 단계 4: 7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-온

[0924] DCM (141.3 mL) 중 7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-올 (708.0 mg, 3.814 mmol)의 용액에 MnO₂ (3.32 g, 38.1 mmol)을 부가하고, 혼합물을 rt에서 23 h 동안 교반했다. 반응을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc로 세정했다. 여과물을 진공에서 농축하여 572 mg (82%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 - 8.58 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.59 (t, J = 6.0 Hz,

2H), 3.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H); LCMS: (AA) M+1 184.0/186.0

[0925] 실시예 26: 7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-온 Int-43



[0926]

[0927] 단계 1: 7-니트로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-온

[0928] 3-목 1L 둥근바닥 플라스크에 물 중 18.4 M 황산 (55.6 mL, 1020 mmol)를 충전하고 0 °C로 냉각했다. 이소크로만-1-온 (20.00 g, 135.0 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하고, 내부 온도를 +5 °C 미만으로 유지했다. 물 중 18.4 M 황산(77.8 mL, 1430 mmol) 중 질산칼륨 (13.8 g, 136 mmol)의 용액을 100분에 걸쳐 적가하고, 내부 온도를 0 °C 이하로 유지했다. 혼합물을 rt로 따뜻하게 하고 얼음 및 물에 부어서 백색 침전물을 얻었다. 이러한 불균질 혼합물을 rt에서 교반하고, 그 다음 백색 고형 생성물을 진공 여과로 분리했다. 필터 케이크를 주말에 걸쳐 진공을 적용하여 건조되도록 하고, 그 다음 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다, 18g (70%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.28 - 8.19 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 2H), 3.08 - 2.96 (m, 2H).

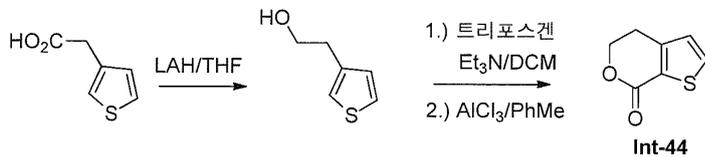
[0929] 단계 2: 7-아미노-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-온

[0930] 1L 둥근바닥 플라스크에 7-니트로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-온 (12.24 g, 63.37 mmol) 및 EtOAc (250 mL)을 충전했다. 이 용액에 10% 탄소상 팔라듐 (1.00 g)을 부가하고, 반응 혼합물을 수소의 밸런 압력 하에서 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공에서 농축하여 백색 고형물을 얻었고, 이것은 하기 단계에서 있는 그대로 사용했다.

[0931] 단계 3: 7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-온

[0932] 1L 둥근바닥 플라스크에 7-아미노-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-온 (13.40 g, 82.12 mmol) 및 물 중 8.90 M의 브롬화수소산 (134 mL, 1190 mmol)을 충전하고, 수득한 혼합물을 빙욕에서 냉각했다. 이러한 백색 서스펜션에 ~2mL 물 중 아질산나트륨 (5.66 g, 82.1 mmol)의 빙랭된 용액을 적가하고, 내부 온도를 +5 °C 미만으로 유지했다. 개별 플라스크에서, 구리(I) 브로마이드 (11.8 g, 82.1 mmol) 및 물 중 8.90 M 브롬화수소산(26.8 mL, 238 mmol)을 조합하고 빙욕에서 냉각하고, 이 시점에서 이러한 용액을 제1 용액에 빠르게 부가했다. 반응 혼합물을 rt로 따뜻하게 하고, 그 다음 ~1L 물을 부가했다. 수득한 황갈색 침전물을 진공 여과로 분리하고 진공하에서 건조하여 하룻밤 교반했다. 고형물을 그 다음 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 얻은 갈색 고형물, 12.91g (69%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.29 - 8.17 (m, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 2H).

[0933] 실시예 27: 4,5-디하이드로-7H-티에노[2,3-c]피란-7-온 Int-44



[0934]

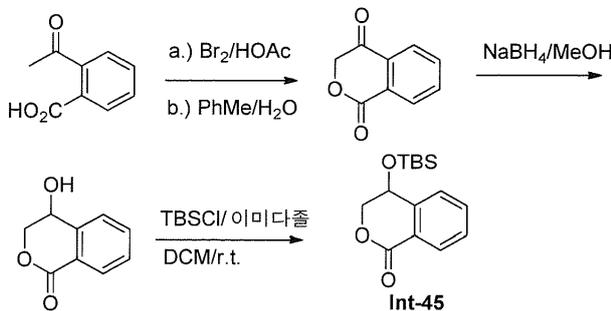
[0935] 단계 1: 2-(3-티에닐)에탄올

[0936] THF (120 mL, 1500 mmol) 중 티오펜-3-아세트산 (4.982 g, 35.04 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각하고, 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트 (1.596 g, 42.05 mmol)을 15분에 걸쳐 서서히 부가했다. 반응을 rt로 따뜻하게 하고 2 시간 동안 교반했다. 반응물의 물 (5 mL) 및 EtOAc (10ml) 부가를 통해 켄칭했다. 혼합물을 여과하고, 그리고 필터 케이크를 30ml EtOAc 로 세정했다. 여과물을 진공에서 농축하여 표제 화합물 (3.59 g)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.31 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.71 (s, 1H).

[0937] 단계 2: 4,5-디하이드로-7H-티에노[2,3-c]피란-7-온

[0938] DCM (60.0 mL, 936 mmol) 중 2-(3-티에닐)에탄올 (2.18 g, 17.0 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 트리포스겐 (3.2801 g, 11.054 mmol)을 부가하고 반응을 15 분 동안 0 °C에서 교반했다. N,N-디이소프로필에틸아민 (4.4431 mL, 25.508 mmol)을 용액에 15분에 걸쳐 적가하고, 수득한 혼합물을 rt로 따뜻하게 하고 1 시간 동안 교반했다. 용액을 80 ml 1N HCl 용액에 부었고, 층들을 분리하고, 수성 층을 2 x 60ml DCM로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하여 조 중간체 클로로포르메이트 (3.18g)을 얻었고, 이것을 톨루엔 (50.0 mL, 469 mmol)에 용해시키고 0 °C로 냉각했다. 알루미늄 트리클로라이드 (3.4013 g, 25.508 mmol)을 이 용액에 0 °C에서 부가하고 수득한 혼합물을 rt로 따뜻하게 하고 1 시간 동안 교반했다. 반응을 150 ml 물 중 나트륨 칼륨 타르테이트 테트라수화물 (28.796 g, 102.03 mmol)의 용액의 부가를 통해 켄칭했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 3 x 60 ml EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 플래시 칼럼 (80g 칼럼, 용출물을 0-70% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다 (1.124g, 43%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.50 (m, 2H), 3.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H).

[0939] 실시예 28: 4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-온 Int-45



[0940]

[0941] 단계 1: 1H-이소크로멘-1,4(3H)-디온

[0942] 아세트산 (50.0 mL, 879 mmol) 중 2-아세틸벤조산 (8.458 g, 51.52 mmol)의 용액에 아세트산 중 30 mL의 33% HBr를 부가했다. 브롬 (8.646 g, 54.10 mmol)을 다음으로 용액에 부가하고, 반응을, 30 분 동안 교반하면서 40 °C로 가열했다. 반응 혼합물을 300 ml 물에 부었고, 층들을 분리하고, 수성 층을 3 x 100ml DCM로 추출했다. 조합된 유기 층들 및 진공에서 농축하여 조 중간체를 얻었고, 이것을 25 ml 아세트산, 130ml 톨루엔 및 30 ml 물에서 용해시켰다. 수득한 혼합물을 환류에서 하룻밤 교반했다. 반응을 rt로 냉각하고, 층들을 분리했다. 유기 층을 진공에서 농축하고 플래시 칼럼 (120g 칼럼, 헥산 중 용출물 0-55% EtOAc)로 정제하여 5.24g (63%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.36 - 8.28 (m, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 2H), 5.16 (s, 2H).

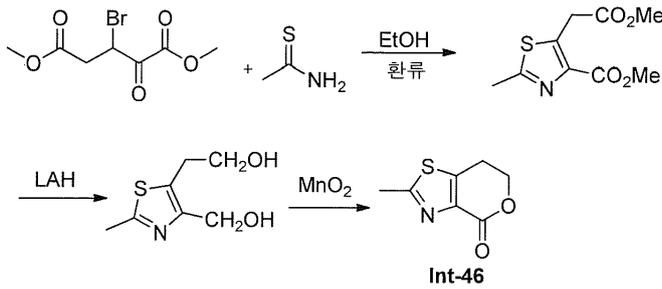
[0943] 단계 2: 4-하이드록시-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-온

[0944] 메탄올 (60.0 mL, 1480 mmol) 중 1H-이소크로멘-1,4(3H)-디온 (3.05 g, 18.8 mmol)의 용액을, 0 °C로 냉각하고, 나트륨 테트라하이드로보레이트 (1.067 g, 28.22 mmol)을 부가했다. 반응을 rt로 따뜻하게 하고 60분 동안 교반했다. 혼합물을 200 ml 물에 부었고, 층들을 분리하고, 수성 층을 3 x 60 ml DCM로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축하여 2.69g (87%) 표제 화합물을 얻었다. LCMS (AA) M+1 165

[0945] 단계 3: 4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-온

[0946] 둥근바닥 플라스크에 4-하이드록시-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-온 (0.3052 g, 1.859 mmol), 1H-이미다졸 (0.5063 g, 7.437 mmol), 60 ml DCM, 및 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (0.8406 g, 5.578 mmol)을 부가했다. 수득한 반응 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 그리고 잔류물을 EtOAc에서 현탁시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 크로마토그래피 (용출물로서 100% 헥산)를 수행하여 표제 화합물 (0.5812g, 90%)을 오일로서 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.97 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 4.91 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.07 (d, J = 8.8 Hz, 6H).

[0947] 실시예 29: 2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[3,4-d][1,3]티아졸-4-온 Int-46



[0948]

[0949] 단계 1: 메틸 5-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트

[0950] 메탄올 (250.0 mL, 6172 mmol) 중 메틸 3-브로모-2-옥소펜탄디오에이트 (23 g, 73 mmol)의 용액에 에탄티오아미드 (10.65 g, 141.8 mmol)을 추가했다. 혼합물을 환류에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 rt로 냉각했다. 휘발성물질을 진공에서 제거하고 잔류물을, 교반하면서 25ml THF 및 40 ml 헥산에서 현탁시켰다. 고형물 (에탄티오아미드)을 여과하고 여과물을 농축하고 플래시 칼럼 (120g 칼럼, 용출물을 0-헥산 중 70% EtOAc)로 정제하여 10.01g (60%)의 표제 화합물을 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.27 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H).

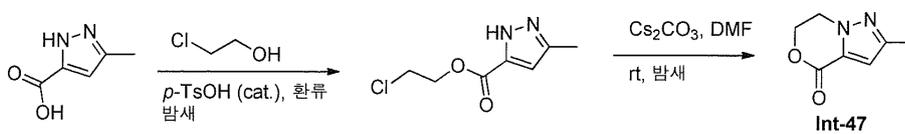
[0951] 단계 2: 2-[4-(하이드록시메틸)-2-메틸-1,3-티아졸-5-일]에탄올

[0952] THF (50.0 mL, 616 mmol) 중 에틸 5-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (1.79 g, 7.81 mmol)의 용액에 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트 (0.5927 g, 15.62 mmol)을 추가하고 혼합물을 20 분 동안 교반했다. 반응을 2 ml 물의 부가로 퀸칭하고, 고형물을 여과하고 필터 케이크를 30 ml 메탄올 로 세정했다. 여과물을 농축하고 플래시 칼럼 (40g 칼럼, 용출물 EtOAc 중 0-20% 메탄올)로 정제하여 0.7121g (53%)의 표제 화합물을 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.61 (s, 2H), 3.79 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H).

[0953] 단계 3: 2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라노[3,4-d][1,3]티아졸-4-온

[0954] DCM (10.0 mL, 156 mmol) 중 2-[4-(하이드록시메틸)-2-메틸-1,3-티아졸-5-일]에탄올 (0.09262 g, 0.5346 mmol)의 용액에 부MnO₂ (1.859 g, 21.39 mmol)을 추가하고 반응을 rt에서 하룻밤 교반했다. 고형물을 여과하고, 그리고 여과물을 진공에서 농축하고 플래시 칼럼 (24g 칼럼, 용출물은 헥산 중 0-60% EtOAc)로 정제하여 0.0244g (27%)의 표제 화합물을 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.54 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H).

[0955] 실시예 30: 2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진- 4-온 Int-47



[0956]

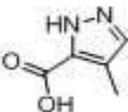
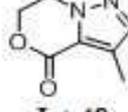
[0957] 단계 1: 2-클로로에틸 3-메틸-5-피라졸카복실레이트

[0958] 2-클로로에탄올 (7.97 mL) 중 3-메틸-5-피라졸카복실산 (1.00 g, 7.93 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산 1수화물 (603 mg, 3.17 mmol)을 추가하고 반응 혼합물을 하룻밤 교반하면서 115 °C로 가열했다. 혼합물을 rt로 냉각하고 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 EtOAc 및 포화된 수성 NaHCO₃로 희석했다. 층들을 분리하고 수성 상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 80% EtOAc)로 정제하여 728 mg (49%)의 표제 생성물을 무색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.56 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.56 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); LCMS (FA): m/z = 189.0 (M+H).

[0959] 단계 2: 2-메틸-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진- 4-온

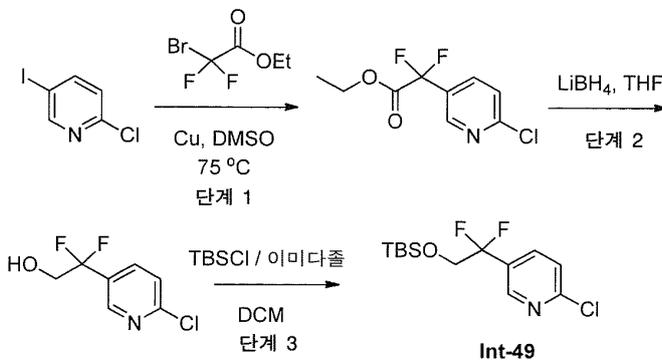
[0960] DMF (2.34 mL) 중 2-클로로에틸 5-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (690 mg, 3.66 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (1.79 g, 5.49 mmol)을 부가하고 반응을 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 수득한 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (핵산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 299 mg (54%)의 표제 생성물을 무색 고형물로서 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.77 (s, 1H), 4.71 - 4.66 (m, 2H), 4.42 - 4.36 (m, 2H), 2.34 (s, 3H); LCMS (FA): m/z = 153.1(M+H).

[0961] 아래의 표에서 열거된 화합물을 상응하는 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

개시물질	생성물 (Int #)	NMR 데이터
	 Int-48	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.40 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 2.30 (s, 3H).

[0962]

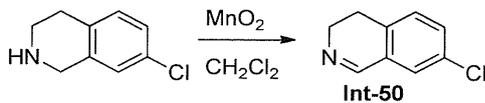
[0963] 실시예 : 5-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-1,1-디플루오로에틸)-2-클로로피리딘 Int-49



[0964]

[0965] 단계 1 및 2를, 실시예 24, 단계 1 및 2에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. 단계 3을, 실시예 4, 단계 2에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

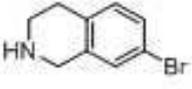
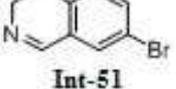
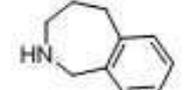
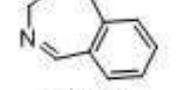
[0966] 실시예 32: 7-클로로-3,4-디하이드로이소퀴놀린 Int-50



[0967]

[0968] DCM (70.0 mL, 1090 mmol) 중 7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린 (1.15 g, 6.86 mmol)의 용액에 MnO₂ (5.96 g, 68.6 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 16 시간 동안 교반했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 고형물을 DCM로 몇 번 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (40g, DCM 중 50% EtOAc로 용출함, 50mL/min 유동)로 정제하여 915 mg의 표제 화합물을 무색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 2H).

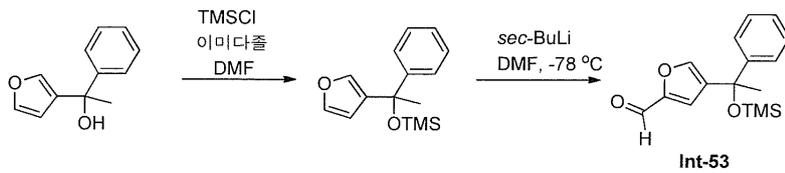
[0969] 아래의 표에서 열거된 화합물을 상응하는 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

개시물질	생성물 (Int #)	NMR 데이터
	 Int-51	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.30 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 2H).
	 Int-52	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.52 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 3.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 2H).

[0970]

[0971]

실시예 33: rac-4-{1-페닐-1-[(트리메틸실릴)옥시]에틸}-2-푸르알데하이드 Int-53



[0972]

[0973]

단계 1: rac-1-(3-퓨릴)-1-페닐에톡시(트리메틸)실란.

[0974]

1-(3-퓨릴)-1-페닐에탄올 (1.53 g, 8.13 mmol)을 DMF (8.62 mL)에서 용해시키고 용액을 0 °C로 냉각했다. 이미다졸 (1.66 g, 24.4 mmol) 및 TMSCl (1.55 mL, 12.2 mmol)을 부가했다. 반응을 rt로 따뜻하게 하고 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NaHCO₃의 부가로 퀸칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물 및 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 5% EtOAc)로 정제하여 2.11 g (99%)의 표제 생성물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 0.04 (s, 9H).

[0975]

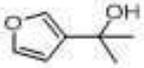
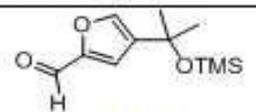
단계 2: rac-4-{1-페닐-1-[(트리메틸실릴)옥시]에틸}-2-푸르알데하이드.

[0976]

[1-(3-퓨릴)-1-페닐에톡시(트리메틸)실란 (1.32 g, 5.07 mmol)을 THF (23.3 mL)에서 용해시키고, 그 다음 -78 °C로 냉각했다. 사이클로헥산 중 1.40 M의 sec-BuLi (4.71 mL, 6.59 mmol)을 용액에 -78 °C에서 부가했다. 30 분 후, DMF (1.18 mL, 15.2 mmol)을 용액에 부가하고 수득한 혼합물을 10 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NH₄Cl의 부가로 퀸칭하고, rt로 따뜻하게 하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 10% EtOAc)로 정제하여 1.02 g (70%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.56 (s, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 0.04 (s, 9H).

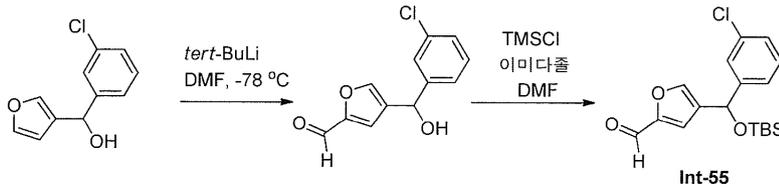
[0977]

아래의 표에서 열거된 화합물을 상응하는 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

개시물질	생성물 / Int-번호	특성화데이터
	 Int-54	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.62 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.19 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 1.56 (s, 6H), 0.10 (s, 9H). ¹ H NMR

[0978]

[0979] 실시예 34: *rac*-4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시](3-클로로페닐)메틸]-2-푸르알데하이드 Int-55



[0980]

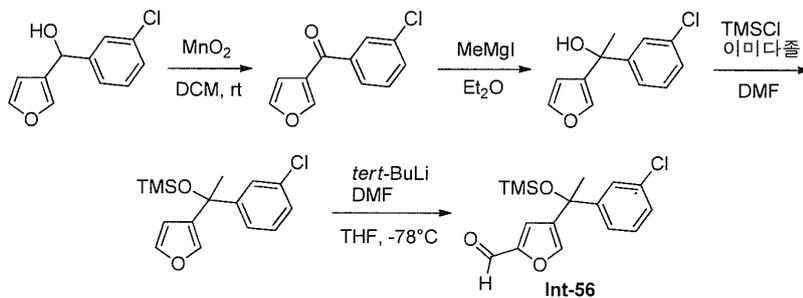
[0981] 단계 1: *rac*-4-[(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-푸르알데하이드.

[0982] Et₂O (40.0 mL) 중 *rac*-(3-클로로페닐)(3-퓨릴)메탄올 (2.00 g, 9.58 mmol)의 용액에 펜탄 중 1.70 M의 *tert*-BuLi (14.1 mL, 24.0 mmol)을 -78 °C에서 부가했다. -78 °C에서 30 분 동안 교반한 후, DMF (1.11 mL, 14.4 mmol)을 혼합물에 부가했다. 그 다음, 반응 혼합물을 0 °C로 따뜻하게 하고 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl에 rt에서 부었고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물 및 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% - 30% EtOAc)로 정제하여 862 mg (38%)의 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.58 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.57 - 2.38 (br s, 1H).

[0983] 단계 2: *rac*-4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시](3-클로로페닐)메틸]-2-푸르알데하이드.

[0984] DMF (10.0 mL) 중 *rac*-4-[(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-푸르알데하이드 (550 mg, 2.32 mmol)의 용액에 이미다졸 (396 mg, 5.81 mmol) 및 TBSCl (420 mg, 2.78 mmol)을 rt에서 부가했다. 하룻밤 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃에 부었고 EtOAc로 추출했다. 추출물을 물 및 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 10% EtOAc)로 정제하여 478 mg (59%)의 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.57 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).

[0985] 실시예 35: *rac*-4-[1-(3-클로로페닐)-1-[(트리메틸실릴)옥시]에틸]-2-푸르알데하이드 Int-56



[0986]

[0987] 단계 1: (3-클로로페닐)(3-퓨릴)메탄올.

[0988] DCM (30.0 mL) 중 *rac*-(3-클로로페닐)(3-퓨릴)메탄올 (1.81 g, 8.68 mmol)의 용액에 부가된 MnO₂ (11.3 g, 130 mmol)을 rt에서 부가했다. 하룻밤 교반 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, DCM으로 세정했다. 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 5% EtOAc)로 정제하여 1.60 g (90%)의 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.93 (dd, *J* = 1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H).

[0989] 단계 2: *rac*-1-(3-클로로페닐)-1-(3-퓨릴)에탄올.

[0990] Et₂O (30 mL) 중 (3-클로로페닐)(3-퓨릴)메탄올 (1.60 g, 7.74 mmol)의 용액에 Et₂O 중 3.0 M의 MeMgI (3.87 mL, 11.6 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 0 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl에 rt

에서 부었고 EtOAc로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% - 30% EtOAc)로 정제하여 1.48 g (86%)의 표제 화합물을 얻은 적색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.35 - 6.24 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (br s, 1H), 1.85 (s, 3H).

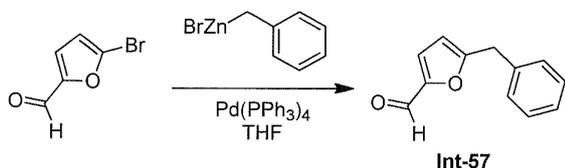
[0991] 단계 3: rac-[1-(3-클로로페닐)-1-(3-퓨릴)에톡시](트리메틸)실란.

[0992] DMF (20.0 mL) 중 rac-1-(3-클로로페닐)-1-(3-퓨릴)에탄올 (1.48 g, 6.65 mmol)의 용액에 이미다졸 (1.13 g, 16.6 mmol) 및 TMSCl (1.01 mL, 7.98 mmol)을 rt에서 부가했다. 하룻밤 교반 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃에 rt에서 부었고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 100% 헥산)로 정제하여 1.65 g (84%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 6.20 - 6.12 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 0.05 (s, 9H).

[0993] 단계 4: rac-4-{1-(3-클로로페닐)-1-[(트리메틸실릴)옥시]에틸}-2-푸르알데하이드.

[0994] Et₂O (20.0 mL) 중 rac-[1-(3-클로로페닐)-1-(3-퓨릴)에톡시](트리메틸)실란 (1.64 g, 5.56 mmol)의 용액에 펜탄 중 1.70 M의 *tert*-BuLi (4.91 mL, 8.34 mmol)을 -78 °C에서 부가했다. -78 °C에서 30 분 동안 교반한 후, DMF (0.65 mL, 8.34 mmol)을 혼합물에 부가했다. 그 다음, 반응 혼합물을 0 °C로 따뜻해지도록 하고 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl에 rt에서 부었고 EtOAc로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 5% EtOAc)로 정제하여 549 mg (31%)의 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.58 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 0.06 (s, 9H).

[0995] 실시예 36: 5-벤질-2-푸르알데하이드 Int-57



[0996]

[0997] 단계 1: 5-벤질-2-푸르알데하이드.

[0998] THF (35.7 mL) 중 5-브로모-2-푸르알데하이드 (1.00 g, 5.72 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (132 mg, 0.11 mmol)의 용액을 아르곤 가스로 탈기했다. THF 중 0.50 M의 벤질아연 브로마이드 (14.3 mL, 7.14 mmol)을 부가하고, 그리고 반응 혼합물을 그 다음 70 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 용액을 농축하여 용매를 제거하고 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 1M HCl, 포화된 NaHCO₃, 및 염수로 세정했다. 수득한 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 그 다음 진공에서 농축했다. 조 물질을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 554 mg의 표제 화합물 (52%)을 오렌지색 잔류물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.49 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 4.12 (s, 2H). LCMS (FA): *m/z*=187.2 (M+H).

[0999] 아래의 표에서 열거된 화합물을 상응하는 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

그리나드시약	생성물 / Int 번호	특성화데이터
	 Int-58	LCMS (FA): $m/z = 221.3$ (M+H).

[1000]

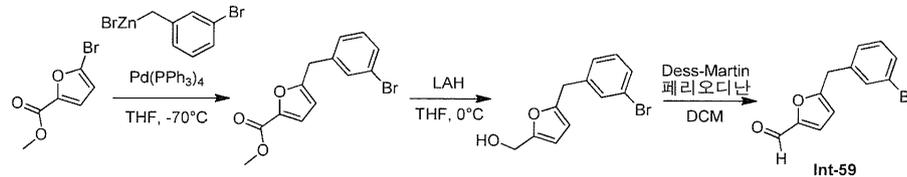
[1001]

실시예 37: 5-(3-브로모벤질)-2-푸르알데하이드 Int-59

[1002]

[1003]

[1004]



단계 1: 메틸 5-(3-브로모벤질)-2-푸로에이트.

마이크로웨이브 반응 튜브에 메틸 5-브로모푸란-2-카복실레이트 (775 mg, 3.78 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (218 mg, 0.19 mmol)을 충전했다. 플라스크를 밀봉하고 아르곤으로 5 분 동안 퍼지하고, 그 다음 THF (10.0 mL)을 반응 용기에 추가했다. THF 중 0.5 M의 3-브로모벤질아연브로마이드 (8.32 mL, 4.16 mmol)을 그 다음 용액에 추가하고 반응을 70 °C에서 1일 동안 가열했다. 반응을 포화된 NH₄Cl으로 켄칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄을 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 0.60 g (54%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

[1005]

[1006]

단계 2: [5-(3-브로모벤질)-2-퓨릴]메탄올

둥근바닥 플라스크에 THF (8.00 mL) 중 메틸 5-(3-브로모벤질)-2-푸로에이트 (733 mg, 2.48 mmol)을 추가하고 0 °C에서 냉각했다. Et₂O 중 1.0 M의 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트 (3.23 mL, 3.23 mmol)을 그 다음 서서히 추가하고 수득한 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 1mL의 물을 서서히 추가하여 반응 혼합물을 켄칭하고, 그 다음 고체 Na₂SO₄를 추가했다. 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축 건조하고 추가 정제를 수행하지 않고 610 mg의 조 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 6.22 - 6.17 (m, 1H), 5.98 - 5.91 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.94 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H).

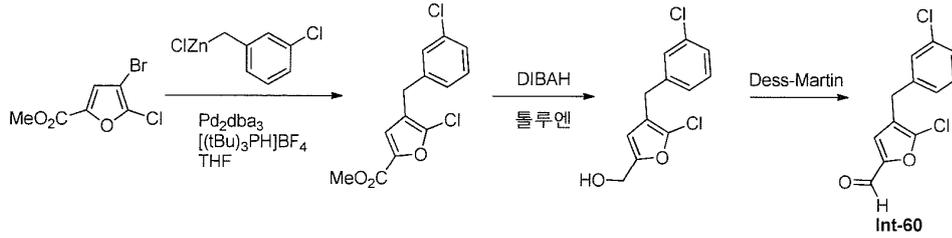
[1007]

[1008]

단계 3: 5-(3-브로모벤질)-2-푸르알데하이드

둥근바닥 플라스크에 DCM (10.0 mL)에서 용해된 조 [5-(3-브로모벤질)-2-퓨릴]메탄올 (609 mg, 2.28 mmol)를 추가했다. 데스-마틴 페리오디난 (1.16 g, 2.74 mmol)을 추가하고 수득한 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 그 다음 포화된 Na₂S₂O₃의 부가로 켄칭하고 DCM (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 167 mg (28%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.56 (s, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 6.22 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H).

[1009] 실시예 38: 5-클로로-4-(3-클로로벤질)-2-푸르알데하이드 Int-60



[1010]

[1011]

단계 1: 메틸 5-클로로-4-(3-클로로벤질)-2-푸로에이트.

[1012]

질소 가스로 탈기된 THF (20.0 mL) 중 메틸 4-브로모-5-클로로-2-푸로에이트 (1.20 g, 5.01 mmol)의 용액에 Pd₂(dba)₃ (184 mg, 0.20 mmol) 및 트리-*tert*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (116 mg, 0.40 mmol)을 rt에서 부가했다. rt에서 10 분 동안 교반한 후, THF 중 0.5 M의 3-클로로벤질아연 클로라이드 (15.0 mL, 7.52 mmol)을 혼합물에 부가했다. rt에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl에 부었고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 5% EtOAc)로 정제하여 628 mg (44%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.29 -7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.11 -7.06 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 2H).

[1013]

단계 2: [5-클로로-4-(3-클로로벤질)-2-퓨릴]메탄올.

[1014]

톨루엔 (10.0 mL) 중 메틸 5-클로로-4-(3-클로로벤질)-2-푸로에이트 (700 mg, 2.46 mmol)의 용액에 톨루엔 중 1.0 M의 DIBAL-H (6.14 mL, 6.14 mmol)을 -78 °C에서 부가했다. -78 °C에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 로셀 염에 rt에서 부었고 EtOAc를 혼합물에 부가했다. 수득한 혼합물을 격렬하게 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 층들을 분리하고, 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 528.2 mg (84%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.30 - 7.17 (m, 3H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.93 - 1.81 (br s, 1H).

[1015]

단계 3: 5-클로로-4-(3-클로로벤질)-2-푸르알데하이드.

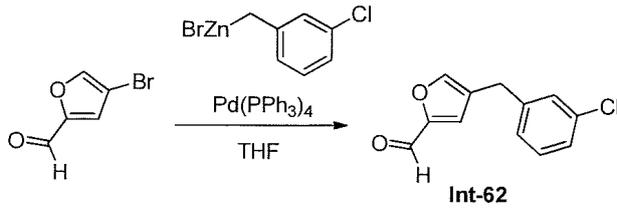
[1016]

DCM (10.0 mL) 중 [5-클로로-4-(3-클로로벤질)-2-퓨릴]메탄올 (510 mg, 1.98 mmol)의 용액에 MnO₂ (2.59 g, 29.8 mmol)을 rt에서 부가했다. rt에서 하룻밤 교반한 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 DCM으로 세정했다. 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 332 mg (66%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.51 (s, 1H), 7.32 -7.23 (m, 2H), 7.22 -7.16 (m, 1H), 7.13 -7.08 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.78 (s, 2H).

[1017]

개시물질	생성물 / Int 번호	특성화데이터
	 Int-61	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 9.46 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.03 (dt, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

[1018] 실시예 39: 4-(3-클로로벤질)-2-푸르알데하이드 Int-62

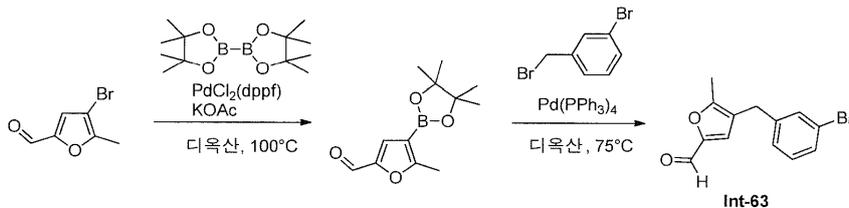


[1019]

[1020] 단계 1: 4-(3-클로로벤질)-2-푸르알데하이드.

[1021] 20 mL의 마이크로웨이브 용기에 4-브로모-2-푸르알데하이드 (500 mg, 2.86 mmol), Pd₂(dba)₃ (52.3 mg, 0.06 mmol), 및 트리-*tert*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (33.2 mg, 0.11 mmol)을 충전했다. THF (2.0 mL)을 혼합물에 추가하고 반응 용기를 아르곤으로 피지하고 그 다음 캡으로 밀봉했다. 혼합물을 5 분 동안 rt에서 교반한 후, THF 중 0.5 M의 3-클로로벤질아연 클로라이드 (7.43 mL, 3.72 mmol)을 혼합물에 추가하고 그 다음 수득한 혼합물을 50 °C로 1 시간 동안 가열했다. 반응을 rt로 냉각하고 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 물 및 염수로 세정했다. Na₂SO₄ 상에서 건조한 후, 혼합물을 유리 프리트 깔때기를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% EtOAc)로 정제하여 135 mg (20 %)의 표제 화합물을 얻었다.

[1022] 실시예 40: 4-(3-브로모벤질)-5-메틸-2-푸르알데하이드 Int-63



[1023]

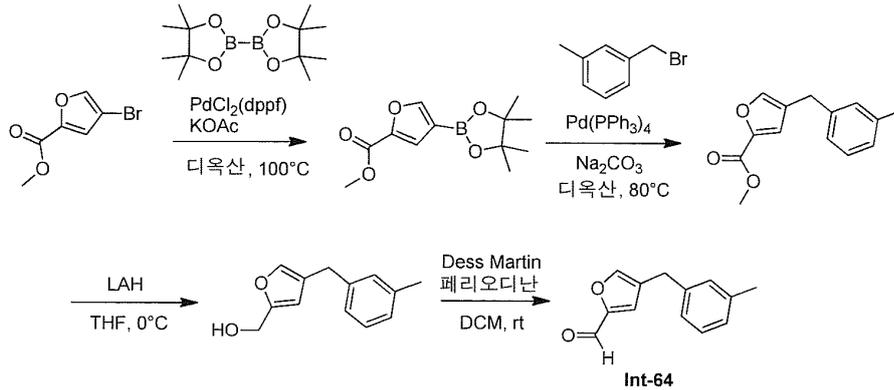
[1024] 단계 1: 5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-푸르알데하이드.

[1025] 1,4-디옥산 (15.0 mL) 중 4-브로모-5-메틸-2-푸르알데하이드 (880 mg, 4.66 mmol)의 용액에 추가된 비스(피나콜레이트)디보론 (1.54 g, 6.05 mmol), 아세트산칼륨 (1.37 g, 13.9 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 (192 mg, 0.23 mmol)을 rt에서 추가했다. 100 °C에서 하룻밤 교반한 후, 반응 혼합물을 물에 rt에서 부었고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc에서 용해시키고 그 다음 활성탄을 혼합물에 추가하고, 그리고 15 분 동안 rt에서 교반했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세정했다. 여과물을 진공에서 농축하여 1.94 g의 조 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 237.2 (M+H).

[1026] 단계 2: 4-(3-브로모벤질)-5-메틸-2-푸르알데하이드.

[1027] 1,4-디옥산 (40.0 mL) 및 물 (10.0 mL) 중 조 5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-푸르알데하이드 (1.09 g, 4.66 mmol)의 용액에 3-브로모벤질 브로마이드 (1.28 g, 5.12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (538 mg, 0.47 mmol) 및 Na₂CO₃ (1.48 g, 13.9 mmol)을 rt에서 추가했다. 75 °C에서 하룻밤 교반한 후, 반응 혼합물을 물에 rt에서 부었고 EtOAc로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 20% EtOAc)로 정제하여 291 mg (22%)의 표제 생성물을 갈색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.46 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.29 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

[1028] 실시예 41: 4-(3-메틸벤질)-2-푸르알데하이드 Int-64



[1029]

[1030] 단계 1: 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-푸로에이트.

[1031] 메틸 4-브로모푸란-2-카복실레이트 (1.00 g, 4.88 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (1.61 g, 6.3 mmol), 및 아세트산칼륨 (1.44 g, 14.6 mmol)을 마이크로웨이브 바이알로 칭량하고 1,4-디옥산 (15.0 mL)을 바이알에 부가했다. 혼합물을 아르곤으로 퍼지하고 이러한 서스펜션에 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 (201 mg, 0.24 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 오일 배스에서 가열했다. 반응을 물로 킨칭하고 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 염기성 알루미늄 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 0% - 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 253.1 (M+H).

[1032] 단계 2: 메틸 4-(3-메틸벤질)-2-푸로에이트.

[1033] 1-브로모메틸-3-메틸벤젠 (110 mg, 0.60 mmol) 및 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-푸로에이트 (600 mg, 2.38 mmol)을 마이크로웨이브 바이알로 교반바로 칭량했다. 1,4-디옥산 (5.0 mL) 및 물 (1.30 mL, 72.2 mmol)을 부가하고, 그 다음 Na₂CO₃ (189 mg, 1.78 mmol)을 부가했다. 혼합물을 아르곤으로 퍼지하고 Pd(PPh₃)₄ (68.8 mg, 0.06 mmol)을 부가했다. 수득한 반응 혼합물을 80 °C로 가열하고 하룻밤 교반했다. 반응을 물로 킨칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 130 mg (95%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 231.0 (M+H).

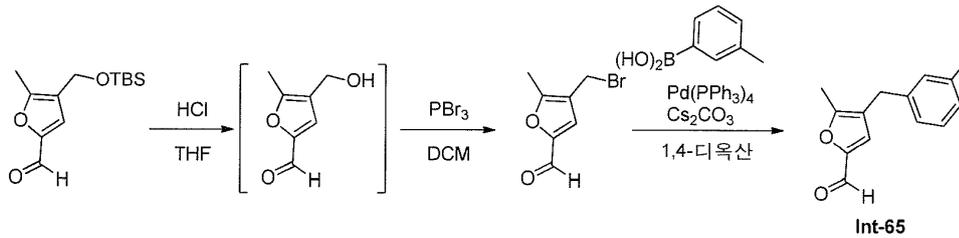
[1034] 단계 3: [4-(3-메틸벤질)-2-퓨릴]메탄올.

[1035] 둥근바닥 플라스크에 THF (4.0 mL) 중 메틸 4-(3-메틸벤질)-2-푸로에이트 (283 mg, 1.23 mmol)을 부가하고 0 °C에서 냉각했다. Et₂O 중 1.0 M의 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트 (1.60 mL, 1.60 mmol)을 그 다음 서서히 부가하고 수득한 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 1mL의 물을 서서히 부가하여 반응 혼합물을 킨칭하고, 그 다음 고체 Na₂SO₄를 부가했다. 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축 건조하고 추가 정제를 수행하지 않고 230 mg (93%)의 조 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 203.5 (M+H).

[1036] 단계 4: 4-(3-메틸벤질)-2-푸르알데하이드.

[1037] 1-목 둥근바닥 플라스크에 DCM (5.0 mL)에서 용해된 조 [4-(3-메틸벤질)-2-퓨릴]메탄올 (230 mg, 1.14 mmol)을 부가했다. 데스-마틴 페리오디난 (579 mg, 1.37 mmol)을 그 다음 부가하고 수득한 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 Na₂S₂O₃의 부가로 킨칭하고 DCM (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 포화된 NaHCO₃, 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 129 mg (57%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

[1038] 실시예 42: 5-메틸-4-(3-메틸벤질)-2-푸르알데하이드 Int-65



[1039]

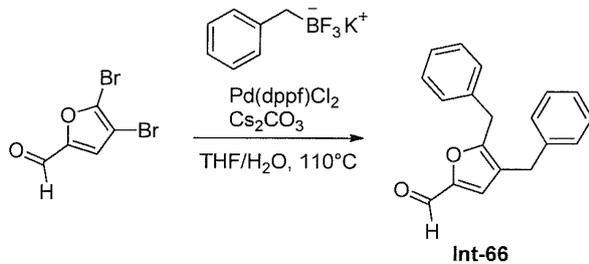
[1040] 단계 1: 4-(브로모메틸)-5-메틸-2-푸르알데하이드.

[1041] 둥근바닥 플라스크에 부가된 4-([tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-5-메틸-2-푸르알데하이드 (0.56 g, 2.2 mmol), THF (3 mL), 및 1,4-디옥산 중 4 M HCl (2 mL)을 부가했다. 수득한 반응 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물에 DCM (5 mL) 및 PBr₃ (0.29 mL, 3.08 mmol)을 rt에서 부가하고 혼합물을 20 분 동안 교반했다. 반응을 물의 부가로 퀀칭하고 수득한 혼합물을 DCM으로 추출했다. 진공에서 농축한 후, 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 30 % EtOAc)로 정제하여 0.19 g (42%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

[1042] 단계 2: 5-메틸-4-(3-메틸벤질)-2-푸르알데하이드.

[1043] 4-(브로모메틸)-5-메틸-2-푸르알데하이드 (0.52 g, 2.6 mmol) 및 *m*-톨릴붕산 (696 mg, 5.12 mmol)을 마이크로 웨이브 바이알로 교반 바와 함께 칭량했다. 1,4-디옥산 (12.0 mL) 및 물 (2.00 mL)을 반응 용기에 부가했다. 그 다음 Cs₂CO₃ (2.92g, 8.96 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (444 mg, 0.38 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 그 다음 마이크로 웨이브에서 25분 동안 130 °C로 가열했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 268 mg (49%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* =215.2 (M+H).

[1044] 실시예 43: 4,5-디벤질-2-푸르알데하이드 Int-66

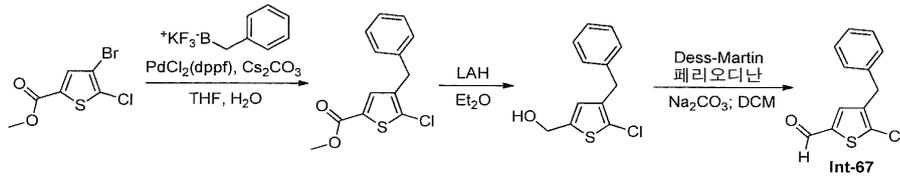


[1045]

[1046] 단계 1: 4,5-디벤질-2-푸르알데하이드

[1047] 밀봉가능 반응 용기에 4,5-디브로모-2-푸르알데하이드 (1.00 g, 3.94 mmol), 벤질트리플루오로보레이트 칼륨 염 (1.95 g, 9.85 mmol), Cs₂CO₃ (3.89 g, 11.9 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 (648 mg, 0.79 mmol)을 충전했다. 내용물을 THF (48 mL) 및 물 (4.7 mL, 260 mmol)에서 용해시키고, 교반 바를 부가했다. 용기를 밀봉하고 수득한 용액을 80 °C에서 하룻밤 교반하고, 그 다음 반응을 8 시간 동안 110 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 물 (30 mL)과 EtOAc (100 mL) 사이에서 분할했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (100 mL x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 세정된 염수로 세정하고, 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 15% EtOAc)로 정제하여 141 mg (13%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 277.5 (M+H).

[1048] 실시예 44: 4-벤질-5-클로로티오펜-2-카브알데하이드. Int-67



[1049]

[1050] 단계 1: 메틸 4-벤질-5-클로로티오펜-2-카복실레이트.

[1051] 마이크로웨이브 바이알에 교반바, 메틸 4-브로모-5-클로로티오펜-2-카복실레이트 (0.10 g, 0.39 mmol), 벤질트리플루오로보레이트 칼륨 염 (94.0 mg, 0.47 mmol), Cs₂CO₃ (0.39 g, 1.18 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 (64.4 mg, 78.3 μmol)를 충전했다. 혼합물을 아르곤의 분위기 하에서 밀봉했다. THF (4.7 mL) 및 물 (0.47 mL, 26 mmol)을 그 다음 부가하고 수득한 용액을 75 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응을 농축했다. 조 pdt를 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 0% - 5% EtOAc/헥산)상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 74 mg). LCMS (FA): *m/z* = 267.0 (M+1)

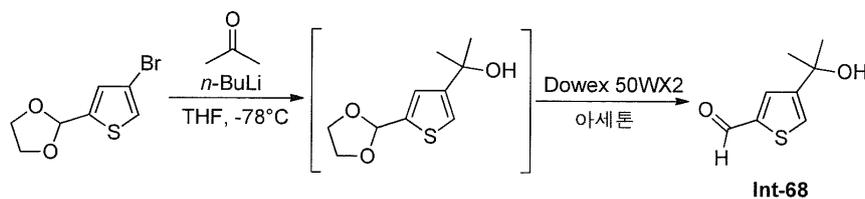
[1052] 단계 2: (4-벤질-5-클로로-2-티에닐)메탄올.

[1053] THF 중 1.0 M의 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트 (0.55 mL, 0.55 mmol)을 Et₂O (3.5 mL) 중 메틸 4-벤질-5-클로로티오펜-2-카복실레이트 (0.10 g, 0.37 mmol)의 얼음-배스 냉각된 용액에 부가했다. 수득한 용액을 0 °C에서 45 분 동안 교반했다. 반응을 물 (~1 mL)로 0 °C에서 켜쳤다. Na₂SO₄ 12수화물 (~2g)을 ~15 mL EtOAc와 함께 부가하고 혼합물 rt로 따뜻하게 하고 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 EtOAc로 세정했다. 여과물을 농축했다. 조 생성물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 0% - 20% EtOAc/헥산)상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 80 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 1.82 (s, 1H).

[1054] 단계 3: 4-벤질-5-클로로티오펜-2-카브알데하이드.

[1055] (4-벤질-5-클로로-2-티에닐)메탄올 (0.21 g, 0.88 mmol)을 DCM (15.3 mL)에서 용해시키고, 그 다음 데스-마틴 페리오디난 (0.45 g, 1.1 mmol)을 이 용액에 부가했다. 반응을 rt에서 1 시간 동안 교반되도록 했다. 반응을 농축하고 조 물질을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 0% - 10% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 190 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.68 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 3.96 (s, 2H).

[1056] 실시예 45: 4-(2-하이드록시프로판-2-일)티오펜-2-카브알데하이드. Int-68



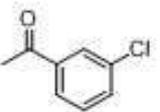
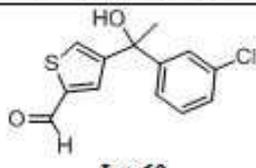
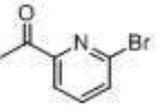
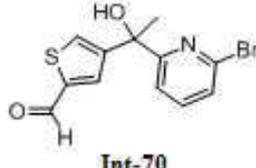
[1057]

[1058] 단계 1: 4-(2-하이드록시프로판-2-일)티오펜-2-카브알데하이드.

[1059] 둥근바닥 플라스크에 THF (50 mL) 및 헥산 중 2.5 M *n*-BuLi (3.1 mL, 7.66 mmol)을 -78 °C에서 부가했다. 5 mL THF 중 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 (1.50 g, 6.38 mmol)을 부가하고 혼합물을 30 초 동안 교반했다. 혼합물에 아세톤 (2.00 mL, 27.2 mmol)을 부가하고 반응을 -78 °C에서 10 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl의 부가로 켜치고 반응을 rt로 따뜻하게 했다. 혼합물을 EtOAc (x2)로 추출하고 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 하에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 40 mL의 아세톤 및 3g의 Dowex 50WX2-200 이온교환 수지를 부가하고 혼합물을 2 시간 동안 rt에서 교반했다. 혼합물을 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 50% EtOAc)로 정제하여 0.76g (70%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 171.1 (M+1).

[1060] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로서 개시하여 상기 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제

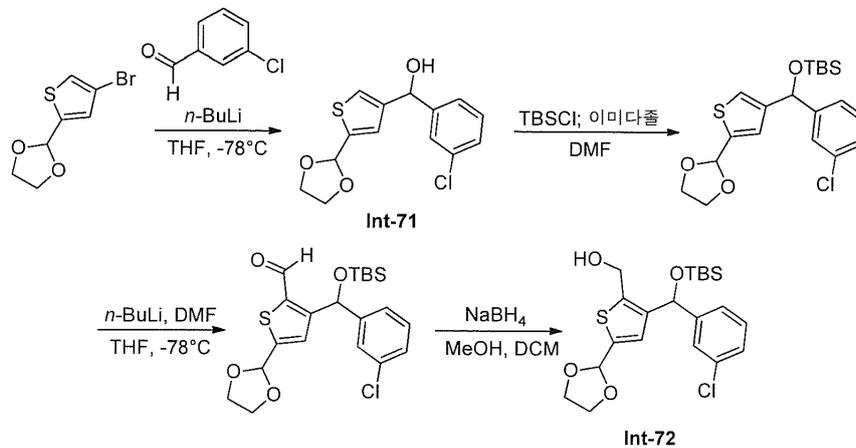
조했다.

개시케톤	생성물 / Int 번호	특성화데이터
	 Int-69	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.80 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.62 (dt, J=2.7, 1.5 Hz, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 3H), 2.68-2.30 (br s, 1H), 1.94 (s, 3H). ¹ H NMR
	 Int-70	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.85 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.69 (t, J=1.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=7.7, 0.7 Hz, 1H), 2.05-1.95 (br s, 1H), 1.92 (s, 3H). ¹ H NMR

[1061]

[1062]

실시예 46: *rac*-(3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄올 Int-71 및 *rac*-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시](3-클로로페닐)메틸]-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]메탄올 Int-72



[1063]

[1064]

단계 1: *rac*-(3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄올.

[1065]

THF (40 mL) 중 hexan 중 2.50 M의 *n*-BuLi (4.08 mL, 10.2 mmol)의 -78 °C 냉각된 용액에 THF (4 mL) 중 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 (2.00 g, 8.50 mmol)의 용액을 적가했다. 부가가 완료된 직후 3-클로로벤즈알데하이드 (0.97 mL, 8.50 mmol)을 THF 중 용액 (4 mL)으로서 (~2 min) 적가했다. 수득한 혼합물을 -78 °C 에서 30분 동안 교반되도록 했다. 반응을 물로 킨칭한 후, 모든 방식으로 rt로 따뜻하게 했다. 혼합물을 EtOAc (2x)으로 추출하고 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 조 생성물을 hexan 중 0% - 30% EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1.7 g (67%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.42 (s, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.21 - 3.94 (m, 4H).

[1066]

단계 2: *rac-tert*-부틸{(3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메톡시}디메틸실란.

[1067]

DMF (106 mL) 중 (3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄올 (3.02 g, 10.2 mmol)의 용액에 TBSCl (4.60 g, 30.5 mmol) 및 1*H*-이미다졸 (2.08 g, 30.5 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 50 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물로 킨칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 10% 수성 LiCl로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 물질을 hexan 중 0% - 10% EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4.15 g (99%)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 411.4 (M+1).

[1068]

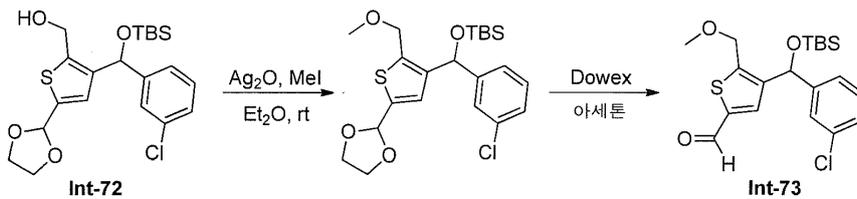
단계 3: *rac*-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시](3-클로로페닐)메틸]-5-(1,3-디옥솔란-2-일)티오펜-2-카브알데하이드.

[1069] **합성예 46:** *rac*-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}(3-클로로페닐)메틸]-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]메톡시}디메틸실란 (234 mg, 0.57 mmol)의 용액을 부가했다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 15 분 동안 교반했다. THF (1.0 mL) 중 DMF (88.2 uL, 1.14 mmol)의 용액을 적가하고 그 다음 추가 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 물질을 헥산 중 0% - 10% EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 141 mg (56%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.08 - -0.04 (m, 6H). LCMS (FA): *m/z* = 439.5 (M+1).

[1070] **단계 4:** *rac*-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}(3-클로로페닐)메틸]-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]메탄올.

[1071] MeOH (1.5 mL) 및 DCM (1.5 mL) 중 3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}(3-클로로페닐)메틸]-5-(1,3-디옥솔란-2-일)티오펜-2-카브알데하이드 (141 mg, 0.32 mmol)의 0 °C에서 냉각된 용액에 NaBH₄ (18.2 mg, 0.48 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반하고 그 다음 농축하여 용매를 제거했다. 수득한 잔류물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 물질을 헥산 중 0% - 25% EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 100 mg (71%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 441.5 (M+1).

[1072] **실시예 47:** *rac*-4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}(3-클로로페닐)메틸]-5-(메톡시메틸)티오펜-2-카브알데하이드 **Int-73**



[1073]

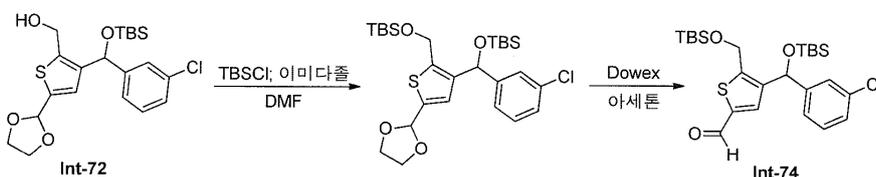
[1074] **단계 1:** *rac*-*tert*-부틸{(3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-(메톡시메틸)-3-티에닐]메톡시}디메틸실란

[1075] Et₂O (10 mL) 중 **Int-72** (480 mg, 1.09 mmol)의 용액에 Ag₂O (630 mg, 2.72 mmol) 및 MeI (2.71 mL, 43.5 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 5일 동안 교반하고, 그 다음 셀라이트의 패드 상에서 여과했다. 여과물을 진공에서 농축했다. 조 물질을 헥산 중 0% - 10% EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 371 mg (75%)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 - 7.32 (m, 4H), 7.16 - 6.91 (m, 1H), 6.41 - 6.12 (m, 1H), 6.04 - 5.99 (m, 1H), 4.74 - 4.51 (m, 2H), 4.17 - 3.92 (m, 4H), 3.40 - 3.35 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.12 - -0.03 (m, 6H); LCMS (FA) M+1 455.5

[1076] **단계 2:** *rac*-4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}(3-클로로페닐)메틸]-5-(메톡시메틸)티오펜-2-카브알데하이드.

[1077] 아세톤 (10.8 mL) 중 *tert*-부틸{(3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-(메톡시메틸)-3-티에닐]메톡시}디메틸실란 (371 mg, 0.82 mmol)의 용액에 부 380 mg의 DOWEX 50WX2-200 (H)을 부가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하고 조 물질을 헥산 중 0% - 10% EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 283 mg (84%)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 - 9.84 (m, 1H), 8.02 - 7.22 (m, 5H), 6.61 - 6.03 (m, 1H), 4.82 - 4.61 (m, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 3H), 0.95 - 0.83 (m, 9H), 0.09 - -0.04 (m, 6H). LCMS (FA): *m/z* = 411.4 (M+1).

[1078] **실시예 48:** *rac*-4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}(3-클로로페닐)메틸]-5-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸]티오펜-2-카브알데하이드 **Int-74**



[1079]

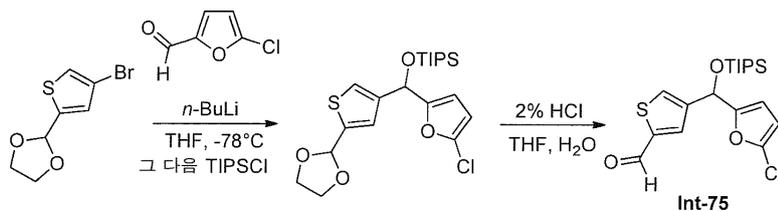
[1080] 단계 1: *rac-tert*-부틸(3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시](3-클로로페닐)메틸]-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐)메톡시)디메틸실란

[1081] DMF (15 mL) 중 Int-72 (648 mg, 1.47 mmol)의 용액에 TBSCl (664 mg, 4.41 mmol) 및 1H-이미다졸 (300 mg, 4.41 mmol)을 추가했다. 반응 혼합물을 rt에서 17 시간 동안 교반하고 그 다음 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 10% 수성 LiCl로 세정하고, 여과하고 진공에서 농축하고 조 물질을 헥산 중 0% - 5% EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 373 mg (46%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 555.6 (M+1).

[1082] 단계 2: *rac*-4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시](3-클로로페닐)메틸]-5-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)티오펜-2-카브알데하이드.

[1083] 아세톤 (8.9 mL) 중 *tert*-부틸(3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시](3-클로로페닐)메틸]-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐)메톡시)디메틸실란 (373 mg, 0.67 mmol)의 용액에 380 mg의 DOWEX 50WX2-200 (H)을 추가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하고 조 물질을 헥산 중 0% - 10% EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 289 mg (84%)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 4H), 5.98 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 0.83 (d, *J* = 0.9 Hz, 16H), 0.04 - -0.02 (m, 6H), -0.03 - -0.11 (m, 6H). LCMS (FA): *m/z* = 511.6 (M+1).

[1084] 실시예 49: *rac*-4-((5-클로로-2-퓨릴)[(트리이소프로필실릴)옥시]메틸)티오펜-2-카브알데하이드. Int-75



[1085]

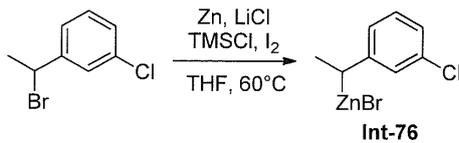
[1086] 단계 1: *rac*-((5-클로로-2-퓨릴)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메톡시)(트리이소프로필)실란.

[1087] 헥산 중 2.50 M의 *n*-BuLi (2.68 mL, 6.69 mmol)을 주사기로 THF (40 mL)에 -78 °C에서 적가했다. 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 (1.05 g, 4.46 mmol)을 용액에 -78 °C에서 부가하고, 그 다음 5-클로로-2-푸르알데하이드 (582 mg, 4.46 mmol)을 용액에 -78 °C에서 즉시 부가했다. 반응을 -78 °C에서 15 분 동안 교반했다. 혼합물에 TIPSCl (1.72 g, 8.92 mmol)을 이 용액에 부가하고 수득한 혼합물을 rt로 따뜻하게 하고 그 다음 4 시간 동안 환류했다. 용액을 60ml 물에 부었고 혼합물을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 1.51g (76%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.31 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.06 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 1.07 (s, 21H).

[1088] 단계 2: *rac*-4-((5-클로로-2-퓨릴)[(트리이소프로필실릴)옥시]메틸)티오펜-2-카브알데하이드.

[1089] THF (20.0 mL) 중 ((5-클로로-2-퓨릴)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메톡시)(트리이소프로필)실란 (1.96 g, 4.43 mmol)의 용액에 물 (1.00 mL, 55.5 mmol)을 부가하고, 그 다음 THF 용액 중 20 ml 2% HCl을 rt에서 부가했다. 반응을 15 분 동안 동일한 온도에서 교반했다. 용액을 30 ml 포화된 NaHCO₃ 용액 및 30ml 수용액에 부었다. 혼합물을 EtOAc (50 ml x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 1.18g (67%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.80 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 1.03 - 0.89 (m, 21H).

[1090] 실시예 50: *rac*-브로모[1-(3-클로로페닐)에틸]아연. Int-76



[1091]

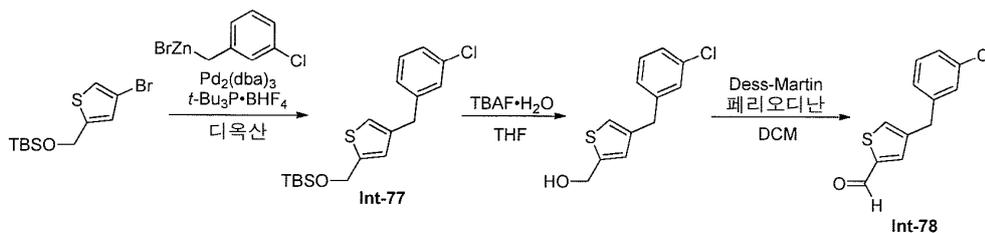
[1092] 단계 1: *rac*-브로모[1-(3-클로로페닐)에틸]아연.

[1093]

리튬 클로라이드 (0.39 g, 9.11 mmol)을 오븐-건조된 50mL 2-목 둥근바닥 플라스크에 아르곤의 분위기 하에서 부었다. 용기를 고진공 하에서 진공처리하고 히팅 건으로 10 분 동안 가열하고 rt로 냉각한 후 아르곤으로 역충전했다. 아연 분말 (0.596 g, 9.11 mmol)을 부가했다. 용기를 고진공 하에서 10 분 동안 히팅 건으로 가열하고 rt로 냉각한 후 아르곤으로 역충전했다. THF (4.6 mL)을 부가하고, 그 다음 1,2-디브로모에탄 (20 μ L, 0.2 mmol)을 부가했다. 반응을 60 $^{\circ}$ C로 20 분 동안 가열했다. THF (0.5 mL) 중 TMSCl (5.78 μ L, 45.6 μ mol) 및 요오드 (5.78 mg, 22.8 μ mol)을 주사기로 용기에 부가하고 반응을 20 분 동안 60 $^{\circ}$ C에서 가열했다. 1-(1-브로모에틸)-3-클로로벤젠 (1.00 g, 4.56 mmol)을 부가하고 반응을 50 $^{\circ}$ C로 2 시간 동안 가열했다. TLC는 잔류 개시 물질이 없음을 그리고 더 적은 극성 지점을 보여주었다. 추가의 5 mL의 THF를 부가했다. 이러한 Int-76의 용액을 다음 반응에서 추가 정제없이 사용했다.

[1094]

실시예 51: *tert*-부틸{[4-(3-클로로벤질)-2-티에닐]메톡시}디메틸실란 Int-77, 및 4-(3-클로로벤질)티오펜-2-카브알데하이드 Int-78



[1095]

[1096] 단계 1: *tert*-부틸{[4-(3-클로로벤질)-2-티에닐]메톡시}디메틸실란.

[1097]

20mL의 마이크로웨이브 용기에 ((4-브로모티오펜-2-일)메톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란 (425 mg, 1.38 mmol), Pd₂(dba)₃ (25.3 mg, 0.03 mmol), 및 트리-*tert*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (16.1 mg, 0.06 mmol)을 충전했다. 혼합물에 THF (18.2 mL)을 부가하고 반응 용기를 아르곤으로 퍼지하고 그 다음 캡으로 밀봉했다. 혼합물을 5 분 동안 rt에서 교반한 후, THF 중 0.5 M의 3-클로로벤질아연 클로라이드 용액 (3.18 mL, 1.59 mmol)을 혼합물에 부가했다. 반응을 50 $^{\circ}$ C로 1 시간 동안 가열했다. 반응을 rt로 냉각하고 EtOAc로 희석했다. 유기층을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여과물을 물 그 다음 염수로 세정했다. EtOAc 층을 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 475mg (92%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.35 - 7.17 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[1098]

단계 2: [4-(3-클로로벤질)-2-티에닐]메탄올.

[1099]

THF (15.0 mL) 중 *tert*-부틸{[4-(3-클로로벤질)-2-티에닐]메톡시}디메틸실란 (1.68 g, 4.76 mmol)의 용액에 TBAF 수화물 (1.87 g, 7.14 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 하룻밤 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 40% EtOAc)로 정제하여 0.82 g (72%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.14 - 7.06 (m, 3H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.79 (s, 2H).

[1100]

단계 3: 4-(3-클로로벤질)티오펜-2-카브알데하이드.

[1101]

DCM (30.0 mL) 중 [4-(3-클로로벤질)-2-티에닐]메탄올 (0.82 g, 3.4 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (1.53 g, 3.61 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% EtOAc)로 정제하

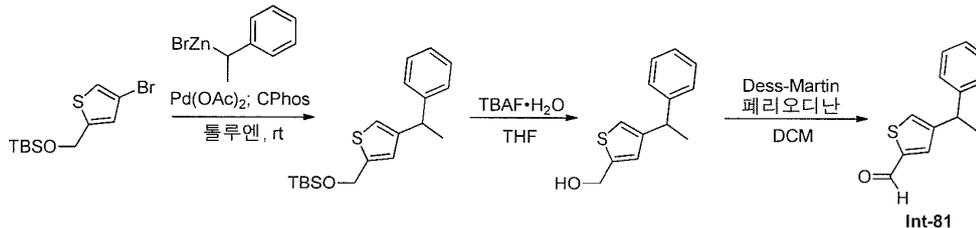
여 0.80g (98%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.82 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 3H), 7.09 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H).

[1102] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로 시작하여 상기에서 기재된 것과 유사한 방식으로 제조했다. 하기 대안적인 조건은 기재된 반응 단계에서 이용될 수 있다. 단계 1: 70 °C에서 Pd(PPh₃)₄, THF을 50 °C에서 트리-*tert*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트, THF와 함께 Pd₂(dba)₃를 사용함.

단계 1 아연시약	단계 1 조건	생성물 / Int 번호	특성화데이터
	Pd(PPh ₃) ₄ , THF; 70°C	 Int-79	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H). LCMS (FA): m/z = 282.9(M+1).
	Pd(PPh ₃) ₄ , THF; 70°C	 Int-80	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). LCMS (FA): m/z = 217.1(M+1).

[1103]

[1104] 실시예 52: *rac*-4-(1-페닐에틸)티오펜-2-카르보알데하이드. Int-81



[1105]

[1106] 단계 1: *rac*-*tert*-부틸(디메틸){[4-(1-페닐에틸)-2-티에닐]메톡시}실란.

[1107] ((4-브로모티오펜-2-일)메톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란 (135 mg, 0.439 mmol), Pd(OAc)₂ (7.1 mg, 0.032 mmol) 및 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-비스(*N,N*-디메틸아미노)바이페닐 (21.2 mg, 48.6 μmol)을 마이크로웨이브 반응 바이알에 부가했다. 바이알을 아르곤으로 퍼지하고 톨루엔 (1.00 mL)을 부가했다. 암적색 용액에, rt에서 THF 중 0.5 M의 알파-메틸벤질아연 브로마이드 (1.32 mL, 0.66 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하고 반응을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 0.5 M HCl로 퀀칭하고 물 및 EtOAc로 희석했다. 층들을 분리하고 수성 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 2% 등용매 EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 맑은 무색 오일로서 얻었다 (수율 = 134 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.18 (m, 3H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 6.69 - 6.66 (m, 1H), 4.78 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

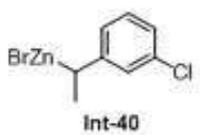
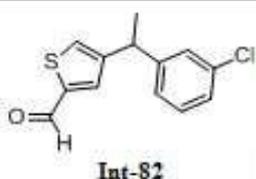
[1108] 단계 2: *rac*-[4-(1-페닐에틸)-2-티에닐]메탄올.

[1109] *tert*-부틸(디메틸){[4-(1-페닐에틸)-2-티에닐]메톡시}실란 (134 mg, 0.40 mmol), THF (4.0 mL) 및 TBAF 수화물 (225 mg, 0.81 mmol)을 100 mL 둥근바닥 플라스크에서 조합하고 반응을 10 분 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 등용매 중 20% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (수율 = 90 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

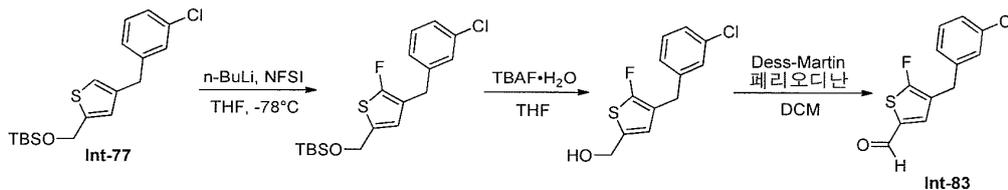
[1110] 단계 3: rac-4-(1-페닐에틸)티오펜-2-카브알데하이드.

[1111] DCM (12 mL) 중 [4-(1-페닐에틸)-2-티에닐]메탄올 (132 mg, 0.61 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (385 mg, 0.91 mmol)을 rt에서 부가하고 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (50 mL)의 부가로 쉐킹하고 DCM (50 mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (수율 = 98 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.83 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1112] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

단계 1 아연시약	생성물 / Int 번호	특성화데이터
 Int-40	 Int-82	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 9.84 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 4.15 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

[1113] 실시예 53: 4-(3-클로로벤질)-5-플루오로티오펜-2-카브알데하이드 Int-83



[1115] 단계 1: tert-부틸{[4-(3-클로로벤질)-5-플루오로-2-티에닐]메톡시}디메틸실란.

[1117] tert-부틸{[4-(3-클로로벤질)-2-티에닐]메톡시}디메틸실란 (Int-77, 380 mg, 1.08 mmol)를 100mL 2-목 등근바닥 플라스크에서 THF (20.0 mL)에서 아르곤의 분위기 하에서 용해시키고, 용액을 -78 °C로 냉각했다. 용액에 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (0.65 mL, 1.62 mmol)을 적가하고 밝은 오렌지색 용액을 30분 동안 -78 °C에서 교반했다. 용액에 THF (4.0 mL) 중 *N*-플루오로-*N*-(페닐설폰닐)벤젠설폰아미드 (509 mg, 1.62 mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가하고, 반응을 30분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl (50 mL)의 부가로 쉐킹하고 헥산 (60 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0.5% EtOAc)로 정제하여 283mg (67%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[1118] 단계 2: [4-(3-클로로벤질)-5-플루오로-2-티에닐]메탄올.

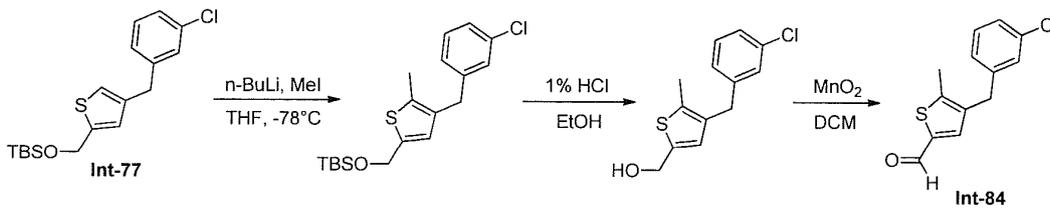
[1119] THF (10.0 mL, 123 mmol) 중 tert-부틸{[4-(3-클로로벤질)-5-플루오로-2-티에닐]메톡시}디메틸실란 (283 mg, 0.76 mmol)을 THF (2.0 mL) 중 TBAF 수화물 (320 mg, 1.14 mmol)의 용액에 rt에서 부가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 반응을 물 (80 mL)의 부가로 쉐킹하고 EtOAc (80 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 분취 HPLC (FA, 물 중 45% 내지 80% CH₃CN, UV: 232)로 정제했다. 생성물 분획을 조합하고 진공에서 농축하여 유기 용매를 제거했다. 잔류 수층에 20 mL의 포화된 NaHCO₃를 부가하고, 그 다음 혼합물을 EtOAc (60 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축하여 185mg (95%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz,

1H), 6.54 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.46 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 2H), 3.80 (s, 2H).

[1120] 단계 3: 4-(3-클로로벤질)-5-플루오로티오펜-2-카브알데하이드.

[1121] DCM (10.0 mL, 156 mmol) 중 [4-(3-클로로벤질)-5-플루오로-2-티에닐]메탄올 (180 mg, 0.70 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (446 mg, 1.05 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (60 mL)의 부가로 쉐킷하고 DCM (50 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 5% - 10% EtOAc)로 정제하여 125mg (70%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.76 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H).

[1122] 실시예 54: 4-(3-클로로벤질)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드. Int-84



[1123]

[1124] 단계 1: tert-부틸{[4-(3-클로로벤질)-5-메틸-2-티에닐]메톡시}디메틸실란.

[1125] Int-77 (0.67 g, 1.90 mmol)을 THF (10.0 mL)에 용해시키고, 그 다음 -78 °C로 냉각했다. 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (6.08 mL, 15.2 mmol)을 주사기로 이 용액에 -78 °C에서 적가하고 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 혼합물에 요오드화메틸 (1.18 mL, 19.0 mmol)을 부가하고 반응을 -78 °C에서 30 분 동안 교반했다. 반응을 30 ml 물의 부가로 -78 °C에서 쉐킷하고 혼합물을 rt에서 따뜻해지도록 했다. 수득한 혼합물을 DCM (30 ml x2)로 추출했다. 유기 층들을 조합하고 진공에서 농축하여 574 mg (82%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.12 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

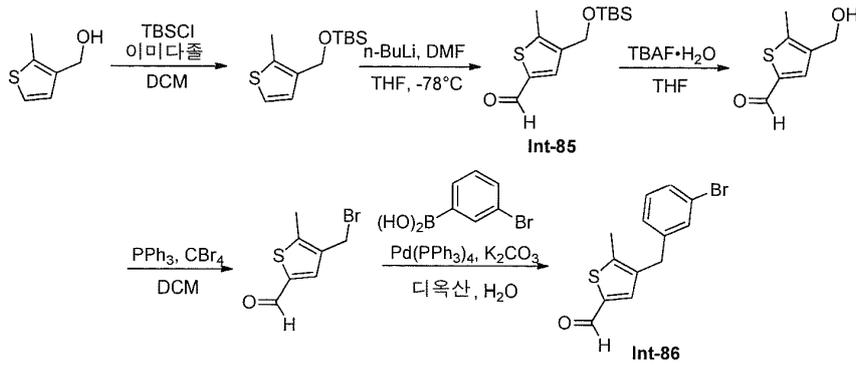
[1126] 단계 2: [4-(3-클로로벤질)-5-메틸-2-티에닐]메탄올.

[1127] tert-부틸{[4-(3-클로로벤질)-5-메틸-2-티에닐]메톡시}디메틸실란 (0.62 g, 1.69 mmol)을 EtOH 용액 중 20 ml 1% HCl에 용해시키고 혼합물을 rt에서 30 분 동안 교반했다. 용액을 30 ml 포화된 NaHCO₃ 용액에 부었고 혼합물을 DCM (30 ml x2)로 추출했다. 조합된 유기물을 진공에서 농축하고 혼합물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 60% EtOAc)로 정제하여 332.5 mg (78%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

[1128] 단계 3: 4-(3-클로로벤질)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드.

[1129] DCM (40.0 mL) 중 [4-(3-클로로벤질)-5-메틸-2-티에닐]메탄올 (324.2 mg, 1.28 mmol)의 용액에 MnO₂ (1.67 g, 19.2 mmol)을 부가하고 혼합물을 rt에서 6 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 DCM으로 몇 번 세정했다. 여과물을 진공에서 농축하여 289.2 mg (90%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.76 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).

[1130] 실시예 55: 4-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 Int-85, 및 4-(3-브로모벤질)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 Int-86



[1131]

[1132]

단계 1: *tert*-부틸(디메틸)[(2-메틸-3-티에닐)메톡시]실란.

[1133]

DCM (64.2 mL) 중 (2-메틸-3-티에닐)메탄올 (2.6 g, 20.0 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (2.07 g, 30.4 mmol)을 부가하고, 그 다음 TBSCl (3.21 g, 21.3 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 6 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (50mL)의 부가로 퀀칭하고 그 다음 혼합물을 EtOAc (1x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 25% EtOAc)상에서 정제하여 4.44 g (90%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.00 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

[1134]

단계 2: 4-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드.

[1135]

tert-부틸(디메틸)[(2-메틸-3-티에닐)메톡시]실란 (1.0 g, 4.10 mmol)을 250mL 2-목 둥근바닥 플라스크로 칭량하고 반응 용기를 아르곤으로 퍼지했다. 내용물을 THF (20.0 mL)에서 용해시키고 용액을 -78 °C로 냉각했다. 이 용액에 헥산 중 2.50 M의 *n*-BuLi (1.73 mL, 4.33 mmol)을 적가하고 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 그 다음 DMF (0.48 mL, 6.19 mmol)을 혼합물에 -78 °C에서 적가했다. 반응을 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl (80 mL)의 부가로 퀀칭하고 EtOAc (80 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 888 mg의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.55 (s, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

[1136]

단계 3: 4-(하이드록시메틸)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드.

[1137]

THF (20.0 mL) 중 4-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 (850.0 mg, 3.143 mmol)의 용액에 TBAF 1수화물 (966 mg, 3.46 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 반응을 물 (60 mL)의 부가로 퀀칭하고 EtOAc (60 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 50% EtOAc)로 정제하여 395mg (81%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 156.9 (M+H).

[1138]

단계 4: 4-(브로모메틸)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드.

[1139]

DCM (31.6 mL) 중 4-(하이드록시메틸)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 (316 mg, 2.02 mmol)에 PPh₃ (689.8 mg, 2.63 mmol)을 부가하고, 그 다음 CBr₄ (805 mg, 2.43 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 365mg (82%)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.79 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).

[1140]

단계 5: 4-(3-브로모벤질)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드.

[1141]

마이크로웨이브 반응 바이알에 4-(브로모메틸)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 (95.0 mg, 0.43 mmol), 3-브로모페닐붕산 (87.1 mg, 0.43 mmol), K₂CO₃ (0.18 g, 1.30 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (25.0 mg, 0.02 mmol)을 충전했다. 내용물을 1,4-디옥산 (2.0 mL)에서 용해시키고 그 다음 물 (0.5 mL)을 부가하고, 바이알을 아르곤의 분위기 하

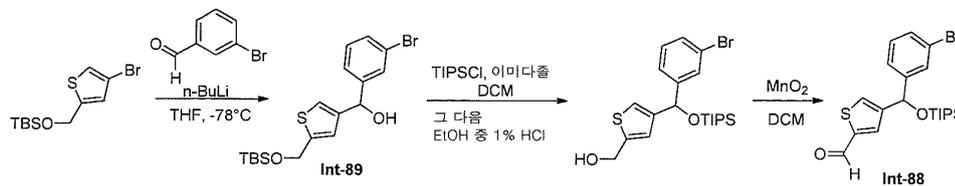
에서 캡으로 밀봉했다. 반응을 80 °C에서 1 시간 동안 가열했다. 반응을 rt에서 냉각하고 EtOAc 및 물과 함께 분별 깔때기로 이동시켰다. 혼합물을 EtOAc (x3) 로 추출하고 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% EtOAc)로 정제하여 92mg의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 296.9 (M+H).

[1142] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

단계 5 분산	화합물명칭 / Int 번호	특성화데이터
	 Int-87	¹ HNMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 9.73 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.62 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). LCMS (FA): <i>m/z</i> = 245.1(M+1).

[1143]

[1144] 실시예 56: *rac*-4-((3-브로모페닐)[(트리이소프로필실릴)옥시]메틸)티오펜-2-카브알데하이드 Int-88



[1145]

[1146] 단계 1: *rac*-(3-브로모페닐)[5-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸]-3-티에닐]메탄올. Int-89

[1147] 헥산 중 2.50 M의 *n*-BuLi (5.99 mL, 15.0 mmol)을 THF (75.0 mL)에서 -78 °C에서 용해시키고, 그 다음 ((4-브로모티오펜-2-일)메톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란 (3.83 g, 12.5 mmol)을 이 용액에 -78 °C에서 부가하고 혼합물을 2분 동안 교반했다. 3-브로모벤즈알데하이드 (2.42 g, 13.1 mmol)을 용액에 -78 °C에서 부가하고 반응을 -78 °C에서 15 분 동안 교반했다. 용액을 수용액 중 100ml의 5g 아세트산에 부었고 수득한 혼합물을 DCM (70 ml x 2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 15% EtOAc)로 정제하여 4.05g (79%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.47 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.3, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.98 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

[1148] 단계 2: *rac*-4-((3-브로모페닐)[(트리이소프로필실릴)옥시]메틸)-2-티에닐]메탄올.

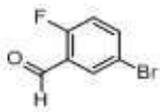
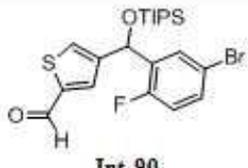
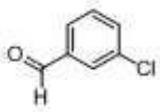
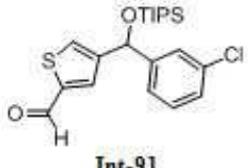
[1149] *rac*-(3-브로모페닐)[5-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸]-3-티에닐]메탄올 (1.32 g, 3.19 mmol) 및 1H-이미다졸 (3.26 g, 47.9 mmol)을 DCM (20.0 mL)에서 용해시키고, 그 다음 TIPSCl (6.16 g, 31.9 mmol)을 이 용액에 rt에서 부가했다. 용매를 증발로 제거했다. 순수한 반응 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 반응을 30 ml 물의 부가로 퀸칭하고 혼합물을 DCM (10 ml x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 8% EtOAc)로 정제하여 디실릴화된 중간체를 제공했다. 혼합물을 EtOH 용액 중 30 mL의 1% HCl에서 용해시키고 수득한 혼합물을 15 분 동안 rt에서 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (30mL)의 부가로 퀸칭하고 혼합물을 DCM (30mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 0.50g (34%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 455.0 (M+1).

[1150] 단계 3: *rac*-4-((3-브로모페닐)[(트리이소프로필실릴)옥시]메틸)티오펜-2-카브알데하이드.

[1151] *rac*-(4-((3-브로모페닐)[(트리이소프로필실릴)옥시]메틸)-2-티에닐]메탄올 (0.50 g, 1.10 mmol)을 DCM (30.0 mL)에 용해시키고, 그 다음 MnO₂ (1.43 g, 16.5 mmol)을 이 용액에 부가했다. 반응을 rt에서 하룻밤 교반했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 DCM으로 세정했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 20% EtOAc)로 정제하여 201.3 mg (40%)의 표제 화합물을 백색 고형물

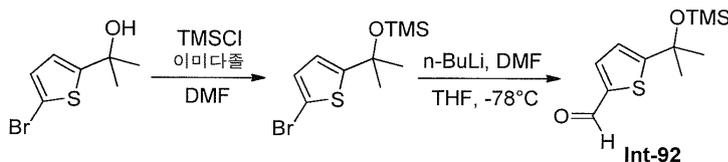
로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.85 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 1.19 - 0.95 (m, 21H).

[1152] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

단계 1 알데하이드	화합물명칭 / 번호	특성화데이터
	 Int-90	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 9.84 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 6.3, 2.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.34 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 1.22 - 1.07 (m, 3H), 1.04 - 0.95 (m, 18H). ¹ H NMR
	 Int-91	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 9.82 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (q, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (ddt, <i>J</i> = 6.6, 4.5, 2.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 1.16 - 1.05 (m, 3H), 1.04 - 0.96 (m, 18H). ¹ H NMR

[1153]

[1154] 실시예 57: 5-{2-[(트리메틸실릴)옥시]프로판-2-일}티오펜-2-카브알데하이드. Int-92



[1155]

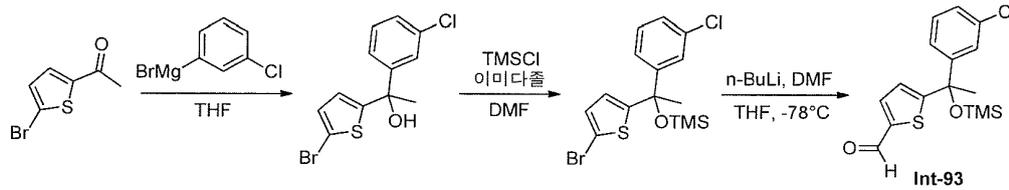
[1156] 단계 1: {[2-(5-브로모-2-티에닐)프로판-2-일]옥시}(트리메틸)실란.

[1157] DMF (14.0 mL) 중 2-(5-브로모-2-티에닐)프로판-2-올 (821 mg, 3.71 mmol)의 용액에 부가된 1H-이미다졸 (758 mg, 11.1 mmol) 및 TMSCl (0.71 mL, 5.57 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 그 다음 포화된 수성 NaHCO₃에 rt에서 부었고 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 5% EtOAc)로 정제하여 835 mg (77%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 6.84 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 0.11 (s, 9H).

[1158] 단계 2: 5-{2-[(트리메틸실릴)옥시]프로판-2-일}티오펜-2-카브알데하이드.

[1159] -78 °C로 냉각된 둥근바닥 플라스크에 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (1.25 mL, 3.13 mmol)을 부가했다. n-BuLi 용액에 THF (9.0 mL) 중 {[2-(5-브로모-2-티에닐)프로판-2-일]옥시}(트리메틸)실란 (835 mg, 2.85 mmol)의 용액을 빠르게 적가하고 혼합물을 5 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 혼합물에 THF (2.0 mL) 중 DMF (0.33 mL, 4.27 mmol)의 용액을 빠르게 적가하고 반응을 30 분 동안 교반했다. 반응을 그 다음 물로 쉐킷하고 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 5% EtOAc)로 정제하여 494 mg (72%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.84 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.66 (s, 6H), 0.14 (s, 9H).

[1160] 실시예 58: *rac*-5-{1-(3-클로로페닐)-1-[(트리메틸실릴)옥시]에틸}티오펜-2-카브알데하이드 Int-93



[1161]

[1162] 단계 1: *rac*-1-(5-브로모-2-티에닐)-1-(3-클로로페닐)에탄올.

[1163]

둥근바닥 플라스크에 THF (10.0 mL)에서 용해된 2-브로모-5-아세틸티오펜 (1.00 g, 4.88 mmol)을 부가했다. 혼합물을 0 °C로 냉각하고 THF 중 3-클로로페닐마그네슘 브로마이드의 0.5 M 용액 (19.5 mL, 9.75 mmol)을 30분에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 그 다음 0 °C에서 1 시간 동안 교반하고, rt로 따뜻하게 하고 하룻밤 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl로 퀸칭하고 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 1.20 g (78%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.96 (s, 3H).

[1164]

단계 2: *rac*-[1-(5-브로모-2-티에닐)-1-(3-클로로페닐)에톡시](트리메틸)실란.

[1165]

DMF (7.0 mL) 중 *rac*-1-(5-브로모-2-티에닐)-1-(3-클로로페닐)에탄올 (590 mg, 1.86 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (379 mg, 5.57 mmol) 및 TMSCl (0.35 mL, 2.79 mmol)을 rt에서 부가했다. 반응을 그 다음 rt에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃ 용액에 부었고 EtOAc (3x)로 추출했다. 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 5% EtOAc)로 정제하여 523 mg (72%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 0.08 (s, 9H).

[1166]

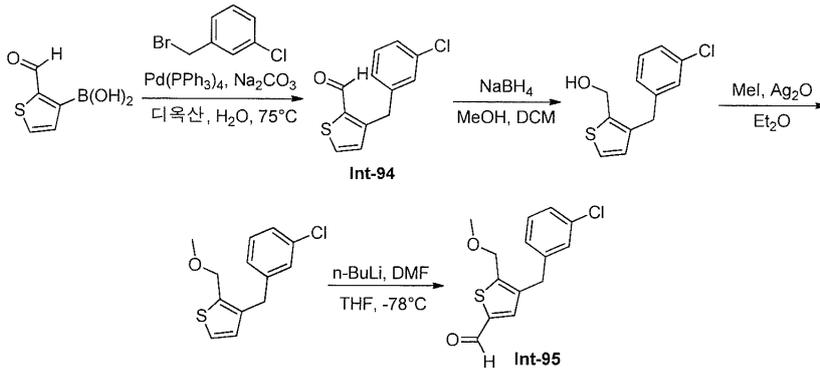
단계 3: *rac*-5-{1-(3-클로로페닐)-1-[(트리메틸실릴)옥시]에틸}티오펜-2-카브알데하이드.

[1167]

-78 °C로 냉각된 둥근바닥 플라스크에 헥산 중 2.50 M의 *n*-BuLi (0.59 mL, 1.48 mmol)을 부가했다. *n*-BuLi 용액에 THF (4.00 mL) 중 *rac*-[1-(5-브로모-2-티에닐)-1-(3-클로로페닐)에톡시](트리메틸)실란 (523 mg, 1.34 mmol)의 용액을 빠르게 적가하고 혼합물을 5 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 혼합물에 THF (1.00 mL) 중 DMF (0.16 mL, 2.01 mmol)의 용액을 빠르게 적가하고 반응을 10 분 동안 교반했다. 반응을 물로 퀸칭하고 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 362 mg (80%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.83 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 0.08 (s, 9H).

[1168]

실시예 59: 3-(3-클로로벤질)티오펜-2-카브알데하이드 Int-94 및 4-(3-클로로벤질)-5-(메톡시메틸)티오펜-2-카브알데하이드 Int-95



[1169]

[1170]

단계 1: 3-(3-클로로벤질)티오펜-2-카브알데하이드

[1171]

1,4-디옥산 (60 mL) 및 물 (15 mL, 830 mmol) 중 2-포르밀-3-티오펜붕산 (3.05 g, 19.5 mmol), 1-(브로모메틸)-3-클로로벤젠 (2.82 mL, 21.5 mmol), 및 Na₂CO₃ (6.21 g, 58.6 mmol)의 탈기된 용액에 Pd(PPh₃)₄ (2.26 g, 1.95 mmol)을 추가했다. 반응 혼합물을 75 °C 15 시간 동안 교반하고 그 다음 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 염수로 세정하고, 여과하고 진공에서 농축하고 조 물질을 헥산 중 0% - 10% EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3.86 g (84%)의 표제 화합물을 황갈색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.20 (m, 4H), 7.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H). LCMS (FA): m/z = 237.3 (M+1).

[1172]

단계 2: [3-(3-클로로벤질)-2-티에닐]메탄올

[1173]

MeOH (50 mL) 및 DCM (50 mL, 800 mmol) 중 3-(3-클로로벤질)티오펜-2-카브알데하이드 (3.54 g, 15.0 mmol)의 0 °C에서 교반된 용액에 NaBH₄ (848 mg, 22.4 mmol)을 추가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 15 시간 동안 교반하고, 그 다음 물로 켄칭하고 농축하여 용매를 제거했다. 수득한 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하고 조 물질을 헥산 중 0% - 10% EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3.34 g (94%)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 - 7.11 (m, 5H), 6.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H).

[1174]

단계 3: [3-(3-클로로벤질)-2-티에닐]메틸 메틸 에테르3-(3-클로로벤질)-2-(메톡시메틸)티오펜

[1175]

Et₂O (26 mL) 중 [3-(3-클로로벤질)-2-티에닐]메탄올 (979 mg, 4.10 mmol)의 용액에 MeI (10.2 mL, 164 mmol) 및 Ag₂O (2.38 g, 10.2 mmol)을 추가했다. 반응을 rt에서 16 시간 동안 교반하고 그 다음 셀라이트의 패드 상에서 여과했다. 수득한 여과물을 진공에서 농축하고 조 물질을 헥산 중 0% - 10% EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 450 mg (44%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.24 - 7.16 (m, 4H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.40 (s, 3H).

[1176]

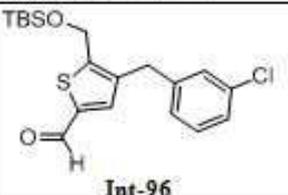
단계 4: 4-(3-클로로벤질)-5-(메톡시메틸)티오펜-2-카브알데하이드

[1177]

THF (15.0 mL) 중 [3-(3-클로로벤질)-2-티에닐]메틸 메틸 에테르3-(3-클로로벤질)-2-(메톡시메틸)티오펜 (541 mg, 2.14 mmol)의 -78 °C 냉각된 용액에 헥산 중 n-BuLi의 2.50 M 용액 (1.71 mL, 4.28 mmol)을 주사기로 적가했다. 수득한 혼합물을 30 분 동안 교반하고 그 다음 DMF (1.66 mL, 21.4 mmol)을 주사기로 적가했다. 반응을 -78 °C에서 추가 30분 동안 교반되도록 하고 그 다음 포화된 수성 NaHCO₃으로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 염수로 세정하고, 여과하고 진공에서 농축하고 조 물질을 헥산 중 0% - 15% EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 305 mg (51%)의 표제 화합물을 맑은 갈색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.82 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.45 (s, 3H). LCMS (FA): m/z = 281.4 (M+1).

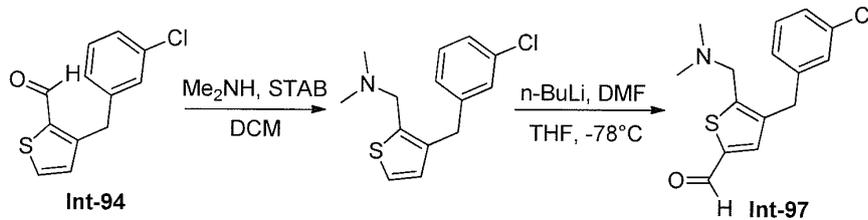
[1178]

아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

단계 3 반응시약	화합물명칭 / 번호	특성화데이터
TBSCl, 이미다졸 DMF	 Int-96	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). ¹ H NMR

[1179]

[1180] 실시예 60: 4-(3-클로로벤질)-5-[(디메틸아미노)메틸]티오펜-2-카브알데하이드 Int-97



[1181]

[1182] 단계 1: 1-[3-(3-클로로벤질)-2-티에닐]-N,N-디메틸메탄아민

[1183] MeOH (12.3 mL) 중 Int-94 (415 mg, 1.75 mmol)의 용액에 MeOH (1.75 mL, 3.51 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드 (743 mg, 3.51 mmol) 중 Me₂NH의 2.0 M 용액을 부가했다. 반응 혼합물을 rt에서 24 시간 동안 교반하고 그 다음 농축하여 용매를 제거했다. 잔류물을 물에서 희석하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하고 조 물질을 헥산 중 0% - 50% EtOAc으로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 357 mg (77%)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.16 (s, 6H). LCMS (FA): m/z = 266.3 (M+1).

[1184] 단계 2: 4-(3-클로로벤질)-5-[(디메틸아미노)메틸]티오펜-2-카브알데하이드.

[1185] THF (12.6 mL) 중 1-[3-(3-클로로벤질)-2-티에닐]-N,N-디메틸메탄아민 (357 mg, 1.34 mmol)의 -78 °C 냉각된 용액에 헥산 중 n-BuLi의 2.50 M 용액 (1.07 mL, 2.69 mmol)을 주사기로 적가했다. 반응을 -78 °C에서 20 분 동안 교반되도록 하고 그 다음 THF (3 mL) 중 DMF (0.21 mL, 2.69 mmol)의 용액을 주사기로 적가했다. 30분 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하고 조 물질을 0% - DCM 중 5% MeOH로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 270 mg (69%)의 표제 화합물을 맑은 황색 오일로서 얻었다. LCMS (FA): m/z = 295.9 (M+1).

[1186] 실시예 61: 4-벤질티오펜-2-카브알데하이드 Int-98



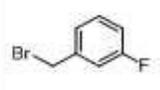
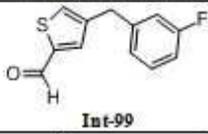
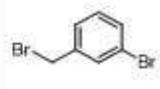
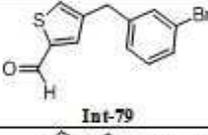
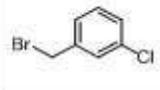
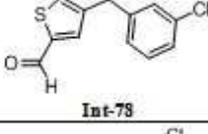
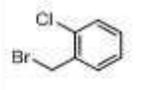
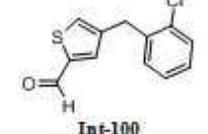
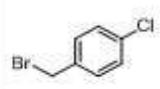
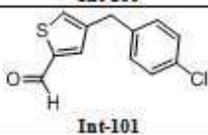
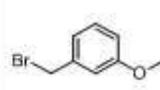
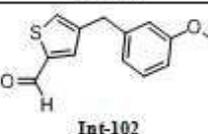
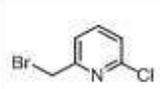
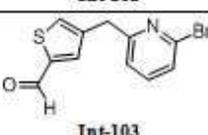
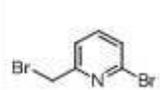
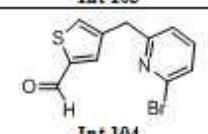
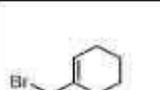
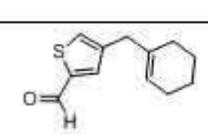
[1187]

[1188] 단계 1: 4-벤질티오펜-2-카브알데하이드.

[1189] 1,4-디옥산 (24.4 mL) 중 2-포르밀-4-티오펜붕산 (509 mg, 3.26 mmol), 벤질 브로마이드 (558 mg, 3.26 mmol), 및 Na₂CO₃ (692 mg, 6.53 mmol)의 탈기된 용액에 Pd(PPh₃)₄ (377 mg, 0.33 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 80 °C에서 3 시간 동안 교반하고 그 다음 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Mg₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하고 조 물질을 헥산 중 0% - 10% EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 377 mg (57%)의 표제 화합물을 맑은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.38 - 7.18 (m, 5H), 4.00 (s, 2H). LCMS (FA): m/z =

203.0 (M+1).

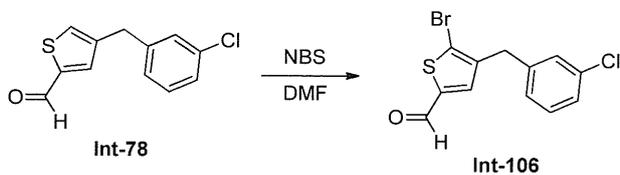
[1190] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다. 하기 대안적인 조건은 기재된 반응 단계에서 이용될 수 있다. 조건 A: Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, 디옥산, 물, 80 °C, B: Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, 디옥산, 물, 80 °C, C: PdCl₂(dppf), Cs₂CO₃, 디옥산, 물, 60 °C, D: Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 디옥산, 물, 75 °C, E: PdCl₂(dppf), Cs₂CO₃, THF, 물, 70 °C.

알킬브로마이드	반응조건	화합물명칭 / 번호	특성화데이터
	A	 Int-99	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.35 (td, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.04 (td, J = 8.6, 8.2, 2.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H). ¹ H NMR
	A	 Int-79	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H). ¹ H NMR
	A	 Int-78	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 4.01 (s, 2H). ¹ H NMR
	A	 Int-100	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 4.10 (s, 2H). ¹ H NMR
	A	 Int-101	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 3.99 (s, 2H). ¹ H NMR
	B	 Int-102	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.84 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.79 (s, 3H). LCMS (FA): m/z = 233.1(M+1).
	C	 Int-103	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H). ¹ H NMR
	D	 Int-104	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H). ¹ H NMR
	E	 Int-105	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.51 - 5.46 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 4H). LCMS (FA): m/z = 207.1(M+1).

[1191]

[1192]

[1193] 실시예 62: 5-브로모-4-(3-클로로벤질)티오펜-2-카브알데하이드 Int-106

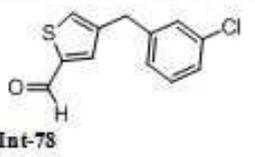
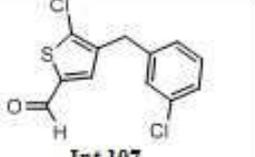
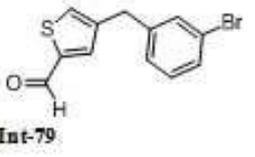
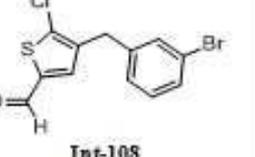
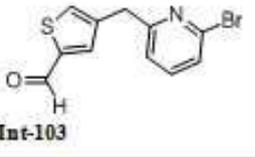
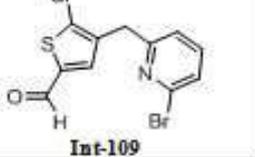


[1194]

[1195] 단계 1: 5-브로모-4-(3-클로로벤질)티오펜-2-카르보알데하이드.

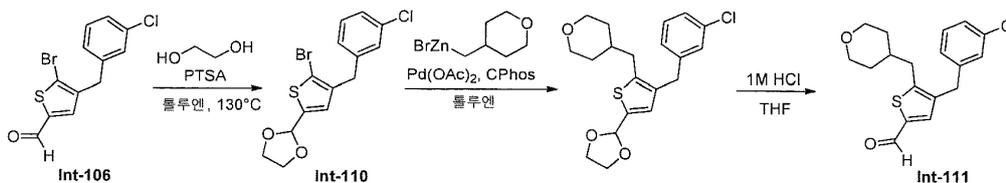
[1196] DMF (27 mL) 중 Int-78 (637 mg, 2.69 mmol) 및 NBS (718 mg, 4.04 mmol)의 용액에. 반응 혼합물을 50 °C에서 15 시간 동안 교반하고 그 다음 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 10% 수성 LiCl로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하고 조 물질을 헥산 중 0% - 25% EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 289 mg (34%)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 317.0 (M+1).

[1197] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다. 하기 대안적인 조건은 기재된 반응 단계에서 이용될 수 있다. 단계 1: NBS 할로젠화 대신 NCS.

개시물질	단계 1 시약	화합물명칭 / 번호	특성화데이터
 Int-78	NCS	 Int-107	¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 4.00 (s, 2H). ¹ HNMR.
 Int-79	NCS	 Int-108	¹ HNMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 9.71 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H). LCMS (FA): <i>m/z</i> = 317.1(M+1).
 Int-103	NCS	 Int-109	LCMS (FA): <i>m/z</i> = 318.1(M+1).

[1198]

[1199] 실시예 63: 2-[5-브로모-4-(3-클로로벤질)-2-티에닐]-1,3-디옥솔란 Int-110 및 4-(3-클로로벤질)-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)티오펜-2-카르보알데하이드 Int-111



[1200]

[1201] 단계 1: 2-[5-브로모-4-(3-클로로벤질)-2-티에닐]-1,3-디옥솔란.

[1202] 1 L 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 Int-106 (1.70 g, 5.39 mmol), 톨루엔 (20 mL), 1,2-에탄디올 (1.50 mL, 26.9 mmol), 및 p-톨루엔설폰산 1수화물 (51.2 mg, 0.27 mmol)을 충전했다. Dean-Stark 트랩 및 콘덴서를 부착하고 하룻밤 가열 환류했다. 반응 혼합물을 rt로 냉각되도록 하고 물로 켄칭했다. 용액을 EtOAc (25mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 수행하여 1.8g (93%)의 표제 화합물을 호박색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.23 - 7.15 (m, 3H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.85 (s, 2H).

[1203] 단계 2: 4-([3-(3-클로로벤질)-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]메틸)테트라하이드로-2H-피란

[1204] 100 mL 2-목 둥근바닥 플라스크에 아연 분말 (548 mg, 8.38 mmol)을 충전하고 반응 용기를 아르곤으로 퍼지했다. DMA (6mL)을 플라스크에 부가하고 요오드 (36 mg, 0.14 mmol)을 서스펜션에 부가했다. 수득한 혼합물을 요오드의 적색 색상이 바래질 때까지 교반했다. 혼합물에 부가된 4-브로모메틸테트라하이드로피란 (1 g, 6 mmol) 및 혼합물을 12 시간 동안 70 °C에서 교반되도록 했다. rt로 냉각한 후, 희석 용액을 Acrodisc R 필터를

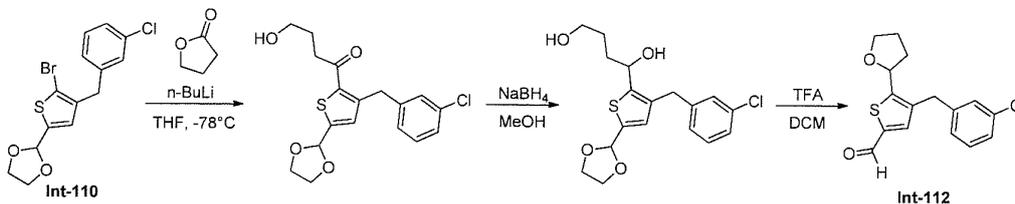
통과하고 이러한 1.0M 용액을 다음 반응에서 정제없이 사용했다.

[1205] 20mL의 마이크로웨이브 용기에 2-[5-브로모-4-(3-클로로벤질)-2-티에닐]-1,3-디옥솔란 (500 mg, 1 mmol), Pd(OAc)₂ (15.6 mg, 0.07 mmol) 및 2-디사이클로헥실포스포피노-2',6'-비스(N,N-디메틸아미노)바이페닐 (60.7 mg, 0.14 mmol)을 충전했다. 혼합물에 톨루엔 (4.26 mL)을 부가하고, 그 다음 DMA 중 1.0M [(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸]아연(II) 브로마이드 용액 (2.78 mL, 2.78 mmol)을 30분에 걸쳐 적가했다. 용액의 부가시 심홍색으로 변하고 반응 용기를 아르곤으로 퍼지하고 그 다음 캡으로 밀봉했다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 rt에서 교반했다. 반응 혼합물을 0.5M HCl 및 물로 켄칭하고 EtOAc로 희석했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 40% EtOAc)로 정제하여 186 mg (40%)의 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 12.0, 5.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.66 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.30 - 1.23 (m, 2H).

[1206] 단계 3: 4-(3-클로로벤질)-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)티오펜-2-카브알데하이드.

[1207] THF (3.0 mL) 중 4-{[3-(3-클로로벤질)-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]메틸}테트라하이드로-2H-피란 (170 mg, 0.45 mmol)의 용액에 물 중 1.0 M의 HCl (1.21 mL)을 rt에서 부가했다. 2시간 후, 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 로 염기성화하고, EtOAc (50mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하고 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 40% EtOAc)로 정제하여 128 mg (85%)의 표제 화합물을 얼은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.37 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.67 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.37 (dd, J = 12.5, 4.1 Hz, 2H).

[1208] 실시예 64: rac-4-(3-클로로벤질)-5-(테트라하이드로피란-2-일)티오펜-2-카브알데하이드. Int-112



[1209] 단계 1: 1-[3-(3-클로로벤질)-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]-4-하이드록시부탄-1-온.

[1211] 헥산 중 n-BuLi의건조 Et₂O (3 mL) 1.6 M (0.25 mL, 0.40 mmol) 중 Int-110 (120 mg, 0.33 mmol)의 교반된 용액에 -78 °C에서 적가했다. 용액을 30 분 동안 -78 °C에서 교반했다. Et₂O (0.5 mL) 중 γ-부티로락톤 (40 mg, 0.5 mmol)의 용액을 서서히 부가하고 15 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 용액을 rt로 따뜻하게 하고 1 시간 교반했다. 용액을 포화된 NH₄Cl aq. (5 mL) 용액으로 켄칭하고 EtOAc (2x20 ml)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 80% EtOAc)로 정제하여 75 mg (61%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.32 (s, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.18 - 4.15 (m, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.77 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.04 (q, J = 6.5 Hz, 2H).

[1212] 단계 2: rac-1-[3-(3-클로로벤질)-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]부탄-1,4-디올.

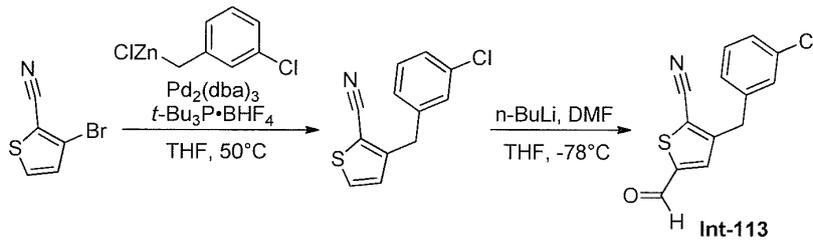
[1213] MeOH (5 mL) 중 1-[3-(3-클로로벤질)-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]-4-하이드록시부탄-1-온 (50 mg, 0.1 mmol)의 용액에 NaBH₄ (6.19 mg, 0.16 mmol)을 0 °C에서 부가하고 반응을 2 시간 동안 0 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ (5mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (10mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중

0% - 100% EtOAc)로 정제하여 40 mg (80%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): $m/z = 369.5$ (M+1).

[1214] 단계 3: rac-4-(3-클로로벤질)-5-(테트라하이드로푸란-2-일)티오펜-2-카브알데하이드.

[1215] rac-1-[3-(3-클로로벤질)-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]부탄-1,4-디올 (815 mg, 2.21 mmol)을 DCM (5.1 mL)에 용해시키고, 그 다음 TFA (18 mL, 230 mmol)을 이 용액에 rt에서 교반하면서 부가했다. 반응 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하고, DCM (10mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 35% EtOAc)로 정제하여 681 mg (92%)의 표제 화합물을 핑크색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.89 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.15 (dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 1H).

[1216] 실시예 65: 3-(3-클로로벤질)-5-포르밀티오펜-2-카보니트릴 Int-113



[1217]

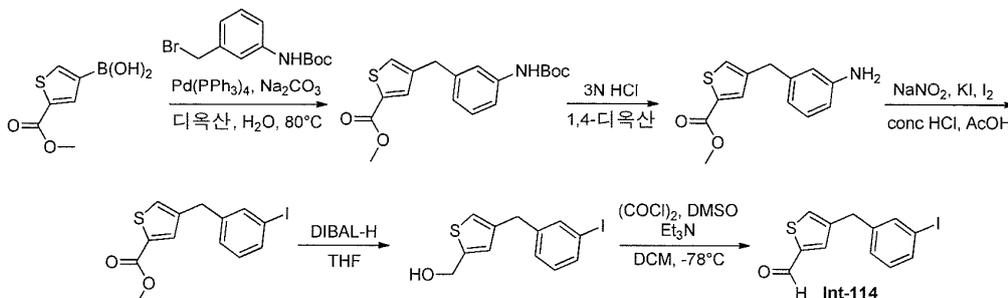
[1218] 단계 1: 3-(3-클로로벤질)티오펜-2-카보니트릴.

[1219] THF (10.0 mL) 중 3-브로모티오펜-2-카보니트릴 (419 mg, 2.23 mmol)의 용액에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (41 mg, 0.05 mmol), 트리-*t*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (25 mg, 0.09 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 50 °C에서 24 시간 동안 교반하고 그 다음 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 물질을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 10% EtOAc)로 정제하여 225 mg (43%)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.83 - 7.73 (m, 1H), 7.38 - 7.13 (m, 4H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 4.15 (s, 2H)

[1220] 단계 2: 3-(3-클로로벤질)-5-포르밀티오펜-2-카보니트릴.

[1221] THF (6.04 mL) 중 3-(3-클로로벤질)티오펜-2-카보니트릴 (150 mg, 0.64 mmol)의 -78 °C 냉각된 용액에 헥산 중 *n*-BuLi의 2.50 M 용액 (0.39 mL, 0.96 mmol)을 주사기로 적가했다. 반응 혼합물을 20 분 동안 교반되도록 하고 그 다음 THF (2 mL) 중 DMF (0.10 mL, 1.28 mmol)의 용액을 주사기로 적가했다. 수득한 혼합물을 추가 1 시간 동안 교반하고 그 다음 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 물질을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 10% EtOAc)로 정제하여 84 mg (50%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 10.76 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.29 - 8.13 (m, 3H), 8.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H).

[1222] 실시예 66: 4-(3-아이오도벤질)티오펜-2-카브알데하이드. Int-114



[1223]

[1224] 단계 1: 메틸 4-{3-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]벤질}티오펜-2-카복실레이트.

[1225] 스레드(threaded) 250mL 둥근바닥 플라스크에 5-(메톡시카보닐)티오펜-3-붕산 (1.9 g, 10 mmol), *tert*-부틸

[3-(브로모메틸)페닐]카바메이트 (3.00 g, 10.5 mmol), Na₂CO₃ (3.33 g, 31.4 mmol), 1,4-디옥산 (89.2 mL), 및 물 (22.8 mL)을 충전했다. 혼합물을 질소로 15 분 동안 탈기했다. 혼합물에 Pd(PPh₃)₄ (1.21 g, 1.05 mmol)을 부가하고 반응 용기를 밀봉했다. 반응을 85 °C 오일 배스에서 18 시간 동안 가열했다. 혼합물을 진공에서 농축하여 디옥산을 제거하고, 그 다음 물을 부가했다. 수득한 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고 그 다음 조합된 유기 부를 염수로 세정하고, 로 건조시키고 MgSO₄, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다, 2.25g, (62%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.92 - 3.91 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

[1226] 단계 2: 메틸 4-(3-아미노벤질)티오펜-2-카복실레이트.

[1227] 100mL 둥근바닥 플라스크에 메틸 4-{3-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]벤질}티오펜-2-카복실레이트 (3.28 g, 9.44 mmol) 및 EtOAc (20 mL)을 충전하고 용액을 빙욕에서 냉각했다. 용액에 부가된 1,4-디옥산 중 4 M HCl (20 mL) 및 혼합물을 rt에서 18 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃에 부었고 그 다음 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다, 2.20g, (94%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.62 - 6.57 (m, 1H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 6.51 - 6.47 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 5H), 3.62 (s, 2H).

[1228] 단계 3: 메틸 4-(3-아이오도벤질)티오펜-2-카복실레이트.

[1229] 50mL 둥근바닥 플라스크에 메틸 4-(3-아미노벤질)티오펜-2-카복실레이트 (2.20 g, 8.90 mmol), 아세트산 (4.4 mL), 및 물 (1.8 mL) 중 12 M HCl을 충전했다. 이러한 혼합물에, 내부 온도를 10 °C 미만으로 유지하면서 물 (3.1 mL) 중 아질산나트륨 (0.65 g, 9.4 mmol)의 용액을 적가하고 혼합물을 냉각과 함께 20 분 동안 교반했다. 혼합물에 물 (1.8 mL) 중 KI (1.77 g, 10.6 mmol) 및 I₂ (1.32 g, 5.21 mmol)의 용액을 적가하고, 반응을 30 분 동안 교반했다. 수득한 혼합물을 분별 깔때기로 이동시키고 10% 중아황산나트륨 용액을 부가했다. 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다, 1.35g (42%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.59 - 7.53 (m, 3H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

[1230] 단계 4: [4-(3-아이오도벤질)-2-티에닐]메탄올.

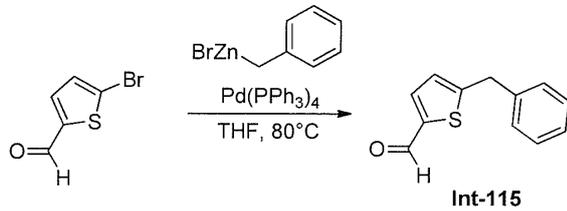
[1231] 500 mL 둥근바닥 플라스크 질소 하에서 메틸 4-(3-아이오도벤질)티오펜-2-카복실레이트 (1.35 g, 3.77 mmol) 및 THF (87 mL)를 충전했다. 용액을 -65 °C로 냉각하고 그 다음 톨루엔 중 1.0 M의 DIBAL-H (15 mL)을, 내부 온도를 -60 °C 미만으로 유지하면서 용액에 적가했다. 반응을 1 시간 -60 °C에서 교반하고, 그 다음 3 시간 동안 -40 °C에서 교반했다. 반응을 로첼 염의 10% 용액의 부가로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc로 3회 추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다, 1.24g (94%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 2H), 3.85 (s, 2H).

[1232] 단계 5: 4-(3-아이오도벤질)티오펜-2-카브알데하이드.

[1233] 100mL 둥근바닥 플라스크 질소 하에서 DCM (9.4 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (0.35 mL, 4.13 mmol)를 충전하고 용액을 -60 °C로 냉각했다. 용액에 디메틸 설폭사이드 (0.64 mL, 9.01 mmol)의 용액을 적가하고 혼합물을 5 분 동안 교반했다. 혼합물에 DCM (4.8 mL) 중 [4-(3-아이오도벤질)-2-티에닐]메탄올 (1.24 g, 3.76 mmol)의 용액을 느린 스트림에서 부가하고 수득한 혼합물을 냉각과 함께 10 분 동안 교반했다. 반응에 트리에틸아민 (2.62 mL, 18.8 mmol)을 -60 °C에서 부가하고 혼합물을 rt로 서서히 따뜻하게 했다. 수득한 혼합물을 포화된 NaHCO₃에 부었고 DCM로 3회 추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진

공에서 농축했다. 잔류물에 대해 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 얻은 물질로서 얻었다, 1.22g (99%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.94 - 9.78 (m, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 3H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 3.94 (s, 2H).

[1234] 실시예 67: 5-벤질-티오펜-2-카브알데하이드. Int-115



[1235]

[1236] 단계 1: 5-벤질-티오펜-2-카브알데하이드

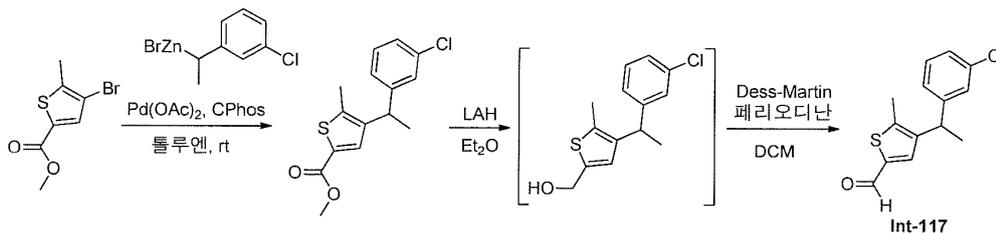
[1237] 5-브로모-2-티오펜카복스알데하이드 (500 mg, 2.62 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (75.6 mg, 0.07 mmol)을 마이크로웨이브 튜브에 칭량하고 THF (5 mL)을 튜브에 부가했다. 용액을 15 분 동안 아르곤의 분위기 하에서 교반했다. 혼합물에 THF (7.85 mL, 3.93 mmol) 중 0.50 M의 벤질아연 브로마이드를 부가하고, 혼합물을 70 °C에서 1 시간 동안 가열했다. 반응을 rt로 냉각하고 진공에서 농축했다. 잔류물에 EtOAc (100mL)을 부가하고 유기 층을 1N HCl (50mL) 그 다음 포화된 NaHCO₃ (50mL) 및 그 다음 염수 (50mL)로 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% EtOAc)로 정제하여 319mg (54%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (AA): *m/z* = 203.4 (M+H).

[1238] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

단계 1 아연시약	화합물명칭 / 번호	특성화데이터
	 Int-116	¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.82 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.40 (q, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H). LCMS (FA): <i>m/z</i> = 237.4 (M+H)

[1239]

[1240] 실시예 68: 4-[1-(3-클로로페닐)에틸]-5-메틸티오펜-2-카복스알데하이드 Int-117



[1241]

[1242] 단계 1: rac-메틸 4-[1-(3-클로로페닐)에틸]-5-메틸티오펜-2-카복실레이트.

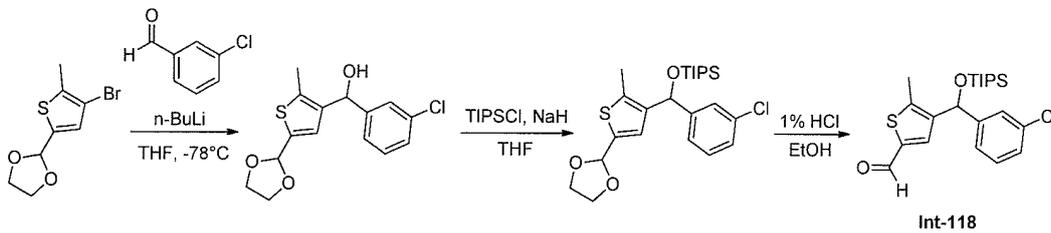
[1243] 메틸 4-브로모-5-메틸티오펜-2-카복실레이트 (400 mg, 2.0 mmol), Pd(OAc)₂ (14.6 mg, 0.07 mmol) 및 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-비스(N,N-디메틸아미노)바이페닐 (56.7 mg, 0.13 mmol)을 마이크로웨이브 반응 바이알에 부가했다. 바이알을 아르곤으로 퍼지하고 톨루엔 (4.2 mL)을 부가했다. 0 °C의 암적색 용액에, THF (4.0 mL, 2.00 mmol) 중 0.50 M의 브로모[1-(3-클로로페닐)에틸]아연을 10 분에 걸쳐 적가했다. 반응을 rt로 따뜻하게 하고 14 시간 동안 교반했다. 반응을 1 M HCl 및 물로 퀀칭하고 EtOAc로 희석했다. 층들을 분리하고 수성 층을 EtOAc (2X)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 442 mg)를 얻었다

다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.63 (s, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). LCMS (FA): *m/z* = 295.2 (M+H).

[1244] 단계 2: rac-4-[1-(3-클로로페닐)에틸]-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드.

[1245] THF 중 1.0 M의 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트 (1.46 mL, 1.46 mmol)을 Et₂O (8.5 mL) 중 메틸 4-[1-(3-클로로페닐)에틸]-5-메틸티오펜-2-카복실레이트 (0.43 g, 1.40 mmol)의 얼음-배쓰 냉각된 용액에 추가했다. 수득한 용액을 0 °C에서 15 분 동안 교반했다. 반응을 물 (~1 mL)로 0 °C에서 켜쳤다. Na₂SO₄ 10수화물 (~1g)을 20 mL EtOAc와 함께 추가하고 혼합물 rt로 따뜻하게 했다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 여과하고 필터 케이크를 EtOAc로 세정했다. 여과물을 농축하여 0.37g (95%)의 알코올 생성물을 얻었다. 이러한 화합물을 DCM (20 mL)에서 용해시키고, 그 다음 데스-마틴 페리오디난 (0.71 g, 1.70 mmol)을 용액에 추가했다. 반응을 rt에서 30 분 동안 교반되도록 했다. 반응을 농축하고 조 물질을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 227 mg)을 얻었다.

[1246] 실시예 69: rac-4-((3-클로로페닐)[(트리이소프로필실릴)옥시]메틸)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드. Int-118



[1247]

[1248] 단계 1: rac-(3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올.

[1249] 100mL 2-목 등근바닥 플라스크에 THF (60 mL)을 충전하고, 그 다음 플라스크를 아르곤으로 퍼지하고, -78 °C로 냉각했다. THF에, 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (5.40 mL, 13.5 mmol)을 주사기로 적가하고 혼합물을 10 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 2-(4-브로모-5-메틸-2-티에닐)-1,3-디옥솔란 (2.69 g, 10.8 mmol)을 -78 °C에서 적가했다. 용액을 30 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 3-클로로벤즈알데하이드 (1.23 mL, 10.8 mmol)을 용액에 -78 °C에서 즉시 추가하고 15 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl (50 mL)의 부가로 켜치고 EtOAc (50 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 2.3 g (68%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.14 - 7.06 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 3H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 2.32 (s, 4H).

[1250] 단계 2: rac-((3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메톡시)(트리이소프로필)실란.

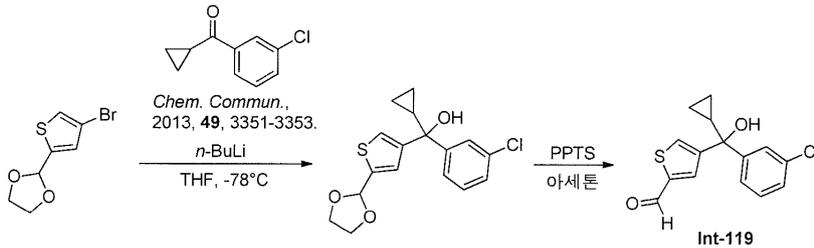
[1251] rac-(3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올 (927 mg, 2.98 mmol)을 THF (30.6 mL)에서 용해시키고, 그 다음 광유 중 60% NaH (329 mg, 13.7 mmol)을 이 용액에 추가했다. 용액을 40 °C에서 30 분 동안 교반했다. TIPSCl (1.45 mL, 6.86 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반했다. 용액을 30 mL 포화된 NH₄Cl 용액에 부었다. 용액을 EtOAc (30 mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% - 25% EtOAc)로 정제하여 1.39 g (100%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.17 - 7.02 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.00 - 0.93 (m, 21H).

[1252] 단계 3: rac-4-((3-클로로페닐)[(트리이소프로필실릴)옥시]메틸)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드.

[1253] rac-((3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메톡시)(트리이소프로필)실란 (1.6 g, 3.4 mmol)을 EtOH (20 mL) 중 1% HCl에서 용해시키고 반응을 rt에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM (20 mL x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 28% - 30% EtOAc)로 정제하여 1.4 g (97%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.67 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 - 7.03 (m, 4H), 5.75

(s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.06 - 0.92 (m, 21H).

[1254] 실시예 70: **rac-4-[(3-클로로페닐)(사이클로프로필)하이드록시메틸]티오펜-2-카브알데하이드 Int-119**



[1255]

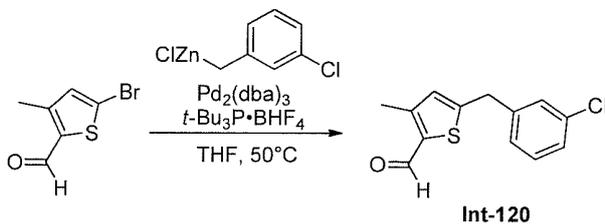
[1256] **단계 1: rac-(3-클로로페닐)(사이클로프로필)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄올**

[1257] 2-목 250mL 둥근바닥 플라스크 질소 하에서 THF (100 mL)를 충전했다. 용액에 hexan 중 2.50 M의 n-BuLi (9.2 mL, 23 mmol)을 -78 °C에서 부가하고, 그 다음 THF (10 mL) 중 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 (4.15 g, 17.7 mmol)의 용액을 부가했다. 5 분 후, THF (10 mL) 중 3-클로로페닐 사이클로프로필 케톤 (3.35 g, 18.5 mmol)의 용액을 혼합물에 한번에 부가하고, 반응을 30 분 동안 교반되도록 했다. 반응 혼합물을 포화된 NH₄Cl의 부가로 퀸칭하고 수득한 혼합물을 rt로 따뜻하게 했다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 hexan / EtOAc 구배를 사용하여 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 얻은 색의 고형물로서 얻었다, 3.72g (63%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.48 - 7.46 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.19 - 3.94 (m, 4H), 1.85 (s, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 0.69 - 0.61 (m, 1H), 0.55 - 0.45 (m, 3H).

[1258] **단계 2: rac-4-[(3-클로로페닐)(사이클로프로필)하이드록시메틸]티오펜-2-카브알데하이드.**

[1259] 100mL 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 rac-(3-클로로페닐)(사이클로프로필)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄올 (250 mg, 0.74 mmol), 아세톤 (5.45 mL), 및 물 (1.34 mL)를 충전했다. 혼합물에 PPTS (373 mg, 1.48 mmol)을 부가하고 반응을 2 시간 동안 rt에서 교반되도록 했다. 반응을 물에 부었고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 hexan / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다, 195mg (90%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.86 - 9.81 (m, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 0.73 - 0.44 (m, 4H).

[1260] 실시예 71: **5-(3-클로로벤질)-3-메틸티오펜-2-카브알데하이드. Int-120**



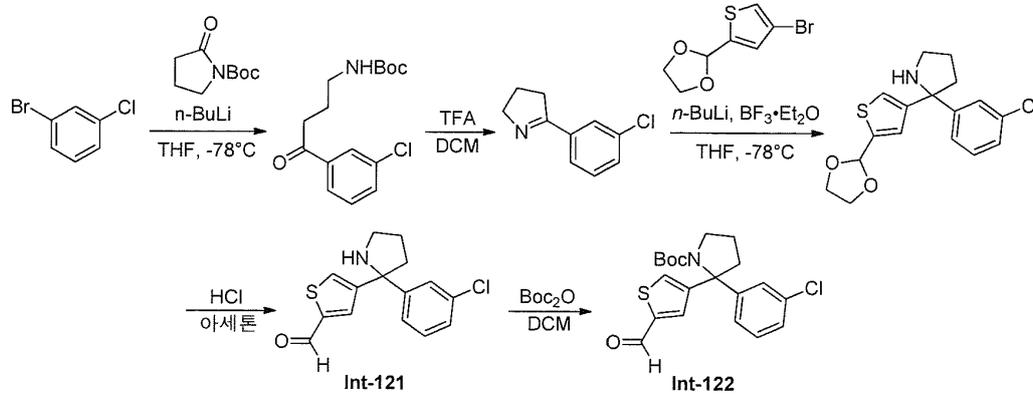
[1261]

[1262] **단계 1: 5-(3-클로로벤질)-3-메틸티오펜-2-카브알데하이드**

[1263] 20mL의 마이크로웨이브 용기에 5-브로모-3-메틸티오펜-2-카브알데하이드 (680 mg, 3.32 mmol), Pd₂dba₃ (60.8 mg, 66.3 umol), 및 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (38.5 mg, 0.13 mmol)을 충전했다. 혼합물에 THF (4.0 mL)을 부가하고 반응 용기를 아르곤으로 퍼지하고 그 다음 캡으로 밀봉했다. 혼합물을 5 분 동안 rt에서 교반한 후, THF 중 0.5 M의 3-클로로벤질아연 클로라이드 용액 (8.62 mL, 4.31 mmol)을 혼합물에 부가하고 그 다음 수득한 혼합물을 50 °C로 1 시간 동안 가열했다. 반응을 rt로 냉각하고 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 물 (50mL) 그 다음 염수로 세정했다. Na₂SO₄ 상에서 건조한 후, 혼합물을 유리 프릿 깔때기를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 hexan 중 0% -15% EtOAc)로 정제

하여 184 mg (22%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.96 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.25 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

[1264] 실시예 72: *rac*-4-[2-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일]티오펜-2-카르보알데하이드 Int-121 및 *rac*-*tert*-부틸 2-(3-클로로페닐)-2-(5-포르밀-3-티에닐)피롤리딘-1-카복실레이트 Int-122



[1265]

[1266] 단계 1: *tert*-부틸 [4-(3-클로로페닐)-4-옥소부틸]카바메이트.

[1267] 500mL 2-목 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 THF (192.0 mL)을 충전하고 -78 °C에서 냉각했다. 용액에 hexan 중 2.50 M의 *n*-BuLi (30.6 mL, 76.6 mmol), 그 다음 THF (10 mL) 중 3-클로로브로모벤젠 (11.3 g, 58.9 mmol)의 용액을 부가했다. 혼합물에 THF (10 mL) 중 1-(*tert*-부톡시카보닐)-2-피롤리딘 (12.0 g, 64.8 mmol)의 용액을 즉시 부가했다. 15분 후, 반응을 포화된 NaHCO₃의 느린 부가로 퀸칭하고 수득한 혼합물을 rt로 따뜻하게 했다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고 조합된 유기물을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 hexan / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다, 15.54g (89%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.43 - 1.41 (m, 9H).

[1268] 단계 2: 5-(3-클로로페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤.

[1269] 500mL 둥근바닥 플라스크에 *tert*-부틸 [4-(3-클로로페닐)-4-옥소부틸]카바메이트 (15.6 g, 52.3 mmol) 및 DCM (26 mL)을 충전했다. 용액에 TFA (48.3 mL, 627.4 mmol)을 부가했다. 1 시간 후, 반응을 물에 부었고 혼합물을 DCM (x3)로 추출했다. 조합된 유기물을 포화된 NaHCO₃ 그 다음 염수로 세정하고; MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 hexan / EtOAc로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다, 4.93g (53%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 2H).

[1270] 단계 3: *rac*-2-(3-클로로페닐)-2-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]피롤리딘.

[1271] THF (100 mL) 중 5-(3-클로로페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤 (5.90 g, 32.8 mmol)의 용액에 붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테르 복합체 (4.5 mL, 36.1 mmol)을 -78 °C에서 부가하고 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 별도의 반응 용기에 THF (300 mL)을 충전하고, -78 °C로 냉각하고, hexan 중 2.50 M의 *n*-BuLi (22.3 mL, 55.8 mmol)을 부가하고, 그 다음 THF (10 mL) 중 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 (10.8 g, 46.0 mmol)의 용액을 부가하고 혼합물을 5 분 동안 교반했다. 혼합물에 -78 °C에서 케놀라를 통해 이전에 제조된 용액을 부가하고, 혼합물을 -40 °C에서 1 시간 동안 교반되도록 했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 퀸칭하고, 수득한 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 hexan / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 갈색 포움 오일로서 얻었다, 7.09g (64%). LCMS (FA): *m/z* = 336.1 (M+H).

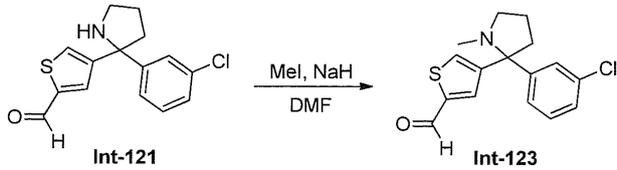
[1272] 단계 4: **rac-4-[2-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일]티오펜-2-카브알데하이드.**

[1273] 아세톤 (100 mL) 중 *rac*-2-(3-클로로페닐)-2-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐] 피롤리딘 (7.09 g, 21.1 mmol)의 용액에 물 (2 mL) 중 12 M의 HCl의 용액을 부가하고 반응을 rt에서 6 시간 동안 교반되도록 했다. 반응을 포화된 NaHCO₃에 부었고 혼합물을 DCM (x3)로 추출했다. 조합된 유기 부분을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 얻었다, 4.15g (67%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.81 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 2.50 - 2.27 (m, 2H), 2.01 - 1.80 (m, 3H).

[1274] 단계 5: **rac-tert-부틸 2-(3-클로로페닐)-2-(5-포르밀-3-티에닐)피롤리딘-1-카복실레이트.**

[1275] 100mL 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 *rac*-4-[2-(3-클로로페닐)피롤리딘 -2-일]티오펜-2-카브알데하이드 (4.15 g, 14.2 mmol), DCM (69.6 mL), N,N-디메틸아미노피리딘 (0.08 mg, 0.7 mmol), 및 Boc₂O (4.66 g, 21.3 mmol)을 충전했다. 18 h rt에서 18 시간 후, 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다, 2.83g (51%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.93 - 9.85 (m, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.50 (m, 1H), 7.36 - 7.11 (m, 4H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 2.77 - 2.45 (m, 2H), 2.03 - 1.79 (m, 2H), 1.55 - 1.27 (m, 9H).

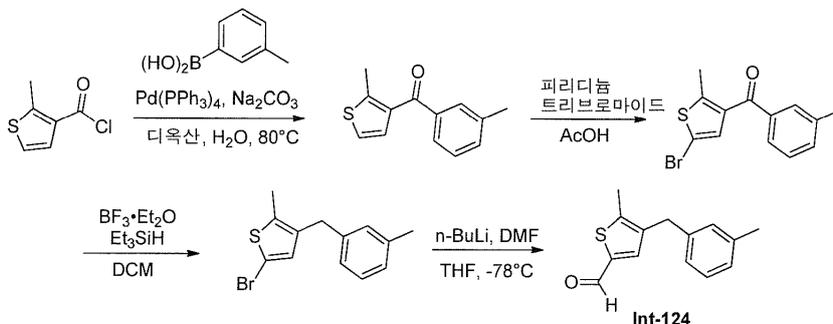
[1276] 실시예 73: **rac-4-[2-(3-클로로페닐)-1-메틸피롤리딘-2-일]티오펜-2-카브알데하이드. Int-123**



[1277] 단계 1: **rac-4-[2-(3-클로로페닐)-1-메틸피롤리딘-2-일]티오펜-2-카브알데하이드.**

[1279] 오븐-건조된 100mL 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 DMF (10 mL) 및 광유 중 60% NaH (228 mg, 5.69 mmol)을 충전하고 혼합물을 0 °C에서 냉각했다. 혼합물에 DMF (5 mL) 중 Int-121 (664 mg, 2.28 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 30 분 동안 교반했다. 혼합물에 MeI (0.43 mL, 6.83 mmol)을 부가하고 반응을 1 시간 동안 rt에서 교반했다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고 포화된 NaHCO₃을 혼합물에 부가했다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, 로 건조시키고 MgSO₄, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 얻은 오일로서 얻었다, 133 mg (20%). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 9.88 - 9.80 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.63 - 2.45 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 2H).

[1280] 실시예 74: **5-메틸-4-(3-메틸벤질)티오펜-2-카브알데하이드. Int-124**



[1281] 단계 1: **(3-메틸페닐)(2-메틸-3-티에닐)메탄올.**

[1283] 마이크로웨이브 튜브에 *m*-톨릴붕산 (231 mg, 1.70 mmol), Cs₂CO₃ (830 mg, 2.55 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (58.9 mg, 0.05 mmol)을 충전했다. 이들 내용물을 톨루엔 (5mL)으로 현탁시키고, 그 다음 2-메틸티오펜-3-카보닐 클로라이드

드 (300 mg, 1.87 mmol)을 rt에서 부가했다. 반응 용기를 아르곤으로 퍼지하고 그 다음 캡으로 밀봉했다. 반응을 100 °C에서 오일-배쓰로 30 분 동안 가열했다. 반응을 rt로 냉각하고 분별 깔때기로 이동시켰다. 혼합물을 EtOAc(70mL)로 희석하고 유기 층을 물 (50mL) 그 다음 염수로 세정했다. EtOAc 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 3% EtOAc)로 정제하여 220mg (60%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

[1284] 단계 2: (5-브로모-2-메틸-3-티에닐)(3-메틸페닐)메타논.

[1285] 아세트산 (2.0 mL) 중 (3-메틸페닐)(2-메틸-3-티에닐)메타논 (410 mg, 1.90 mmol)의 용액에 피리디늄 트리브로마이드 (1.52 g, 4.74 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 50 °C로 2 시간 동안 가열했다. 반응을 rt에서 냉각하고 물 (100 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (100 mL x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 포화된 NaHCO₃ (100 mL) 그 다음 Na₂S₂O₃ 용액 및 그 다음 염수로 세정했다. EtOAc 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 529 mg (85%)의 표제 화합물을 밝은 황색 점착성 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

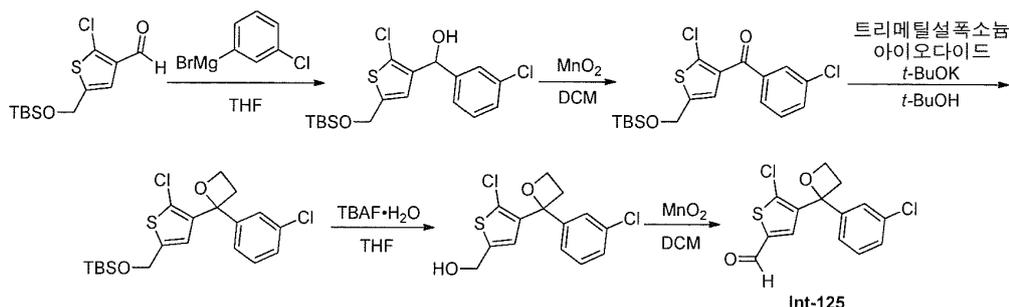
[1286] 단계 3: 5-브로모-2-메틸-3-(3-메틸벤질)티오펜.

[1287] (5-브로모-2-메틸-3-티에닐)(3-메틸페닐)메타논 (520 mg, 1.60 mmol)을 100mL 둥근 바닥 플라스크에서 아르곤의 분위기 하에서 CH₃CN (5.0 mL) 및 DCM (5.0 mL)에서 용해시키고 혼합물을 0 °C로 냉각했다. 이 용액에 트리에틸 실란 (0.76 mL, 4.76 mmol), 그 다음 붕소 트리플루오라이드 에테레이트 (0.60 mL, 4.76 mmol)을 부가하고, 반응을 14 시간 동안 0 °C 실온에서 교반했다. 반응을 K₂CO₃ 수용액 (50mL)의 느린 부가로 켄칭하고 EtOAc (50 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 100% 헥산)로 정제하여 447 mg (90%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

[1288] 단계 4: 5-메틸-4-(3-메틸벤질)티오펜-2-카브알데하이드.

[1289] 5-브로모-2-메틸-3-(3-메틸벤질)티오펜 (235 mg, 0.75 mmol)을 100mL 2-목 둥근바닥 플라스크에 칭량하고 반응 용기를 아르곤으로 퍼지했다. 내용물을 THF (12.0 mL)에서 용해시키고 용액을 -78 °C로 냉각했다. 용액에 헥산 중 2.50 M의 *n*-BuLi (0.69 mL, 1.71 mmol)을 -78 °C에서 적가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 혼합물에 DMF (0.13 mL, 1.67 mmol)을 -78 °C에서 부가하고, 수득한 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl (50mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (50 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 151 mg (87%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.73 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

[1290] 실시예 75: rac-5-클로로-4-[2-(3-클로로페닐)옥세탄-2-일]티오펜-2-카브알데하이드. Int-125

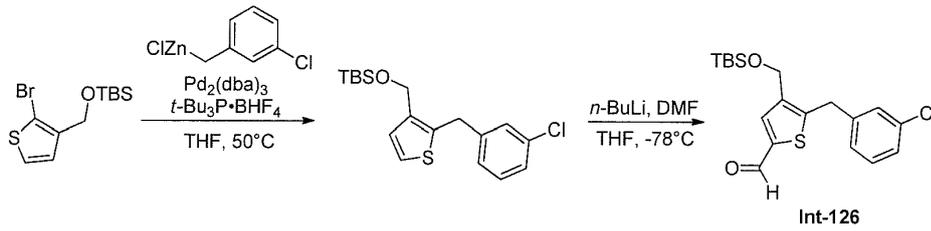


[1291]

- [1292] **단계 1: rac-[5-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-2-클로로-3-티에닐](3-클로로페닐)메탄올.**
- [1293] THF (20.0 mL) 중 5-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-2-클로로티오펜-3-카브알데하이드 (1.00 g, 3.44 mmol)의 용액에 그리고 용액에 0 °C에서 냉각했다. 용액에 THF 중 0.50 M의 3-클로로페닐마그네슘 브로마이드 (8.25 mL, 4.13 mmol)을 적가하고, 반응을 30 분 동안 rt에서 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl (100mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (100 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% EtOAc)로 정제하여 1.35g (97%)의 표제 화합물을 맑은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.43 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 2.57 - 1.90 (br s, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).
- [1294] **단계 2: [5-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-2-클로로-3-티에닐](3-클로로페닐)메타논.**
- [1295] DCM (50.0 mL) 중 rac-[5-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-2-클로로-3-티에닐](3-클로로페닐)메탄올 (1.35 g, 3.35 mmol)의 용액에 MnO₂ (2.91 g, 33.5 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 21 시간 동안 교반했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 필터 케이크를 DCM로 몇 번 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 5% EtOAc)로 정제하여 742mg (55%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).
- [1296] **단계 3: rac-*tert*-부틸({5-클로로-4-[2-(3-클로로페닐)옥세탄-2-일]-2-티에닐}메톡시)디메틸실란.**
- [1297] 20mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 트리메틸실록소늄 아이오다이드 (576 mg, 2.62) 및 *t*-BuOK (294 mg, 2.62 mmol)을 충전하고 그 다음 반응 튜브를 아르곤으로 퍼지하고 그 다음 캡으로 밀봉했다. 반응 용기에 *t*-BuOH (3.0 mL)을 부가하고 혼합물을 30 분 동안 50 °C에서 교반했다. 백색 서스펜션에 *t*-BuOH (4.5 mL, 47.0 mmol) 중 [5-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-2-클로로-3-티에닐](3-클로로페닐)메타논 (300 mg, 0.75 mmol)의 용액을 50 °C에서 부가하고, 수득한 혼합물을 44 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (60 mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (50 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 2% EtOAc)로 정제하여 195 mg (61%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.50 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (dt, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.69 - 4.63 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H).
- [1298] **단계 4: rac-{5-클로로-4-[2-(3-클로로페닐)옥세탄-2-일]-2-티에닐}메탄올.**
- [1299] THF (10 mL) 중 rac-*tert*-부틸({5-클로로-4-[2-(3-클로로페닐)옥세탄-2-일]-2-티에닐}메톡시)디메틸실란 (290 mg, 0.68 mmol)의 용액에 THF (3.0 mL) 중 TBAF 1수화물 (283 mg, 1.01 mmol)의 용액을 rt에서 부가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (50 mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (60 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 20% - 30% EtOAc)로 정제하여 207mg (97%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.54 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 4H), 3.53 (dt, *J* = 11.3, 7.8 Hz, 1H), 3.12 (dt, *J* = 11.3, 7.4 Hz, 1H), 1.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H).
- [1300] **단계 5: rac-5-클로로-4-[2-(3-클로로페닐)옥세탄-2-일]티오펜-2-카브알데하이드.**
- [1301] DCM (20.0 mL) 중 rac-{5-클로로-4-[2-(3-클로로페닐)옥세탄-2-일]-2-티에닐}메탄올 (205 mg, 0.65 mmol)의 용액에 MnO₂ (565 mg, 6.50 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 14 시간 동안 교반했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 필터 케이크를 DCM로 몇 번 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% EtOAc)로 정제하여 188 mg (92%)의 표제 화합물을 무색 오일로서

얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 4.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.44 (dt, *J* = 11.4, 7.7 Hz, 1H), 3.20 (dt, *J* = 11.4, 7.6 Hz, 1H).

[1302] 실시예 76: 4-([*tert*-부틸(디메틸실릴)옥시]메틸)-5-(3-클로로벤질)티오펜-2-카브알데하이드. Int-126



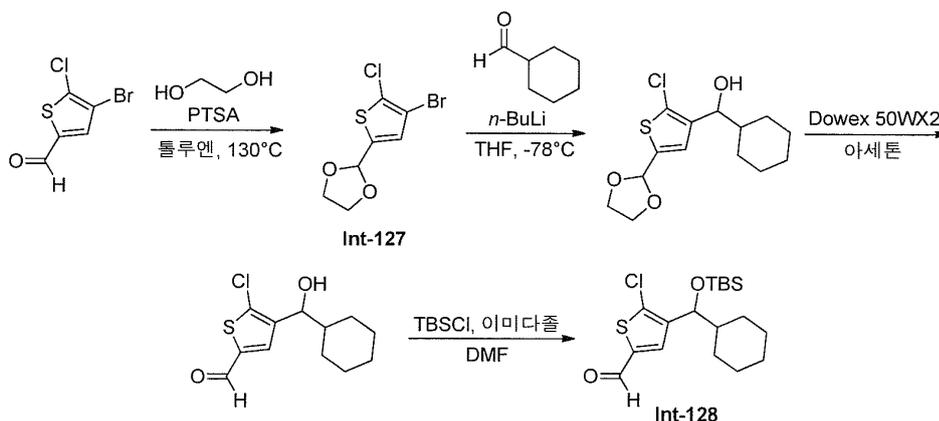
[1303] 단계 1: *tert*-부틸{[2-(3-클로로벤질)-3-티에닐]메톡시}디메틸실란.

[1304] 20mL의 마이크로웨이브 반응 튜브에 [(2-브로모-3-티에닐)메톡시](*tert*-부틸)디메틸실란 (1.63 g, 5.30 mmol), Pd₂(dba)₃ (194 mg, 0.21 mmol), 및 트리-*tert*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (123 mg, 0.42 mmol)을 충전했다. THF (11.2 mL)의 부가 후, 반응 용기를 아르곤으로 퍼지하고 그 다음 캡으로 밀봉했다. 혼합물을 5 분 동안 rt에서 교반한 후, THF 중 0.5 M의 3-클로로벤질아연 클로라이드 (12.2 mL, 6.10 mmol)을 혼합물에 부가했다. 반응을 rt에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 수득한 혼합물을 50 °C로 1 시간 동안 가열했다. 혼합물을 rt로 냉각하고 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 물 (50mL) 및 염수로 세정했다. Na₂SO₄ 상에서 건조한 후, 혼합물을 유리 프리트 깔때기를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출 물로서 헥산 중 10 % EtOAc)로 정제하여 1.4g (76%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.17 - 7.10 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[1305] 단계 2: 4-([*tert*-부틸(디메틸실릴)옥시]메틸)-5-(3-클로로벤질)티오펜-2-카브알데하이드.

[1306] THF (30.0 mL) 중 *tert*-부틸{[2-(3-클로로벤질)-3-티에닐]메톡시}디메틸실란 (1.40 g, 3.97 mmol)의 용액에 적 가하고 헥산 중 2.5 M *n*-BuLi (2.1 mL, 5.16 mmol)을 -78 °C에서 부가하고 혼합물을 3분 동안 교반했다. 혼합물에 DMF (0.49 mL, 6.34 mmol)을 -78 °C에서 부가하고 반응을 10 분 동안 교반되도록 하고, 그 다음 rt로 따뜻하게 하고 10 분 동안 교반했다. 반응 혼합물에 포화된 NH₄Cl을 부가하고 EtOAc (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (용출 물로서 헥산 중 15 % EtOAc)로 정제하여 0.75g (50%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.16 (s, 6H).

[1307] 실시예 77: 2-(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)-1,3-디옥솔란 Int-127 및 *rac*-4-([*tert*-부틸(디메틸실릴)옥시](사이클로헥실)메틸)-5-클로로티오펜-2-카브알데하이드 Int-128



[1308]

- [1311] **단계 1: 2-(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)-1,3-디옥솔란.**
- [1312] 톨루엔 (60 mL) 중 4-브로모-5-클로로티오펜-2-카브알데하이드 (4.1 g, 18 mmol)의 용액에 1,2-에탄디올 (5.07 mL, 90.9 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 1수화물 (0.17 g, 0.91 mmol)을 부가하고 그 다음 혼합물을 Dean-Stark 장치로 3 시간 동안 가열 환류했다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ (100 mL) 및 물 (50 mL)의 부가로 켄칭했다. 수득한 혼합물을 헥산 (150 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 무색 고형물로서 얻었다 (수율 = 4.75 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 2H).
- [1313] **단계 2: rac-[2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐](사이클로헥실)메탄올.**
- [1314] 2-(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)-1,3-디옥솔란 (1.09 g, 4.04 mmol)을 50mL 2-목 둥근바닥 플라스크에서 아르곤의 분위기 하에서 두었다. THF (6.50 mL)을 부가하고 반응을 -78 °C로 냉각했다. 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (1.80 mL, 4.50 mmol)을 적가하고 용액을 30 분 동안 교반했다. 동반하여, 세륨 트리클로라이드 (1.00 g, 4.06 mmol)을 2-목 둥근바닥 플라스크에서 아르곤의 분위기 하에 두었다. THF (10.0 mL)을 부가하고 슬러리를 -78 °C로 냉각했다. 2-(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)-1,3-디옥솔란 리튬산화된 종을 상기 용액에 빠르게 적가하고 용액을 1 시간 동안 -78 °C에서 교반했다. THF (2.0 mL) 중 사이클로헥산카복스알데하이드 (0.60 mL, 4.80 mmol)을 용액에 -78 °C에서 적가했다. 반응을 30 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 에밀전 형성하고 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 여과물 층들을 분리하고 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% - 30% EtOAc)로 정제하여 오렌지색 오일을 얻었다 (수율 = 622 mg). LCMS (FA): m/z = 303.1 (M+1)
- [1315] **단계 3: rac-5-클로로-4-[사이클로헥실(하이드록시)메틸]티오펜-2-카브알데하이드.**
- [1316] Dowex 50WX2-200 (H) (1 g)을 아세톤 (40 mL) 중 rac-[2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐](사이클로헥실)메탄올 (0.62 g, 2.04 mmol)의 용액에 rt에서 부가했다. 반응을 rt에서 17 시간 동안 교반되도록 했다. 반응을 여과하여 고체 수지를 제거하고 여과물을 농축했다. 조 물질을 ISCO 실리카겔 (용출물로서 100% 헥산 그 다음 20% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (수율 = 338 mg). LCMS (FA): m/z = 259.1 (M+1)
- [1317] **단계 4: rac-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시](사이클로헥실)메틸]-5-클로로티오펜-2-카브알데하이드.**
- [1318] rac-5-클로로-4-[사이클로헥실(하이드록시)메틸]티오펜-2-카브알데하이드 (338 mg, 1.31 mmol), 1H-이미다졸 (267 mg, 3.92 mmol), N,N-디메틸아미노피리딘 (16.0 mg, 0.13 mmol), 및 DMF (10.0 mL)을 100 mL 둥근바닥 플라스크에서 아르곤의 분위기 하에서 조합했다. 용액을 0 °C에서 냉각했다. TBSCl (225 mg, 1.49 mmol)을 부가하고 반응을 rt로 따뜻하게 했다. 5시간 후, 1H-이미다졸 (88.9 mg, 1.31 mmol) 및 TBSCl (98.4 mg, 0.65 mmol)을 부가하고 반응을 하룻밤 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl로 켄칭하고, EtOAc 및 물로 희석했다. 층들을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기물을 10% 수성 LiCl 용액 (x3), 염수 (x1)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% EtOAc)로 정제하여 무색 오일을 얻었다 (수율 = 386 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.50 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.98 - 1.57 (m, 4H), 1.44 - 0.88 (m, 7H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.18 (s, 3H).
- [1319] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다. 하기 대안적인 조건은 기재된 반응 단계에서 이용될 수 있다. 단계 4; 조건 A: TMSCl/이미다졸/DMF, B: TIPSCl/NaH/THF, C: TBSCl/이미다졸/DMF.

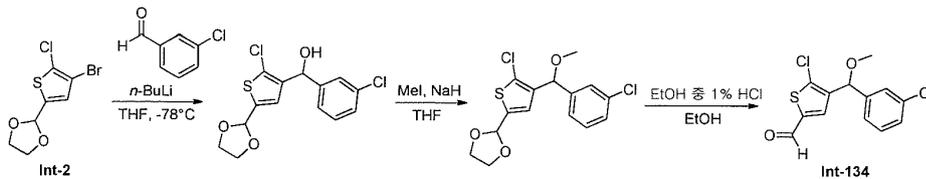
[1320]

단계 2	단계 4	화합물명칭 / 번호	특성화데이터
------	------	------------	--------

알데하이드	조건		
	A		¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.78 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.40-3.23 (m, 2H), 1.79 (dq, J = 15.3, 7.5, 3.7 Hz, 2H), 1.49-1.33 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 1H), 0.03 (s, 9H). ¹ H NMR
	A		¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.78 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.88 (dq, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.02 (s, 9H). ¹ H NMR
	B		¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.73 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 1.20-1.08 (m, 3H), 1.02-0.96 (m, 18H). ¹ H NMR
	B		¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.62 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.15-7.07 (m, 3H), 6.94-6.87 (m, 2H), 5.07 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 13.2, 5.5 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 1.00-0.81 (m, 21H). ¹ H NMR
	C		¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.71 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.11-0.00 (m, 6H). ¹ H NMR

[1321]

[1322] 실시예 78: rac-5-클로로-4-[(3-클로로페닐)(메톡시)메틸]티오펜-2-카르보알데하이드 Int-134



[1323]

[1324] 단계 1: rac-2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐(3-클로로페닐)메탄올.

[1325] 100 mL 2-목 둥근바닥 플라스크에 THF (20 mL)을 충전하고, 그 다음 플라스크를 아르곤으로 퍼지하고, -78 °C로 냉각했다. THF에, 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (1.86 mL, 4.64 mmol)을 주사기로 적가하고 혼합물을 10 분 동안 -78 °C에서 교반했다. Int-2 (1.0 g, 3.7 mmol)을 -78 °C에서 적가했다. 용액을 30 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 3-클로로벤즈알데하이드 (422 μ L, 3.71 mmol)을 용액에 -78 °C에서 즉시 부가하고 15 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl (50 mL)의 부가로 퀀칭하고 EtOAc (50 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 494 mg (40%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.16 - 7.02 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H).

[1326] 단계 2: rac-2-(5-클로로-4-[(3-클로로페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐)-1,3-디옥솔란.

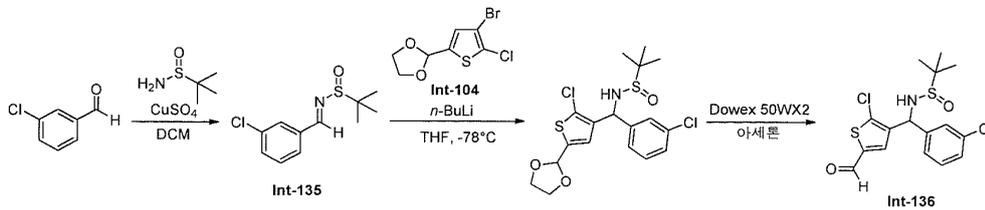
[1327] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 rac-[2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐(3-클로로페닐)메탄올 (490 mg, 1.48 mmol)을 충전했다. 혼합물에 팜유 (213 mg, 4.44 mmol) 중 THF (14.5 mL), 및 60% NaH을 rt에서 부가하고 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼지하고 그 다음 MeI (276 μ L, 4.44 mmol)을 부가하고 50 °C로 2 시간 동안 가열했

다. 용액을 포화된 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고 DCM (30 mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 35% EtOAc)로 정제하여 404 mg (79%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.21 - 7.04 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.23 (s, 3H).

[1328] 단계 3: rac-5-클로로-4-[(3-클로로페닐)(메톡시)메틸]티오펜-2-카브알데하이드.

[1329] rac-2-{5-클로로-4-[(3-클로로페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}-1,3-디옥솔란 (1.0 g, 2.9 mmol)을 EtOH 중 1% HCl (20 mL)에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM (20 mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 0.8 g (90%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.61 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 4H), 5.26 (s, 1H), 3.26 (s, 3H).

[1330] 실시예 79: N-[(E)-(3-클로로페닐)메틸렌]-2-메틸프로판-2-설피나미드 Int-135 및 rac-N-[(2-클로로-5-포르밀-3-티에닐)(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드. Int-136



[1331] 단계 1: N-[(E)-(3-클로로페닐)메틸렌]-2-메틸프로판-2-설피나미드.

[1332] 구리(II) 설페이트 (2.9 g, 18.0 mmol) 및 3-클로로벤즈알데하이드 (1.3 g, 9.1 mmol)을 DCM (16 mL) 중 2-메틸-2-프로판설피나미드 (1.0 g, 8.2 mmol)의 용액에 rt에서 부가했다. 수득한 서스펜션을 15 시간 동안 교반되도록 했다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 DCM으로 세정했다. 여과물을 농축하고 조 혼합물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 1.32 g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.54 (s, 1H), 7.86 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H). LCMS (FA): m/z = 244.3 (M+H).

[1334] 단계 2: rac-N-[(2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐)(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드.

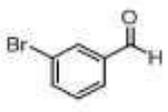
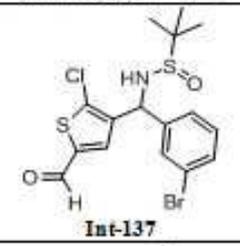
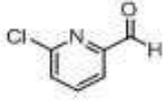
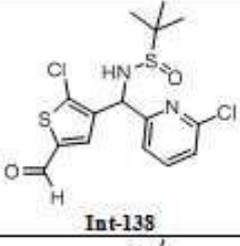
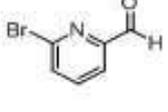
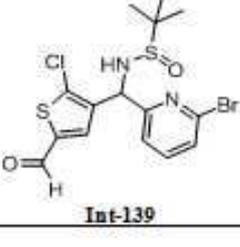
[1335] THF (30 mL) 중 2-(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)-1,3-디옥솔란 (900 mg, 3.30 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각하고 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (1.66 mL, 4.15 mmol)을 적가했다. 직 후, THF (4 mL) 중 N-[(E)-(3-클로로페닐)메틸렌]-2-메틸프로판-2-설피나미드 (0.97 g, 3.97 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 빠르게 부가했다. 수득한 용액을 15 분 동안 그 온도에서 교반되도록 했다. ~ 0 °C로 따뜻하게 한 후, 반응을 물의 부가로 켄칭했다. 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축했다. 조 생성물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 1.2 g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.41 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 6.98 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 9H).

[1336] 단계 3: rac-N-[(2-클로로-5-포르밀-3-티에닐)(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드.

[1337] Dowex 50WX2-200 (H) (1 g)을 아세톤 (20 mL) 중 N-[(2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐)(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드 (0.90 g, 2.10 mmol)의 용액에 rt에서 부가했다. 반응을 1 시간 동안 교반되도록 했다. 반응을 여과하여 고체 수지를 제거하고 조 물질을 헥산/EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 750 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.38

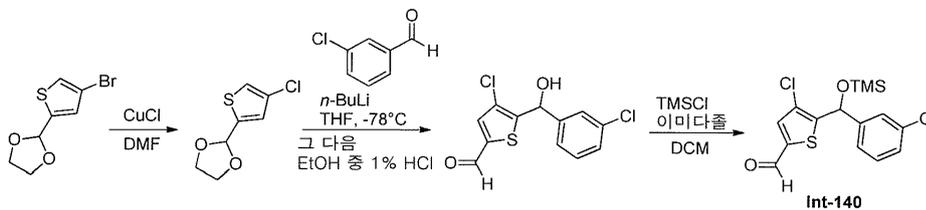
(d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 5.78 (dd, $J = 15.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 1.27 (s, 9H).

[1338] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로 시작하여 상기에서 기재된 것과 유사한 방식으로 제조했다:

개시물질	화합물명칭 / 번호	특성화데이터
	 Int-137	LCMS (FA): $m/z = 436.1$ (M+H).
	 Int-138	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름- d) δ 9.73 (s, 1H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 1.27 (s, 9H). $^1\text{H NMR}$.
	 Int-139	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름- d) δ 9.74 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.27 (s, 9H). $^1\text{H NMR}$.

[1339]

[1340] 실시예 80: rac-4-클로로-5-((3-클로로페닐)[(트리메틸실릴)옥시]메틸)티오펜-2-카브알데하이드 Int-140



[1341]

[1342] 단계 1: 2-(4-클로로-2-티에닐)-1,3-디옥솔란.

[1343] 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 (2.81 g, 12.0 mmol)을 DMF (3.0 mL)에서 마이크로웨이브 튜브에서 용해시키고, 그 다음 CuCl (1.66 g, 16.7 mmol)을 이 용액에 추가했다. 반응을 90 분 동안 교반하면서 180 °C에서 가열했다. 고형물을 여과하고, 그리고 잔류 고형물을 DCM으로 세정했다. 여과물을 50ml 물에 부었고, 혼합물을 DCM (40 mL x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 hexan 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 1.40g (61%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 2H).

[1344] 단계 2: rac-4-클로로-5-[(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]티오펜-2-카브알데하이드.

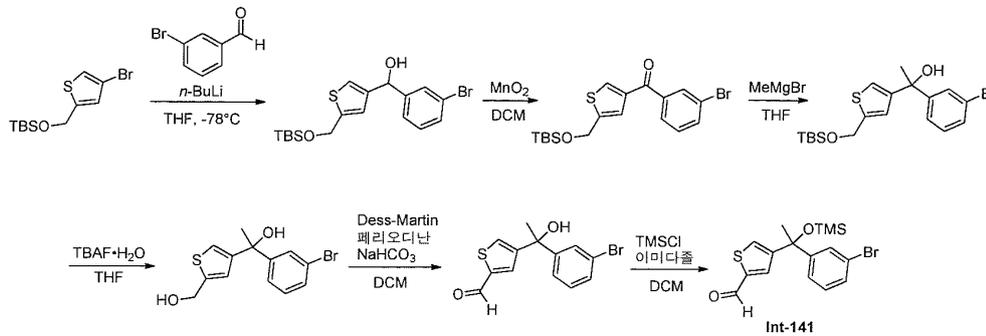
[1345] hexan 중 2.50 M의 n-BuLi (1.44 mL, 3.59 mmol)을 주사기로 THF (40 mL)에 적가하고, 그 다음 -78 °C로 냉각했다. 2-(4-클로로-2-티에닐)-1,3-디옥솔란 (489 mg, 2.57 mmol)을 이 용액에 -78 °C에서 부가하고, 그 다음 3-클로로벤즈알데하이드 (433 mg, 3.08 mmol)을 용액에 -78 °C에서 즉시 부가했다. 반응을 -78 °C에서 15 분 동안 교반했다. 용액을 60ml 포화된 NH_4Cl 용액에 부었고 혼합물을 EtOAc (50 ml x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 5ml 물과 함께 MeOH 중 30ml 1% HCl에서 용해시켰다. 혼합물을 rt에서 30 분 동

안 교반했다. 반응 혼합물을 30 ml 포화된 NaHCO₃ 용액에 부었고, DCM (30 ml x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 (용출물로서 헥산 중 0% - 40% EtOAc)로 정제하여 402 mg (55%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 6.12 (s, 1H), 3.81 - 3.23 (br s, 1H).

[1346] 단계 3: rac-4-클로로-5-((3-클로로페닐)(트리메틸실릴)옥시)메틸티오펜-2-카브알데하이드.

[1347] DCM (25.0 mL) 중 rac-4-클로로-5-((3-클로로페닐)(하이드록시)메틸)티오펜-2-카브알데하이드 (0.42 g, 1.47 mmol)의 용액에 TMSCl (0.24 mL, 1.91 mmol), 그 다음 1H-이미다졸 (0.20 g, 2.94 mmol)을 부가하고, 반응을 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물들에 부었고 포화된 수성 NH₄Cl (50 mL)에 rt에서 부었고 혼합물을 DCM (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물, 염수로 세정하고, MgSO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 20% EtOAc)로 정제하여 296 mg (56%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.68 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), -0.01 (s, 9H).

[1348] 실시예 81: rac-4-(1-(3-브로모페닐)-1-((트리메틸실릴)옥시)에틸)티오펜-2-카브알데하이드. Int-141



[1349] 단계 1: rac-(3-브로모페닐)[5-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸]-3-티에닐]메탄올.

[1351] 마그네슘 조각 (370 mg, 15.2 mmol)을 100mL 둥근바닥 플라스크로 칭량하고 반응 용기를 아르곤으로 퍼지하고 그 다음 THF (8.0 mL)을 부가했다. 별개의 최하부 플라스크에 [((4-브로모티오펜-2-일)메톡시)(tert-부틸)디메틸실란 (1.17 g, 3.81 mmol)을 충전하고 기질을 THF (8.0 mL)에서 용해시켰다. 분취량의 이러한 용액 (0.1mL)을 마그네슘 서스펜션에 부가하고 혼합물을 히팅 건으로 가열했다. 용액의 나머지를 마그네슘 서스펜션에 적가하고 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 이러한 수득한 혼합물을 0 °C로 얼음-배쓰로 냉각했다. 그리냐드 시약 용액에 THF (40.0 mL) 중 3-브로모벤즈알데하이드 (704 mg, 3.81 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가하고, 혼합물을 30 분 동안 rt에서 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl (50mL)의 부가로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% EtOAc)로 정제하여 1.28 g (82%)의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.78 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.18 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[1352] 단계 2: (3-브로모페닐)[5-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸]-3-티에닐]메탄올.

[1353] DCM (20.0 mL) 중 rac-(3-브로모페닐)[5-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸]-3-티에닐]메탄올 (934 mg, 2.26 mmol)의 용액에 MnO₂ (1.96 g, 22.6 mmol)을 부가했다. 혼합물을 17 시간 동안 rt에서 교반했다. 반응을 그 다음 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 고형물을 DCM으로 몇 번 세정했다. 여과물을 진공에서 농축하여 881 mg (95%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 4.92 - 4.86 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

[1354] 단계 3: rac-1-(3-브로모페닐)-1-[5-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸]-3-티에닐]에탄올.

[1355] 둥근바닥 플라스크에 3-브로모페닐)[5-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-3-티에닐]메탄은 (125 mg, 0.30 mmol)을 충전하고 내용물을 THF (2.8 mL)에서 용해시켰다. 용액을 0 °C로 냉각하고 Et₂O (0.20 mL, 0.61 mmol) 중 3.0 M의 메틸마그네슘 브로마이드를 10 분에 걸쳐 적가했다. 반응을 그 다음 0 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물에 Et₂O (1.5 mL, 4.58 mmol) 중 3.0 M의 메틸마그네슘 브로마이드를 부가하고 수득한 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 추가 정제는 없었다 (100% 수율, 추정됨). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.61 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.81 - 4.77 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

[1356] 단계 4: rac-1-(3-브로모페닐)-1-[5-(*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시]메틸]-3-티에닐]에탄올.

[1357] THF (30.0 mL) 중 rac-1-(3-브로모페닐)-1-[5-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-3-티에닐]에탄올 (0.92 g, 2.14 mmol)의 용액에 TBAF 수화물 (1.20 g, 4.28 mmol)을 부가하고 그 다음 반응을 rt에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 100% EtOAc)로 정제하여 676 mg (100%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.62 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.87 - 1.67 (br s, 2H).

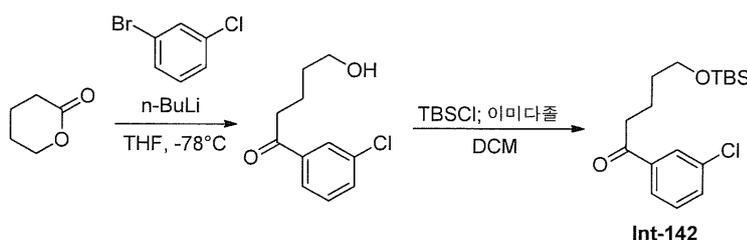
[1358] 단계 5: rac-4-[1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]티오펜-2-카브알데하이드.

[1359] 둥근바닥 플라스크에 rac-1-(3-브로모페닐)-1-[5-(*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시]메틸]-3-티에닐]에탄올 (676 mg, 2.16 mmol)를 충전하고 내용물을 DCM (20.0 mL)에서 용해시켰다. 용액에 NaHCO₃ (544 mg, 6.48 mmol), 그 다음 테스-마틴 페리 오디난 (1.10 g, 2.59 mmol)을 부가하고 반응을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 그 다음 Na₂S₂O₃의 부가로 켄칭하고 포화된, DCM (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 396 mg (59%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 313.1 (M+1).

[1360] 단계 6: rac-4-[1-(3-브로모페닐)-1-(*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시]메틸]-3-티에닐]티오펜-2-카브알데하이드.

[1361] DMF (5.0 mL) 중 rac-4-[1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]티오펜-2-카브알데하이드 (396 mg, 1.27 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (260 mg, 3.82 mmol), 그 다음 TMSCl (0.24 mL, 1.91 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 그 다음 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃ (50 mL)에 rt에서 부엿고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 10% EtOAc)로 정제하여 334 mg (68%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.82 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 0.03 (s, 9H).

[1362] 실시예 82: 5-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)-1-(3-클로로페닐)펜탄-1-온. Int-142



[1363]

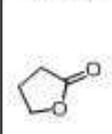
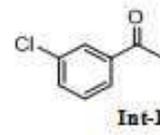
[1364] 단계 1: 1-(3-클로로페닐)-5-하이드록시펜탄-1-온.

[1365] 100mL 2-목 둥근바닥 플라스크에 3-클로로브로모벤젠 (3 mL, 20 mmol)를 충전하고, 그 다음 플라스크를 아르곤으로 퍼지했다. 내용물을 THF (50 mL)에서 용해시키고, 용액을 -78 °C로 냉각했다. 용액에 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (12.3 mL, 30.7 mmol)을 -78 °C에서 적가하고 혼합물을 30 분 동안 동일한 온도에서 교반했다. 혼합물에 THF (2.0 mL) 중 δ-발레로락톤 (2.37 mL, 25.5 mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가하고, 반응을 15 분 동안 교반하고 그 다음 rt에서 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl (15 mL)의 부가로 퀘칭하고 EtOAc (50 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 5.0 g (90%)의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.85 - 1.80 (m, 2H), 1.67 - 1.62 (m, 2H).

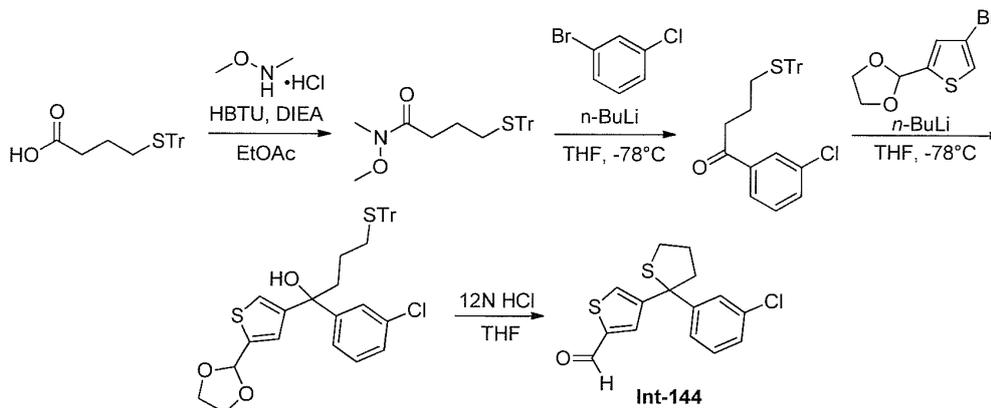
[1366] 단계 2: 5-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)-1-(3-클로로페닐)펜탄-1-온.

[1367] 250 mL 둥근바닥 플라스크에 1-(3-클로로페닐)-5-하이드록시펜탄-1-온 (5.0 g, 22 mmol)을 충전하고, 그 다음 플라스크를 아르곤으로 퍼지했다. 내용물을 DCM (100 mL)에 용해시키고, 그 다음 1H-이미다졸 (2.45 g, 36.0 mmol)을 부가하고, 그 다음 TBSCl (4.70 g, 31.2 mmol)을 rt에서 1 시간 동안 부가했다. 반응을 물 (15 mL)의 부가로 퀘칭하고 DCM (50 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 7.0 g (90%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[1368] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

개시물질	화합물명칭 / 번호	특성화데이터
	 Int-143	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.93 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). ¹ H NMR

[1369] 실시예 83: rac-2-(3-클로로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-bi티오펜-5'-카르보알데하이드. Int-144



[1371] 단계 1: N-메톡시-N-메틸-4-(트리틸실릴)부탄아미드.

[1373] 4-(트리틸실릴)부탄산 (5.91 g, 16.3 mmol) 및 N,0-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (2.06 g, 21.1 mmol)의 용액에 DMF (96.4 mL)을 부가된 N,N-디이소프로필에틸아민 (11.4 mL, 65.2 mmol) 및 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (6.76 g, 17.8 mmol)을 부가했다. 반응을 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응을 50mL 물/50mL 염수와 250 mL EtOAc 사이에서 분할했다. 유기 층을 분리하고 포화된

NaHCO₃ (3x110mL), 염수 (100mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축하여 7.43 g의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 5H), 7.36 - 7.18 (m, 10H), 3.65 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.74 (p, J = 7.2 Hz, 2H); LCMS (FA): m/z=428.1 (M+H+Na)

[1374] **단계 2: 1-(3-클로로페닐)-4-(트리틸설파닐)부탄-1-온.**

[1375] THF (36.2 mL) 중 N-메톡시-N-메틸-4-(트리틸설파닐)부탄아미드 (6.93 g, 13.9 mmol)의 용액에 0 °C에서 아르곤 하에서 THF (33.4 mL, 16.7 mmol) 중 0.5 M의 3-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 추가했다. 수득한 반응 혼합물을 0 °C에서 15 분 동안 교반했다. 그 다음 차가운 배쓰를 제거하고 반응을 rt에서 60분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl의 부가로 퀀칭했다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (2X)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 6% EtOAc)로 정제하여 5.03 g (80%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.85 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 7H), 7.30 - 7.23 (m, 10H, CDC13과 중첩됨), 7.23 - 7.17 (m, 3H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.80 (p, J = 7.0 Hz, 2H); LCMS (FA): m/z=479.1 (M+1+Na)

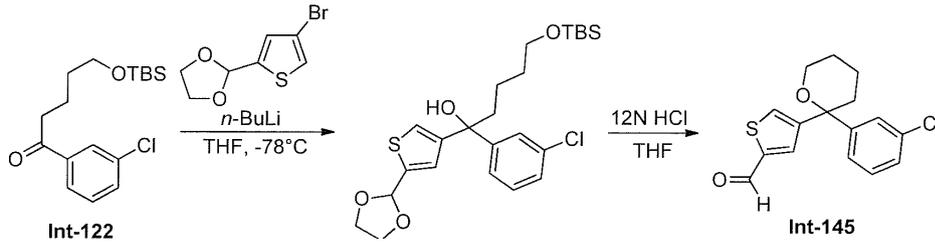
[1376] **단계 3: rac-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-4-(트리틸설파닐)부탄-1-올.**

[1377] 아르곤 벨룬과 함께 격막, 교반 바 및 3-웨이 스톱 콕이 구비된 오븐-건조된 500mL 3-목 플라스크를 아르곤으로 퍼지했다. THF (55.6 mL)을 플라스크에 추가하고 -78 °C로 건조-얼음/아세톤 배쓰로 냉각했다. 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (5.34 mL, 13.3 mmol)을 추가하고, 그리고 혼합물을 3 분 동안 교반했다. 혼합물에 THF (22.5 mL) 중 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 (3.14 g, 13.3 mmol)의 용액을 빠른 정상류로 추가하고 3분 동안 -78 °C에서 교반했다. 오렌지 혼합물에 THF (15.0 mL) 중 1-(3-클로로페닐)-4-(트리틸설파닐)부탄-1-온 (5.08 g, 11.1 mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가하고, 수득한 오렌지색 용액을 10 분 동안 교반했다. 반응을 물 (30mL)의 부가로 퀀칭하고 EtOAc (100 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 오일을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0 - 30% EtOAc)로 정제하여 4.01 g의 표제 화합물을 황색 포움으로서 얻었다 (15% 다른 이성질체 존재, 전체 50% 수율). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.41 - 7.33 (m, 6H), 7.29 - 7.22 (m, 13H, CDC13과 중첩됨), 7.22 - 7.16 (m, 5H), 7.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.48 - 1.35 (m, 1H), 1.20 (m, 1H).

[1378] **단계 4: rac-2-(3-클로로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-bi티오펜-5'-카브알데하이드.**

[1379] rac-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-4-(트리틸설파닐)부탄-1-올 (4.01 g, 6.54 mmol)에 TFA (9.57 mL, 124 mmol)을 서서히 추가하고, 수득한 오렌지-적색 용액을 rt에서 30 분 동안 교반했다. 반응을 50 mL 포화된 NaHCO₃로 퀀칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 포화된 NaHCO₃ (2x50mL) 로 세정했다. 수성 상을 EtOAc (50 mL)로 역세정했다. 조합된 유기물을 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축했다. 조 적색 과립 오일을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0 - 15% EtOAc)로 정제하여 1.61 g (73%)의 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.82 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 3.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H). LCMS (FA): m/z=309.0 (M+H).

[1380] 실시예 84: *rac*-4-[2-(3-클로로페닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일]티오펜-2-카브알데하이드. Int-145



[1381]

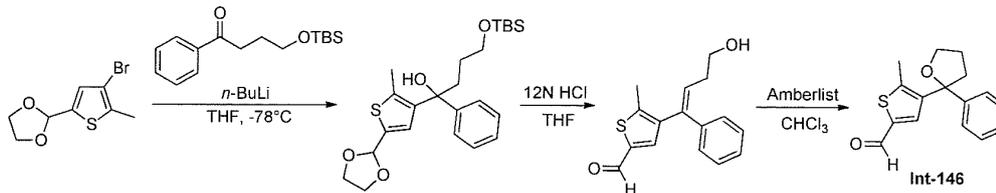
[1382] 단계 1: *rac*-5-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]펜탄-1-올.

[1383] 250mL 2-목 둥근바닥 플라스크에 THF (125 mL)를 충전하고, 그 다음 플라스크를 아르곤으로 퍼지하고, -78 °C로 냉각했다. THF에, 헥산 중 2.50 M의 *n*-BuLi (4.68 mL, 11.7 mmol)을 주사기로 적가하고 혼합물을 10 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 (2.38 g, 10.1 mmol)을 -78 °C에서 적가했다. 용액을 30 분 동안 -78 °C에서 교반했다. Int-142 (2.55 g, 7.80 mmol)을 용액에 -78 °C에서 즉시 부가하고 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl (50 mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (75 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 40% EtOAc)로 정제하여 3.1g (82%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.44 (s, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 3H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

[1384] 단계 2: *rac*-4-[2-(3-클로로페닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일]티오펜-2-카브알데하이드.

[1385] THF (4.0 mL) 중 *rac*-5-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]펜탄-1-올 (533 mg, 1.10 mmol)의 용액에 12 M의 HCl (12.0 mL)을 부가하고 반응 혼합물을 68 °C에서 가열했다. 2시간 후, 반응 혼합물을 rt로 되도록 하고, 100mL의 물 중 Na₂CO₃ (9.75 g)의 용액에 부었다. 수성 층을 EtOAc (15 mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하고 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 100% EtOAc)로 정제하여 233 mg (69%)의 표제 화합물을 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.84 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 3H), 3.80 - 3.63 (m, 2H), 2.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H).

[1386] 실시예 85: *rac*-5-메틸-4-(2-페닐테트라하이드로푸란-2-일)티오펜-2-카브알데하이드. Int-146



[1387]

[1388] 단계 1: *rac*-4-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-1-페닐부탄-1-올.

[1389] 둥근바닥 플라스크에 THF (12.0 mL) 및 헥산 중 2.50 M의 *n*-BuLi (1.87 mL, 4.67 mmol)을 부가했다. 용액을 -78 °C로 냉각하고 THF (5.0 mL) 중 2-(4-브로모-5-메틸-2-티에닐)-1,3-디옥솔란 (1.07 g, 4.31 mmol)을 부가하고 혼합물을 10 분 동안 교반했다. THF (5.0 mL) 중 4-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)-1-페닐부탄-1-올 (1.00 g, 3.59 mmol)을 그 다음 빠르게 주사기로 부가하고 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl으로 켄칭하고 EtOAc (3X)으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 1.27 g (79%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H),

2.17 (s, 3H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

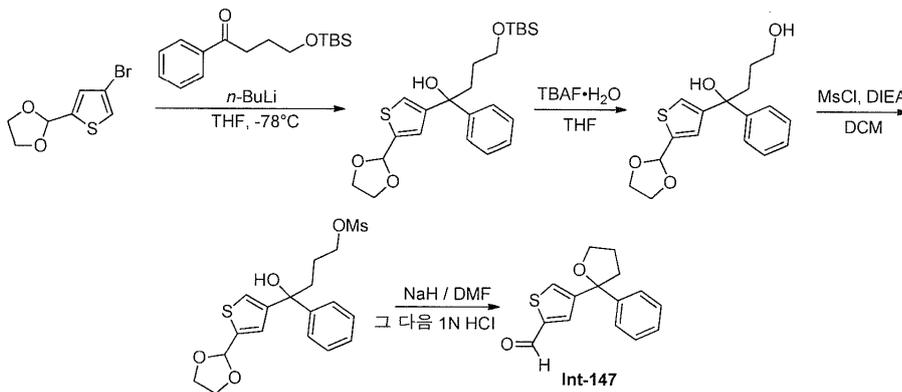
[1390] 단계 2: rac-4-[(1Z)-4-하이드록시-1-페닐부트-1-엔-1-일]-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드.

[1391] 둥근바닥 플라스크에 THF (5.0 mL) 중 rac-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-1-페닐부탄-1-올 (1.27 g, 2.84 mmol)을 부가했다. 물 중 12 M의 HCl (2.0 mL, 24 mmol)을 부가하고 용액을 1 시간 동안 가열 환류했다. 반응을 그 다음 rt로 냉각하고 포화된 NaHCO₃으로 켄칭하고 EtOAc (3X)으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 정제없이 조 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): m/z = 273.3 (M+H)

[1392] 단계 3: rac-5-메틸-4-(2-페닐테트라하이드로푸란-2-일)티오펜-2-카브알데하이드.

[1393] rac-4-[(1Z)-4-하이드록시-1-페닐부트-1-엔-1-일]-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 (773 mg, 2.84 mmol)을 클로로포름 (20.0 mL)에서 용해시키고 Amberlyst 15 이온교환 수지 (2 g)을 부가하고 혼합물을 7 시간 동안 50 °C로 가열했다. 반응을 그 다음 여과하여 수지를 제거하고, DCM으로 린스하고 농축 건조했다. 반응을 멈춘 후, 개시 물질을 완벽히 소비하여 생성물의 분해를 피했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 261 mg (34%, 2 단계에 걸쳐)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 2.61 - 2.44 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 2H).

[1394] 실시예 86: rac-4-(2-페닐테트라하이드로푸란-2-일)티오펜-2-카브알데하이드. Int-147



[1395]

[1396] 단계 1: rac-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-1-페닐부탄-1-올.

[1397] 둥근바닥 플라스크에 THF (20.0 mL) 및 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (3.57 mL, 8.92 mmol)을 부가했다. 혼합물을 -78 °C로 냉각하고 THF (10.0 mL) 중 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 (1.94 g, 8.23 mmol)을 부가하고 혼합물을 10 분 동안 교반했다. THF (10.0 mL) 중 4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]-1-페닐부탄-1-올 (1.91 g, 6.86 mmol)을 그 다음 빠르게 주사기로 부가하고 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl으로 켄칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 2.57 g (86%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[1398] 단계 2: rac-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-1-페닐부탄-1,4-디올.

[1399] THF (50.0 mL) 중 rac-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-1-페닐부탄-1-올 (2.56 g, 5.89 mmol)에 TBAF 수화물 (1.98 g, 7.07 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 하룻밤 교반했다. 반응에 물을 부가하고 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 100% EtOAc)로 정제하여 1.68 g (89%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.28

(m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.66 - 1.49 (m, 2H).

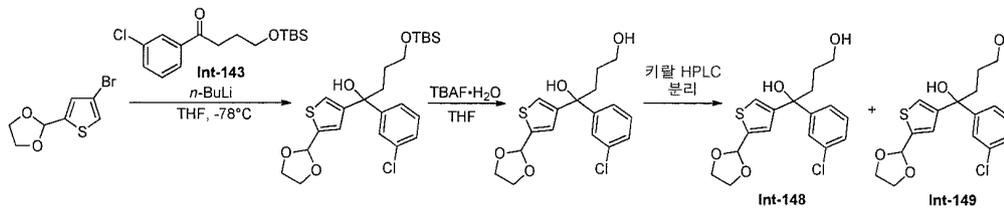
[1400] 단계 3: rac-4-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-4-하이드록시-4-페닐부틸 메탄설포네이트.

[1401] 0 °C로 냉각된 DCM (20 mL) 중 rac-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-1-페닐부탄-1,4-디올 (0.69 g, 2.14 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.56 mL, 3.21 mmol), 그 다음 메탄설포닐 클로라이드 (182 μ L, 2.36 mmol)을 부가하고 반응을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 물의 부가로 쉐킷하고 DCM (3X)으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 추가 정제 없이 조 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 399.2 (M+H)

[1402] 단계 4: rac-4-(2-페닐테트라하이드로푸란-2-일)티오펜-2-카브알데하이드.

[1403] THF (15.0 mL) 및 DMF (5.0 mL) 중 rac-4-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-4-하이드록시-4-페닐부틸 메탄설포네이트 (853 mg, 2.14 mmol)의 용액에 광유 중 60% NaH (128 mg, 3.21 mmol)을 부가하고 반응을 2 시간 동안 교반했다. 반응을 물의 부가로 쉐킷하고 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 생성물을 그 다음 아세톤 (15.0 mL)에서 용해시키고 용액에 물 (7.0 mL)을 부가하고, 그 다음 1.0 M의 HCl (0.6 mL, 0.6 mmol)을 rt에서 부가했다. 수득한 용액을 그 다음 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 쉐킷하고 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 414 mg (75%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.83 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.54 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 2H).

[1404] 실시예 87: (1S)-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1,4-디올 또는 (1R)-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1,4-디올 (피크 1) Int-148, 및 (1S)-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1,4-디올 또는 (1R)-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1,4-디올 (피크 2) Int-149



[1405]

[1406] 단계 1: rac-4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1-올.

[1407] THF (20.0 mL)을 250mL 2-목 플라스크에 아르곤의 분위기 하에서 부가하고 -78 °C로 냉각했다. 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (1.92 mL, 4.79 mmol)을 THF에 부가했다. 혼합물에 THF (8.0 mL) 중 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 (1.13 g, 4.79 mmol)의 용액을 빠르게 부가하고 혼합물을 3분 동안 -78 °C에서 교반했다. 혼합물에 THF (5 mL, 60 mmol) 중 Int-143 (1.25 g, 3.99 mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가하고, 반응을 10 분 동안 교반했다. 반응을 물 (100 mL)의 부가로 쉐킷하고 EtOAc (100 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% - 30% EtOAc)로 정제하여 1.44 g의 표제 화합물 (71%)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.52 (tt, *J* = 10.0, 5.1 Hz, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H).

[1408] 단계 2: rac-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1,4-디올.

[1409] THF (40.0 mL) 중 rac-4-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1-올 (1.43 g, 2.80 mmol)의 용액에 TBAF 1수화물 (941 mg, 3.37 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 15 분 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물에 물을 부가하고 그 다음 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 20% EtOAc)로 정제하여 935mg (89%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (dt, *J* = 6.7, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.41 - 3.30 (m, 2H), 2.14 (tq, *J* = 13.9, 6.9, 5.4 Hz, 2H), 1.48 - 1.35 (m, 1H), 1.28 - 1.14 (m, 1H).

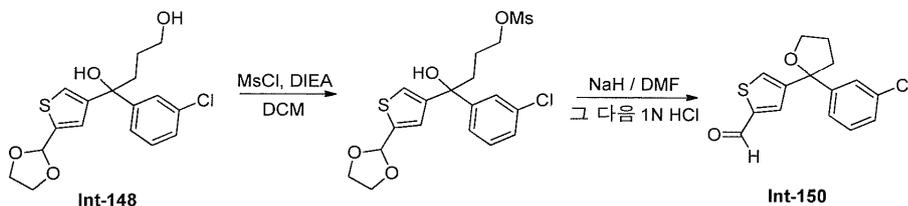
[1410] 단계 3: (1*S*)-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1,4-디올 및 (1*R*)-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1,4-디올.

[1411] rac-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1,4-디올을, 키랄 HPLC (키랄 칼럼 IB 4.6X50 mm, 70/10/20/0.1 헥산/IPA/EtOH/DEA 1.3 mL/min)로 거울상이성질체로 분리하여 하기를 얻었다: 피크 1: 381 mg (41%) >98%ee 및 피크 2: 398 mg (43%) >98%ee.

[1412] 피크 1: (1*S*)-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1,4-디올 또는 (1*R*)-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1,4-디올 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (dt, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.39 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.14 (tq, *J* = 13.8, 6.8, 5.4 Hz, 2H), 1.49 - 1.35 (m, 1H), 1.29 - 1.16 (m, 1H).

[1413] 피크 2: (1*S*)-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1,4-디올 또는 (1*R*)-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1,4-디올 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (dt, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.39 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.14 (tq, *J* = 13.7, 6.8, 5.3 Hz, 2H), 1.49 - 1.35 (m, 1H), 1.29 - 1.15 (m, 1H).

[1414] 실시예 88: 4-[(2*S*)-2-(3-클로로페닐)테트라하이드로푸란-2-일]티오펜-2-카브알데하이드 또는 4-[(2*R*)-2-(3-클로로페닐)테트라하이드로푸란-2-일]티오펜-2-카브알데하이드. Int-150



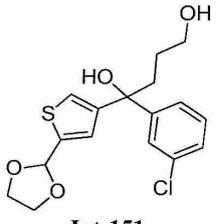
[1415] 단계 1: (4*S*)-4-(3-클로로페닐)-4-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-4-하이드록시부틸 메탄설포네이트 또는 (4*R*)-4-(3-클로로페닐)-4-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-4-하이드록시부틸 메탄설포네이트 (피크 1).

[1417] DCM (10.0 mL) 중 (1*S* 또는 1*R*)-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]부탄-1,4-디올 (Int-148, 375 mg, 1.06 mmol) (피크 1)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.28 mL, 1.59 mmol), 그 다음 메탄설포닐 클로라이드 (0.09 mL, 1.16 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (50 mL)의 부가로 퀀칭하고 DCM (50 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (24g, DCM 중 5% EtOAc로 3분 동안 그 다음 구배 DCM 중 20% EtOAc로 15분에 걸쳐 용출함, 40mL/min 유동)로 정제하여 372mg (81%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. LCMS (AA): *m/z* = 433.0 (M+H).

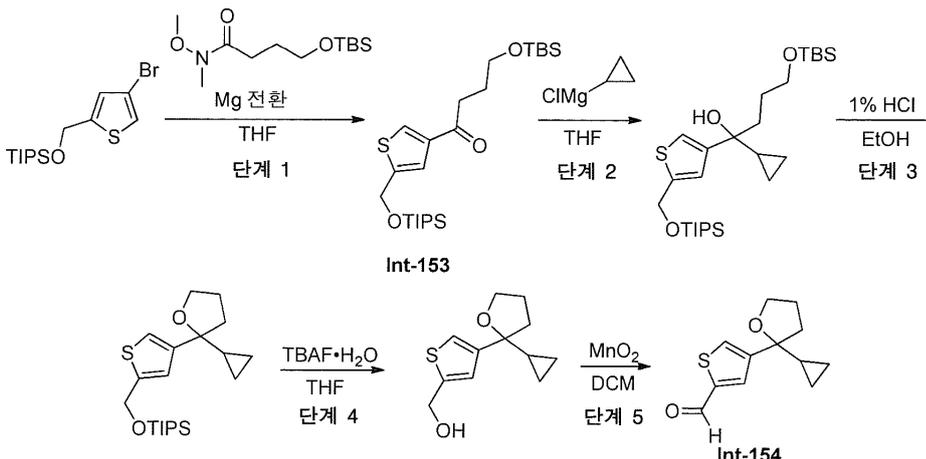
[1418] 단계 2: 4-[(2S)-2-(3-클로로페닐)테트라하이드로푸란-2-일]티오펜-2-카브알데하이드 또는 4-[(2R)-2-(3-클로로페닐)테트라하이드로푸란-2-일]티오펜-2-카브알데하이드.

[1419] DMF (5.5 mL) 중 (4S 또는 4R)-4-(3-클로로페닐)-4-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-4-하이드록시부틸 메탄설포네이트 (368 mg, 0.85 mmol)의 용액에 광유 중 60% NaH (51.0 mg, 1.28 mmol)을 부가하고 반응을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (50 mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (50 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 아세톤 (6.0 mL, 81.7 mmol)에서 용해시켰다. 용액에 물 (3.0 mL) 그 다음 물 중 1.0 M의 HCl (0.30 mL, 0.30 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (50 mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (50 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 0% - 5% EtOAc)로 정제하여 128mg (51%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.40 (dt, J = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 2H).

[1420] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

개시 물질	화합물 명칭/번호	특성화 데이터
 Int-151	 Int-152 피크 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.40 (dt, J = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 2H). LCMS (AA): m/z = 293.0 (M+H).

[1421] 실시예 89: 4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-1-(5-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]메틸)-3-티에닐]부탄-1-온 Int-153, 및 *rac*-4-(2-사이클로프로필테트라하이드로푸란-2-일)티오펜-2-카브알데하이드 Int-154



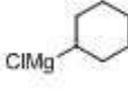
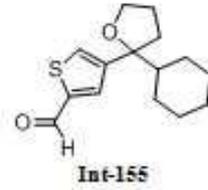
[1423] 단계 1: 4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-1-(5-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]메틸)-3-티에닐]부탄-1-온.

[1424] 콘덴서가 구비된 둥근바닥 플라스크에 마그네슘 조각 (204 mg, 8.39 mmol)을 충전하고 아르곤으로 퍼지했다. 반응 용기에 THF (1.70 mL) 그 다음 1,2-디브로모에탄 (30.1 uL, 0.35 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을, Mg 금속으로부터 매우 작은 거품이 일정하게 관측될 때까지 히팅 건으로 몇 번 가열했다. 매우 작은 거품의 관찰 후, THF (12.2 mL) 중 [(4-브로모-2-티에닐)메톡시](트리이소프로필)실란 (2.44 g, 6.99 mmol)을 마그네슘 서스펜션에 부가하고 혼합물을 4 시간 동안 40 °C에서 교반했다. 이러한 그리냐드 용액을 rt로 냉각하고 다음 반

응으로 전달했다.

- [1426] THF (30.0 mL) 중 4- $\{[tert\text{-부틸(디메틸)실릴}]옥시\}$ -*N*-메톡시-*N*-메틸부탄아미드 (1.33 g, 5.08 mmol)의 용액에 상기 그리나드 용액 (13.0 mL, 6.10 mmol)을 0 °C에서 부가하고, 반응을 30 분 동안 rt에서 교반했다. 반응을 포화된 수성 NH₄Cl의 부가로 퀀칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 10% EtOAc)로 정제하여 1.79 g (75%)의 표제 화합물을 밝은 갈색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.23 - 1.02 (m, 21H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).
- [1427] **단계 2: rac-4- $\{[tert\text{-부틸(디메틸)실릴}]옥시\}$ -1-사이클로프로필-1-(5- $\{[(\text{트리이소프로필실릴})옥시]메틸\}$ -3-티에닐)부탄-1-올.**
- [1428] THF (1.8 mL) 중 4- $\{[tert\text{-부틸(디메틸)실릴}]옥시\}$ -1-(5- $\{[(\text{트리이소프로필실릴})옥시]메틸\}$ -3-티에닐)부탄-1-올 (202 mg, 0.43 mmol)의 용액에 THF (2.41 mL, 1.21 mmol) 중 0.5 M의 사이클로프로필마그네슘 브로마이드를 0 °C에서 부가하고, 그 다음 반응을 rt로 따뜻하게 했다. 1 시간 후, 반응을 포화된 수성 NH₄Cl의 부가로 퀀칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 5% EtOAc)로 정제하여 186 mg (84%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.01 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.59 - 1.51 (m, 2H), 1.18 - 0.97 (m, 22H), 0.85 (s, 9H), 0.43 - 0.33 (m, 2H), 0.34 - 0.24 (m, 2H), 0.04 (s, 6H).
- [1429] **단계 3: rac- $\{[4\text{-}(2\text{-사이클로프로필테트라하이드로푸란-2-일})\text{-}2\text{-티에닐}]메톡시\}$ (트리이소프로필)실란.**
- [1430] EtOH (3.1 mL) 중 rac-4- $\{[tert\text{-부틸(디메틸)실릴}]옥시\}$ -1-사이클로프로필-1-(5- $\{[(\text{트리이소프로필실릴})옥시]메틸\}$ -3-티에닐)부탄-1-올 (186 mg, 0.36 mmol)의 용액에 EtOH (3.11 mL, 0.38 mmol) 중 1% HCl을 rt에서 부가하고 반응을 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NaHCO₃의 부가로 퀀칭하고 진공에서 농축하여 EtOH를 제거했다. 잔류물에 물을 부가하고 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 5% EtOAc)로 정제하여 103 mg (75%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.13 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.30 - 0.95 (m, 22H), 0.43 - 0.22 (m, 4H).
- [1431] **단계 4: rac- $[4\text{-}(2\text{-사이클로프로필테트라하이드로푸란-2-일})\text{-}2\text{-티에닐}]메탄올$.**
- [1432] THF (5.46 mL) 중 rac- $\{[4\text{-}(2\text{-사이클로프로필테트라하이드로푸란-2-일})\text{-}2\text{-티에닐}]메톡시\}$ (트리이소프로필)실란 (99.9 mg, 0.26 mmol)의 용액에 TBAF 수화물 (88.0 mg, 0.32 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 54.5 mg (93%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.09 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.81 (m, 3H), 1.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.27 - 1.19 (m, 1H), 0.50 - 0.35 (m, 4H).
- [1433] **단계 5: rac-4-(2-사이클로프로필테트라하이드로푸란-2-일)티오펜-2-카브알데하이드.**
- [1434] DCM (9.0 mL) 중 rac- $[4\text{-}(2\text{-사이클로프로필테트라하이드로푸란-2-일})\text{-}2\text{-티에닐}]메탄올$ (54.5 mg, 0.24 mmol)의 용액에 Mn₂O (211 mg, 2.43 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 하룻밤 교반했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 고형물을 DCM로 몇 번 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여 53.3 mg (98%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.91 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 2H), 2.23 - 1.97 (m, 3H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 0.57 - 0.35 (m, 4H).
- [1435] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로서 개시하여 상기 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제

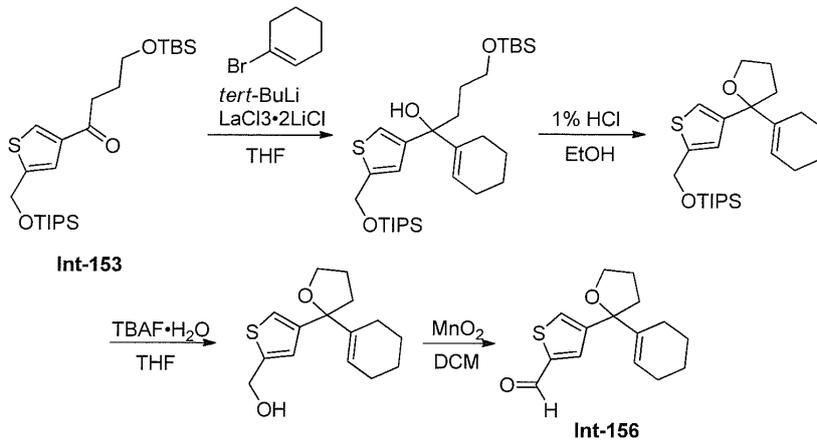
조했다.

단계 2 그리나드시약	화합물명칭 / 번호	특성화데이터
	 Int-155	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 9.89 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 3.91 (q, $J = 7.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 2.15 (ddd, $J = 12.1, 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.51 (m, 5H), 1.34 - 1.11 (m, 3H), 1.09 - 0.85 (m, 3H), 0.77 (qd, $J = 12.7, 3.4$ Hz, 1H).

[1436]

[1437]

실시예 90: *rac*-4-[2-(사이클로헥스-1-엔-1-일)테트라하이드로푸란-2-일]티오펜-2-카르보알데하이드. Int-156



[1438]

[1439]

단계 1: *rac*-4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-1-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-(5-[[[트리소프로필실릴]옥시]메틸]-3-티에닐)부탄-1-올.

[1440]

THF (15 mL) 중 1-브로모-1-사이클로헥센 (880 μL , 7.85 mmol)의 용액에 펜탄 (9.24 mL, 15.7 mmol) 중 1.70 M의 *tert*-BuLi을 -78°C 에서 부가하고, 반응을 1 시간 동안 동일한 온도에서 교반했다. 개별 플라스크에, 4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-1-(5-[[[트리소프로필실릴]옥시]메틸]-3-티에닐)부탄-1-올 (Int-xxx) (616 mg, 1.31 mmol)을 부가하고, 그 다음 THF (1.09 mL, 0.65 mmol) 중 0.6 M의 란탄(III) 클로라이드 비스(리튬 클로라이드) 복합체를 부가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 수득한 리튬산화된 사이클로헥센 용액을 케톤에 0°C 에서 부가했다. 30 분 동안 교반한 후 rt에서, 반응을 포화된 수성 NH_4Cl 의 부가로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 10% EtOAc)로 정제하여 662 mg (91%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.00 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.90 - 5.84 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 4H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 4H), 1.17 - 0.93 (m, 21H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[1441]

단계 2: *rac*-({4-[2-(사이클로헥스-1-엔-1-일)테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}메톡시)(트리소프로필)실란.

[1442]

EtOH (10.3 mL) 중 *rac*-4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-1-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-(5-[[[트리소프로필실릴]옥시]메틸]-3-티에닐)부탄-1-올 (662 mg, 1.20 mmol)의 용액에 EtOH (10.3 mL, 1.24 mmol) 중 1% HCl을 rt에서 부가하고 반응을 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NaHCO_3 의 부가로 켄칭하고 진공에서 농축하여 EtOH를 제거했다. 잔류물에 물을 부가하고 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 5% EtOAc)로 정제하여 291 mg (58%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 6.96 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.76 - 5.70 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.21 - 2.07

(m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 4H), 1.53 - 1.46 (m, 4H), 1.19 - 0.98 (m, 21H).

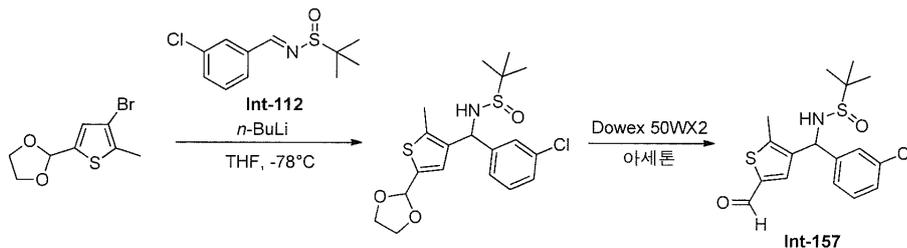
[1443] 단계 3: rac-4-[2-(사이클로헥스-1-엔-1-일)테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}메탄올.

[1444] THF (17 mL) 중 rac-({4-[2-(사이클로헥스-1-엔-1-일)테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}메톡시)(트리아이소프로필)실란 (339 mg, 0.81 mmol)의 용액에 TBAF 수화물 (270 mg, 0.97 mmol)을 rt에서 부가했다. 1 시간 후, 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 193 mg (91%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.07 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.84 - 5.76 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.27 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 4H), 1.76 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 4H).

[1445] 단계 4: rac-4-[2-(사이클로헥스-1-엔-1-일)테트라하이드로푸란-2-일]티오펜-2-카브알데하이드.

[1446] DCM (26.9 mL) 중 rac-4-[2-(사이클로헥스-1-엔-1-일)테트라하이드로푸란-2-일]-2-티에닐}메탄올 (192 mg, 0.73 mmol)의 용액에 MnO₂ (634 mg, 7.29 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 하룻밤 교반했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 고형물을 DCM로 몇 번 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여 176 mg (92%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 5.87 - 5.76 (m, 1H), 3.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 3H), 2.06 - 1.83 (m, 4H), 1.64 - 1.52 (m, 4H).

[1447] 실시예 91: rac-*N*-[(3-클로로페닐)(5-포르밀-2-메틸-3-티에닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설펜아미드. Int-157



[1448]

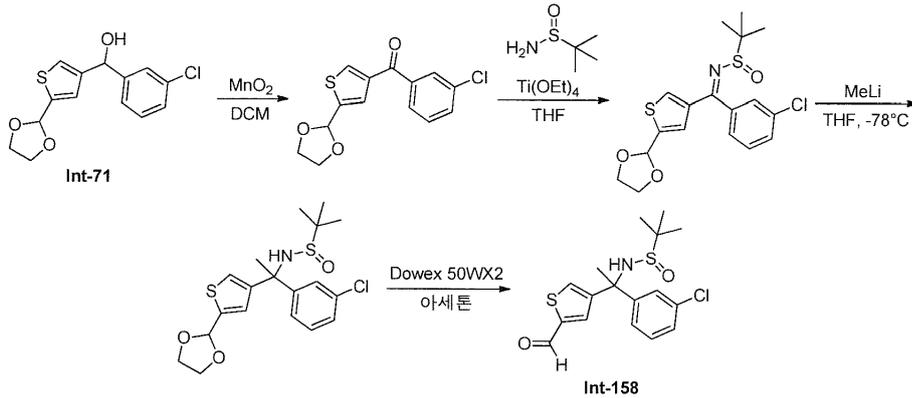
[1449] 단계 1: rac-*N*-[(3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메틸]-2-메틸프로판-2-설펜아미드.

[1450] THF (6 mL) 중 2-(4-브로모-5-메틸-2-티에닐)-1,3-디옥솔란 (3.1 g, 12.0 mmol)의 용액을 THF (60 mL) 중 헥산 중 2.50 M의 *n*-BuLi (5.91 mL, 14.8 mmol)의 용액에 -78 °C에서 적가했다. 부가가 완료된 직후, *N*-[(*E*)-(3-클로로페닐)메틸렌]-2-메틸프로판-2-설펜아미드 (3.0 g, 12.0 mmol)을 THF (6 mL) 중 용액으로서 적가했다. 수득한 혼합물을 30 분 동안 -78 °C에서 교반되도록 하고 그 다음 거의 rt로 따뜻해지도록 했다. 반응을 물로 킨칭하고 수득한 혼합물을 EtOAc (2X)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 3.8 g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.39 및 7.33 (각 s, 각 0.5H), 7.29 - 7.20 (m, 3H), 6.95 및 6.89 (각 s, 각 0.5H), 5.96 및 5.93 (각 s, 각 0.5H), 5.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 0.5H), 5.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 0.5H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.64 (d, *J* = 2.5 Hz, 0.5H), 3.49 (s, 0.5H), 2.49 및 2.47 (각 s, 각 1.5H), 1.25 및 1.24 (각 s, 각 4.5H).

[1451] 단계 2: rac-*N*-[(3-클로로페닐)(5-포르밀-2-메틸-3-티에닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설펜아미드.

[1452] Dowex 50WX2-200 (H) (3.80 g)을 아세톤 (80 mL) 중 rac-*N*-[(3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메틸]-2-메틸프로판-2-설펜아미드 (3.80 g, 9.20 mmol)의 용액에 rt에서 부가했다. 반응을 1 시간 동안 교반되도록 했다. 반응을 여과하여 고체 수지를 제거하고 조 물질을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 3.26 g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.79 및 9.77 (각 s, 각 0.5H), 7.65 및 7.57 (각 s, 각 0.5H), 7.42 - 7.39 (m, 0.5H), 7.37 - 7.34 (m, 0.5H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 5.67 및 5.66 (각 s, 각 0.5H), 3.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 0.5H), 3.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 0.5H), 2.59 및 2.58 (각 s, 각 1.5H), 1.29 및 1.29 (각 s, 각 4.5H).

[1453] 실시예 92: *rac-N*[1-(3-클로로페닐)-1-(5-포르밀-3-티에닐)에틸]-2-메틸프로판-2-설피나마이드. Int-158



[1454]

[1455] 단계 1: (3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메타논.

[1456] DCM (54.5 mL) 중 Int-71 (1.8 g, 6.10 mmol)의 용액에 MnO₂ (5.80 g, 66.7 mmol)을 부가했다. 혼합물을 rt에서 14 시간 동안 교반했다. 반응을 그 다음 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 고형물을 DCM으로 몇 번 세정했다. 여과물을 진공에서 농축하여 1.7 g의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 2H).

[1457] 단계 2: *N*-{(*E*)-(3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메틸렌}-2-메틸프로판-2-설피나마이드.

[1458] (3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메타논 (1.70 g, 5.77 mmol)을 THF (23 mL) 중 Ti(OEt)₄ (5.30 g, 23.2 mmol)의 용액에 아르곤의 분위기 하에서 부가했다. 2-메틸-2-프로판설피나마이드 (1.10 g, 9.08 mmol)을 그 다음 부가하고 용액을 74 °C에서 3 시간 동안 가열했다. 추가의 2-메틸-2-프로판설피나마이드 (0.46 g, 3.80 mmol)을 부가하고 용액을 80 °C에서 추가 5 시간 동안 교반했다. 반응을 rt로 냉각되도록 하고, 혼합물을, 빠르게 교반하면서 동등 용적의 염수에 부었다. 수득한 서스펜션을 매체 프리트 필터를 통해 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc로 세정했다. 여과물을 분별 깔때기로 이동시키고 유기 층을 염수로 세정했다. 조합된 수성 층을 EtOAc (1x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 생성물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피 상에서 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (수율 = 2.1 g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.63 (s, 1H), 7.55 - 7.28 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 1.28 (s, 9H).

[1459] 단계 3: *rac-N*{1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]에틸}-2-메틸프로판-2-설피나마이드.

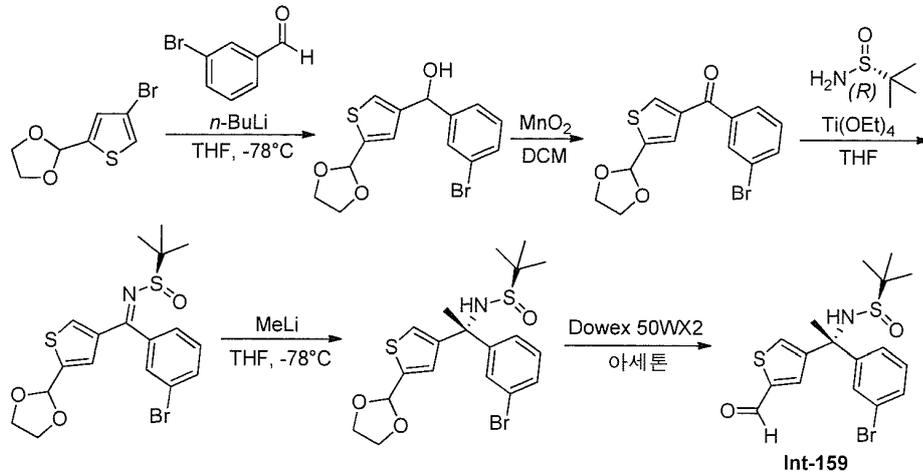
[1460] 에테르 (4.12 mL, 6.60 mmol) 중 1.6 M의 MeLi을 THF (20 mL) 중 *N*-{(*E*)-(3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메틸렌}-2-메틸프로판-2-설피나마이드 (2.10 g, 5.28 mmol)의 용액에 -78 °C에서 적가하고 수득한 용액을 40 분 동안 교반되도록 했다. 반응을 0 °C로 따뜻하게 한 후, 혼합물을 에테르로 희석하고 물로 켄칭했다. 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하고 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축하여 2.1 g의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

[1461] 단계 4: *rac-N*[1-(3-클로로페닐)-1-(5-포르밀-3-티에닐)에틸]-2-메틸프로판-2-설피나마이드.

[1462] Dowex 50WX2-200 (H) (1.0 g)을 아세톤 (39 mL) 중 *rac-N*{1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]에틸}-2-메틸프로판-2-설피나마이드 (2.10 g, 5.07 mmol)의 용액에 rt에서 부가했다. 반응을 1 시간 동안 교반되도록 했다. 반응을 여과하여 고체 수지를 제거하고 여과물을 진공에서 농축했다. 조 물질을 실리카겔 (40g ISCO 칼럼; hex 그 다음 0-75% EtOAc/hex) 상에서 정제하여 1.8 g의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.37 -

7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).

[1463] 실시예 93: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일}{5-클로로-4-(*S*)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸}-2-티에닐}메탄은 Int-159



[1464]

[1465] 단계 1: rac-(3-브로모페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄올.

[1466] 오븐-건조된 500mL 2-목 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 THF (200 mL)를 충전하고 -70 °C로 냉각했다. 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (21.3 mL, 53.2 mmol)의 용액을 부가했다. 냉각된 용액에, 내부 온도를 -70 °C 미만으로 유지하면서 THF (10 mL) 중 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 (10.0 g, 42.5 mmol)을 소량씩 부가했다. 혼합물을 5 분 동안 교반했다. 그 다음 THF (10 mL) 중 3-브로모벤즈알데하이드 (4.96 mL, 42.5 mmol)의 용액을 빠르게 한번에 부가했다. 내부 온도는 -45 °C로 증가되었다. 수득한 혼합물을 5 분 동안 교반했다. 그 다음 포화된 NaHCO₃을 서서히 부가하여 반응을 쉐킷했다. 용액을 rt로 따뜻하게 하고 EtOAc로 3회 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 염수로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조했다. 잔류물을 (EtOAc/헥산 구배로 용출하는) ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 9.27 g (64%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): m/z = 343.2 (M+H).

[1467] 단계 2: (3-브로모페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄은.

[1468] 500mL 둥근바닥 플라스크에 DCM (200 mL) 중 rac-(3-브로모페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄올 (9.00 g, 26.4 mmol)을 충전했다. MnO₂ (22.9 g, 264 mmol)을 부가하고 반응을 rt에서 18 시간 동안 교반했다. 반응을 그 다음 셀라이트 패드를 통해 여과하고, DCM로 몇 번 린스하고 여과물을 농축 건조했다. 잔류물을 (EtOAc/헥산 구배로 용출하는) ISCO 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 8.89 g (99%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 2H).

[1469] 단계 3: *N*-{(*E*)-(3-브로모페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메틸렌}-2-메틸프로판-2-설피나미드.

[1470] 500mL 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 THF (30 mL) 및 Ti(OEt)₄ (6.7 g, 29 mmol)을 충전했다. 이 용액에 최소량의 THF 중 (3-브로모페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄은 (2.50 g, 7.37 mmol)의 용액을 부가했다. 다음으로 (*R*)-(-)-2-메틸-2-프로판설피나미드 (1.43 g, 11.8 mmol)을 부가했다. 혼합물을 가열 환류하고 1 일 동안 교반했다. 반응을 rt로 냉각하고 빠른 교반과 함께 20 mL의 염수에 부었다. 백색 침전물을 여과 제거하고, 여과물을 EtOAc (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축 건조했다. 잔류물을 (0% - 60% EtOAc/헥산로 용출하는) ISCO 칼럼 크로마토그래피 로 정제하여 2.67 g (82%)의 생성물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.80 - 7.27 (m, 6H), 6.09 (s, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 1.28 (s, 9H).

[1471] 단계 4: *N*-{(1*R*)-1-(3-브로모페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]에틸}-2-메틸프로판-2-설피나미드.

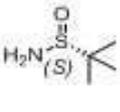
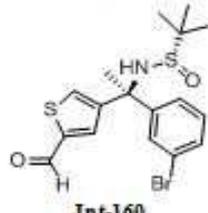
[1472] 100mL 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 *N*-{(*E*)-(3-브로모페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메틸렌}-2-메

틸프로판-2-설피나미드 (2.67 g, 6.03 mmol) 및 THF (25.0 mL)을 충전했다. 용액을 -78 °C로 냉각하고 Et₂O (5.65 mL, 9.04 mmol) 중 1.6 M의 MeLi의 용액을 20 분에 걸쳐 적가했다. 수득한 용액을 냉각과 함께 추가 10 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl로 켄칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 (0% - 50% EtOAc/헥산으로 용출하는) ISCO 칼럼 크로마토그래피 로 정제하여 1.30 g (47%)의 표제 화합물 (80% de)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

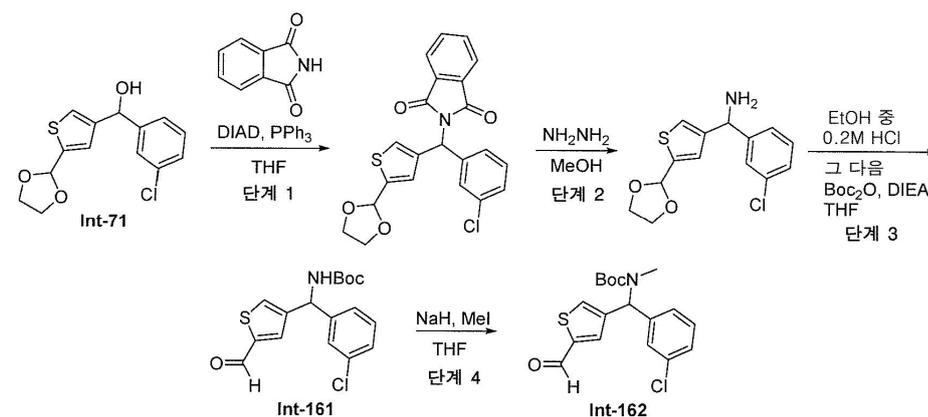
[1473] 단계 5: *N*-[(1*R*)-1-(3-브로모페닐)-1-(5-포르밀-3-티에닐)에틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드.

[1474] Dowex 50WX2-200 (H) (1 g)을 아세톤 (20.0 mL) 중 *N*-{(1*R*)-1-(3-브로모페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]에틸}-2-메틸프로판-2-설피나미드 (993 mg, 2.17 mmol)(80% de)의 용액에 rt에서 부가했다. 반응을 1 시간 동안 교반되도록 했다. 반응을 그 다음 여과하여 고체 수지를 제거하고 수지를 아세톤으로 세정하고, 여과물을 농축 건조했다. 조 물질을 그 다음 톨루엔으로 공비증류했다. 잔류물을 (0% - 80% EtOAc/헥산으로 용출하는) ISCO 칼럼 크로마토그래피 로 정제하여 0.865 g (96%)의 표제 화합물 (80% de)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.85 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

[1475] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

단계 3 시약	화합물명칭 / 번호	특성화데이터
	 Int-160	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 9.85 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). LCMS (FA): <i>m/z</i> = 416.2 (M+H)

[1476] 실시예 94: *rac*-*tert*-부틸 [(3-클로로페닐)(5-포르밀-3-티에닐)메틸]카바메이트 Int-161 및 *rac*-*tert*-부틸 [(3-클로로페닐){5-[(4-클로로피리미딘-5-일)카보닐]-3-티에닐}메틸]메틸카바메이트. Int-162



[1478] 단계 1: *rac*-2-[(3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메틸]-1*H*-이소인돌-1,3(2*H*)-디온.

[1479] *rac*-(3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄올 (827 mg, 2.79 mmol), 프탈이미드 (656 mg, 4.46 mmol) 및 PPh₃ (1.32 g, 5.02 mmol)을 THF (40.0 mL)에서 용해시키고, 그 다음 디이소프로필 아조디카복실레이트 (0.99 mL, 5.02 mmol)을 이 용액에 rt에서 부가했다. 반응을 70 °C에서 5 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 45% EtOAc)로 정제하여

586 mg (49%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.93 - 7.79 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.14 - 4.11 (m, 2H), 4.04 - 3.96 (m, 2H).

[1481] 단계 2: rac-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄아민.

[1482] rac-2-((3-클로로페닐)[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메틸)-1*H*-이소인돌-1,3(2*H*)-디온 (432 mg, 1.01 mmol)을 MeOH (15.0 mL)에 용해시키고, 그 다음 하이드라진 수화물 (508 mg, 10.1 mmol)을 이 용액에 추가했다. 반응을 rt에서 하룻밤 교반했다. 혼합물을 30 ml 물에 부었고, DCM (20 ml x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 (용출물로서 EtOAc 중 0% - 15% MeOH)로 정제하여 95.3 mg (32%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.38 (s, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 3H), 7.20 - 7.13 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 1.93 - 1.67 (넓은, 2H)

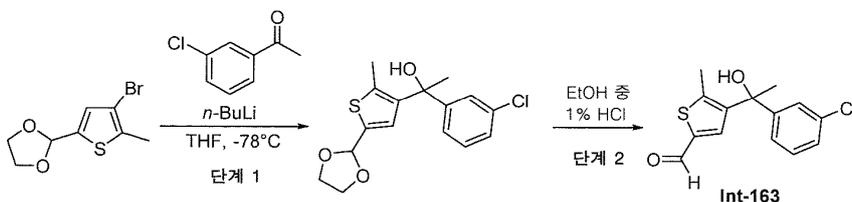
[1483] 단계 3: rac-tert-부틸 [(3-클로로페닐)(5-포르밀-3-티에닐)메틸]카바메이트.

[1484] rac-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄아민 (297 mg, 1.00 mmol)을 EtOH (15.0 mL, 3.00 mmol) 및 물 (0.20 mL, 11 mmol) 중 0.2 M의 HCl의 용액에 용해시켰다. 반응을 rt에서 하룻밤 교반하고 그 다음을 진공에서 농축했다. 잔류물을 THF (15.0 mL)에서 용해시켰다. 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.70mL, 4.02 mmol), 그 다음 디-tert-부틸디카보네이트 (658 mg, 3.02 mmol)을 추가하고 혼합물을 45 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 45% EtOAc)로 정제하여 273 mg (77%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.84 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.46 (q, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

[1485] 단계 4: rac-tert-부틸 [(3-클로로페닐)(5-포르밀-3-티에닐)메틸]메틸카바메이트

[1486] THF (10.0 mL) 중 rac-tert-부틸 [(3-클로로페닐)(5-포르밀-3-티에닐)메틸]카바메이트 (102 mg, 0.29 mmol)의 용액에 광유 중 60% NaH (25.0 mg, 1.04 mmol)을 rt에서 추가하고 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 혼합물에 요오드화메틸 (0.13 mL, 2.08 mmol)을 추가하고 반응을 60 °C에서 30 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 30 ml 물에 부었고, DCM (30 ml x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 50 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.92 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.73 (s, 3H).

[1487] 실시예 95: rac-4-[1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드. Int-163



[1488] 단계 1: rac-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]에탄올.

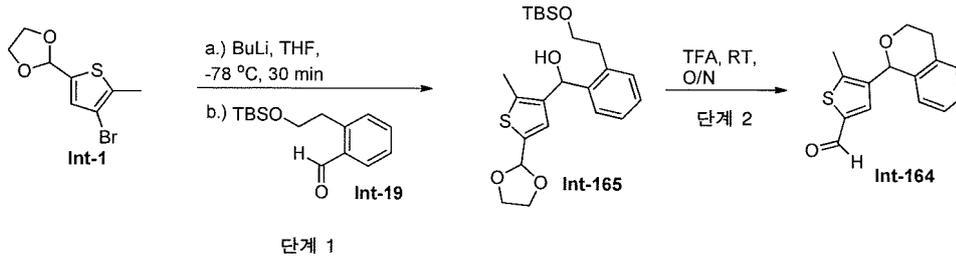
[1490] 100mL 2-목 둥근바닥 플라스크에 THF (30 mL)을 충전하고, 그 다음 플라스크를 아르곤으로 퍼지하고, -78 °C로 냉각했다. THF에, 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (2.61 mL, 6.52 mmol)을 주사기로 적가하고 혼합물을 10 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 2-(4-브로모-5-메틸-2-티에닐)-1,3-디옥솔란 (1.3 g, 5.2 mmol)을 -78 °C에서 적가했다. 용액을 30 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 3'-클로로아세트페논 (807 mg, 5.22 mmol)을 용액에 -78 °C에서 즉시 추가하고 15 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl (50 mL)의 부가로 퀘칭하고 EtOAc (50 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 1.3g (77%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.41 (s, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.18 - 4.09 (m,

2H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

[1491] **단계 2: rac-4-[1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드.**

[1492] rac-1-(3-클로로페닐)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]에탄올 (1.1 g, 3.4 mmol)을 EtOH (20 mL) 중 1% HCl에서 용해시키고 반응을 rt에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM (20 mLx2) 로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 580 mg (61%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.24 (m, 1H), 7.23 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

[1493] **실시예 96: 4-(3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 Int-164**



[1494] **단계 1**

[1495] **반응 조건 A (실시예 96에서 묘사됨): [2-(2-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)에틸}페닐][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올 Int-165**

[1496] THF (26.6 mL, 328 mmol) 중 브로마이드 **Int-1** (1.70 g, 6.82 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각하고, 그 다음 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (2.940 mL, 7.349 mmol)을 부가하고 혼합물을 10 분 동안 -78 °C에서 교반했다. THF (13.3 mL, 164 mmol) 중 알데하이드 **Int-19** (1.39 g, 5.25 mmol)의 용액을 그 다음 부가하고, 그리고 반응을 10 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 반응을 염수의 부가로 퀀칭하고 그 다음 rt로 따뜻하게 했다. 수성 혼합물을 2 x EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 용매를 염수로 세정하고, 건조시키고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO (80 g 칼럼, 용출물로서 헥산 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 얻은 황색 오일 (수율 = 1.96 g)로서 얻었고, 이것은 냉장고에서 주말에 걸쳐 정치사 고형화되었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.52 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 14.3, 8.4, 6.2 Hz, 1H), 2.87 (dt, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), -0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).

[1498] **단계 2: 4-(3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드**

[1499] 100mL 둥근바닥 플라스크에 [2-(2-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)에틸}페닐][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올 (1.96 g, 4.51 mmol) 및 TFA (6.60 mL, 85.7 mmol)을 rt에서 충전했다. 수득한 자주색 용액을 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃ (~50 mL)에 주의하여 부었다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 그 다음 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO (40 g 칼럼, 용출물로서 헥산 중 0 내지 10% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 얻은 갈색 오일로서 얻었다 (수율 = 1.03 g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.73 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.21 (ddd, J = 11.3, 5.5, 3.7 Hz, 1H), 3.97 (ddd, J = 11.4, 9.7, 4.0 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 15.9, 9.4, 5.4 Hz, 1H), 2.85 (dt, J = 16.6, 3.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

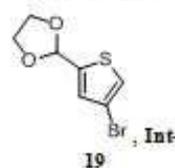
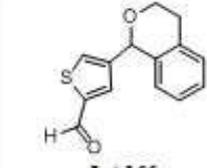
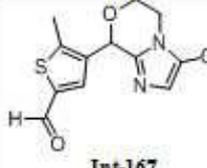
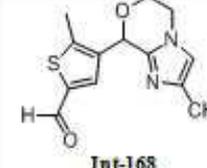
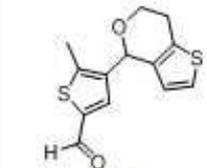
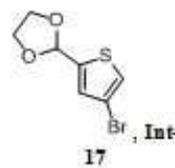
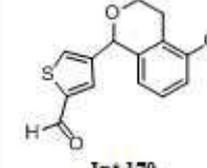
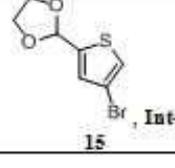
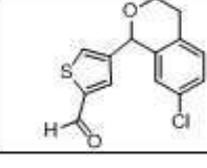
[1500] **단계 1에 대한 대안적인 조건. 반응 조건 B (예를 들면, 엔트리 1, 아래):**

[1501] **[2-(2-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)에틸}페닐][5-(1,3-디옥솔란-2-일)- 3-티에닐]메탄올**

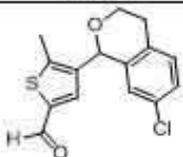
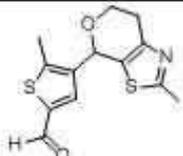
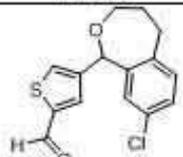
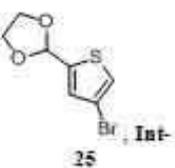
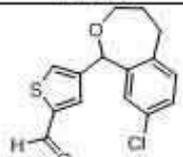
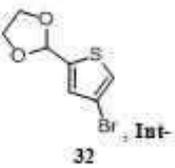
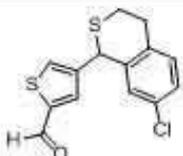
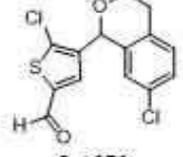
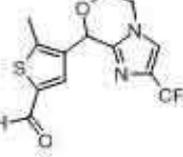
[1502] 오븐-건조된 250mL 2-목 플라스크에 질소 하에서 THF (100 mL)을 충전하고 병육에서 -76 °C로 냉각했다. 이것에

헥산 (8.365 mL, 20.91 mmol) 중 2.50 M *n*-BuLi을 부가하고, 그 다음 내부 온도를 -70 °C 미만으로 유지하면서 THF 중 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 (4.565 g, 19.42 mmol)의 용액을 소량씩 부가했다. 다음으로, THF (5 mL, 60 mmol) 중 알데하이드 **Int-19** (3.95 g, 14.9 mmol)의 용액을 한번에 빠르게 부가하고, 그 동안에 온도는 -45 °C로 상승되었다. 반응을, 포화된 염화암모늄 용액의 서서히 부가하여 즉시 퀘칭하고, 그 다음 rt로 따뜻하게 했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출했다. 조합된 유기 부분을 로 세정하고 염수; 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 용출물로서 헥산 / EtOAc 구배를 갖는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 제공했다 (수율 = 4.20g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.36 - 7.21 (m, 5H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.11 - 6.06 (m, 1H), 6.06 - 6.02 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 3H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 2H), 0.93 - 0.77 (m, 9H), 0.00 (s, 6H).

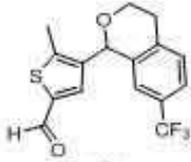
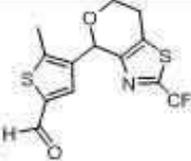
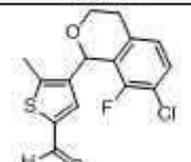
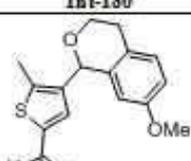
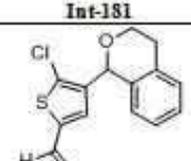
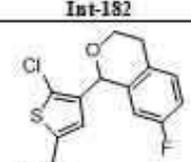
[1503] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 실시예 96에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

엔트리	브로마이드, 알데하이드 (개시물질)	단계 1에 대한 반응 조건	생성물 (Int #)	특성화데이터
1	 Int-19	B	 Int-166	LCMS (FA): <i>m/z</i> = 245.1 (M+H)
2	Int-1, Int-29	A	 Int-167	LCMS (FA): <i>m/z</i> = 263.1 (M+H)
3	Int-1, Int-28	A	 Int-168	LCMS (FA): <i>m/z</i> = 263.1 (M+H)
4	Int-1, Int-27	A	 Int-169	¹ HNMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 9.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.97 - 5.78 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.99 (ddd, J = 11.4, 8.6, 4.2 Hz, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.58 (s, 3H).
5	 Int-17	B	 Int-170	LCMS (FA): <i>m/z</i> = 279.1, 281.1 (M+H)
6	 Int-15	B		LCMS (FA): <i>m/z</i> = 279.3, 281.3 (M+H)

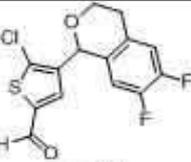
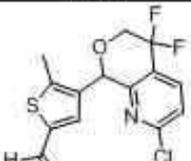
[1504]

7	Int-1, Int-15	A	<p style="text-align: center;">Int-171</p>  <p style="text-align: center;">Int-172</p> 	LCMS (FA): $m/z = 293.4, 295.5$ (M+H)
8	Int-1, Int-20	A	<p style="text-align: center;">Int-173</p> 	LCMS (FA): $m/z = 280.2$ (M+H)
9	 Int-25	B	<p style="text-align: center;">Int-174</p> 	LCMS (FA): $m/z = 292.8, 295.0$ (M+H)
10	 Int-32	B	<p style="text-align: center;">Int-175</p> 	¹ H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.09 – 3.01 (m, 2H), 2.93 – 2.75 (m, 2H).
11	Int-2, Int-15	A	<p style="text-align: center;">Int-176</p> 	LCMS (FA): $m/z = 313.0, 315.0, 317.1$ (M+H)
12	Int-1, Int-30	A	<p style="text-align: center;">Int-177</p> 	LCMS (FA): $m/z = 317.0$ (M+H)

[1505]

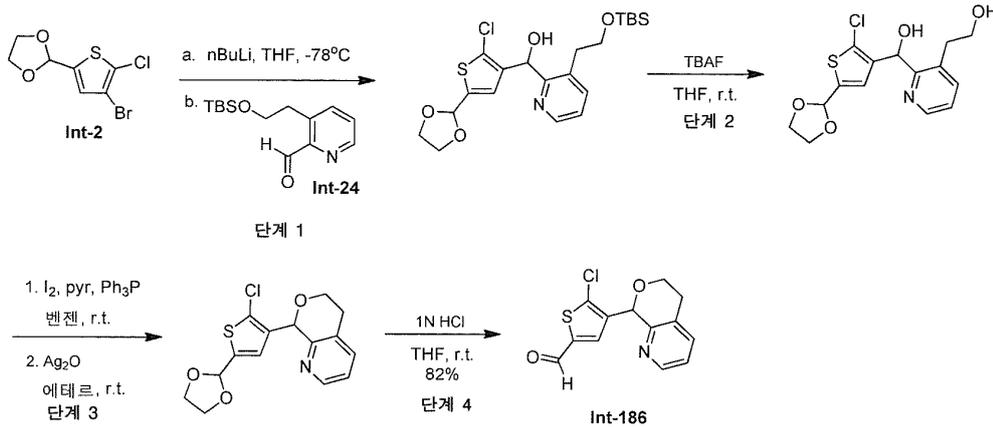
13	Int-1, Int-16	A	 Int-178	LCMS (FA): $m/z = 327.0$ (M+H)
14	Int-1, Int-33	A	 Int-179	LCMS (FA): $m/z = 334.0$ (M+H)
15	Int-9, Int-36	A	 Int-180	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.71 (s, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.91 – 3.72 (m, 2H), 2.98 – 2.81 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).
16	Int-38, Int-36	A	 Int-181	LCMS (FA): $m/z = 289.0$ (M+H)
17	Int-2, Int-19	A	 Int-182	LCMS (FA): $m/z = 279.0$ (M+H)
18	Int-2, Int-21	A	 Int-183	¹ HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.55 – 6.45 (m, 1H), 5.85 – 5.80 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 1H), 3.20 – 3.05 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H)

[1506]

19	Int-2, Int-22	A	 Int-184	¹ HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.25 – 4.20 (m, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 1H), 3.20 – 3.00 (m, 1H), 2.75 – 2.70 (m, 1H)
20	Int-49, Int-36	실시예 11, 단계 2, 반응조건 B 와 유사한 방식으로 수행됨	 Int-185	LCMS (FA): $m/z = 330.0, 332.0$ (M+H)

[1507]

[1508] 실시예 97: 5-클로로-4-(5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일)티오펜-2-카브알데하이드 Int-186



[1509]

[1510] 단계 1: [3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)피리딘-2-일][2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄올

[1511] THF (25.0 mL, 308 mmol) 중 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi(2.727 mL, 6.818 mmol)의 -78 °C 냉각된 용액에 THF (10.0 mL, 123 mmol) 중 브로마이드 Int-2 (1.648 g, 6.112 mmol)의 용액을 주사기로 적가했다. 20분 후, THF (10.0 mL, 123 mmol) 중 알데하이드 Int-24 (1.248 g, 4.702 mmol)의 용액을 주사기로 적가했다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 20 분 동안 교반하고 그 다음 포화된 수성 NaHCO₃으로 킨칭했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 3 x EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 그 다음 농축하여 2.689 g의 조 생성물을 얻었다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1.775 g (83% 수율)의 표제 화합물을 맑은 갈색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.61 (d, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.72 (dt, J = 14.3, 5.7 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.01 (d, J = 5.0 Hz, 6H); LCMS (FA) M+1 456.1

[1512] 단계 2: 2-(2-([2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐](하이드록시)메틸)피리딘-3-일)에탄올

[1513] THF (29.2 mL, 3.60E2 mmol) 중 [3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)피리딘-2-일][2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄올 (1.035 g, 2.269 mmol)의 용액에 TBAF 수화물 (0.9514 g, 3.404 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반하고 그 다음 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.746 g (96% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.56 - 8.50 (m, 1H), 7.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H).

[1514] 단계 3a: [2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐][3-(2-아이오도에틸)피리딘-2-일]메탄올

[1515] 벤젠 (59.3 mL, 663 mmol) 중 2-(2-([2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐](하이드록시)메틸)피리딘-3-일)에탄올 (2.004 g, 5.863 mmol)의 용액에 피리딘 (1.43 mL, 17.7 mmol), 트리페닐포스핀 (2.33 g, 8.88 mmol), 및 요오드 (1.637 g, 6.449 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 38 °C 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 여과하고 필터 케이크를 에테르 (50 mL)로 세정했다. 여과물을 물 (30 mL)로 희석하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 에테르 (1x 30 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물 (20 mL) 및 염수 (2x 20 mL)로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 그 다음 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1.690 g (64% 수율)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.59 - 8.55 (m, 1H), 7.57 (d, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 3.05 - 2.91 (m, 2H); LCMS (FA) M+1 452.0.

[1516] 단계 3b: 8-[2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘

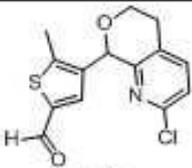
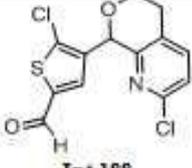
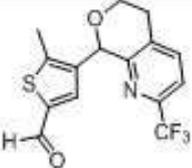
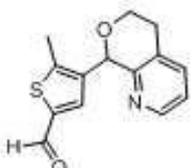
[1517] 에테르 (50.0 mL, 476 mmol) 중 [2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐][3-(2-아이오도에틸)피리딘-2-일]

메탄올 (1.690 g, 3.741 mmol) 및 은(I) 옥사이드 (6.07 g, 26.2 mmol)의 용액을 rt에서 하룻밤 교반하고, 그 다음 40 °C 추가 45분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드 상에서 여과하고 필터 케이크를 메탄올로 세정했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.331 g (66% 수율)의 표제 화합물을 제정했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.43 (d, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 3H), 4.01 - 3.91 (m, 4H); LCMS (FA) M+1 324.1

[1518] 단계 4: 5-클로로-4-(5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일)티오펜-2-카브알데하이드

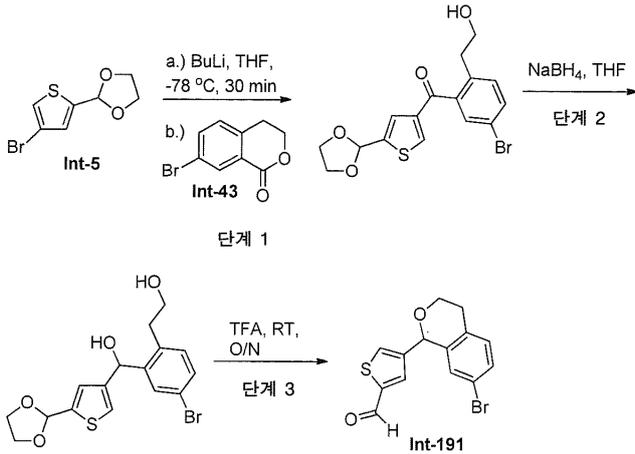
[1519] THF (24.2 mL, 298 mmol) 중 8-[2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘 (799 mg, 2.47 mmol)의 용액에 물 중 HCl(12.0 mL, 12.0 mmol)의 1.0 M 용액을 부가했다. 반응 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응을 포화된 수성 NaHCO₃으로 켄칭하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 그 다음 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.567 g (82% 수율)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.69 (s, 1H), 8.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H); LCMS (FA) M+1 280.0

[1520] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 실시예 97에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

엔트리	브로마이드, 알데하이드 (개시물질)	생성물 (Int #)	LC/MS 데이터
1	Int-1, Int-23	 Int-187	LCMS (FA): 294.1 (M + 1)
2	Int-2, Int-23	 Int-188	LCMS (FA) M+1314.0
3	Int-1, Int-26	 Int-189	LCMS (FA): 328.0 (M + 1)
4	Int-1, Int-24	 Int-190	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.66 (s, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (ddd, J = 7.7, 4.7, 0.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.12 (dt, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 11.6, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.88 (dt, J = 16.5, 4.3 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 3H).

[1521]

[1522] 실시예 98: 4-(3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 Int-191



[1523]

[1524] 단계 1: [5-브로모-2-(2-하이드록시에틸)페닐][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄올

[1525] -78 °C로 냉각된 2-목 100 mL 둥근바닥 플라스크에 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi(1.00 mL, 2.50 mmol)을 부가했다. 용액을 10 분 동안 아르곤의 분위기 하에서 -78 °C에서 교반했다. THF (4.00 mL, 49.3 mmol) 중 Int-5 (0.473 g, 2.01 mmol)의 용액을 빠르게 적가하고 밝은 황색 침전물이 형성되었다. 혼합물을 -78 °C에서 10 분 동안 교반했다. THF (4.00 mL, 49.3 mmol) 중 Int-43 (461 mg, 2.03 mmol)의 용액을 빠르게 부가하고 반응은 농황색/오렌지색 용액으로 변했다. 용액을 10 분 동안 교반되도록 했다. 반응을 드라이아이스 배쓰로부터 제거하고 포화된 NH₄Cl으로 킨칭했다. rt로 따뜻하게 한 후, 반응을 EtOAc 및 포화된 NH₄Cl로 희석했다. 층들을 분리하고 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (80g Gold ISCO, 헥산 중 30% EtOAc 5min 내지 헥산 중 70% EtOAc, 30 분에 걸쳐)를 통해 정제했다. 적절한 분획을 농축하여 표제 화합물을 맑은 무색 오일로서 얻었다 (489 mg, 63%)를 얻었다. LCMS: (FA) 385.0 (M + 1).

[1526]

[1527] 단계 2: 2-(4-브로모-2-([5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐](하이드록시)메틸)페닐)에탄올

[1528] 메탄올 (7.85 mL, 194 mmol) 중 [5-브로모-2-(2-하이드록시에틸)페닐][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄올 (0.489 g, 1.28 mmol)의 용액에 나트륨 테트라하이드로보레이트 (57.9 mg, 1.53 mmol)을 rt에서 부가했다. 추가 가스 방출이 관측되지 않을 때까지, 반응을 진공에서 농축하여 메탄올을 제거했다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 정제를 크로마토그래피 (80g Gold ISCO 칼럼, 헥산 중 50% EtOAc 내지 헥산 중 100% EtOAc, 30 min에 걸쳐, (50mL/min))를 통해 달성하여 표제 화합물을 맑은 무색 오일로서 얻었다 (438 mg, 89%). LCMS: (FA) 369.0 (M - OH)

[1529] 단계 3: 4-(7-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)티오펜-2-카브알데하이드

[1530] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 2-(4-브로모-2-([5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐](하이드록시)메틸)페닐)에탄올 (438 mg, 1.14 mmol) 및 TFA (3.00 mL, 38.9 mmol)을 충전하고, 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 주의하여 포화된 NaHCO₃에 부었고, EtOAc로 2회 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 등용매 중 20% EtOAc)을 통해 정제하여 물질을 맑은 무색 오일로서 얻었다 (348 mg, 79%). LCMS: (FA) 325.0 (M + 1)

[1531] 단계 3에 대한 대안적인 조건. 반응 조건 B (예를 들면, 엔트리 1, 아래):

[1532] 4-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)티오펜-2-카브알데하이드

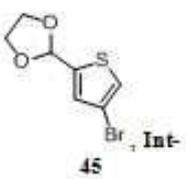
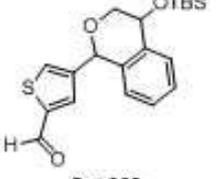
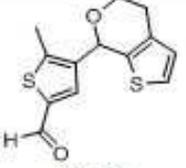
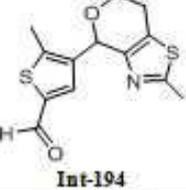
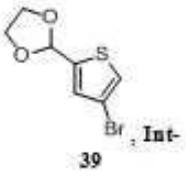
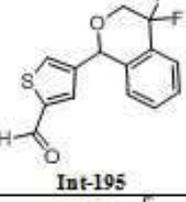
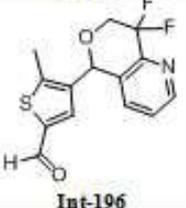
[1533] 이러한 단계를, 실시예 97, 단계 3에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 필수 이소크로멘 고리계를 먼저 산출하여 달성했다. 그 다음, 수득한 아세탈은 하기와 같이 표제 알데하이드로 전환되었다:

[1534] 아세톤 (15 mL, 2.0E2 mmol) 중 tert-부틸(1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-4-일)옥시)디메틸실란 (1.021 g, 2.439 mmol)의 용액에 Dowex 50WX2-200 (H) (1500 mg)을 rt에서 부가했다.

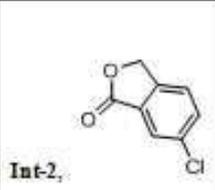
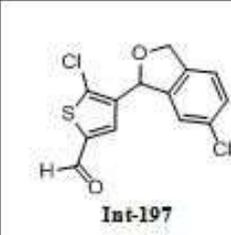
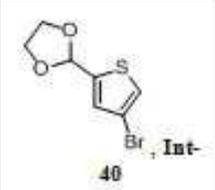
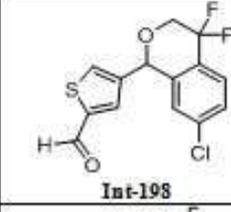
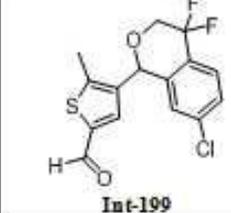
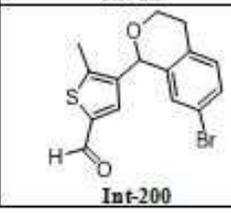
반응을 rt에서 교반되도록 하고 LCMS로 모니터링했다. TLC 및 LCMS는 15 분 내에 반응 50% 전환율을 보여준다. 반응을 LCMS 모니터로 rt에서 90분 후에 수행했다. 반응 용액을 여과하여 고체 수지를 제거했다. 조 생성물을 실리카겔 (40g ISCO 칼럼; 헥산 그 다음 0-30% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 표제 화합물 712.3 mg (78%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.72 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.69 (dd, J = 6.7, 4.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.00 (s, 3H). LCMS (AA) M+1 375.

[1535]

아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 실시예 98에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

엔트리	브로마이드, 다른 (개시물질)	단계 3에 대한 반응 조건	생성물 (Int #)	LCMS 데이터
1	 Br, Int-45	B	 Int-192	FA: m/z = 375.2 (M+H)
2	Int-1, Int-44	B	 Int-193	FA: m/z = 265.1 (M+H)
3	Int-1, Int-46	A	 Int-194	FA: m/z = 280.1 (M+H)
4	 Br, Int-39	A	 Int-195	FA: m/z = 281.0 (M+H)
5	Int-1, Int-41	A	 Int-196	FA: m/z = 296.2 (M+H)

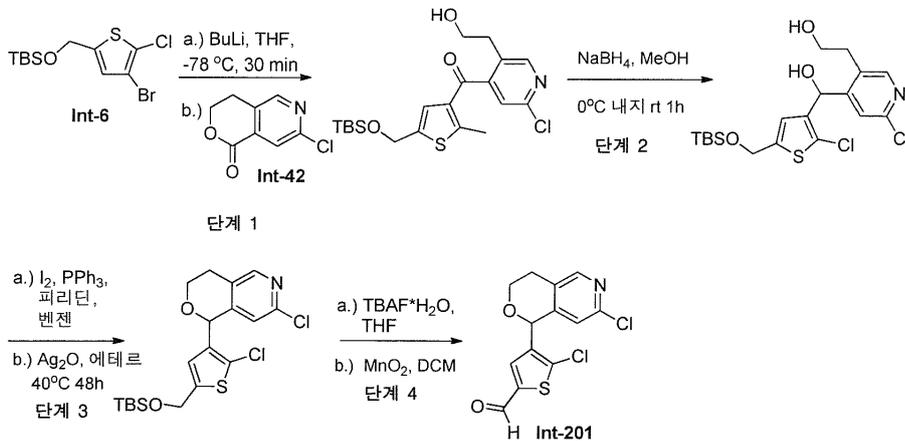
[1536]

6		A		¹ HNMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.72 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.32 (dd, J = 12.4, 2.5 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 12.4, 1.4 Hz, 1H).
7		A		LCMS: (FA) M+1315.0
8	Int-1, Int-40	A		LCMS: (FA) M+1 329.2
9	Int-1, Int-43	A		LCMS: (FA) M+1 337.0

[1537]

[1538]

실시예 99: 5-클로로-4-(7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-일)티오펜-2-카르보알데하이드 Int-201



[1539]

[1540]

단계 1 및 2: 2-(4-{[5-({[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸]-2-클로로-3-티에닐}(하이드록시)메틸]-6-클로로피리딘-3-일)에탄올

[1541]

단계 1 및 2를, Int-6 및 Int-42로부터 개시하여 실시예 98, 단계 1 및 2에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. 단계 3을 하기와 같이 수행했다.

[1542]

단계 3a: [5-({[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸]-2-클로로-3-티에닐][2-클로로-5-(2-아이오도에틸)피리딘-4-일]메탄올

[1543]

벤젠 (22.8 mL) 중 2-(4-{[5-({[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸]-2-클로로-3-티에닐}(하이드록시)메틸]-6-클로로피리딘-3-일)에탄올 (871.0 mg, 1.942 mmol)의 용액에 피리딘 (475.6 μ L, 5.881 mmol) 및 트리페닐포스핀 (771 mg, 2.94 mmol), 그 다음 요오드 (0.518 g, 2.04 mmol)을 부가했다. 황색 혼합물을 rt에서 아르곤 하에서

16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 케이크를 EtOAc로 세정했다. 여과물을 물로 세정하고, 수성 층을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 1.003 g (92%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.61 - 6.58 (m, 1H), 6.39 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.11 - 2.89 (m, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); LCMS (AA): (M+1) 558.0

[1544] **단계 3b: 1-[5-({[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)-2-클로로-3-티에닐]-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘**

[1545] 에테르 (27.8 mL) 중 [5-({[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)-2-클로로-3-티에닐][2-클로로-5-(2-아이오도에틸)피리딘-4-일]메탄올 (1.003 g, 1.796 mmol)의 용액에 은(I) 옥사이드 (2.08 g, 8.98 mmol)을 부가하고, 반응을 rt에서 아르곤 하에서 15 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 그 다음 환류에서 40 °C에서 36 시간 동안 교반했다. 반응을 rt로 냉각하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 케이크를 EtOAc로 세정했다. 여과물을 농축하고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 707 mg (91%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 5.85 - 5.80 (m, 1H), 4.78 - 4.69 (m, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); LCMS (AA): (M+1) 430.1

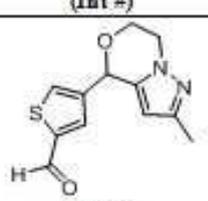
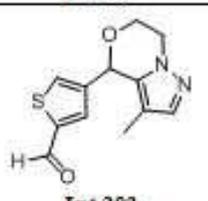
[1546] **단계 4a: [5-클로로-4-(7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-일)-2-티에닐]메탄올**

[1547] THF (24.2 mL) 중 1-[5-({[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)-2-클로로-3-티에닐]-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘 (705 mg, 1.64 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 THF (7.3 mL) 중 TBAF 수화물 (686.6 mg, 2.457 mmol)의 용액을 부가하고, 황색 용액을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (20mL)의 부가로 킨칭하고 EtOAc (2x 25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0 내지 75% EtOAc)로 정제하여 0.350 g (68%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.62 - 6.57 (m, 1H), 5.85 - 5.80 (m, 1H), 5.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 5.8, 0.8 Hz, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H); LCMS (AA): (M+1) 316.0

[1548] **단계 4b: 5-클로로-4-(7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-일)티오펜- 2-카브알데하이드**

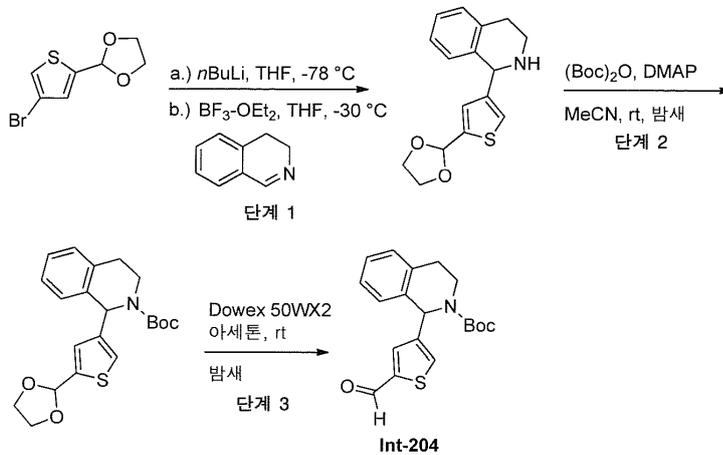
[1549] DCM (40.6 mL) 중 [5-클로로-4-(7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-일)-2-티에닐]메탄올 (348.0 mg, 1.100 mmol)의 용액에 MnO₂ (0.9568 g, 11.00 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 14 시간 동안 아르곤 하에서 교반했다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 케이크를 EtOAc로 세정했다. 여과물을 진공에서 농축하고 건조하여 291 mg의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 1H); LCMS (AA): (M+1) 314.0.

[1550] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 **실시예 99**에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

엔트리	브로마이드, 라돈 (개시물질)	생성물 (Int #)	LCMS 데이터
1	Int-4, Int-47	 Int-202	LCMS: (FA) M+1 249.0
2	Int-4, Int-48	 Int-203	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.81 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 4.07 - 3.89 (m, 2H), 1.63 (s, 3H).

[1551]

[1552] 실시예 100: 4-(3,4-디하이드로-1H-이소스코롤렌-1-일)-5-메틸티오펜-2-카르보알데하이드 Int-204



[1553]

[1554] 단계 1: 1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린

[1555]

THF (15.4 mL) 중 3,4-디하이드로이소퀴놀린 (500 mg, 3.81 mmol)의 용액을 -30 °C에서 냉각했다. 이 용액에 붕소 트리플루오라이드 에테레이트 (0.53 mL, 4.19 mmol)을 -30 °C에서 적가하고, 혼합물을 20 분 동안 교반했다. 별개의 50 mL 2-목 플라스크에서 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (1.83 mL, 4.57 mmol)을 -78 °C에서 부가하고 그 다음 THF (10.0 mL) 중 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 (1.08 g, 4.57 mmol)의 용액을 부가했다. 5 분 후, 리튬산화된 티오펜 서스펜션을 디하이드로이소퀴놀린 BF₃-OEt₂ 복합체의 상기 용액에 -78 °C에서 부가했다. 반응을 20 분 동안 -78 °C에서 교반하고 그 다음 물의 부가로 퀸칭했다. 층들을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제했다. TLC 중 0.1 내지 0.25 범위의 R_f를 갖는 모든 분획 (DCM 중 5% MeOH, 닐히드린 염색)을 조합하여 513 mg의 표제 화합물의 혼합물 및 일부 불순물을 적색 비정질 고형물로서 얻었다. 이러한 혼합물을 다음 단계를 위해 추가 정제없이 사용했다.

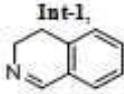
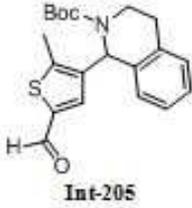
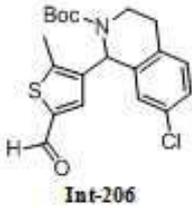
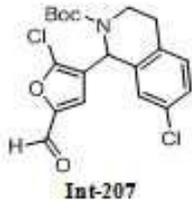
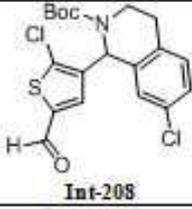
[1556]

단계 2: tert-부틸 1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-3,4- 디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트

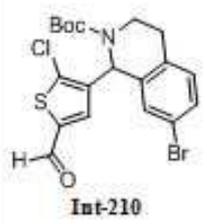
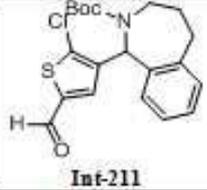
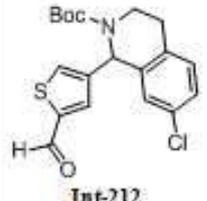
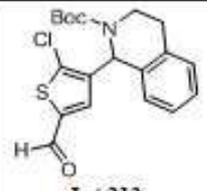
[1557]

단계 1로부터의 조 혼합물을 MeCN (6.97 mL)에서 용해시키고, 이것에 (Boc)₂O (1.25 g, 5.72 mmol) 및 N,N-디메틸아미노피리딘 (2.33 mg, 19.1 μmol)을 rt에서 부가했다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응을 물의 부가로 퀸칭했다. 층들을 분리하고 수성 층을 EtOAc 2x로 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여 393 mg (27%, 2 단계로)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.26 - 7.03 (m, 6H), 6.82 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.17 - 3.93 (m, 5H), 3.20 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.86 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 9H); LCMS (FA): m/z = 388.3 (M+H).

- [1558] 단계 3 (반응 조건 A, 실시예 100에서와 같이): tert-부틸 1-(5-포르밀-3-티에닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트
- [1559] 아세톤 (7.72 mL) 중 tert-부틸 1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트 (393 mg, 1.01 mmol)의 용액에 500 mg의 Dowex 50WX-2-200 (H)(산성 수지)을 부가하고, 혼합물을 18 시간 동안 rt에서 진탕했다. 반응을 유리 프리트 깔때기를 통해 여과하고 잔류 수지를 아세톤으로 몇 번 린스했다. 여과물에 포화된 수성 NaHCO₃ (25.0 mL)을 부가하고 혼합물을 진공에서 반응적으로 농축했다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 15% EtOAc)로 정제하여 319 mg (91%)의 표제 화합물을 무색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.84 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.30 - 7.07 (m, 5H), 6.48 - 6.23 (br s, 1H), 4.09 - 3.88 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 1.52 (s, 9H).
- [1560] 단계 3에 대한 대안적인 조건.
- [1561] 반응 조건 B (예를 들면, 엔트리 2, 아래): tert-부틸 7-클로로-1-(5-포르밀-2-메틸-3-티에닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트
- [1562] 메탄올 (200 mL) 및 물 (20 mL) 중 tert-부틸 7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트 (7.30 g, 16.7 mmol)의 용액에 메탄올 (200 mL) 중 HCl (4.00 mL, 130 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을, 5분 동안 교반하면서 50 mL의 포화된 NaHCO₃의 부가를 통해 퀘칭했다. MeOH을 진공에서 제거하고, 수득한 수성 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물 (4.55g, 70%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.67 (s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). LCMS: (AA) M+Na 414.2
- [1563] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 실시예 100에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

원드리	브로마이드, 이덴 (개시물질)	단계 5 에 대한 반응 조건	생성물 (Int #)	특성화데이터
1		A	 Int-205	LCMS: (FA) M+1358.2
2	Int-1, Int-50	B	 Int-206	¹ HNMR (400 MHz, 클트르프름-d) 5.9.67 (s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). LCMS: (AA) M+Na414.2
3	Int-3, Int-50	B	 Int-207	¹ HNMR (400 MHz, 클트르프름-d) 5.9.48 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.18 (br s, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).
4	Int-2, Int-50	A	 Int-208	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 5.9.74 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.32 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.97 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.97 - 2.81 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).
5	Int-1, Int-51	B	 Int-209	LCMS: (FA) M+1438.3

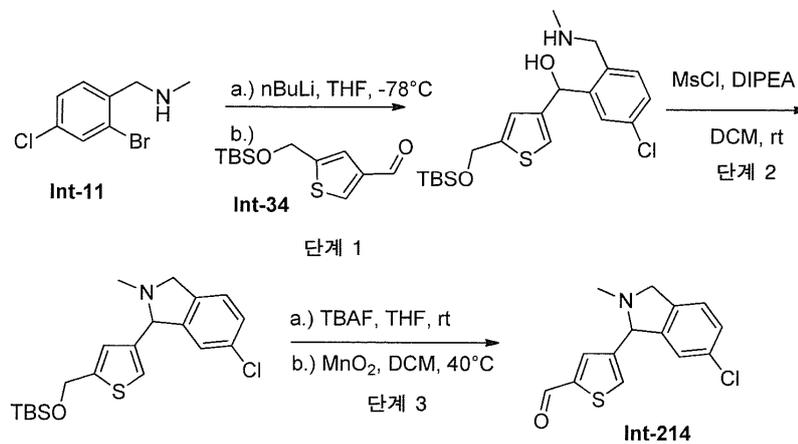
[1564]

6	Int-2, Int-51	A	 Int-210	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.60 (s, 1H), 7.28 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.87 (ddd, J=16.4, 10.8, 5.6 Hz, 1H), 2.73 (d, J=16.4 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H)
7	Int-2, Int-52	A	 Int-211	트라이 혼합물은 복합체를 제공한다 ¹ H NMR 스펙트럼
8	Int-5, Int-50	실시예 99, 단계 4와 유사한 방식으로 수행됨	 Int-212	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.88 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.15 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.75 (d, J=16.1 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H)
9	Int-6,	실시예 99, 단계 4와 유사한 방식으로 수행됨	 Int-213	

[1565]

[1566]

실시예 101: 5-클로로-4-(6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)티오펜-2- 카보알데하이드 Int-214



[1567]

[1568]

[1569]

단계 1: [5-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-3-티에닐[5-클로로-2-[(메틸아미노)메틸]페닐]메탄올

THF (10 mL) 중 브로마이드 Int-11 (300.0 mg, 1.28 mmol)의 용액에 hexan 중 2.50 M의 n-BuLi (1.02 mL, 2.56 mmol)을 -78 °C에서 아르곤의 분위기 하에서 적가하고 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 혼합물에 THF (2.0 mL) 중 알데하이드 Int-34 (298 mg, 1.16 mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가하고 수득한 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 반응을 염수 (50 mL)의 부가로 퀀칭하고 EtOAc (70 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (24g, DCM 중 5% (5%MeOH:45%MeCN:48%DCM:2%NH₄OH) 100% (5%MeOH:45%MeCN:48%DCM:2%NH₄OH)로 용출함, 35mL/min 유동)로 정제하여 166mg (33%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.16 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.82 (d, J = 0.8

Hz, 2H), 3.72 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

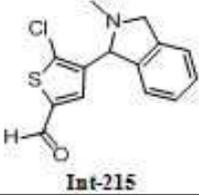
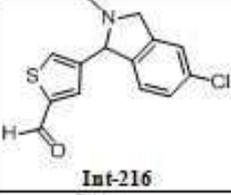
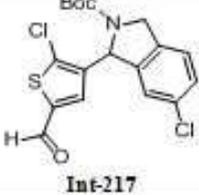
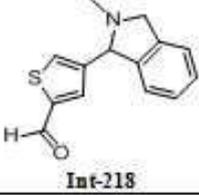
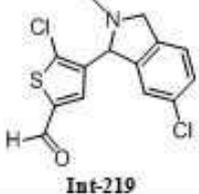
[1570] 단계 2: 1-[5-({[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)-3-티에닐]-6-클로로-2-메틸이소인돌린

[1571] DCM (13.3 mL) 중 [5-({[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)-3-티에닐](5-클로로-2-[(메틸아미노)메틸]페닐)메탄올 (560 mg, 1.29 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.34 mL, 1.94 mmol), 그 다음 메탄설포닐 클로라이드 (155 mg, 1.36 mmol)을 0 °C에서 아르곤의 분위기 하에서 부가하고, 혼합물을 30분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (60mL)의 부가로 퀀칭하고 DCM (60 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (24g, DCM 중 10% EtOAc로 용출함, 40 mL/min 유동)로 정제하여 432 mg (85%)의 생성물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.81 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.22 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 13.1, 2.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[1572] 단계 3: 5-클로로-4-(6-클로로-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-일)티오펜-2- 카브알데하이드

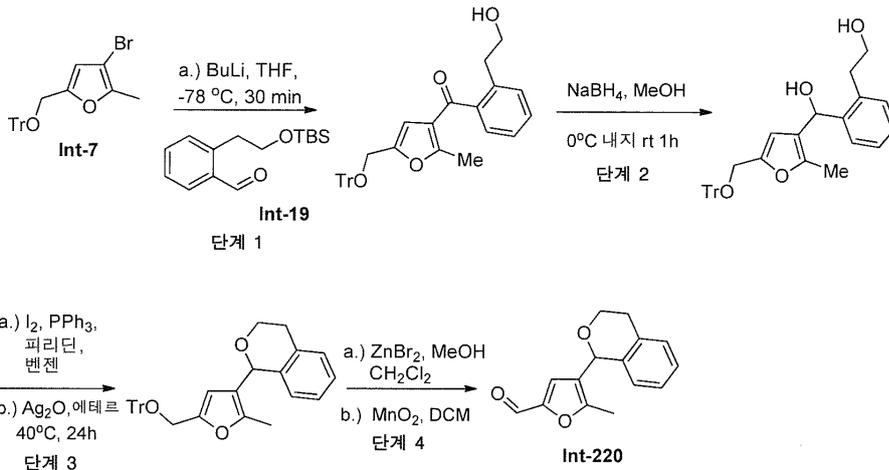
[1573] 단계 3을, 적절한 개시 물질로부터 실시예 99, 단계 4에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. LCMS: (FA) M+1 278.0

[1574] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 실시예 101에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

엔드리	브로마이드, 할라이드 (개시물질)	생성물 (Int #)	LCMS 데이터
1	Int-13, Int-35	 Int-215	LCMS: (FA) M=1278.3
2	Int-12, Int-34	 Int-216	LCMS: (FA) M=1278.3
3	Int-14, Int-35	 Int-217	LCMS: (FA) M=1398.0
4	Int-13, Int-34	 Int-218	
5	Int-11, Int-35	 Int-219	LCMS: (FA) M=1314.1

[1575]

[1576] 실시예 102: 4-(3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5-메틸-2-푸르알데하이드 Int-220



[1577]

[1578] 단계 1, 2, 및 3: 1-(2-메틸-5-[(트리틸옥시)메틸]-3-퓨릴)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘

[1579] 단계 1, 2, 및 3를, 브로마이드 Int-7 및 알데하이드 Int-19로부터 개시하여 실시예 99, 단계 1, 2, 및 3에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 - 7.31 (m, 12H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.26 (s, 3H).

[1580] 단계 4a: [4-(3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5-메틸-2-퓨릴]메탄올

[1581] DCM (5.26 mL, 82.0 mmol) 및 메탄올 (0.876 mL, 21.6 mmol) 중 1-(2-메틸-5-[(트리틸옥시)메틸]-3-퓨릴)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘 (0.409 g, 0.841 mmol)의 용액에 아연 디브로마이드 (0.946 g, 4.20 mmol)을 부가하고 반응을 rt에서 4 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NaHCO₃에 부어서 쉐킷하고, 그 다음 Et₂O (50 mL) 및 물 (10 mL) 로 희석했다. 층들을 분리하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 크로마토그래피 (12 g 칼럼, 용출물로서 0-50% EA:hex)를 수행하여 184 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.25 - 7.09 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H).

[1582] 단계 4b: 4-(3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5-메틸-2-푸르알데하이드

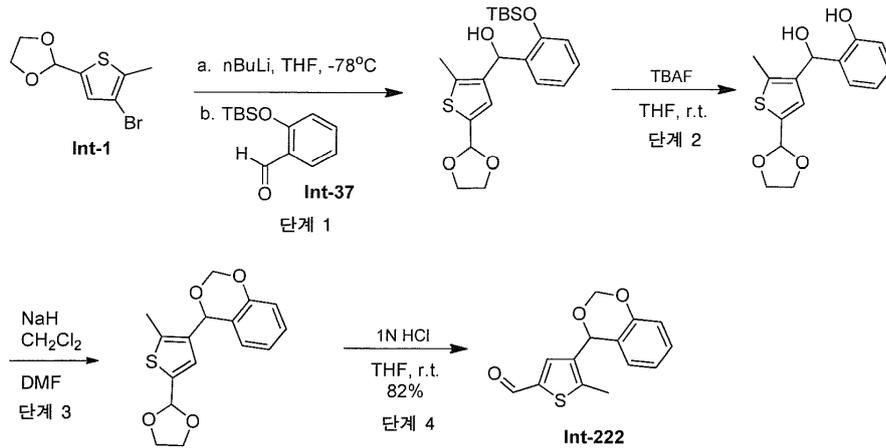
[1583] 단계 4b을, 상개 개시 물질로부터 시작하여 실시예 99, 단계 4b에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.48 (s, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).

[1584] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 실시예 102에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

일드리	브로마이드, 알데하이드 (개시물질)	생성물 (Int #)	LC/MS 데이터
I	Int-7, Int-15	 Int-221	LCMS: (FA) M-1314.1

[1585]

[1586] 실시예 103: 4-(4H-1,3-벤조디옥신-4-일)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 Int-222



[1587]

[1588] 단계 1 및 2: 2-([5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐](하이드록시) 메틸)페놀

[1589] 단계 1 및 2를, 브로마이드 Int-1 및 알데하이드 Int-37로부터 개시하여 실시예 97, 단계 1 및 2에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. LCMS (FA): $m/z = 293.1$ (M+H).

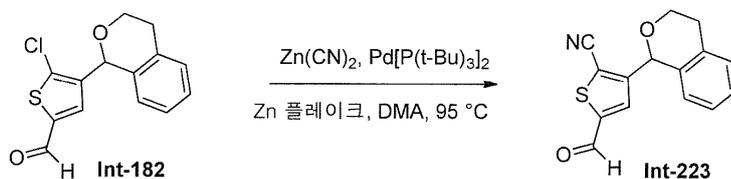
[1590] 단계 3: 4-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-4H-1,3-벤조디옥신

[1591] 밀봉가능 반응 용기에서, DCM (30.4 mL, 475 mmol) 및 DMF (60.8 mL, 786 mmol) 중 2-([5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐](하이드록시)메틸)페놀 (1.45 g, 4.96 mmol)의 용액에 광유 중 NaH 60% (0.800 g, 20.0 mmol)을 부가했다. 용기를 밀봉하고 혼합물을 배쓰 온도 35 °C에서 하룻밤 교반하면서 가열했다. rt로 냉각한 후, 용액을 주의하여 150 mL의 포화된 수성 NaHCO₃ 상에 붓고 100 ml DCM로 희석했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 1 x DCM (100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 세정된 2 x 염수로 세정하고, 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축하여 표제 화합물 (1.94 g)을 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다. LCMS (FA): $m/z = 305.0$ (M+H).

[1592] 단계 4: 4-(4H-1,3-벤조디옥신-4-일)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드

[1593] 단계 4을, 상기 개시 물질로 개시하여 실시예 97, 단계 4에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 2H), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 3H).

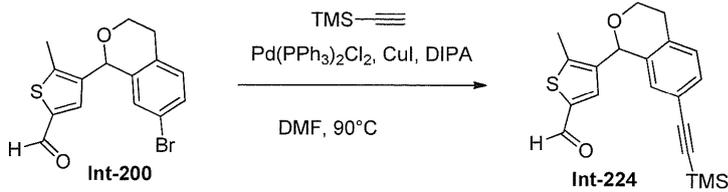
[1594] 실시예 104: 3-(3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5-포르밀티오펜-2-카보니트릴 Int-223



[1595]

[1596] 마이크로웨이브 튜브에 알데하이드 Int-182 (1.25 g, 4.48 mmol), N,N-디메틸아세트아미드 (15 mL), 아연 시아나이드 (0.395 g, 3.36 mmol), 및 아연 플레이크 (58.6 mg, 0.897 mmol)을 충전하고, 그 다음 거품발생 질소로 거품을 일으켜 탈기했다. 이것에 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(0) (229 mg, 0.448 mmol)을 부가하고, 용기를 밀봉하고, 반응을 90 °C 오일 배쓰에서 18 시간 동안 가열했다. 반응을 rt로 냉각하고 포화된 NaHCO₃에 부었고 물로 세정했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, 그 다음 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 폼으로서 얻었다, 609mg (40%). LCMS: (AA) M+1 270.0

[1597] 실시예 105: 5-메틸-4-{7-[(트리메틸실릴)에틸닐]-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일}티오펜-2-카브알데하이드 Int-224



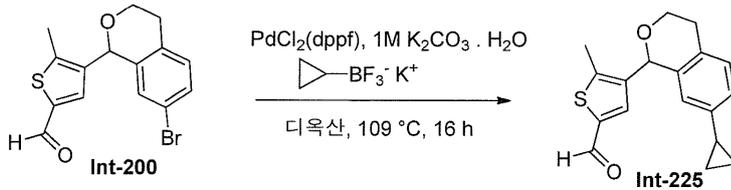
[1598]

[1599]

100 ml 둥근바닥 플라스크에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (208.1 mg, 0.2965 mmol), 구리(I) 아이오다이드 (56.47 mg, 0.2965 mmol), 및 트리페닐포스핀 (311.1 mg, 1.186 mmol)을 충전했다. 혼합물에 DMF (20.1 mL) 중 브로마이드 **Int-200** (2.0 g, 5.9 mmol)의 용액 그 다음 N,N-디이소프로필아민 (20.1 mL)을 부가했다. 혼합물에 (트리메틸실릴)아세틸렌 (1.257 mL, 8.896 mmol)을 주사기로 부가하고 반응을, 90 °C에서 4 시간 동안 교반하면서 가열했다. 반응 혼합물을 EtOAc (60mL)와 함께 분별 깔때기로 이동시켰다. 유기 층을 0.5N HCl 그 다음 1N LiCl 용액 로 세정하고 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 그리고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산 중 0-40% EtOAc로 용출하는 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1.9 g (90%)의 표적 화합물을 밝은 황색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.72 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 0.21 (s, 9H).

[1600]

실시예 106: 4-(7-사이클로프로필-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5- 메틸티오펜-2-카르보알데하이드 **Int-225**



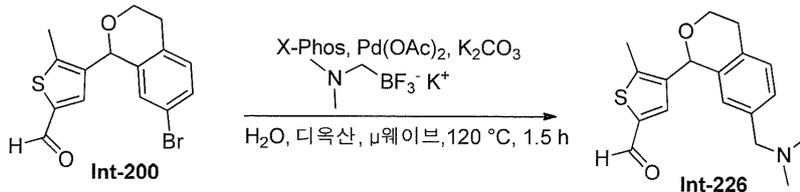
[1601]

[1602]

500 ml 둥근바닥 플라스크에 브로마이드 **Int-200** (1.5 g, 4.4 mmol), 칼륨 사이클로프로필트리플루오로보레이트 (1.32 g, 8.90 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (363 mg, 0.445 mmol)과의 물 중 1.00 M의 탄산칼륨 (13.3 mL, 13.3 mmol) [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 복합체 및 1,4-디옥산 (40.0 mL)을 충전했다. 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (20mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산 중 0-40% EtOAc로 용출하는 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 921 mg (70%)의 표적 화합물을 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.72 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 0.93 - 0.85 (m, 2H), 0.62 - 0.50 (m, 2H). LCMS (FA): m/z 299.5 (M+1).

[1603]

실시예 107: 4-{7-[(디메틸아미노)메틸]-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일}-5-메틸티오펜-2-카르보알데하이드 **Int-226**



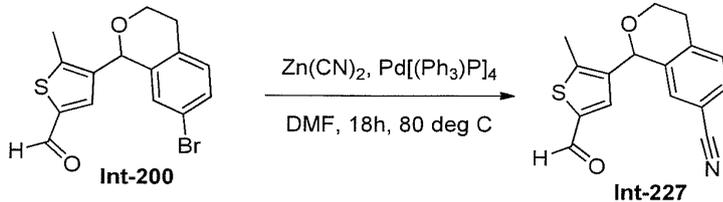
[1604]

[1605]

1,4-디옥산 (10 ml) 및 물 (10 ml) 중 브로마이드 **Int-200** (880 mg, 2.6 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (10 mg, 0.05 mmol), 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐 (45 mg, 0.094 mmol), 칼륨 [(디메틸아미노)메틸](트리플루오로)보레이트(1-) (645.87 mg, 3.9142 mmol), 및 탄산칼륨 (720 mg, 5.2 mmol)의 용액을 환류에서 16 시간 동안 아르곤 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 rt로 냉각되도록 하고 휘발성물질을 진공에서 제거했다. 수득한 수성 혼합물을 2 x EtOAc로 추출하고, 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시

키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 DCM 중 0-20% MeOH로 용출하는 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 741 mg (90%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.69 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.19 (s, 6H). LCMS (FA): m/z 316.0 (M+1).

[1606] 실시예 108: 1-(5-포르밀-2-메틸-3-티에닐)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-7-카보니트릴 Int-227



[1607]

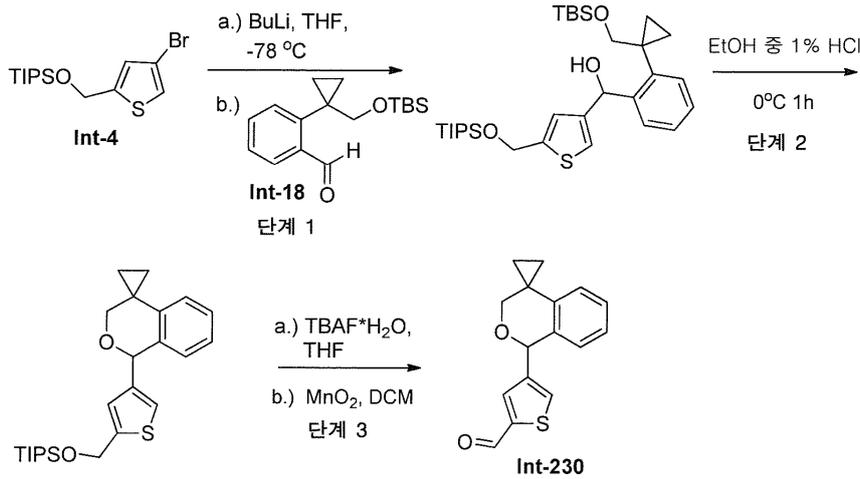
[1608] 마이크로웨이브 튜브에 브로마이드 Int-200 (2.00 g, 5.93 mmol), DMF (7 mL), 및 아연 시아나이드 (0.42 g, 3.6 mmol)를 충전하고, 용기를 질소 거품발생으로 탈기했다. 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (0.548 g, 0.474 mmol)을 그 다음 부가하고, 용기를 밀봉하고, 혼합물을 80 °C 오일 배쓰에서 90 분 동안 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 포화된 NaHCO₃에 부었고, 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 잔류 백색 고형물로서 얻었다 (1.27g, 76%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.76 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.33 - 4.15 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 1H), 3.00 - 2.83 (m, 1H), 2.60 (s, 3H).

[1609] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 용매 및 온도를 사용하여 단계 2에서 유기아연 시약으로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다.

단계 2 유기아연, 용매, 온도	생성물	LCMS 데이터
메틸아연클로라이드, THF, 60 °C		LCMS (FA): m/z 273.1 (M+1)
디에틸아연, THF, 60 °C		LCMS (FA): m/z 287.1 (M+1)

[1610]

[1611] 실시예 109: 4-(1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-이소크로멘]-1'-일)티오펜-2-카브알데하이드 Int-230

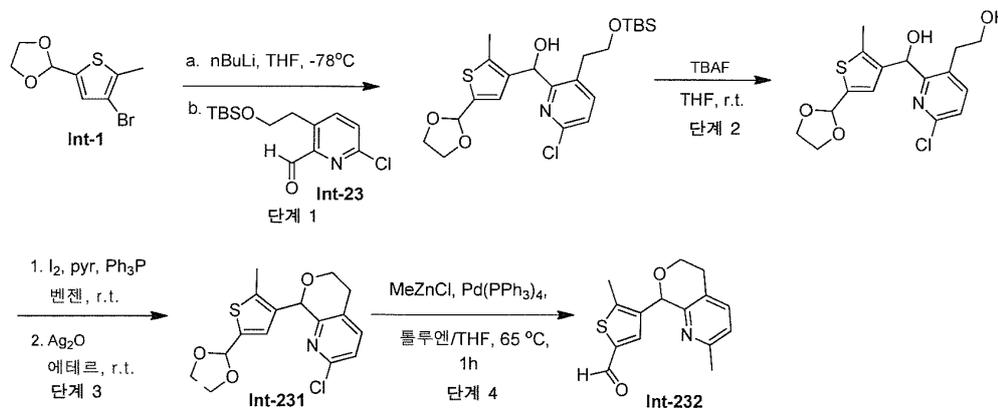


[1612]

[1613] 단계 1 및 2를, 에탄올 중 1% HCl를 단계 2의 TFA 대신에 사용하여 브로마이드 Int-4 및 알데하이드 Int-18로부터 개시하여 실시예 96, 단계 1 및 2에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. 단계 3을, 실시예 99, 단계 4에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H).

[1614]

실시예 110: 2-클로로-8-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘 Int-231 및 5-메틸-4-(2-메틸-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일)티오펜-2-카브알데하이드 Int-232

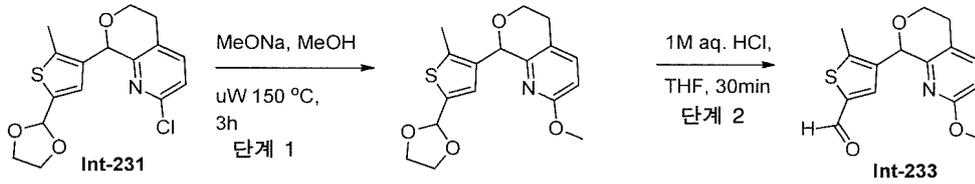


[1615]

[1616] 단계 1, 2, 및 3를, 브로마이드 Int-1 및 알데하이드 Int-23로부터 개시하여 실시예 97, 단계 1, 2, 및 3에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행하여 2-클로로-8-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘 Int-231을 얻었다. 단계 4을 하기와 같이 수행했다: 환류 콘덴서가 구비된 100mL 둥근 바닥 플라스크에서, THF (12.0 mL) 중 클로로피리딘 Int-231 (569 mg, 1.68 mmol)의 용액에 아르곤의 분위기 하에서 Pd(PPh₃)₄ (195 mg, 0.17 mmol), 그 다음 THF 용액 (1.68 mL, 3.37 mmol) 중 2.0 M의 MeZnCl을 부가했다. 반응을 65 °C에서 1 시간 동안 가열했다. 톨루엔 (6.00 mL, 56.3 mmol)을 다음으로 반응물에 부가하고 혼합물을 65 °C에서 1 시간 동안 가열하고, 그 동안에 흑색 침전물이 형성되었다. 반응을 rt로 냉각하고 염수 및 EtOAc로 희석했다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 층들을 분리했다. 유기 층을 진공에서 농축하고, 잔류물을 1M HCl로 희석하고 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃으로 켄칭하고 EtOAc로 희석했다. 층들을 분리하고 수성 층을 EtOAc (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (40g ISCO 헥산 중 30% EtOAc 등용매)를 통해 정제하여 415 mg (90%)의 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.07

- 3.97 (m, 1H), 3.84 (dq, J = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

[1617] 실시예 111: 4-(2-메톡시-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 Int-233



[1618]

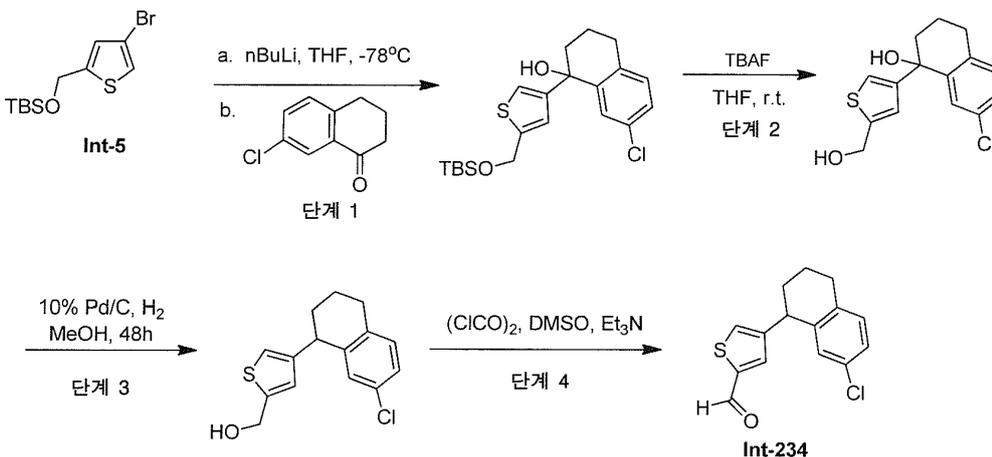
[1619] 단계 1: 8-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-2-메톡시-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘

[1620] 메탄올 (12.0 mL, 296 mmol) 중 클로로피리미딘 Int-231 (914 mg, 2.70 mmol) 및 나트륨 메톡사이드 (731 mg, 13.5 mmol)의 서스펜션을 아르곤으로 퍼지하고, 캠퍼하고 마이크로웨이브 조사로 150 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고, 그리고 잔류물을 로 희석하고 포화된 NH₄Cl, 물, 및 DCM. 층들을 분리하고 수성 층을 DCM으로 2회 추출했다. 조합된 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (80g 칼럼, 용출물로서 헥산 중 20% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (0.762g, 85%)을 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.16 - 3.90 (m, 5H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.53 (s, 3H).

[1621] 단계 2: 4-(2-메톡시-5,8-디하이드로-6H-피라노[3,4-b]피리딘-8-일)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드

[1622] 단계 4을, 상기 개시 물질로부터 개시하여 실시예 97, 단계 4에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.70 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.65 (s, 3H).

[1623] 실시예 112: 4-(7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)티오펜-2-카브알데하이드 Int-234



[1624]

[1625] 단계 1 및 2를, 브로마이드 Int-5 및 상업적으로 이용가능한 7-클로로-1-테트라칼론으로부터 개시하여 실시예 97, 단계 1 및 2에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. 단계 3 및 4를 하기와 같이 수행했다:

[1626] 단계 3: [4-(7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)-2-티에닐]메탄올

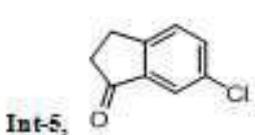
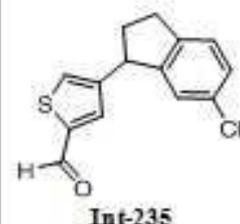
[1627] Parr 병에 [4-(7-클로로-3,4-디하이드로나프탈렌-1-일)-2-티에닐]메탄올 (상기 단계 2의 생성물, 0.512g, 1.74 mmol), 및 메탄올 (100 mL)을 충전하고 내용물을 질소로 탈기했다. 10% 탄소상 팔라듐, (0.250 g)을 부가하고, 용기를 진공으로 퍼지하고 수소 가스를 충전하고, 혼합물을 수소 분위기 하에서 53 psi에서 48시간 동안 교반했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하

는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물, 0.192g (40%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 2H), 4.81 - 4.72 (m, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 2.88 - 2.70 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 2H).

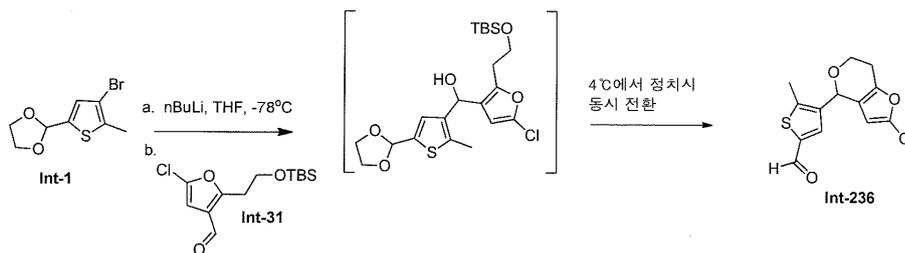
[1628] 단계 4: 4-(7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)티오펜-2-카브알데하이드

[1629] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 DCM (4.89 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (0.182 mL, 2.15 mmol)을 충전하고, 내용물을 -60 °C로 냉각했다. 디메틸 설펝사이드 (0.333 mL, 4.69 mmol)을 교반하면서 적가하고, 그 다음 DCM (2.51 mL) 중 [4-(7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)-2-티에닐]메탄올 (0.545 g, 1.95 mmol)의 용액을 느린 스트림에서 적가했다. 반응을 10 분 동안 -60 °C에서 교반했다. 트리에틸아민 (1.36 mL, 9.77 mmol)을 부가하고, 그리고 반응을 rt로 따뜻하게 했다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃에 부었고, 층들을 분리하고, 수성 층을 DCM로 3회 추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 수득한 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (0.489g, 90%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.89 - 9.81 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 2.91 - 2.74 (m, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.97 - 1.69 (m, 3H).

[1630] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 실시예 112에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

브로마이드, 케톤 (개시물질)	생성물 (Int #)	LC/MS 데이터
 <p>Int-5,</p>	 <p>Int-235</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H).

[1631] 실시예 113: 4-(2-클로로-6,7-디하이드로-4H-푸로[3,2-c]피란-4-일)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 Int-236

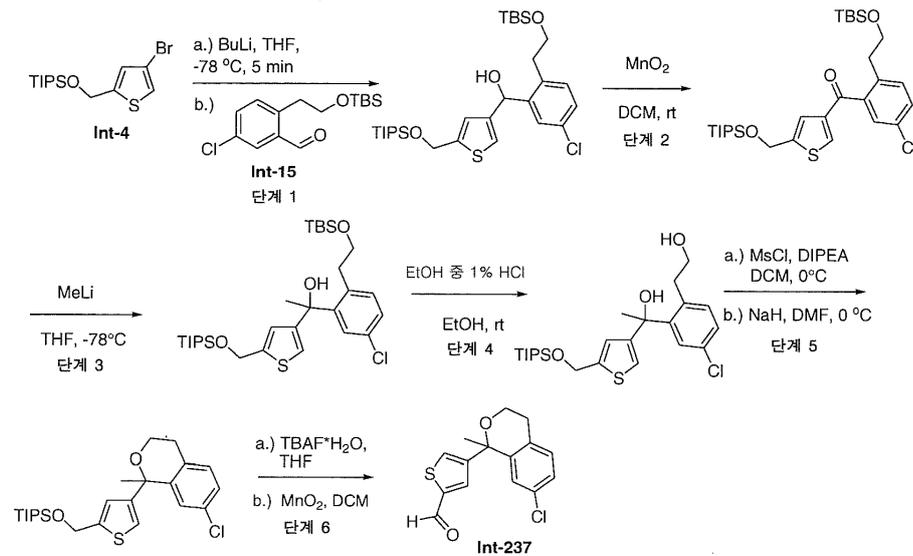


[1633] 4-(2-클로로-6,7-디하이드로-4H-푸로[3,2-c]피란-4-일)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드

[1634] 오븐-건조된 100 mL 3-목 둥근바닥 플라스크에 브로마이드 Int-1 (459.7 mg, 1.845 mmol) 및 THF (7.19 mL)을 부가했다. 용액을 -78 °C로 아르곤 하에서 냉각했다. 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (0.7949 mL, 1.987 mmol)을 적가하고, 온도를 -70 °C 미만으로 유지하고, 수득한 혼합물을 10 분 동안 교반했다. THF (1.80 mL) 중 알데하이드 Int-31 (410.0 mg, 1.419 mmol)의 용액을 부가하고, 그리고 수득한 용액을 10 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 반응을 물로 퀀칭하고 rt로 따뜻하게 했다. 2상 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 중간체 [2-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-5-클로로-3-퓨릴][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-메탄올

(352 mg, 54%)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.07 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.02 - 2.85 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); LCMS (AA): (M+H) 441/443. 이러한 중간체를 냉각고에서 63 시간 동안 보관하고, 그 동안에 오일은 오렌지색으로 변했고, LC/MS 분석은, 자발적인 탈실릴화, 고리화, 및 아세탈 탈보호가 일어났었다는 것을 지적했다. 오렌지색 오일을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (핵산 중 0 내지 25% EtOAc)로 정제하여 143 mg (36%)의 4-(2-클로로-6,7-디하이드로-4H-푸로[3,2-c]피란-4-일)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드를 황백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.75 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.58 (s, 3H); LCMS (AA): (M+H) 283.0/285.0.

[1636] **실시예 114: 4-(7-클로로-1-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일) 티오펜-2-카브알데하이드 Int-237**



[1637]

[1638] **실시예 98**의 단계 1을, 브로마이드 **Int-4** 및 알데하이드 **Int-15**로부터 개시하여 단계 1에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행하여 [2-(2-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}에틸)-5-클로로페닐](5-{{(트리이소프로필실릴)옥시}메틸}-3-티에닐)메탄올을 얻었다. 단계 2-6를 하기와 같이 수행했다:

[1639] **단계 2:** [2-(2-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}에틸)-5-클로로페닐](5-{{(트리이소프로필실릴)옥시}메틸}-3-티에닐)메탄올

[1640] DCM (20 mL) 중 [2-(2-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}에틸)-5-클로로페닐](5-{{(트리이소프로필실릴)옥시}메틸}-3-티에닐)메탄올 (950 mg, 1.67 mmol)의 용액에 MnO₂ (1.45 g, 16.7 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 16 시간 동안 교반했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 DCM로 몇 번 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (80g, 3분 동안 핵산 중 0% EtOAc 내지 그 다음 핵산 중 5% EtOAc의 구배로 용출함, 50mL/min 유동)로 정제하여 722mg (76%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 3H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 18H), 0.76 (s, 9H), -0.13 (s, 6H).

[1641] **단계 3:** 1-[2-(2-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}에틸)-5-클로로페닐]-1-(5-{{(트리이소프로필실릴)옥시}메틸}-3-티에닐)에탄올

[1642] THF (15 mL) 중 [2-(2-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}에틸)-5-클로로페닐](5-{{(트리이소프로필실릴)옥시}메틸}-3-티에닐)메탄올 (720 mg, 1.27 mmol)의 용액에 적가하고 Et₂O 용액 (0.87 mL, 1.40 mmol) 중 1.6 M의 MeLi를 -78 °C에서 아르곤의 분위기 하에서 적가하고 반응을 30 분 동안 교반했다. 반응을 물 (80mL)의 부가로 켄칭하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (80mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (40g, 핵산 중 5% EtOAc로 용출함, 40mL/min 유동)로 정제하여 351mg (47%)의 생성물을 무색 오일로서 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.39 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.18 - 1.03 (m, 3H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 18H), 0.80 (s, 9H), -0.09 (s, 6H).

[1643] 단계 4: 1-[5-클로로-2-(2-하이드록시에틸)페닐]-1-(5-[[[트리소프로필실릴]옥시]메틸]-3-티에닐)에탄올

[1644] EtOH (5.0 mL, 85.6 mmol) 중 1-[2-(2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]에틸)-5-클로로페닐]-1-(5-[[[트리소프로필실릴]옥시]메틸]-3-티에닐)에탄올 (340 mg, 0.58 mmol)의 용액에 EtOH 용액 (5.00 mL, 0.60 mmol) 중 1% HCl을 rt에서 부가하고 반응을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (50 mL)의 부가로 켄칭하고 진공에서 농축했다. 잔류물에 물을 부가하고 수성 혼합물을 EtOAc (100 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (24g, 헥산 중 20% EtOAc로 용출함, 40 mL/min 유동)로 정제하여 218mg (80%)의 표제 화합물을 무색 고형물로써 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.14 - 1.03 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 18H).

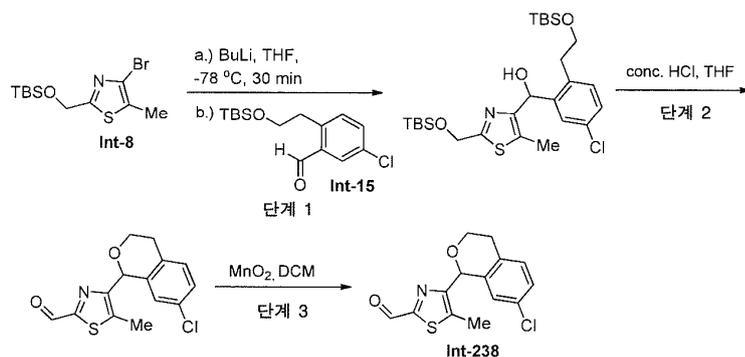
[1645] 단계 5: {[4-(7-클로로-1-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-2-티에닐]메톡시}(트리소프로필)실란

[1646] DCM (5.0 mL) 중 1-[5-클로로-2-(2-하이드록시에틸)페닐]-1-(5-[[[트리소프로필실릴]옥시]메틸]-3-티에닐)에탄올 (180 mg, 0.38 mmol)의 용액에 N,N-디소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.77 mmol), 그 다음 메탄설폰일 클로라이드 (32.7 μL, 0.42 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 반응을 물 (60 mL)의 부가로 켄칭하고 DCM (60 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 DMF (2.0 mL)에서 용해시키고 혼합물을 0 °C로 냉각했다. 광유 중 NaH 60% (30.7 mg, 0.77 mmol)을 용액에 부가하고 0 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (50 mL)의 부가로 켄칭하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (50 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (24g, 2 분 동안 헥산 중 0% EtOAc, 그 다음 내지 15분에 걸쳐 헥산 중 10% EtOAc의 구배로 용출함, 40 mL/min 유동)로 정제하여 68mg (39%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.87 (ddd, J = 11.6, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 2.99 (ddd, J = 16.2, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 2.64 (dt, J = 16.4, 3.3 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.19 - 1.10 (m, 3H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 18H).

[1647] 단계 6: 4-(7-클로로-1-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일) 티오펜-2-카브알데하이드

[1648] 단계 6을, 실시예 35, 단계 4에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 3.93 (ddd, J = 11.6, 5.7, 3.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.01 (ddd, J = 15.9, 9.8, 5.8 Hz, 1H), 2.69 (dt, J = 16.4, 3.6 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H).

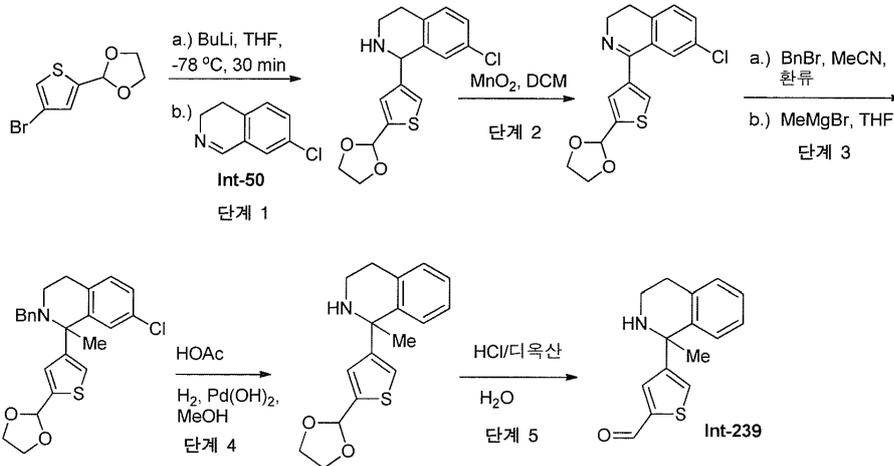
[1649] 실시예 115: 4-(7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5-메틸-1,3-티아졸-2-카브알데하이드 Int-238



[1650]

[1651] 단계 1 및 2를, HCl/THF을 단계 2 TFA 대신에 사용하여 브로마이드 **Int-8** 및 알데하이드 **Int-15**로부터 개시하여 **실시예 96**에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. 단계 3을, **실시예 99**, 단계 4b에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.57 (s, 3H).

[1652] **실시예 116: 4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)티오펜-2-카브알데하이드 Int-239**



[1653]

[1654] **단계 1 및 2: 7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린**

[1655] 단계 1을, 개시 물질로서 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 및 이민 **Int-50**로부터 개시하여 **실시예 100**, 단계 1에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. 단계 2을, **실시예 99**, 단계 4b에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. LCMS (FA) M+1 320.

[1656] **단계 3: 2-벤질-7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린**

[1657] CH₃CN (20.0 mL, 383 mmol) 중 7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린 (0.173 g, 0.541 mmol)의 용액에 벤질 브로마이드 (0.120 g, 0.703 mmol)을 부가하고 용액을 환류에서 2 시간 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 THF (30.0 mL, 3.70E2 mmol)에서 현탁시켰다. 에테르 (0.541 mL, 1.62 mmol) 중 3.00 M의 메틸마그네슘 브로마이드를 부가하고 반응을 rt에서 3 시간 동안 교반했다. 30 ml 포화된 NH₄Cl 용액에 부어서 켄칭하고, 그 다음 30 ml EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 플래시 칼럼 (40g, 용출물 헥산 중 20-100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (0.143 g, 62%)를 제공했다. LCMS (AA) M+1 426

[1658] **단계 4: 1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린**

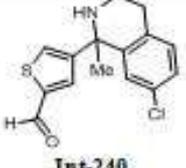
[1659] 메탄올 (40.0 mL, 987 mmol) 및 아세트산 (1.00 mL, 17.6 mmol) 중 2-벤질-7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (0.722 g, 1.69 mmol)의 용액에 0.20g 20% 수산화팔라듐을 부가하고 반응 혼합물을 수소 (밸룬 압력)의 분위기 하에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 플래시 칼럼 (40g, 용출물 헥산 중 20-100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (138 mg, 24%)를 제공했다. LCMS (AA) M+1 302.

[1660] **단계 5: (1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)티오펜-2-카브알데하이드**

[1661] 물 (1.0 mL, 56 mmol) 중 1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (0.1108 g, 0.3676 mmol)의 용액에 톨루엔설포산 (15.0 mL, 93.2 mmol)을 부가하고 반응을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 50 ml 물에 부었고 20 ml DCM로 2회 추출했다. 조합된 유기 층들을 20 ml 포화된 NaHCO₃ 용액으로 세정하고, 그 다음 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물 (75 mg, 80% 수율). LCMS (AA) M+1 258.

[1662] 아래의 표에서 열거된 화합물을, **실시예 116**에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했고, 단, 단계 4는 수행되

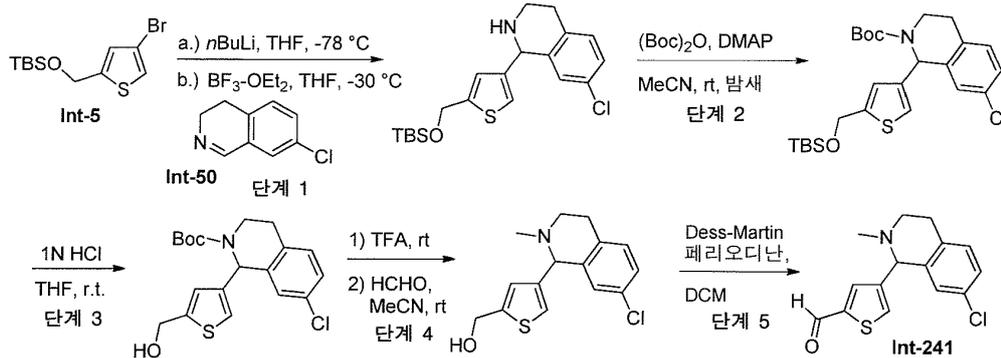
지 않았다:

엔트리	생성물 (Int #)	LC/MS 데이터
1	 Int-240	LCMS (AA) M+1 292

[1663]

[1664]

실시예 117: 4-(7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)티오펜-2-카브알데하이드 Int-241



[1665]

[1666]

단계 1, 2, 및 3: tert-부틸 7-클로로-1-[5-(하이드록시메틸)-3-티에닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트

[1667]

단계 1 및 2를, Int-5 및 이민 Int-50로부터 개시하여 실시예 100, 단계 1 및 2에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. 단계 3을, 실시예 97, 단계 4에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.14 - 7.02 (m, 3H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

[1668]

단계 4: [4-(7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)-2-티에닐]메탄올

[1669]

TFA (4.00 mL, 51.9 mmol) 중 tert-부틸 7-클로로-1-[5-(하이드록시메틸)-3-티에닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트 (220 mg, 0.58 mmol)의 용액을 5 분 동안 rt에서 교반하고 그 다음 진공에서 농축했다. 잔류물을 톨루엔으로 2회 공비증류하고 잔류물을 고진공 하에서 2 시간 동안 건조했다. 잔류물을 CH₃CN (5.0 mL)에서 용해시키고, 이 시점에서 수용액 (0.24 mL, 2.90 mmol) 중 10 M의 포름알데하이드, 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (246 mg, 1.16 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (60 mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (60 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (24 g, DCM 중 1% MeOH 내지 DCM 중 10% MeOH로 용출함, 40 mL/min 유동)로 정제하여 150 mg (88%)의 표제 화합물을 무색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.14 - 7.02 (m, 3H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

[1670]

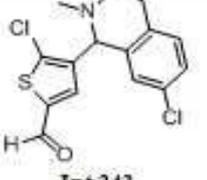
단계 5: 4-(7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)티오펜-2-카브알데하이드

[1671]

DCM (3.0 mL) 중 [4-(7-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)-2-티에닐]메탄올 (145 mg, 0.49 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (314 mg, 0.74 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (50 mL)의 부가로 켄칭하고 DCM (50 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (24g, 5 분 동안 DCM 중 10% EtOAc, 그 다음 DCM 중 30% EtOAc의 구배로 용출함, 40 mL/min 유동)로 정제하여 80mg (60%)의 표제 화합물을 무색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 9.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H),

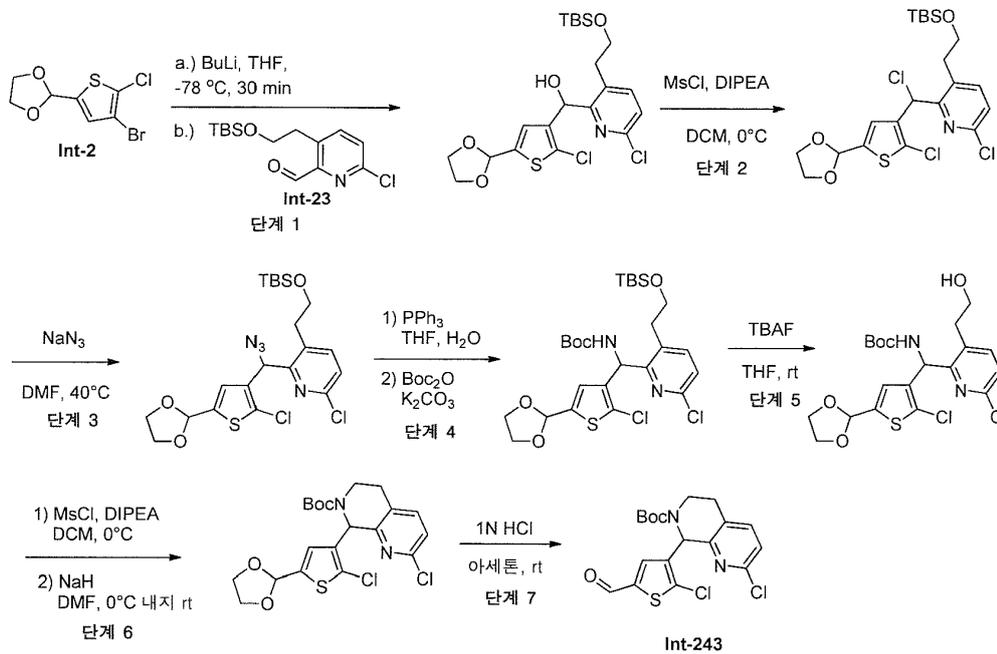
7.85 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.29 (s, 3H). LCMS (FA): m/z = 292.3 (M+H).

[1672] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 브로마이드 **Int-6**로 개시하여 **실시예 117**에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

원드리	생성물 (Int #)	LCMS 데이터
1	 Int-242	LCMS (FA): m/z = 326.2 (M+H)

[1673]

[1674] **실시예 118: tert-부틸 2-클로로-8-(2-클로로-5-포르밀-3-티에닐)-5,8-디하이드로-1,7-나프티리딘-7(6H)-카복실레이트 Int-243**



[1675]

[1676] **단계 1: [3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-6-클로로피리딘-2-일][2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄올**

[1677] 단계 1을, **Int-2** 및 알데하이드 **Int-23**로 개시하여 **실시예 96**, 단계 1에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. 나머지 단계는 하기와 같이 수행되었다:

[1678] **단계 2: 3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-6-클로로-2-(클로로[2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메틸)피리딘**

[1679] DCM (6.0 mL) 중 [3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-6-클로로피리딘-2-일][2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메탄올 (270 mg, 0.55 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.14 mL, 0.83 mmol), 그 다음 메탄설폰닐 클로라이드 (44.7 μ L, 0.58 mmol)을 0 °C에서 부가하고, 반응을 16 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (50 mL)의 부가로 퀀칭하고 DCM (50 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (24g, 헥산 중 10% EtOAc로 용출함, 40 mL/min 유동)로 정제하여 231 mg (82%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.86 (dt, J = 11.3, 5.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.69

(m, 1H), 2.94 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 0.77 (s, 9H), -0.11 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).

[1680] 단계 3: 2-{아지도[2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메틸}-3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-6-클로로피리딘

[1681] DMF (2.0 mL) 중 3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-6-클로로-2-(클로로[2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메틸)피리딘 (225 mg, 0.44 mmol)의 용액에 나트륨 아자이드 (43.1 mg, 0.66 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 1 시간 동안 40 °C 교반했다. 반응을 물 (50 mL)의 부가로 켄칭하고 헥산:EtOAc (1:1) 용액 (50 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (24g, 헥산 중 5% EtOAc로 용출함, 40mL/min 유동)로 정제하여 222 mg (97%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.76 (dt, J = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 10.1, 6.7 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.77 (s, 9H), -0.12 (s, 3H), -0.14 (s, 3H).

[1682] 단계 4: tert-부틸 {[3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-6-클로로피리딘-2-일][2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메틸}카바메이트

[1683] THF (20.0 mL) 중 2-{아지도[2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메틸}-3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-6-클로로피리딘 (1.52 g, 2.95 mmol)의 용액에 물 (2.00 mL, 111 mmol), 그 다음 PPh₃ (850 mg, 3.24 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 11 시간 동안 교반했다. 혼합물에 K₂CO₃ (611 mg, 4.42 mmol), 그 다음 Boc₂O (965 mg, 4.42 mmol)을 rt에서 부가하고 수득한 혼합물을 12 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (100 mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (100 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (80g, 15분 동안 헥산 중 5% EtOAc로, 그 다음 10분에 걸쳐 헥산 중 30% EtOAc의 구배로 용출함, 40mL/min 유동)로 정제하여 1.62g (93%)의 표제 화합물을 무색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.82 - 3.67 (m, 2H), 2.95 - 2.77 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.79 (s, 9H), -0.10 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).

[1684] 단계 5: tert-부틸 {[2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐][6-클로로-3-(2-하이드록시에틸)피리딘-2-일]메틸}카바메이트

[1685] THF (5.0 mL) 중 tert-부틸 {[3-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-6-클로로피리딘-2-일][2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]메틸}카바메이트 (190 mg, 0.32 mmol)의 용액에 TBAF 수화물 (108 mg, 0.387 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 30 분 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (12g, 헥산 중 50% EtOAc로 5 분 동안, 그 다음 헥산 중 80% EtOAc의 구배로 10분에 걸쳐 용출함, 40mL/min 유동)로 정제하여 148 mg (97%)의 표제 화합물을 무색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.77 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 2.88 - 2.71 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

[1686] 단계 6: tert-부틸 2-클로로-8-[2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-5,8-디하이드로-1,7-나프티리딘-7(6H)-카복실레이트

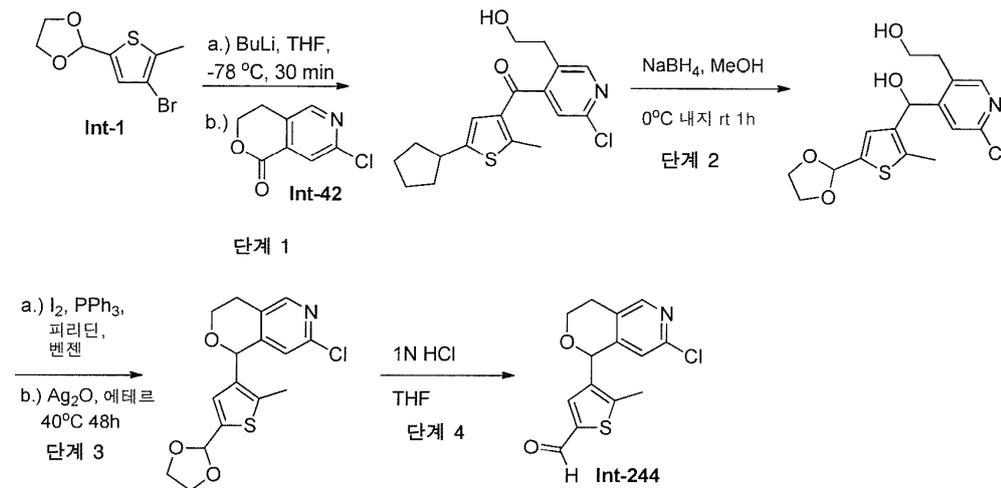
[1687] DCM (15 mL) 중 tert-부틸 {[2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐][6-클로로-3-(2-하이드록시에틸)피리딘-2-일]메틸}카바메이트 (500 mg, 1.05 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.37 mL, 2.10 mmol), 그 다음 메탄설포닐 클로라이드 (0.09 mL, 1.16 mmol)을 0 °C에서 부가하고, 반응을 10 분 동안 교반했다. 반응을 물 (100 mL)의 부가로 켄칭하고 DCM (100 mL x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 DMF (7.0 mL)에서 용해시키고 그 다음 광유 중 NaH 60% (63.1 mg, 1.58 mmol)을 용액에 0 °C에서 부가했다. 반응을 18 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 물 (100 mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (100 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고

진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Gold 40g, 헥산 중 20% EtOAc로 용출함, 35mL/min 유동)로 정제하여 445mg (93%)의 표제 화합물을 무색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

[1688] 단계 7: tert-부틸 2-클로로-8-(2-클로로-5-포르밀-3-티에닐)-5,8-디하이드로-1,7-나프티리딘-7(6H)-카복실레이트

[1689] 아세톤 (18.8 mL) 중 tert-부틸 2-클로로-8-[2-클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-3-티에닐]-5,8-디하이드로-1,7-나프티리딘-7(6H)-카복실레이트 (470 mg, 1.03 mmol)의 용액에 물 중 1.0 M의 HCl (5.00 mL, 5.00 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 15 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (50 mL)의 부가로 켄칭하고 혼합물을 진공에서 농축했다. 수득한 수성 혼합물을 분별 깔때기로 이동시키고 EtOAc (100 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (40g, 10 분 동안 헥산 중 30% EtOAc 그 다음 10분에 걸쳐 헥산 중 50% EtOAc의 구배로 용출함, 40mL/min 유동)로 정제하여 411mg (97%)의 표제 화합물을 무색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.72 (s, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

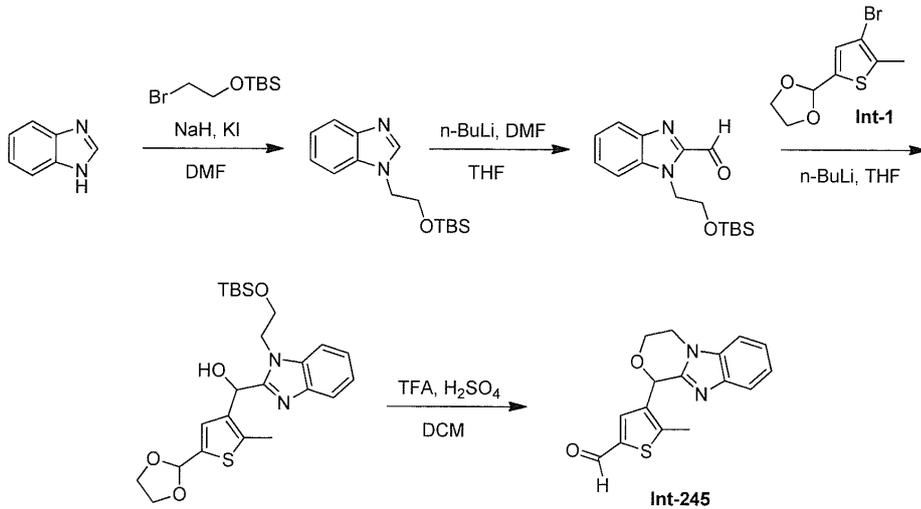
[1690] 실시예 119: 5-클로로-4-(7-클로로-3,4-디하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘-1-일)티오펜-2-카브알데하이드 Int-244



[1691]

[1692] 단계 1 및 2를, 적절한 개시 물질 Int-1 및 Int-42로부터 개시하여 실시예 98, 단계 1 및 2에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. 단계 3 및 4을, 실시예 97, 단계 3 및 4와 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.74 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.10 (ddd, J = 11.5, 5.5, 3.8 Hz, 1H), 3.87 (ddd, J = 11.5, 9.3, 4.1 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 15.2, 9.3, 5.5 Hz, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.56 (s, 3H).

[1693] 실시예 120: 4-(3,4-디하이드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-1-일)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 Int-245



[1694]

[1695] **단계 1: 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-1H-벤즈이미다졸**

[1696] 둥근바닥 플라스크에 DMF (20.0 mL)에서 용해된 1H-벤즈이미다졸 (0.802 g, 6.78 mmol)을 부가하고 수소화나트륨 (0.543 g, 13.57 mmol)을 서서히 용액에 0 °C에서 부가했다. 요오드화칼륨 (3.38 g, 20.35 mmol) 및 (2-브로모에톡시)-tert-부틸디메틸실란 (Int-1, 2.91 mL, 13.57 mmol)을 슬러리에 부가하고 반응을 40 °C에서 하룻밤 가열했다. 메탄올 (3 mL)을 부가하여 반응을 쉼시키고 용액을 물에 부었다. 이것을 그 다음 EtOAc (3X)으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (40g 칼럼, 30-100% EtOAc/Hex 15분에 걸쳐)로 정제하여 1.15 g (61%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.11 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[1697] **단계 2: 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-1H-벤즈이미다졸-2-카브알데하이드**

[1698] 플라스크에 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-1H-벤즈이미다졸 (1.05 g, 3.80 mmol)을 THF (100.0 mL)에 용해시키고 -78 °C로 냉각했다. n-BuLi (2.28 mL, 5.70 mmol) 중 헥산 중 2.50 M의 용액을 주사기로 -78 °C에서 부가했다. DMF (0.833 g, 11.39 mmol)을 그 다음 용액에 -78 °C에서 부가했다. 반응을 30 분 동안 교반하고, 그 다음 1mL의 THF 중 아세트산 (0.684 g, 11.39 mmol)를 부가하여 반응을 쉼시켰다. 용매를 제거하고 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (80g 칼럼, 0-50% EtOAc/Hex)로 정제하여 0.823 g (71%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.36 (s, 1H), 8.15 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[1699] **단계 3: [1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올**

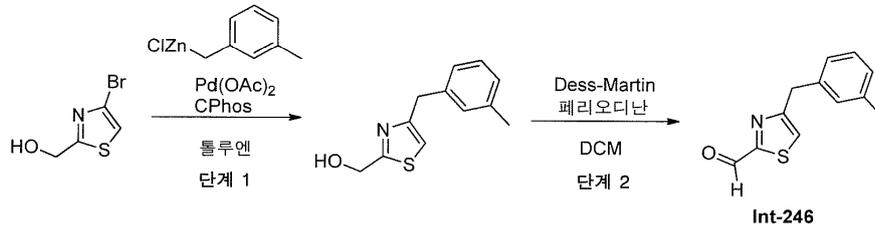
[1700] n-BuLi (1.95 mL, 4.88 mmol) 중 헥산 중 2.50 M의 용액을 플라스크에 부가하고 THF (60.0 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 -78 °C로 냉각하고, THF (10.0 mL)에서 용해된 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-1H-벤즈이미다졸-2-카브알데하이드 (0.825 g, 2.71 mmol)을 용액에 빠르게 부가했다. 수득한 용액 5 분 동안 교반하고, 그 다음 2-(4-브로모-5-메틸-2-티에닐)-1,3-디옥솔란 (0.945 g, 3.79 mmol)을 용액에 -78 °C에서 부가했다. 반응 30 분 동안 교반하고, 그 다음 포화된 수성 NH₄Cl 용액으로 쉼시켰다. 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하고 조합된 유기 층들을 농축 건조했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (40g 칼럼, 0-100% EtOAc/Hex 15분에 걸쳐)로 정제하여 0.732 g (57%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): m/z = 475.2 (M+H).

[1701] **단계 4: 4-(3,4-디하이드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-1-일)-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드**

[1702] [1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올 (0.721 g, 1.52 mmol)을 DCM (3.0 mL)에 용해시켰다. TFA (10.0 mL, 130 mmol)을 용액에 부가하고 반응을 30 분 동안 rt에서 교반했다. 그 다음 98% H₂SO₄ (4 mL)을 반응물에 부가하고 수득한 혼합물을 rt에서 6

시간 동안 교반했다. 용액을 물에 부었고 DCM (3X)으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 포화된 NaHCO₃ 용액으로 세정하고 유기 층을 농축 건조했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (40g 칼럼, 50-100% EtOAc/Hex 15분에 걸쳐)로 정제하여 0.187 g (41%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (AA): *m/z* = 299.0 (M+H).

[1703] 실시예 121: 4-(3-메틸벤질)-1,3-티아졸-2-카브알데하이드. Int-246



[1704]

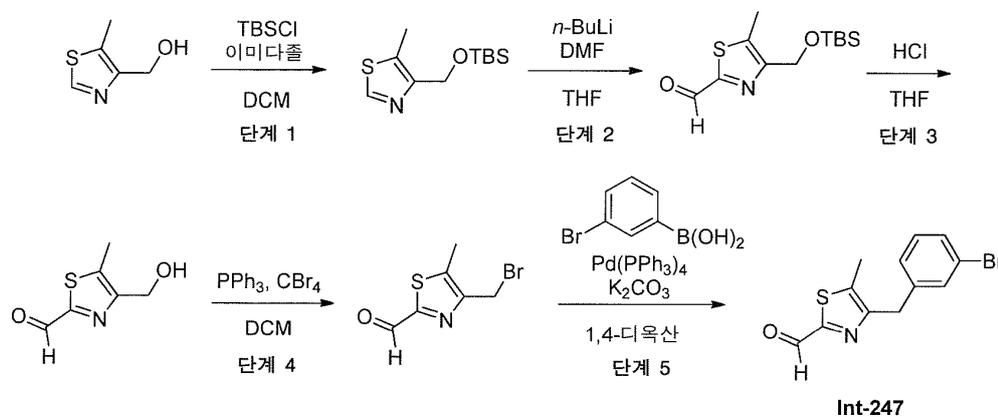
[1705] 단계 1: [4-(3-메틸벤질)-1,3-티아졸-2-일]메탄올.

[1706] 마이크로웨이브 반응 튜브에 (4-브로모-티아졸-2-일)-메탄올 (300 mg, 1.55 mmol), Pd(OAc)₂ (24.3 mg, 0.11 mmol) 및 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-비스(N,N-디메틸아미노)바이페닐 (CPhos) (74.3 mg, 0.17 mmol)을 충전하고, 내용물을 톨루엔 (5.0 mL)에서 용해시켰다. 이러한 반응 용기를 아르곤으로 퍼지하고 그 다음 캡으로 밀봉했다. 이러한 혼합물에 THF (7.73 mL, 3.87 mmol) 중 0.5 M의 3-메틸벤질아연 클로라이드를 rt에서 적가하고, 수득한 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 EtOAc로 희석하고 유기 층을 0.5 N HCl 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 hexan 중 20% - 50% EtOAc)로 정제하여 94 mg (28%)의 표제 화합물을 밝은 황색 점착성 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.92 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.59 - 2.50 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H).

[1707] 단계 2: 4-(3-메틸벤질)-1,3-티아졸-2-카브알데하이드.

[1708] DCM (10.0 mL) 중 [4-(3-메틸벤질)-1,3-티아졸-2-일]메탄올 (170 mg, 0.78 mmol)의 용액에 부가된 데스-마틴 페리오디난 (493 mg, 1.16 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 혼합물을 DCM (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 서스펜션을 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 hexan 중 10% EtOAc)로 정제하여 157 mg (93%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)

[1709] 실시예 122: 4-(3-브로모벤질)-5-메틸-1,3-티아졸-2-카브알데하이드 Int-247



[1710]

[1711] 단계 1: 4-({[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)-5-메틸-1,3-티아졸.

[1712] DCM (10.0 mL) 중 (5-메틸티아졸-4-일)메탄올 (431 mg, 3.34 mmol)의 용액에 이미다졸 (341 mg, 5.00 mmol), 그 다음 TBSCl (553 mg, 3.67 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 0.5 M HCl의

부가로 켄칭하고 혼합물을 DCM (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% EtOAc)로 정제하여 507 mg의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.52 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

[1713] 단계 2: 4-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-카브알데하이드.

[1714] THF (15.0 mL) 중 4-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-5-메틸-1,3-티아졸 (455 mg, 1.87 mmol)의 용액에 적가하고 헥산(0.79 mL, 1.96 mmol) 중 2.50 M의 *n*-BuLi을 -78 °C에서 아르곤의 분위기 하에서 부가하고 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 혼합물에 DMF (0.16 mL, 2.06 mmol)을 -78 °C에서 부가하고 수득한 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl의 부가로 켄칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 360 mg의 표제 화합물을 맑은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.87 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

[1715] 단계 3: 4-(하이드록시메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-카브알데하이드.

[1716] THF (2.5 mL) 중 4-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-카브알데하이드 (360 mg, 1.33 mmol)의 용액에 3.0 M의 HCl (0.72 mL, 2.16 mmol)을 부가하고 혼합물을 1 시간 동안 rt에서 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 60% EtOAc)로 정제하여 112 mg의 표제 화합물을 무색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.88 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.46 - 2.07 (br s, 1H).

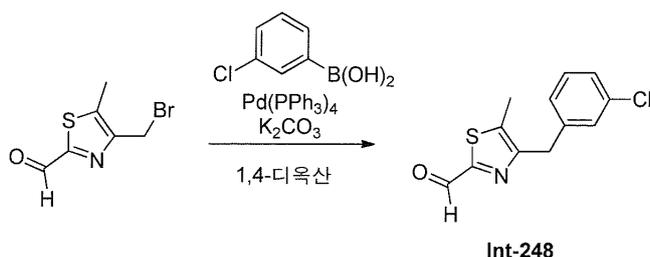
[1717] 단계 4: 4-(브로모메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-카브알데하이드.

[1718] DCM (15.0 mL) 중 4-(하이드록시메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-카브알데하이드 (542 mg, 3.45 mmol)의 용액에 PPh₃ (1.09 g, 4.14 mmol), 그 다음 CBr₄ (1.37 g, 4.14 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% EtOAc)로 정제하여 493 mg의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.58 (s, 3H).

[1719] 단계 5: 4-(3-브로모벤질)-5-메틸-1,3-티아졸-2-카브알데하이드.

[1720] 마이크로웨이브 반응 바이알에 4-(브로모메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-카브알데하이드 (493 mg, 2.24 mmol), 3-브로모페닐붕산 (562 mg, 2.69 mmol), K₂CO₃ (619 mg, 4.48 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (129 mg, 0.11 mmol)을 충전했다. 바이알에 1,4-디옥산 (16.4 mL) 그 다음 물 (3.3 mL)을 rt에서 부가했다. 바이알을 아르곤의 분위기 하에서 캡으로 밀봉한 후, 반응을 70 °C에서 90 분 동안 오일 배쓰에서 가열했다. 반응을 물의 부가로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 서스펜션을 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% EtOAc) 그 다음 분취 HPLC로 정제하여 237 mg의 표제 화합물을 맑은 황색 오일로서 얻었다. LCMS (FA): *m/z*=298.1 (M+H).

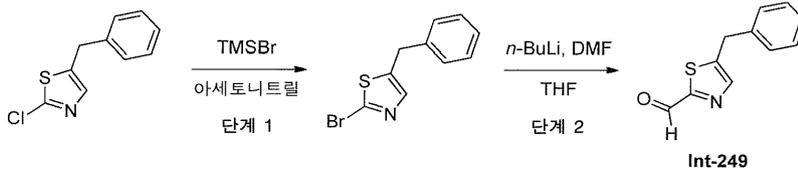
[1721] 실시예 123: 4-(3-클로로벤질)-5-메틸-1,3-티아졸-2-카브알데하이드 Int-248



[1722] 단계 1: 4-(3-클로로벤질)-5-메틸-1,3-티아졸-2-카브알데하이드.

[1724] 마이크로웨이브 반응 바이알에 4-(브로모메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-카르보알데하이드 (225 mg, 1.02 mmol), 3-클로로페닐붕산 (192 mg, 1.23 mmol), K₂CO₃ (283 mg, 2.05 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (59.1 mg, 0.05 mmol)을 충전했다. 바이알에 1,4-디옥산 (7.5 mL) 그 다음 물 (1.5 mL)을 rt에서 부가했다. 바이알을 아르곤의 분위기 하에서 캡으로 밀봉한 후, 반응을 70 °C에서 1 시간 동안 가열했다. 반응을 물의 부가로 퀀칭하고 혼합물을 EtOAc (x 3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 서스펜션을 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 151mg (56%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.87 (s, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

[1725] 실시예 124: 5-벤질-1,3-티아졸-2-카르보알데하이드. Int-249



[1726]

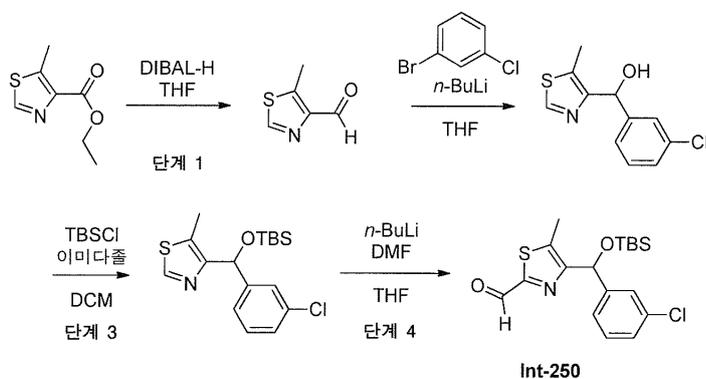
[1727] 단계 1: 5-벤질-2-브로모-1,3-티아졸.

[1728] 브로모트리메틸실란 (2.20 mL, 17 mmol)을 MeCN (10.0 mL) 중 5-벤질-2-클로로-1,3-티아졸 (0.70 g, 3.30 mmol)의 용액에 부가했다. 용액을 60 °C에서 하룻밤 가열했다. 용매를 그 다음 회전증발기를 통해 제거했다. 수득한 고형물을 1N NaOH 로 세정하고 고형물을 여과로 수집했다. 고형물을 로 세정하고 물 그 다음 오븐에서 하룻밤 건조하여 780 mg (92%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.43 - 7.16 (m, 6H), 4.10 (s, 2H).

[1729] 단계 2: 5-벤질-1,3-티아졸-2-카르보알데하이드.

[1730] THF (10.0 mL) 중 5-벤질-2-브로모-1,3-티아졸 (250 mg, 0.98 mmol)의 용액에 적가하고 헥산(0.43 mL, 1.08 mmol) 중 2.5 M의 *n*-BuLi을 -78 °C에서 아르곤의 분위기 하에서 부가하고 수득한 갈색 용액을 -78 °C에서 30 분 동안 유지했다. 혼합물에 THF (1.00 mL) 중 DMF (0.76 mL, 9.84 mmol)의 용액에 적가했다. 30분 후, 반응을 포화된 NH₄Cl으로 퀀칭했다. 이러한 혼합물을 rt로 따뜻하게 하고 교반했다. 그것을 물로 희석하고 수성 층을 그 다음 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 157 mg (78%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 - 7.18 (m, 5H), 4.24 (s, 2H).

[1731] 실시예 125: 4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시](3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸-2-카르보알데하이드. Int-250



[1732]

[1733] 단계 1: 5-메틸티아졸-4-카르보알데하이드.

[1734] THF (21.6 mL) 중 에틸 5-메틸티아졸-4-카복실레이트 (794 mg, 5.05 mmol)의 용액에 톨루엔(5.56 mL, 5.56 mmol) 중 1.0 M의 DIBAL-H을 아르곤의 분위기 하에서 -78 °C에서 적가하고 반응을 30 분 동안 교반했다. 반응을

물 (12.4 mL)으로 -78 °C에서 켄칭했다. 반응을 rt로 따뜻하게 했다. 반응을 물 중 300 mL의 포화된 로셀 염에 부었고 EtOAc로 희석했다. 층들을 1 시간 동안 함께 교반했다. 층들을 분리하고 수성 층을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 10% EtOAc)로 정제하여 642 mg (54 %)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.22 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 2.83 (s, 3H).

[1735] **단계 2: rac-(3-클로로페닐)(5-메틸-1,3-티아졸-4-일)메탄올.**

[1736] THF (24 mL) 중 3-클로로브로모벤젠 (0.65 mL, 5.50 mmol)을 아르곤의 분위기 하에서 -78 °C로 냉각했다. 용액에 헥산(2.31 mL, 5.78 mmol) 중 2.5 M의 *n*-BuLi을 적가하고 용액을 -78 °C에서 30 분 동안 교반되도록 했다. 혼합물에 THF (12.3 mL) 중 5-메틸티아졸-4-카브알데하이드 (350 mg, 2.75 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 수득한 혼합물을 포화된 NH₄Cl으로 켄칭하고 EtOAc 및 물로 희석했다. 층들을 분리하고 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 10% EtOAc)로 정제하여 660 mg (56 %)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.70 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 2.51 (s, 3H). LCMS (FA): 241.9 (M + 1).

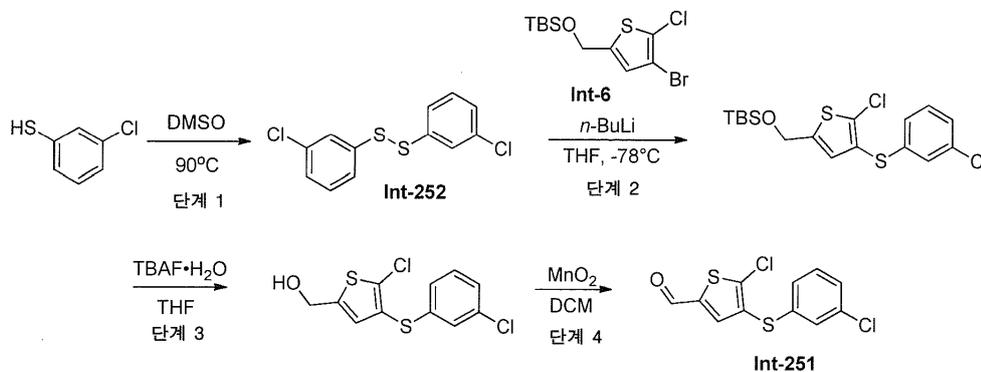
[1737] **단계 3: rac-4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시](3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸.**

[1738] DCM (10.0 mL) 중 rac-(3-클로로페닐)(5-메틸-1,3-티아졸-4-일)메탄올 (372 mg, 1.55 mmol)의 용액에 이미다졸 (279 mg, 4.10 mmol), 그 다음 TBSCl (257 mg, 1.71 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 549 mg (74 %)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dt, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), -0.07 (s, 3H).

[1739] **단계 4: rac-4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시](3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸-2-카브알데하이드**

[1740] THF (9.0 mL) 중 rac-4-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시](3-클로로페닐)메틸]-5-메틸-1,3-티아졸 (405 mg, 1.14 mmol)의 용액에 헥산 (0.48 mL, 1.20 mmol) 중 2.50 M의 *n*-BuLi을 -78 °C에서 아르곤의 분위기 하에서 적가하고 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 혼합물에 DMF (0.10 mL, 1.29 mmol)을 -78 °C에서 부가하고 수득한 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl의 부가로 켄칭하고 Et₂O (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 437 mg (87 %)의 생성물을 맑은 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.88 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), -0.05 (s, 3H).

[1741] **실시예 126: 5-클로로-4-[(3-클로로페닐)실파닐]티오펜-2-카브알데하이드 Int-251**



[1742]

[1743] **단계 1: 비스(3-클로로페닐) 디설파이드 Int-252**

[1744] DMSO (1.83 mL, 25.8 mmol) 중 3-클로로티오페놀 (3.74 g, 25.8 mmol)을 교반하고 90 °C에서 4 시간 동안 아르

곤 하에서 가열했다. 반응을 rt로 냉각했다. 반응을 그 다음 EtOAc로 희석하고, 물 (2x), 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축하여 3.66 g (98%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H).

[1745] 단계 2: tert-부틸({5-클로로-4-[(3-클로로페닐)설파닐]-2-티에닐}메톡시)디메틸실란

[1746] 3-목 100 mL 등근바닥 플라스크에서 [(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)메톡시](tert-부틸)디메틸실란 (Int-6, 0.268 g, 0.784 mmol)을 THF (6.700 mL)에서 아르곤 분위기 하에서 용해시키고, 용액을 -78 °C로 냉각했다. 용액에 헥산(0.345 mL, 0.862 mmol) 중 2.50 M의 n-BuLi를 적가하고, 황색 용액을 30 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 혼합물에 최소량의 THF 중 비스(3-클로로페닐) 디설파이드 (0.338 g, 1.18 mmol)을 부가하고, 반응을 15 분 동안 교반했다. 반응을 그 다음 포화된 NH₄Cl (100 mL)의 부가로 쉐킷하고, 반응을 rt로 따뜻하게 했다. 혼합물을 EtOAc (2X)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 황색 오일을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0% 내지 헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 454 mg의 불순한 표제 화합물을 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.21 - 7.10 (m, 3H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

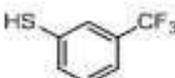
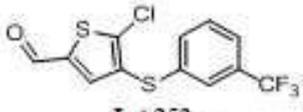
[1747] 단계 3: {5-클로로-4-[(3-클로로페닐)설파닐]-2-티에닐}메탄올

[1748] THF (18.1 mL) 중 tert-부틸({5-클로로-4-[(3-클로로페닐)설파닐]-2-티에닐}메톡시)디메틸실란 (496.0 mg, 1.223 mmol)의 용액에 THF (5.43 mL) 중 TBAF 수화물 (512.8 mg, 1.835 mmol)의 용액을 rt에서 부가하고, 황색 용액을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (20mL)의 부가로 쉐킷하고 EtOAc (25mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0% 내지 헥산 중 50% EtOAc)로 정제하고 그 다음 (헥산 중 0 내지 25% EtOAc)로 재정제하여 273 mg (73%)의 표제 화합물을 흐린 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 5.72 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 5.8, 0.9 Hz, 2H); LCMS (AA): *m/z* = 272.9 (M-OH)

[1749] 단계 4: 5-클로로-4-[(3-클로로페닐)설파닐]티오펜-2-카브알데하이드

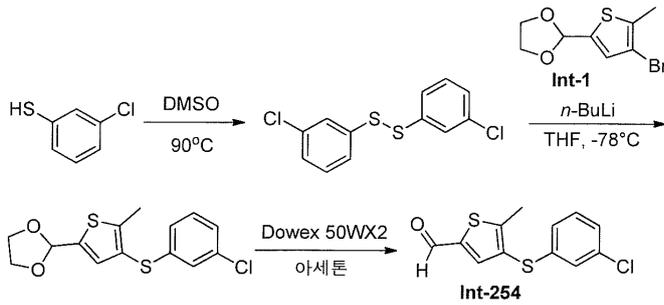
[1750] DCM (34.24 mL) 중 {5-클로로-4-[(3-클로로페닐)설파닐]-2-티에닐}메탄올 (270.5 mg, 0.9288 mmol)의 용액에 MnO₂ (807.5 mg, 9.288 mmol)을 부가하고, 반응을 3 시간 동안 rt에서 교반했다. 반응을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 EtOAc로 몇 번 린스했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 10% EtOAc)로 정제하여 0.229 g (85%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 3H), 7.16 - 7.11 (m, 1H).

[1751] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 단계 1에서 열거된 개시 티올로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

개시물질티올	생성물	특성화데이터
	 Int-253	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 9.76 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H).

[1752]

[1753] 실시예 127: 4-[(3-클로로페닐)설파닐]-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 Int-254



[1754] 단계 1 및 2: 2-[4-(3-클로로페닐)설파닐]-5-메틸-2-티에닐]-1,3-디옥솔란

[1755] 단계 1 및 2을, 실시예 126, 단계 1 및 2 와 비슷한 방식으로 수행했다. 단계 3을 하기와 같이 수행했다:

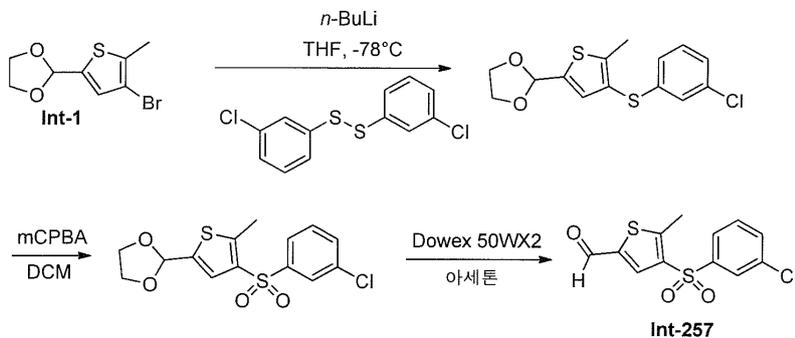
[1757] 단계 3: 4-[(3-클로로페닐)설파닐]-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드

[1758] Dowex 50WX2-200 (H) (2.5 g)을 아세톤 (84.3 mL, 1150 mmol) 중 2-{4-[(3-클로로페닐)설파닐]-5-메틸-2-티에닐}-1,3-디옥솔란 (2.5 g, 8.0 mmol)의 용액에 rt에서 부가했다. 반응을 16 시간 동안 교반되도록 했다. 반응을 여과하여 고체 수지를 제거하고 여과물을 아세톤으로 세정하고, 그 다음 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0-60-헥산 중 100% EtOAc)로 정제하여 2.0 g (93%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 2.55 (s, 3H).

[1759] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 티올로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방법을 사용하여 제조했다:

개시물질	생성물	특성화데이터
		¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 2.56 (s, 3H).
		¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

[1760] 실시예 128: 4-[(3-클로로페닐)설포닐]-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 Int-257



[1762] 단계 1: 2-[4-(3-클로로페닐)설포닐]-5-메틸-2-티에닐]-1,3-디옥솔란

[1763] 단계 1을, 실시예 127 단계 2 와 비슷한 방식으로 수행했다. 단계 2을 하기와 같이 수행했다:

[1765] 단계 2: 2-{4-[(3-클로로페닐)설포닐]-5-메틸-2-티에닐}-1,3-디옥솔란

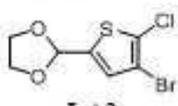
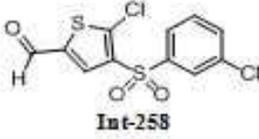
[1766] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 DCM (19 mL, 3.0E2 mmol) 중 2-{4-[(3-클로로페닐)설파닐]-5-메틸-2-티에닐}-1,3-

디옥솔란 (0.620 g, 1.98 mmol)을 질소 하에서 충전했다. 이 용액에 *m*-클로로퍼벤조산 (1.02 g, 5.90 mmol)을 부가했다. 용액을 rt에서 30 분 동안 교반했다. 반응을 DCM으로 희석하고 포화된 NaHCO₃을 부가했다. 혼합물을 DCM (3x)로 추출하고 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (hexan 중 0-25% EtOAc)로 정제하여 0.680 g (99%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 345.1 (M+H)

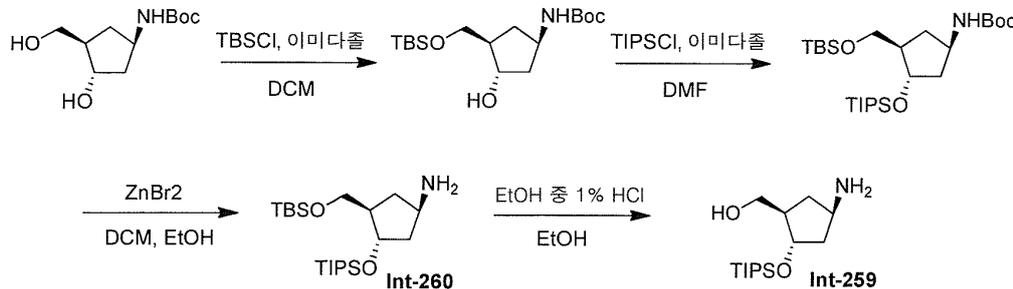
[1767] 단계 3: 4-[(3-클로로페닐)설포닐]-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드

[1768] Dowex 50WX2-200 (H) (0.605 g)을 아세톤 (19.4 mL, 264 mmol) 중 2-{4-[(3-클로로페닐)설포닐]-5-메틸-2-티에닐}-1,3-디옥솔란 (0.635 g, 1.84 mmol)의 용액에 rt에서 부가했다. 반응을 16 시간 동안 교반되도록 했다. 반응을 여과하여 고체 수지를 제거하고 여과물을 아세톤으로 세정하고, 그 다음 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0-60-hexan 중 100% EtOAc)로 정제하여 0.525 g (95%)의 생성물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.82 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 2.75 (s, 3H).

[1769] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 모여진 티오펜 중간체로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

개시티오펜	생성물	특성화데이터
 Int-2	 Int-258	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 9.81 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H).

[1771] 실시예 129: ((1R,2S,4R)-4-아미노-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)메탄올 Int-259



[1773] 단계 1: tert-부틸 [(1R,3R,4S)-3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-4-하이드록시사이클로펜틸)카바메이트

[1774] DMF (40 mL) 중 *tert*-부틸 [(1R,3S,4R)-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)카바메이트 (4.0 g, 17 mmol) (개시 물질의 합성에 대해 하기 참고: Ober, M. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18143-18149.) 및 이미다졸 (1.4 g, 21 mmol)의 용액을 DCM (200 mL)로 희석하고 얼음/물 배스에서 냉각했다. *tert*-부틸디메틸실릴클로라이드 (2.9 g, 19 mmol)을 DCM (40 mL) 중 용액으로서 부가했다. 반응을 rt로 따뜻하게 하고 16 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (150 mL)의 부가로 켜고 혼합물을 분별 깔때기로 이동시켰다. 유기 층을 수집하고 잔류 수층을 DCM (150 mL x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 잔류물을 실리카겔상에서 정제하여 표제 화합물 (5.21 g, 87%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.73 (s, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 2.33 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.79 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.20 - 1.08 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[1775] 단계 2: tert-부틸 [(1R,3R,4S)-3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)카바메이트

[1776] DMF (57 mL) 중 *tert*-부틸 [(1R,3R,4S)-3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-4-하이드록시사이클로펜틸)카바메이트 (3.8 g, 11 mmol)의 용액에 아르곤의 분위기 하에서 이미다졸 (2.25 g, 33 mmol)을 부가하고, 그 다음 트리이소프로필클로로실란 (4.7 mL, 22 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 61 시간 동안 교반했다. 반응을 포

화된 NH₄Cl (150 mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (200 mLx5)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 표제 화합물 (5.13 g, 93%)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.90 (s, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 1H), 3.75 - 3.44 (m, 2H), 2.37 - 2.17 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.96 - 1.69 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.31 - 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

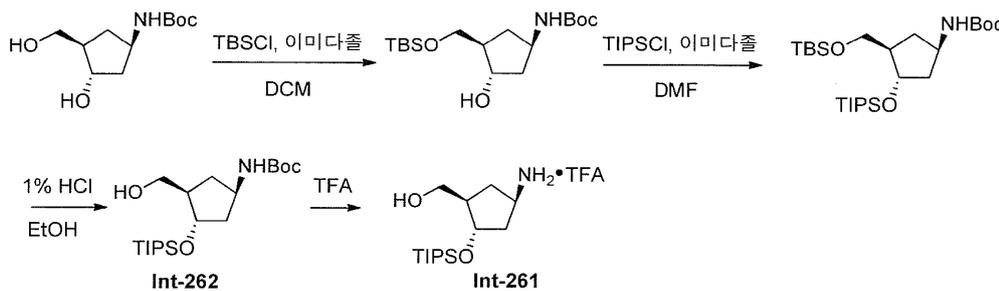
[1777] 단계 3: (1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜탄아민 Int-260

[1778] DCM (100 mL) 중 *tert*-부틸 [(1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜탄]카바메이트 (1.5 g, 3.0 mmol)의 용액에 EtOH (0.38 mL, 6.6 mmol), 그 다음 아연 브로마이드 (5.4 g, 24 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 37 시간 동안 교반했다. 반응을 1N NaOH (100 mL)의 부가로 켄칭하고 DCM (100 mL x5)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 표제 화합물 (1.09 g, 91%)을 무색 오일로서 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 402.6 (M+H).

[1779] 단계 4: {(1R,2S,4R)-4-아미노-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜탄}메탄올

[1780] 1-목 3L 등근바닥 플라스크에 (1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜탄아민 (45.0 g, 112 mmol)을 충전하고 에탄올 (2000 mL) 중 물 (20.0 mL, 240 mmol) 중 12 M의 HCl의 용액을 부가했다. 반응을 rt에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (130 mL) 중 탄산나트륨 (26.7 g, 252 mmol)의 용액의 부가로 켄칭하고, 5 분 동안 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 에탄올로부터 몇 번 공비증류하여 갈색 고형물을 얻었다. DCM (1000 mL)을 부가하고 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반하고, 여과하여 무기 고형물을 제거하고 여과물을 증발 건조했다. 잔류물에 대해(DCM 그 다음 95 DCM / 5 MeOH / 0.5 NH₄OH로 용출하는) 플래시 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 26.6 g (83%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.42 - 3.25 (m, 4H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.02 (s, 21H).

[1781] 실시예 130: {(1R,2S,4R)-4-아미노-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜탄}메탄올CF₃CO₂H Int-261



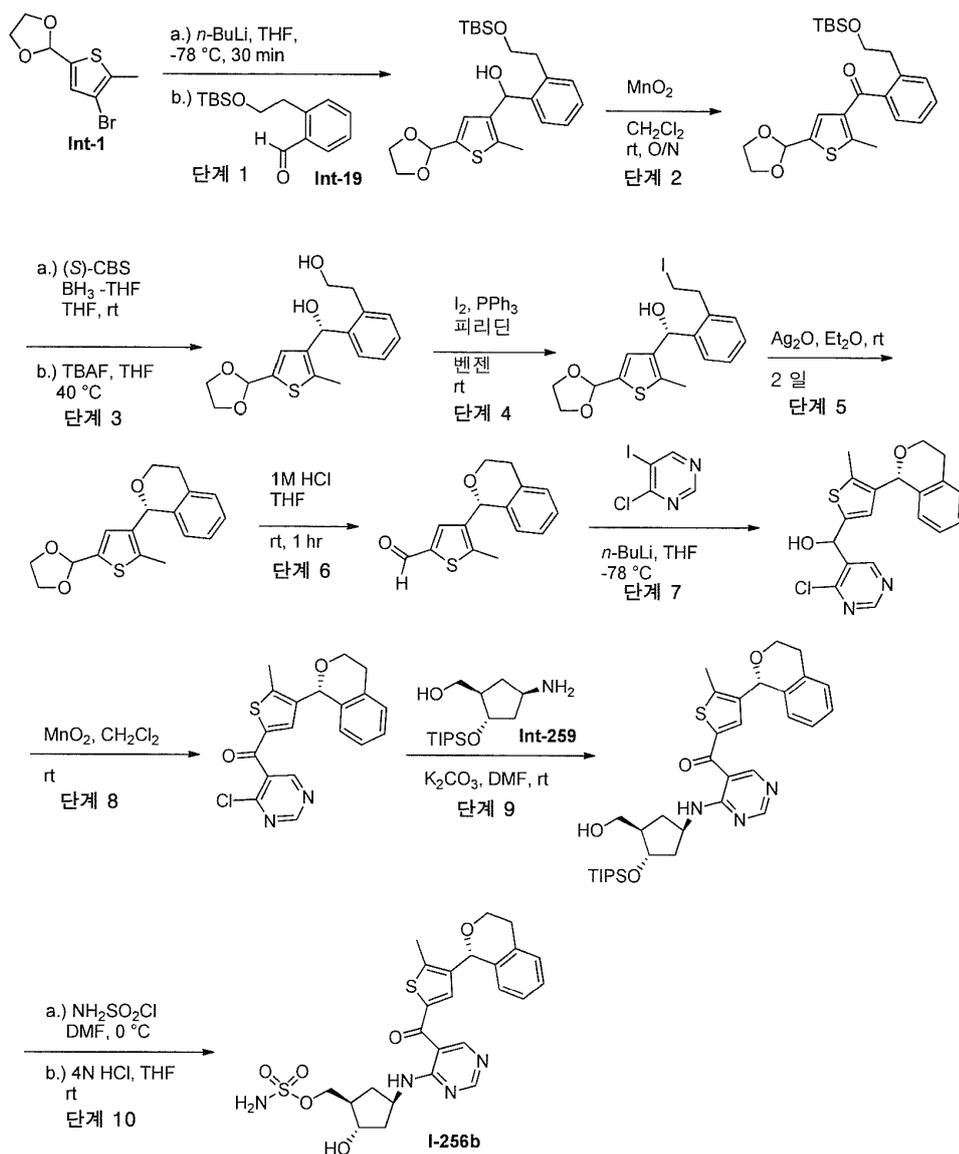
[1782]

[1783] 단계 1: *tert*-부틸 [(1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-하이드록시사이클로펜탄]카바메이트

[1784] DMF (40 mL) 중 *tert*-부틸 [(1R,3S,4R)-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄]카바메이트 (4.0 g, 17 mmol) (개시 물질의 합성에 대해 하기 참고: Ober, M. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18143-18149.) 및 이미다졸 (1.4 g, 21 mmol)의 용액을 DCM (200 mL)로 희석하고 얼음/물 배스에서 냉각했다. *tert*-부틸디메틸실릴클로라이드 (2.9 g, 19 mmol)을 DCM (40 mL) 중 용액으로서 부가했다. 반응을 주위 온도로 따뜻해지도록 하고 하룻밤 교반했다. 반응을 물 (150 mL)의 부가로 켄칭하고 혼합물을 분별 깔때기로 이동시켰다. 유기 층을 수집하고 잔류 수층을 DCM (150 mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 잔류물을 실리카겔상에서 정제하여 표제 화합물 (5.21 g, 87%)을 제공했다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.73 (s, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 9.7, 7.1 Hz, 1H),

2.33 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.79 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.20 - 1.08 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

- [1785] 단계 2: *tert*-부틸 {(1R,3R,4S)-3-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴]옥시]사이클로펜틸}카바메이트
- [1786] DMF (57 mL) 중 *tert*-부틸 [(1R,3R,4S)-3-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-4-하이드록시사이클로펜틸]카바메이트 (3.8 g, 11 mmol)의 용액에 아르곤의 분위기 하에서 이미다졸 (2.25 g, 33 mmol)을 부가하고, 그 다음 트리이소프로필클로로실란 (4.7 mL, 22 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 61 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl (150 mL)의 부가로 퀘칭하고 EtOAc (200 mLx5)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 표제 화합물 (5.13 g, 93%)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.90 (s, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 1H), 3.75 - 3.44 (m, 2H), 2.37 - 2.17 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.96 - 1.69 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.31 - 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).
- [1787] 단계 3: *tert*-부틸 {(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴]옥시]사이클로펜틸}카바메이트 Int-262
- [1788] EtOH (9.7 mL) 중 *tert*-부틸 {(1R,3R,4S)-3-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴]옥시]사이클로펜틸}카바메이트 (535 mg, 0.91 mmol)의 용액에 EtOH (9.7 mL, 1.2 mmol)중 1% HCl을 rt에서 부가하고, 혼합물을 4 °C 13 시간 동안 정치되도록 했다. 반응을 그 다음 4 시간 동안 rt에서 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (50 mL)의 부가로 퀘칭하고 DCM (50 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 표제 화합물 (327 mg, 93%)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.65 (s, 1H), 4.22 (dd, *J* = 10.9, 5.1 Hz, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.23 - 1.09 (m, 1H), 1.06 (s, 21H).
- [1789] 단계 4: {(1R,2S,4R)-4-아미노-2-[(트리이소프로필실릴]옥시]사이클로펜틸}메탄올CF₃CO₂H
- [1790] 250 mL RBF에 *tert*-부틸 {(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴]옥시]사이클로펜틸}카바메이트 (1.0 g, 2.6 mmol)을 충전했다. 반응 용기에 TFA (6.5 mL, 84 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 5 분 동안 교반했다. 혼합물에 톨루엔 (50 mL)을 부가하고 혼합물을 진공에서 농축했다. 이것을 2회 더 반복하여 물을 제거하고 수득한 잔류물을 고진공 하에서 하에서 건조시켜 표제 화합물 (1.31 g, 100%)을 무색 오일로서 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 288.6 (M+H).
- [1791] 실시예 131: [(1R,2S,4R)-4-{5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-256b



[1792]

[1793] 단계 1: [2-(2-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)페닐][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올

[1794]

THF (26.6 mL) 중 브로마이드 Int-1 (1.70 g, 6.82 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각하고, 그 다음 헥산(2.94 mL, 7.34 mmol) 중 2.50 M의 n-BuLi을 부가하고 혼합물을 10 분 동안 -78 °C에서 교반했다. THF (13.3 mL, 164 mmol) 중알데하이드 Int-19 (1.39 g, 5.25 mmol)의 용액을 그 다음 부가하고, 그리고 반응을 10 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 반응을 염수의 부가로 채팅하고 그 다음 rt로 따뜻하게 했다. 수성 혼합물을 2 × EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 용매를 염수로 세정하고, 건조시키고 진공에서 농축했다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 얻은 황색 오일 (수율 = 1.96 g) 로서 얻었고, 이것은 냉장고에서 주말에 걸쳐 정지시 고형화되었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.52 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 14.3, 8.4, 6.2 Hz, 1H), 2.87 (dt, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), -0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).

[1795]

단계 2: [2-(2-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)페닐][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올.

[1796]

DCM (77.9 mL) 중 [2-(2-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)페닐][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올 (11.4 g, 26.2 mmol)의 용액에 MnO₂ (22.8 g, 262 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 24 시간 동안 교반했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 고형물을 DCM로 몇 번 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 9.58 g (84%)의 표제 화합물을

무색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.06 (s, 6H); LCMS (FA): *m/z* = 433.2 (M+H).

[1797] **단계 3: 2-(2-[(*R*)-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐](하이드록시)메틸]페닐)에탄올**

[1798] THF (448 mL) 중 [2-(2-{{*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시}에틸)페닐][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올 (13.8 g, 32.0 mmol)의 용액에 톨루엔 (32.0 mL, 16.0 mmol) 중 0.5 M의 (*S*)-(-)-*o*-톨릴-CBS-옥사자보롤리딘을 부가하고, 그 다음 THF (35.2 mL, 35.2 mmol) 중 1.00 M의 BH₃-THF 복합체를 rt에서 부가했다. 1 시간 동안 rt에서 교반한 후, 반응을 MeOH의 부가로 쉐킹했다. 혼합물을 25 분 동안 교반하고, 그 다음 휘발성물질을 진공에서 제거했다. 잔류물을 EtOAc 및 물에서 용해시키고 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 내지 30% EtOAc)로 정제하여 14.6 g의 알코올 중간체를 제공했다. 수득된 알코올을 THF (290 mL)에서 용해시키고 TBAF 수화물 (10.7 g, 38.4 mmol)을 용액에 부가했다. 10 분 동안 40 °C에서 교반한 후, 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물에 물을 부가하고 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30 내지 80% EtOAc)로 정제하여 9.86 g (94%, 2 단계에 걸쳐)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. 거울상 이성질체 순도는 하기로 87% ee 인 것으로 결정되었다: HPLC (80/20/0.1 헥산/EtOH/DEA; 1.0 mL/min 20 분 동안; CHIRALPAK ID 칼럼 (4.6 × 250 mm) 사용): 8.65 min (소수) 및 12.8 min (다수). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.89 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.59 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.54 - 3.36 (m, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.39 (s, 3H); LCMS (FA) *m/z* = 304.1 (M+H-18).

[1799] **단계 4: (*R*)-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐][2-(2-아이오도에틸)페닐]메탄올**

[1800] 벤젠 (380 mL) 중 2-(2-[(*R*)-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐](하이드록시)메틸]페닐)에탄올 (10.4 g, 32.4 mmol)의 용액에 피리딘 (7.93 mL, 98.0 mmol) 및 PPh₃ (12.8 g, 49.0 mmol), 그 다음 I₂ (8.63 g, 34.0 mmol)을 부가했다. 하룻밤 rt에서 교반 후, 반응 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 Et₂O 로 린스했다. 여과물에 물 및 헥산을 부가하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 헥산으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 내지 20% EtOAc)로 정제하여 10 g (73%)의 표제 화합물을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 25.4 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.23 - 3.03 (m, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.99 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H).

[1801] **단계 5: (1*R*)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1*H*-이소크로멘**

[1802] Et₂O (366 mL) 중 (*R*)-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐][2-(2-아이오도에틸)페닐]메탄올 (10.2 g, 23.7 mmol)의 용액에 은(I) 옥사이드 (27.4 g, 118 mmol)을 부가하고 반응을 2일 동안 rt에서 교반했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 고형물을 Et₂O로 몇 번 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 7.01g (98%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.22 - 7.05 (m, 3H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.19 (ddd, *J* = 11.3, 5.5, 3.6 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 3H), 3.11 (ddd, *J* = 15.9, 9.4, 5.7 Hz, 1H), 2.78 (dt, *J* = 16.5, 3.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

[1803] **단계 6: 4-[(1*R*)-3,4-디하이드로-1*H*-이소크로멘-1-일]-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 Int-263**

[1804] THF (117 mL) 중 (1*R*)-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1*H*-이소크로멘 (9.14 g, 30.2 mmol)의 용액에 HCl (1 M 수용액, 117 mL, 117 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NaHCO₃의 부가로 쉐킹하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중

20% EtOAc)로 정제하여 7.36 g (94%)의 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.71 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 - 7.09 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.19 (ddd, *J* = 11.4, 5.5, 3.7 Hz, 1H), 3.94 (ddd, *J* = 11.4, 9.7, 4.0 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 15.8, 9.7, 5.8 Hz, 1H), 2.83 (dt, *J* = 16.4, 3.7 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H); LCMS (FA) *m/z* = 259.1 (M+H).

[1805] 단계 7: (*R*)-(4-클로로피리미딘-5-일)-[4-[(1*R*)-이소크로만-1-일]-5-메틸-2-티에닐]메탄올 및 (*S*)-(4-클로로피리미딘-5-일)-[4-[(1*R*)-이소크로만-1-일]-5-메틸-2-티에닐]메탄올

[1806] THF (200 mL) 중 4-클로로-5-아이오도피리미딘 (8.22 g, 34.2 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각했다. 용액에 헥산 (27.4 mL, 68.4 mmol) 중 2.50 M의 *n*-BuLi을 동일한 온도에서 추가했다. 10 분 동안 교반한 후, THF (33.4 mL) 중 4-[(1*R*)-3,4-디하이드로-1*H*-이소크로멘-1-일]-5-메틸티오펜-2-카브알데하이드 (7.36 g, 28.5 mmol)의 용액을 -78 °C에서 추가하고, 수득한 혼합물을 10 분 동안 동일한 온도에서 교반했다. 반응을 물의 부가로 퀵칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 10.1 g (95%)의 표제 화합물 혼합물을 얻은 황색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.96 (s, 0.5H), 8.93 (s, 0.5H), 8.92 (s, 0.5H), 8.91 (s, 0.5H), 7.22 - 7.04 (m, 3H), 6.72 - 6.62 (m, 2H), 6.16 (s, 0.5H), 6.13 (s, 0.5H), 5.73 (s, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.21 - 3.06 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.67 - 2.48 (br s, 1H), 2.43 (s, 1.5H), 2.41 (s, 1.5H); LCMS (FA) *m/z* = 373.1 (M+H).

[1807] 단계 8: (4-클로로피리미딘-5-일){4-[(1*R*)-3,4-디하이드로-1*H*-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}메타논

[1808] DCM (363 mL) 중 단계 7로부터의 생성물 혼합물 (10.1 g, 27.2 mmol)의 용액에 MnO₂ (23.6 g, 272 mmol)을 rt에서 추가하고, 반응을 20 시간 동안 교반했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 고형물을 DCM로 몇 번 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여 9.15 g (91%)의 표제 화합물을 황백색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.23 - 7.07 (m, 4H), 6.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.19 (ddd, *J* = 11.4, 5.8, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (dt, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 16.1, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.56 (s, 3H); LCMS (FA) *m/z* = 371.1 (M+H).

[1809] 단계 9: (4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일)(4-((*R*)-이소크로만-1-일)-5-메틸티오펜-2-일)메타논

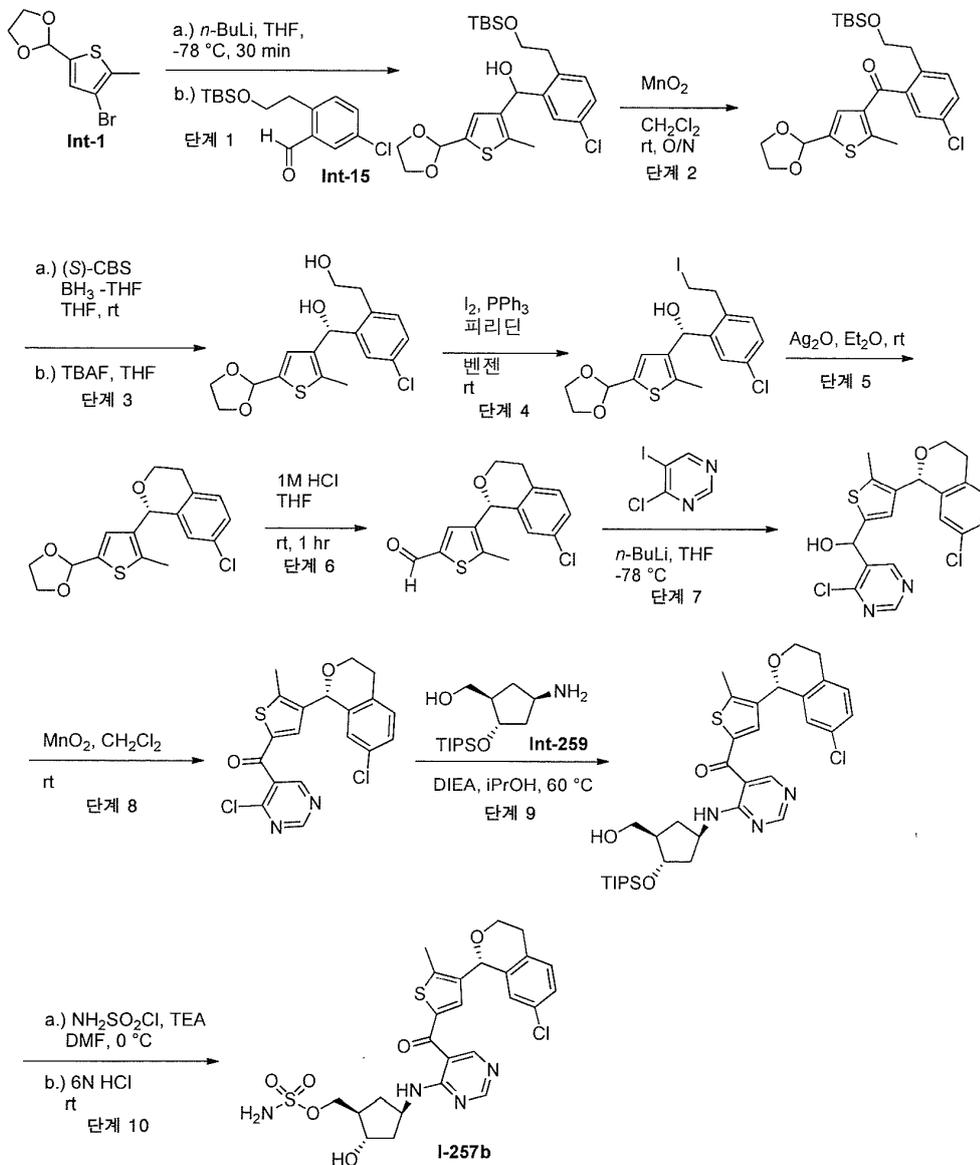
[1810] DMF (102 mL) 중 (4-클로로피리미딘-5-일){4-[(1*R*)-3,4-디하이드로-1*H*-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}메타논 (8.59 g, 23.2 mmol)의 용액에 Int-259 (7.99 g, 27.8 mmol) 및 K₂CO₃ (9.60 g, 69.5 mmol)을 rt에서 추가했다. 21 시간 동안 rt에서 교반한 후, 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 물 및 EtOAc로 희석했다. 층들을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 13.0 g (90%)의 표제 화합물을 밝은 황색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.73 - 8.63 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.85 - 4.71 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.23 (ddd, *J* = 11.4, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 3.94 (dt, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.17 (ddd, *J* = 16.1, 10.3, 5.8 Hz, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (dt, *J* = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 2.16 (ddd, *J* = 12.5, 8.0, 3.9 Hz, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.06 (s, 21H); LCMS (FA) *m/z* = 622.3 (M+H).

[1811] 단계 10: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*R*)-3,4-디하이드로-1*H*-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트.

[1812] DMF (102 mL) 중 (4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일)(4-((*R*)-이소크로만-1-일)-5-메틸티오펜-2-일)메타논 (13.0 g, 21.0 mmol)의 용액을 0 °C에서 냉각했다. 클로로설파아미드 (4.84 g, 41.9 mmol)을 용액에 추가하고 혼합물을 10 분 동안 0 °C에서 교반했다. 반응물의 부가로 퀵칭하고 포화된 NaHCO₃ 0 °C에서 및 EtOAc 및 물로 희석했다. 2개의 층들을 분리하고 수성 층을

EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 수득된 조 생성물을 THF (114 mL)에서 용해시켰다. 용액에 HCl (4 N 수용액, 91.7 mL, 367 mmol)을 rt에서 부가했다. 4 시간 동안 교반한 후, 반응을 0 °C로 냉각하고 포화된 수성 NaHCO₃의 부가로 켜쳤다. 수득한 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하여 11.1 g (97%, 2 단계에 걸쳐)의 표제 화합물을 맑은 황색 비정질 고형물로서 얻었다. 부분입체이성질체 순도는 하기에 의해 86% *de*인 것으로 결정되었다: HPLC (70/30/0.1 헥산/EtOH/DEA; 1.0 mL/min 60분 동안; CHIRALPAK ID 칼럼 (4.6 × 250 mm) 사용): 23.1 min (소수) 및 31.7 min (다수). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 4H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 12.7, 7.4, 4.2 Hz, 1H), 1.88 (dt, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 1.40 (dt, *J* = 13.1, 9.1 Hz, 1H); LCMS (FA) *m/z* = 545.2 (M+H).

[1813] 실시예 132: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-[(4-[(1*R*)-7-클로로-3,4-디하이드로-1*H*-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 I-257b



[1814]

[1815] 단계 1: [2-(2-{{*tert*-부틸 (디메틸)실릴}옥시)에틸}-5-클로로페닐][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올

- [1816] THF (200.0 mL) 중 브로마이드 **Int-1** (19.4 g, 77.9 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각했다. 헥산(33.5 mL, 83.8 mmol) 중 2.50 M의 n-BuLi을 부가하고 혼합물을 10 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 10 분 동안 교반한 후, THF (50.0 mL) 중 알데하이드 **Int-15** (17.9 g, 59.9 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 -78 °C에서 10 분 동안 교반했다. 반응을 염수 (150 mL)의 부가로 퀵칭하고 그 다음 rt로 따뜻하게 했다. 층들을 분리하고, 유기 층을 3 x 염수로 세정하고, 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 헥산:EtOAc 구배로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (22.0 g, 78%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 3H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 14.4, 8.3, 6.1 Hz, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.88 (s, 10H), 0.01 (d, J = 4.5 Hz, 6H).
- [1817] **단계 2: [2-(2-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-5-클로로페닐][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올.**
- [1818] DCM (250 mL) 중 [2-(2-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-5-클로로페닐][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올 (22.0 g, 46.9 mmol)의 용액에 MnO₂ (40.8 g, 469 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 13 시간 동안 교반했다. MnO₂ (40.8 g, 469 mmol)을 부가하고, 그 다음 반응을 rt에서 13 시간 동안 기계적으로 진탕했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 고형물을 EtOAc (1 L)로 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 22.9 g (77%)의 표제 화합물을 무색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).
- [1819] **단계 3: 2-[4-클로로-2-(*R*)-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-하이드록시-메틸]페닐]에탄올**
- [1820] THF (477 mL) 중 [2-(2-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-5-클로로페닐][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올 (15.9 g, 34.0 mmol)의 용액에 톨루엔 (34.0 mL, 17.0 mmol) 중 0.5 M의 (*S*)-(-)-*o*-톨릴-CBS-옥사자보롤리딘, 그 다음 THF (37.4 mL, 37.4 mmol) 중 1.00 M의 BH₃-THF 복합체를 rt에서 부가했다. 1 시간 동안 rt에서 교반한 후, 반응을 MeOH의 부가로 퀵칭했다. 혼합물을 25 분 동안 교반하고, 그 다음 휘발성물질을 진공에서 제거했다. 잔류물을 EtOAc 및 물에서 용해시키고 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 내지 30% EtOAc)로 정제하여 15.3 g (90%)의 (*R*)-[2-(2-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)-5-클로로페닐][5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올을 얻었다. 조 알코올을 THF (200 mL)에서 용해시키고 TBAF 수화물 (10.9 g, 39.0 mmol)을 용액에 부가했다. 10 분 동안 40 °C에서 교반한 후, 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물에 물을 부가하고 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30 내지 80% EtOAc)로 정제하여 9.9 g의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.92 - 5.82 (m, 2H), 5.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.42 (dt, J = 13.1, 7.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).
- [1821] **단계 4: (*R*)-[5-클로로-2-(2-아이오도에틸)페닐]-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올**
- [1822] 벤젠 (327 mL) 중 2-[4-클로로-2-(*R*)-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-하이드록시-메틸]페닐]에탄올 (9.90 g, 27.9 mmol)의 용액에 피리딘 (6.83 mL, 84.5 mmol) 및 PPh₃ (9.90 g, 27.9 mmol), 그 다음 I₂ (7.43 g, 29.3 mmol)을 부가했다. 하룻밤 rt에서 교반 후, 반응 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 Et₂O로 린스했다. 여과물에 물 및 헥산을 부가하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 헥산으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 내지 20% EtOAc)로 정제하여 13 g (99%)의 표제 화합물을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. LCMS (FA) *m/z* = 465.2 (M+H)

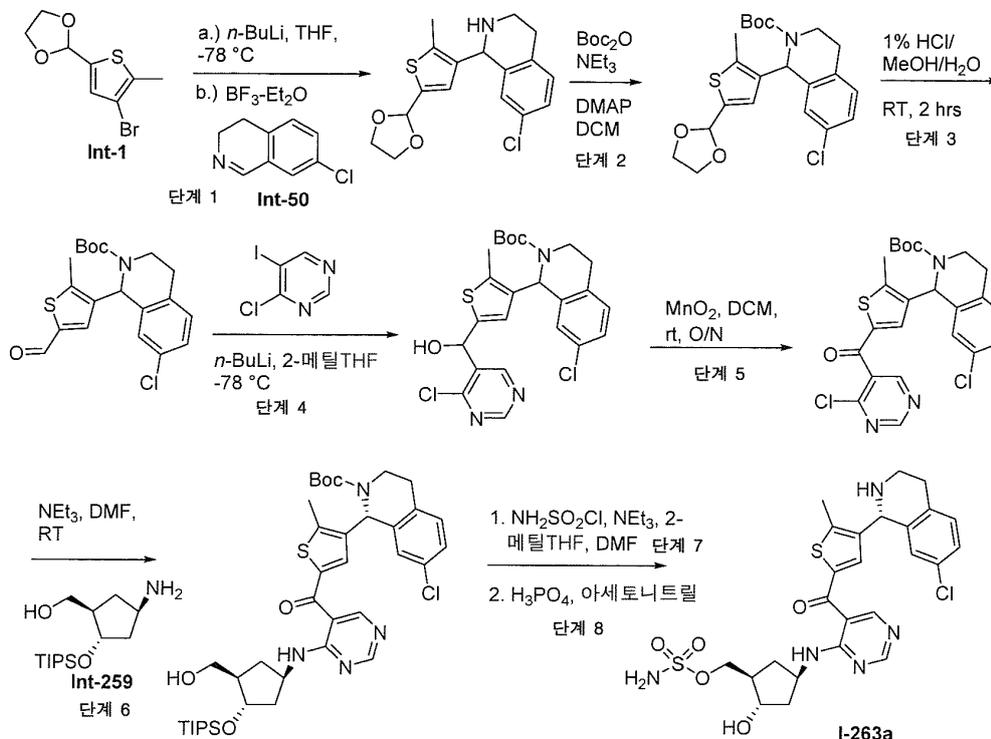
- [1823] **단계 5: (1R)-7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]이소크로만**
- [1824] Et₂O (433 mL) 중 (R)-[5-클로로-2-(2-아이오도에틸)페닐]-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]메탄올 (13.0 g, 28.0 mmol)의 용액에 은(I) 옥사이드 (32.4 g, 140 mmol)을 부가하고 반응을 2일 동안 rt에서 교반했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 고형물을 Et₂O로 몇 번 린스. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류 물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (핵산 중 30% EtOAc)로 정제하여 8.4g (89%)의 표제 화합물을 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.3, 5.5, 3.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.76 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).
- [1825] **단계 6: 4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카브알데하이드.**
- [1826] THF (96.6 mL) 중 (1R)-7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]이소크로만 (8.40 g, 24.9 mmol)의 용액에 HCl (1 M 수용액, 96.6 mL, 96.6 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (핵산 중 20% EtOAc)로 정제하여 7.15 g (98%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 3H).
- [1827] **단계 7: (R)-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-2-티에닐]-(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올 및 (S)-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-2-티에닐]-(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올**
- [1828] THF (100 mL) 중 4-클로로-5-아이오도피리미딘 (7.05 g, 29.3 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각했다. 용액에 핵산 (23.4 mL, 58.6 mmol) 중 2.50 M의 n-BuLi를 동일한 온도에서 부가했다. 10 분 동안 교반한 후, THF (28.6 mL) 중 4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카브알데하이드 (7.15 g, 24.4 mmol)의 용액을 -78 °C에서 부가하고, 수득한 혼합물을 10 분 동안 동일한 온도에서 교반했다. 반응을 물의 부가로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (핵산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 9.34 g (94%)의 표제 화합물 혼합물. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.94 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.73 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.36 (s, 1H).
- [1829] **단계 8: [4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-2-티에닐]-(4-클로로피리미딘-5-일)메타논**
- [1830] DCM (306 mL) 중 단계 7로부터의 생성물 혼합물 (9.34 g, 22.9 mmol)의 용액에 MnO₂ (19.9 g, 229 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 20 시간 동안 교반했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 고형물을 DCM로 몇 번 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (핵산 중 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여 9.10 g (86%)의 표제 화합물을 황백색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.11 (ddd, J = 11.3, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.74 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).
- [1831] **단계 9: [4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-2-티에닐]-(4-[[[(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-트리이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-일]메타논**
- [1832] iPrOH (274 mL) 중 [4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-2-티에닐]-(4-클로로피리미딘-5-일)메타논 (8.01 g, 19.8 mmol)의 용액에 **Int-259** (8.94 g, 31.1 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (6.91 mL, 39.7 mmol)을 부가하고 반응을 60 °C에서 2 시간 동안 교반하면서 가열했다. 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (핵산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 12.5 g (96%)의 표제 생성물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 2H), 4.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.15 - 4.07

(m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.01 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.24 (dd, J = 13.1, 7.7 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 2.0 Hz, 21H).

[1833] 단계 10: [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트

[1834] DMF (186 mL) 중 [4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-2-티에닐]-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-트리이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-일]메탄 (12.4 g, 18.9 mmol)의 용액에 부가된 트리에틸아민 (18.4 mL, 132 mmol), 그 다음 클로로설포나미드 (10.9 g, 94.5 mmol)을 부가하고 반응을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 병용에서 두었고, 그 다음 물 (271 mL) 중 6.0 M의 HCl을 부가하고, 그 다음 DMF (300 mL)을 부가하고 반응을 rt에서 2 시간 동안 교반했다. 반응을 pH 9될 때까지 농축된 수성 NaOH의 부가를 통해 켄칭하. 반응 혼합물을 물 (100 mL 초과)와 EtOAc (400 mL) 사이에서 분할했다. 염화나트륨을 부가하여 수성 층을 포화시키고 층들의 분리를 도왔다. 층들을 분리하고, 수성 층을 2 x EtOAc (250 mL 각)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 3 x 염수로 세정하고, 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 10.5 g (96%, 2 단계에 걸쳐)의 표제 화합물을 황백색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.5, 7.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.11 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H). LCMS (FA) m/z = 579.1 (M+H).

[1835] 실시예 133: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-263a



[1836] 단계 1: 7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린

[1837] 오븐-건조된 2-목 250 mL 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 THF (40 mL)을 충전하고 -74 °C로 냉각했다. 헥산 (6.92 mL, 17.3 mmol) 중 2.50 M n-BuLi을 부가했다. 내부 온도를 -70 °C 미만으로 유지하면서 THF (60 mL) 중 Int-1 (4.00 g, 16.0 mmol)의 용액을 서서히 부가했다. 5 분 동안 냉각하면서 교반했다. 제2 오븐-건조된 250

mL 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 THF (60 mL) 및 **Int-50** (2.04 g, 12.4 mmol)을 충전하고 수득한 용액을 0 °C로 냉각했다. 붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테르 복합체 (1.71 mL, 13.6 mmol)를 서서히 부가하고 -30 °C로 냉각했다. 제1 플라스크의 내용물을 캐놀라를 통해 제2 플라스크로 이동했다. 반응을 포화된 수성 NaHCO₃으로 켄칭하고 rt로 따뜻하게 했다. 물을 부가하고, 그리고 혼합물을 EtOAc로 3회 추출했다. 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배 (0 내지 100% EtOAc)로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (1.88g, 45%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.17 - 7.01 (m, 2H), 6.83 - 6.61 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 3.13 - 2.91 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.46 (s, 3H). LCMS: (AA) M+1 336.1

[1839] **단계 2: tert-부틸 7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린 -2(1H)-카복실레이트**

[1840] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (5.67 g, 16.9 mmol) 및 DCM (100 mL)을 충전하고, 이것에 부가된 트리에틸아민 (4.71 mL, 33.8 mmol), 디-tert-부틸디카보네이트 (4.61 g, 21.1 mmol), 및 N,N-디메틸아미노피리딘 (23 mg, 0.18 mmol)을 부가했다. 반응을 1 시간 동안 rt에서 교반하고 그 다음 포화된 NaHCO₃ 용액에 부었다. 혼합물을 DCM로 3회 추출하고, 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 6.96g (95%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: (AA) M+1 436.1

[1841] **단계 3: tert-부틸 7-클로로-1-(5-포르밀-2-메틸-3-티에닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린 -2(1H)-**

[1842] **카복실레이트**

[1843] 1 L 둥근바닥 플라스크에 tert-부틸 7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트 (7.30 g, 16.7 mmol), 메탄올 (200 mL), 및 물 (20 mL)을 충전하고, 이것에 메탄올 (200 mL) 중 12M HCl (4.00 mL, 130 mmol)의 용액을 부가하고, 반응을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 50mL의 포화된 NaHCO₃의 부가를 통해 켄칭하고 5 분 동안 교반했다. 메탄올을 진공에서 제거하고, 수득한 수성 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 그 다음 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (4.55g, 70%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.67 (s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). LCMS: (AA) M+Na 414.2

[1844] **단계 4: tert-부틸 7-클로로-1-[5-[(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트**

[1845] 오븐-건조된 500 mL 3-목 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 4-클로로-5-아이오도피리미딘 (4.08 g, 17.0 mmol) 및 2-메틸테트라하이드로푸란 (150 mL)을 충전했다. 2-메틸테트라하이드로푸란 (50 mL) 중 tert-부틸 7-클로로-1-(5-포르밀-2-메틸-3-티에닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트 (4.75 g, 12.1 mmol)의 용액을 함유하는 부가 깔때기를 부착시키고, 반응 플라스크의 내용물을 -75 °C로 냉각했다. 헥산 (14.1 mL, 35.2 mmol) 중 2.50 M n-BuLi을, 내부 온도를 -70 °C 미만으로 유지하면서 소량씩 부가하고, 이 시점에서 부가 깔때기의 내용물을 한번에 부가했다. 부가의 완료 시, 반응을 20 mL의 포화된 NaHCO₃을 소량씩 부가하여 켄칭하고 rt로 따뜻하게 했다. 수성 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 그 다음 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (4.85g, 79%)를 얻었다. LCMS: (AA) M+Na 528.1

[1846] **단계 5: tert-부틸 7-클로로-1-[5-[(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트**

[1847] 1L 둥근바닥 플라스크에 tert-부틸 7-클로로-1-[5-[(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-

2(1H)-카복실레이트 (4.85 g, 9.58 mmol) 및 DCM (300 mL). 망간 (IV) 옥사이드 (14.2 g, 163 mmol)을 충전하고 반응을 rt에서 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 뜨거운 EtOAc 로 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하여 표제 화합물 (4.47g, 93%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.09 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.28 - 3.97 (m, 1H), 3.14 - 2.89 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 4H), 1.53 - 1.43 (m, 9H).

[1848] 단계 6: *tert*-부틸 (1R)-7-클로로-1-[5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트

[1849] 1L 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 *tert*-부틸 7-클로로-1-[5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트 (4.47 g, 8.86 mmol), DMF (20.0 mL, 258 mmol), Int-259 (3.06 g, 10.6 mmol), 및 트리에틸아민 (3.09 mL, 22.2 mmol)을 충전하고 혼합물을 rt에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 포화된 NaHCO₃에 부었고, 그 다음 EtOAc로 3회 추출하고, 그 다음 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 70/30 내지 60/40 헥산 /EtOAc 구배로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 0.56g의 제1-용출 부분입체이성질체 1 (사진 없음), 4.31g의 부분입체이성질체의 혼합물, 및 1.11g (17%)의 제2-용출 부분입체이성질체 2 (표제 화합물)를 얻었다. 부분입체이성질체의 이렇게 수득된 혼합물에 대해 기재된 크로마토그래피 조건을 추가 2회 재수행하여 총 2.62 g의 원하는 부분입체이성질체를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.54 - 8.46 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.54 - 2.41 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.50 (s, 8H), 1.39 - 1.23 (m, 2H), 1.15 - 1.04 (m, 20H). LCMS: (AA) M+1 755.3

[1850] 단계 7: *tert*-부틸 (1R)-7-클로로-1-[2-메틸-5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(설파모일옥시메틸)-4-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트

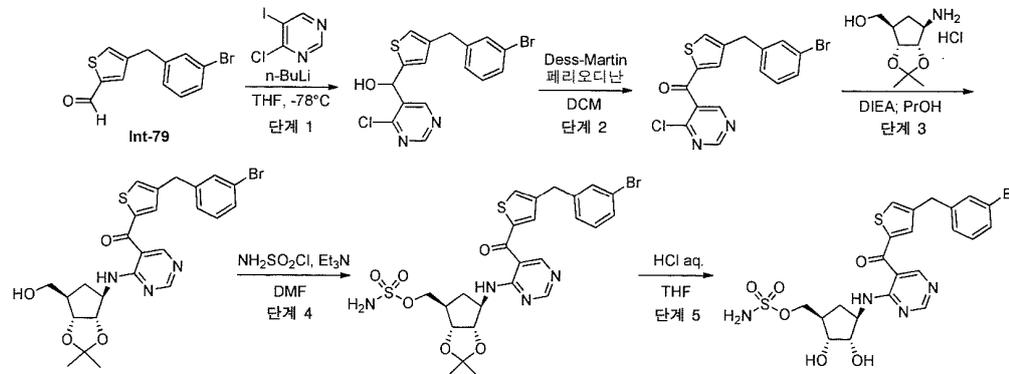
[1851] 2-메틸테트라하이드로푸란 (25 mL), 및 DMF (25 mL) 중 *tert*-부틸 (1R)-7-클로로-1-[5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트 (2.46 g, 3.26 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각했다. 트리에틸아민 (1.82 mL, 13.0 mmol) 및 클로로설포나미드 (1.50 g, 13.0 mmol)을 부가하고 반응을 10 분 동안 교반했다. 메탄올 (0.53 mL, 13.0 mmol)을 부가하고 15 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃에 부었고, EtOAc로 3회 추출하고, 그 다음 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (2.41g, 89%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.58 - 8.45 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 3.27-3.17 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.17 - 1.04 (m, 20H). LCMS: (AA) M+1 834.3

[1852] 단계 8: [[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[1853] CH₃CN (10 mL) 중 *tert*-부틸 (1R)-7-클로로-1-[2-메틸-5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(설파모일옥시메틸)-4-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트 (2.41 g, 2.89 mmol)의 용액을 빙욕에서 +1 °C로 냉각했다. 인산 (10 mL, 200 mmol)을 적가하고 반응을 빙욕 냉각과 함께 60분 동안 교반했다. 혼합물을 rt로 따뜻하게 하고 추가 3시간 동안 교반했다. 반응을 50 mL 물 및 50 mL EtOAc의 교반 혼합물에 부었고, pH을, 교반하면서 200 mL의 포화된 NaHCO₃를 서서히 부가하여 ~9로 조정했다. 수득한 수성 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 그 다음 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 100% DCM로 개시하고 극성 내지 80% DCM / 20% 메탄올 / 2% 수산화암모늄 구배로 증가된 구배로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (1.50 g, 90%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 -

7.13 (m, 2H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.26 - 4.10 (m, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.11 - 2.96 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H). LCMS: (AA) M+1 580.0

[1854] 실시예 134: {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[(4-(3-브로모벤질)-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸}메틸 설펜페이트 I-26



[1855]

[1856] 단계 1: rac-[4-(3-브로모벤질)-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[1857]

THF (5.0 mL) 중 4-클로로-5-아이오도피리미딘 (216 mg, 0.90 mmol)의 용액을 -78 °C로 드라이-아이스 배스로 냉각했다. 용액에 적가하고 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (0.36 mL, 0.90 mmol)을 -78 °C에서 부가하고, 혼합물을 20 분 동안 교반했다. 혼합물에 THF (2.0 mL) 중 Int-79 (210 mg, 0.75 mmol)의 용액을 -78 °C에서 부가하고, 수득한 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl (50mL)의 부가로 퀀칭하고 EtOAc (50mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (수율 = 260 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.02 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.86 - 2.60 (br s, 1H).

[1858]

단계 2: [4-(3-브로모벤질)-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[1859]

DCM (10.0 mL) 중 rac-[4-(3-브로모벤질)-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올 (255 mg, 0.64 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (410 mg, 0.97 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (50mL)의 부가로 퀀칭하고 DCM (50mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (수율 = 247 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H).

[1860]

단계 3: [4-(3-브로모벤질)-2-티에닐](4-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(하이드록시메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-4-일]아미노)피리미딘-5-일)메탄올.

[1861]

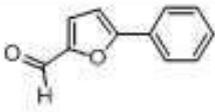
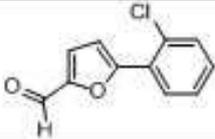
i-PrOH (2.2 mL) 중 [4-(3-브로모벤질)-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올 (105 mg, 0.27 mmol) 및 [(3aR,4R,6R,6aS)-6-아미노-2,2-디메틸테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-4-일]메탄올 하이드로클로라이드 (65.6 mg, 0.29 mmol) (이러한 개시 물질의 합성에 대해 하기 참고: Claiborne, C.F. 등 PCT 출원 공개 WO2008/019124)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.14 mL, 0.80 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 50 °C에서 4 시간 동안 교반했다. rt로 냉각한 후, 반응을 진공에서 농축했다. 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (수율 = 127 mg). LCMS (FA): m/z = 546.2 (M+H)

[1862]

단계 4: {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(5-[(4-(3-브로모벤질)-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2,2-디메틸테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-4-일}메틸 설펜페이트.

- [1863] DMF (3.6 mL) 및 트리에틸아민 (0.08 mL, 0.56 mmol) 중 [4-(3-브로모벤질)-2-티에닐](4-[[[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(하이드록시메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로-3a*H*-사이클로펜타[*d*][1,3]디옥솔-4-일]아미노}피리미딘-5-일]메타논 (125 mg, 0.23 mmol)의 용액에 클로로설폰아미드 (66.3 mg, 0.57 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃으로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 MgSO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 140 mg의 조 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): $m/z = 625.2$ (M+H)
- [1864] **단계 5:** {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(5-[[4-(3-브로모벤질)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜탈}메틸 설파메이트.
- [1865] THF (1.6 mL) 중 {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(5-[[4-(3-브로모벤질)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2,2-디메틸테트라하이드로-3a*H*-사이클로펜타[*d*][1,3]디옥솔-4-일}메틸 설파메이트 (0.14 g, 0.22 mmol)의 용액에 물 (1.6 mL) 및 12 M의 HCl (0.28 mL, 3.37 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 rt에서 교반하고 45 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ 및 물의 부가로 켄칭하고 EtOAc (50 mLx4)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 혼합물을 분취 HPLC로 정제하여 57 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.40 (dt, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 4.87 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 9.7, 6.2$ Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.96 (dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.14 (dt, $J = 12.7, 8.7$ Hz, 1H). LCMS (FA): $m/z = 585.3$ (M+H)
- [1866] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다. 하기 대안적인 조건은 기재된 반응 단계에서 이용되었다.
- [1867] **단계 2** 산화제는 A: 데스-마틴 페리오디난, B: MnO₂였다.
- [1868] **단계 3** 염기 및 용매는 A: *N,N*-디이소프로필에틸아민, *i*PrOH, B: 트리에틸아민, *i*PrOH, C: K₂CO₃, DMF였다
- [1869] **단계 4:** 반응을 A: 트리에틸아민와 함께. B: 트리에틸아민 없이 수행했다

[1870] 단계 5: 사용된 용매는 A: THF, B: MeOH, C: DMF, D: DMF/MeOH였다

개시물질	조건	화합물번호
Int-137	단계 2: A 단계 3: A 단계 4: A 단계 5: A	I-24a
Int-139	단계 2: A 단계 3: A 단계 4: A 단계 5: A	I-10
Int-108	단계 2: A 단계 3: A 단계 4: A 단계 5: A	I-76
Int-115	단계 2: B 단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-115
Int-81	단계 2: B 단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-31
Int-70	단계 2: B 단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-1
	단계 2: B 단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-134
	단계 2: B 단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-158
Int-57	단계 2: B 단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-87
Int-164	단계 2: B 단계 3: C 단계 4: B 단계 5: A	I-250
Int-175	단계 2: B	I-278

[1871]

	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: C	
Int-164	단계 2: B 단계 3: C 단계 4: A 단계 5: 실시예 174, 단계 5 및 6	I-250
Int-175	단계 2: B 단계 3: C 단계 4: A 단계 5: 실시예 174, 단계 5 및 6 에 유사함	I-278
Int-204	단계 2: B 단계 3: C 단계 4: A 단계 5: 실시예 174, 단계 5 및 6 에 유사함	I-295
Int-213	단계 2: B 단계 3: C 단계 4: A 단계 5: 실시예 174, 단계 5 및 6 에 유사함	I-302
Int-208	단계 2: B 단계 3: B 단계 4: B 단계 5: C	I-249a**
Int-208	단계 2: B 단계 3: B 단계 4: B 단계 5: C	I-249b**
Int-209	단계 2: B 단계 3: B 단계 4: A 단계 5: 실시예 174, 단계 5 및 6 에 유사함	I-247a**
Int-209	단계 2: B 단계 3: C 단계 4: B 단계 5: C	I-247b**

[1872]

Int-210	단계 2: B 단계 3: C 단계 4: B 단계 5: C	I-259
Int-247	단계 2: B 단계 3: C 단계 4: B 단계 5: C	I-354
Int-249	단계 2: B 단계 3: C 단계 4: B 단계 5: A	I-350
Int-248	단계 2: B 단계 3: A 단계 4: B 단계 5: C	I-352

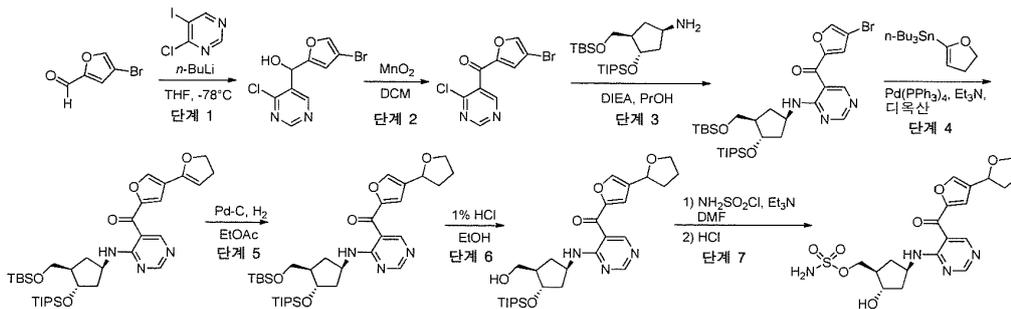
[1873]

[1874]

** 부분입체이성질체는 실시예 133, 단계 6과 비슷한 방식으로 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 단계 3에서 분리되었다.

[1875]

실시예 135: [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[(2S)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-바이푸란-5'-일카보닐]피리미딘-4-일}아미노)사이클로펜틸)메틸 설페이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[(2R)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-바이푸란-5'-일카보닐]피리미딘-4-일}아미노)사이클로펜틸)메틸 설페이트



[1876]

단계 1: rac-(4-브로모-2-퓨릴)(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[1877]

단계 1을, 실시예 131, 단계 7에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. LCMS (FA): $m/z = 291.3$ (M+H).

[1878]

[1879]

단계 2: (4-브로모-2-퓨릴)(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[1880]

단계 2을, 실시예 131, 단계 8에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 수행했다. LCMS (FA): $m/z = 288.9$ (M+H).

[1881]

단계 3: (4-브로모-2-퓨릴)[4-({(1R,3R,4S)-3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸}-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메탄올.

[1882]

i-PrOH (72.1 mL) 중 (4-브로모-2-퓨릴)(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올 (1.20 g, 4.17 mmol) 및 Int-260 (2.35 g, 5.84 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.82 mL, 10.4 mmol)을 부가하고 반응을 1 시간 동안 교반 하면서 60 °C에서 가열했다. 휘발성물질을 진공에서 제거하고, 수득한 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (용출 물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 2.56 g의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.03 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.1, 5.7 Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 1.03 (s, 21H), 0.84 (s, 9H), -0.00 (s, 6H). LCMS (FA): $m/z=652.7$ (M+H).

[1883]

단계 4: [4-({(1R,3R,4S)-3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸}-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일](4,5-디하이드로-2,3'-바이푸란-5'-일)메탄올.

[1884]

1,4-디옥산 (6.10 mL) 중 (4-브로모-2-퓨릴)[4-({(1R,3R,4S)-3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸}-4-[(트리

이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메타논 (286 mg, 0.44 mmol), 트리부틸(4,5-디하이드로푸란-2-일)스탄난 (0.18 mL, 0.57 mmol) 및 트리에틸아민 (80.1 μ L, 0.57 mmol)의 용액을 아르곤으로 퍼지하고 그 다음 Pd(PPh₃)₄ (50.6 mg, 0.04 mmol)을 부가했다. 수득한 용액을 110 °C로 가열 및 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 (EtOAc로 린스하면서) 셀라이트를 통해 여과하고 그 다음 물 (30 mL)과 EtOAc (80 mL) 사이에서 분할했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 2 x EtOAc (20 mL 각)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 세정된 1 x 염수로 세정하고, 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 40% EtOAc)로 정제하여 44 mg의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): m/z = 642.8 (M+1).

[1885] 단계 5: [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][(2S)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-바이푸란-5'-일]메타논 및 [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][(2R)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-바이푸란-5'-일]메타논.

[1886] Parr 병에서, EtOAc (29.0 mL) 중 [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일](4,5-디하이드로-2,3'-바이푸란-5'-일)메타논 (232 mg, 0.36 mmol)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐 (87.0 mg, 0.08 mmol)을 부가하고 혼합물을 수소 가스 (x3)로 퍼지했다. 병을 그 다음 수소 가스를 60 PSI로 충전하고 반응을 rt에서 하룻밤 교반했다. 10% 탄소상 팔라듐 (87 mg, 0.08 mmol)을 부가하고, 그 다음 퍼지하고 60 PSI로 수소를 재충전했다. rt에서 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 40% EtOAc)로 정제하여 125 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.06 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.26 (dd, *J* = 6.0, 3.1 Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.03 (s, 21H), 0.85 (s, 9H), -0.00 (s, 6H). LCMS (FA): m/z = 644.8 (M+1).

[1887] 단계 6: [4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][(2S)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-바이푸란-5'-일]메타논 및 [4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][(2R)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-바이푸란-5'-일]메타논.

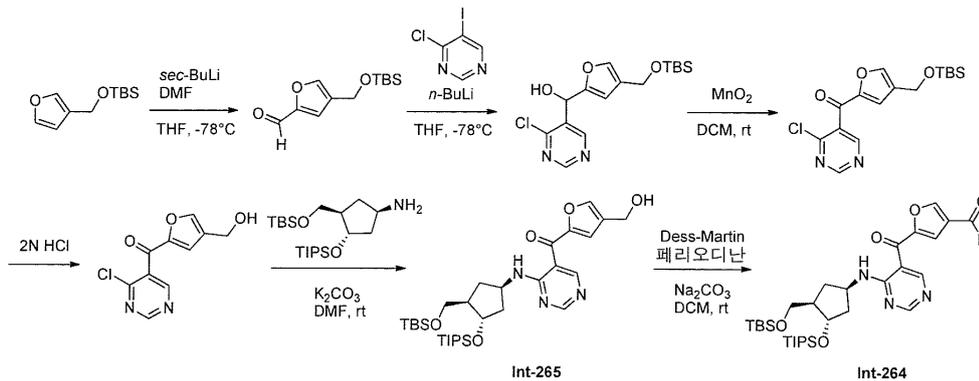
[1888] 단계 5에서 생산된 부분입체이성질체 혼합물 (105 mg, 0.16 mmol)을 수용하는 바이알에 EtOH 용액 (5.35 mL, 0.65 mmol) 중 1% HCl의 용액을 부가했다. 용액을 rt에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃ (10 mL)을 수용하는 분별 깔때기에 부가하고 EtOAc (30 mL)로 희석했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 2 x EtOAc (20 mL 각)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 70% EtOAc)로 정제하여 87 mg의 표제 혼합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.12 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.73 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.74 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.39 - 1.30 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 1.9 Hz, 21H). LCMS (FA): m/z = 530.7 (M+1).

[1889] 단계 7: [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-((5-[(2S)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-바이푸란-5'-일카보닐]피리미딘-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸 설펜페이트 및 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-((5-[(2R)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-바이푸란-5'-일카보닐]피리미딘-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸 설펜페이트.

[1890] DMF (5.0 mL) 중 [4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][(2S 및 2R)-2,3,4,5-테트라하이드로-2,3'-바이푸란-5'-일]메타논 (85 mg, 0.16 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.16 mL, 1.12 mmol), 그 다음 클로로설펜아미드 (92.7 mg, 0.80 mmol)을 부가했다. rt에서 1.5 시간 동안 교반했다. 클로로설펜아미드 (40.0 mg, 0.35 mmol)을 부가하고, rt에서 1 시간 동안 교반을 계속했다. 물 (3.00 mL, 9.00 mmol) 중 3.0 M의 HCl을 부가하고, 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 pH 9까지 1N NaOH의 부가를 통해 켄칭했다. 반응 혼합물을 물 (10 mL 초과)과 EtOAc (40 mL) 사이에서 분할

했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 3 x EtOAc (20 mL 각)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 0% - 10% MeOH)로 정제하여 68 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.10 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 453.5 (M+1).

[1891] 실시예 136: 5-[[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]카보닐]-3-푸르알데하이드 Int-264



[1892]

단계 1: 4-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-2-푸르알데하이드.

[1893]

[1894] THF (73.5 mL) 중 *tert*-부틸(3-퓨릴메톡시)디메틸실란 (3.40 g, 16.0 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각했다. 사이클로헥산(14.9 mL, 20.8 mmol) 중 1.40 M의 *sec*-BuLi을 용액에 -78 °C에서 추가했다. 30 분 동안 교반한 후, DMF (3.72 mL, 48.0 mmol)을 용액에 동일한 온도에서 추가하고 수득한 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NH₄Cl의 부가로 퀀칭하고, rt로 따뜻하게 하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 10% EtOAc)로 정제하여 1.17 g (30%)의 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.63 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

[1894]

[1895] 단계 2: *rac*-[4-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-2-퓨릴](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[1896]

[1897] THF (30.5 mL) 중 4-클로로-5-아이오도피리미딘 (1.04 g, 4.32 mmol)의 용액에 헥산(3.76 mL, 9.39 mmol) 중 2.50 M의 *n*-BuLi을 -78 °C에서 추가했다. 동일한 온도에서 교반한 20분 후, THF (10.2 mL) 중 4-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-2-푸르알데하이드 (0.91 g, 3.76 mmol)의 용액을 추가하고 수득한 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NH₄Cl의 부가로 퀀칭하고 rt로 따뜻하게 했다. 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 1.25 g (94%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

[1896]

[1897] 단계 3: [4-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-2-퓨릴](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[1898]

[1898] DCM (74.1 mL) 중 *rac*-[4-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-2-퓨릴](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올 (1.25 g, 3.51 mmol)의 용액에 MnO₂ (3.06 g, 35.1 mmol)을 rt에서 추가하고, 반응을 하룻밤 교반했다. 반응을 DCM로 희석하고 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 잔류 고형물을 DCM 및 EtOAc로 몇 번 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 1.12 g (91%)의 표제 화합물을 얻은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.12 (s, 1H), 8.78

(s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

[1899] 단계 4: (4-클로로피리미딘-5-일)[4-(하이드록시메틸)-2-퓨릴]메타논.

[1900] THF (2.99 mL) 중 [4-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-2-퓨릴(4-클로로피리미딘-5-일)메타논 (0.58 g, 1.65 mmol)의 용액에 에테르 (1.65 mL, 3.31 mmol) 중 2.0 M의 HCl을 부가하고 혼합물을 1 시간 동안 rt에서 교반했다. 반응을 포화된 수성 NaHCO₃의 부가로 캔칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 100% EtOAc)로 정제하여 379 mg (96%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.12 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.68 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H).

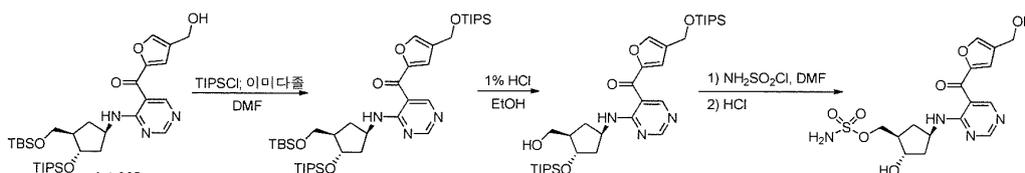
[1901] 단계 5: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일][4-(하이드록시메틸)-2-퓨릴]메타논 Int-265.

[1902] Int-260 (766 mg, 1.91 mmol)을 DMF (11.5 mL)에서 용해시키고 (4-클로로피리미딘-5-일)[4-(하이드록시메틸)-2-퓨릴]메타논 (379 mg, 1.59 mmol) 및 K₂CO₃ (659 mg, 4.77 mmol)을 반응 용기에 rt에서 부가하고 수득한 혼합물을 하룻밤 rt에서 교반했다. 반응을 물의 부가로 캔칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물 및 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 100% EtOAc)로 정제하여 855 mg (89%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 3.77 - 3.57 (m, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 1.80 (ddd, *J* = 12.9, 8.4, 5.5 Hz, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 1H), 1.10 (s, 21H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z* = 588.7 (M+H).

[1903] 단계 6: 5-{{4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일}카보닐}-3-푸르알데하이드.

[1904] DCM (10.2 mL) 중 Int-265 (624 mg, 1.03 mmol)의 용액에 Na₂CO₃ (347 mg, 4.13 mmol) 및 데스-마틴 페리오디난 (876 mg, 2.07 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 DCM로 희석하고 그 다음 물 : 포화된 수성 NaHCO₃ : 포화된 수성 나트륨 티오설페이트의 1:1:1 혼합물을 서서히 반응 혼합물에 부가했다. 수득한 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 그 다음 DCM 2x로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 80% EtOAc)로 정제하여 404 mg (65%)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.02 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.90 - 4.76 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.0, 5.3 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.0, 5.7 Hz, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 1.74 (ddd, *J* = 12.9, 9.0, 5.9 Hz, 1H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.07 (s, 21H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[1905] 실시예 137: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시-4-({5-[4-(하이드록시메틸)-2-furo일]피리미딘-4-일}아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트 I-216



[1906]

[1907] 단계 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일][4-[(트라이소프로필실릴)옥시]메틸]-2-퓨릴]메타논.

[1908] DMF (2.00 mL) 중 Int-265 (119 mg, 0.20 mmol)의 용액에 이미다졸 (26.9 mg, 0.39 mmol) 및 TIPSCl (62.7 μL, 0.30 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 반응 혼합물을 rt로 따뜻하게 하고 1.5 시간 동안 교반했다. 반응을 물의

부가로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 핵산 중 0% - 20% EtOAc)로 정제하여 138 mg (92%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.12 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 10.0, 5.8 Hz, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.32 - 0.99 (m, 43H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

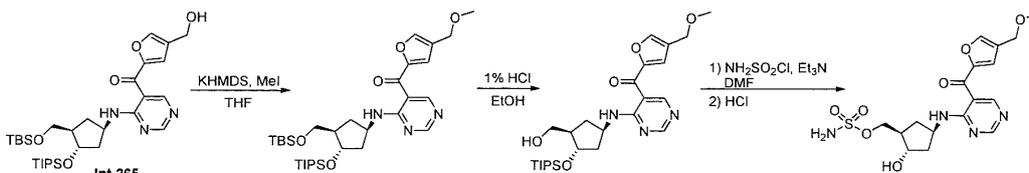
[1909] 단계 2: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][4-((트리이소프로필실릴)옥시)메틸]-2-퓨릴)메타논.

[1910] EtOH (2.1 mL) 중 [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][4-((트리이소프로필실릴)옥시)메틸]-2-퓨릴)메타논 (138 mg, 0.18 mmol)의 용액에 EtOH 용액 (2.62 mL, 0.32 mmol) 중 1% HCl을 rt에서 부가했다. 반응 혼합물을 냉장고 (~4 °C) 내에 15 시간 동안 두었고, 그 다음 포화된 수성 NaHCO₃ 로 중화했다. 혼합물을 농축하여 대부분의 에탄올을 제거하고, EtOAc 및 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물 및 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 핵산 중 0% - 60% EtOAc)로 정제하여 73 mg (62%)의 표제 화합물을 옅은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.11 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.70 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.86 (dt, *J* = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 1.69 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.38 - 0.98 (m, 43H)

[1911] 단계 3: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시-4-((5-[4-(하이드록시메틸)-2-furo일]피리미딘-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸 설파메이트.

[1912] DMF (1.62 mL) 중 [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][4-((트리이소프로필실릴)옥시)메틸]-2-퓨릴)메타논 (72.0 mg, 0.11 mmol)의 용액에 클로로셀폰아미드 (25.8 mg, 0.22 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 10 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 수득된 조 생성물을 THF (0.49 mL)에서 용해시키고, HCl (4 N 수용액, 0.49 mL, 2.00 mmol)을 rt에서 부가했다. 반응 혼합물을 하룻밤 교반한 후, 포화된 수성 NaHCO₃의 부가로 중화했다. 2개의 상들을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 EtOAc 중 0% - 10% MeOH)로 정제하여 18 mg (39%)의 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 9.07 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.26 - 4.08 (m, 3H), 2.61 - 2.44 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 413.2 (M+H).

[1913] 실시예 138: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시-4-((5-[4-(메톡시메틸)-2-푸로일]피리미딘-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸 설파메이트 I-223



[1914] 단계 1: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][4-(메톡시메틸)-2-퓨릴)메타논.

[1916] THF (26.7 mL) 중 Int-265 (400 mg, 0.66 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각하고 진공을 통해 탈기하고/아르곤으로

역충전했다. 이 시점에서 MeI (0.21 mL, 3.31 mmol)을 부가하고, 그 다음 THF (0.66 mL, 0.66 mmol) 중 1.0 M의 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드를 적가했다. 5 분 동안 교반한 후 0 °C에서, 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가를 통해 켄칭하고, 그 다음 Et₂O (30 ml)로 희석하고 충분한 물로 모든 고형물을 용해시켰다. 층들을 분리하고, 수성 층을 Et₂O (1 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피를 수행된 (용출물로서 DCM 중 0% - 10% MeOH)로 정제하여 198 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.07 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.29 - 1.17 (m, 2H), 1.03 (s, 20H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z*=618.7 (M+H).

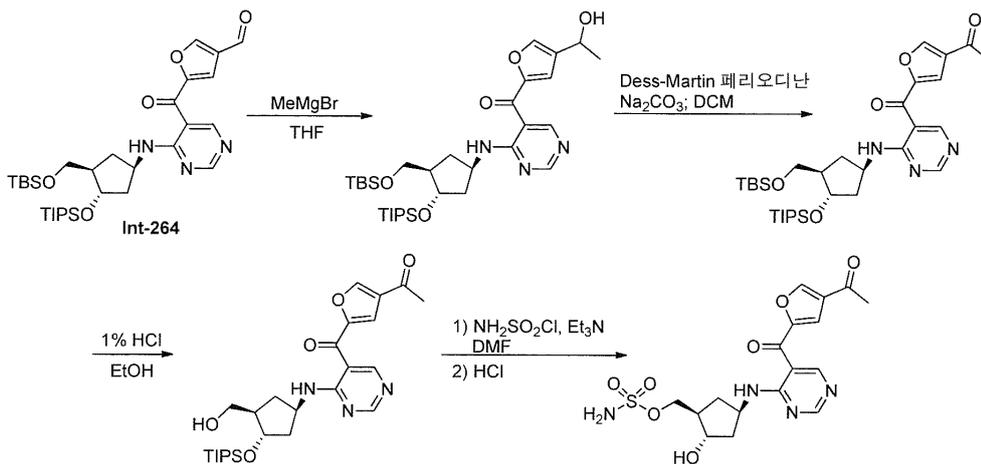
[1917] 단계 2: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][4-(메톡시메틸)-2-퓨릴]메타논.

[1918] 표제 화합물을, 실시예 137 단계 2와 비슷한 방식으로 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.06 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 3.66 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.46 (d, *J* = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.70 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.03 (s, 21H). LCMS (FA): *m/z*=504.7 (M+H).

[1919] 단계 3: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시-4-({5-[4-(메톡시메틸)-2-푸로일]피리미딘-4-일}아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트.

[1920] 표제 화합물을, 실시예 137 단계 3와 비슷한 방식으로 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z*=427.5 (M+H).

[1921] 실시예 139: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({5-(4-아세틸-2-푸로일)피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 I-234



[1922]

[1923] 단계 1: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][4-[(1*S*)-1-하이드록시에틸]-2-퓨릴]메타논 및 [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][4-[(*R*)-1-하이드록시에틸]-2-퓨릴]메타논.

[1924] THF (12.7 mL) 중 Int-264 (318 mg, 0.53 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각하고 Et₂O (352.2 uL, 1.057 mmol) 중 3.0 M 메틸마그네슘 브로마이드를 적가했다. 혼합물을 그 다음 0 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된

NaHCO₃ (15 mL)의 부가를 통해 켄칭했다. 반응 혼합물을 그 다음 물 (15 mL) 및 Et₂O (50 mL) 로 희석했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 추출된 2 x Et₂O (40 mL 각). 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 100% EtOAc) 로 정제하여 199 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.04 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.82 - 4.68 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 1.03 (s, 21H), 0.84 (s, 9H), -0.00 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z*=618.9 (M+H).

[1925] 단계 2: 1-(5-([4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일)카보닐)-3-퓨릴)에타논.

[1926] DCM (1.92 mL) 중 단계 1에서 생산된 혼합물 (50.0 mg, 0.08 mmol)의 용액에 NaHCO₃ (27.2 mg, 0.32 mmol) 및 그 다음 데스-마틴 페리오디안 (68.6 mg, 0.16 mmol)을 부가하고 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 물, 포화된 NaHCO₃ 및 포화된 나트륨 티오설페이트 (30 mL)의 1:1:1 혼합물의 부가로 켄칭했다. 수득한 혼합물을 DCM (30 mL)로 희석하고 층들을 분리했다. 수성 층을 2 x DCM (20 mL 각)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 70% EtOAc)로 정제하여 45 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.03 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.30 - 1.17 (m, 1H), 1.03 (s, 21H), 0.84 (s, 9H), -0.00 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z*=616.6 (M+H).

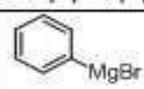
[1927] 단계 3: 1-(5-([4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일)카보닐)-3-퓨릴)에타논.

[1928] 표제 화합물을, 실시예 137 단계 2 와 비슷한 방식으로 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.09 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.92 - 4.79 (m, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 2.53 (s, 4H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 1H), 1.37 (dt, *J* = 13.3, 7.9 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 21H). LCMS (FA): *m/z*=502.6 (M+H).

[1929] 단계 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-([5-(4-아세틸-2-푸로일)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트.

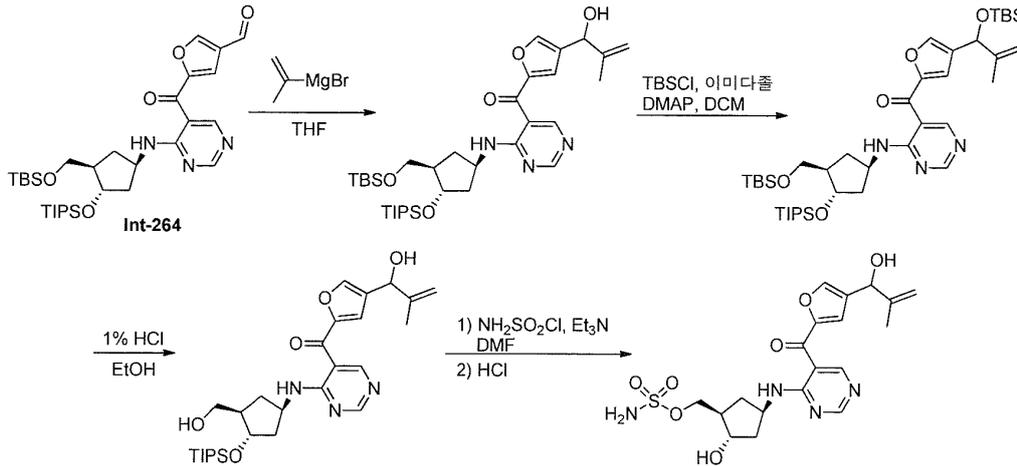
[1930] 표제 화합물을, 실시예 137 단계 3와 비슷한 방식으로 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 - 8.88 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.09 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z*=425.4 (M+H).

[1931] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다.

그리냐드시약	화합물번호
	I-208

[1932]

[1933] 실시예 140: {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시-4-([5-4-[(1*S*)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-푸로일)피리미딘-4-일)아미노}사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시-4-([5-4-[(1*R*)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-푸로일)피리미딘-4-일)아미노}사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-197



[1934]

[1935]

단계 1: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]{4-[(1*S*)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-퓨릴}메타논 및 [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]{4-[(1*R*)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-퓨릴}메타논.

[1936]

THF (7.53 mL) 중 Int-264 (485 mg, 0.81 mmol)의 용액을 -30 °C로 냉각하고 이 시점에서 THF (3.22 mL, 1.61 mmol) 중 0.5 M 이소프로페닐마그네슘 브로마이드를 10 분에 걸쳐 적가했다. 10 분 동안 교반한 후, 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가를 통해 켄칭하고 rt로 따뜻하게 했다. 반응 혼합물을 그 다음 물 (10 mL 추가) 및 EtOAc (60 mL) 사이에서 분할했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 2 x EtOAc (40 mL 각)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 80% EtOAc)로 정제하여 253 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.04 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 3H), 1.73 - 1.64 (m, 4H), 1.28 - 1.17 (m, 1H), 1.03 (s, 21H), 0.88 - 0.82 (m, 9H), 0.00 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z*=644.5 (M+H).

[1937]

단계 2: {4-[(1*S*)-1-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-퓨릴}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메타논 및 {4-[(1*R*)-1-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-퓨릴}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메타논.

[1938]

DMF (2.42 mL) 중 단계 1에서 생산된 혼합물 (245 mg, 0.38 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (77.7 mg, 1.14 mmol), N,N-디메틸아미노피리딘 (4.65 mg, 0.04 mmol) 및 TBSCl (86.0 mg, 0.57 mmol)을 부가했다. 반응을 rt에서 6 시간 동안 교반했다. 추가 부분의 1H-이미다졸 (129 mg, 1.90 mmol) 및 TBSCl (172 mg, 1.14 mmol)을 부가하고, 그리고 교반을 rt에서 하룻밤 계속했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (10 mL)에 부었고, 그 다음 물 (10 mL) 및 EtOAc (40 mL)로 희석했다. 층들을 분리하고 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 10% EtOAc)로 정제하여 239 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.04 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.62 - 3.45 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.03 (s, 21H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.00 (s, 6H).

[1939]

단계 3: {4-[(1*S*)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-퓨릴}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메타논 및 {4-[(1*R*)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-퓨릴}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메타논.

[1940] EtOH (5.00 mL, 85.6 mmol) 중 단계 2에서 생산된 혼합물 (235 mg, 0.31 mmol)의 빙랭된 용액에 EtOH 용액 (5.00 mL, 0.60 mmol) 중 1% HCl을 0 °C에서 부가했다. 반응 플라스크를 캡핑하고 반응을 냉동고에서 하룻밤 두었다. 혼합물을 5 시간 동안 교반하면서 rt로 따뜻하게 했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ 용액 (20 mL)의 부가로 켄칭하고 물 (10 mL) 및 EtOAc (50 mL) 로 희석했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (40 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 40% EtOAc)로 정제하여 161 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.00 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.28 - 1.15 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 21H), 0.84 (s, 9H), -0.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 6H). LCMS (FA): *m/z*=644.5 (M+H).

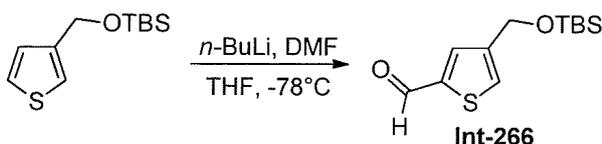
[1941] 단계 4: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{4-[(1*S*)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-푸로일}피리미딘-4-일)아미노]-2-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}메틸 설펜메이트 및 {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{4-[(1*R*)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-푸로일}피리미딘-4-일)아미노]-2-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}메틸 설펜메이트.

[1942] DMF (2.00 mL) 및 N,N-디소프로필에틸아민 (0.21 mL, 1.20 mmol) 중 단계 3에서 생산된 혼합물 (155 mg, 0.24 mmol)의 용액에 클로로설펜아미드 (111 mg, 0.96 mmol)을 0 °C에서 부가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (30 mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (50 mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 40% EtOAc)로 정제하여 146 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.03 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 14.8 Hz, 4H), 4.83 (s, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 21H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). LCMS (FA): *m/z*=732.5 (M+H).

[1943] 단계 5: {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시-4-[(5-{4-[(1*S*)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-푸로일}피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설펜메이트 및 {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시-4-[(5-{4-[(1*R*)-1-하이드록시-2-메틸프로프-2-엔-1-일]-2-푸로일}피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설펜메이트.

[1944] THF (4.78 mL) 중 단계 4에서 생산된 혼합물 (142 mg, 0.20 mmol)의 용액에 TBAF 수화물 (110 mg, 0.39 mmol)을 부가하고, 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)과 EtOAc (30 mL) 사이에서 분할했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (20 mL x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 0% - 10% MeOH)로 정제하여 38 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.71 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 2H), 2.40 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.33 - 1.23 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z*=453.5 (M+H).

[1945] 실시예 141: 4-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)티오펜-2-카브알데하이드 Int-266

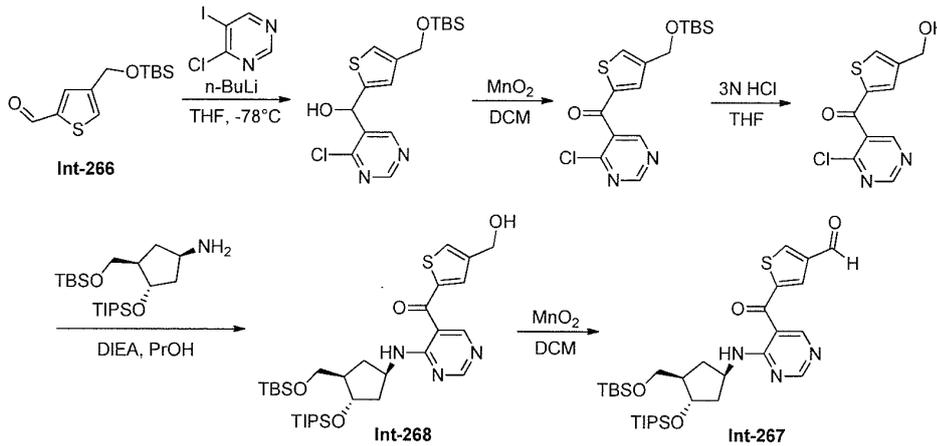


[1946] 단계 1: 4-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)티오펜-2-카브알데하이드.

[1948] THF (140 mL) 중 *tert*-부틸(디메틸)(3-티에닐메톡시)실란 (8.78 g, 38.4 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각했다.

사이클로헥산 (35.7 mL, 50.0 mmol) 중 1.40 M의 *sec*-BuLi를 주사기로 용액에 -78 °C에서 적가하고 혼합물을 30 초 동안 교반했다. DMF (5.95 mL, 76.9 mmol)을 -78 °C에서 부가하고, 반응 혼합물을 30 분에 걸쳐 rt로 따뜻하게 했다. 반응을 5 ml 아세트산으로 퀸칭하고, 용액을 60 mL 물에 부었고 100 ml EtOAc (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 혼합물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (수율 = 6.91 g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.47 (p, J = 1.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.54 (s, 2H), 0.83 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

[1949] 실시예 142: 5-[[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]카보닐]티오펜-3-카브알데하이드 Int-267



[1950]

[1951] 단계 1: *rac*-[4-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸]-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[1952] 표제 화합물을, 실시예 131, 단계 7 와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (AA) M+1 371.1

[1953] 단계 2: [4-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸]-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[1954] 표제 화합물을, 실시예 131, 단계 8 와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA) M+1 369.1

[1955] 단계 3: (4-클로로피리미딘-5-일)[4-(하이드록시메틸)-2-티에닐]메탄올

[1956] EtOH 중 40 ml 2% HCl 중 [4-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸]-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올 (7.51 g, 20.4 mmol)의 용액을 rt에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 30% - 100% EtOAc)로 정제하여 3.24g (62.5%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. LCMS (AA): *m/z* = 255.0 (M+1).

[1957] 단계 4: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(하이드록시메틸)-2-티에닐]메탄올 Int-268

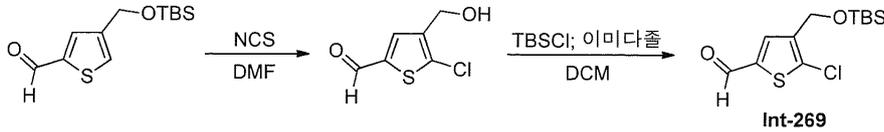
[1958] *i*-PrOH (70.0 mL) 중 (4-클로로피리미딘-5-일)[4-(하이드록시메틸)-2-티에닐]메탄올 (2.66 g, 10.4 mmol), Int-260 (4.82 g, 12.0 mmol) 및 *N,N*-디소프로필에틸아민 (5.45 mL, 31.3 mmol)의 용액을 60 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 용액을 50ml 물에 부었고 혼합물을 DCM (80 ml x2)로 추출했다. 조합된 유기물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 50% - 100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 6.14g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.79 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.03 (s, 21H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[1959] 단계 5: 5-[[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]카보닐]티오펜-3-카브알데하이드

[1960] DCM (180.0 mL) 중 [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(하이드록시메틸)-2-티에닐]메탄올 (1.28 g, 2.06 mmol)의 용액, 그 다음 MnO₂ (3.59 g, 41.3 mmol)을 이 용액에 2 시간 동안 교반하면서 부가했다. 추가의 MnO₂ (0.90 g, 10.3 mmol)을

부가하고 혼합물을 4 시간 동안 rt에서 교반했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 DCM으로 몇 번 세정했다. 여과물을 농축하여 0.98 g (77%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.90 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.24 - 2.02 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 1H), 1.03 (s, 21H), 0.84 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

[1961] 실시예 143: 4-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-5-클로로티오펜-2-카브알데하이드 Int-269



[1962]

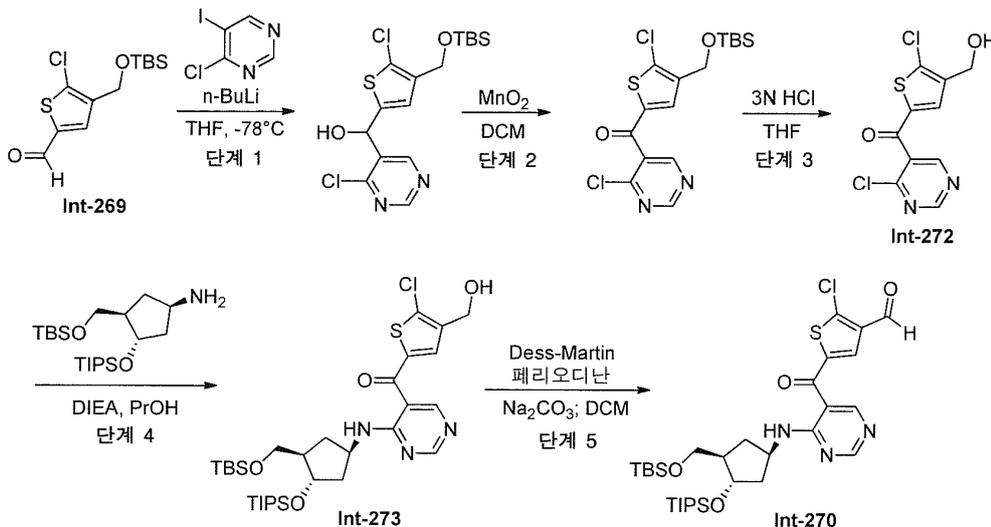
[1963] 단계 1: 5-클로로-4-(하이드록시메틸)티오펜-2-카브알데하이드.

[1964] DMF (30 mL) 중 4-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-티오펜-2-카브알데하이드 (1.75 g, 6.82 mmol)의 용액에 NCS (1.88 g, 14.1 mmol)을 한번에 부가했다. 반응 혼합물을 그 다음 50 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 rt로 냉각되도록 했다. 반응을 50 mL 물로 희석하고 EtOAc (x 2)로 추출했다. 조합된 EtOAc 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 하에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.41 - 3.18 (br s, 1H).

[1965] 단계 2: 4-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-5-클로로티오펜-2-카브알데하이드.

[1966] DCM (30 mL) 중 5-클로로-4-(하이드록시메틸)티오펜-2-카브알데하이드의 용액에, TBSCl (1.23 g, 8.19 mmol) 및 1H-이미다졸 (0.93 g, 13.6 mmol)을 부가하고 반응을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (60 mL)의 부가로 킨칭하고 DCM (3 x 50 ml)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (수율 = 1.7g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.65 (d, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[1967] 실시예 144: 5-[4-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-4-(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸]아미노)피리미딘-5-일]카보닐]-2-클로로티오펜-3-카브알데하이드 Int-270



[1968]

[1969] 단계 1: [4-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-5-클로로-2-티에닐(4-클로로피리미딘-

[1970] 5-일)메탄올.

[1971] THF (37.3 mL) 중 4-클로로-5-아이오도피리미딘 (1.2 g, 5.0 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각했다. 용액에 헥산 중 2.50 M의 *n*-BuLi (3.96 mL, 9.90 mmol)을 -78 °C에서 적가하고 혼합물을 30 분 동안 동일한 온도에서 교반하고, 혼합물에 THF (7.5 mL) 중 4-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-5-클로로티오펜-2-카브알데하이드

(1.2 g, 4.1 mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가하고, 반응을 15 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl (150mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (50mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 hexan 중 30% EtOAc)로 정제하여 1.4 g의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.97 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.48 - 3.09 (br s, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

[1972] 단계 2: [4-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-5-클로로-2-티에닐(4-클로로피리미딘-

[1973] 5-일)메타논 Int-271.

[1974] DCM (97.2 mL) 중 [4-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-5-클로로-2-티에닐(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올 (1.88 g, 4.64 mmol)의 용액에 MnO₂ (4.03 g, 46.4 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 12 시간 동안 교반했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 고형물을 DCM로 몇 번 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하여 1.59 g (85 %)의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 2H), 0.86 (s, 10H), 0.07 (s, 6H).

[1975] 단계 3: [5-클로로-4-(하이드록시메틸)-2-티에닐(4-클로로피리미딘-5-일)메타논 Int-272

[1976] 100 mL 둥근바닥 플라스크에서, 을 placed [4-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-5-클로로-2-티에닐(4-클로로피리미딘-5-일)메타논 (2.07 g, 5.13 mmol), THF (24.0 mL) 및 물 (4.00 mL, 8.00 mmol) 중 2.0 M의 HCl을 두었다. 반응을 rt에서 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃으로 켄칭하고 수성 층을 EtOAc로 3회 추출했다. 조합된 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 DCM / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (수율 = 1.17g). LCMS (FA): *m/z* = 291.1 (M+1)

[1977] 단계 4: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일][5-클로로-4-(하이드록시메틸)-2-티에닐]메타논 Int-273.

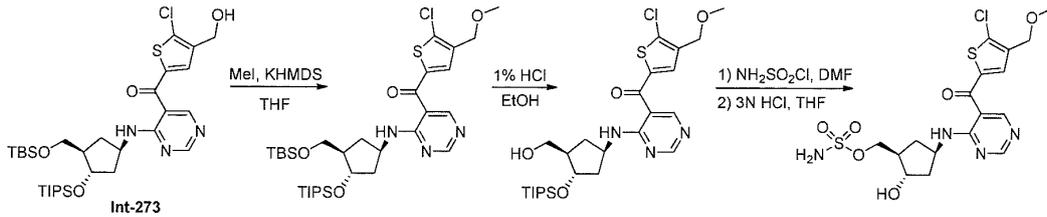
[1978] 마이크로웨이브 반응 용기에서, 1-프로판올 (14.0mL) 중 Int-260 (764 mg, 1.90 mmol) 및 [5-클로로-4-(하이드록시메틸)-2-티에닐(4-클로로피리미딘-5-일)메타논 (500 mg, 1.73 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.00 mL, 5.74 mmol)을 부가했다. 반응 용기를 아르곤으로 퍼지하고 그 다음 밀봉했다. 혼합물을 2시간 동안 70 °C에서 교반하고, 그 다음 진공에서 농축했다. 잔류물에 EtOAc를 부가했다. 유기 층을 포화된 NH₄Cl (x2), 물 (x1), 염수 (x1)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 DCM / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 황색 잔류물로서 얻었다 (수율 = 1.04g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 1.07 (s, 21H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[1979] 단계 5: 5-{{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]카보닐}-2-클로로티오펜-3-카브알데하이드.

[1980] 50mL 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일][5-클로로-4-(하이드록시메틸)-2-티에닐]메타논 (0.57 g, 0.87 mmol) 및 DCM (10 mL)을 충전했다. 혼합물에 데스-마틴 페리오디난 (0.55 g, 1.31 mmol)을 한번에 부가하고 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 냉각하면서 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 그 다음 DCM으로 추출했다. 유기 부를 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 hexan/EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 황색 잔류물로서 얻었다 (수율 = 0.88 g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.04 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 1H), 1.07 (s, 21H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[1981] 실시예 145: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{{[5-클로로-4-(메톡시메틸)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드

톡시사이클로펜틸}메틸 설파메이트. I-218



[1982]

[1983]

단계 1: [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일][5-클로로-4-(메톡시메틸)-2-티에닐]메타논.

[1984]

THF (25.0 mL) 중 Int-273 (369 mg, 0.56 mmol)의 용액에 MeI (0.19 mL, 2.96 mmol)을 부가하고, 그 다음 THF (0.59 mL, 0.59 mmol) 중 1.0 M의 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드를 10 °C에서 적가하고, 반응을 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가를 통해 퀸칭하고, 그 다음 Et₂O (30 ml) 로 희석하고 충분한 물로 모든 고형물을 용해시켰다. 층들을 분리하고, 수성 층을 Et₂O (20 mL x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% - 50% EtOAc)로 정제하여 127 mg (34 %)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.0, 5.7 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.50 - 2.38 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.71 (ddd, *J* = 12.9, 9.1, 6.0 Hz, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.07 (s, 21H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[1985]

단계 2: [5-클로로-4-(메톡시메틸)-2-티에닐][4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]메타논.

[1986]

EtOH (3.5 mL) 중 [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일][5-클로로-4-(메톡시메틸)-2-티에닐]메타논 (127 mg, 0.19 mmol)의 용액에 EtOH 용액 (4.50 mL, 0.54 mmol) 중 1% HCl을 rt에서 부가하고, 혼합물은 냉장고에서 17 시간 동안 침강되었다. 반응을 포화된 NaHCO₃으로 퀸칭하고 물 및 EtOAc로 희석했다. 2개의 층들의 분리 후, 수층을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 20% - 50% EtOAc)로 정제하여 87 mg (83 %)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.80 (h, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.32 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.70 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.49 (dt, *J* = 13.4, 8.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.84 (dt, *J* = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 1.31 (dt, *J* = 13.1, 7.9 Hz, 1H), 1.07 (s, 21H).

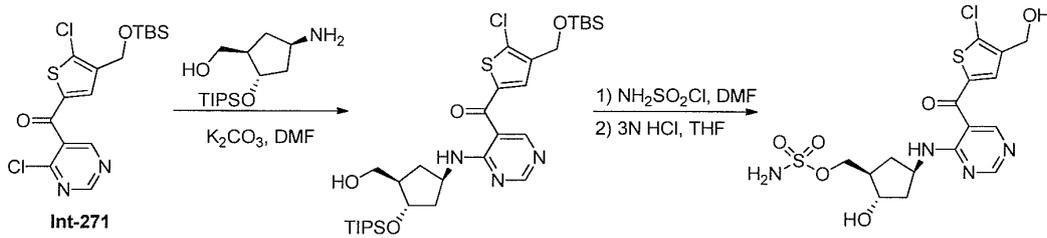
[1987]

단계 3: ((1R,2S,4R)-4-[(5-[[5-클로로-4-(메톡시메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트.

[1988]

DMF (1.87 mL, 24.2 mmol) 중 [5-클로로-4-(메톡시메틸)-2-티에닐][4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]메타논 (87.1 mg, 0.16 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.15 mL, 1.10 mmol), 그 다음 클로로설포나미드 (90.8 mg, 0.79 mmol)을 0 °C에서 부가하고 반응을 30 분 동안 교반했다. 반응에 3.0 M의 HCl (2.00 mL, 6.00 mmol)을 0 °C에서 부가하고, 그 다음 반응을 3 시간 동안 rt로 따뜻하게 했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 퀸칭하고 수득한 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기물 추출물을 10% 수성 LiCl 용액을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 67 mg (90 %)의 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 479.1 (M+H).

[1989] 실시예 146: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-클로로-4-(하이드록시메틸)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설펜메이트. I-211



[1990]

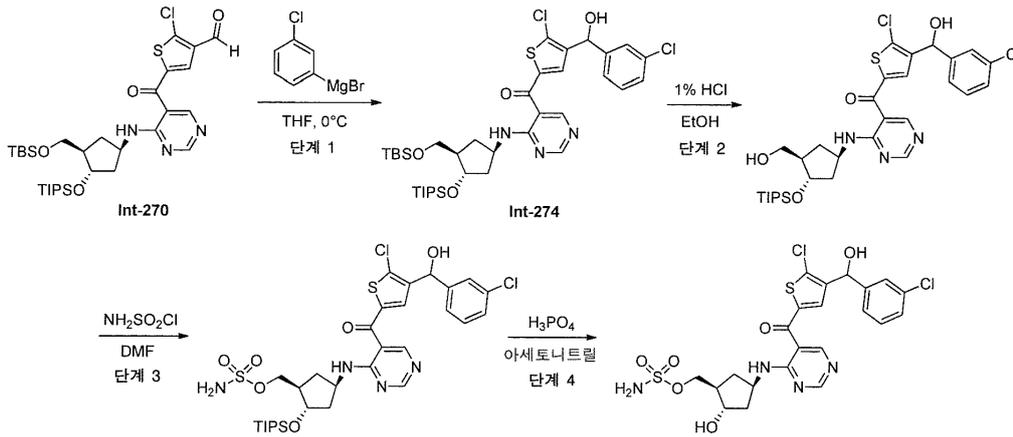
[1991] 단계 1: [4-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-5-클로로-2-티에닐][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-(트리이소프로필실릴)옥시}사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논.

[1992] Int-259 (84.3 mg, 0.29 mmol), Int-271 (105 mg, 0.26 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.14 mL, 0.78 mmol), 및 i-PrOH (2.1 mL)을 마이크로웨이브 반응 바이알에서 질소 하에서 두었고 70 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 rt에서 냉각하고 교반했다. 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고 혼합물을 포화된 NH₄Cl (x2), 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 0% - 100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (수율 = 143 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.81 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 3.70 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.55 - 2.43 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.67 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.07 (s, 21H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

[1993] 단계 2: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-클로로-4-(하이드록시메틸)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설펜메이트.

[1994] DMF (4.0 mL) 중 [4-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-5-클로로-2-티에닐][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-(트리이소프로필실릴)옥시}사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 (143 mg, 0.22 mmol)의 용액에 클로로설포나미드 (41.0 mg, 0.36 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 20 분 동안 교반했다. 소량의 추가의 클로로설포나미드를 부가하고 반응을 20 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 물을 부가했다. 반응을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기물을 물 중 10% LiCl (x2), 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 10% - 70% EtOAc)로 정제하여 황색 오일을 얻었다. 이러한 오일을 THF (1.41 mL, 17.4 mmol) 로 희석하고, 4.0 M의 HCl (0.94 mL, 3.76 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 하룻밤 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산으로 분쇄했다. 침전물을 진공 여과로 수집하고, 헥산으로 세정하고 고진공 하에서 건조하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (수율 = 45 mg). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 - 4.12 (m, 3H), 2.57 - 2.45 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.16 (ddd, *J* = 12.5, 7.2, 4.0 Hz, 1H), 1.91 (dt, *J* = 13.6, 7.4 Hz, 1H), 1.43 (dt, *J* = 13.0, 9.2 Hz, 1H).

[1995] 실시예 147: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-클로로-4-(*S*)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설펜메이트 및 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-클로로-4-(*R*)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설펜메이트 I-9

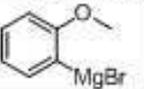
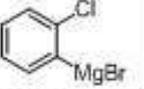
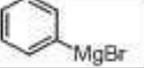


- [1996]
- [1997] 단계 1: [[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]{5-클로로-4-[(*S*)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}메타논 및 [[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]{5-클로로-4-[(*R*)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}메타논 Int-274.
- [1998] THF (5.34 mL) 중 Int-270 (373 mg, 0.57 mmol)의 용액에 THF (2.29 mL, 1.14 mmol) 중 0.5 M의 3-클로로페닐 마그네슘 브로마이드를 0 °C에서 부가하고, 혼합물을 그 다음 0 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응에 THF (1.5 mL) 중 더 많은 0.5 M의 3-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 부가하고 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl의 부가로 퀸칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 220 mg (50 %)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 766.3 (M+H).
- [1999] 단계 2: {5-클로로-4-[(*S*)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일}메타논 및 {5-클로로-4-[(*R*)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일}메타논.
- [2000] EtOH (1 mL) 중 Int-274 (122 mg, 0.16 mmol)의 용액에 EtOH 용액 (4.62 mL, 0.56 mmol) 중 1% HCl을 0 °C에서 부가하고, 반응을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고, 그 다음 냉장고에서 하룻밤 유지했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 퀸칭하고, 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물에 물을 부가하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축하여 100 mg (96 %)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 652.1 (M+H).
- [2001] 단계 3: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[[5-((5-클로로-4-[(*S*)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[[5-((5-클로로-4-[(*R*)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸]메틸 설페이트.
- [2002] DMF (0.8 mL) 중 단계 2로부터의 생성물 (114 mg, 0.18 mmol)의 용액에 클로로설펜아미드 (40.5 mg, 0.35 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 퀸칭하고 혼합물을 EtOAc (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축하여 120 mg (94 %)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 731.2 (M+H).
- [2003] 단계 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[[5-((5-클로로-4-[(*S*)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[[5-((5-클로로-4-[(*R*)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트.
- [2004] CH₃CN (1 mL) 중 단계 3으로부터의 생성물 (125 mg, 0.17 mmol)의 용액에 H₃PO₄ (1 mL)을 0 °C에서 부가하고 반응을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 1M Na₂CO₃의 부가로 퀸칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조

합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 33 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 3H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 574.9 (M+H).

[2005]

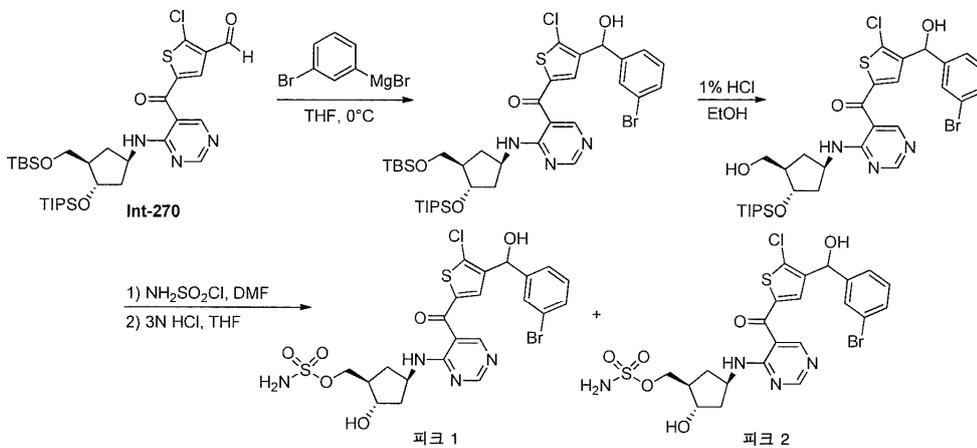
아래의 표에서 열거된 화합물을, 단계 1에서 적절한 그리냐드 시약으로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다.

단계 1 그리냐드시약	화합물번호
	I-85
	I-86
	I-56

[2006]

[2007]

실시예 148: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*S*)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜페이트 또는 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*R*)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜페이트 I-16a 및 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*S*)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜페이트 또는 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*R*)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜페이트. I-16b



[2008]

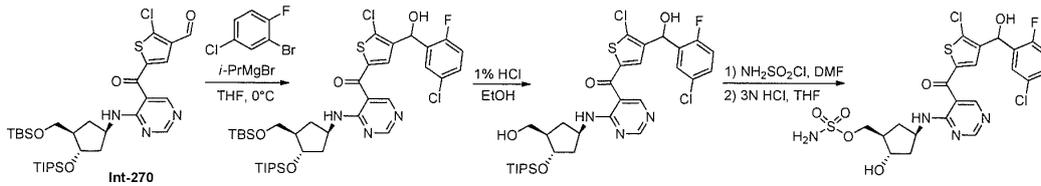
[2009]

단계 1: {4-[(*S*)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메탄올 및 {4-[(*R*)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메탄올.

[2010]

THF (12.0 mL) 중 Int-270 (236 mg, 0.36 mmol)의 용액에 THF (0.87 mL, 0.43 mmol) 중 0.5 M 3-브로모페닐마그네슘 브로마이드를 0 °C에서 부가했다. 반응을 0 °C에서 5 분 동안 교반되도록 하고 그 다음을 3 시간 동안 rt로 따뜻하게 했다. 반응 혼합물을 포화된 NH₄Cl의 부가로 켄칭하고 EtOAc (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO₄ 하에서 건조시키고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 hexan 중 50% EtOAc)로 정제하여 94 mg (32%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* =810.2 (M+H).

- [2011] 단계 2: {4-[(S)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일}메타논 및 {4-[(R)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일}메타논.
- [2012] EtOH (2.00 mL) 중 단계 1로부터의 생성물 (94 mg, 0.12 mmol)의 용액에 EtOH 용액 (12 mL) 중 1% HCl을 rt에서 부가하고 반응을 냉장고에 하룻밤 두었다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 76 mg (94%)의 조 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* =650.2 (M+H).
- [2013] 단계 3: [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트
- [2014] 및
- [2015] [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트.
- [2016] DMF (15.0 mL) 중 단계 2로부터의 생성물의 용액에 트리에틸아민 (0.14 mL, 1.01 mmol), 그 다음 클로로설포아미드 (0.24 g, 2.1 mmol)을 rt에서 부가했다. 반응을 2 시간 동안 교반했다. 혼합물에 4 mL의 물 및 4 mL의 12 M HCl을 부가하고 수득한 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 112 mg (18%)의 제1 용출 화합물 및 152 mg (24%)의 제2 용출 화합물을 얻었고, 이들의 특성규명은 아래에 기재되어 있다.
- [2017] [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는
- [2018] [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트
- [2019] 피크 1: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 1H), 4.28 - 4.09 (m, 3H), 2.59 - 2.44 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* =618.9 (M+H)
- [2020] [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는
- [2021] [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-브로모페닐)(하이드록시)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트
- [2022] 피크 2: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 1H), 4.31 - 4.07 (m, 3H), 2.59 - 2.41 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.52 - 1.34 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* =618.9 (M+H).
- [2023] 실시예 149: [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(S)-(5-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-클로로-4-[(R)-(5-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트. I-48



[2024]

[2025]

단계 1: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일}{5-클로로-4-[(*S*)-(5-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}메탄은 및 [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일}{5-클로로-4-[(*R*)-(5-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}메탄은.

[2026]

THF (5.00 mL) 중 3-브로모-1-클로로-4-플루오로벤젠 (69.0 μ L, 0.57 mmol)의 용액에 0 °C에서 Et₂O (0.31 mL, 0.62 mmol) 중 2 M 이소프로필마그네슘 클로라이드를 적가하고 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 rt로 따뜻하게 하고 하룻밤 교반했다. 이러한 혼합물을 THF (8.0 mL) 중 Int-270 (185 mg, 0.28 mmol)의 용액에 -40 °C에서 적가하고 반응을 30 분 동안 동일한 온도에서 교반되도록 했다. 반응을 포화된 NH₄Cl의 부가로 켄칭하고 EtOAc (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 hexan 중 20% EtOAc)로 정제하여 0.14g (63%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): m/z =782.2 (M+H)

[2027]

단계 2: {5-클로로-4-[(*S*)-(5-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일}메탄은 및 {5-클로로-4-[(*R*)-(5-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일}메탄은.

[2028]

EtOH (2.0 mL) 중 단계 1로부터의 생성물 (0.15 g, 0.20 mmol)의 용액에 EtOH 용액 중 15 mL의 1% HCl을 부가하고 반응을 4 °C 하룻밤 정지했다. 반응 혼합물의 부가로 켄칭하고 포화된 NaHCO₃ 및 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 0.12g (91%)의 조 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): m/z =668.6 (M+H)

[2029]

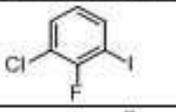
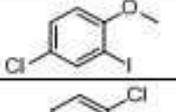
단계 3: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-((5-클로로-4-[(*S*)-(5-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-((5-클로로-4-[(*R*)-(5-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트.

[2030]

DMF (0.85 mL) 중 단계 2로부터의 생성물 (120 mg, 0.18 mmol)의 용액에 클로로설포나미드 (25.7 mg, 0.22 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 혼합물에 6 M HCl (1.5 mL)을 부가하고 반응을 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 EtOAc (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 23 mg (21%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.10 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 3H), 2.60 - 2.44 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 1.52 - 1.33 (m, 1H). LCMS (FA): m/z =591.1 (M+H).

[2031]

아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다.

단계 1 할로겐화된시약	화합물번호
	I-40
	I-63
	I-149

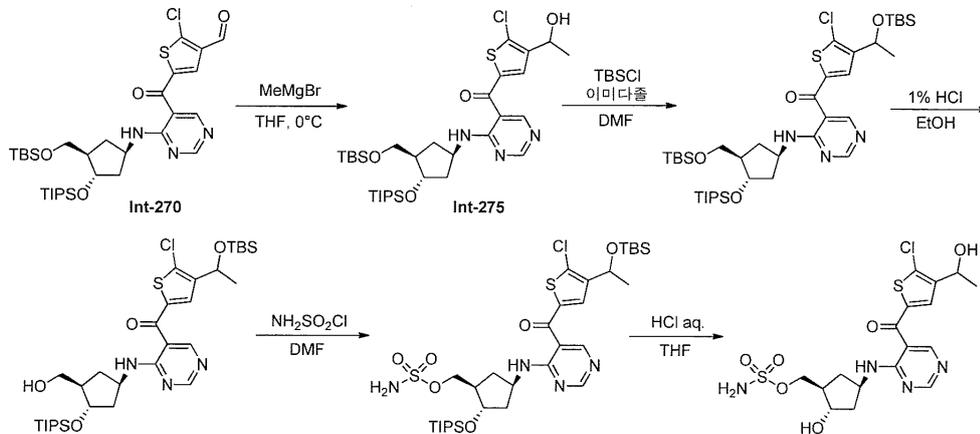
[2032]

[2033]

실시예

150:

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-[(1S)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-[(1R)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-226



[2034]

[2035]

단계 1: [4-{{(1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸}-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]{5-클로로-4-[(S)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}메탄 및 [4-{{(1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸}-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]{5-클로로-4-[(R)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}메탄은 Int-275.

[2036]

Int-270 (881 mg, 1.35 mmol)을 THF (15.0 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 0 °C로 냉각하고 3.0M의 메틸마그네슘 브로마이드를 적가했다. 혼합물을 그 다음 0 °C에서 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl의 부가로 퀸칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, MgSO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO (용출물로서 헥산 중 50% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 포움으로서 얻었다 (수율 = 525 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.12 - 5.03 (m, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.01 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 1.07 (s, 21H), 0.89 (d, *J* = 0.6 Hz, 9H), 0.04 (s, 6H).

[2037]

단계 2: {4-[(S)-1-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)에틸]-5-클로로-2-티에닐}[4-{{(1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸}-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]메탄 및 {4-[(R)-1-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)에틸]-5-클로로-2-티에닐}[4-{{(1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸}-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]메탄.

[2038]

DMF (5.0 mL) 중 단계 1로부터의 생성물 (525 mg, 0.79 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (160 mg, 2.36 mmol), N,N-디메틸아미노피리딘 (9.59 mg, 78.5 μmol) 및 TBSCl (148 mg, 0.98 mmol)을 부가하고 반응을 하룻밤 rt에서 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl으로 퀸칭하고 물 및 EtOAc로 희석했다. 층들을 분리하고 수성 층을 EtOAc로

추출했다. 조합된 유기물을 10% 수성 LiCl(x3), 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 10% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (수율 = 556 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.98 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 2H), 2.50 - 2.38 (m, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.34 - 1.20 (m, 1H), 1.07 (s, 21H), 0.88 (d, J = 2.5 Hz, 18H), 0.10 - -0.03 (m, 12H).

[2039] 단계 3: {4-[(S)-1-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]에틸]-5-클로로-2-티에닐}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메타논 및 {4-[(R)-1-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]에틸]-5-클로로-2-티에닐}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메타논.

[2040] EtOH (15.0 mL) 중 단계 2로부터의 생성물 (556 mg, 0.71 mmol)의 용액에 EtOH (20.0 mL, 2.42 mmol) 중 1% HCl을 rt에서 부가하고, 혼합물을 4 °C에서 24 시간 동안 정치되도록 했다. 반응을 포화된 NaHCO₃으로 켄칭하고 물 및 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 20% - 50% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 포움으로서 얻었다 (수율 = 244 mg). LCMS (FA): m/z = 668.3 (M+1)

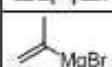
[2041] 단계 4: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[[5-((4-[(1*S*)-1-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]에틸]-5-클로로-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)메틸 설펜메이트 및 {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[[5-((4-[(1*R*)-1-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]에틸]-5-클로로-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)메틸 설펜메이트.

[2042] DMF (5.0 mL) 중 단계 3으로부터의 생성물 (244 mg, 0.37 mmol)의 용액을 0 °C에서 아르곤의 분위기 하에서 냉각했다. 클로로설펜아미드 (63.2 mg, 0.55 mmol)을 부가하고 반응을 20 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 물로 세정했다. 반응을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기물을 물 중 10% LiCl, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% - 30% EtOAc)로 정제하여 210 mg (77 %)의 표제 화합물을 밝은 황색 포움으로서 얻었다. LCMS (FA): m/z = 747.3 (M+1).

[2043] 단계 5: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[[5-((5-클로로-4-[(1*S*)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 및 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[[5-((5-클로로-4-[(1*R*)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트.

[2044] THF (5.00 mL, 61.6 mmol) 중 단계 5로부터의 생성물의 용액에 4.0 M의 HCl (4.00 mL, 16.0 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 하룻밤 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산으로 분쇄했다. 침전물을 진공 여과로 수집하고, 헥산으로 세정하고 고진공 하에서 건조하여 134 mg (99 %)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.99 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.32 - 2.11 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 4H). LCMS (FA): m/z = 477.1 (M+1).

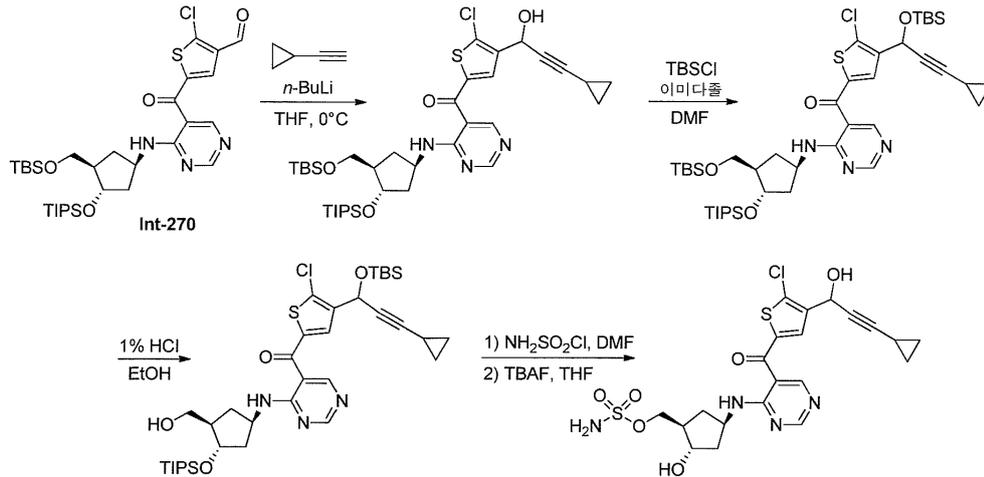
[2045] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 단계 1에서 사용된 열거된 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다:

단계 1 그리나드시약	화합물번호
	I-141

[2046]

[2047] 실시예 151: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[[5-((5-클로로-4-[(1*S*)-3-사이클로프로필-1-하이드록시프로프-2-인-1-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 및 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[[5-((5-클로로-4-[(1*R*)-3-사이클로프로필-1-하이드록시프로프-2-인-1-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드

특시사이클로펜틸]메틸 설파메이트. I-150



[2048]

[2049]

단계 1: [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸]아미노피리미딘-5-일}{5-클로로-4-((1S)-3-사이클로프로필-1-하이드록시프로프-2-인-1-일)-2-티에닐}메타논 및 [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸]아미노피리미딘-5-일}{5-클로로-4-((1R)-3-사이클로프로필-1-하이드록시프로프-2-인-1-일)-2-티에닐}메타논.

[2050]

THF (5.00 mL) 중 사이클로프로필 아세틸렌 (0.20 mL, 2.41 mmol)의 용액을 아르곤의 분위기 하에서 -78 °C로 냉각했다. 용액에 헥산 중 2.5 M의 n-BuLi (1.00 mL, 2.50 mmol)을 적가하고 용액을 30 분 동안 교반했다. 이러한 혼합물을 THF (9.0 mL) 중 Int-270 (511 mg, 0.78 mmol)의 용액에 -78 °C에서 아르곤의 분위기 하에서 적가하고 반응을 5 분 동안 교반했다. 반응을 10mL의 포화된 NH₄Cl으로 켄칭하고 rt로 따뜻하게 했다. 반응을 Et₂O (x2)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 20% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 포움으로서 얻었다 (수율 = 373 mg). LCMS (FA): m/z = 718.4 (M+1).

[2051]

단계 2: {4-((1S)-1-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)-3-사이클로프로필프로프-2-인-1-일)-5-클로로-2-티에닐}[4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸]아미노피리미딘-5-일}메타논 및 {4-((1R)-1-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)-3-사이클로프로필프로프-2-인-1-일)-5-클로로-2-티에닐}[4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸]아미노피리미딘-5-일}메타논.

[2052]

DMF (3.34 mL) 중 단계 1의 생성물 (377 mg, 0.53 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (107 mg, 1.57 mmol), N,N-디메틸아미노피리딘 (6.41 mg, 52.5 umol) 및 TBSCl (98.8 mg, 0.66 mmol)을 부가했다. 반응을 하룻밤 rt에서 교반하고, 그 다음 포화된 NH₄Cl으로 켄칭하고 물 및 EtOAc로 희석했다. 층들을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기물을 10% 수성 LiCl(x3), 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (수율 = 311mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 2H), 1.07 (s, 21H), 0.89 (d, J = 2.7 Hz, 18H), 0.81 - 0.65 (m, 4H), 0.14 (d, J = 16.8 Hz, 6H), 0.04 (s, 6H).

[2053]

단계 3: {4-((1S)-1-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)-3-사이클로프로필프로프-2-인-1-일)-5-클로로-2-티에닐}[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸]아미노피리미딘-5-일}메타논 및 {4-((1R)-1-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)-3-사이클로프로필프로프-2-인-1-일)-5-클로로-2-티에닐}[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸]아미노피리미딘-5-일}메타논.

[2054]

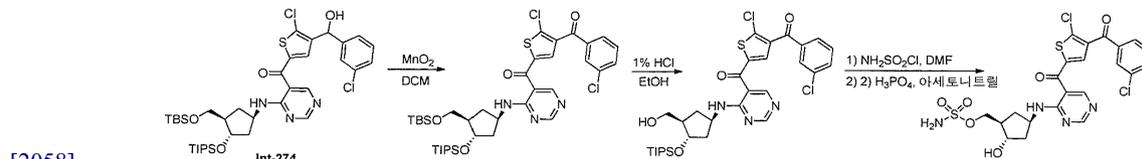
EtOH (8.0 mL) 중 단계 2로부터의 생성물 (311 mg, 0.37 mmol)의 용액에 EtOH (10.5 mL, 1.27 mmol) 중 1% HCl을 rt에서 부가하고, 혼합물을 4 °C에서 24 시간 동안 정치되도록 했다. 반응을 포화된 NaHCO₃으로 켄칭하고 물

및 EtOAc로 회석했다. 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 25% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 포움으로서 얻었다 (수율 = 179 mg). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 1H), 1.40 - 1.26 (m, 2H), 1.11 (s, 21H), 0.91 (s, 9H), 0.84 - 0.75 (m, 2H), 0.68 - 0.56 (m, 2H), 0.16 (d, J = 18.5 Hz, 6H).

[2055] 단계 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({5-클로로-4-[(1*S*)-3-사이클로프로필-1-하이드록시프로프-2-인-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({5-클로로-4-[(1*R*)-3-사이클로프로필-1-하이드록시프로프-2-인-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트.

[2056] DMF (3.0 mL) 중 단계 3의 생성물 (179 mg, 0.25 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각하고, 이것에 트리에틸아민 (0.25 mL, 1.79 mmol), 그 다음 클로로설포나미드 (0.16 g, 1.39 mmol)을 추가했다. 반응을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 혼합물을 rt로 따뜻하게 했다. 3시간 후, 반응을 포화된 NaHCO₃으로 킨칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기물 추출물을 10% 수성 LiCl 용액(x3), 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 생성물을 황백색 고형물로서 얻었다. 잔류물을 THF (2.0 mL)로 회석하고 그 다음 THF (0.75 mL) 중 TBAF 수화물 (93.7 mg, 0.34 mmol)의 용액을 rt에서 추가하고, 혼합물을 4 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (50mL)의 부가로 킨칭하고 EtOAc (50mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 오렌지 비정질 고형물로서 얻었다 (수율 = 57 mg). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 3H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.33 - 2.10 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.34 - 1.26 (m, 1H), 0.82 - 0.76 (m, 2H), 0.67 - 0.60 (m, 2H). LCMS: (FA) M+1 527.1

[2057] 실시예 152: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[[5-{{5-클로로-4-(3-클로로벤조일)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-207



[2058] 단계 1: 4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][5-클로로-4-(3-클로로벤조일)-2-티에닐]메타논.

[2060] DCM (5 mL) 중 Int-274 (251 mg, 0.33 mmol)의 용액에 MnO₂ (280 mg, 3.3 mmol)을 rt에서 추가하고 혼합물을 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, DCM 그 다음 EtOAc로 세정하여 235mg (94%)의 표제 화합물을 제공했다. LCMS (FA): m/z = 762.7 (M+1).

[2061] 단계 2: [5-클로로-4-(3-클로로벤조일)-2-티에닐][4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메타논.

[2062] EtOH (2 mL) 중 [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][5-클로로-4-(3-클로로벤조일)-2-티에닐]메타논 (230 mg, 0.30 mmol)의 용액에 EtOH (8.74 mL, 1.05 mmol) 중 1% HCl을 0 °C에서 추가하고, 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고 그 다음 냉장고에서 하룻밤 유지했다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ (5 mL)의 부가로 킨칭하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 물로 회석하고 EtOAc (5 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 상에서 건조시키고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 45% EtOAc)로 정제하여 160 mg (82%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.79 (s, 1H),

8.66 (s, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.07 (s, 21H).

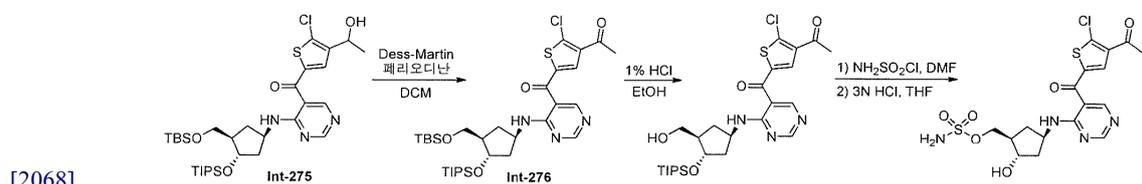
[2063] 단계 3: **{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-클로로-4-(3-클로로벤조일)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}메틸 설파메이트.**

[2064] DMF (3 mL) 중 5-클로로-4-(3-클로로벤조일)-2-티에닐[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 (150 mg, 0.23 mmol)의 용액에 클로로설파아미드 (53.4 mg, 0.46 mmol)을 0 °C에서 부가하고 반응을 10 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ (7 mL)의 부가로 켄칭하고, EtOAc (5 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 이러한 잔류물을 다음 단계에서 정제없이 사용했다. LCMS (FA): $m/z = 727.1$ (M+1).

[2065] 단계 4: **{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-클로로-4-(3-클로로벤조일)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트.**

[2066] 50 mL 등근바닥 플라스크에 **{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-클로로-4-(3-클로로벤조일)-2-티에닐]카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}메틸 설파메이트** (170 mg, 0.23 mmol) 및 CH₃CN (1 mL)을 충전했다. 인산 (1 mL)을 0 °C에서 부가하고 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 1M Na₂CO₃ (5 mL)의 부가로 켄칭하고, EtOAc (5 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조성물을 분취 HPLC로 정제하여 (51 mg, 38%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.82 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 3H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H)

[2067] 실시예 153: **[(1R,2S,4R)-4-((5-[(4-아세틸-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 I-242**



[2069] 단계 1: **1-(5-{[4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸]아미노}피리미딘-5-일]카보닐)-2-클로로-3-티에닐)에타논 Int-276.**

[2070] 100mL 등근바닥 플라스크에 질소 하에서 Int-275 (0.11 g, 0.16 mmol) 및 DCM (2.0 mL)을 충전했다. 용액에 데스-마틴 페리오디난 (0.11 g, 0.25 mmol)을 한번에 부가하고 반응을 5 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃에 부었고 DCM (x3)로 추출했다. 조합된 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 ISCO 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 15% EtOAc)를 수행하여 표제 화합물을 황색 비정질 고형물로서 얻었다 (수율 = 101 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.82 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.33 - 1.20 (m, 1H), 1.07 (s, 21H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[2071] 단계 2: **1-(2-클로로-5-{[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸]아미노}피리미딘-5-일]카보닐)-3-티에닐)에타논.**

[2072] 에탄올 (3.0 mL) 중 1-(5-{[4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸]아미노}피리미딘-5-일]카보닐)-2-클로로-3-티에닐)에타논 (101 mg, 0.15 mmol)의 용액에 EtOH (3.59 mL, 0.43 mmol) 중 1% HCl을 rt에서 부가하고, 혼합물을 4 °C에서 하룻밤 정치했다. 반응을 포화된 NaHCO₃으로 켄칭하고 물 및 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고,

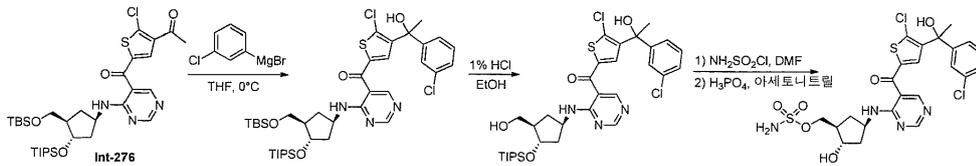
여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 40% - 70% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 농황색 잔류물로서 얻었다 (수율 = 70 mg). LCMS (FA): m/z = 552.2 (M+1)

[2073] 단계 3: [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-아세틸-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트.

[2074] 0 °C에서 아르곤의 분위기 하에서 냉각된 DMF (3.0 mL) 중 1-(2-클로로-5-([4-({(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일)카보닐)-3-티에닐)에타논 (70 mg, 0.13 mmol)의 용액에 클로로설포아미드 (21.9 mg, 0.19 mmol)을 부가했다. 반응을 20 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 물을 부가했다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기물을 물 중 10% LiCl (x3), 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 50% EtOAc)로 정제하여 설페이트 생성물을 황색 포옴으로서 얻었다. 화합물을 THF (2.0 mL)로 희석하고, 물 중 4.0 M의 HCl (1.50 mL, 6.00 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 하룻밤 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 포옴으로서 얻었다 (수율 = 54mg). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.32 - 2.11 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H); LCMS: (FA) M+1 475.1

[2075] 실시예 154: [(1R,2S,4R)-4-({5-({5-클로로-4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐)카보닐}피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1R,2S,4R)-4-({5-({5-클로로-4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐)카보닐}피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트. I-102

[2076]



[2077] 단계 1: [4-({(1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]{5-클로로-4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}메타논 및 [4-({(1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]{5-클로로-4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}메타논.

[2078] 콘텐서가 구비된 둥근바닥 플라스크에 Int-276 (150 mg, 0.22 mmol)을 충전하고 아르곤으로 퍼지했다. 반응 용기에 THF (2.10 mL)을 부가하고 용액을 0 °C로 냉각했다. 용액에 THF (2.93 mL, 1.46 mmol) 중 0.5 M의 3-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 10 분에 걸쳐 적가하고 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NH₄Cl의 부가로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 113 mg (64%)의 표제 생성물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.77 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 3H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.06 (s, 21H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

[2079] 단계 2: {5-클로로-4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}[4-({(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]메타논 및 {5-클로로-4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}[4-({(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]메타논.

[2080] EtOH (0.9 mL) 중 단계 1로부터의 생성물 혼합물 (113 mg, 0.15 mmol)의 용액에 EtOH (4.20 mL, 0.51 mmol) 중 1% HCl을 0 °C에서 부가하고 반응을 1 시간 동안 0 °C에서 교반되도록 하고 그 다음 냉장고에서 하룻밤 유지했다

다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ (6 mL) 용액의 부가로 켄칭하고, 진공에서 농축하고, 물을 부가하고 EtOAc (5 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류 물을 다음 단계에서 정제없이 사용했다. LCMS (FA): *m/z* = 664.2 (M+1).

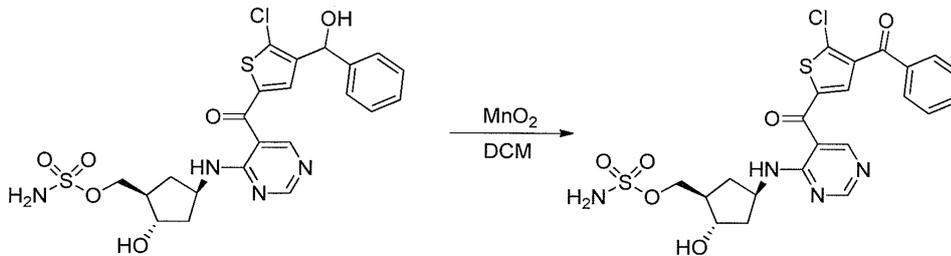
[2081] 단계 3: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-([5-({5-클로로-4-[(1*S*)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}메틸 설펜메이트 및 {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-([5-({5-클로로-4-[(1*R*)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}메틸 설펜메이트.

[2082] DMF (1 mL) 중 단계 2로부터의 생성물 혼합물 (91 mg, 0.14 mmol)의 용액에 0 °C에서 클로로설피온아미드 (31.6 mg, 0.27 mmol)을 부가하고 반응을 10 분 동안 교반되도록 했다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ (5 mL)의 부가로 켄칭하고, EtOAc (5 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 다음 단계에서 정제없이 사용했다. LCMS (FA): *m/z* = 743.4 (M+1).

[2083] 단계 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-([5-({5-클로로-4-[(1*S*)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 및 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-([5-({5-클로로-4-[(1*R*)-1-(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트.

[2084] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 단계 3으로부터의 생성물 혼합물 (100 mg, 0.1 mmol) 및 CH₃CN (1 mL)을 충전했다. 용액에 인산 (1 mL)을 0 °C에서 부가하고 반응을 1 시간 동안 교반되도록 했다. 반응 혼합물을 1M Na₂CO₃ (5 mL)의 부가로 켄칭하고, EtOAc (5 mL x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 (7 mg, 9%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 3H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.30 - 4.06 (m, 3H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H).

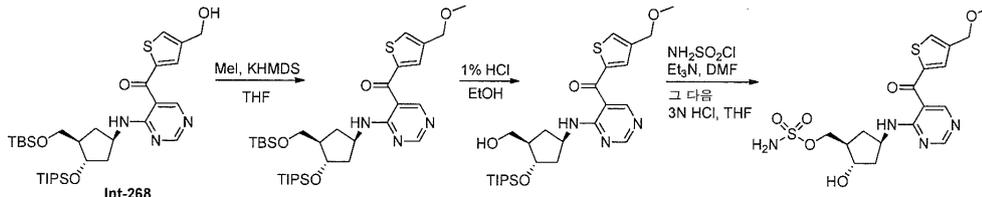
[2085] 실시예 155: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-([5-([4-벤조일-5-클로로-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 I-215



[2086] 단계 1: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-([5-([4-벤조일-5-클로로-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트.

[2088] THF (1.0 mL) 중 I-56 (12.0 mg, 22.3 umol)의 용액에 MnO₂ (19.4 mg, 0.22 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 TLC로 모니터링했다. 반응을 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 2 mg). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.33 - 2.10 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 1H). LCMS: (FA) M+1 537.4

[2089] 실시예 156: {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시-4-([5-([4-(메톡시메틸)-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설펜메이트 I-217



[2090]

[2091] 단계 1: [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(메톡시메틸)-2-티에닐]메타논.

[2092] THF (33 mL) 중 Int-268 (0.50 g, 0.81 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각했다. 용액에 MeI (0.25 mL, 4.03 mmol)을 부가하고, 그 다음 THF (0.81 mL, 0.81 mmol) 중 1.0 M의 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드를 적가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반되도록 했다. 반응을 물의 부가를 통해 켄칭하고 혼합물을 에테르 (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 생성물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 0.23 g). LCMS (FA): *m/z* = 635.1 (M+H)

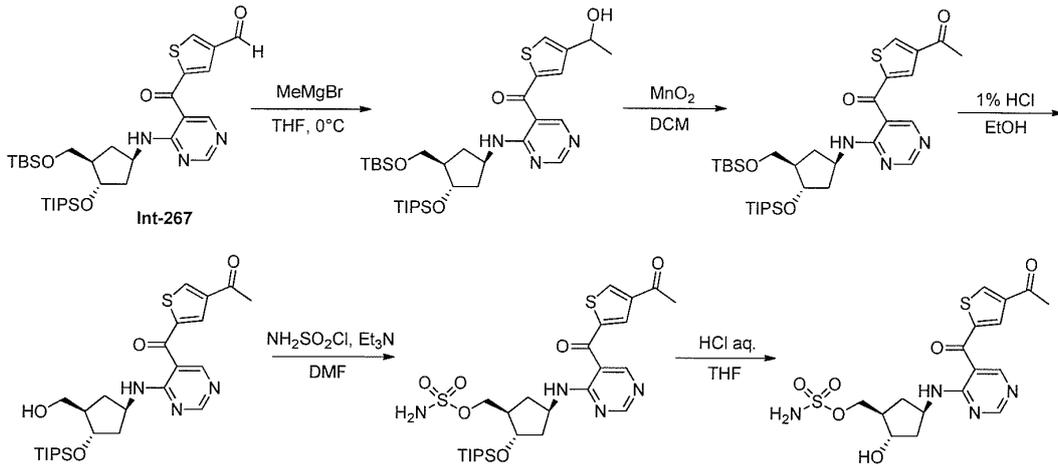
[2093] 단계 2: [4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(메톡시메틸)-2-티에닐]메타논.

[2094] EtOH (8.7 mL) 중 [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(메톡시메틸)-2-티에닐]메타논 (0.22 g, 0.35 mmol)의 용액에 EtOH (8.8 mL, 1.0 mmol) 중 1% HCl을 rt에서 부가했다. 용액을 밀봉하고 냉장고에서 19 시간 동안 두었다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭했다. 잔류물에 물을 부가하고 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 DCM / MeOH 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 0.16 g). LCMS (FA): *m/z* = 520.3 (M+H)

[2095] 단계 3: ((1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-((5-((4-(메톡시메틸)-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸 설페이트.

[2096] DMF (4.2 mL) 중 [4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(메톡시메틸)-2-티에닐]메타논 (0.16 g, 0.31 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.13 mL, 0.92 mmol) 및 클로로설포나미드 (88.9 mg, 0.77 mmol)을 부가하고 반응을 45 분 동안 rt에서 교반했다. 반응 혼합물에 EtOH (1 mL) 및 THF (1 mL)을 부가하고, 그 다음 물 중 3.0 M의 HCl (2.57 mL, 7.70 mmol)을 부가했다. 혼합물을 rt에서 18 시간 동안 교반했다. 반응을 pH 10까지 3N NaOH의 부가를 통해 켄칭하고 혼합물을 물과 EtOAc 사이에서 분할했다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 w/EtOAc (2X)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 DCM / MeOH 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 87 mg). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.53 (dt, *J* = 13.8, 7.7 Hz, 1H), 2.29 (tq, *J* = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 12.5, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.45 (dt, *J* = 13.0, 9.1 Hz, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 443.5 (M+H)

[2097] 실시예 157: [(1R,2S,4R)-4-((5-((4-아세틸-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-229



[2098]

[2099]

단계 1: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]{4-[(1*S* 및 1*R*)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}메타논 및 [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]{4-[(*R*)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}메타논.

[2100]

THF (8.0 mL) 중 Int-267 (167 mg, 0.27 mmol)의 용액을 -40 °C로 냉각하고, Et₂O (0.18 mL, 0.54 mmol) 중 3.0 M의 메틸마그네슘 브로마이드를 주사기로 적가했다. 반응을 10 분 동안 -40 °C에서 교반했다. 반응을 포화된 NH₄Cl의 부가로 퀴칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물 그 다음 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 60% EtOAc)로 정제하여 91 mg (53%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* =634.4 (M+H).

[2101]

단계 2: 1-(5-([4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]카보닐)-3-티에닐)에타논.

[2102]

DCM (20.0 mL) 중 [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]{4-[(1*S* 및 1*R*)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}메타논 (91 mg, 0.14 mmol)의 용액에 MnO₂ (187 mg, 2.15 mmol)을 부가하고 반응을 rt에서 하룻밤 교반했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축하여 87 mg (96%)의 조 생성물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* =632.4 (M+H).

[2103]

단계 3: 1-(5-([4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]카보닐)-3-티에닐)에타논.

[2104]

EtOH (2.0 mL) 중 1-(5-([4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]카보닐)-3-티에닐)에타논 (87 mg, 0.14 mmol)의 용액에 EtOH 용액 (10 mL) 중 1% HCl을 부가하고 반응을 냉장고에 하룻밤 두었다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 퀴칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 68 mg (95%)의 조 생성물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* =519.2 (M+H).

[2105]

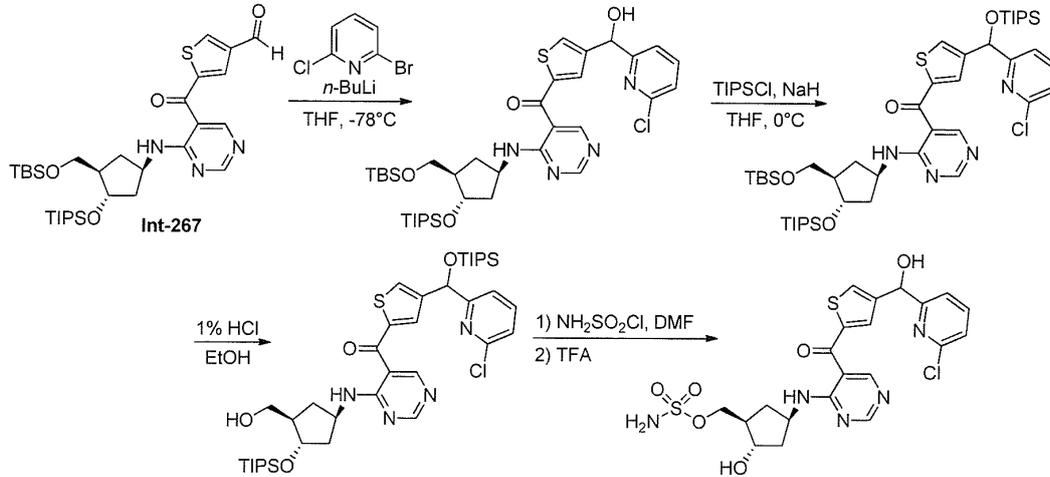
단계 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-((5-((4-아세틸-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트.

[2106]

DMF (0.19 mL) 중 1-(5-([4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]카보닐)-3-티에닐)에타논 (22 mg, 0.04 mmol)의 용액에 클로로설펜아미드 (5.79 mg, 0.05 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 1 시간 동안 교반했다. 혼합물에 6 M HCl (3 mL)을 부가하고 반응 rt에서 하룻밤 교반했다. 수득한 혼합물을 포화된 NaHCO₃의 부가로 퀴칭하고 EtOAc (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 18 mg (87%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H). LCMS

(FA): m/z =441.0 (M+H).

[2107] 실시예 158: [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(S)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(R)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 I-29



[2108]

[2109] 단계 1: [4-{{(1R,3R,4S)-3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸}-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]{4-[(S)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}메탄올 및 [4-{{(1R,3R,4S)-3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸}-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]{4-[(R)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}메탄올.

[2110]

THF (40.0 mL) 중 2-브로모-6-클로로피리딘 (339 mg, 1.76 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각했다. 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (0.81 mL, 2.03 mmol)을 주사기로 이 용액에 -78 °C에서 적가하고 3분 동안 교반했다. 용액을 액체 질소 및 헥산 배스에서 -100 °C로 냉각했다. 혼합물에 THF (3 mL) 중 Int-267 (838 mg, 1.36 mmol)의 용액을 부가하고, 반응을 -78 °C로 따뜻하게 하고 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 40 ml 물에 부었고 혼합물을 DCM (50 ml x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 308 mg (31%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.75 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 2H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 10.1, 5.8 Hz, 1H), 2.42 (dt, J = 14.2, 7.9 Hz, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 1.69 (tdd, J = 12.9, 5.9, 2.0 Hz, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 1H), 1.06 (s, 21H), 0.87 (d, J = 0.8 Hz, 9H), 0.02 및 0.02 (각 s, 각 3H).

[2111]

단계 2: [4-{{(1R,3R,4S)-3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸}-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]{4-[(S)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}메탄올 및 [4-{{(1R,3R,4S)-3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸}-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]{4-[(R)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸]-2-티에닐}메탄올.

[2112]

THF (20.0 mL, 246 mmol) 중 단계 1로부터의 생성물 혼합물 (302 mg, 0.41 mmol)의 용액에 광유 (39.6 mg, 1.65 mmol) 중 60% 수소화나트륨을 부가했다. 반응을 60 °C에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물에 TIPSCl (239 mg, 1.24 mmol)을 부가하고 혼합물을 60 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 용액을 30ml 포화된 NH₄Cl 용액에 부었고 그 다음 EtOAc (30 mL x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 25% EtOAc)로 정제하여 301 mg (82%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.76 (h, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.41 (s, 1H), 1.03 (m, 42H), 0.85 (d, J = 4.3 Hz, 9H), 0.00 (s, 6H).

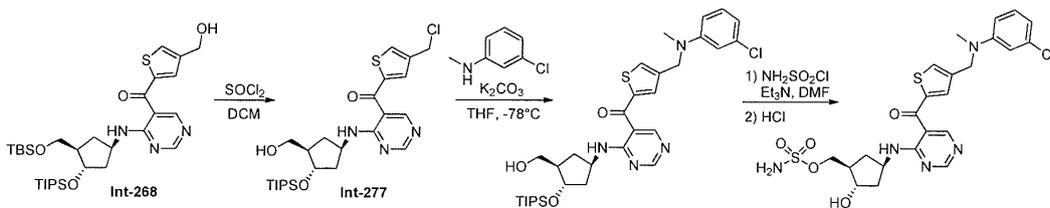
[2113] 단계 3: (4-((S)-(6-클로로피리딘-2-일)[(트리이소프로필실릴)옥시]메틸)-2-티에닐)[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 및 (4-((R)-(6-클로로피리딘-2-일)[(트리이소프로필실릴)옥시]메틸)-2-티에닐)[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논.

[2114] EtOH 용액 중 20 mL의 1% HCl 중 단계 2로부터의 생성물 혼합물 (302 mg, 0.34 mmol)의 용액을 1 시간 동안 rt에서 교반했다. 혼합물을 40 ml 포화된 NaHCO₃ 용액에 부었고, 그 다음 DCM (30 ml x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 162 mg (62%)의 표제 화합물을 얻었다.

[2115] 단계 4: [(1R,2S,4R)-4-([5-((4-((S)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸)-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설피라메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-([5-((4-((R)-(6-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸)-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설피라메이트.

[2116] DMF (6.0 mL) 중 단계 3으로부터의 생성물 혼합물 (220 mg, 0.28 mmol)의 용액에 클로로설포나미드 (98.4 mg, 0.85 mmol)을, rt에서 교반하면서 30 분 동안 부가했다. 반응 혼합물을 25 ml 물 및 25 ml 포화된 NaHCO₃의 용액에 부었다. 수득한 혼합물을 EtOAc (40 ml x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축했다. 잔류물을 TFA (16.0 mL, 208 mmol) 및 물 (4.0 mL, 222 mmol)의 용액에서 용해시키고 혼합물을 80 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 15 ml MeOH에 용해시켰다. 1ml N,N-디이소프로필에틸아민을 부가하여 용액을 중화시켰다. 수득한 혼합물을 40 ml 물에 부었고, 그 다음 EtOAc (40 mL x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 EtOAc 중 0% - 25% MeOH)로 정제하여 79.5 mg (52%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.43 (m, 1H).

[2117] 실시예 159: [(1R,2S,4R)-4-([5-((4-((3-클로로페닐)(메틸)아미노)메틸)-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설피라메이트 I-138



[2118] 단계 1: [4-(클로로메틸)-2-티에닐][4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 Int-277.

[2120] DCM (136 mL) 중 Int-268 (3.00 g, 4.84 mmol)의 용액에 0 °C에서 티오닐 클로라이드 (0.35 mL, 4.84 mmol)을 부가하고 반응을 0 °C에서 1 시간 동안 교반되도록 하고, 그 다음 냉장고에 하룻밤 두었다. 혼합물을 진공에서 농축한 후, 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 1.60 g (63%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): m/z =526.1 (M+H).

[2121] 단계 2: (4-((3-클로로페닐)(메틸)아미노)메틸)-2-티에닐][4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논.

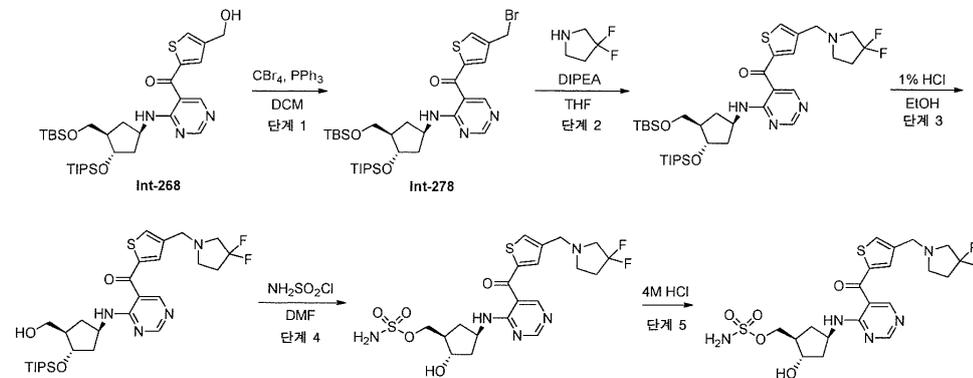
[2122] 마이크로웨이브 반응 튜브에 [4-(클로로메틸)-2-티에닐][4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 (0.18 g, 0.34 mmol), N-메틸-m-클로로아닐린 (194 mg, 1.37 mmol), K₂CO₃ (474 mg, 3.43 mmol), 및 DMF (6.00 mL)을 충전했다. 수득한 혼합물을 100 °C에서 5 시간 동안 교반했다. rt로 냉각한 후, 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 EtOAc로 희석했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 50%

EtOAc)로 정제하여 0.10 g (46%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): m/z =629.6 (M+H).

[2123] 단계 3: [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-[(3-클로로페닐)(메틸)아미노]메틸}-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트.

[2124] DMF (1.9 mL) 중 (4-[(3-클로로페닐)(메틸)아미노]메틸)-2-티에닐[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 (0.10 g, 0.16 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (26.6 μ L, 0.19 mmol), 그 다음 클로로설폰아미드 (36.7 mg, 0.32 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 혼합물에 6 M HCl (2 mL)을 부가하고 수득한 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응을 물의 부가로 퀀칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 60 mg (68%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.29 - 4.11 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 1H). LCMS (FA): m/z =552.1 (M+H).

[2125] 실시예 160: [(1R,2S,4R)-4-{{5-[(4-[(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 I-228



[2126] 단계 1: [4-(브로모메틸)-2-티에닐][4-((1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 Int-278.

[2127] Int-268 (5.14 g, 8.29 mmol) 및 CBr₄ (3.02 g, 9.12 mmol)을 DCM (50.0 mL)에 용해시키고, 그 다음 PPh₃ (2.61 g, 9.95 mmol)을 이 용액에 0 °C에서 부가했다. 반응을 1 시간 동안 rt에서 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 0% - 50% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 4.92 g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.89 - 4.74 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.30 (dt, J = 6.3, 3.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.1, 5.8 Hz, 1H), 2.44 (dt, J = 13.5, 8.1 Hz, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.71 (ddd, J = 12.9, 9.1, 5.9 Hz, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 1.06 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

[2129] 단계 2: [4-((1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-[(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메틸]-2-티에닐]메타논.

[2130] THF (10.0 mL) 중 [4-(브로모메틸)-2-티에닐][4-((1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 (170 mg, 0.25 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.00 mL, 5.74 mmol) 및 3,3-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드 (357 mg, 2.49 mmol)을 부가했다. 반응을 50 °C에서 40 시간 동안 교반했다. 물질을 rt로 냉각하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 30% - 100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 얻었다 (수율 = 72 mg). LCMS (FA): m/z = 710 (M+1)

[2131] 단계 3: {4-[(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메틸]-2-티에닐}[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논.

[2132] 에탄올 (2.0 mL) 중 [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]{4-[(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메틸]-2-티에닐}메타논 (71.6 mg, 0.10 mmol)의 용액에 EtOH (2.50 mL, 0.30 mmol) 중 1% HCl을 rt에서 부가하고, 혼합물을 4 °C에서 24 시간 동안 정치되도록 했다. 반응을 포화된 NaHCO₃으로 켄칭하고 물 및 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 50% - 100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다 (수율 = 41 mg). LCMS (FA): *m/z* = 596.3 (M+1)

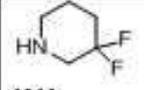
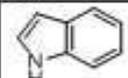
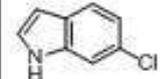
[2133] 단계 4: {(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메틸]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)메틸}설파메이트.

[2134] {4-[(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메틸]-2-티에닐}[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 (41 mg, 69.0 μmol), DMF (2.0 mL) 및 클로로설파나미드 (11.9 mg, 0.10 mmol)을 50mL 둥근바닥 플라스크에서 조합하고 rt에서 20 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃으로 켄칭했다. 반응을 분별 깔때기로 이동시키고 EtOAc 및 LiCl의 10% 수용액으로 희석했다. 층들을 분리하고 유기 층을 10% LiCl 용액 (x2), 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 42 mg). LCMS (FA): *m/z* = 674.2 (M+1)

[2135] 단계 5: [(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메틸]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸}설파메이트.

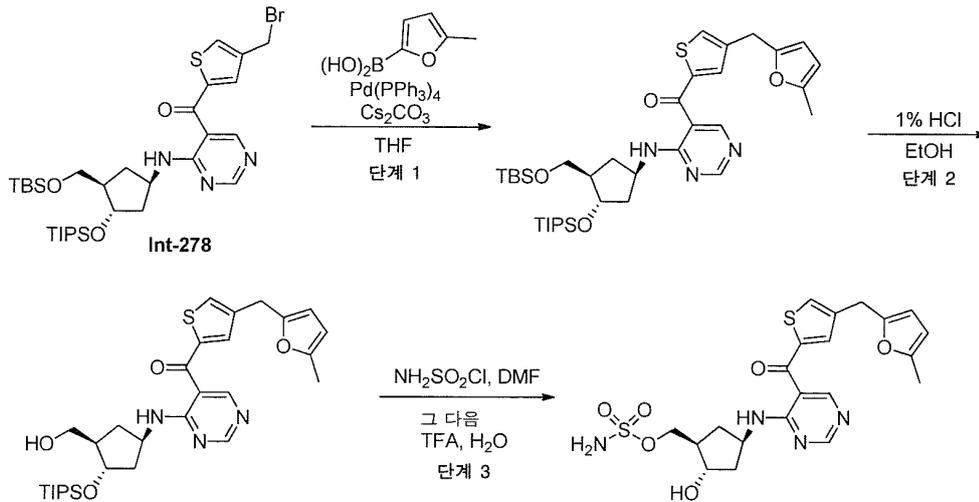
[2136] THF (1.50 mL) 중 {(1R,2S,4R)-4-[[5-((4-[(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메틸]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)메틸}설파메이트 (41.8 mg, 0.06 mmol)의 용액에 물 중 4.0 M의 HCl (1.00 mL, 4.00 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 하룻밤 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 0% - 10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다 (수율 = 27 mg). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.93 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.36 - 2.11 (m, 4H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H). LCMS (FA) : *m/z* = 518.1 (M+1).

[2137] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 단계 2에서의 적절한 아민, 염기, 및 용매로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다. 하기 대안적인 조건은 기재된 반응 단계에서 이용되었다. 단계 5에서 이용된 탈실릴화 제제가 또한 이용된다.

단계 2 아민, 염기, 및 용매	단계 5 탈실릴화	화합물번호
 N,N- 다이소프로필에틸아민 THF	TBAF	I-224
 KOH, DMF	TBAF	I-114
 K ₂ CO ₃ , DMF	aq. HCl	I-83
 Cs ₂ CO ₃ , THF	aq. HCl	I-231

[2138]

[2139] 실시예 161: [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({4-[(5-메틸-2-퓨릴)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 I-237



[2140]

[2141] 단계 1: [4-({(1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]{4-[(5-메틸-2-퓨릴)메틸]-2-티에닐}메타논.

[2142]

Int-278 (213 mg, 0.31 mmol) 및 5-메틸푸란-2-붕산 (59.0 mg, 0.47 mmol)을 둥근바닥 플라스크에서 THF (10.0 mL)에 용해시키고, 그 다음 Cs₂CO₃ (305 mg, 0.94 mmol) 및 물 (2.00 mL, 111 mmol)을 용액에 부가했다. 혼합물에 Pd(PPh₃)₄ (36.1 mg, 0.03 mmol)을 부가하고 반응을 40 °C에서 10 시간 동안 교반되도록 했다. 반응에 20 ml 물을 부가하고 그 다음 EtOAc (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 62.2 mg (29%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.88 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.76 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.61 - 3.45 (m, 2H), 2.40 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.03 (s, 21H), 0.84 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

[2143]

단계 2: [4-({(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]{4-[(5-메틸-2-퓨릴)메틸]-2-티에닐}메타논.

[2144]

EtOH 용액 (10 mL) 중 1% HCl 중 [4-({(1R,3R,4S)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]{4-[(5-메틸-2-퓨릴)메틸]-2-티에닐}메타논 (62.1 mg, 0.09 mmol)의 용액을 rt에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 25ml 포화된 NaHCO₃에 부었다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 55% EtOAc)로 정제하여 40.5 mg (78%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 571.3 (M+H).

[2145]

단계 3: [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({4-[(5-메틸-2-퓨릴)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설펜메이트.

[2146]

DMF (3.0 mL) 중 [4-({(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]{4-[(5-메틸-2-퓨릴)메틸]-2-티에닐}메타논 (40.5 mg, 0.07 mmol)의 용액에 클로로설펜아미드 (37.8 mg, 0.33 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (50 mL)에 부었고 그 다음 EtOAc (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축했다. 잔류물을 TFA (14.0 mL) 및 물 (6.0 mL)의 용액에 용해시키고 혼합물을 40 °C에서 30 분 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고, 그리고 MeOH (5 mL), 물 (25 mL), 및 포화된 NaHCO₃ (25 mL)을 잔류물에 부가했다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출

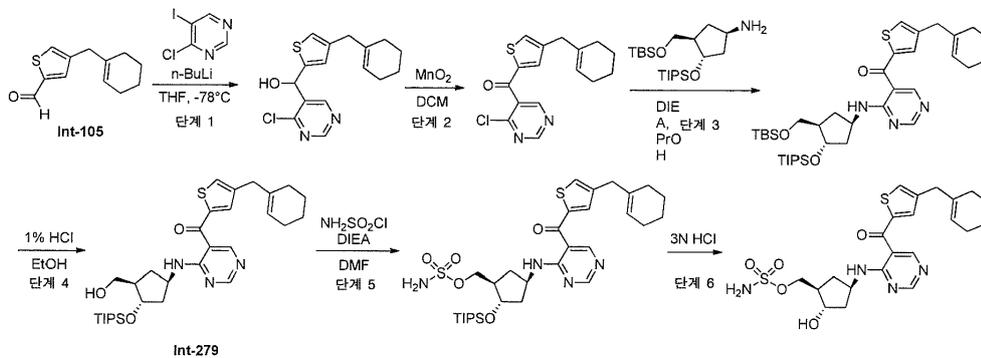
물로서 EtOAc 중 0% - 15% MeOH)로 정제하여 3.2 mg (9%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.82 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.82 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.45 (m, 1H). LCMS (AA): m/z = 493.2 (M+H).

[2147] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 단계 1에서 적절한 그리냐드 시약으로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다.

단계 1 봉산	화합물번호
	I-66
	I-196

[2148]

[2149] 실시예 162: {(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설페이트 I-140



[2150]

[2151] 단계 1: rac-(4-클로로피리미딘-5-일)[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일메틸)-2-티에닐]메탄올.

[2152] 표제 화합물을, 알데하이드 Int-105를 사용하여 실시예 131, 단계 7와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): m/z = 323.1 (M+H).

[2153] 단계 2: (4-클로로피리미딘-5-일)[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일메틸)-2-티에닐]메타논.

[2154] 표제 화합물을, 실시예 131, 단계 8와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): m/z = 320.1 (M+H).

[2155] 단계 3: [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(사이클로헥스-1-엔-1-일메틸)-2-티에닐]메타논.

[2156] (4-클로로피리미딘-5-일)[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일메틸)-2-티에닐]메타논 (0.15 g, 0.47 mmol) 및 Int-260 (0.21 g, 0.52 mmol)을 환류 콘덴서가 구비된 250 mL 둥근바닥 플라스크로 칭량했다. 이러한 혼합물에 i-PrOH (3.8 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.16 mL, 0.94 mmol)을 추가했다. 수득한 혼합물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반했다. rt로 냉각한 후, 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 287 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.49 - 5.43 (m, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 10.0, 5.5 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 10.1, 5.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.49 (m, 4H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 1.10 - 1.02 (m, 21H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[2157] 단계 4: [4-(사이클로헥스-1-엔-1-일메틸)-2-티에닐][4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 Int-279.

[2158] EtOH (9.8 mL) 중 [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(사이클로헥스-1-엔-1-일메틸)-2-티에닐]메타논 (0.27 g, 0.39 mmol)의 용액

에 EtOH 용액 (9.80 mL, 1.18 mmol) 중 1% HCl을 rt에서 부가했다. 용액을 밀봉하고 냉장고에서 하룻밤 두었다. 19 시간 후, 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭했다. 잔류물에 물을 부가하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 208 mg).

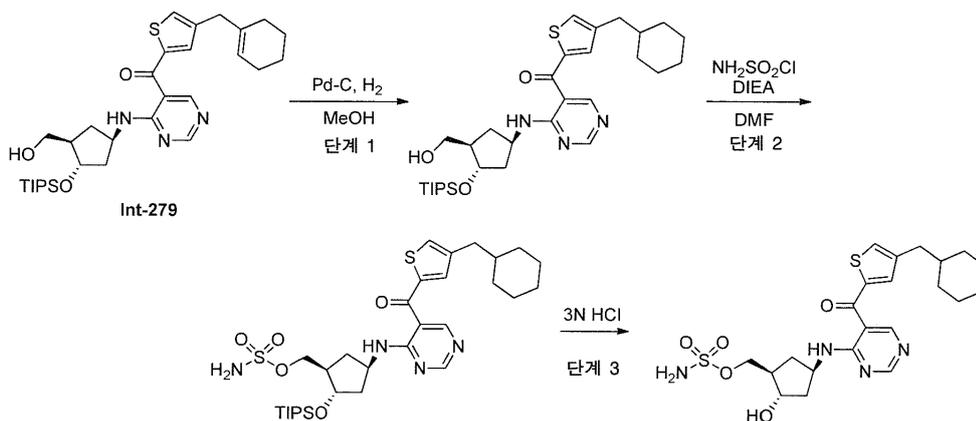
[2159] 단계 5: {(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)메틸 설파메이트.

[2160] DMF (3.3 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.09 mL, 0.51 mmol) 중 [4-(사이클로헥스-1-엔-1-일메틸)-2-티에닐][4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 (0.12 g, 0.21 mmol)의 용액에 클로로설폰아미드 (91.2 mg, 0.80 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 4 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃으로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc (3X)으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 MgSO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 140 mg의 조 표제 화합물을 얻었다.

[2161] 단계 6: {(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설파메이트.

[2162] THF (6.8 mL) 중 조 {(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(사이클로헥스-1-엔-1-일메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)메틸 설파메이트 (0.14 g, 0.22 mmol)의 용액에 3.0 M의 HCl (1.2 mL, 3.6 mmol)을 부가했다. 반응을 rt에서 하룻밤 교반하고 그 다음 반응을 7 시간 동안 45 °C로 가열하고 그 다음 1 시간 동안 50 °C로 가열했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 36 mg의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 5.48 - 5.42 (m, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.59 - 1.43 (m, 4H), 1.28 (dt, J = 12.6, 9.3 Hz, 1H). LCMS (FA): m/z = 493.4 (M+H).

[2163] 실시예 163: {(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(사이클로헥실메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설파메이트 I-199



[2164] 단계 1: [4-(사이클로헥실메틸)-2-티에닐][4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논.

[2166] MeOH (4 mL) 중 Int-279 (80.0 mg, 0.14 mmol)의 용액에 20% Pd(OH)₂/탄소, 50% 물 (30.0 mg, 0.02 mmol)을 부가하고 반응을 4 일 동안 수소 (벨룬)의 분위기 하에서 교반되도록 했다. 반응을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축하여 60 mg의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): m/z = 572.6 (M+H).

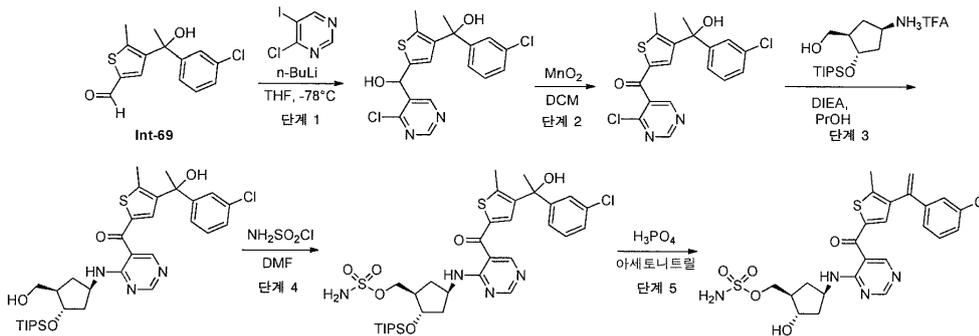
[2167] 단계 1: {(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(사이클로헥실메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)메틸 설파메이트.

[2168] 표제 화합물을, 실시예 162, 단계 5 와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): $m/z = 651.7$ (M+H).

[2169] 단계 3: $\{(1R,2S,4R)\text{-}4\text{-}[(5\text{-}[(4\text{-}(\text{사이클로헥실메틸})\text{-}2\text{-티에닐})\text{카보닐}]\text{피리미딘}\text{-}4\text{-일})\text{아미노}]\text{-}2\text{-하이드록시사이클로펜틸}\text{메틸}\text{설펜메이트}\}$.

[2170] 표제 화합물을, 실시예 162, 단계 6 와 비슷한 방식으로 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 4.78 - 4.61 (m, 1H), 4.10 (dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.47 (m, 6H), 1.35 - 1.06 (m, 5H), 0.99 - 0.82 (m, 2H). LCMS (FA): $m/z = 495.4$ (M+H).

[2171] 실시예 164: $[(1R,2S,4R)\text{-}4\text{-}\{5\text{-}[(4\text{-}[1\text{-}(3\text{-클로로페닐})\text{비닐}]\text{-}5\text{-메틸}\text{-}2\text{-티에닐})\text{카보닐}]\text{피리미딘}\text{-}4\text{-일})\text{아미노}]\text{-}2\text{-하이드록시사이클로펜틸}\text{메틸}\text{설펜메이트 I-100}$



[2172] 단계 1: (1S)-1-(3-클로로페닐)-1-{5-[(S)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-2-메틸-3-티에닐}에탄올, (1S)-1-(3-클로로페닐)-1-{5-[(R)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-2-메틸-3-티에닐}에탄올, (1R)-1-(3-클로로페닐)-1-{5-[(S)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-2-메틸-3-티에닐}에탄올, 및 (1R)-1-(3-클로로페닐)-1-{5-[(R)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-2-메틸-3-티에닐}에탄올.

[2174] 표제 화합물을, 알데하이드 Int-69를 사용하여 실시예 131, 단계 7 와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): $m/z = 395.0$ (M+H).

[2175] 단계 2: $\text{rac}\text{-}4\text{-}[1\text{-}(3\text{-클로로페닐})\text{-}1\text{-하이드록시에틸}]\text{-}5\text{-메틸}\text{-}2\text{-티에닐}\{4\text{-클로로피리미딘}\text{-}5\text{-일}\}\text{메탄올}$.

[2177] 표제 화합물 혼합물을, 실시예 131, 단계 8 와 비슷한 방식으로 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 9.12 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.88 (s, 3H). LCMS (FA): $m/z = 392.9$ (M+H).

[2178] 단계 3: $\{4\text{-}[(1S)\text{-}1\text{-}(3\text{-클로로페닐})\text{-}1\text{-하이드록시에틸}]\text{-}5\text{-메틸}\text{-}2\text{-티에닐}\}\{4\text{-}\{[(1R,3R,4S)\text{-}3\text{-}(하이드록시메틸)\text{-}4\text{-}[(\text{트리이소프로필실릴})\text{옥시}]\text{사이클로펜틸}\}\text{아미노}\}\text{피리미딘}\text{-}5\text{-일}\}\text{메탄올}$ 및 $\{4\text{-}[(1R)\text{-}1\text{-}(3\text{-클로로페닐})\text{-}1\text{-하이드록시에틸}]\text{-}5\text{-메틸}\text{-}2\text{-티에닐}\}\{4\text{-}\{[(1R,3R,4S)\text{-}3\text{-}(하이드록시메틸)\text{-}4\text{-}[(\text{트리이소프로필실릴})\text{옥시}]\text{사이클로펜틸}\}\text{아미노}\}\text{피리미딘}\text{-}5\text{-일}\}\text{메탄올}$.

[2179] Int-262 (259 mg, 0.67 mmol)을 둥근바닥 플라스크에서 칭량했다. 반응 용기에 TFA (3.74 mL, 48.6 mmol)을 부가하고, 혼합물을 5 분 동안 교반했다. 혼합물을 톨루엔으로 희석하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 톨루엔으로 3회 공비증류하고 잔류물을 그 다음 $i\text{-PrOH}$ (5.8 mL)에서 용해시켰다. 용액에 $i\text{-PrOH}$ (3 mL) 중 $\{4\text{-}[1\text{-}(3\text{-클로로페닐})\text{-}1\text{-하이드록시에틸}]\text{-}5\text{-메틸}\text{-}2\text{-티에닐}\}\{4\text{-클로로피리미딘}\text{-}5\text{-일}\}\text{메탄올}$ (175 mg, 0.45 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 70 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물에 물을 부가하고 EtOAc (x4)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 hexan 중 0% - 70% EtOAc)로 정제하여 194 mg (68%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): $m/z = 644.6$ (M+H).

[2180] 단계 4: $\{(1R,2S,4R)\text{-}4\text{-}\{5\text{-}[(4\text{-}[(1S)\text{-}1\text{-}(3\text{-클로로페닐})\text{-}1\text{-하이드록시에틸}]\text{-}5\text{-메틸}\text{-}2\text{-티에닐})\text{카보닐}]\text{피리미딘}\text{-}4\text{-일})\text{아미노}]\text{-}2\text{-}[(\text{트리이소프로필실릴})\text{옥시}]\text{사이클로펜틸}\text{메틸}\text{설펜메이트}$ 및 $\{(1R,2S,4R)\text{-}4\text{-}\{5\text{-}[(4\text{-}[(1R)\text{-}1\text{-}(3\text{-클로로페닐})\text{-}1\text{-하이드록시에틸}]\text{-}5\text{-메틸}\text{-}2\text{-티에닐})\text{카보닐}]\text{피리미딘}\text{-}4\text{-일})\text{아미노}]\text{-}2\text{-}[(\text{트리이소프로필실릴})\text{옥시}]\text{사이클로펜틸}\text{메틸}\text{설펜메이트}\}$.

(3-클로로페닐)-1-하이드록시에틸]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}메틸 설페이트.

[2181] DMF (1.32 mL) 중 단계 1로부터의 생성물 (185 mg, 0.29 mmol)의 용액에 클로로설포아미드 (60 mg, 0.5 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 퀀칭하고 EtOAc (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축하여 200 mg (99%)의 조 표제 화합물을 혼합물로서 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 723.6 (M+H).

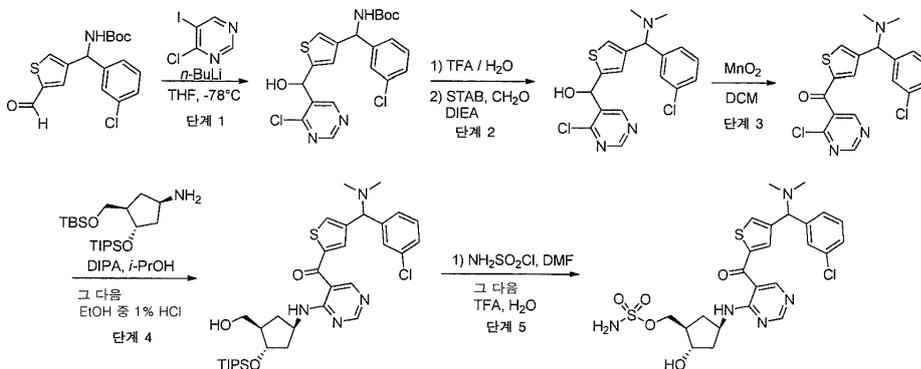
[2182] 단계 5: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[1-(3-클로로페닐)비닐]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설페이트.

[2183] CH₃CN (2 mL) 중 단계 2로부터의 생성물 (200 mg, 0.3 mmol)의 용액에 H₃PO₄ (2 mL, 30 mmol)을 부가하고 반응을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 1 M Na₂CO₃의 부가로 퀀칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 90 mg (60 %)의 표제 화합물을 백색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.22 (dd, *J* = 5.9, 2.2 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 3H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 549.1 (M+H).

[2184] 실시예 165: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-클로로페닐)(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설페이트

[2185] 및

[2186] [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-클로로페닐)(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설페이트 I-153



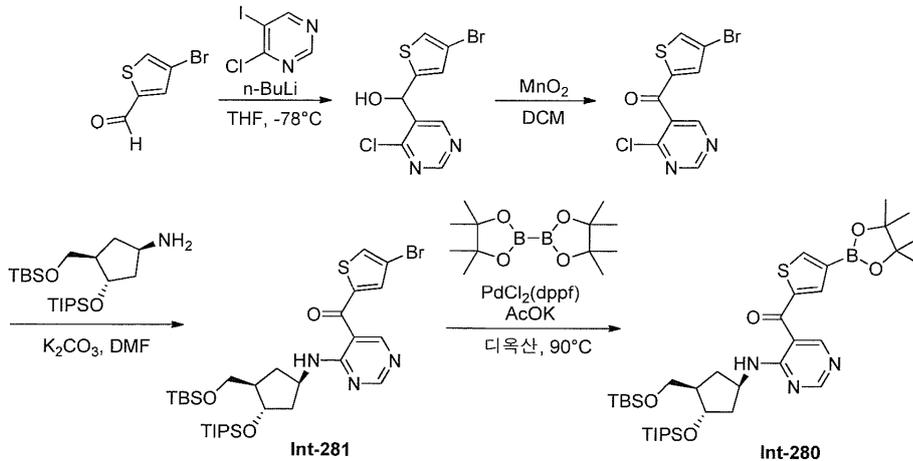
[2187] 단계 1: *tert*-부틸 [(*S*)-(3-클로로페닐){5-[(*S*)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-3-티에닐}메틸]카바메이트, *tert*-부틸 [(*S*)-(3-클로로페닐){5-[(*R*)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-3-티에닐}메틸]카바메이트, *tert*-부틸 [(*R*)-(3-클로로페닐){5-[(*S*)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-3-티에닐}메틸]카바메이트, 및 *tert*-부틸 [(*R*)-(3-클로로페닐){5-[(*R*)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-3-티에닐}메틸]카바메이트.

[2189] THF (10.0 mL) 중 4-클로로-5-아이오도피리미딘 (293 mg, 1.22 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각했다. 용액에 헥산(1.14 mL, 2.85 mmol) 중 2.50 M의 *n*-BuLi를 적가하고 혼합물을 10 분 동안 교반했다. 혼합물에 THF (3.0 mL) 중 *tert*-부틸 [(3-클로로페닐)(5-포르밀-3-티에닐)메틸]카바메이트 (143 mg, 0.41 mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가하고, 수득한 혼합물을 30 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 반응을 THF (1.0 mL) 중 아세트산 (0.23 mL, 4.06 mmol)의 용액의 부가로 -78 °C에서 퀀칭하고 혼합물을 rt로 따뜻하게 했다. 혼합물에 30ml 물을 부가하고 EtOAc (30mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 60% EtOAc)로 정제하여 136 mg (72 %)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.95 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.25 (s, 1H),

5.96 - 5.38 (m, 2H), 5.28 - 5.14 (br s, 1H), 1.41 (s, 9H).

- [2190] 단계 2: (S)-(4-클로로피리미딘-5-일){4-[(S)-(디메틸아미노)(페닐)메틸]-2-티에닐}메탄올, (S)-(4-클로로피리미딘-5-일){4-[(R)-(디메틸아미노)(페닐)메틸]-2-티에닐}메탄올, (R)-(4-클로로피리미딘-5-일){4-[(S)-(디메틸아미노)(페닐)메틸]-2-티에닐}메탄올, 및 (R)-(4-클로로피리미딘-5-일){4-[(R)-(디메틸아미노)(페닐)메틸]-2-티에닐}메탄올.
- [2191] 단계 1에서 제조된 생성물 혼합물 (723 mg, 1.55 mmol)을 TFA (24.0 mL, 311 mmol) 및 물 (6.00 mL, 333 mmol)의 용액에서 용해시켰다. 혼합물을 30 분 동안 50 °C로 가열했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 30 mL MeOH 로 희석하고, 1ml N,N-디이소프로필에틸아민을 추가하여 용액을 중화시켰다. 용액에 포름알데하이드 (1.73 mL, 23.3 mmol), 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (2.96 g, 14.0 mmol)을 rt에서 추가하고 수득한 혼합물을 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 50 ml 물에 부었고, 그 다음 DCM (50 ml x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 플래시 칼럼 (용출물로서 헥산 중 20% - 100% EtOAc)로 정제하여 163 mg (27%)의 표제 화합물 혼합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.01 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.11 - 5.65 (br s, 1H), 4.19 (s, 1H), 2.14 (s, 6H).
- [2192] 단계 3: rac-{4-[(3-클로로페닐)(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.
- [2193] DCM (18.0 mL) 중 단계 2로부터의 생성물 (163 mg, 0.41 mmol)의 용액에 MnO₂ (539 mg, 6.20 mmol)을 추가하고, 반응을 rt에서 하룻밤 교반했다. 혼합물에 MnO₂ (180 mg, 2.07 mmol)을 추가하고, 반응을 40 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 DCM으로 세정했다. 여과물을 진공에서 농축하여 152 mg (94%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 3H), 4.25 (s, 1H), 2.16 (s, 6H).
- [2194] 단계 4: {4-[(S)-(3-클로로페닐)(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리아이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메탄올 및 {4-[(R)-(3-클로로페닐)(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리아이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메탄올.
- [2195] i-PrOH (20.0 mL) 중 단계 3으로부터의 생성물 (203.5 mg, 0.52 mmol), Int-260 (416.8 mg, 1.04 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.36 mL, 2.08 mmol)의 용액에. 반응을 60 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고, 그리고 그 다음 EtOH 용액 (40 mL) 중 1% HCl을 잔류물에 추가했다. 반응을 rt에서 30 분 동안 교반했다. 용액을 1N NaOH 용액 (40 mL)에 부었고 혼합물을 DCM (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 100% EtOAc)로 정제하여 289 mg (87 %)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H).
- [2196] 단계 5: [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-클로로페닐)(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-클로로페닐)(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트.
- [2197] DMF (6.0 mL) 중 단계 4로부터의 생성물 (275 mg, 0.43 mmol)의 용액에 클로로설포나미드 (147.9 mg, 1.28 mmol)을 rt에서 추가하고 반응을 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 용액에 부었고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축했다. 잔류물을 TFA (16.0 mL, 208 mmol)의 용액에서 용해시키고 물 (4.0 mL). 혼합물을 50 °C에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 MeOH (5 mL)을 잔류물에 추가하고 1N NaOH 용액을 혼합물에 추가하여 pH 12로 염기성으로 만들었다. 농축 후, 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 EtOAc 중 0% - 15% MeOH)로 정제하여 168 mg (70%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 3H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.81 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 1.38 - 1.27 (m, 1H). LCMS (FA): m/z = 566.1 (M+H).

[2198] 실시예 166: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-티에닐]메타논. Int-280



[2199]

[2200] 단계 1: rac-(4-브로모-2-티에닐)(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[2201] 표제 화합물을, 실시예 131, 단계 7 와 비슷한 방식으로 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.99 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.37 - 2.51 (br s, 1H).

[2202] 단계 2: (4-브로모-2-티에닐)(4-클로로피리미딘-5-일)메타논.

[2203] 표제 화합물을, 실시예 131, 단계 8 와 비슷한 방식으로 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H).

[2204]

단계 3: (4-브로모-2-티에닐)[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 Int-281.

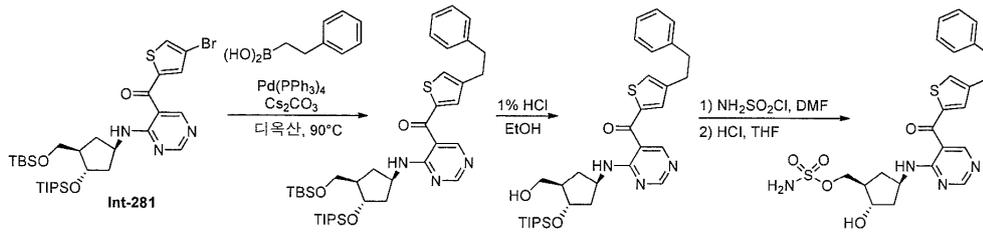
[2205] DMF (50 mL) 중 Int-260 (4.66 g, 11.6 mmol)의 용액에 (4-브로모-2-티에닐)(4-클로로피리미딘-5-일)메타논 (3.20 g, 10.5 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 rt에서 24 시간 동안 교반하고 그 다음 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 물질을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 15% EtOAc)로 정제하여 6.58 g (93%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 1H), 1.04 - 0.97 (m, 21H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[2206] 단계 4: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-티에닐]메타논.

[2207] (4-브로모-2-티에닐)[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 (1.00 g, 1.50 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (494 mg, 1.94 mmol), 및 아세트산칼륨 (440 mg, 4.49 mmol)을 마이크로웨이브 바이알로 칭량하고 1,4-디옥산 (26.0 mL)을 바이알에 부가했다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 (61.5 mg, 0.07 mmol)을 혼합물에 부가하고 반응 용기를 아르곤으로 퍼지했다. 반응을 100 °C에서 5 시간 동안 가열했다. 혼합물에 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 팔라듐(II) 디클로라이드 (110 mg), 비스(피나콜레이트)디보론 (650 mg), 및 아세트산칼륨 (530 mg)을 부가하고 수득한 혼합물을 100 °C에서 7 시간 동안 가열했다. rt로 냉각한 후, 혼합물을 40 mL의 물로 희석하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 30% EtOAc)로 정제하여 400 mg (37%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 716.5 (M+H).

[2208] 실시예 167: {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시-4-[(5-[[4-(2-페닐에틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]사이클

로펜틸}메틸 설파메이트 I-108



[2209]

[2210]

단계 1: [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(2-페닐에틸)-2-티에닐]메타논.

[2211]

펜에틸붕산 (118 mg, 0.79 mmol) 및 Int-281 (0.35 g, 0.52 mmol)을 마이크로웨이브 바이알로 교반 바와 함께 칭량했다. 1,4-디옥산 (12.0 mL), 물 (0.80 mL, 44 mmol), 및 Cs₂CO₃ (597 mg, 1.83 mmol)을 혼합물에 추가하고 반응 용기를 아르곤으로 퍼지했다. Pd(PPh₃)₄ (90.7 mg, 0.08 mmol)을 혼합물에 추가하고 반응을 140 °C에서 마이크로웨이브에서 30 분 동안 가열했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 15% EtOAc)로 정제하여 60 mg (16%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* =695.4 (M+H).

[2212]

단계 2: [4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(2-페닐에틸)-2-티에닐]메타논.

[2213]

EtOH (2.0 mL) 중 [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(2-페닐에틸)-2-티에닐]메타논 (60.0 mg, 0.09 mmol)의 용액에 EtOH 용액 (12.0 mL, 1.45 mmol) 중 1% HCl을 추가하고 반응을 냉장고에서 14 시간 동안 두었다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 추가로 퀀칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축하여 50 mg (100%)의 조 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* =581.3 (M+H)

[2214]

단계 3: ((1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-[[4-(2-페닐에틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸)메틸 설파메이트.

[2215]

DMF (1.0 mL) 중 [4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(2-페닐에틸)-2-티에닐]메타논 (50 mg, 0.09 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (14.4 uL, 0.10 mmol) 및 클로로설포나미드 (19.9 mg, 0.17 mmol)을 rt에서 추가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 혼합물에 6 M HCl (5 mL)을 추가하고 수득한 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응을 물의 추가로 퀀칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 23 mg (53%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 - 8.42 (m, 2H), 7.59 (dd, *J* = 42.0, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 18.2, 1.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 4.29 - 4.10 (m, 3H), 3.37 - 3.27 (m, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.58 - 2.44 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.49 - 1.34 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* =503.2 (M+H).

[2216]

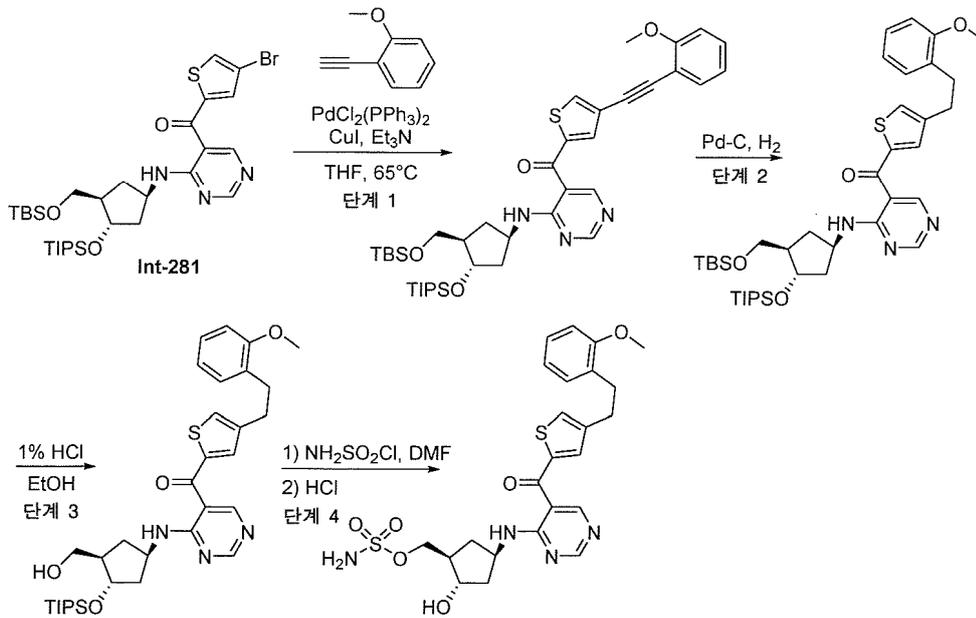
아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다.

단계 1 시약	화학물번호
	I-146
	I-178

[2217]

[2218]

실시예 168: [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[[5-((4-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 I-183



[2219]

[2220]

단계 1: [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일{4-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-2-티에닐}메타논.

[2221]

둥근바닥 플라스크에 Int-281 (0.93 g, 1.4 mmol), 1-에틸닐-2-메톡시-벤젠 (202 mg, 1.53 mmol), CuI (26.5 mg, 0.139 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (97.6 mg, 0.14 mmol), 트리에틸아민 (5.00 mL, 35.9 mmol), 및 THF (5 mL)을 부가했다. 반응을 65 °C에서 하룻밤 교반했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 20% EtOAc)로 정제하여 0.20 g (20%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* =721.3 (M+H).

[2222]

단계 2: [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일{4-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-2-티에닐}메타논.

[2223]

EtOAc (20 mL) 중 [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일{4-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-2-티에닐}메타논 (0.20 g, 0.28 mmol)의 용액에 10 % 탄소상 팔라듐 (100 mg)을 부가했다. 혼합물을 수소의 분위기 하에서 rt에서 하룻밤 교반했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축하여 0.18 g (90%)의 조 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* =725.3 (M+H).

[2224]

단계 3: [4-((1R,3R,4S)-3-하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일{4-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-2-티에닐}메타논.

[2225]

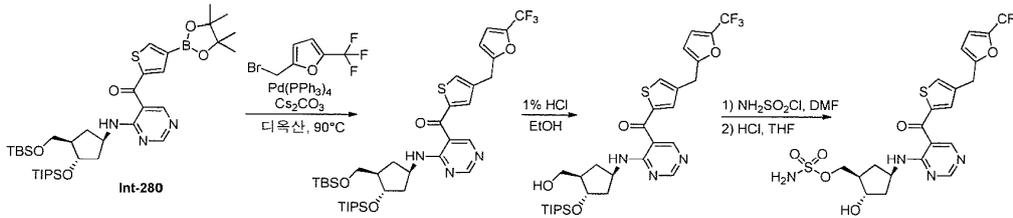
EtOH (5.8 mL) 중 [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일{4-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-2-티에닐}메타논 (0.18 g, 0.25 mmol)의 용액에 10 % 탄소상 팔라듐 (100 mg)을 부가했다. 혼합물을 수소의 분위기 하에서 rt에서 하룻밤 교반했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축하여 0.15 g (83%)의 조 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* =723.3 (M+H).

클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]{4-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-2-티에닐}메타논 (0.18 g, 0.25 mmol)의 용액에 EtOH 용액 (29.6 mL, 3.57 mmol) 중 1% HCl을 부가하고 반응을 냉장고에서 14 시간 동안 정치되도록 했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축하여 0.15g (99%)의 조 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* =611.2 (M+H).

[2226] 단계 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시-4-{{5-[(4-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설페이트.

[2227] DMF (3.0 mL) 중 [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]{4-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-2-티에닐}메타논 (0.15 g, 0.24 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (41.1 uL, 0.30 mmol) 및 클로로설포나미드 (56.8 mg, 0.49 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 혼합물에 6 M HCl (5 mL)을 부가하고 반응을 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응을 물의 부가로 켄칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 64 mg (49%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.50 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.83 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (s, 4 H), 2.60 - 2.45 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 1H), 1.52 - 1.34 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* =533.2 (M+H).

[2228] 실시예 169: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시-4-{{5-[(4-[[5-(트리플루오로메틸)-2-퓨릴]메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-119



[2229] 단계 1: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]{4-[[5-(트리플루오로메틸)-2-퓨릴]메틸]-2-티에닐}메타논.

[2231] 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 (54.1 mg, 0.24 mmol) 및 Int-280 (141 mg, 0.20 mmol)을 마이크로웨이브 바이알로 교반 바와 함께 칭량했다. 1,4-디옥산 (4.5 mL), 물 (0.30 mL, 17 mmol) 및 Cs₂CO₃ (224 mg, 0.69 mmol)을 부가하고 반응 용기를 아르곤으로 퍼지했다. 혼합물에 Pd(PPh₃)₄ (34.1 mg, 0.03 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 그 다음 125 °C에서 마이크로웨이브에서 30 분 동안 가열했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 80 mg (55%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* =739.4 (M+H).

[2232] 단계 2: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]{4-[[5-(트리플루오로메틸)-2-퓨릴]메틸]-2-티에닐}메타논.

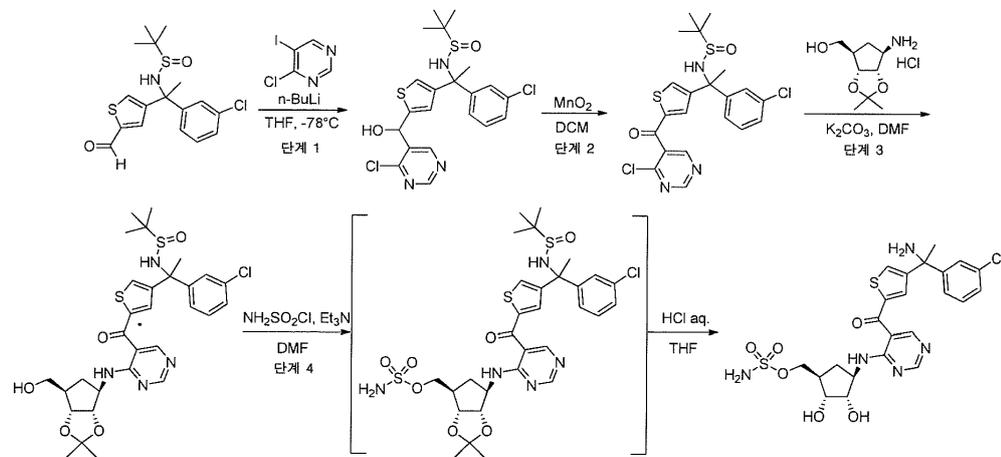
[2233] EtOH (2.0 mL) 중 [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]{4-[[5-(트리플루오로메틸)-2-퓨릴]메틸]-2-티에닐}메타논 (80 mg, 0.11 mmol)의 용액에 EtOH 용액 (15.0 mL, 1.81 mmol) 중 1 % HCl을 부가하고, 반응을 냉장고에서 14 시간 동안 두었다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축하여 64 mg (95%)의 조 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* =624.3 (M+H).

[2234] 단계 3: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시-4-{{5-[(4-[[5-(트리플루오로메틸)-2-퓨릴]메틸]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설페이트.

[2235] DMF (1.24 mL) 중 [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리

미딘-5-일][4-([5-(트리플루오로메틸)-2-퓨릴]메틸)-2-티에닐]메탄올 (64 mg, 0.10 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (17.2 μ L, 0.12 mmol) 및 클로로설포나미드 (23.7 mg, 0.21 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 혼합물에 6 M HCl (5 mL)을 부가하고 수득한 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응을 물의 부가로 퀸칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 16 mg (28%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 3.4, 1.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 3.4, 0.7 Hz, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 2.62 - 2.43 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 547.1 (M+H).

[2236] 실시예 170:
 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-([5-(4-[(1*S*)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-([5-(4-[(1*R*)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 I-8



[2237]

[2238] 단계 1: *N*-[(1*S*)-1-(3-클로로페닐)-1-{5-[(*S*)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-3-티에닐}에틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드, *N*-[(1*S*)-1-(3-클로로페닐)-1-{5-[(*R*)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-3-티에닐}에틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드, *N*-[(1*R*)-1-(3-클로로페닐)-1-{5-[(*S*)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-3-티에닐}에틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드, 및 *N*-[(1*R*)-1-(3-클로로페닐)-1-{5-[(*R*)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-3-티에닐}에틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드.

[2239] 표제 화합물을, 실시예 131, 단계 7 와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): *m/z* = 482.5 (M-H)

[2240] 단계 2: *rac-N*-[1-(3-클로로페닐)-1-{5-[(4-클로로피리미딘-5-일)카보닐]-3-티에닐}에틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드.

[2241] 표제 화합물을, 실시예 131, 단계 8 와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): *m/z* = 482.3 (M+H)

[2242] 단계 3: *N*-[(1*S*)-1-(3-클로로페닐)-1-{5-[(4-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(하이드록시)메틸]-2,2-디메틸테트라하이드로-3*aH*-사이클로펜타[*d*][1,3]디옥솔-4-일]아미노)피리미딘-5-일]카보닐]-3-티에닐}에틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드 및 *N*-[(1*R*)-1-(3-클로로페닐)-1-{5-[(4-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(하이드록시)메틸]-2,2-디메틸테트라하이드로-3*aH*-사이클로펜타[*d*][1,3]디옥솔-4-일]아미노)피리미딘-5-일]카보닐]-3-티에닐}에틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드.

[2243] DMF (9.4 mL) 중 단계 2로부터의 생성물 (0.30 g, 0.62 mmol) 및 [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-아미노-2,2-디메틸테트라하이드로-3*aH*-사이클로펜타[*d*][1,3]디옥솔-4-일]메탄올 하이드로클로라이드 (167 mg, 0.75 mmol) (이러한 개시 물질의 합성에 대해 하기 참고: Claiborne, C.F. 등 PCT 출원 공개 W02008/019124)의 용액에 탄산칼륨 (258 mg, 1.87 mmol)을 부가하고 혼합물을 rt에서 20 시간 동안 교반했다. 반응을 물의 부가로 퀸칭했다. 침전된 고형물을 여과로 수집하고 물로 세정했다. 잔류 고형물을 고진공 하에서 건조시키고 315 mg의 표제 화합물을 수득했다. LCMS (FA): *m/z* = 633.7 (M+H)

[2244] 단계 4: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(1*S*)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(1*R*)-1-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노]-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트.

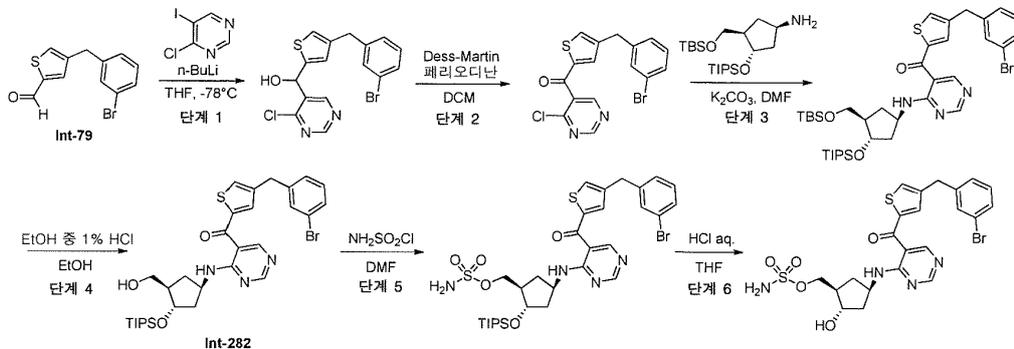
[2245] DMF (4.0 mL) 및 THF (4.0 mL) 중 단계 3으로부터의 생성물 혼합물 (0.30 g, 0.47 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각하고, 이것에 트리에틸아민 (1.65 mL, 11.9 mmol), 그 다음 클로로설폰아미드 (1.26 g, 10.9 mmol)을 부가하고 반응을 -78 °C에서 80 분 동안 교반했다. 반응을 EtOH (15 mL)의 부가로 켄칭하고 혼합물을 rt로 따뜻하게 했다. 혼합물에 물 (7.85 mL, 23.6 mmol) 중 3.0 M의 HCl을 부가하고 반응을 rt에서 5 시간 동안 교반했다. 반응을 pH 10까지 3M NaOH의 부가를 통해 켄칭했다. 수득한 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 생성물을 DCM / MeOH 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피 상에서 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (수율 = 220 mg). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 4.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.78 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 568.2 (M+H).

[2246] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다.

개시물질	화합물번호
Int-158	I-27b
Int-160	I-27a
Int-92	I-202

[2247]

[2248] 실시예 171: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{{4-(3-브로모벤질)-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설페이트 I-59



[2249]

[2250] 단계 1: rac-[4-(3-브로모벤질)-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[2251] 표제 화합물을, Int-79로 개시하여 실시예 134, 단계 1와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): *m/z* = 396.9 (M+1).

[2252] 단계 2: [4-(3-브로모벤질)-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메타논.

[2253] 표제 화합물을, 실시예 134, 단계 2와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): *m/z* = 394.9 (M+1).

[2254] 단계 3: [4-(3-브로모벤질)-2-티에닐][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]메타논.

[2255] DMF (10 mL) 중 [4-(3-브로모벤질)-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메타논 (245 mg, 0.62 mmol)의 용액에 Int-260 (375 mg, 0.93 mmol), 그 다음 K₂CO₃ (215 mg, 1.56 mmol)을 부가하고, 반응을 13 시간 동안 rt에서 교반했다. 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물에 물 (50mL)을 부가하고 혼합물을 EtOAc (50mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 15% EtOAc)로 정제하여 445mg (94%)의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.78 (s, 1H), 8.69 - 8.56 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 7.18 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.72 (m, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.61 (dd, *J* = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.0, 5.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.34 - 1.17 (m, 1H), 1.06 (s, 21H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

[2256] 단계 4: [4-(3-브로모벤질)-2-티에닐][4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 Int-282.

[2257] EtOH (8.0 mL) 중 [4-(3-브로모벤질)-2-티에닐][4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 (150 mg, 0.20 mmol)의 용액에 EtOH 용액 (2.0 mL, 0.24 mmol) 중 1% HCl을 부가하고, 혼합물을 8 시간 동안 rt에서 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (50mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (60mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 20% - 40% EtOAc)로 정제하여 113mg (89%)의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.78 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 7.18 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 1H), 4.31 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 2.49 (dt, *J* = 13.3, 8.2 Hz, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.84 (dt, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.74 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.06 (s, 21H). LCMS (FA): *m/z* = 646.1 (M+H).

[2258] 단계 5: ((1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-([4-(3-브로모벤질)-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)메틸 설파메이트.

[2259] DMF (2.0 mL) 중 [4-(3-브로모벤질)-2-티에닐][4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 (110 mg, 0.17 mmol)의 용액에 클로로설포나미드 (39.4 mg, 0.34 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 반응을 0 °C로 냉각하고 포화된 NaHCO₃ (50 mL)의 부가로 켄칭했다. 혼합물을 EtOAc (50 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 1% - 5% MeOH)로 정제하여 101mg (78%)의 표제 화합물을 밝은 황색 점착성 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.79 (s, 1H), 8.72 - 8.59 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.88 - 4.75 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.90 (dt, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 1.46 (dt, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.05 (s, 21H). LCMS (FA): *m/z* = 725.1 (M+H)

[2260] 단계 6 ((1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-([4-(3-브로모벤질)-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설파메이트.

[2261] THF (2.0 mL) 중 ((1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-([4-(3-브로모벤질)-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)메틸 설파메이트 (95.0 mg, 0.13 mmol)의 용액에 4.0 M의 HCl (2.00 mL, 8.00 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 4 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (60 mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (60 mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 66mg (87%)의 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 4.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 1H), 4.09 (dd, *J* = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.87 (m, 4H), 2.31 (dt, *J* = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.33 - 1.20 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 569.1 (M+H).

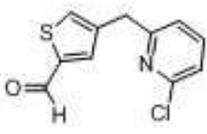
[2262] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다. 하기 대안적인 조건은 기재된 반응 단계에서 이용되었다.

[2263] 단계 2: 산화제는 A: MnO₂, B: 데스-마틴 페리오디난였다

[2264] 단계 3: 염기/용매는 A: K₂CO₃/DMF, B: *N,N*-디이소프로필에틸아민 /*i*-PrOH였다

[2265] 단계 5: 반응은 A: 트리에틸아민 없이, B: 트리에틸아민와 함께 수행되었다

[2266] 단계 6: 탈실릴화 제제/용매는 A: HCl/THF, B: TBAF/THF, C: TFA/물, D: H₃PO₄/CH₃CN였다

개시물결	반응조건	화합물번호
Int-90	단계 2: A 단계 3: A 단계 5: B 단계 6: A	I-19
	단계 2: A 단계 3: A 단계 5: B 단계 6: A	I-71
Int-104	단계 2: A 단계 3: A 단계 5: B 단계 6: A	I-53
Int-109	단계 2: A 단계 3: A 단계 5: B 단계 6: A	I-46
Int-78	단계 2: B 단계 3: A 단계 5: B 단계 6: A	I-43
Int-114	단계 2: B 단계 3: A 단계 5: B 단계 6: D	I-62
Int-234	단계 2: B 단계 3: A 단계 5: A 단계 6: D	I-335
Int-59	단계 2: B 단계 3: A	I-82

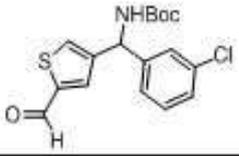
[2267]

	단계 5: B 단계 6: A	
Int-98	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: B 단계 6: A	I-88
Int-99	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: B 단계 6: A	I-97
Int-100	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: B 단계 6: A	I-165
Int-101	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: B 단계 6: A	I-157
Int-105	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: B 단계 6: A	I-140
Int-106	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: B 단계 6: A	I-118
Int-107	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: B 단계 6: A	I-107
Int-108	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: B	I-112

[2268]

	단계 6: A	
Int-113	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: B 단계 6: A	I-179
Int-117	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: B 단계 6: A	I-135
Int-67	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: B 단계 6: A	I-96
Int-97	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: B 단계 6: A	I-77
Int-81	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: A 단계 6: B	I-106
Int-82	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: A 단계 6: B	I-117
Int-69	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: A 단계 6: B	I-5
Int-84	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: A 단계 6: C	I-51

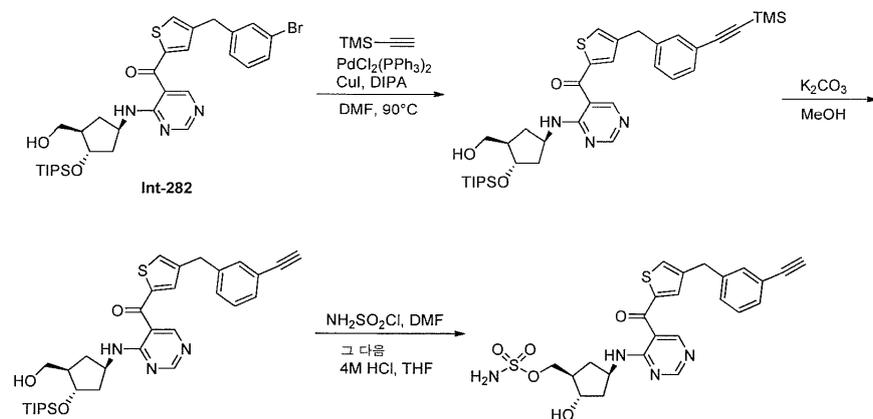
[2269]

Int-88	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: A 단계 6: C	I-17
Int-91	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: A 단계 6: C	I-4
	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: A 단계 6: C	I-36
Int-161	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: A 단계 6: C	I-47
Int-60	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: A 단계 6: A	I-72
Int-61	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: A 단계 6: A	I-33
Int-64	단계 2: A 단계 3: B 단계 5: B 단계 6: A	I-57

[2270]

[2271]

실시예 172: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-[[4-(3-에틸벤질)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설펜메이트. I-70



[2272]

[2273]

단계 1: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일(4-(3-[(트리메틸실릴)에틸닐]벤질)-2-티에닐)메탄올.

[2274]

마이크로웨이브 반응 튜브에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10.3 mg, 0.015 mmol), CuI (2.81 mg, 0.015 mmol), 및 PPh₃ (15.5

mg, 0.06 mmol)을 충전했다. 혼합물에 DMF (1.0 mL) 중 Int-282 (190 mg, 0.29 mmol)의 용액 그 다음 N,N-디이소프로필아민 (1.00 mL, 7.14 mmol)을 부가하고, 반응 용기를 캡으로 아르곤 하에서 밀봉했다. 혼합물에 (트리메틸실릴)아세틸렌 (62.5 μ L, 0.44 mmol)을 주사기로 부가하고 반응을 90 °C에서 1 시간 동안 가열했다. 반응을 분별 깔때기로 EtOAc (60mL)와 함께 이동시켰다. 용액을 0.5N HCl 그 다음 염수로 세정하고 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 그리고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 20% EtOAc)로 정제하여 162mg (79%)의 표제 화합물을 밝은 황색 비정질 고형물로서 얻었다. LCMS (FA): m/z = 662.4 (M+H).

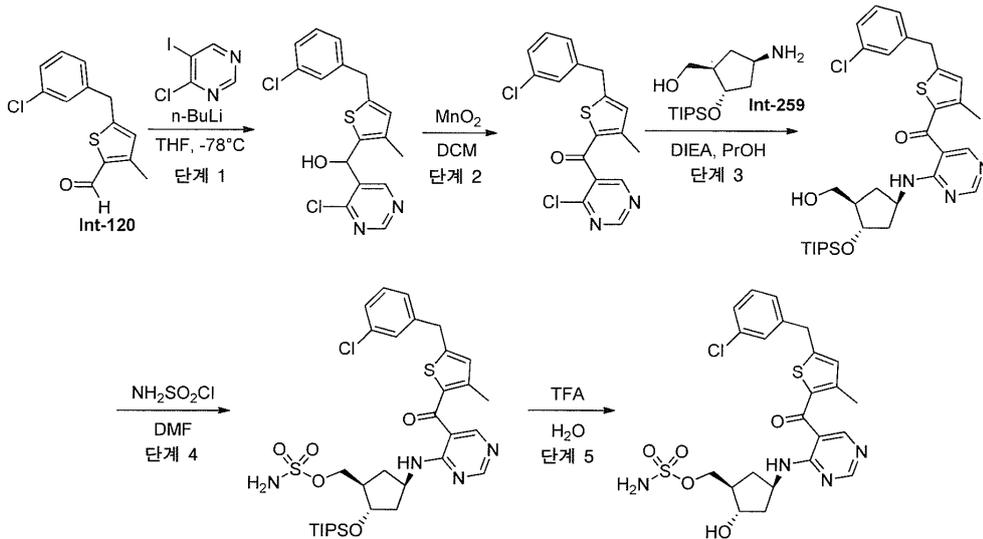
[2275] 단계 2: [4-(3-에티닐벤질)-2-티에닐][4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논.

[2276] MeOH (2.0 mL) 중 [4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일][4-(3-[(트리메틸실릴)에티닐]벤질)-2-티에닐]메타논 (155 mg, 0.23 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (64.7 mg, 0.47 mmol)을 부가하고, 혼합물을 2 시간 동안 rt에서 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 물 (50mL)로 희석했다. 혼합물을 DCM (50mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 30% EtOAc)로 정제하여 91mg (80%)의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.78 (s, 1H), 8.71 - 8.59 (m, 2H), 7.43 - 7.27 (m, 5H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.84 (dt, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.69 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 1H), 1.07 (s, 21H). LCMS (FA): m/z = 590.3 (M+H)

[2277] 단계 3: ((1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(3-에티닐벤질)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설페이트.

[2278] DMF (2.0 mL) 중 [4-(3-에티닐벤질)-2-티에닐][4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 (90.0 mg, 0.15 mmol)의 용액에 클로로설펜아미드 (35.2 mg, 0.31 mmol)을 rt에서 부가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (50mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (50mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 잠시 동안 고진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 THF (2.0 mL)로 희석하고 물 중 4.0 M의 HCl (2.00 mL, 8.00 mmol)을 용액에 rt에서 부가했다. 반응을 2 시간 동안 40 °C에서 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (50mL)의 부가로 켄칭하고 EtOAc (50mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 68mg (87%)의 표제 화합물을 황백색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 11.9 Hz, 3H), 7.32 (s, 3H), 4.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.08 (dd, *J* = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 3H), 3.29 (s, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H). LCMS (FA): m/z = 513.2 (M+H).

[2279] 실시예 173: ((1R,2S,4R)-4-[(5-[[5-(3-클로로벤질)-3-메틸-2티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설페이트 I-233



[2280]

[2281] 단계 1: rac-[5-(3-클로로벤질)-3-메틸-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[2282]

THF (60.0 mL) 중 4-클로로-5-아이오도피리미딘 (1.06 g, 4.39 mmol)의 용액에 헥산(3.92 mL, 9.81 mmol) 중 2.50 M의 n-BuLi를 -78 °C에서 아르곤의 분위기 하에서 부가하고 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 혼합물에 THF (10.0 mL, 123 mmol) 중 용액으로서 Int-120 (1.00 g, 3.99 mmol)을 -78 °C에서 부가하고 반응을 -78 °C에서 30 분 동안 교반되도록 했다. 반응 혼합물을 THF (15 mL) 중 AcOH (0.60 g, 9.97 mmol)의 용액의 부가로 킨칭하고 용액을 rt로 따뜻하게 했다. 물을 부가하고 혼합물 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 1.14g (78 %)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): $m/z = 366.9$ (M+H).

[2283]

단계 2: [5-(3-클로로벤질)-3-메틸-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[2284]

DCM (30 mL) 중 [5-(3-클로로벤질)-3-메틸-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올 (243 mg, 0.67 mmol)의 용액에 MnO₂ (578 mg, 6.65 mmol)을 부가하고 혼합물을 19 시간 동안 rt에서 교반했다. 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 잔류 고형물을 DCM으로 몇 번 세정했다. 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0-50% EtOAc)로 정제하여 182 mg (75 %)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).

[2285]

단계 3: [5-(3-클로로벤질)-3-메틸-2-티에닐][4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메탄올.

[2286]

i-PrOH (8.0 mL) 중 ((1R,2S,4R)-4-아미노-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)메탄올 (Int-259, 46 mg, 0.16 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.17 mL, 0.95 mmol), 그 다음 [5-(3-클로로벤질)-3-메틸-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올 (71.5 mg, 0.20 mmol)을 부가하고, 반응을 50 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 60% EtOAc)로 정제하여 36.1 mg (37 %)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): $m/z = 614.3$ (M+H).

[2287]

단계 4: ((1R,2S,4R)-4-[(5-([5-(3-클로로벤질)-3-메틸-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)메틸 설페이트.

[2288]

THF (8.0 mL) 중 [5-(3-클로로벤질)-3-메틸-2-티에닐][4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메탄올 (51.1 mg, 0.08 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (58 uL, 0.33 mmol), 그 다음 클로로설폰아미드 (19.2 mg, 0.17 mmol)을 0 °C에서 부가하고 반응을 30 분 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 10% - 60% EtOAc)로 정제하여 38.7 mg (67 %)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): $m/z = 693.3$ (M+H).

[2289]

단계 5: ((1R,2S,4R)-4-[(5-([5-(3-클로로벤질)-3-메틸-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시

사이클로펜틸}메틸 설파메이트.

- [2290] {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-(3-클로로벤질)-3-메틸-2-티에닐]카보닐}페리미딘-4-일)아미노]-2-[(트리이소프로필실틸)옥시]사이클로펜틸}메틸 설파메이트 (48.1 mg, 0.07 mmol)을 TFA (7.20 mL, 93.4 mmol) 및 물 (0.80 mL, 44 mmol)의 용액에 용해시켰다. 반응을 rt에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 그리고 잔류물을 MeOH (5 mL) 및 트리에틸아민 (0.5 mL) 로 희석했다. 진공에서 혼합물의 농축 후, 잔류물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고 혼합물을 물 (x2)로 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 0% - 10% MeOH)로 정제하여 28.3 mg (76 %)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.75 - 5.58 (br s, 2H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 4.23 (dd, *J* = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.73 - 2.24 (m, 6H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 537.1 (M+H).
- [2291] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다. 하기 대안적인 조건은 기재된 반응 단계에서 이용되었다.
- [2292] 단계 3: 염기/용매는 A: *N,N*-다이소프로필에틸아민 /*i*-PrOH, B: K₂CO₃/DMF, C: 트리에틸아민/DMF였다
- [2293] 단계 4: 반응은 A: 트리에틸아민 없이, B: 트리에틸아민과 함께 수행되었다와 함께 수행되었다

[2294] 단계 5: 탈실릴화 제제/용매는 A: HCl/THF, B: TBAF/THF, C: TFA/물, D: H₃PO₄/CH₃CN, E: TAS-F/DMF였다

개시물결	반응조건	화합물번호
Int-95	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-44
Int-96	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-35
Int-95	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-7
Int-74	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-13
Int-137	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-22
Int-138	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-25
Int-139	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-18
Int-157	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-6
Int-140	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: A	I-151
Int-118	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: B	I-11
Int-70	단계 3: A	I-54

[2295]

	단계 4: A 단계 5: B	
Int-75	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: B	I-21
Int-129	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: B	I-174
Int-126	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: B	I-195
Int-131	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: C	I-2
Int-133	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: D	I-103
Int-111	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: D	I-110
Int-112	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: D	I-41
Int-145	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: D	I-154
Int-134	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: D	I-90
Int-57	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: A	I-127
Int-58	단계 3: A	I-93

[2296]

	단계 4: A 단계 5: A	
Int-66	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-139
Int-266	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-230
Int-136	단계 3: B 단계 4: B 단계 5: A	I-15
Int-158	단계 3: B 단계 4: B 단계 5: A	I-12
Int-86	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-52
Int-87	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-111
Int-124	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-45
Int-80	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-60
Int-83	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-89
Int-102	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-123
Int-121	단계 3: B	I-38

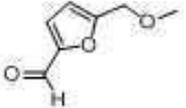
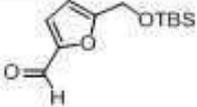
[2297]

	단계 4: A 단계 5: A	
Int-123	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-227
Int-128	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-172
Int-144	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-209
Int-154	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-238
Int-155	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-166
Int-235	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-349
Int-147	단계 3: B 단계 4: B 단계 5: B	I-32
Int-146	단계 3: B 단계 4: B 단계 5: B	I-121
Int-125	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-67
Int-156	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-116
Int-150	단계 3: B	I-20a

[2298]

	단계 4: A 단계 5: B	
Int-152	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-20b
Int-92	단계 3: B 단계 4: B 단계 5: E	I-235
Int-93	단계 3: B 단계 4: B 단계 5: E	I-152
Int-119	단계 3: B 단계 4: B 단계 5: E	I-50
Int-54	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-220
Int-169	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-34
Int-56	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-30
Int-55	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-42
Int-53	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-58
Int-62	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-79

[2299]

	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-212
	단계 3: B 단계 4: B 단계 5: A	I-206
Int-220	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: B	Int-283
Int-166	단계 3: B 단계 4: B 단계 5:	I-254
Int-203	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-333
Int-202	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-332
Int-164	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-256
Int-190	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-285
Int-222	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: B	I-280
Int-167	단계 3: B 단계 4:	I-296

[2300]

	A 단계 5: A	
Int-168	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-309
Int-169	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-275
Int-193	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-269
Int-230	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-281
Int-232	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-291
Int-221	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: B	I-270
Int-234	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: D	I-335
Int-170	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-301
Int-171	단계 3: C 단계 4: A	I-261

[2301]

	단계 5: A	
Int-194	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-287
Int-173	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-305
Int-186	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: B	I-266
Int-195	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-293
Int-236	단계 3: B 단계 4: B 단계 5: E	I-298
Int-178	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-341
Int-233	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-339
Int-172	단계 3: C 단계 4: A 단계 5: A	I-257
Int-237	단계 3: B 단계 4: A	I-317

[2302]

	단계 5: B	
Int-174	단계 3: B 단계 4: B 단계 5: A	I-314
Int-187	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-286
Int-244	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-316
Int-175	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: A	I-320
Int-196	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-331
Int-183	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-294
Int-225	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: D	I-277
Int-197	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: A	I-310
Int-180	단계 3: B 단계 4: A	I-303

[2303]

	단계 5: A	
Int-176	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: D	I-282
Int-201	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-323
Int-188	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: B	I-276
Int-198	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-289
Int-226	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: D	I-329
Int-177	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-337
Int-191	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-268
Int-178	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-258
Int-189	단계 3: B 단계 4: A	I-297

[2304]

	단계 5: B	
Int-199	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-288
Int-185	단계 3: B 단계 4: B 단계 5: A	I-260
Int-179	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-315
Int-228	단계 3: B 단계 4: B 단계 5: A	I-347
Int-229	단계 3: B 단계 4: B 단계 5: A	I-346
Int-245	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-344
Int-215	단계 3: B 단계 4: B 단계 5: E	I-304
Int-251	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-175
Int-253	단계 3: B 단계 4: A	I-189

[2305]

	단계 5: A	
Int-254	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: D	I-143
Int-255	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: D	I-145
Int-256	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: D	I-137
Int-257	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: D	I-181
Int-258	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: D	I-203
Int-192	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: C	I-342
Int-223	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-324
Int-227	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: B	I-313
Int-239	단계 3: A 단계 4: A	I-318

[2306]

	단계 5: B	
Int-240	단계 3: A 단계 4: A 단계 5: B	I-321
Int-250	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A:	I-355
Int-246	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-351
Int-248	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-353
Int-184	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-290a**
Int-184	단계 3: A 단계 4: B 단계 5: A	I-290b**
Int-238	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-300a
Int-238	단계 3: B 단계 4: A 단계 5: A	I-300b

[2307]

[2308]

** 부분입체이성질체는 실시예 133, 단계 6과 유사한 방식으로 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 단계 3에서 분리되었다.

[2309]

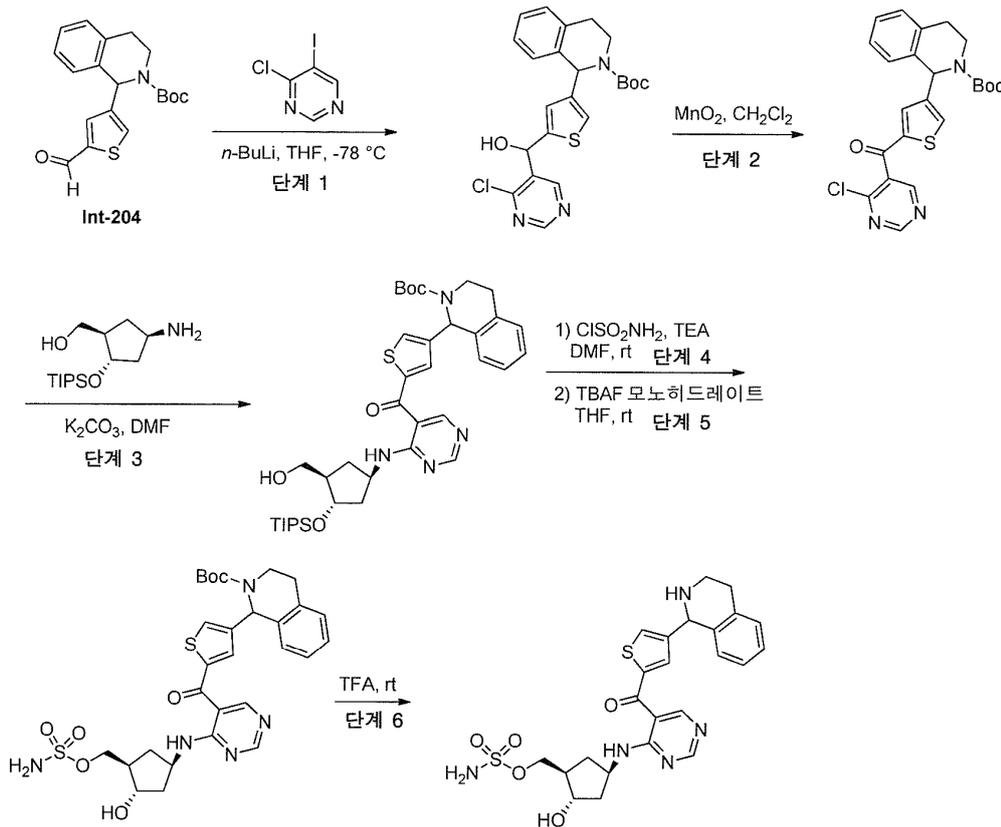
실시예 174: [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({4-[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설펜메이트

[2310]

및

[2311]

[(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{5-({4-[(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 I-283



[2312]

[2313]

단계 1: tert-부틸 1-{5-[(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-3-티에닐}-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트.

[2314]

표제 화합물을, Int-204로부터 개시하여 실시예 131, 단계 7 와 비슷한 방식으로 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.05 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.40 - 6.10 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

[2315]

단계 2: tert-부틸 1-{5-[(4-클로로피리미딘-5-일)카보닐]-3-티에닐}-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트.

[2316]

표제 화합물을, 실시예 131, 단계 8 와 비슷한 방식으로 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.13 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.76 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

[2317]

단계 3: tert-부틸 (1S)-1-[5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트 및 tert-부틸 (1R)-1-[5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트.

[2318]

표제 화합물을, 실시예 131, 단계 9 와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): m/z = 708.1 (M+H)

[2319]

단계 4: tert-부틸 (1S)-1-[5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(설파모일옥시메틸)-4-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트 및 tert-부틸 (1R)-1-[5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(설파모일옥시메틸)-4-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트

[2320]

표제 화합물을, 실시예 134, 단계 4 와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): m/z = 787.1 (M+H)

[2321]

단계 5: tert-부틸 (1S)-1-[5-[4-[[[(1R,3S,4R)-3-하이드록시-4-(설파모일옥시메틸)사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트 및 tert-부틸 (1R)-1-[5-[4-[[[(1R,3S,4R)-3-하이드록시-4-(설파모일옥시메틸)사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-3-티에닐]-3,4-디하

이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트

- [2322] THF (7.73 mL) 중 단계 4로부터의 생성물 혼합물 (391.57 mg, 0.49812 mmol)의 용액에 THF (7.73 mL, 95.3 mmol) 중 TBAF 수화물 (278.4 mg, 0.9962 mmol)의 용액을 rt에서 부가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반했다. 반응을 물의 부가로 퀀칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 (헥산 중 0 내지 90% EtOAc로 용출하는) ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 245 mg의 표제 화합물 혼합물을 밝은 황색 비정질 고형물로서 얻었다. LCMS (FA): m/z = 630.9 (M+H)
- [2323] 단계 6:
 [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-({4-[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸)메틸 설파메이트
- [2324] 및
- [2325] [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-([5-({4-[(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸)메틸 설파메이트
- [2326] 단계 5로부터의 생성물 혼합물 (245.0 mg, 0.3890 mmol)을 함유하는 플라스크에 TFA (3.08 mL, 39.9 mmol)을 부가하고 혼합물을 rt에서 15 분 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고 소량의 포화된 NaHCO₃을 잔류물에 부가했다. 수득한 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 [(50% DCM 중 2% NH₄OH: 5% MeOH: 43% CH₃CN)의 혼합된 용액 중 50% DCM로 3분 동안, 그 다음 혼합된 용액의 100% (50% DCM 중 2% NH₄OH: 5% MeOH: 43% CH₃CN)의 구배로 용출함]로 정제하여 196 mg의 표제 화합물 혼합물을 밝은 황색 비정질 고형물로서 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 3H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.15 - 2.90 (m, 3H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 1H); LCMS: (FA) M+1 530.4
- [2327] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다. 하기 대안적인 조건은 기재된 반응 단계에서 이용되었다.
- [2328] 단계 3: 염기/용매는 A: *N,N*-디이소프로필에틸아민 /i-PrOH, B: K₂CO₃/DMF, C: 트리에틸아민/DMF였다
- [2329] 단계 4: 반응은 A: 트리에틸아민 없이, B: 트리에틸아민과 함께 수행되었다
- [2330] 최종 탈보호 조건은 A: 상기 단계 5 및 6과 유사, B: 단계 5와 유사, C: TFA/물을 탈보호 제제 및 용매로서 사용하는 단계 5와 유사, D: H₃PO₄/CH₃CN을 탈보호 제제 및 용매로서 사용하는 단계 5와 유사, E: HCl/MeOH를 탈보호 제제 및 용매로서 사용하는 단계 5와 유사했다. 조건 B, C, D, 또는 E가 이용되었을 때, 단계 6은 수행되지 않았다.

개시 물질	단계 3, 4 에 대한 반응 조건 및 최종 탈보호 (Deprot.)	화합물 번호
Int-205	단계 3: C 단계 4: A Deprot: E	Int-284
Int-235	단계 3: B 단계 4: A Deprot: E	I-349
Int-212	단계 3: B 단계 4: A Deprot: A	I-274
Int-213	단계 3: B 단계 4: B Deprot: A	I-279
Int-216	단계 3: B 단계 4: A Deprot: E	I-322
Int-206	단계 3: C 단계 4: A Deprot: E	I-263a**
Int-206	단계 3: C 단계 4: A Deprot: E	I-263b**
Int-241	단계 3: B 단계 4: A Deprot: E	I-307
Int-211	단계 3: B 단계 4: B Deprot: A	I-319
Int-207	단계 3: B 단계 4: B Deprot: A	I-299
Int-217	단계 3: B 단계 4: A Deprot: A	I-262

[2331]

Int-208	단계 3: B 단계 4: A Deprot: A	I-255a**
Int-208	단계 3: B 단계 4: A Deprot: A	I-255b**
Int-219	단계 3: B 단계 4: A Deprot: B	I-284a**
Int-219	단계 3: B 단계 4: A Deprot: B	I-284b**
Int-243	단계 3: B 단계 4: A Deprot: A	I-253
Int-242	단계 3: B 단계 4: A Deprot: E	I-311a**
Int-242	단계 3: B 단계 4: A Deprot: E	I-311b**
Int-209	단계 3: C 단계 4: A Deprot: E	Int-285
Int-210	단계 3: A 단계 4: B Deprot: A	I-251
Int-212	단계 3: B 단계 4: A Deprot: B	I-334
Int-208	단계 3: C 단계 4: A Deprot: B	I-336
Int-214	단계 3: B 단계 4: A Deprot: B	I-265

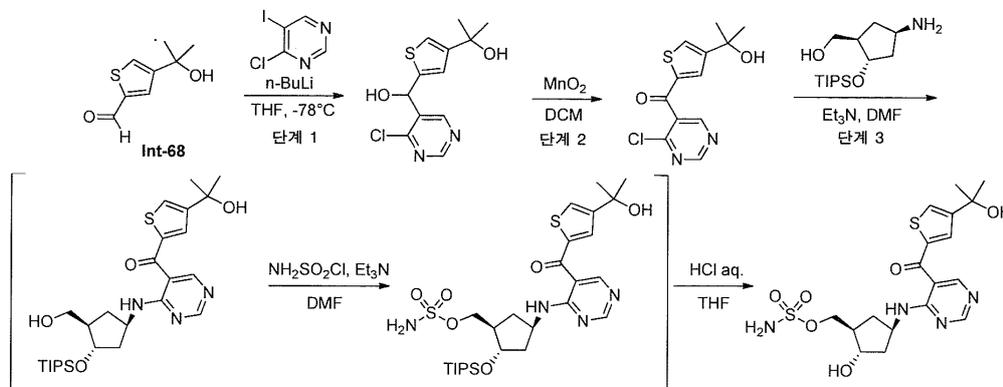
[2332]

[2333]

** 부분입체이성질체는 실시예 133, 단계 6과 비슷한 방식으로 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 단계 3에서 분해되었다.

[2334]

실시예 175: {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-하이드록시-4-[(5-[[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트 I-240



[2335]

[2336]

단계 1: rac-2-(5-[(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-3-티에닐)프로판-2-올.

[2337]

표제 화합물을, Int-68로부터 개시하여 실시예 131, 단계 7 와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): m/z = 285.3 (M+H).

[2338] 단계 2: (4-클로로피리미딘-5-일)[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-티에닐]메타논.

[2339] 표제 화합물을, 실시예 131, 단계 8 와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): $m/z = 283.3$ (M+H).

[2340] 단계 3: {(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-[[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트.

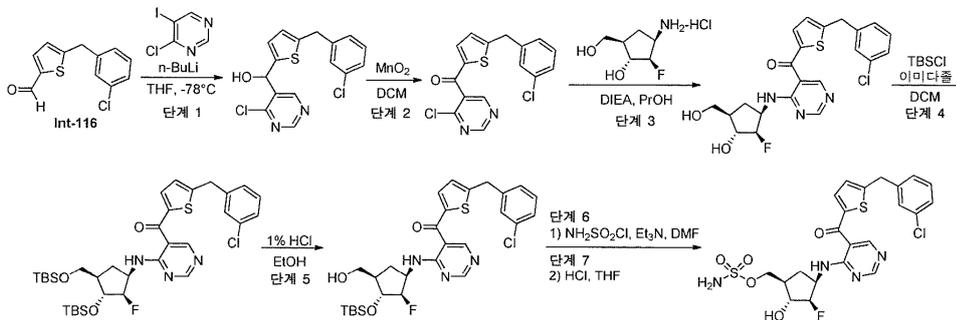
[2341] 둥근바닥 플라스크에 Int-259 (115 mg, 0.40 mmol), (4-클로로피리미딘-5-일)[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-티에닐]메타논 (94 mg, 0.33 mmol), DMF (5.0 mL), 및 트리에틸아민 (92.7 μ L, 0.67 mmol)을 부가했다. 반응을 rt에서 5 시간 동안 교반했다. 혼합물에 클로로설포아미드 (57.6 mg, 0.50 mmol)을 부가하고 반응을 2 시간 동안 rt에서 교반했다. 혼합물에 그 다음 3 M HCl (2mL)을 부가하고 수득한 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO_3 의 부가로 켄칭하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 89 mg (59%)의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 1H), 4.31 - 4.08 (m, 3H), 2.61 - 2.45 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.47 - 1.35 (m, 1H). LCMS (FA): $m/z = 457.3$ (M+H).

[2342] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다.

개시물질	화합물번호
Int-132	I-136
Int-126	I-142

[2343]

[2344] 실시예 176: {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[[5-(3-클로로벤질)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설파메이트 I-205



[2345]

[2346] 단계 1: rac-[5-(3-클로로벤질)-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[2347] 표제 화합물을, 알데하이드 Int-116로부터 개시하여 실시예 131, 단계 7 와 비슷한 방식으로 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.99 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.76 (q, $J = 3.6$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.10 (s, 2H).

[2348] 단계 2: [5-(3-클로로벤질)-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메타논.

[2349] 표제 화합물을, 실시예 131, 단계 8 와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): $m/z = 349.2$ (M+H).

[2350] 단계 3: [5-(3-클로로벤질)-2-티에닐](4-[(1R,2R,3R,4R)-2-플루오로-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]아미노)피리미딘-5-일)메타논

[2351] *i*-PrOH (7.9 mL) 중 (1R,2R,3R,5R)-3-아미노-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)사이클로펜타놀 하이드로클로라이드 (146 mg, 0.79 mmol) (합성에 대해 하기 참고: Biggadike, K. 등 *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1988, 3, 549-554; Borthwick, A.D. 등 *J. Med. Chem.* 1990, 33, 179-186.)의 용액에 [5-(3-클로로벤질)-2-티에닐](4-클로로피리미딘-5-일)메타논 (183 mg, 0.52 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (203 mg, 1.57 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 rt에서 19 시간 동안 교반하고 그 다음 진공에서 농축했다. 조 물질을 ISCO 칼럼 크로마토그래피

(용출물로서 DCM 중 0% - 5% MeOH)로 정제하여 195 mg (81%)의 표제 화합물을 맑은 황색 오일로서 얻었다. LCMS (FA): $m/z = 462.1$ (M+H).

[2352] 단계 4: (4-((1R,2R,3R,4R)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)-4-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-2-플루오로사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][5-(3-클로로벤질)-2-티에닐]메타논

[2353] DMF (5.0 mL) 중 [5-(3-클로로벤질)-2-티에닐](4-((1R,2R,3R,4R)-2-플루오로-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일)메타논 (195 mg, 0.42 mmol)의 용액에 TBSCl (191 mg, 1.27 mmol) 및 1H-이미다졸 (114 mg, 1.67 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 rt에서 3 시간 동안 교반하고 그 다음 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 10% 수성 LiCl로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 물질을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 30% EtOAc)로 정제하여 190 mg (65%)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 1H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.40 - 1.29 (m, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.76 (s, 9H), -0.00 (s, 6H), -0.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H). LCMS (FA): $m/z = 690.5$ (M+H).

[2354] 단계 5: (4-((1R,2R,3R,4R)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)-2-플루오로-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][5-(3-클로로벤질)-2-티에닐]메타논.

[2355] EtOH (13.0 mL) 중 (4-((1R,2R,3R,4R)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)-4-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-2-플루오로사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][5-(3-클로로벤질)-2-티에닐]메타논 (0.19 g, 0.28 mmol)의 0 °C에서 냉각된 용액에 EtOH (11.4 mL, 1.38 mmol) 중 1% HCl을 부가했다. 반응 혼합물을 냉장고에서 24 시간 동안 두었고 그 다음 포화된 수성 NaHCO₃으로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 물질을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 0% - 5% MeOH)로 정제하여 78 mg (49%)의 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다. LCMS (FA): $m/z = 576.2$ (M+H).

[2356] 단계 4: ((1R,2R,3R,4R)-4-((5-((5-(3-클로로벤질)-2-티에닐)카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설파메이트.

[2357] DMF (2.1 mL) 중 (4-((1R,2R,3R,4R)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)-2-플루오로-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][5-(3-클로로벤질)-2-티에닐]메타논 (78 mg, 0.14 mmol)의 용액에 클로로설포아미드 (47 mg, 0.41 mmol) 및 트리에틸아민 (94.5 uL, 0.68 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 rt에서 10 분 동안 교반하고, 그 다음 HCl (1.71 mL, 5.14 mmol)의 3.0 M 용액을 부가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 포화된 수성 NaHCO₃으로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 물질을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 0% - 5% MeOH)로 정제하여 20 mg (27%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.60 - 5.48 (m, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.15 - 3.98 (m, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 1H). LCMS (FA): $m/z = 541.2$ (M+H).

[2358] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다. 하기 대안적인 조건은 기재된 반응 단계에서 이용되었다.

[2359] 단계 6: 반응은 A: 트리에틸아민과 함께, B: 트리에틸아민 없이 수행되었다

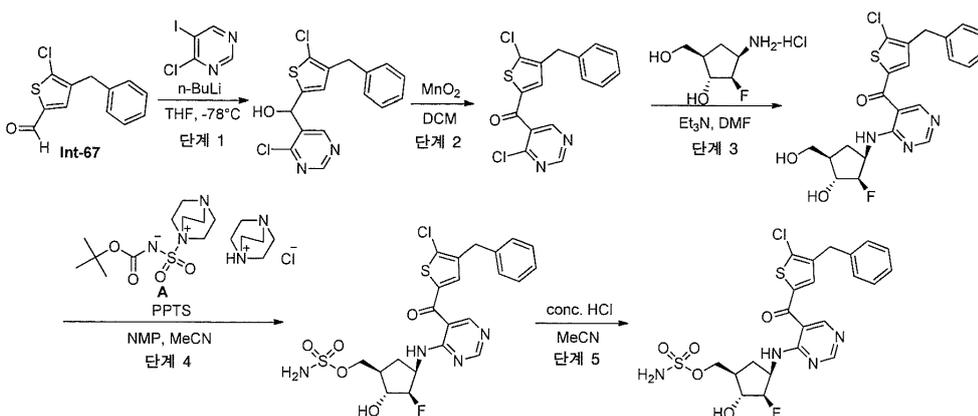
[2360] 단계 7: 탈실릴화 제제/용매는 A: H₃PO₄/CH₃CN B: TBAF/THF, C: HCl/THF였다

개시물질	반응조건	화합물번호
Int-114	단계 6: A 단계 7: A	I-99
Int-61	단계 6: B 단계 7: B	I-75
Int-63	단계 6: B 단계 7: B	I-64
Int-176	단계 6: B 단계 7: C	I-264
Int-164	단계 6: B 단계 7: C	I-271a
Int-172	단계 6: B 단계 7: C	I-264a**
Int-172	단계 6: B 단계 7: C	I-264b**

[2361]

[2362] ** 부분입체이성질체는 실시예 133, 단계 6과 비슷한 방식으로 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 단계 3에서 분리되었다.

[2363] 실시예 177: [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-벤질-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노)-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-162



[2364]

[2365] 단계 1: rac-(4-벤질-5-클로로-2-티에닐)(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올

[2366] 표제 화합물을, 알데하이드 Int-67로 개시하여 실시예 131, 단계 7와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): m/z = 352.9 (M+H)

[2367] 단계 2: (4-벤질-5-클로로-2-티에닐)(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올

[2368] 표제 화합물을, 실시예 131, 단계 8와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): m/z = 350.8 (M+H)

[2369] 단계 3: (4-벤질-5-클로로-2-티에닐)(4-[(1R,2R,3R,4R)-2-플루오로-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]아미노)피리미딘-5-일)메탄올.

[2370] (4-벤질-5-클로로-2-티에닐)(4-클로로피리미딘-5-일)메타논 (0.11 g, 0.31 mmol) 및 (1R,2R,3R,5R)-3-아미노-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)사이클로펜타놀 하이드로클로라이드 (70.2 mg, 0.38 mmol) (합성에 대해 하기 참고: Biggadike, K. 등 *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, 3, 549-554; Borthwick, A.D. 등 *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 179-186.)을 반응 용기로 칭량했다. 이러한 혼합물에 i-PrOH (3.8 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.17 mL, 0.95 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응을 rt로 냉각하고 반응을 진공에서 농축했다. 조 생성물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 0% - 10% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 147mg). LCMS (FA): *m/z* = 541.0 (M+H)

[2371] 단계 4: *tert*-부틸 ({[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-벤질-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메톡시}설포닐)카바메이트.

[2372] NMP (1.4 mL) 및 CH₃CN (0.69 mL, 13 mmol) 중 (4-벤질-5-클로로-2-티에닐)(4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2-플루오로-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]아미노}피리미딘-5-일)메타논 (0.13 g, 0.28 mmol)의 용액에 PPTS (70.7 mg, 0.28 mmol)을 부가했다. 혼합물에, 반응이 완료될 때까지 (4-아자-1-아조니아바이사이클로[2.2.2]옥트-1-일설포닐)(*tert*-부톡시카보닐)아자나이드-1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 하이드로클로라이드 (0.37 g, 0.84 mmol), 그 다음 추가의 분취량의 (4-아자-1-아조니아바이사이클로[2.2.2]옥트-1-일설포닐)(*tert*-부톡시카보닐)아자나이드-1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 하이드로클로라이드를 부가했다 (총 525mg, 1.19 mmol). 반응을 물의 부가로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 생성물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 0% - 10% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 180mg). LCMS (FA): *m/z* = 641.0 (M+H)

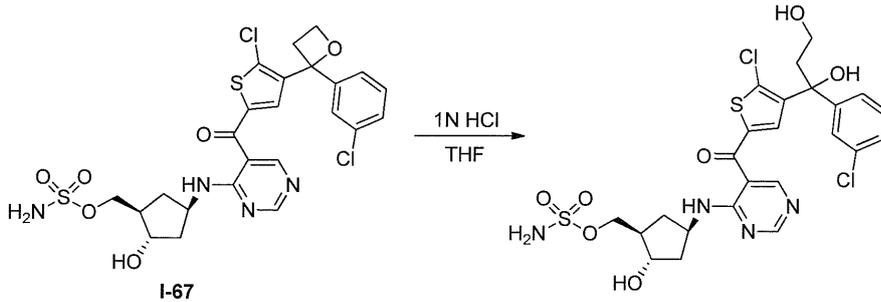
[2373] 단계 5 [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-벤질-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트.

[2374] CH₃CN (2.8 mL) 중 *tert*-부틸 ({[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-벤질-5-클로로-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노}-3-플루오로-2-하이드록시사이클로펜틸]메톡시}설포닐)카바메이트 (0.18 g, 0.28 mmol)의 용액 및 0 °C로 냉각했다. 이러한 혼합물에 12.0 M의 (1.87 mL, 22.2 mmol)을 부가했다. 혼합물을 그 다음 rt에서 30 시간 동안 교반되도록 했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭했다. 혼합물을 적은 양의 물로 희석하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 혼합물을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (수율 = 65 mg) (43%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.76 - 5.39 (m, 1H), 4.93 - 4.61 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 3H), 3.91 (dd, *J* = 22.3, 4.2 Hz, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 541.0 (M+H)

[2375] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다. 기재된 탈실릴화 제제 및 용매는 단계 5에서 사용되었다.

개시물질	단계 5 조건	화합물번호
Int-79	H ₃ PO ₄ / CH ₃ CN	I-101
Int-65	HCl / CH ₃ CN	I-65

[2376] 실시예 178: [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-1,3-디하이드록시프로필]-2-티에닐)카보닐}피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-[(1R)-1-(3-클로로페닐)-1,3-디하이드록시프로필]-2-티에닐)카보닐}피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트. I-49



[2378]

[2379]

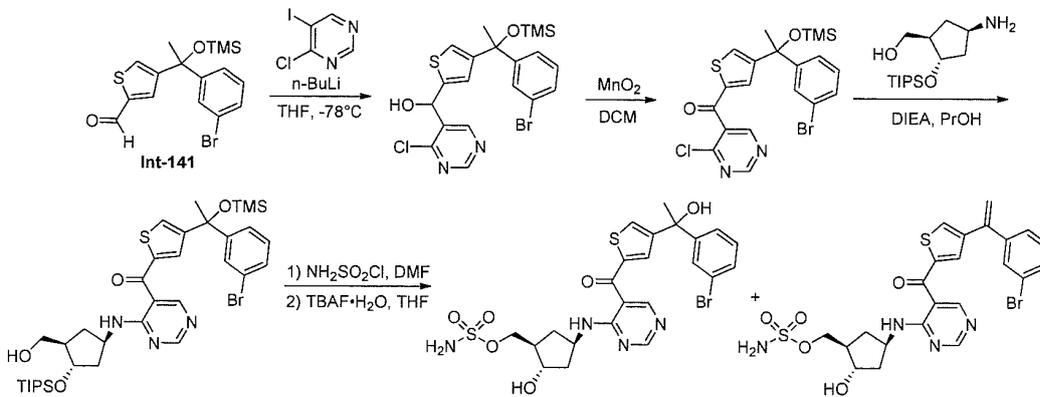
단계 1: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-(5-클로로-4-[(1*S*)-1-(3-클로로페닐)-1,3-디하이드록시프로필]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-(5-클로로-4-[(1*R*)-1-(3-클로로페닐)-1,3-디하이드록시프로필]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트.

[2380]

THF (3.0 mL) 중 I-67 (40.0 mg, 66.7 μ mol)의 용액에 1.0 M의 HCl (3.00 mL, 3.00 mmol)을 부가하고 혼합물을 10 분 동안 40 °C에서 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 22mg (53%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 3H), 3.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 1H). LCMS (AA): *m/z* = 619.2 (M+H)

[2381]

실시예 179: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-(4-[(1*S*)-1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-(4-[(1*R*)-1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-3, 및 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-(4-[1-(3-브로모페닐)비닐]-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-164



[2382]

[2383]

단계 1: (4-{1-(3-브로모페닐)-1-[(트리메틸실릴)옥시]에틸}-2-티에닐)(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[2384]

표제 화합물을, Int-141로부터 개시하여 실시예 131, 단계 7와 비슷한 방식으로 제조했다. 304 mg (71%) LCMS (AA): *m/z* = 499.2 (M+1).

[2385]

단계 2: rac-(4-{1-(3-브로모페닐)-1-[(트리메틸실릴)옥시]에틸}-2-티에닐)(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[2386]

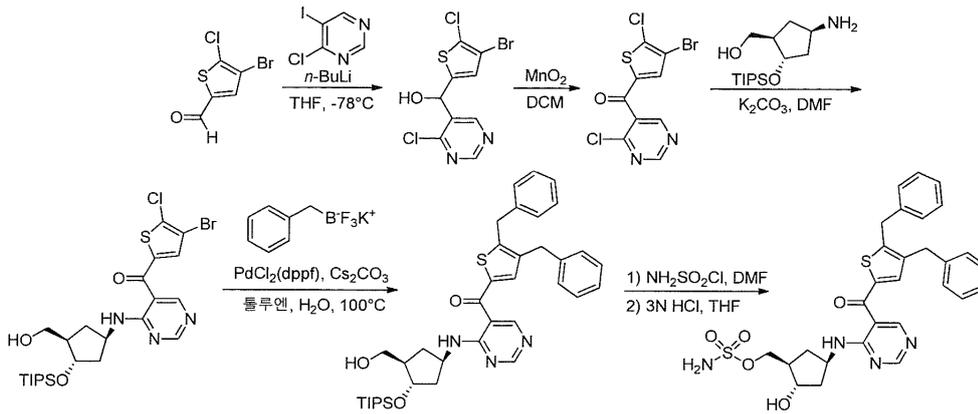
표제 화합물을, 실시예 131, 단계 8 와 비슷한 방식으로 제조했다. 246 mg (81%) ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.10 (s, 1H), 8.72 - 8.69 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 7.7, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 0.01 (s, 9H).

[2387]

단계 3: (4-{(1*S*)-1-(3-브로모페닐)-1-[(트리메틸실릴)옥시]에틸}-2-티에닐)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-일]메탄올 및 (4-{(1*R*)-1-(3-브로모페닐)-1-[(트리메틸실릴)옥시]에틸}-2-티에닐)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이

클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메타논.

- [2388] Int-262 (287 mg, 0.74 mmol)을 10 ml TFA에 rt에서 용해시키고, 그 다음 1 시간 동안 rt에서 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 *i*-PrOH (20.0 mL) 로 용해시켰다. 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.86 mL, 4.94 mmol), 그 다음 Int-141 (245 mg, 0.49 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 4 시간 동안 70 °C에서 교반했다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 50% EtOAc)로 정제하여 289 mg (78%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (AA): m/z = 746.5 (M+H)
- [2389] 단계 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-([5-({4-[(1*S*)-1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트
- [2390] 및
- [2391] (1*R*,2*S*,4*R*)-4-([5-({4-[(1*R*)-1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트
- [2392] 및
- [2393] [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-([5-({4-[1-(3-브로모페닐)비닐]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트.
- [2394] DMF (6.0 mL) 중 단계 3으로부터의 생성물 혼합물 (289 mg, 0.39 mmol)의 용액에 클로로설폰아미드 (134 mg, 1.16 mmol)을 부가하고, 반응을 rt에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 25 ml 물 및 25 ml 포화된 NaHCO₃의 용액에 부었다. 혼합물을 EtOAc (40 mL x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축했다. 잔류물을 THF (10.0 mL)에 용해시키고, 그 다음 TBAF 수화물 (541 mg, 1.94 mmol)을 이 용액에 부가했다. 반응을 rt에서 하룻밤 교반했다. 혼합물을 30 ml 포화된 NaHCO₃ 용액에 부었고 그 다음 EtOAc (30 ml x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 농축 건조하고 분취 HPLC로 정제하여 하기와 같은 표제 화합물을 제공했다:
- [2395] [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-([5-({4-[(1*S*)-1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-([5-({4-[(1*R*)-1-(3-브로모페닐)-1-하이드록시에틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-3.
- [2396] 97.3mg (42%). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 4.80 (p, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.91 - 1.86 (m, 1H), 1.42 (m, 1H). LCMS (AA): m/z = 599.0 (M+1).
- [2397] [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-([5-({4-[1-(3-브로모페닐)비닐]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-164
- [2398] 24.3 mg (11 %). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.82 (dd, *J* = 16.2, 8.0 Hz, 1H), 4.20 (qd, *J* = 9.9, 5.9 Hz, 3H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 12.8, 7.9, 4.6 Hz, 1H), 1.92 (dd, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 1.46 (dt, *J* = 13.0, 9.1 Hz, 1H).LCMS (AA): m/z = 581.0 (M+1).
- [2399] 실시예 180: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({5-[(4,5-디벤질-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-144



[2400]

[2401]

[2402]

[2403]

[2404]

[2405]

[2406]

[2407]

[2408]

[2409]

[2410]

단계 1: rac-(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

표제 화합물을, 4-브로모-5-클로로티오펜-2-카보알데하이드로부터 개시하여 실시예 131, 단계 7 와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): $m/z = 340.9$ (M+1)

단계 2: (4-브로모-5-클로로-2-티에닐)(4-클로로피리미딘-5-일)메타논.

표제 화합물을, 실시예 131, 단계 8 와 비슷한 방식으로 제조했다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)

단계 3: (4-브로모-5-클로로-2-티에닐)[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논.

DMF (29 mL) 중 (4-브로모-5-클로로-2-티에닐)(4-클로로피리미딘-5-일)메타논 (1.00 g, 2.96 mmol) 및 ((1R,2S,4R)-4-아미노-2-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)메탄올 (1.28 g, 4.44 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.23 g, 8.88 mmol)을 rt에서 부가하고 수득한 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 반응을 EtOAc로 희석하고 물 (x2)로 세정했다. 수성물을 EtOAc로 추출하고, 조합된 유기물을 염수로 세정하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 5% - 40% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 검으로부터 제공했다 (수율 = 1.31 g). LCMS (FA): $m/z = 592.2$ (M+1)

단계 4: (4,5-디벤질-2-티에닐)[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논.

톨루엔 (2.0 mL) 및 물 (0.20 mL, 11.1 mmol) 중 (4-브로모-5-클로로-2-티에닐)[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 (103 mg, 0.18 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (285 mg, 0.87 mmol)을 부가하고 아르곤으로 5 분 동안 거품을 일으켰다. 벤질트리플루오로보레이트 칼륨 염 (173 mg, 0.87 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 (7.19 mg, 8.74 μmol)을 부가하고 바이알을 아르곤으로 씻어 내고 밀봉했다. 반응을 100 °C에서 5 시간 동안 가열했다. 반응을 EtOAc로 희석하고 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 물 (x2), 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (수율 = 34 mg). LCMS (FA): $m/z = 656.4$ (M+1).

단계 5: [(1R,2S,4R)-4-((5-[(4,5-디벤질-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트.

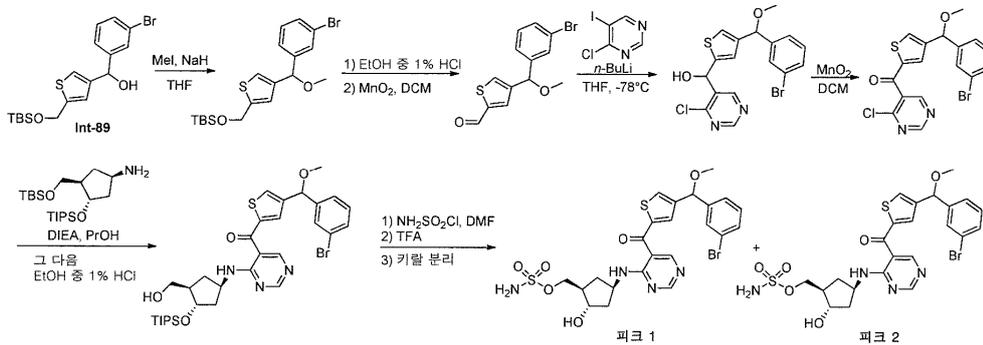
DMF (1.0 mL) 중 (4,5-디벤질-2-티에닐)[4-((1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 (33 mg, 0.050 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각하고, 이것에 트리ethyl아민 (0.10 mL, 0.72mmol), 그 다음 클로로설포나미드 (32.5 mg, 0.28 mmol)을 부가하고 반응을 0 °C에서 30 분 동안 교반했다. 반응에 물 중 3.0M HCl을 0 °C에서 부가하고 혼합물을 rt로 따뜻하게 했다. 하룻밤 교반 후, 반응을 포화된 NaHCO_3 으로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 10% 수성 LiCl 용액 (x3), 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토

그래피 (용출물로서 DCM 중 7% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다 (수율 = 24 mg). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.11 (m, 10H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 5H), 3.99 (s, 2H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.30 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 579.4 (M+1).

[2411] 실시예 181: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐)카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설페이트 또는 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐)카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설페이트 (피크 1) I-73a

[2412] 및

[2413] [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐)카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설페이트 또는 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐)카보닐}피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설페이트 (피크 2) I-73b



[2414]

[2415] 단계 1: rac-({4-[(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}메톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란.

[2416] THF (20.0 mL) 중 Int-89 (0.841 g, 2.03 mmol)의 용액에 광유(293 mg, 6.10 mmol) 중 60% NaH, 그 다음 MeI (0.38 mL, 6.10 mmol)을 부가하고 반응을 50 °C로 1 시간 동안 가열했다. 용액을 30 ml 포화된 NH₄Cl 용액에 부었고 혼합물을 DCM (30 mL x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 35% EtOAc)로 정제하여 721 mg (83%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.44 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 0.85 - 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[2417] 단계 2: rac-4-[(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]티오펜-2-카보알데하이드.

[2418] EtOH (20 mL) 중 1% HCl 중 ({4-[(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}메톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란 (352 mg, 0.82 mmol)의 용액을 rt에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 30 ml 포화된 NH₄Cl 용액에 부었고, 그 다음 DCM (30 mL x2)로 추출했다. 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 DCM (30 mL)에 용해시켰다. 용액에 MnO₂ (1.07 g, 12.4 mmol)을 부가하고 혼합물을 40 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 DCM으로 세정했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 35% EtOAc)로 정제하여 182 mg (71%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.86 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.59 (q, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.40 (s, 3H).

[2419] 단계 3: {4-[(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[2420] 표제 화합물을, 실시예 131 단계 7 와 비슷한 방식으로 제조했다. 185 mg (74%) LCMS (AA): *m/z* = 426.9 (M+H).

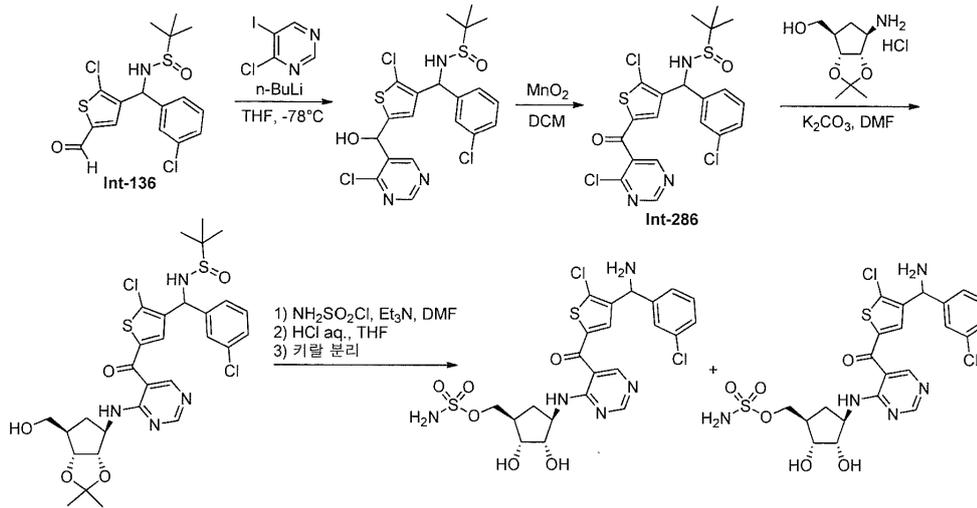
[2421] 단계 4: rac-4-[(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

- [2422] 표제 화합물을, 실시예 131 단계 8 와 비슷한 방식으로 제조했다. 168 mg (91%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.12 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 3.34 (s, 3H).
- [2423] 단계 5: {4-[(*S*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 및 {4-[(*R*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논.
- [2424] rac-{4-[(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}(4-클로로피리미딘-5-일)메타논 (168 mg, 0.40 mmol), 아민 Int-260 (175 mg, 0.44 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.14 mL, 0.79 mmol)을 *i*-PrOH (20.0 mL)에 용해시켰다. 반응을 60 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 EtOH 용액 중 25 mL의 1% HCl에서 용해시켰다. 혼합물을 rt에서 15 분 동안 교반했다. 용액을 30ml 포화된 NaHCO₃ 용액에 부었고 그 다음 DCM (30 mL x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 70% EtOAc)로 정제하여 201 mg (75%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (AA): *m/z* = 676.1 (M+H)
- [2425] 단계 6: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*S*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*R*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*S*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*R*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트.
- [2426] DMF (3.0 mL) 중 {4-[(*S* 및 *R*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논 (63.2 mg, 0.09 mmol)의 용액에 클로로설포아미드 (32.5 g, 0.28 mmol)을 부가하고 반응을 rt에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 25 ml 물 및 25 ml 포화된 NaHCO₃의 용액에 부었다. 혼합물을 EtOAc (40mL x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축했다. 잔류물을 TFA (14.0 mL) 및 물 (6.0 mL)의 용액에 용해시켰다. 혼합물을 40 °C에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고 5 ml MeOH, 25 ml 물, 및 25 ml 포화된 NaHCO₃ 용액을 부가했다. 수득한 혼합물을 EtOAc (40 ml x3)로 추출하고 조합된 유기 층들을 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 EtOAc 중 0% - 15% MeOH)로 정제하여 부분입체이성질체 혼합물을 얻었다. 생성물을 키랄 SFC로 분리했다 (CHIRALPAK IA 4.6x100mm, EtOH/CO₂ 중 35/65 0.3% DEA, 3mL/min, 10MPa).
- [2427] 피크 1: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*S*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*R*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트
- [2428] 7.4 mg (13%) ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.79 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.57 - 2.44 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.42 (m, 1H). LCMS (AA): *m/z* = 599.1 (M+H).
- [2429] 피크 2: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*S*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*R*)-(3-브로모페닐)(메톡시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트
- [2430] 5.1 mg (9%) ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.43 (m, 1H). LCMS (AA): *m/z* = 599.1 (M+H).
- [2431] 실시예 182: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*S*)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-

4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜아미드 또는 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜아미드 (피크 1) I-14a

[2432] 및

[2433] [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜아미드 또는 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜아미드 (피크 2) I-14b



[2434]

[2435] 단계 1: *N*-[(*S*)-{2-클로로-5-[(*S*)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-3-티에닐}(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설펜아미드, *N*-[(*R*)-{2-클로로-5-[(*R*)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-3-티에닐}(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설펜아미드, *N*-[(*S*)-{2-클로로-5-[(*R*)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-3-티에닐}(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설펜아미드, 및 *N*-[(*R*)-{2-클로로-5-[(*S*)-(4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸]-3-티에닐}(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설펜아미드.

[2436] 표제 화합물을, Int-136로부터 개시하여 실시예 131 단계 7 와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): $m/z = 506.0$ (M+H).

[2437] 단계 2: *rac-N*-{[2-클로로-5-[(4-클로로피리미딘-5-일)카보닐]-3-티에닐}(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설펜아미드 Int-286.

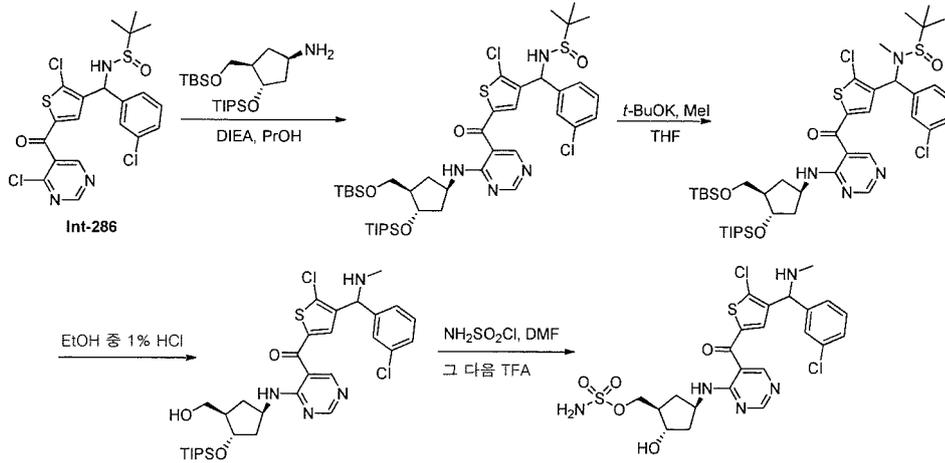
[2438] 표제 화합물을, 실시예 131 단계 8 와 비슷한 방식으로 제조했다. LCMS (FA): $m/z = 504.0$ (M+H).

[2439] 단계 3: *N*-[(*S*)-{2-클로로-5-[(4-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(하이드록시)메틸]-2,2-디메틸테트라하이드로-3*aH*-사이클로펜타[*d*][1,3]디옥솔-4-일]아미노}피리미딘-5-일)카보닐]-3-티에닐}(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설펜아미드 및 *N*-[(*R*)-{2-클로로-5-[(4-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(하이드록시)메틸]-2,2-디메틸테트라하이드로-3*aH*-사이클로펜타[*d*][1,3]디옥솔-4-일]아미노}피리미딘-5-일)카보닐]-3-티에닐}(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설펜아미드.

[2440] DMF (9.0 mL) 중 [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-아미노-2,2-디메틸테트라하이드로-3*aH*-사이클로펜타[*d*][1,3]디옥솔-4-일]메탄올 하이드로클로라이드 (160 mg, 0.72 mmol) (이러한 개시 물질의 합성에 대해 하기 참고: Claiborne, C.F. 등 PCT 출원 공개 WO2008/019124), *N*-{[2-클로로-5-[(4-클로로피리미딘-5-일)카보닐]-3-티에닐}(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설펜아미드 (0.30 g, 0.60 mmol), 및 K₂CO₃ (247 mg, 1.79 mmol)을 rt에서 8 시간 동안 교반했다. 반응을 물의 부가로 퀀칭했다. 고형물은 침전되었고 여과로 수집하고 물로 세정했다. 고형물을 고진공 상에서 하룻밤 건조시켜서 290 mg의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): $m/z = 655.0$ (M+H)

[2441] 단계 4: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜아미드 및 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜아미드.

- [2442] DMF (2.7 mL) 및 THF (2.7 mL) 중 단계 3으로부터의 생성물 혼합물 (0.28 g, 0.43 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각하고, 이것에 트리에틸아민 (1.19 mL, 8.57 mmol), 그 다음 클로로설폰아미드 (0.89 g, 7.71 mmol)을 부가하고 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 추가의 DMF (1 mL), THF (1 mL), 트리에틸아민 (0.30 mL, 2.14 mmol), 및 클로로설폰아미드 (0.25 g, 2.14 mmol)을 반응 혼합물에 부가하고 교반을 -78 °C에서 2시간 동안 계속했다. EtOH (16.8 mL, 21.0 mmol) 중 1.250 M의 HCl을 혼합물에 부가하고 반응을 rt로 따뜻하게 했다. 45 분 동안 rt에서 교반한 후, 물 (7.10 mL, 21.3 mmol) 중 3.0 M의 HCl을 부가하고 혼합물을 18 시간 동안 교반했다. 반응을 pH 9까지 포화된 NaHCO₃의 부가를 통해 켄칭했다. 수득한 혼합물을 물과 EtOAc 사이에서 분할했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 w/EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 생성물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 0% - 15% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 표제 화합물의 혼합물을 얻었다 (수율 = 118 mg). LCMS (FA): *m/z* = 590.0 (M+H).
- [2443] 단계 5: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*S*)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*R*)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*S*)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*R*)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트.
- [2444] 단계 4로부터의 생성물 부분입체이성질체의 혼합물 (115 mg, 0.20 mmol)을 분리하여 키랄 HPLC로 개별적인 부분입체이성질체 제공하여 I-14a (27mg, 제1 용출 화합물) 및 I-14b (42mg, 제2 용출 화합물)을 얻었다.
- [2445] 피크 1: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*S*)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*R*)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트
- [2446] I-14a
- [2447] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.30 (br s, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 5.13 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.47 (p, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 9.8, 6.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.70 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.77 - 2.54 (br s, 2H), 2.28 (dt, *J* = 12.7, 8.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.16 (dt, *J* = 12.7, 8.8 Hz, 1H).
- [2448] 피크 2: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*S*)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 또는 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(*R*)-아미노(3-클로로페닐)메틸]-5-클로로-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2,3-디하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트
- [2449] I-14b
- [2450] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 - 8.36 (br s, 2H), 8.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (br s, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 4.95 - 4.81 (br s, 1H), 4.74 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.4, 6.7 Hz, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 2.28 (dt, *J* = 12.6, 8.4 Hz, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.19 - 1.14 (m, 1H).
- [2451] 실시예 183: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({5-클로로-4-[(*S*)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({5-클로로-4-[(*R*)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-95



[2452]

[2453]

[2454]

[2455]

[2456]

[2457]

[2458]

[2459]

[2460]

[2461]

[2462]

[2463]

단계 1: *N*-[(*S*)-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]카보닐)-2-클로로-3-티에닐)(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설피아미드

N-[(*R*)-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]카보닐)-2-클로로-3-티에닐)(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸프로판-2-설피아미드.

i-PrOH (20.0 mL) 중 Int-260 (192 mg, 0.48 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.45 mL, 2.60 mmol), 그 다음 Int-286 (120 mg, 0.24 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 70 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 80% EtOAc)로 정제하여 186 mg (90%)의 표제 화합물 혼합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.74 및 8.71 (각 s, 총 1H), 8.65 및 8.63 (각 s, 총 1H), 8.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.47 및 7.42 (각 s, 총 1H), 7.38 - 7.21 (m, 4H), 5.81 - 5.72 (m, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 10H), 1.09 - 1.01 (m, 21H), 0.90 - 0.84 (m, 9H), 0.06 - -0.00 (m, 6H).

단계 2: *N*-[(*S*)-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]카보닐)-2-클로로-3-티에닐)(3-클로로페닐)메틸]-*N*,2-디메틸프로판-2-설피아미드

N-[(*R*)-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]카보닐)-2-클로로-3-티에닐)(3-클로로페닐)메틸]-*N*,2-디메틸프로판-2-설피아미드.

THF (10.0 mL) 중 단계 1로부터의 생성물 혼합물 (117 mg, 0.14 mmol)의 용액에, THF (0.40 mL, 0.40 mmol) 중 1.0 M의 *t*-BuOK를 rt에서 적가하고, 반응을 rt에서 30 분 동안 교반했다. 용액을 0 °C에서 냉각하고, MeI (0.04 mL, 0.67 mmol)을 용액에 부가했다. 반응을 0 °C에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 NH₄Cl 용액에 부었고, 그 다음 EtOAc (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 0% - 55% EtOAc)로 정제하여 47.6 mg (40%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.58 - 8.48 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.76 (h, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.62 - 3.46 (m, 2H), 2.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.67 (tdd, *J* = 12.9, 8.1, 3.9 Hz, 1H), 1.02 (s, 21H), 0.88 (m, 1H), 0.86 - 0.80 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

단계 3: {5-클로로-4-[(*S*)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸]-2-티에닐}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메타논

및

{5-클로로-4-[(*R*)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸]-2-티에닐}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리

이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노]피리미딘-5-일]메타논.

[2464] EtOH (20 mL) 1% HCl 중 단계 2로부터의 생성물 혼합물 (182 mg, 0.21 mmol)의 용액을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ 용액에 부었고 혼합물을 DCM (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 농축 건조하여 142 mg (93 %)의 조 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 663.7 (M+H).

[2465] 단계 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({5-클로로-4-[(*S*)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[2466] 및

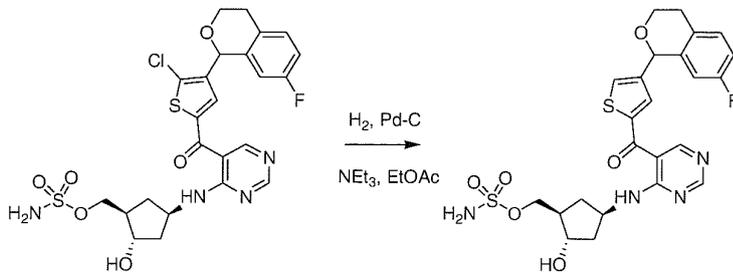
[2467] [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({5-클로로-4-[(*R*)-(3-클로로페닐)(메틸아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[2468] DMF (5.0 mL) 중 단계 3으로부터의 생성물 혼합물 (157 mg, 0.21 mmol)의 용액에 클로로설포나미드 (73.7 mg, 0.64 mmol)을 0 °C에서 부가하고 반응을 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 용액에 부었고 수득한 혼합물을 DCM (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 진공에서 농축했다. 잔류물을 TFA (8.00 mL, 104 mmol) 및 물 (2.00 mL, 111 mmol)의 용액에 용해시키고 혼합물을 50 °C로 1 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 MeOH (15 mL)에 용해시키고 그 다음 N,N-디이소프로필에틸아민 (1 mL)을 부가했다. 혼합물을 진공에서 농축한 후, 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 29.7 mg (24%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 4.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.02 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.35 - 2.04 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 0.95 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 586.1 (M+H).

[2469] 실시예 184: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(1*R*)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1*H*-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[2470] 또는

[2471] [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{{5-({4-[(1*S*)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1*H*-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 I-267



[2472]

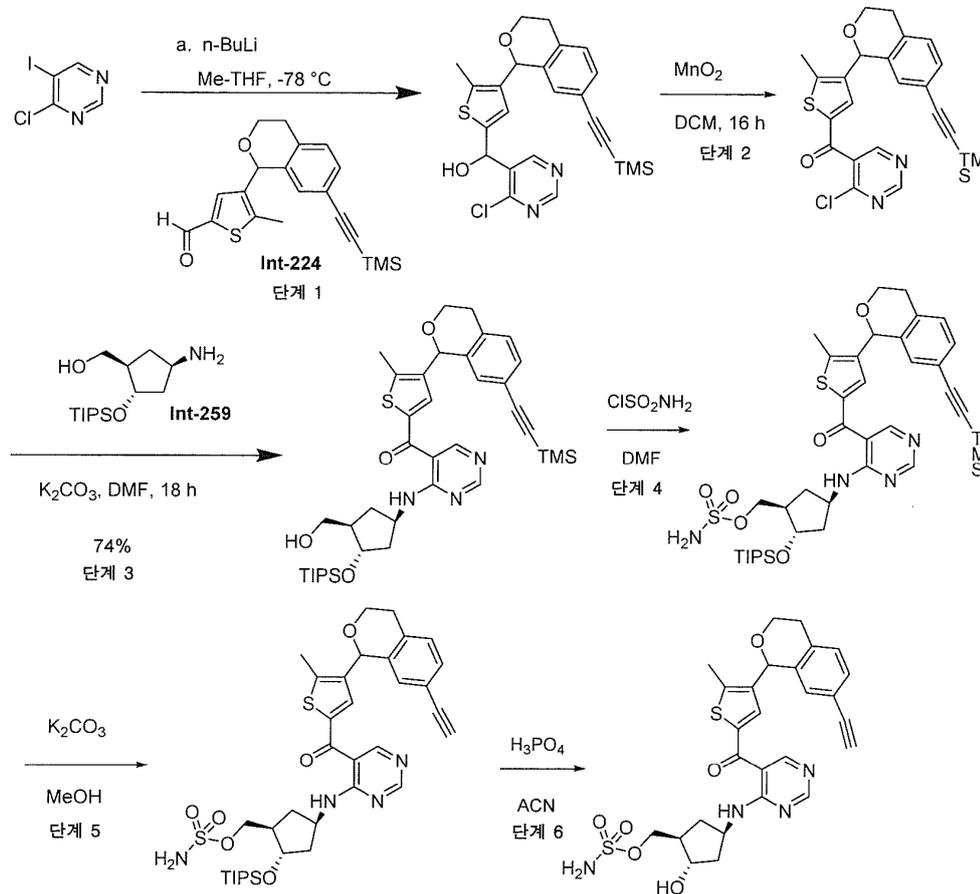
[2473] 1-목 둥근바닥 플라스크에 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[[5-[5-클로로-4-[(1*R*)-7-플루오로이소크로만-1-일]티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트 또는 EtOAc (15.0 mL, 154 mmol) 및 트리에틸아민 (0.358 mL, 2.57 mmol)에서 용해된 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[[5-[5-클로로-4-[(1*S*)-7-플루오로이소크로만-1-일]티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트 (I-294, 0.499 g, 0.856 mmol)을 부가했다. 혼합물을 질소로 탈기했다. Pd/C (10 wt. %, 0.500 g, 37.5 mmol)을 그 다음 부가하고 혼합물을 H₂ (g) 밸런 (3X)으로 퍼지했다. 수득한 혼합물 rt에서 1일 동안 H₂ (g)의 밸런 하에서 교반했다. 밸런을 제거하고 용액을 아르곤으로 퍼지했다. 혼합물을 그 다음 셀라이트를 통해 여과하고 EtOAc (3X)으로 린스했다. 여과물을 농축 건조하고 잔류물을 ISCO 실리카겔 크로마토그래피 (40g 칼럼, 0-10% MeOH/DCM로 용출함, 20 분에 걸쳐)로 정제하여 0.359 g (77%)의 생성물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m,

1H); LCMS: (FA) M+1 549.1

[2474] 실시예 185: [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(1R)-7-에티닐-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트

[2475] 및

[2476] [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{4-[(1S)-7-에티닐-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐}피리미딘-4-일}아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-252



[2477]

[2478] 단계 1-4: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-메틸-4-[(1R)-7-(2-트리메틸실릴에티닐)이소크로만-1-일]티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-메틸-4-[(1S)-7-(2-트리메틸실릴에티닐)이소크로만-1-일]티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메틸 설페이트

[2479] 단계 1-4을, 알데하이드 Int-224로 개시하여 실시예 173, 단계 1-4 와 비슷한 방식으로 수행했다. 단계 5을 하기와 같이 수행했다:

[2480] 단계 5:

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-에티닐이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-에티닐이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메틸 설페이트

[2481] 메탄올 (10.7 mL) 중 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-메틸-4-[(1R)-7-(2-트리메틸실릴에티닐)이소크로만-1-일]티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메틸 설페이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-메틸-4-[(1S)-7-(2-트리메틸실릴에티닐)이소크로만-1-일]티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메틸 설페이트 (1.0 g)의 용액에 탄산칼륨 (346.7 mg, 2.509 mmol)을 부가하고, 혼합물을 2시간 동안 rt에서 교반했다. 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물에 물 (20mL)을 부가하고 혼합물을 DCM (20x3)로 추출했다. 우유빛 백색 비색 수층을 증발 건조하여 0.9 g (100%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.27 (d, J = 11.5 Hz, 2H),

7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.40 - 1.29 (m, 1H), 1.12 - 1.04 (m, 21H). LCMS: m/z 725.0 (M+1).

[2482] 단계 6: [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-에티닐-3,4-다하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트

[2483] 및

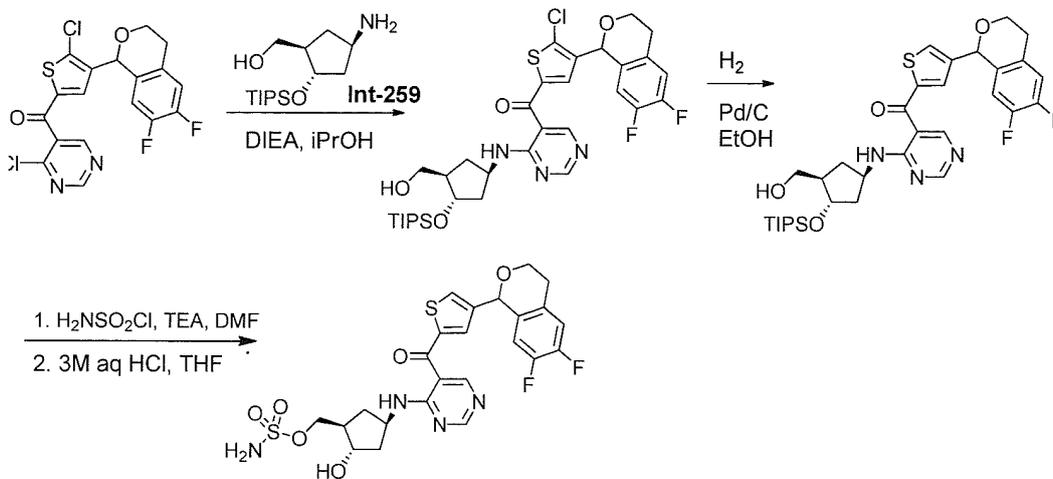
[2484] [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-에티닐-3,4-다하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트

[2485] 단계 6을, 실시예 133, 단계 8 와 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 4H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 1H). m/z 569.4 (M+1).

[2486] 실시예 186: [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-6,7-디플루오로-3,4-다하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트

[2487] 또는

[2488] [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-6,7-디플루오로-3,4-다하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-273



[2489]

[2490] 단계 1: [4-[(1R)-6,7-디플루오로이소크로만-1-일]-2-티에닐]-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-트리이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-일]메탄올 또는 [4-[(1S)-6,7-디플루오로이소크로만-1-일]-2-티에닐]-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-트리이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-일]메탄올

[2491] I-290b의 생산에서 단계 2의 생성물 (0.677 g, 1.58 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.6900 mL, 3.961 mmol)의 용액에 이소프로필 알코올 (25 mL, 330 mmol)을 {(1R,2S,4R)-4-아미노-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}메탄올 (Int-259, 0.6376 g, 2.218 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 농축하여 1.962 g의 조 생성물을 2종의 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다. 조 물질을 정제하고 부분입체이성질체를 헥산 중 0-25% EtOAc로 용출하는 ISCO 실리카겔 크로마토그래피로 분리하여 0.344 g의 부분입체이성질체 1 및 0.354 g의 부분입체이성질체 2 (65% 수율)를 얻었다. 부분입체이성질체 1: ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.74 - 6.64 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H),

1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.11 (s, 21H); LCMS (FA) M+1 678.6. 부분입체이성질체 2: ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 6.73 - 6.60 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.11 (s, 21H); LCMS (FA) M+1 678.6

[2492] 단계 2: [5-클로로-4-[(1R)-6,7-디플루오로이소크로만-1-일]-2-티에닐]-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-트리이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-일]메타논

[2493] EtOAc (5.00 mL, 51.2 mmol) 중 단계 1로부터의 부분입체이성질체 2 (0.216 g, 0.318 mmol) 및 트리에틸아민 (0.133 mL, 0.955 mmol)의 용액에 Pd/C (10 wt. %, 0.216 g, 16.2 mmol)을 부가했다. 반응 용기를 수소 가스로 퍼지하고 그 다음 하룻밤, rt에서 수소 가스의 밸런 하에서 교반했다. 수득한 혼합물을 여과하고 농축하여 0.323 g의 조 생성물을 얻었다. 조 물질을 hexan 중 0-50% EtOAc로 용출하는 ISCO 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.178 g (97% 수율)의 순수한 생성물을 밝은 황색 잔류물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.80 - 4.64 (m, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H) 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 1.04 (s, 21H); LCMS (FA) M+1 644.3.

[2494] 단계 3: [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-6,7-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로렌-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[2495] 또는

[2496] [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-6,7-디플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소크로렌-1-일]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

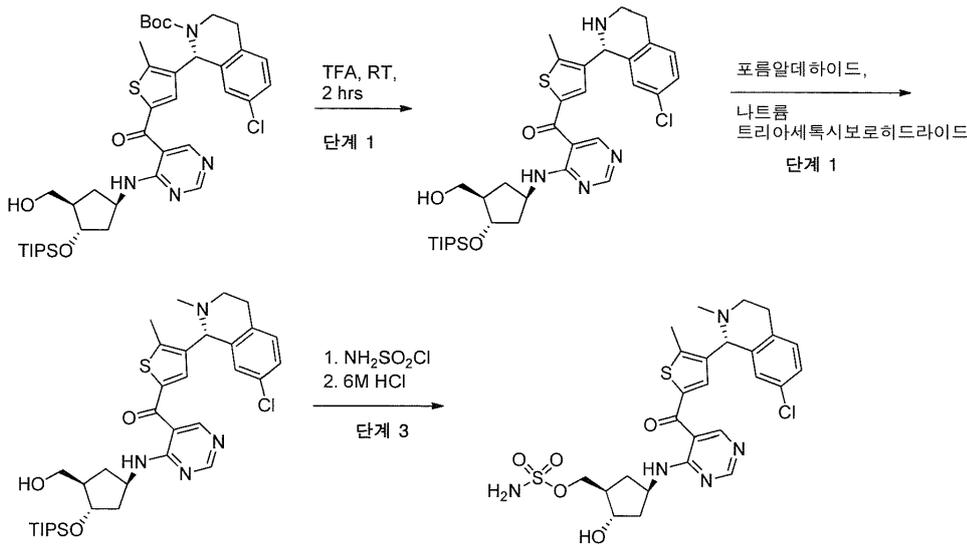
[2497] 단계 3을, 실시예 171, 단계 6 와 비슷한 방식으로 수행했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 3H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H).

[2498] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 적절한 개시 물질로부터 개시하여 상기에서 기재된 것과 비슷한 방식으로 제조했다. 최종 단계의 탈실릴화 제제 및 용매는 TAS-F 및 DMF였다.

개시물질	화합물번호
I-304 의 제조에서 단계 2 의 생성물	I-308

[2499]

[2500] 실시예 187: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로-2-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-클로로-2-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트 I-306



[2501]

[2502]

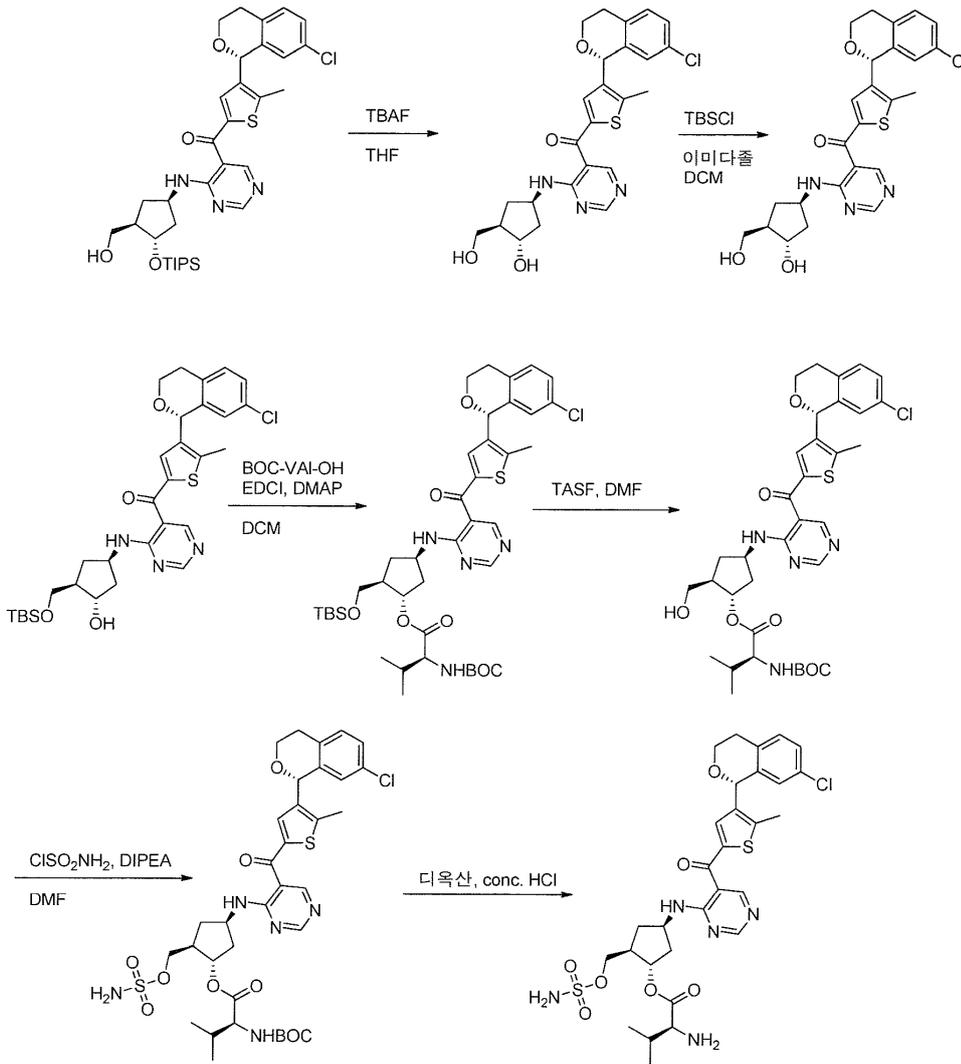
단계 1-3: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로-2-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 및 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-클로로-2-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설펜메이트

[2503]

단계 1 및 2을, tert-부틸 (1R)-7-클로로-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-트리이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트(실시예 133, 단계 6의 생성물)로부터 개시하여 실시예 117, 단계 4 와 비슷한 방식으로 수행했다. 단계 3을, 실시예 162, 단계 5 및 6 와 비슷한 방식으로 수행했다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.79 (dd, J = 16.0, 7.9 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.29 - 4.09 (m, 3H), 3.28 - 3.10 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.50 - 1.32 (m, 1H).

[2504]

실시예 188: (1S,2R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노]-2-[(설펜모일옥시)메틸]사이클로펜틸 (2S)-2-아미노-3-메틸부타노에이트 I-338



[2505]

[2506]

단계 1: {4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}[4-[(1R,3S,4R)-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]아미노}피리미딘-5-일}메타논

[2507]

THF (20.0 mL, 246 mmol) 중 {4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}[4-[(1R,3S,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸]아미노}피리미딘-5-일}메타논 (실시에 132, 단계 9의 생성물, 1.60 g, 2.44 mmol)의 용액에 THF (2.68 mL, 2.68 mmol) 중 1.00 M의 TBAF을 적가했다. 반응을 2시간 동안 rt에서 교반했다. 반응을 EtOAc(100ml)로 희석하고 물 (50ml)로 세정했다. 수성 층을 EtOAc (50ml)로 추출하고 조합된 유기물 염수로 세정하고, (Na₂SO₄) 상에서 건조하고 농축했다. ISCO 크로마토그래피 (80 g 칼럼, 순수한 EtOAc로 용출함)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다. 수율 0.97 g, 80%. EtOAc 중 Rf 0.05. LCMS FA rt 3.18 ES+ 500, 502

[2508]

단계 2: (4-[(1R,3R,4S)-3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-4-하이드록시사이클로펜틸]아미노}피리미딘-5-일}{4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}메타논

[2509]

병목에서 아르곤 하에서 냉각된 DCM (100 mL, 2000 mmol) 중 4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}[4-[(1R,3S,4R)-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]아미노}피리미딘-5-일}메타논 (1.70 g, 3.40 mmol), 1H-이미다졸 (0.4861 g, 7.140 mmol)의 용액에 DCM (26 mL, 4.0E2 mmol) 중 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (0.5381 g, 3.570 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가했다. 반응을 주위 온도로 서서히 따뜻해지도록 하고 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 DCM과 물 사이에서 분할하고, 수성 층 DCM로 추출하고 조합된 유기물 염수로 세정하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축했다. ISCO 크로마토그래피 (80 g, 헥산 중 75% EtOAc 내지 순수한 EtOAc로 용출함, 10분에 걸쳐)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 수율 1.71 g 81%. 75%EtOAc/헥산 중 Rf 0.15. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.74 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, J =

7.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 3.90 (td, $J = 11.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 9.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.12 (ddd, $J = 16.3, 10.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.36 (dt, $J = 14.0, 7.5$ Hz, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 2H), 1.91 (dt, $J = 13.9, 7.1$ Hz, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.07 및 0.07 (각 s, 각 3H).

[2510] 단계 3: (1S,2R,4R)-2-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-4-([5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸 (2S)-2-([*tert*-부톡시카보닐]아미노)-3-메틸부타노에이트.

[2511] DCM (32.0 mL) 중 (4-[(1R,3R,4S)-3-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-4-하이드록시사이클로펜틸]아미노)피리미딘-5-일){4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}메타논 (384.0 mg, 0.6251 mmol)의 용액에, N-(*tert*-부톡시카보닐)-L-발린 (277.1 mg, 1.275 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (239.7 mg, 1.250 mmol), 및 N,N-디메틸아미노피리딘 (160.4 mg, 1.313 mmol)을 부가하고, 반응 rt에서 20 시간 동안 교반했다. 반응을 농축하고 물과 EtOAc 사이에서 분할했다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 조합된 추출물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 조 물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 514 mg (정량적)의 표제 화합물을 황색 포움으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 - 8.55 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.59 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 3H), 1.41 - 1.32 (m, 9H), 0.91 - 0.86 (m, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.04 - -0.04 (m, 6H); LCMS: (AA) M+1 813.4

[2512] 단계 4: (1S,2R,4R)-4-([5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-(하이드록시메틸)사이클로펜틸 (2S)-2-([*tert*-부톡시카보닐]아미노)-3-메틸부타노에이트.

[2513] DMF (3.4 mL) 중 (1S,2R,4R)-2-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-4-([5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)사이클로펜틸 (2S)-2-([*tert*-부톡시카보닐]아미노)-3-메틸부타노에이트 (0.412 g, 0.506 mmol)의 용액에 0 °C에서 아르곤 하에서 DMF (2.84 mL) 중 트리스(디메틸아미노)설포늄 디플루오로트리메틸실리케이트 (195 mg, 0.709 mmol)의 용액을 부가했다. 수득한 적색 용액을 0 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응을 그 다음 최소 DCM 로 희석하고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 75% EtOAc)로 직접적으로 정제했다. 생성물을 함유하는 모든 분획을 조합하고 농축했다. 수득한 오일을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축하여 337 mg (95%)의 표제 화합물을 황색 포움으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 - 8.55 (m, 2H), 8.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 3.43 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 3H), 1.43 - 1.30 (m, 9H), 0.95 - 0.79 (m, 6H); LCMS: (AA) M+1 699.3

[2514] 단계 5: (1S,2R,4R)-4-([5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-([*tert*-부톡시카보닐]아미노)-3-메틸부타노에이트.

[2515] DMF (9.2 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (308.6 μL, 1.772 mmol) 중 (1S,2R,4R)-4-([5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노)-2-(하이드록시메틸)사이클로펜틸 (2S)-2-([*tert*-부톡시카보닐]아미노)-3-메틸부타노에이트 (413.0 mg, 0.5906 mmol, 톨루엔으로 이전에 공비증류됨)의 용액에 클로로설포나미드 (204.7 mg, 1.772 mmol)을 rt에서 부가하고, 황색 용액을 60 분 동안 교반했다. 반응을 0 °C로 냉각하고 물 및 염수로 켄칭했다. 반응을 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피

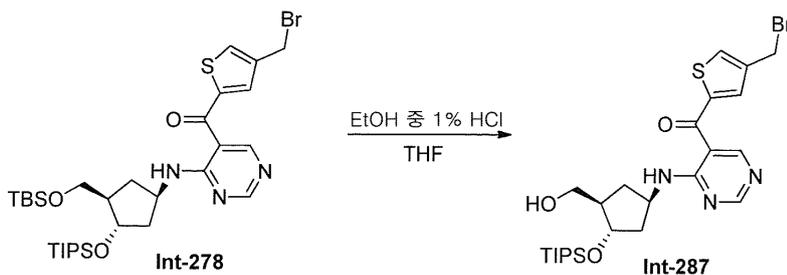
(DCM 중 0 내지 7% MeOH)로 정제했다. 단리된 생성물은 미반응된 개시 물질을 여전히 함유했다. 혼합물을 톨루엔으로 공비증류하고, 고진공 상에서 건조시키고, DMF (9.2 mL)에서 아르곤 하에서 용해시켰다. N,N-디이소프로필에틸아민 (0.1029 mL, 0.5906 mmol)을 부가하고, 그 다음 클로로설폰아미드 (68.24 mg, 0.5906 mmol)을 부가했다. 반응을 rt에서 1 시간 동안 교반하고 TLC로 모니터링했다. 클로로설폰아미드 (34.12 mg, 0.2953 mmol)을 그 다음 부가하고 반응을 30 분 동안 교반했다. 그 다음 반응을 0 °C에서 냉각하고, 포화된 NaHCO₃으로 쉐킷하고, w/물로 희석했다. 반응을 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0 내지 100% EA)로 정제하여 352 mg 황색 포음을 얻었다. 생성물을 EtOAc에서 용해시키고, w/1N LiCl 용액 (3x)으로 세정하여 DMF를 제거하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축하여 317 mg (69%)의 표제 화합물을 황색 잔류물로서 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 - 8.54 (m, 2H), 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 3H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.09 - 1.86 (m, 3H), 1.48 - 1.30 (m, 9H), 0.89 (d, J = 5.5 Hz, 6H); LCMS: (AA) M+1 778.2

[2516] 단계 6: (1S,2R,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸 (2S)-2-[(tert-부톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노에이트HCl.

[2517] (1S,2R,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-[(설파모일옥시)메틸]사이클로펜틸 (2S)-2-[(tert-부톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노에이트 (280 mg, 0.36 mmol)을 1,4-디옥산 (3.8 mL)에서 용해시키고 농축된 HCl (0.60 mL, 7.19 mmol)을 부가했다. 용액을 rt에서 2.5시간 동안 교반했다. 반응을 농축하고, EtOH로 공비증류하고, 물을 부가하고 동결건조하여 267 mg (정량적)의 표제 화합물을 베이지색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 - 8.66 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 7.59 - 7.47 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 3H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.23 - 2.03 (m, 3H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 1.04 - 0.93 (m, 6H); LCMS: (AA) M+1 678.2.

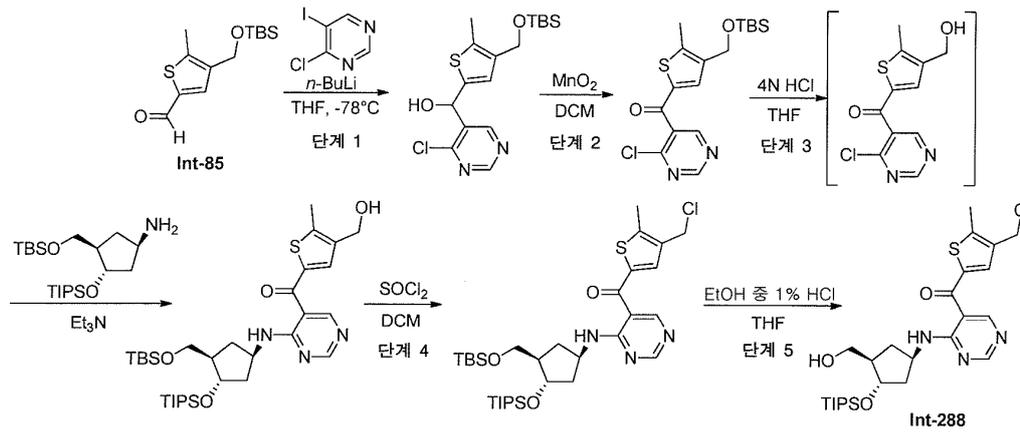
[2518] 실시예 189: [4-(브로모메틸)-2-티에닐][4-({(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]메타논 Int-287



[2519] 단계 1: [4-(브로모메틸)-2-티에닐][4-({(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]메타논.

[2521] 25-mL 등근바닥 플라스크에 Int-278 (656 mg, 0.96 mmol), THF (20.8 mL)를 부가했다. 용액을 0 °C로 냉각하고 그 다음 EtOH 중 1% HCl 용액 (15.9 mL, 1.92 mmol)을 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 반응에 포화된 NaHCO₃ 용액 (2 mL)을 부가하여 과잉의 산을 쉐킷했다. 용액을 그 다음 EtOAc (10 mL)로 추출했다. 분리 후, 수성 층을 EtOAc (6 mL)로 추출했다. 조합된 유기 용액을 진공에서 농축하여 550 mg의 조 표제 화합물을 약간 황색 오일로서 얻었다.

[2522] 실시예 190: [4-(클로로메틸)-5-메틸-2-티에닐][4-({(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]메타논 Int-288



[2523]

[2524] 단계 1: rac-[4-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-5-메틸-2-티에닐(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[2525] 표제 화합물을, Int-85로부터 개시하여 실시예 131, 단계 7 와 비슷한 방식으로 제조했다. 2.53 g (94%) LCMS (FA): $m/z = 385.3$ (M+H).

[2527] 단계 2: [4-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-5-메틸-2-티에닐(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올.

[2529] 표제 화합물을, 실시예 131, 단계 8 와 비슷한 방식으로 제조했다. 2.33 g (93%) LCMS (FA): $m/z = 383.3$ (M+H).

[2530] 단계 3: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][4-(하이드록시메틸)-5-메틸-2-티에닐]메탄올.

[2531] THF (40.0 mL) 중 [4-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]-5-메틸-2-티에닐(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올 (2.30 g, 6.00 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 4 M HCl (20 mL)을 부가하고 반응을 rt에서 2 시간 동안 교반했다. 진공에서 농축한 후, 잔류물을 DCM (60.0 mL)에서 용해시켰다. 용액에 트리에틸아민 (2.93 mL, 21.0 mmol), 및 Int-260 (3.14 g, 7.81 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 rt에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 쉐킷하고 DCM (x2)로 추출했다. 유기 층들을 진공에서 농축하고 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 1.96 g (52%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): $m/z = 635.0$ (M+H).

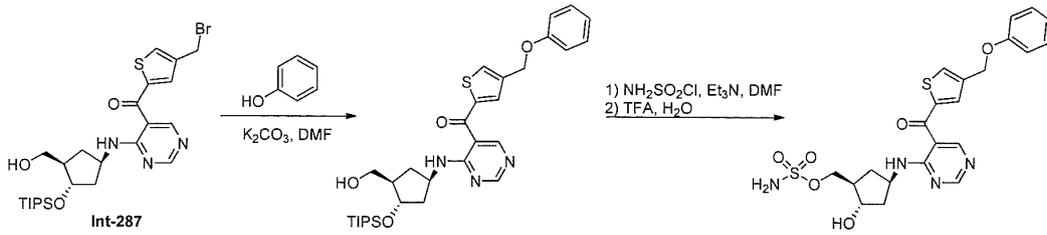
[2532] 단계 4: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][4-(클로로메틸)-5-메틸-2-티에닐]메탄올.

[2533] DCM (50.0 mL) 중 [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][4-(하이드록시메틸)-5-메틸-2-티에닐]메탄올 (1.90 g, 3.00 mmol)의 용액에 0 °C에서 티오닐 클로라이드 (0.28 mL, 3.90 mmol)을 부가하고 반응을 0 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 쉐킷하고 DCM (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISCO 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 헥산 중 20% EtOAc)로 정제하여 1.32 g (68%)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): $m/z = 653.3$ (M+H).

[2534] 단계 5: [4-(클로로메틸)-5-메틸-2-티에닐][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일]메탄올.

[2535] THF (20.3 mL) 중 [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일][4-(클로로메틸)-5-메틸-2-티에닐]메탄올 (800 mg, 1.23 mmol)의 용액에 EtOH 중 1% HCl 용액 (20.3 mL, 2.45 mmol)을 부가하고 혼합물을 1.5 시간 동안 동일한 온도에서 교반했다. 반응에 포화된 NaHCO₃ (2 mL)을 부가하고 과잉의 산을 쉐킷했다. 용액을 그 다음 EtOAc (10 mL)로 추출했다. 분리 후, 수성 층을 EtOAc (6 mL)로 추출했다. 조합된 유기 용액을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 약간 황색 오일로서 얻었다. LCMS (FA): 538.2 (M+1).

[2536] 실시예 191: {(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-[[4-(페녹시메틸)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설페이트 I-91



[2537]

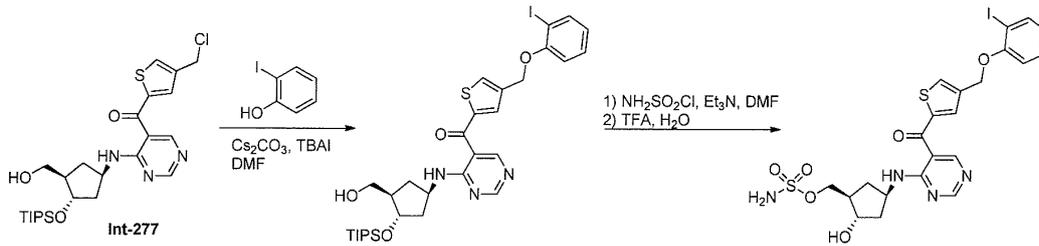
[2538] THF (0.88 mL) 중 Int-287 (25.0 mg, 0.04 mmol)의 용액에 페놀 (8.28 mg, 0.088 mmol)을 부가했다. 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반했다. 반응에 DMF (0.50 mL)을 부가했다. 이러한 반응을 그 다음 rt에서 하룻밤 교반되도록 했다. 용액에 클로로설폰아미드 (20.3 mg, 0.18 mmol)을 부가하고 용액을 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃으로 켄칭하고, 그 다음 EtOAc (x2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 농축 건조했다. 수득한 잔류물에 TFA (1.80 mL) 및 물 (0.20 mL)을 부가했다. rt에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물을 MeOH (4.0 mL)에서 용해시키고 PL-CO₂ MP-수지(2.04 mmol/g 로딩; 431 mg, 0.88 mmol)을 부가했다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 수지를 여과하고 MeOH (5 mL)로 린스했다. 조합된 메탄올 용액을 농축하여 고형 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DMSO (1.2 mL)에서 용해시키고 여과했다. 여과물을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (4.1 mg, 18%)을 얻었다. LC/MS (FA): 504.8 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 3H), 2.60 - 2.45 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 1H).

[2539] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로 시작하여 상기에서 기재된 것과 유사한 방식으로 제조했다:

개시 물질	화합물 번호	LCMS 데이터
	I-80	LCMS (FA): m/z = 535.3 (M+H)
	I-147	LCMS (FA): m/z = 555.2 (M+H)
	I-177	LCMS (FA): m/z = 521.2 (M+H)
	I-98	LCMS (FA): m/z = 583.2 (M+H)
	I-163	LCMS (FA): m/z = 539.2 (M+H)
	I-120	LCMS (FA): m/z = 539.2 (M+H)
	I-180	LCMS (FA): m/z = 573.2 (M+H)
	I-129	LCMS (FA): m/z = 539.2 (M+H)

[2540]

[2541] 실시예 192: [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({4-[(2-아이오도페녹시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-161

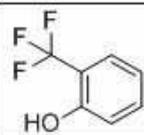
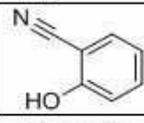
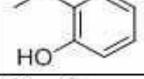
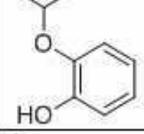
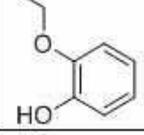
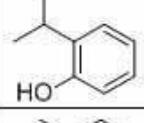
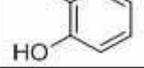


[2542]

[2543] [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-아이오도페녹시)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트.

[2544] 2-아이오도페놀 (2.04 mg, 9.28 μmol)을 수용하는 2-드램 바이알에 DMF (1.00 mL) 중 Int-277 (31.4 mg, 0.06 mmol)의 용액 그 다음 Cs_2CO_3 (117 mg, 0.36 mmol), 및 DMF (0.10 mL) 중 테트라-n-부틸암모늄 아이오다이드 (3.32 mg, 0.01 mmol)을 추가했다. 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반했다. 고형물을 여과하고 DMF (0.5 mL)로 린스했다. 조합된 DMF 용액에 트리에틸아민 (50.2 μL , 0.36 mmol), 클로로설포아미드 (27.7 mg, 0.24 mmol)을 추가했다. 혼합물을 rt에서 30 분 동안 진탕하고, 그 다음 포화된 NaHCO_3 (1.5 mL) 및 EtOAc (8mL)을 추가했다. 분리 후, 수성 상을 EtOAc (8 mL)로 추출했다. 조합된 유기 용액을 진공에서 농축했다. 잔류물에 TFA (1.80 mL), 물 (0.20 mL)을 추가했다. 30 분 동안 진탕한 후, 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물에 PL-CO3 MP-수지(2.04 mmol/g 로딩; 588 mg, 1.20 mmol), MeOH (3.00 mL)을 추가했다. 1 시간 분 동안 진탕한 후, 수지를 여과하고 MeOH (10 mL)로 린스했다. 조합된 메탄올 용액을 농축 건조했다. 잔류물을 DMSO (1.2 mL)에서 용해시켰다. 여과 후, 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): 631.2 (M+H).

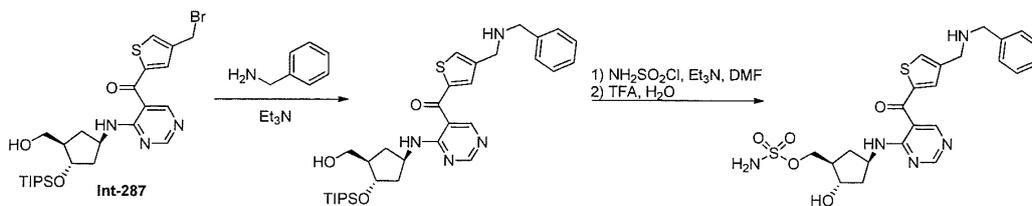
[2545] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로 시작하여 상기에서 기재된 것과 유사한 방식으로 제조했다:

개시 물질	화합물 번호	LCMS 데이터
	I-188	LCMS (FA): $m/z = 573.2$ (M+H)
	I-176	LCMS (FA): $m/z = 589.7$ (M+H)
	I-124	LCMS (FA): $m/z = 530.7$ (M+H)
	I-182	LCMS (FA): $m/z = 533.3$ (M+H)
	I-201	LCMS (FA): $m/z = 563.3$ (M+H)
	I-156	LCMS (FA): $m/z = 549.8$ (M+H)
	I-191	LCMS (FA): $m/z = 547.3$ (M+H)
	I-131	LCMS (FA): $m/z = 519.7$ (M+H)

[2546]

[2547]

실시예 193 [(1R,2S,4R)-4-{{[5-({4-[(벤질아미노)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설페이트 I-222



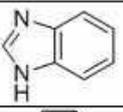
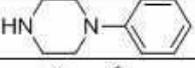
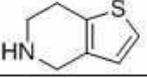
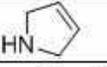
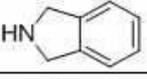
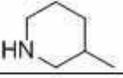
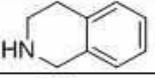
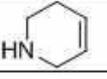
[2548]

[2549]

벤질아민 (12.8 mg, 0.12 mmol)를 수용하는 3-드랩 바이알에 DMF (1.0 mL) 중 트리에틸아민 (66.9 μ L, 0.48 mmol) 및 Int-287 (34.1 mg, 0.06 mmol)을 부가했다. 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 격렬하게 진탕했다. 혼합물에 클로로설폰아미드 (27.7 mg, 0.24 mmol)을 부가했다. 30 분 동안 진탕한 후, 포화된 NaHCO_3 용액 (1.25 mL) 및 EtOAc (6 mL)을 부가했다. 분리 후, 수성 상을 EtOAc (8 mL)로 추출했다. 조합된 유기상을 20-mL 바이알에서 농축했다. 잔류물에 TFA (1.80 mL), 물 (0.20 mL)을 부가했다. 1 시간 분 동안 진탕한 후, 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물에 MeOH (3.00 mL), PL-C03 MP-수지 (2.04 mmol/g 로딩; 588 mg, 1.20 mmol)을 부가했다. 30 분 동안 진탕한 후, 수지를 여과하고 MeOH (10 mL)로 린스했다. 조합된 메탄올 용액을 농축하여 고형 잔류물을 얻었다. 잔류물에 DMSO (1.2 mL)을 부가했다. 여과 후, 용액을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): 518.3 (M+H).

[2550]

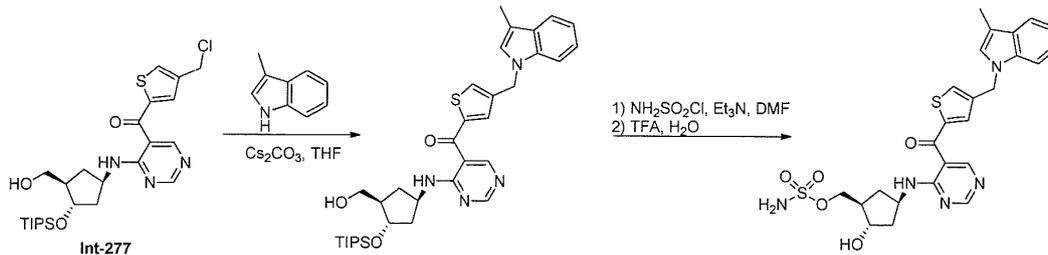
아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로 시작하여 상기에서 기재된 것과 유사한 방식으로 제조했다:

개시 물질	화합물 번호	LCMS 데이터
	I-192	LCMS (FA): $m/z = 529.3$ (M+H)
	I-241	LCMS (FA): $m/z = 573.3$ (M+H)
	I-168	LCMS (FA): $m/z = 550.1$ (M+H)
	I-219	LCMS (FA): $m/z = 480.3$ (M+H)
	I-187	LCMS (FA): $m/z = 530.1$ (M+H)
	I-225	LCMS (FA): $m/z = 510.3$ (M+H)
	I-167	LCMS (FA): $m/z = 544.3$ (M+H)
	I-204	LCMS (FA): $m/z = 493.9$ (M+H)

[2551]

[2552]

실시예 194: [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{[5-({4-[(3-메틸-1H-인돌-1-일)메틸]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-105



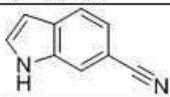
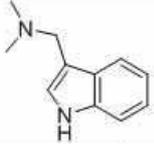
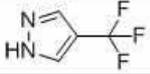
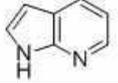
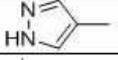
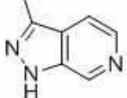
[2553]

[2554]

3-메틸인돌 (12.5 mg, 0.10 mmol)를 수용하는 2-드랩 바이알에 Int-277 (25.0 mg, 0.05 mmol), DMF (1.00 mL), 테트라-*N*-부틸암모늄 브로마이드 (1.54 mg, 4.77 μ mol) 및 Cs₂CO₃ (93.2 mg, 0.29 mmol)을 추가했다. 혼합물을 42 °C에서 3 시간 동안 가열반했다. 고형물을 여과하고 DMF (0.5 mL)로 린스했다. 조합된 DMF 용액에 트리에틸아민 (0.04 mL, 0.29 mmol) 및 클로로설포나미드 (22.0 mg, 0.19 mmol)을 추가했다. 혼합물을 30 분 동안 진탕하고, 그 다음 포화된 NaHCO₃ (1.5 mL) 용액으로 켄칭했다. 혼합물을 EtOAc (6 mL)로 2회 추출했다. 조합된 유기 용액을 20-mL 바이알에서 농축 건조했다. 바이알에 TFA (1.80 mL, 23.4 mmol) 및 물 (0.20 mL)을 추가했다. 30 분 동안 진탕한 후, 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물에 MeOH (3.0 mL) 및 PL-CO3 MP-수지 (2.04 mmol/g 로딩; 468 mg, 0.95 mmol)을 추가했다. 30 분 동안 진탕한 후, 수지를 여과하고 MeOH (8 mL)로 린스했다. 조합된 메탄올 용액을 농축했다. 잔류물에 DMSO (1.2 mL)을 추가했다. 여과 후, 용액을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): 542.3 (M+H).

[2555]

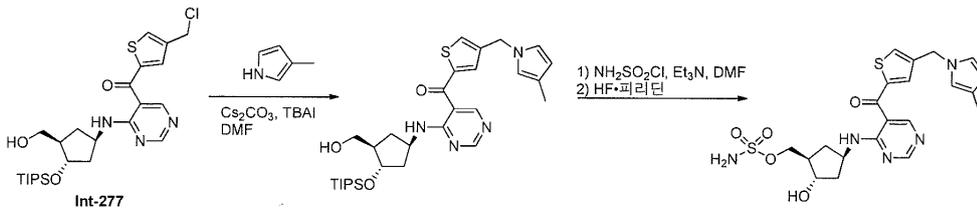
아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로 시작하여 상기에서 기재된 것과 유사한 방식으로 제조했다:

개시 물질	화합물 번호	LCMS 데이터
	I-169	LCMS (FA): $m/z = 529.3$ (M+H)
	I-221	LCMS (FA): $m/z = 585.2$ (M+H)
	I-130	LCMS (FA): $m/z = 547.2$ (M+H)
	I-92	LCMS (FA): $m/z = 529.2$ (M+H)
	I-74	LCMS (FA): $m/z = 493.3$ (M+H)
	I-160	LCMS (FA): $m/z = 544.2$ (M+H)

[2556]

[2557]

실시예 195: [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-{{[5-({4-[3-메틸-1H-피롤-1-일]메틸}-2-티에닐)카보닐]피리미딘-4-일}아미노}사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-170



[2558]

[2559]

3-메틸피롤 (13.0 mg, 0.16 mmol)을 함유하는 2-드램 바이알에 DMF (1.00 mL) 중 Int-277 (41.9 mg, 0.08 mmol), Cs₂CO₃ (156 mg, 0.48 mmol), 및 DMF (0.1 mL) 중 테트라-N-부틸암모늄 아이오다이드 (4.43 mg, 0.01 mmol)을 부가했다. 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 진탕하고 그 다음 42 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 고형물을 여과하고 DMF (0.5 mL) 로 린스했다. 조합된 DMF 용액에 트리에틸아민 (66.9 uL, 0.48 mmol), 클로로설포나미드 (37.0 mg, 0.32 mmol)을 부가했다. 30 분 동안 진탕한 후, 포화된 NaHCO₃ (1.5 mL) 및 EtOAc (8 mL)을 부가했다. 분리 후, 수성 상을 EtOAc (8 mL)로 추출했다. 조합된 유기 용액을 플라스틱 원심관에서 농축 건조했다. 잔류물에 튜브에서 THF (2.67 mL), 피리딘 하이드로플루오라이드 (0.14 mL, 1.60 mmol)을 부가했다. 1 시간 분 동안 진탕한 후, 포화된 NaHCO₃ 용액 (2.0 mL)을 부가하여 과잉의 플루오르화수소를 쉐킷했다. 혼합물을 EtOAc (8 mL)로 2회 추출했다. 조합된 유기상을 20-mL 바이알에서 농축했다. 잔류물을 DMSO (1.2 mL)에서 용해시켰다. 여과 후, 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): 492.2 (M+H).

[2560]

아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로 시작하여 상기에서 기재된 것과 유사한 방식으로 제조했다:

개시 물질	화합물 번호	LCMS 데이터
	I-190	LCMS (FA): $m/z = 534.3$ (M+H)
	I-243	LCMS (FA): $m/z = 557.1$ (M+H)
	I-186	LCMS (FA): $m/z = 529.2$ (M+H)
	I-132	LCMS (FA): $m/z = 542.2$ (M+H)
	I-184	LCMS (FA): $m/z = 596.1$ (M+H)

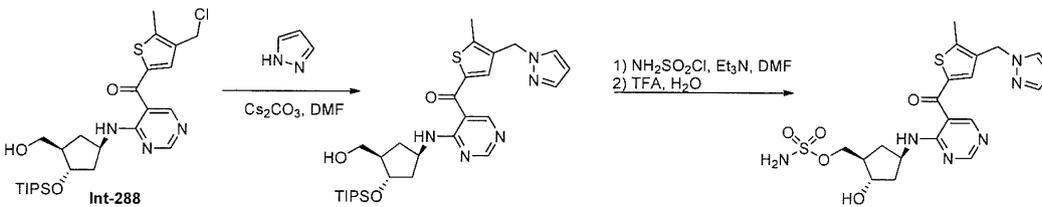
[2561]

	I-125	LCMS (FA): $m/z = 562.1$ (M+H)
--	-------	-----------------------------------

[2562]

[2563]

실시예 196: $\{(1R,2S,4R)\text{-}2\text{-하이드록시-}4\text{-}[(5\text{-}([5\text{-메틸-}4\text{-}(1H\text{-피라졸-}1\text{-일메틸})\text{-}2\text{-티에닐})\text{카보닐})\text{피리미딘-}4\text{-일)아미노]사이클로펜틸)메틸 설페이트 I-109}$



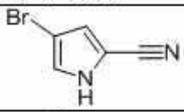
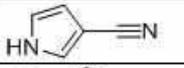
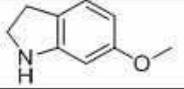
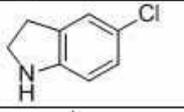
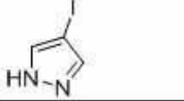
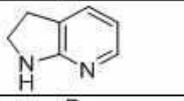
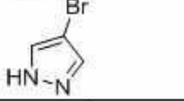
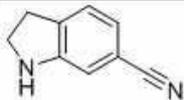
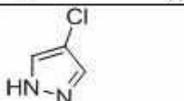
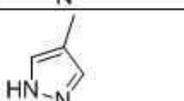
[2564]

[2565]

1H-피라졸 (8.17 mg, 0.12 mmol)를 함유하는 것에 Cs₂CO₃ (156 mg, 0.48 mmol), Int-288 (43.0 mg, 0.08 mmol), DMF (1.00 mL) 및 DMF (0.20 mL) 중 테트라-*N*-부틸암모늄 브로마이드 (3.87 mg, 0.01 mmol)의 용액을 부가했다. 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 격렬하게 진탕했다. 고형물을 여과하고 DMF (1.0 mL)로 린스했다. 조합된 DMF 용액에 트리에틸아민 (44.6 μ L, 0.32 mmol), 클로로설포나미드 (37.0 mg, 0.32 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 rt에서 30 분 동안 진탕하고 그 다음 포화된 NaHCO₃ 용액 및 EtOAc (5 mL)으로 쉐킷했다. 층들을 분리한 후, 수성 층을 EtOAc (6 mL)로 추출했다. 조합된 유기상을 농축했다. 고형물에 20-mL 바이알에서 TFA (1.80 mL) 및 물 (0.20 mL)을 부가했다. 30 분 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물에 MeOH (3.0 mL), PL-CO3 MP-수지 (2.04 mmol/g 로딩; 0.78 g, 1.60 mmol)을 부가했다. rt에서 30 분 동안 진탕한 후, 수지를 여과하고 MeOH (8 mL)로 린스했다. 조합된 메탄올 용액을 농축했다. 수득한 고형물을 DMSO (1.2 mL)에서 용해시켰다. 여과 후, 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FA): 493.3 (M+H).

[2566]

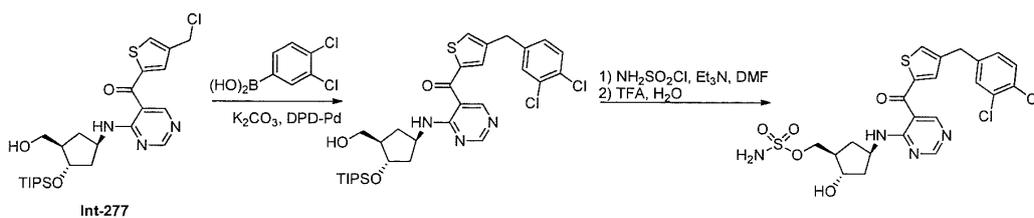
아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로 시작하여 상기에서 기재된 것과 유사한 방식으로 제조했다:

개시 물질	화합물 번호	LCMS 데이터
	I-148	LCMS (FA): $m/z = 595.2$ (M+H)
	I-194	LCMS (FA): $m/z = 517.2$ (M+H)
	I-126	LCMS (FA): $m/z = 574.3$ (M+H)
	I-159	LCMS (FA): $m/z = 578.3$ (M+H)
	I-37	LCMS (FA): $m/z = 619.0$ (M+H)
	I-171	LCMS (FA): $m/z = 545.3$ (M+H)
	I-39	LCMS (FA): $m/z = 571.1$ (M+H)
	I-128	LCMS (FA): $m/z = 569.3$ (M+H)
	I-55	LCMS (FA): $m/z = 527.1$ (M+H)
	I-78	LCMS (FA): $m/z = 507.3$ (M+H)

[2567]

[2568]

실시예 197: {(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(3,4-디클로로벤질)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설페이트 I-104



[2569]

[2570]

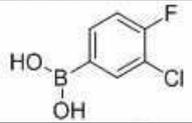
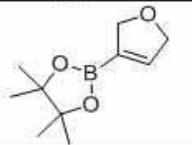
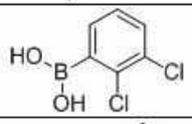
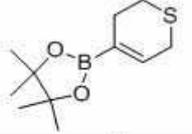
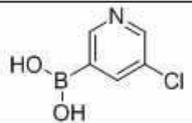
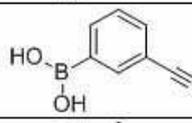
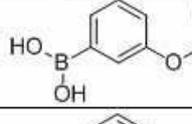
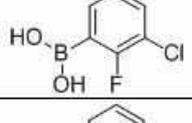
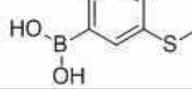
{(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(3,4-디클로로벤질)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸}메틸 설페이트.

[2571]

마이크로웨이브 바이알에 Int-277 (25.0 mg, 0.04 mmol), 3,4-디클로로페닐붕산 (16.8 mg, 0.09 mmol), SiliaCat DPP-Pd(0.26 mmol/g 로딩; 33.8 mg, 8.79 μ mol), K_2CO_3 (물 중 1.0 M, 0.13 mL, 0.13 mmol) 및 1,4-디옥산 (0.52 mL)을 추가했다. 반응을 N_2 로 간단히 탈가스하고, 그 다음 캡핑하고 1 시간 동안 진탕과 함께 75-80 $^{\circ}C$ 에서 가열했다. 혼합물에 포화된 $NaHCO_3$ 용액 (1.5 mL) 및 EtOAc (5 mL)을 추가했다. 분리 후, 수성 층을 EtOAc (5 mL)로 추출했다. 조합된 유기상을 농축 건조했다. 고형 잔류물에 DMF (1.0 mL), 트리에틸아민 (17.8 mg, 0.18 mmol) 및 클로로설포나미드 (20.3 mg, 0.18 mmol)을 추가했다. Rt에서 30 분 동안 진탕한 후, 포화된 $NaHCO_3$ 용액 (1.5 mL)을 서서히 추가하고, 혼합물을 EtOAc 2회 (5 mL)로 추출했다. 조합된 유기상을 20-mL 바이알에서 농축했다. 잔류물에 TFA (1.80 mL), 물 (0.20 mL)을 추가했다. 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 건조 고형물에 MeOH (3.0 mL) PL-C03 MP-수지(2.04 mmol/g 로딩; 216 mg, 0.44 mmol)을 부가

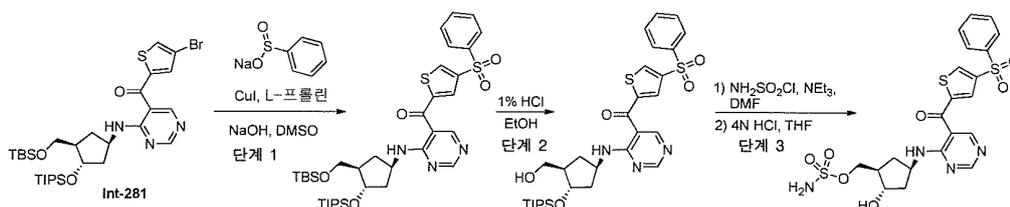
했다. 30 분 동안 교반한 후, 수지를 여과하고 MeOH (5 mL)로 린스했다. 조합된 메탄올 용액을 농축했다. 잔류물을 DMSO (1.2 mL)에서 용해시켰다. 여과 후, 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (5.1 mg, 21%)를 얻었다. LCMS (FA): 557.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 3H), 4.02 (s, 2H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.15 (ddd, J = 12.6, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 1H).

[2572] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로 시작하여 상기에서 기재된 것과 유사한 방식으로 제조했다:

개시 물질	화합물 번호	LCMS 데이터
	I-61	LCMS (FA): m/z = 540.8 (M+H)
	I-193	LCMS (FA): m/z = 480.9 (M+H)
	I-155	LCMS (FA): m/z = 556.7 (M+H)
	I-173	LCMS (FA): m/z = 510.9 (M+H)
	I-210	LCMS (FA): m/z = 523.8 (M+H)
	I-185	LCMS (FA): m/z = 513.9 (M+H)
	I-113	LCMS (FA): m/z = 554.8 (M+H)
	I-84	LCMS (FA): m/z = 540.8 (M+H)
	I-81	LCMS (FA): m/z = 534.8 (M+H)

[2573]

[2574] 실시예 198: {(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-[(5-[[4-(페닐설폰일)-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸}메틸 설파메이트 I-200



[2575]

[2576] 단계 1: [4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸]

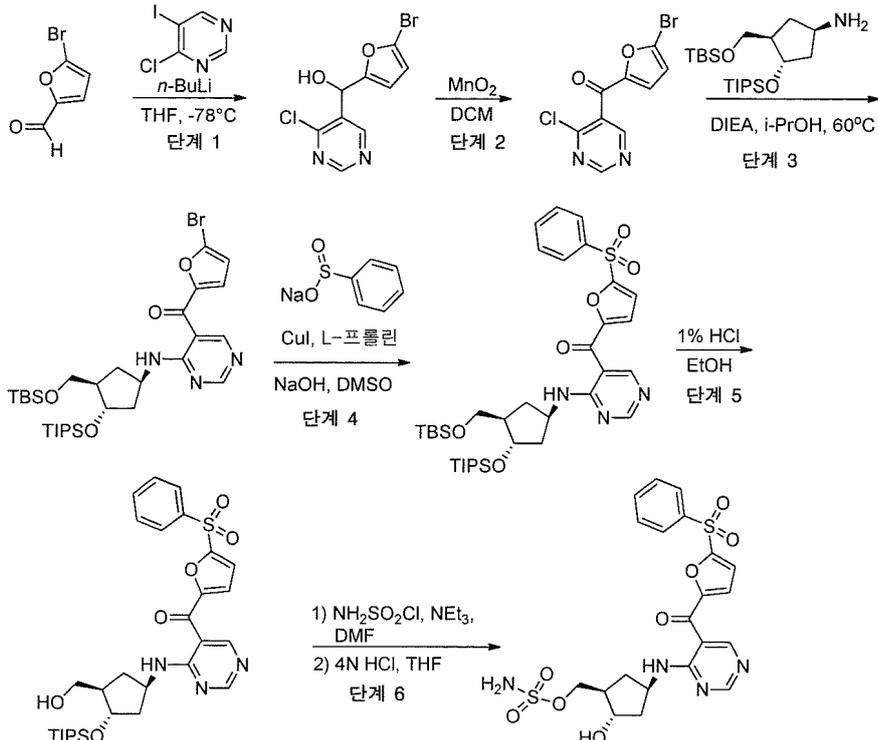
아미노)피리미딘-5-일][4-(페닐설폰닐)-2-티에닐]메탄론

[2577] 마이크로웨이브 바이알에 (4-브로모-2-티에닐)[4-((1R,3R,4S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]메탄론 (Int-281, 0.400 g, 0.598 mmol), 나트륨 벤젠설피네이트 (0.196 g, 1.20 mmol), 구리(I) 아이오다이드 (17.1 mg, 0.0897 mmol), L-프롤린 (20.6 mg, 0.179 mmol), 및 수산화나트륨 (7.18 mg, 0.179 mmol)을 추가했다. 혼합된 고형물을 그 다음 아르곤으로 퍼지된 DMSO (3.0 mL, 42 mmol)에서 용해시키고 마이크로웨이브에서 1 시간 동안 95 °C로 가열했다. 반응을 포화된 NH₄Cl로 켄칭하고 EtOAc (3X)으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 ISCO 실리카겔 크로마토그래피 (24 g 칼럼, 0-30-50-100% EtOAc/Hex로 용출함, 25 분에 걸쳐)로 정제하여 탈-보호된 모노 알코올을 함유하는 조 생성물을 얻었다. LCMS (FA): *m/z* = 730.2 (M+H)

[2578] **단계 2 및 3: ((1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-((5-([4-(페닐설폰닐)-2-티에닐]카보닐)피리미딘-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸 설피네이트**

[2579] 단계 2 및 3을, 실시예 135, 단계 6 및 7 와 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 3H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 4.89 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, *J* = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.26 (dt, *J* = 12.7, 9.2 Hz, 1H); LCMS: (FA) M+1 539.2

[2580] **실시예 199: ((1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-((5-([5-(페닐설폰닐)-2-푸로일]피리미딘-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸 설피네이트. I-239**



[2581] **단계 1: (5-브로모-2-퓨릴)(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올**

[2583] THF (40.0 mL) 중 4-클로로-5-아이오도피리미딘 (3.60 g, 14.80 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각하고, 이 시점에서 헥산 중 2.50 M의 n-BuLi (7.0 mL, 17.50 mmol)을 주사기로 적가했다. 부가의 완료 후, THF (10.0 mL) 중 5-브로모-2-푸르알데하이드 (2.0 g, 11.40 mmol)의 용액을 다음으로 주사기로 적가하고 반응을 -78 °C에서 10 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ 용액 (20 mL)의 부가를 통해 켄칭하고, 그 다음 RT로 따뜻해지도록 하고 EtOAc (3X)으로 추출했다. 층들을 분리하고 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/Hex로 용출함, 25 분에

걸쳐)로 정제하여 2.5 g (75%)의 생성물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.04 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.38 (s, 1H).

[2584] 단계 2: (5-브로모-2-퓨릴)(4-클로로피리미딘-5-일)메타논

[2585] DCM (30.0 mL) 중 (5-브로모-2-퓨릴)(4-클로로피리미딘-5-일)메탄올 (2.50 g, 8.64 mmol)의 용액에 MnO₂ (7.52 g, 86.4 mmol)을 추가했다. 혼합물을 그 다음 rt에서 하룻밤 교반했다. 반응을 그 다음 셀라이트 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 EtOAc로 철저히 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하여 2.3 g (93%)의 생성물을 얻었다.

[2586] 단계 3: (5-브로모푸란-2-일)(4-(((1R,3R,4S)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일)메타논

[2587] 이소프로필 알코올 (30 mL) 중 (5-브로모-2-퓨릴)(4-클로로피리미딘-5-일)메타논 (2.3 g, 8.0 mmol) 및 (1R,3R,4S)-3-(((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜탄아민 (4.5 g, 11.2 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.48 mL, 20.0 mmol)을 추가하고 반응을 60 °C에서 1 시간 동안 가열했다. 반응을 rt로 냉각하고 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (0-30% EtOAc/Hex로 용출됨, 25 분에 걸쳐)로 정제하여 3.2 g (61%)의 생성물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.08 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.07 (s, 21H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

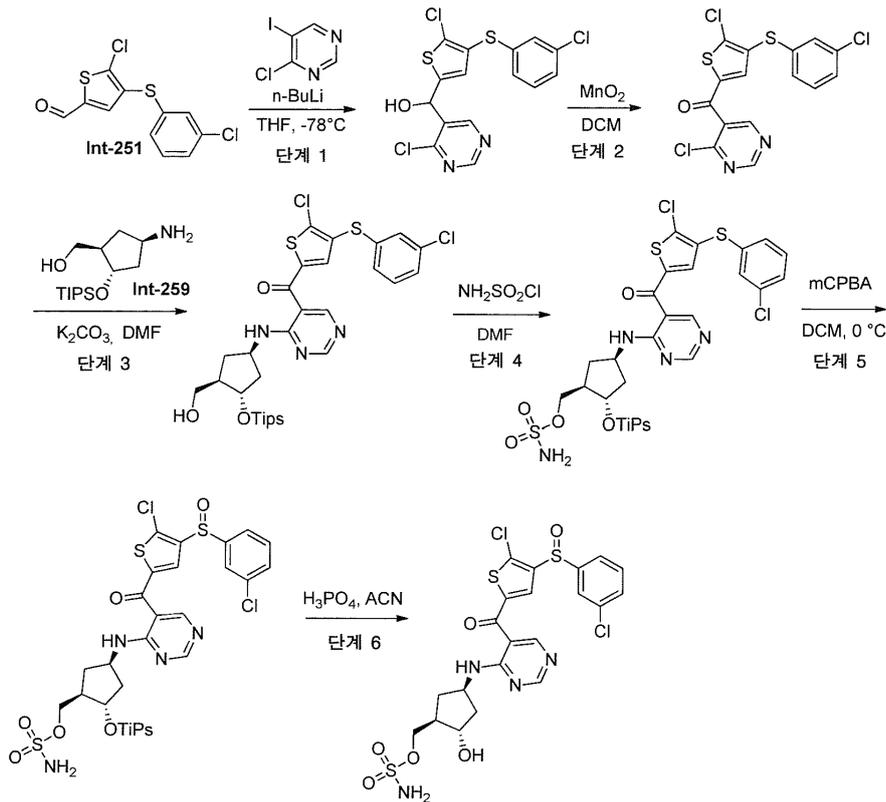
[2588] 단계 4, 5, 및 6: [(1R,2S,4R)-2-하이드록시-4-({5-[5-(페닐설폰일)-2-푸로일]피리미딘-4-일}아미노)사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[2589] 단계 4, 5, 및 6을, 실시예 198, 단계 1, 2, 및 3 와 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 4.89 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.08 (dd, *J* = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.26 (dt, *J* = 12.8, 9.1 Hz, 1H); LCMS: (FA) M+1 523.2

[2590] 실시예 200: [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)설피닐]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[2591] 및

[2592] [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)설피닐]-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설파메이트 I-94



[2593]

[2594]

단계 1-4: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-클로로-4-(3-클로로페닐)설피닐-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설페이트

[2595]

단계 1, 2, 3, 및 4을, Int-251로부터 개시하여 실시예 198, 단계 1, 2, 3 및 4 와 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 얻었다. 단계 5을 아래에서 기재된 바와 같이 수행했다.

[2596]

단계 5: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-클로로-4-(3-클로로페닐)설피닐-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-트리이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메틸 설페이트

[2597]

DCM (46.946 mL, 732.39 mmol) 중 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-(3-클로로페닐)설피닐-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-트리이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메틸 설페이트 (268.0 mg, 0.3662 mmol)의 용액을 아르곤 하에서 0 °C에서 빙수 배쓰로 냉각했다. 전체 m-클로로퍼벤조산 (157.2 mg, 0.701 mmol)을, LCMS 및 TLC에 의해 반응이 거의 완료될 때까지 15-20 mg (~0.2 equiv.)씩 3시간에 걸쳐 부가했다. 반응을 DCM로 희석하고 포화된 NaHCO₃을 부가했다. 반응을 DCM으로 3회 추출했다. 조합된 유기부를 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 136 mg (50%)의 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 - 8.64 (m, 2H), 8.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.09 - 0.96 (m, 18H); LCMS (AA): m/z = 747.2/749.2 (M+H).

[2598]

단계 6: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-클로로-4-[(R)-(3-클로로페닐)설피닐]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트

[2599]

및

[2600]

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[(5-클로로-4-[(S)-(3-클로로페닐)설피닐]-2-티에닐]카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설페이트

[2601]

단계 6을, 실시예 133, 단계 8 와 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 2H), 8.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H),

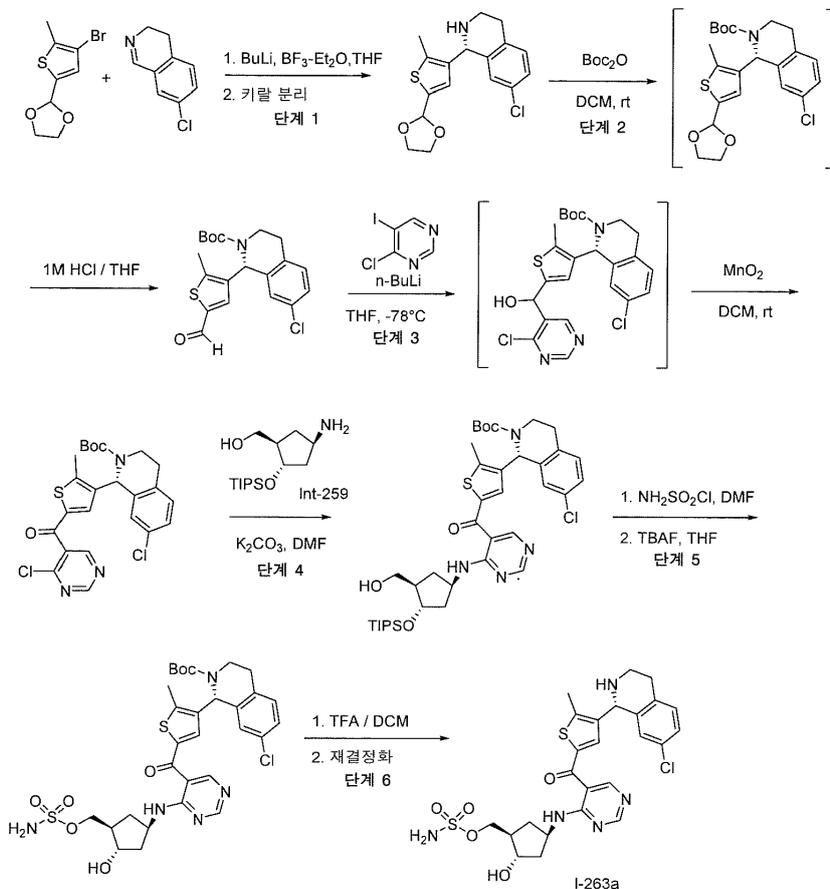
7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H)); LCMS: (AA) M+1 591.1/593.1

[2602] 아래의 표에서 열거된 화합물을, 열거된 개시 물질로 시작하여 상기에서 기재된 것과 유사한 방식으로 제조했다:

개시 물질	화합물 번호
Int-253	I-122
Int-254	I-28
Int-255	I-69
Int-256	I-68

[2603]

[2604] 실시예 201: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-263a 형태 1



[2605]

[2606] 단계 1: (1S)-7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 및 (1R)-7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린

[2607] THF (500 mL) 중 2-(4-브로모-5-메틸-2-티에닐)-1,3-디옥솔란 (90.3 g, 362 mmol)의 용액에 2.50 M의 n-BuLi (193 mL, 483 mmol)을 -78 °C에서 N₂의 분위기 하에서 적가하고, 혼합물을 -78 °C에서 20 분 동안 교반되도록 했다. 또 다른 반응 용기에 7-클로로-3,4-디하이드로이소퀴놀린 (40 g, 242 mmol)을 충전하고 내용물을 THF (1.3L)에서 용해시켰다. 이 용액에 BF₃·Et₂O (32.8 mL, 265.7 mmol)을 -30 °C에서 적가하고, 용액을 10 분 동안 교반되도록 했다. 이러한 혼합물에 캐놀라를 통해 이전의 리튬산화된 혼합물에 적가하고 수득한 혼합물을 -30 °C에서 30 분 동안 교반되도록 했다. 그 다음 반응 혼합물을 0 °C로 따뜻해지도록 하고 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NaHCO₃의 부가로 쉼시키고, 혼합물을 EtOAc (500 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 상기 절차를 동일한 규모로

추가 2회 수행했다. 모두 3개의 절차로부터의 잔류물을 그 다음 조합하고 85/15 내지 0/100 펜탄/EtOAc 구배로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 고형물을 제공했다. 수득한 고형물을 펜탄으로 세정하고 펜탄 라세미 혼합물 (110 g, 45%)을 황색 고형물로서 제공했다. 라세미 혼합물을 키랄 크로마토그래피 (SFC: CHIRALPAK AD 50x300mm, MeOH/CO₂ 중 0.1% NH₄OH 35/65, 200 mL/min, 10 MPa)로 개별 성분 거울상이성질체로 분리하여 51.5 g (99.7% ee)의 (1R)-7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 제1 용출물 (체류 시간 3.7 min, LCMS: (AA) M+1 336.0)로서 그리고 50.0g (99.7% ee)의 (1S)-7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 제2 용출물 (체류 시간 4.8 min, LCMS: (AA) M+1 336.0)로서 얻었다.

[2608] 단계 2: tert-부틸 (1R)-7-클로로-1-(5-포르밀-2-메틸-3-티에닐)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트

[2609] DCM (700 mL) 중 (1R)-7-클로로-1-[5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸-3-티에닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (48 g, 142 mmol)의 용액에 Boc₂O (34 g, 156 mmol)을 부가했다. 반응을 3 시간 동안 rt에서 교반되도록 했다. 반응 혼합물을 여과하고 진공에서 농축했다. 임의로, tert-부틸 (R)-1-(5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-메틸티오펜-3-일)-7-클로로-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트는 이러한 단계에서 단리될 수 있다. 잔류물을 THF (720 mL)에서 용해시키고 H₂O (360 mL, 360 mmol) 중 1.0 M의 HCl을 용액에 부가했다. 반응을 1 시간 동안 rt에서 교반되도록 했다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃ (600 mL)의 부가로 쉐킹하고 진공에서 농축하여 THF를 제거했다. 수득한 혼합물을 EtOAc (600 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 고형물을 실리카겔 크로마토그래피 (330 g 칼럼, 95/5 내지 85/15 펜탄/EtOAc 구배로 용출함)로 정제하여 54 g (81%)의 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.64 (s, 1 H) 7.06 - 7.24 (m, 3 H) 6.94 (s, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 4.05 - 4.20 (m, 1 H) 3.07 - 3.13 (m, 1 H) 2.90 - 3.04 (m, 1 H) 2.70 - 2.78 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 1.50 (s, 9 H). 용매는 디클로로메탄, THF, MeTHF, 및 tert-부틸 메틸에테르 중 임의의 1 종 이상을 대안적으로 포함할 수 있다. Boc₂O와의 반응에 대한 용매 또는 용매계는 HCl와의 반응에 대한 용매 또는 용매계와 동일하거나 상이할 수 있다.

[2610] 단계 3: tert-부틸 (1R)-7-클로로-1-(5-포르밀-2-메틸-3-티에닐)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트

[2611] THF (280 mL) 중 4-클로로-5-아이오도피리미딘 (27.85 g, 116 mmol)의 용액을 드라이-아이스/MeOH 배스로 -78 °C로 냉각했다. 용액에 헥산(93 mL, 233 mmol) 중 2.50 M의 n-BuLi를 적가하고 혼합물을 15 분 동안 -78 °C에서 교반되도록 했다. 혼합물에 THF (90 mL) 중 tert-부틸 (1R)-7-클로로-1-(5-포르밀-2-메틸-3-티에닐)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트 (27 g, 68.5 mmol)의 용액을 -75 °C에서 적가하고, 수득한 혼합물을 10 분 동안 -40 °C에서 교반되도록 하고, 그 다음 30 분 동안 26 °C에서 교반되도록 했다. 반응을 포화된 수성 NH₄Cl (560 mL)의 부가로 쉐킹하고 EtOAc (600 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축하여 90 g의 고동색 오일을 제공했고, 이것을 추가 정제없이 사용했다. 이러한 단계는 마그네슘-할로젠 교환 (예컨대 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 복합체)을 사용하여 또한 행해질 수 있다. 이러한 전환에 대한 용매는 대안적으로 MeTHF를 포함할 수 있다. 이러한 반응은 또한 0 °C 내지 실온에서 수행될 수 있다. 조 혼합물은 3부분 (30g, 59 mmol 각)으로 분할되고, 각 부분은 DCM (500 mL)에서 용해된다. 망간 (IV) 옥사이드 (86.7 g, 1 mol)은 각 용액에 부가되고 반응을 30 °C 4 시간 동안 교반되도록 하고, 이 시점에서 이것을 조합하고 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 필터 케이크를 DCM/MeOH (100/1, 500 mL x 3)로 린스했다. 여과물을 진공에서 농축하고 잔류물을 90/10 내지 85/15 펜탄/EtOAc 구배로 용출하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 40 g (58%, 2단계로)의 표제 화합물을 밝은 황색 고형물로서 제공했다. tert-부틸 (1R)-7-클로로-1-(5-((4-클로로피리미딘-5-일)(하이드록시)메틸)-2-메틸티오펜-3-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트의 산화는 TEMPO/NaClO 반응 조건을 사용하여 또한 수행될 수 있다. LCMS: (AA) M+Na 522.6.

[2612] 단계 4: tert-부틸 (1R)-7-클로로-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-트리소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트

[2613] DMF (50.0 mL, 646 mmol) 중 tert-부틸 (1R)-7-클로로-1-[5-(4-클로로피리미딘-5-카보닐)-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트 (25.0 g, 49.6 mmol)의 용액에 [(1R,2S,4R)-4-아미노-2-트리

이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메탄올 (Int-259, 18.5 g, 64.3 mmol), 그 다음 K₂CO₃ (17.2 g, 124 mmol)을 rt에서 부가하고 반응을 5 시간 동안 교반되도록 했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 DMF를 제거했다. 잔류물에 400 mL의 물을 부가하고 혼합물을 EtOAc (400 mL x4)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 80/20 내지 50/50 헥산/EtOAc 구배로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 수행했다. 부산물 함유 분획을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 몇 번 정제했다. 순수한 생성물 분획을 조합하고 진공에서 농축하여 32.6 g (84%)의 표제 화합물을 밝은 황색 비정질 고형물로서 제공했다. 이러한 반응 또한 염기 예컨대 TEA, DIEA, NMM, 및 피리딘 중 1종 이상으로 수행될 수 있다. 다른 용매가 이러한 전환에 또한 사용될 수 있고, 그 예는 DMF, THF, DCM, 톨루엔, 에틸 아세테이트, ACN, DME, NMP, 디옥산, 및 DMSO이다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.21 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.06 (br s, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 4.61 - 4.74 (m, 2 H) 4.18 - 4.24 (m, 1 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 3.33 - 3.43 (m, 2 H) 3.09 - 3.20 (m, 1 H) 2.78 - 2.86 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.27 (dt, J=12.92, 8.09 Hz, 1 H) 1.88 - 1.98 (m, 2 H) 1.68 - 1.79 (m, 1 H) 1.41 (s, 9 H) 1.19 - 1.26 (m, 1 H) 0.99 - 1.05 (m, 21 H). LCMS: (AA) M+1 755.3.

[2614] 단계 5: tert-부틸 (1R)-7-클로로-1-[5-[4-[(1R,3S,4R)-3-하이드록시-4-(설파모일옥시메틸)사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트

[2615] DMF (100 mL, 1.29 mol) 중 tert-부틸 (1R)-7-클로로-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-트리이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트 (32.5 g, 41.7 mmol)의 용액에 설파모일 클로라이드 (10.1 g, 84.5 mmol)을 0 °C에서 얼음/물 배스와 함께 부가하고, 반응을 5 분 동안 rt에서 교반되도록 했다. 반응을 0 °C로 얼음/물 배스로 냉각하고 포화된 수성 NaHCO₃의 부가로 쉐킷했다. 수득한 혼합물을 EtOAc (x 4)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 THF (200 mL)에서 용해시키고 TBAF-수화물 (17.0 g, 63.7 mmol)을 용액에 rt에서 부가했다. 반응을 그 다음 40 °C로 가열하고 2 시간 동안 교반되도록 했다. 반응을 물 (500mL)의 부가로 쉐킷하고 EtOAc (x4)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 100/0 내지 95/5 EtOAc/MeOH 구배로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 부분적으로 정제했다. 혼합된 분획을 99/1 EtOAc/MeOH로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 순수한 분획을 조합하고 진공에서 농축하여 30.0 g (88%)의 원하는 화합물을 밝은 황색 비정질 고형물로서 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.57 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.17 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.43 (s, 2 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.07 (br s, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 4.87 (br d, J=4.52 Hz, 1 H) 4.60 - 4.72 (m, 1 H) 3.88 - 4.11 (m, 4 H) 3.09 - 3.21 (m, 1 H) 2.77 - 2.86 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.22 - 2.32 (m, 1 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 1.87 - 1.96 (m, 1 H) 1.68 - 1.77 (m, 1 H) 1.41 (s, 9 H) 1.22 - 1.30 (m, 1 H). LCMS: (AA) M+1 678.2.

[2616] 단계 6: [(1R,2S,4R)-4-[5-[4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트 I-263a 형태 1

[2617] 2 L 둥근바닥 플라스크에 tert-부틸 (1R)-7-클로로-1-[5-[4-[(1R,3S,4R)-3-하이드록시-4-(설파모일옥시메틸)사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-카보닐]-2-메틸-3-티에닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트 (47.4 g, 58.0 mmol)을 충전하고 내용물을 DCM (50.0 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 0 °C에서 얼음/물 배스로 냉각하고 그 다음 TFA (50.0 mL, 661 mmol)을 반응 용기에 부가했다. 반응을 1 시간 동안 rt에서 교반되도록 했다. 반응을 DCM로 희석하고 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 DCM로 2회 공비증류했다. 수득한 잔류물을 포화된 수성 NaHCO₃의 부가로 염기성화하고 EtOAc (x4)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 상에서 건조시키고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 3% NH₄OH: 5% MeOH: 42% DCM: 50% MeCN로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 부분적으로 정제했다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 조합하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 소량의 칼럼 용출물에서 용해시키고 그 다음 용액을 4부분으로 분할했다. 각 부분을 3% NH₄OH: 5% MeOH: 42% DCM: 50% MeCN으로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 조합하고 진공에서 농축했다. 고무질 잔류물에 200 mL의 MeOH을 부가하고, 그 다음 1.4L의 CH₃CN을 느리게 부가하고 수득한 rt에서 3일 동안 서서히 교반되도록 했다. 수득한 서스펜션을 유리 용융된 깔때기를 통해 여과하고 필터 케이크를 CH₃CN 로 린스하고 그 다음 진공에서 40 °C에서 5일 동안 건조시켜

서 26.5 g의 표제 화합물을 제공했다. 모액을 진공에서 농축하고 잔류물을 3% NH₄OH: 5% MeOH: 42% DCM: 50% MeCN 혼합된 용액으로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 재정제했다. 순수한 분획을 조합하고 진공에서 농축했다. 잔류물에 20 mL의 MeOH을 부가하고, 그 다음 500 mL의 CH₃CN을 부가하고, 수득한 혼합물은, 느린 교반과 함께 하룻밤 rt에서 침강되었다. 수득한 서스펜션의 여과 후, 필터 케이크를 건조 오븐에서 40 °C에서 5일 동안 건조시켜 추가의 6.3g의 표제 화합물 (총 32.8 g)을 I-263a 형태 1로서 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.16 (d, J=1.00 Hz, 2 H) 6.69 - 6.71 (m, 1 H) 5.22 (s, 1 H) 4.70 - 4.82 (m, 1 H) 4.11 - 4.23 (m, 3 H) 3.24 - 3.30 (m, 1 H) 2.96 - 3.12 (m, 2 H) 2.76 - 2.86 (m, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 2.43 - 2.53 (m, 1 H) 2.20 - 2.29 (m, 1 H) 2.08 - 2.16 (m, 1 H) 1.87 (dt, J=14.87, 6.87 Hz, 1 H) 1.40 (dt, J=13.05, 9.16 Hz, 1 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 185.40, 160.24, 159.23, 157.75, 146.62, 142.44, 140.41, 138.04, 136.53, 134.47, 131.00, 129.92, 126.11, 126.08, 111.79, 71.29, 70.46, 54.59, 48.74, 45.88, 42.10, 40.58, 33.95, 28.42, 13.82. LCMS: (AA) M-1 576.4. 원소 분석에 대한 계산치 C₂₅H₂₈C₁N₅O₅S₂: C, 51.94; H, 4.88; N, 12.11. 실측치; C, 51.91; H, 4.81; N, 12.15.

[2618] XRPD 데이터는 도 2에서 보여진다. XRPD 패턴은 40 kV 및 40 mA에서 LynxEye 검출기 및 구리 K-알파 (Cu Kα) 방사선이 구비된 Bruker AXS D8 Advance X-선 회절분석기를 사용하여 수집되었다. 분말 샘플은 회절 측정을 위해 평활면을 만들기 위해 샘플 홀더의 중심에서 부드럽게 납작해졌다. 50 mm 직경 폴리메틸메타크릴레이트 샘플 홀더를 사용된다. 샘플은 0.025° 2θ의 단계 크기 및 단계 당 0.4 초의 데이터 수집 시간과 함께 2θ/θ 잠금 결합 각을 사용하여 2.9° 내지 29.6° 2θ의 계속되는 스캔으로서 수행되었다. 모든 데이터 분석을, DIFFRAC.EVA (버전 2.1) 소프트웨어 (Bruker AXS)를 사용하여 수행했다.

[2619] DSC 및 TGA 샘플 수행에 사용된 기기는 TA 기기, DSC 모델 Q200 또는 Q2000, 및 TGA 모델 Q500 또는 Q5000였다.

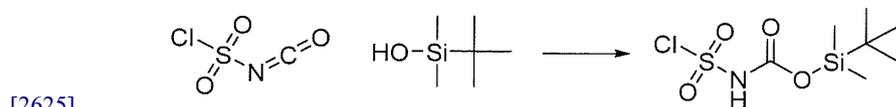
[2620] DSC에 대해, 샘플 (1 내지 2 mg)은 핀홀 리드가 있는 알루미늄 팬에서 밀봉되었다. 샘플은, 질소 샘플 퍼지를 50 mL/min에서 일정하게 유지하면서 10 °C/min의 경사 속도로 25 °C로부터 350 °C로 가열되었다. 데이터는 Q 시리즈 (버전 5.3.5)의 Thermal Advantage 소프트웨어를 사용하여 수집되고 데이터 분석은 Universal Analysis 2000 (TA 기기)를 사용하여 수행되었다.

[2621] TGA에 대해, 개구 백금 팬 중 샘플 (5 내지 10 mg)은 60 mL/min의 질소 샘플 퍼지와 함께 10 °C/min의 경사 속도로 25 °C로부터 350 °C로 가열되었다. 데이터는 Q 시리즈 (버전 5.3.5)의 Thermal Advantage 소프트웨어를 사용하여 수집되고 데이터 분석은 Universal Analysis 2000 (TA 기기)를 사용하여 수행되었다.

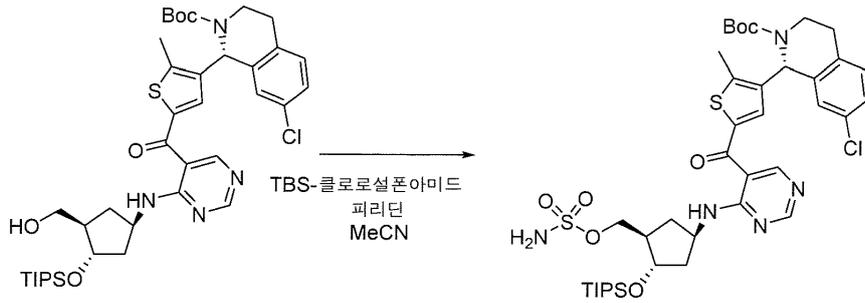
[2622] 라만 스펙트럼은 780 nm 레이저가 구비된 DXR 라만 현미경 (Thermo Scientific)를 사용하여 결정되었다. 알루미늄 팬 샘플 홀더 상에 분산된 소량의 샘플은 10× 대상체 배율로 Olympus 현미경 하에서 관측되었다. 스펙트럼은 3500 내지 50 cm⁻¹의 파수 범위에서 50 μm 핀홀 개구를 사용하여 수집되었다. 스펙트럼 분석을 수행된 using OMNIC 8 소프트웨어, 버전 8.3.103 (Thermo Scientific).

[2623] DSC 데이터는 도 4에서 보여지고; TGA는 도 5에서 보여지고; 그리고 라만 데이터는 도 6-7에서 보여진다.

[2624] 하기는 단계 5 및 6에 대해 대안적인 것이다.



[2626] 아세트니트릴 (47.1 mL, 901.8 mmol) 중 클로로설포닐 이소시아네이트 (6.67 g, 47.1 mmol)의 용액에, 온도를 10 °C 미만으로 유지하면서 TBS-실라놀 (6.50 g, 49 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 0-10 °C에서 30 분 동안 혼합물을 교반하고; 시약은 아세트니트릴 중 1M 용액으로서 즉시 사용될 수 있다. 시약 (TBS-클로로설포나미드)은 24 시간 동안 용액 내에서 안정하다.



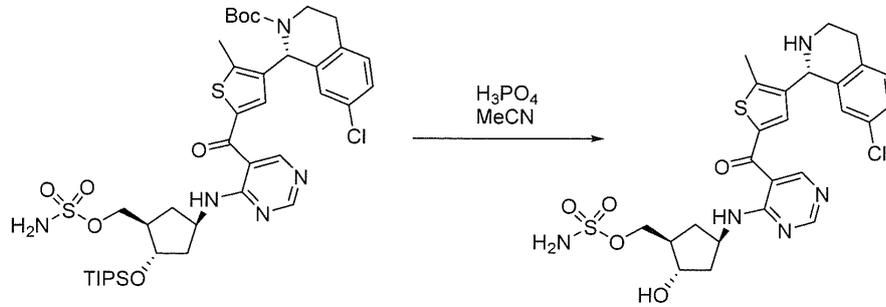
[2627]

[2628]

건조 용매 및 시약을 사용하고 반응을 질소 분위기 하에서 수행한다. 피리딘 (3.85 g, 48.7 mmol)을 NMP (22.4 mL, 233 mmol) 중 *tert*-부틸 (*R*)-7-클로로-1-(5-(4-(((*1R,3R,4S*)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-카보닐)-2-메틸티오펜-3-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(*1H*)-카복실레이트 (11.2 g, 15.7 mmol)의 용액에 10 °C에서 부가한다. 온도를 15 °C 미만으로 유지하면서 TBS-클로로설폰아미드 (47.1 mL, 47.1 mmol)를 부가했다. HPLC를 통해 반응 완료를 모니터링하고; 반응은 15분 내에 완료되었다. 포화 aq. 중탄산나트륨 (20 mL) 및 물 (50 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출했다. 유기층을 분리하고, 염수 (50 mL)로 세정하고, 증류를 통해 아세토니트릴 (30 mL)를 용매 스왑했다. 탈보호가 진행되었다.

[2629]

[2630]

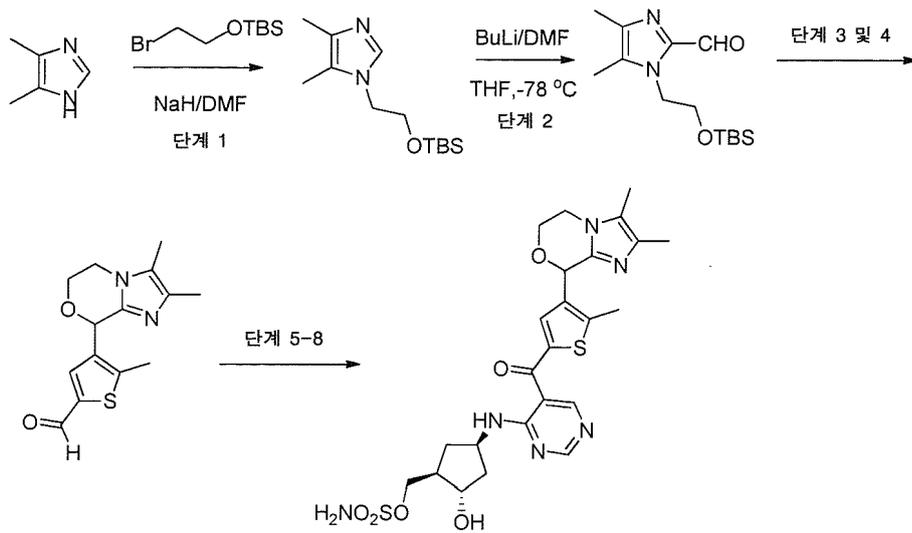


조 *tert*-부틸 (*R*)-7-클로로-1-(2-메틸-5-(4-(((*1R,3R,4S*)-3-(설과모일옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-5-카보닐)티오펜-3-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(*1H*)-카복실레이트 (13.1 g, 15.7 mmol) 혼합물을 10 °C로 냉각했다. 온도를 15 °C 미만으로 유지하면서 인산 (33.6 mL, 610 mmol)을 반응 혼합물에 부가했다. 혼합물을 주위 온도로 따뜻하게 했다. HPLC로 반응의 완료를 모니터링했다. ~6 h 내에 반응은 완전한 전환에 도달했다. 물 (50 mL) 및 THF (200 mL)을 반응 혼합물에 부가했다. 15% 수성 탄산나트륨 (150 mL)를 부가하여 pH를 6-7로 조정했다. 격렬한 오프-가스발생이 부가 동안에 일어나고 - 적절한 속도로 부가하여 오프-가스발생 및 거품생성을 제한한다. 유기 및 수성상을 분리함. 유기상을 염수 (50 mL)로 세정함). 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을, 구배에 걸쳐 35% 3% NH₄OH, 5% MeOH, 42% DCM, 50% MeCN:50% MeCN, 50% DCM 내지 50% 3% NH₄OH, 5% MeOH, 42% DCM, 50% MeCN:50% MeCN, 50% DCM로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 부분적으로 정제했다. 순수한 분획을 조합하고 진공에서 농축했다. 조물질

((*1R,2S,4R*)-4-((5-(4-((*R*)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)-5-메틸티오펜-2-카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설과메이트를 예비혼합된 7:1 아세토니트릴:메탄올 용액 (90 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 ((*1R,2S,4R*)-4-((5-(4-((*R*)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)-5-메틸티오펜-2-카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설과메이트 형태 1 (45 mg, 0.078 mmol)와 함께 씨딩했다. 혼합물은, 슬러리가 생김에 따라 16 시간 동안 교반했다. 서스펜션을 여과하고 습성 케이크를 MeCN (20 mL, 2X)으로 2회 세정했다. 진공 하에서 35 °C에서 일정한 중량으로 건조하여 4.9 g (54%)의 원하는 화합물을 밝은 황색 결정성 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.16 (d, J=1.00 Hz, 2 H) 6.69 - 6.71 (m, 1 H) 5.22 (s, 1 H) 4.70 - 4.82 (m, 1 H) 4.11 - 4.23 (m, 3 H) 3.24 - 3.30 (m, 1 H) 2.96 - 3.12 (m, 2 H) 2.76 - 2.86 (m, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 2.43 - 2.53 (m, 1 H) 2.20 - 2.29 (m, 1 H) 2.08 - 2.16 (m, 1 H) 1.87 (dt, J=14.87, 6.87 Hz, 1 H) 1.40 (dt, J=13.05, 9.16 Hz, 1 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 185.40, 160.24, 159.23, 157.75, 146.62, 142.44, 140.41, 138.04, 136.53, 134.47, 131.00, 129.92, 126.11, 126.08, 111.79, 71.29, 70.46,

54.59, 48.74, 45.88, 42.10, 40.58, 33.95, 28.42, 13.82.

- [2631] 실시예 201B: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 I-263a 형태 3
- [2632] 시트레이트 버퍼 (15 mL, pH = 4.5)의 50 mm 용액에 ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)-5-메틸티오펜-2-카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 무수 (150 mg, 0.259 mmol)을 실온에서 부가했다. 슬러리는 5 일 동안 혼합된다 (진탕 또는 교반 바). 서스펜션을 여과하고 물 (0.3 mL, 2X)로 습성 케이크를 2회 세정했다. 진공 하에서 30 °C에서 일정한 중량으로 건조하여 51 mg (34%)의 원하는 화합물을 밝은 황색 결정으로서 제공했다 ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)-5-메틸티오펜-2-카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 수화물 형태 3.
- [2633] 실시예 202: [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 I-257b 형태 1
- [2634] {{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{4-(7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일)-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 (실시예 132로부터, 2.5 g, 4.30 mmol)을 MeOH (90 mL) 및 DCM (10 mL)의 혼합 용액에서 용해시켰다. 용액을 주사기 필터를 통해 여과하고 혼합물은 4일 동안 침강되었다. 모액을 그 다음 피펫을 제거하고 수득한 고형물을 소량의 MeOH 로 린스하고 그 다음 진공에서 건조시켰다. 고형물을 작은 바이알로 이동시키고 진공에서 45 °C에서 10 일 동안 추가로 건조시켜 1.56g의 표제 화합물을 결정성 고형물 (니들) (I-257b 형태 1)로서 얻었다. XRPD 데이터는 도 1에서 보여진다. I-257b 형태 1의 DSC 데이터는 도 8에서 보여지고; TGA는 도 9에서 보여지고; 그리고 라만 데이터는 도 10-11에서 보여진다. XRPD 패턴 수집, DSC, TGA, 및 라만 분광학의 절차는 실시예 201에서 상기에서 기재된 바와 같았다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 8.19 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.36 (s, 1 H) 7.22 - 7.30 (m, 2 H) 6.75 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.88 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 4.69 (sxt, J=8.08 Hz, 1 H) 4.05 - 4.17 (m, 2 H) 3.91 - 4.01 (m, 2 H) 3.78 - 3.88 (m, 1 H) 2.95 - 3.09 (m, 1 H) 2.77 (br d, J=16.69 Hz, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.26 - 2.37 (m, 1 H) 2.06 - 2.17 (m, 1 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H) 1.70 - 1.80 (m, 1 H) 1.27 (dt, J=12.67, 9.29 Hz, 1 H). LCMS: (FA) M+1 579.1.
- [2635] 실시예 203: [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 I-256b 형태 1
- [2636] CH₂Cl₂ (40.0 mL) 중 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-3,4-디하이드로-1H-이소크로멘-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일]아미노}-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 (86% de, 987 mg, 실시예 131로부터)의 용액에 헥산 (25.0 mL)을 서서히 부가하여 백색 서스펜션을 얻었다. 서스펜션에, 서스펜션이 다시 한번 맑은 용액 (10.0 mL)이 될 때까지 CH₂Cl₂를 적가했다. 19 시간 동안 실온에서 교반한 후, 침전된 고형물을 여과로 수집하고, 소량의 CH₂Cl₂ 및 Et₂O 로 세정하고 진공에서 45 °C에서 건조시켜서 799 mg의 밝은 황색 고체를 I-256b 형태 1로서 얻었다. XRPD 데이터는 도 3에서 보여진다. DSC 데이터는 도 12에서 보여지고 TGA는 도 13에서 보여진다. XRPD 패턴 수집, DSC, 및 TGA의 절차는 실시예 201에서 상기에서 기재된 바와 같았다. I-256b의 부분입체 이성질체 순도는 하기로 92.7% de인 것으로 결정된다: HPLC (70/30/0.1 헥산/EtOH/DEA; 1.0 mL/min 60분 동안; CHIRALPAK IC 칼럼 (4.6 × 250 mm)를 사용): 23.3 min (소수 부분입체이성질체) 및 32.1 min (다수 부분입체이성질체, I-256b).
- [2637] 실시예 204: ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((S)-2,3-디메틸-6,8-디하이드로-5H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)-5-메틸티오펜-2-카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트
- [2638] 및
- [2639] ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((S)-2,3-디메틸-6,8-디하이드로-5H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)-5-메틸티오펜-2-카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 I-356



[2640]

[2641] **단계 1: 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-4,5-디메틸-1H-이미다졸**

[2642] N,N-디메틸포름아미드 (30.0 mL, 387 mmol) 중 4,5-디메틸-1H-이미다졸 하이드로클로라이드 (2.94 g, 22.2 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각했다. 수소화나트륨 (3.55 g, 88.7 mmol)을 서서히 부가하고 용액을 30 분 동안 0 °C에서 교반했다. 요오드화칼륨 (4.417 g, 26.61 mmol) 및 (2-브로모에톡시)-tert-부틸디메틸실란 (6.365 g, 26.61 mmol)을 부가하고 혼합물을 30 분에 걸쳐 교반하면서 실온으로 따뜻해지도록 했다. 반응을 메탄올 (3 mL)으로 켄칭하고 물 (150 ml)로 희석했다. 수득한 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 70 mL)로 추출했다. 조합된 유기부를 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc 중 0 내지 15% MeOH)로 정제하여 4.34g (77%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.33 - 7.39 (m, 1 H) 3.87 - 3.93 (t, 2 H) 3.73 - 3.84 (t, 2 H) 2.13 - 2.18 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 0.85 (s, 9 H) -0.04 (s, 6 H).

[2643] **단계 2: 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-4,5-디메틸-1H-이미다졸-2-카르보알데하이드**

[2644] 테트라하이드로푸란 (100.0 mL) 중 1-(2-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)에틸)-4,5-디메틸-1H-이미다졸 (2.36 g, 9.28 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각했다. 헥산 (5.56 mL, 13.9 mmol) 중 2.50 M n-부틸리튬을 적가하고, 그 다음 N,N-디메틸포름아미드 (2.03 g, 27.8 mmol)을 적가하고 반응 혼합물을, 30 분에 걸쳐 교반하면서 실온으로 따뜻해지도록 했다. 반응을 THF (1ml) 중 용액으로서 아세트산 (1.11 g, 18.5 mmol)으로 켄칭했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 수득한 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0 내지 60% EtOAc/헥산)로 정제하여 2.43 g (93%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.56 - 9.70 (m, 1 H) 4.37 (t, J=5.27 Hz, 2 H) 3.88 (t, J=5.27 Hz, 2 H) 2.25 (s, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 0.79 (s, 10 H) -0.13 (s, 6 H).

[2645] **단계 3 및 4: 4-(2,3-디메틸-6,8-디하이드로-5H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)-5-메틸티오펜-2-카르보알데하이드**

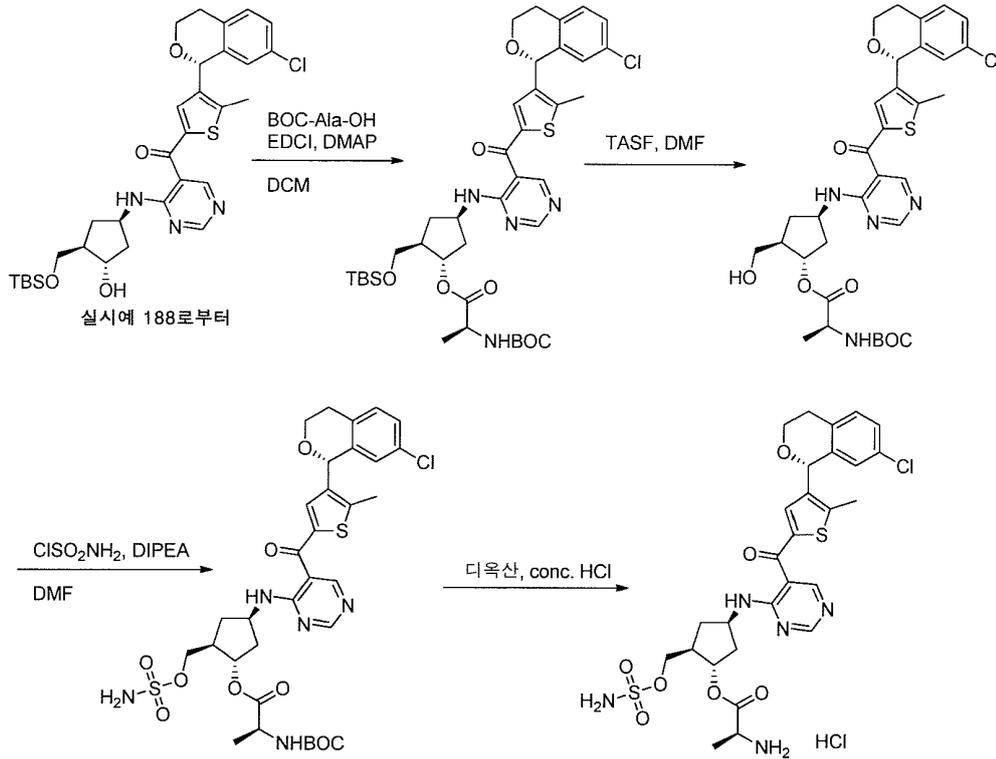
[2646] **단계 3 및 4을, 실시예 96, 단계 1 및 2 와 비슷한 방식으로 수행했다.**

[2647] **단계 5-8: ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-2,3-디메틸-6,8-디하이드로-5H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)-5-메틸티오펜-2-카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설페이트 및 ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((S)-2,3-디메틸-6,8-디하이드로-5H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)-5-메틸티오펜-2-카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설페이트**

[2648] 단계 5, 6, 7, 및 8을, 실시예 132, 단계 7, 8, 9, 및 10 와 비슷한 방식으로 수행했다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.71 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.42 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 5.94 (s, 1 H) 4.73 - 4.85 (m, 1 H) 4.31 - 4.39 (m, 1 H) 3.95 - 4.23 (m, 6 H) 2.45 - 2.57 (m, 4 H) 2.24 - 2.32 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H) 1.43 (m, 1 H). LCMS (AA) M+1 563

[2649] **실시예 205: [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아**

미노]-2-(설파모일옥시메틸)사이클로펜틸] (2S)-2-아미노프로파노에이트;하이드로클로라이드 I-362



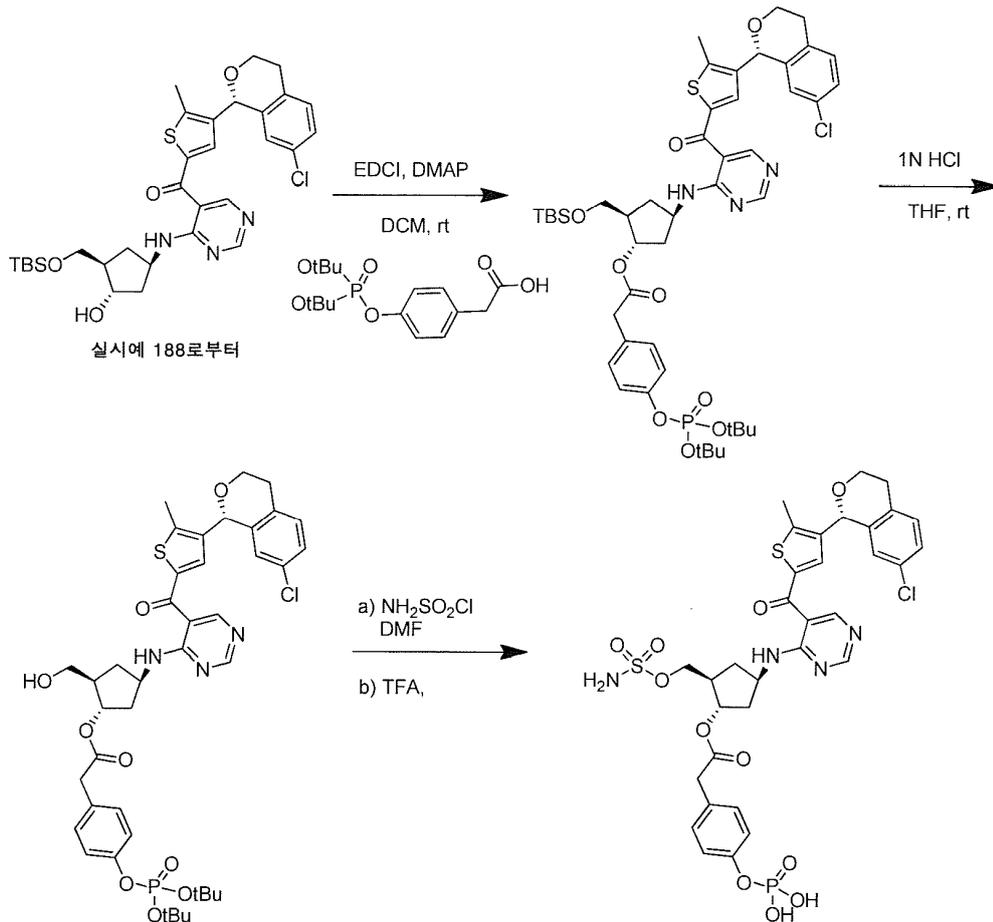
[2650]

[2651]

이러한 화합물을, 단계 3에서 Boc-Ala-OH를 Boc-Val-OH 대신에 사용하여 실시예 188, 단계 3 내지 6과 비슷한 방식으로 제조했다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.63 - 8.55 (m, 2H), 8.39 - 8.28 (m, 3H), 7.2 (br s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.20 - 3.74 (m, 11H, 양성자는 산 H₂O 피크와 중첩됨), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.48 (m, 5H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 1H), 1.41 (d, J=7.3 Hz, 3H); LCMS: (AA) M+1 579.1

[2652]

실시예 206: [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-(설파모일옥시메틸)사이클로펜틸] (2S)-2-아미노프로파노에이트;하이드로클로라이드 I-364



[2653]

[2654]

단계 1: [(1S,2R,4R)-2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸 2-(4-디-tert-부톡시포스포릴옥시페닐)아세테이트

[2655]

DCM (15.0 mL, 234 mmol) 중 4-[[[(1R,3R,4S)-3-({[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸]-4-하이드록시사이클로펜틸]아미노]피리미딘-5-일]{4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로만-1-일]-5-메틸-2-티에닐}메타논 (실시에 188로부터, 300.0 mg, 0.49 mmol)의 용액에 2-(4-디-tert-부톡시포스포릴옥시페닐)아세트산 (202 mg, 0.59 mmol), DMAP (59.7 mg, 0.49 mmol), 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (131 mg, 0.68 mmol)을 실온에서 추가했다. 반응을 4 시간 동안 교반되도록 했다. 휘발성물질을 진공에서 제거하고 잔류물을 EtOAc (120mL)에서 용해시켰다. 수득한 용액을 0.3N HCl (70mL)로 2회, 그 다음 포화된 NaHCO₃ 및 염수로 세정했다. 유기 층을 상에서 건조시키고 Na₂SO₄, 여과하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 90/10 내지 60/40 DCM/EtOAc 구배로 용출하는 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 181mg의 표제 화합물을 황백색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.17 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.20 - 7.30 (m, 4 H) 7.11 (d, J=8.16 Hz, 2 H) 6.73 (s, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.93 - 5.00 (m, 1 H) 4.56 - 4.67 (m, 1 H) 4.07 - 4.16 (m, 1 H) 3.77 - 3.87 (m, 1 H) 3.48 - 3.68 (m, 4 H) 2.95 - 3.07 (m, 1 H) 2.75 (br d, J=17.19 Hz, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 2.19 - 2.29 (m, 1 H) 2.13 (br d, J=3.76 Hz, 1 H) 1.94 - 2.03 (m, 1 H) 1.82 - 1.92 (m, 1 H) 1.42 (s, 18 H) 1.29 - 1.39 (m, 1 H) 0.83 (s, 9 H) 0.00 (d, J=1.88 Hz, 6 H).

[2656]

단계 2: [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-(하이드록시메틸)사이클로펜틸 2-(4-디-tert-부톡시포스포릴옥시페닐)아세테이트

[2657]

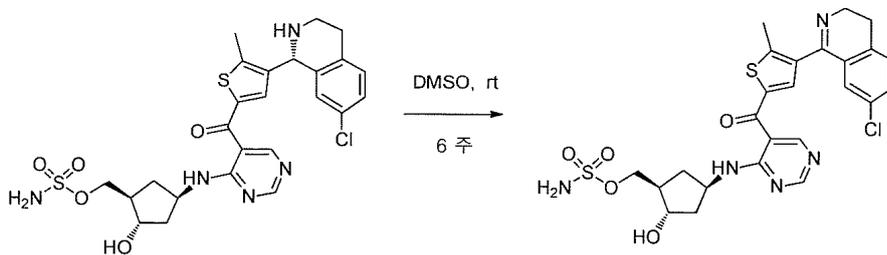
THF (3.0 mL) 중 [(1S,2R,4R)-2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸 2-(4-디-tert-부톡시포스포릴옥시페닐)아세테이트 (180 mg, 0.19 mmol)의 용액에 1N HCl (3.0 mL, 3.0 mmol)을 실온에서 추가하고 반응을 2 시간 동안 교반

되도록 했다. 반응을 포화된 NaHCO₃ (60mL)의 부가로 켄칭했다. 수성 층을 그 다음 고체 NaCl의 부가로 포화시키고 수성 혼합물을 EtOAc (60mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 50/50 내지 90/10 EtOAc/DCM 구배로 용출하는 ISCO 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 112 mg의 생성물을 무색 비정질 고형물로서 얻었다. LCMS: (AA) M+1 826.3.

[2658] 단계 3: [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-(설파모일옥시메틸)사이클로펜틸] 2-(4-포스포노oxy페닐)아세테이트

[2659] DMF (2.0 mL, 26 mmol) 중 [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-(하이드록시메틸)사이클로펜틸] 2-(4-디-tert-부톡시포스포릴옥시페닐)아세테이트 (120 mg, 0.15 mmol)의 용액에 설파모일 클로라이드 (36.0 mg, 0.30 mmol)을 실온에서 부가하고 반응을 5 분 동안 교반되도록 했다. 반응을 포화된 NaHCO₃의 부가로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 DCM (10 mL)에서 용해시켰다. 용액에 TFA (2 mL, 26.5 mmol)을 실온에서 부가하고 반응을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축하고 잔류물을 진공에서 건조시켰다. 수득한 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 43 mg의 표제 화합물을 황백색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 6 H) 6.74 (s, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 5.05 - 5.12 (m, 1 H) 4.68 - 4.79 (m, 1 H) 4.12 - 4.25 (m, 3 H) 3.92 (td, J=10.79, 3.76 Hz, 1 H) 3.60 (s, 2 H) 3.01 - 3.12 (m, 1 H) 2.74 - 2.84 (m, 1 H) 2.52 (s, 3 H) 2.37 - 2.49 (m, 2 H) 2.16 - 2.26 (m, 1 H) 1.89 - 2.00 (m, 4 H) 1.43 - 1.56 (m, 1 H). LCMS: (FA) M+1 793.1.

[2660] 실시예 207: ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-(7-클로로-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-일)-5-메틸티오펜-2-카보닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸)메틸 설파메이트 I-360

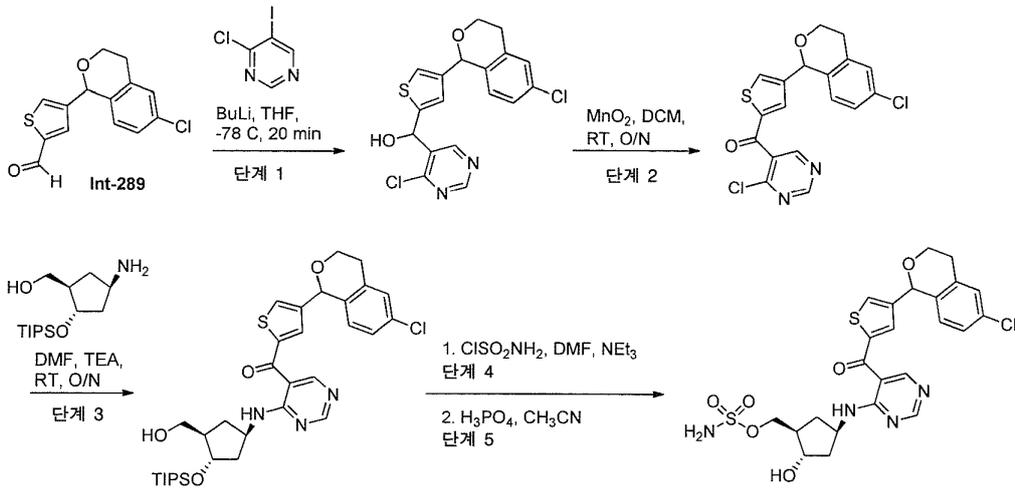


[2661] 디메틸설파사이드 (5.0 mL) 중 [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트 (실시예 133로부터의 I-263a, 250 mg, 0.43 mmol)의 용액을 실온에서 6 주 동안 교반했다. 수득한 혼합물을 분취 HPLC (Phenomenex AXIA C₁₈, 250 x 21.2 mm, 5 마이크론, 암모늄 아세테이트 조절제)로 직접적으로 정제하여 표제 화합물을 옅은 백색 분말로서 제공했다 (86mg, 35%) ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.82 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 1 H) 7.11 - 7.15 (m, 1 H) 4.76 - 4.85 (m, 1 H) 4.13 - 4.26 (m, 3 H) 3.81 - 3.92 (m, 2 H) 2.81 - 2.93 (m, 2 H) 2.42 - 2.56 (m, 4 H) 2.12 - 2.33 (m, 2 H) 2.00 (s, 1 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 1.35 - 1.53 (m, 1 H) LCMS (AA): m/z = 576.1 (M+H).

[2663] 실시예 208: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-6-클로로이소크로만-1-일]티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[2664] 및

[2665] [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-6-클로로이소크로만-1-일]티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트 I-357



[2666]

[2667] 단계 1-5:

[2668]

Int-289를, Int-171를 생산하기 위해 이용된 것과 비슷한 방식으로 2-브로모-5-클로로페닐아세트산으로부터 제조했다. 그 다음 표제 화합물을, 단계 3의 조건 C, 단계 4의 조건 B, 및 단계 5의 조건 D를 이용하여 실시예 173와 비슷한 방식으로 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.70 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 6.88 - 6.93 (m, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.77 - 4.84 (m, 1 H) 4.07 - 4.25 (m, 4 H) 3.88 - 3.97 (m, 1 H) 2.98 - 3.07 (m, 1 H) 2.81 - 2.91 (m, 1 H) 2.47 - 2.57 (m, 1 H) 2.23 - 2.33 (m, 1 H) 2.12 - 2.23 (m, 1 H) 1.88 - 2.04 (m, 1 H) 1.39 - 1.49 (m, 1 H). LCMS: (AA) M+1 565.1

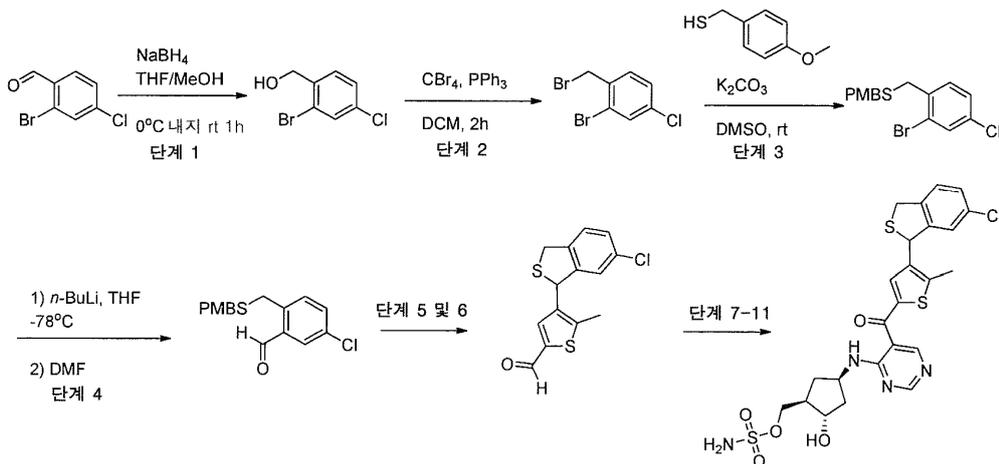
[2669]

실시예 209: [(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1R)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조티오펜-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-359a

[2670] 및

[2671]

[(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1S)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조티오펜-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-359b



[2672]

[2673]

단계 1: (2-브로모-4-클로로-페닐)메탄올.

[2674]

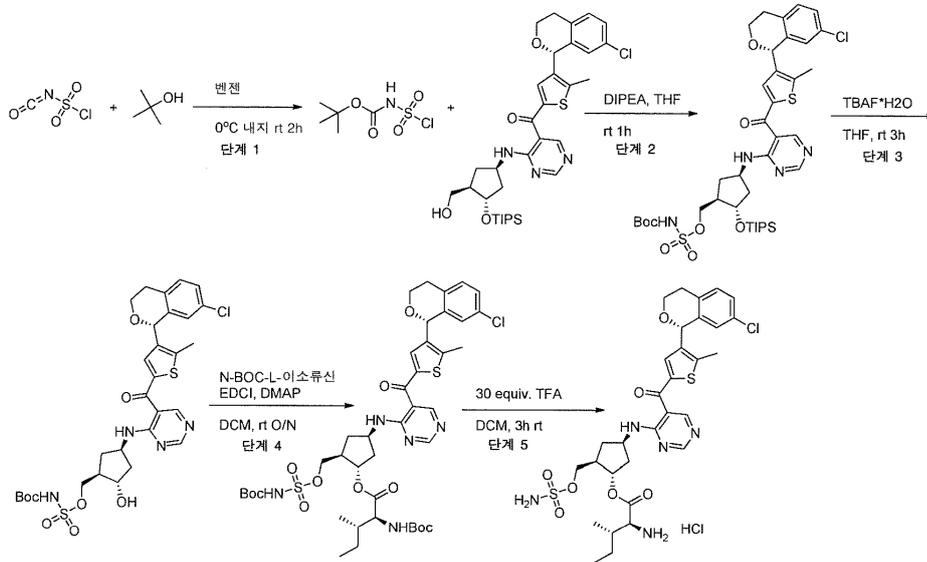
테트라하이드로푸란 (101 mL) 및 메탄올 (50.6 mL) 중 2-브로모-4-클로로-벤즈알데하이드 (10.1 g, 46.1 mmol)의 용액에 0 °C에서 아르곤 하에서 나트륨 테트라하이드로보레이트 (2.31 g, 60.9 mmol)을 추가했다. 반응을 실온으로 따뜻해지도록 하고 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발 건조하고, 그리고 물과 EtOAc 사이에서 분할했다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축하여 10.0 g (98%)의 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CDC13) δ 7.57 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 4.73 (d, J=6.0 Hz,

2H), 1.95 (t, J=6.1 Hz, 1H).

- [2675] **단계 2: 2-브로모-1-(브로모메틸)-4-클로로-벤젠.**
- [2676] (2-브로모-4-클로로-페닐)메탄올 (10.0 g, 45.2 mmol) 및 탄소 테트라브로마이드 (19.5 g, 58.7 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (207 mL)에서 용해시키고, 그 다음 트리페닐포스핀 (16.6 g, 63.2 mmol)을 추가했다. 반응을 실온에서 아르곤 하에서 3 시간 동안 교반했다. 교반하는 용액에 250 mL 헥산을 추가하여, 백색 침전물을 얻었다. 혼합물을 여과하고, 그리고 여과물을 진공에서 농축했다. 수득한 오일을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 1% EtOAc)로 정제하여 15.57 g의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.50 (dd, J=2.3, 8.3 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H).
- [2677] **단계 3: 2-브로모-4-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸설파닐메틸]벤젠.**
- [2678] 디메틸 설파이드 (31.3 mL) 중 2-브로모-1-(브로모메틸)-4-클로로벤젠 (12.8 g, 43.2 mmol)의 용액에 p-메톡시-α-톨루엔티올 (7.66 g, 6.92 mL, 49.7 mmol) 및 탄산칼륨 (11.900 g, 86.4 mmol)을 추가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (200 mL)에 부었고, DCM (2 x 75 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 15% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (11.0 g, 71%)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 5H), 3.68 (s, 2H).
- [2679] **단계 4: 5-클로로-2-[(4-메톡시페닐)메틸설파닐메틸]벤즈알데하이드.**
- [2680] 2-브로모-4-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸설파닐메틸]벤젠 (11.0 g, 30.7 mmol)을 테트라하이드로푸란 (108 mL)에서 용해시키고 -78 °C로 아르곤 하에서 냉각했다. 온도를 -70 °C 미만으로 유지하면서, 헥산 (13.5 mL, 33.8 mmol) 중 2.50 M의 n-부틸리튬의 용액을 적가하고, 수득한 암적색 혼합물을 10 분 동안 교반했다. N,N-디메틸포름아미드 (4.76 mL, 61.5 mmol)을 추가하고, 그리고 반응을 1.25 시간 동안 빙욕에서 교반했다. 오렌지 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 실온으로 따뜻해지도록 했다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 증발시켰다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여 4.97 g (53%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.20 (s, 1H), 7.83 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.4, 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 2H); LCMS: (AA) M+1 329.1
- [2681] **단계 5 및 6: 4-(6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조티오펜-1-일)-5-메틸-티오펜-2-카브알데하이드.**
- [2682] 단계 5 및 6을, 실시예 96, 단계 1 및 2 와 비슷한 방식으로 수행했다.
- [2683] **단계 7-11: [(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1R)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조티오펜-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트**
- [2684] **및**
- [2685] **[(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1S)-6-클로로-1,3-디하이드로-2-벤조티오펜-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트**
- [2686] 단계 7-11을, 실시예 173, 단계 1-5 와 비슷한 방식으로 수행했다. 단계 9에서 사용된 염기/용매는 K₂CO₃/DMF였다. 단계 10은 트리에틸아민의 부재에서 수행되고, 단계 11은 최종 탈보호용 THF 중 TAS-F을 이용했다.
- [2687] I-359a: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.04 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.43 (dd, J=2.4, 14.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J=14.3 Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 1H); LCMS: (AA) M+1 581.1.
- [2688] I-359b: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.88 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.43 (dd, J=2.4, 14.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J=14.3 Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m,

2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H); LCMS: (AA) M+1 581.1

[2689] 실시예 210: [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-(설펜포일옥시메틸)사이클로펜틸] (2S,3S)-2-아미노-3-메틸-펜타노에이트 하이드로클로라이드 I-363



[2690]

[2691] 단계 1: tert-부틸 (클로로설펜포닐)카바메이트.

[2692] 벤젠 (15.0 mL) 중 클로로설펜포일 이소시아네이트 (3.20 mL, 0.0360 mol)의 용액에 0 °C에서 질소 하에서 tert-부틸 알코올 (3.50 mL, 0.0362 mol)를 적가했다. 얼음-배쓰를 제거하고, 수득한 겔-유사 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응을 헥산 (30 mL)으로 희석하고, 수득한 백색 침전물을 여과하고 헥산 (3 x 20 mL)로 세정하여 6.72 g (86%)의 백색 고형물을 얻었다. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.98 (br s, 1H), 1.58 (s, 9H).

[2693] 단계 2: tert-부틸 [({(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로만-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}메톡시)설펜포닐]카바메이트.

[2694] {4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로만-1-일]-5-메틸-2-티에닐}[4-({(1R,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}아미노)피리미딘-5-일]메타논 (실시예 132의 단계 9로부터의 생성물, 3.907 g, 5.95 mmol)을 테트라하이드로푸란 (186 mL)에서 용해시키고, 그 다음 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.15 mL, 23.8 mmol) 및 tert-부틸 (클로로설펜포닐)카바메이트 (2.57 g, 11.9 mmol)을 추가했다. 용액을 실온에서 2.5 시간 동안 아르곤 하에서 교반했다. 반응을 진공에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc (200 mL)에서 용해시키고, 포화된 바이카보네이트 (2 x 250mL), 염수 (250 mL)로 세정하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하여 4.84 g 황색 포음을 얻었다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.77 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 6.74 - 6.72 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 3H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.39 - 1.34 (m, 9H), 1.31 - 1.22 (m, 1H), 1.09 - 0.96 (m, 24H); LCMS: (AA) M+1 835.5

[2695] 단계 3: tert-부틸 ({{(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로만-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-하이드록시사이클로펜틸}메톡시)설펜포닐]카바메이트

[2696] tert-부틸 [({(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소크로만-1-일]-5-메틸-2-티에닐}카보닐)피리미딘-4-일}아미노)-2-[(트리소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}메톡시)설펜포닐]카바메이트 (5.37 g, 5.95 mmol)을 테트라하이드로푸란 (65.0 mL)에서 용해시켰다. 황색 용액에 테트라하이드로푸란 (65.0 mL) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드 수화물 (4.04 g, 14.5 mmol)의 용액을 실온에서 부가하고, 수득한 적색 용액을 3 시간 동안 실온에서 아르곤 하에서 교반했다. 반응을 물 (125 mL)의 부가로 쉐킷하고 EtOAc (3 x 125 mL)로 추

출했다. 조합된 유기 층을 염수 (250 mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0 내지 8% MeOH)로 정제하여 2.77 g (68%) 황색 고형물을 수득했다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.30 - 1.21 (m, 1H); LCMS: (AA) M+1 679.4

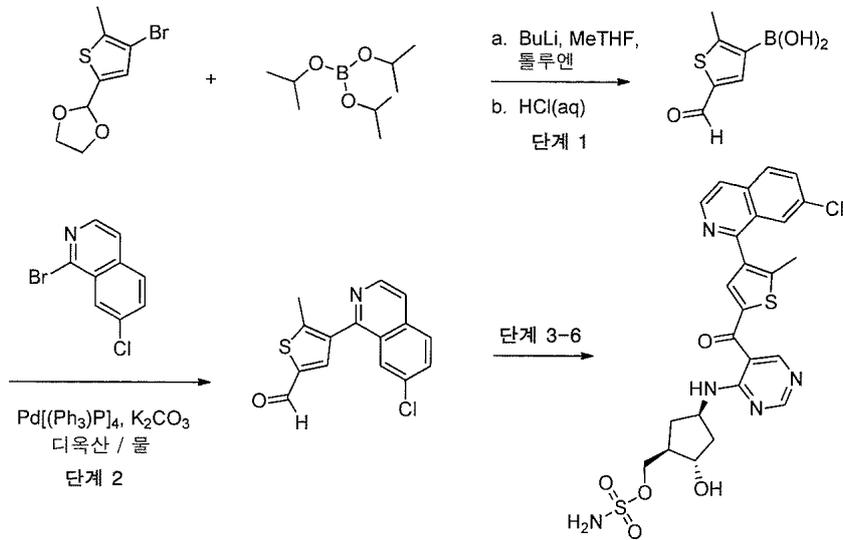
[2697] 단계 4: [(1S,2R,4R)-2-(tert-부톡시카보닐설파모일옥시메틸)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸] (2S,3S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-펜타노에이트.

[2698] 디클로로메탄 (41 mL) 중 tert-부틸 N-[[[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메톡시설포닐]카바메이트 (4.07 mmol)의 용액에 N-tert-부톡시카보닐-L-이소류신 (2.39 g, 10.3 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드 하이드로클로라이드 (1.95 g, 10.2 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘 (1.29 g, 10.6 mmol)을 부가하고, 반응을 실온에서 18 시간 동안 아르곤 하에서 교반했다. 반응을 농축하고 물 (150 mL)과 EtOAc (250 mL) 사이에서 분할했다. 수성 층을 EtOAc (100 mL)로 추출하고, 조합된 유기 층을 염수 (150 mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (10 내지 100% EtOAc, DCM 중 10% MeOH로 씻어냄; 제2 정제 (용출물: DCM 중 2 내지 10% MeOH)로 정제하여 2.11 g (85% 순수한, 49% 전체 수율)의 표제 화합물을 황색 포움으로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (br s, 1H), 8.60 - 8.54 (m, 2H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H, 불순물과 중첩됨), 6.74 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.47 (s, 4H, DMSO 피크와 중첩됨), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 2.09 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.64 (m, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 19H), 1.28 - 1.15 (m, 1H), 0.90 - 0.73 (m, 7H); LCMS: (AA) M+1 892.6

[2699] 단계 5: [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-(설파모일옥시메틸)사이클로펜틸] (2S,3S)-2-아미노-3-메틸-펜타노에이트.

[2700] 디클로로메탄 (49 mL) 중 [(1S,2R,4R)-2-(tert-부톡시카보닐설파모일옥시메틸)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]사이클로펜틸] (2S,3S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-펜타노에이트 (2.11 g, 2.36 mmol)의 교반하는 용액에 트리플루오로아세트산 (5.35 mL, 70.8 mmol)을 부가했다. 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 그 다음 4 °C에서 15 시간 동안 정치되도록 했다. 반응을 농축하고, EtOAc (100 mL)에서 용해시키고, 포화된 NaHCO₃ (3 x 100 mL), 염수 (100 mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출물: 100% EtOAc로 정제하여 부산물을 제거하고, 그 다음 DCM 중 0 내지 8% MeOH로 전환하고; 100% EtOAc, 그 다음 DCM 중 0 내지 4% MeOH로 정제 반복)로 정제하여 907 mg (56%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.19 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.77 - 6.72 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.16 - 3.13 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.10 - 1.53 (m, 5H), 1.49 - 1.36 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 1H), 0.91 - 0.74 (m, 7H); LCMS: (AA) M+1 692.2

[2701] 실시예 211: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-(7-클로로-1-이소퀴놀릴)-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트 I-358



[2702]

[2703] **단계 1: (5-포르밀-2-메틸티오펜-3-일)붕산.**

[2704]

오븐-건조된 500 mL 2-목 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 2-(4-브로모-5-메틸-2-티에닐)-1,3-디옥솔란 (Int-1, 5.00g, 20.1 mmol), 톨루엔 (32 mL), 및 2-메틸테트라하이드로푸란 (8 mL)을 충전하고 혼합물을 아세톤 / 드라이아이스 배스를 -75 °C로 냉각했다. 헥산 (24.1 mmol, 9.6 mL) 중 n-부틸리튬의 2.5 M 용액을, 내부 온도를 -70 °C 미만으로 유지하면서 45 분에 걸쳐 서서히 추가했다. 그 다음 트리이소프로필 보레이트 (24.1 mmol, 5.54 mL)을 내부 온도를 -70 °C 미만으로 유지하면서 추가했다. 혼합물을 -20 °C로 따뜻하게 하고 15 mL의 2M HCl (aq)의 부가를 통해 찬qing했다. 2상 혼합물을 물에 부었고, 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축하여 호박색 오일을 얻었다. 이러한 오일에 헥산을 추가하고, 혼합물을, 완전히 용해될 때까지 초음파처리했다. 디에틸 에테르를 다음으로 추가하고, 그리고 수득한 고형물을 진공 여과로 단리하여 표제 화합물 (83g, 53%)를 얻었다. LCMS (AA): m/z = 171.0 (M+H).

[2705]

단계 2: 4-(7-클로로이소퀴놀린-1-일)-5-메틸티오펜-2-카보알데하이드.

[2706]

20 mL 마이크로웨이브 튜브에 (5-포르밀-2-메틸-3-티에닐)붕산 (300 mg, 1.76 mmol), 1-브로모-7-클로로이소퀴놀린 (332 mg, 1.37 mmol), 1,4-디옥산 (8.1 mL), 물 (2.0 mL), 및 탄산칼륨 (632 mg, 4.58 mmol)을 충전하고, 혼합물을 질소로 10 분 동안 탈기했다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (310 mg, 0.27 mmol)을 그 다음 추가하고, 반응 용기를 밀봉하고, 혼합물을 마이크로웨이브에서 30 분 동안 100 °C에서 가열했다. 반응 용기의 내용물을 포화된 중탄산나트륨에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 조합된 유기 부분을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물에 대해 헥산 / 에틸 아세테이트 구배로 용출하는 ISCO 크로마토그래피를 수행했다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다, 274 mg (69%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.93 (s, 1 H) 8.63 - 8.68 (m, 1 H) 7.87 - 7.92 (m, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.67 - 7.74 (m, 2 H) 2.49 (s, 3 H). LCMS (AA): m/z = 288.0 (M+H).

[2707]

단계 3-6: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-(7-클로로-1-이소퀴놀릴)-5-메틸-티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[2708]

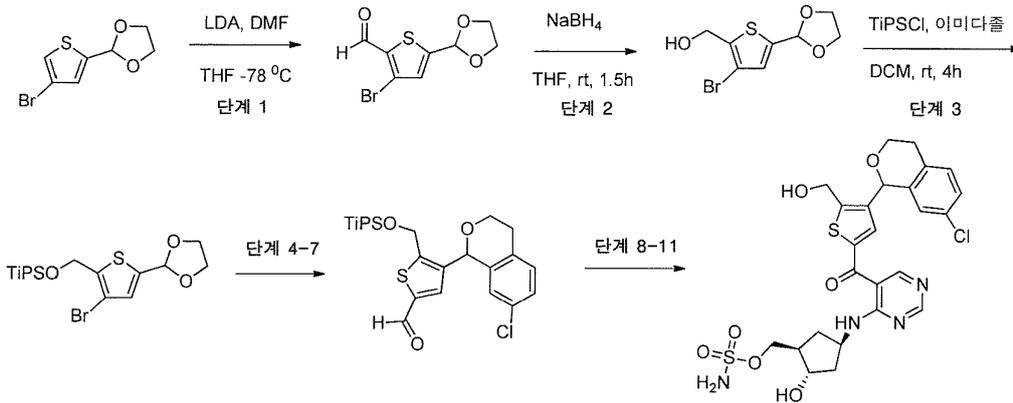
단계 3-6을, 실시예 131, 단계 7-10 와 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.88 (s, 1 H) 8.57 - 8.60 (m, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 8.03 - 8.10 (m, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 1 H) 7.75 - 7.84 (m, 3 H) 4.77 - 4.84 (m, 1 H) 4.15 - 4.26 (m, 3 H) 2.48 - 2.58 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.14 - 2.37 (m, 2 H) 1.89 - 2.03 (m, 1 H) 1.40 - 1.51 (m, 1 H). LCMS (AA): m/z = 574.1 (M+H).

[2709]

실시예 212: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-(하이드록시메틸)티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[2710] 및

[2711] [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-(하이드록시메틸)티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 I-366



[2712] 단계 1: 3-브로모-5-(1,3-디옥솔란-2-일)티오펜-2-카브알데하이드

[2714] 테트라하이드로푸란 (158 mL, 1940 mmol) 중 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란 (6.1 g, 26 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각했다. 용액에 테트라하이드로푸란(36.0 mL, 28.8 mmol) 중 0.8 M의 리튬 디소프로필아미드를 캐놀라로 적가했다. 5 분 동안 교반한 후, N,N-디메틸포름아미드 (2.41 mL, 31.1 mmol)을 부가하고, 그리고 반응 혼합물을 -78 °C에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 aq. NH₄Cl (100 mL)으로 켄칭하고 그 다음 rt로 따뜻하게 했다. 반응 혼합물을 물 (60 mL, 백색 고형물의 완전한 용해에 충분함)로 추가로 희석하고 EtOAc (300 mL)로 추출했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (70 mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 10% LiCl (70 mL), 및 염수 (70 mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다 (수율 = 5.31 g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.96 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 3.94 - 4.17 (m, 4 H) LCMS (FA): m/z=262.93 (M+1).

[2715] 단계 2: [3-브로모-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]메탄올

[2716] THF (15 mL) 중 3-브로모-5-(1,3-디옥솔란-2-일)티오펜-2-카브알데하이드 (0.640 g, 2.43mmol)의 용액에 NaBH₄ (0.101 g, 2.68 mmol)을 rt에서 부가했다. 반응 혼합물을 rt에서 1.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (20 mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 물질을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.640 g)을 오일로서 제공했다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 6.94 (s, 1 H) 5.97 (s, 1 H) 4.76 (s, 2 H) 3.61 - 4.28 (m, 4 H) LCMS (FA): m/z = 264.95 (M+1).

[2717] 단계 3: [3-브로모-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]메톡시-트리이소프로필-실란.

[2718] DCM (100 mL) 중 [3-브로모-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]메탄올 (4.7 g, 18 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (1.81 g, 26.6 mmol), 그 다음 트리이소프로필실릴 클로라이드 (4.13 mL, 19.5 mmol)을 rt에서 부가하고, 반응을 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (150 mL)의 부가로 켄칭하고 DCM (50 mLx2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (수율 = 5.5 g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 6.99 (s, 1 H) 6.04 (s, 1 H) 4.87 (s, 2 H) 4.00 - 4.16 (m, 4 H) 1.04 - 1.21 (m, 21 H) LCMS (FA): m/z=421.08 (M+1).

[2719] 단계 4-7: 4-(7-클로로이소크로만-1-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시메틸)티오펜-2-카브알데하이드

[2720] 단계 4-7을, 실시예 119, 단계 1-4 와 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 얻었다.

[2721] 단계 8-11: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-(하이드록시메틸)티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설펜메이트

[2722] 및

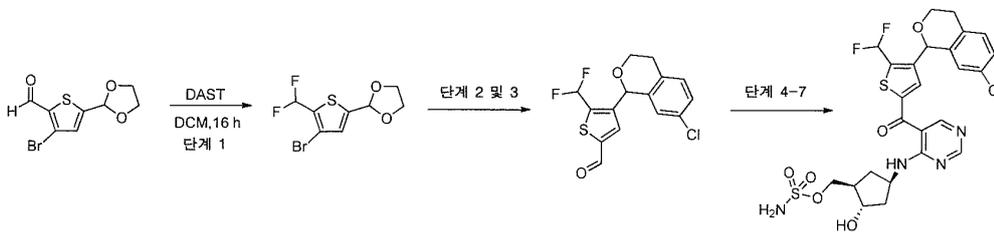
[2723] [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-(하이드록시메틸)티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설펜메이트

[2724] 단계 8-11을, 실시예 131, 단계 7-10 와 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.66 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 7.37 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 7.19 (s, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.90 - 4.98 (m, 2 H) 4.74 - 4.85 (m, 1 H) 4.65 (d, J=15.06 Hz, 1 H) 4.13 - 4.22 (m, 4 H) 3.87 - 3.94 (m, 1 H) 3.03 - 3.14 (m, 1 H) 2.75 - 2.83 (m, 1 H) 2.45 - 2.54 (m, 1 H) 2.10 - 2.30 (m, 2 H) 1.86 - 1.94 (m, 1 H) 1.41 (m, J=13.30, 9.00, 9.00, 4.40 Hz, 1 H). FA: m/z = 596 (M+H).

[2725] 실시예 213: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-(디플루오로메틸)티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설펜메이트

[2726] 및

[2727] [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-(디플루오로메틸)티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설펜메이트 I-361



[2728]

[2729] 단계 1: 2-[4-브로모-5-(디플루오로메틸)-2-티에닐]-1,3-디옥솔란

[2730] DCM (73.0 mL) 중 3-브로모-5-(1,3-디옥솔란-2-일)티오펜-2-카보알데하이드 (3 g, 10 mmol)의 용액에 디에틸아미노설펜 트리플루오라이드 (4.37 mL, 33.1 mmol)을 0 °C에서 부가하고, 혼합물을 rt에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ (30mL)의 부가로 쉐킷하고 DCM (50mLx3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산 / EtOAc 구배로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오일로서 얻었다 (수율 = 2.7 g). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.07 (s, 1 H) 6.72 - 7.01 (m, 1 H) 6.1 (s, 1 H) 4.03 - 4.16 (m, 4 H) LCMS (FA): m/z=287 (M+1).

[2731] 단계 2 및 3: 4-(7-클로로이소크로만-1-일)-5-(디플루오로메틸)티오펜-2-카보알데하이드

[2732] 단계 2 및 3을, 실시예 96, 단계 1 및 2 와 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 얻었다.

[2733] 단계 4-7: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-(디플루오로메틸)티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설펜메이트

[2734] 및

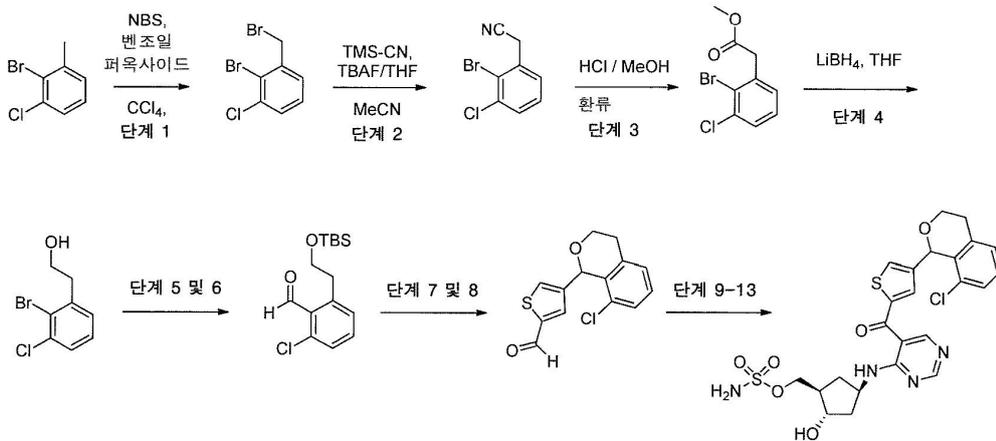
[2735] [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-클로로이소크로만-1-일]-5-(디플루오로메틸)티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설펜메이트

[2736] 단계 4-7을, 실시예 131, 단계 7-10 와 비슷한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 1:1 혼합물로서 얻었다. 8.64 (br s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.27 (br t, J=54.59 Hz, 1 H) 7.06 - 7.19 (m, 1 H) 6.78 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 6.01 (s, 1 H) 4.73 - 4.83 (m, 1 H) 4.09 - 4.25 (m, 4 H) 3.87 - 3.99 (m, 1 H) 3.05 - 3.27 (m, 1 H) 2.79 (br d, J=16.81 Hz, 1 H) 2.66 (s, 1 H) 2.39 - 2.56 (m, 1 H) 2.08 - 2.31 (m, 2 H) 1.84 - 1.97 (m, 1 H) 1.34 - 1.55 (m, 1 H). LCMS (FA): m/z=625 (M+1).

[2737] 실시예 214: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-8-클로로이소크로만-1-일]티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설펜메이트

[2738] 및

[2739] [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-8-클로로이소크로만-1-일]티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설페이트 I-365



[2740]

[2741] **단계 1: 2-브로모-3-클로로벤질 브로마이드**

[2742] CCl₄ (150 mL) 중 2-브로모-3-클로로톨루엔 (10.0 g, 48.67 mmol)의 교반된 용액에 NBS (9.53 g, 53.53 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드 (1.18 g, 4.87 mmol)을 부가했다. 혼합물을 그 다음 탈기하고 N₂ 로 퍼지하고, 80 °C로 가열하고, 0.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발 건조하고, 물 (150 mL)을 부가하고, 그리고 혼합물을 DCM (100 mL x 2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 수득한 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (용출물로서 순수한 석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물 (8.0 g, 58%)을 무색 액체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J=6.8 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.26-7.22 (m, 1 H) 4.63 (s, 2 H).

[2743] **단계 2: 2-(2-브로모-3-클로로페닐)아세트니트릴.**

[2744] MeCN (300 mL) 중 2-브로모-3-클로로벤질 브로마이드 (20.0 g, 70.33 mmol)의 용액을 TMS-CN (11.86 g, 119.56 mmol)와 함께 r.t에서 부가하고, 그 다음 TBAF (THF 용액 중 1M, 120 mL, 120 mmol)을 혼합물에 0 °C에서 적가하고, 그 다음 혼합물을 r.t에서 하룻밤 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 그리고 수득한 잔류물을 실리카겔 칼럼 (순수한 PE 대 PE/EtOAc = 10:1)로 정제하여 표제 화합물 (14.3 g, 88%)을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.44 (m, 2 H) 7.33-7.26 (m, 1 H) 3.89 (s, 1 H).

[2745] **단계 3: 2-(2-브로모-3-클로로페닐)아세트산 메틸 에스테르**

[2746] MeOH (400 mL) 중 2-(2-브로모-3-클로로페닐)아세트니트릴 (14.3 g, 62.04 mmol)의 서스펜션을 HCl/MeOH (4 M, 200 mL)와 함께 부가했다. 혼합물을 환류에서 1 시간 동안 가열하고 그 후 혼합물을 진공에서 농축했다. 수득한 잔류물에 HCl/MeOH (4 M, 200 mL)을 부가하고 혼합물을 환류에서 추가 ~3 h 동안 가열했다. 혼합물을 진공에서 농축하고 수득한 잔류물을 물 (200 mL)과 DCM (100 mL) 사이에서 분할했다. 수성 층을 DCM (200 mL x 2)로 추출하고, 조합된 유기 층들을 포화NaHCO₃ 및 염수로 세정하고, 그 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 표제 화합물 (15 g)을 밝은 황색 액체로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1 H) 7.23-7.17 (m, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 3.71 (s, 3 H).

[2747] **단계 4: 2-(2-브로모-3-클로로-페닐)에탄올**

[2748] THF (500 mL) 중 2-브로모-3-클로로페닐아세트산 메틸 에스테르 (15 g, 56.92 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각하고, LiBH₄ (THF 중 2M, 80 mL, 160 mmol)을 부가했다. 혼합물을 rt에서 0.5 시간 동안 교반하고, 그 다음 환류에서 ~2 h 동안 가열했다. LiBH₄의 제2 부분(THF 중 2M, 20 mL, 40 mmol)을 그 다음 부가하고 반응을 환류에서 추가 ~1 h 동안 가열했다. 반응을 그 다음 빙욕에서 냉각하고, 포화NaHCO₃ (500 mL)을 부가하고, 그리고 혼합물을 물 (1000 mL)에 부었다. 2상 혼합물을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (200 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축했다. 수득한 잔류물을 실리카겔 크로마

토그래피 (PE/EtOAc=10:1 내지 3:1)로 정제하여 표제 화합물 (18 g, 67%)을 밝은 황색 액체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.33 (m, 1 H) 7.18-7.17 (m, 2 H) 3.89-3.86 (m, 2 H) 3.09-3.06 (m, 2 H).

[2749] 단계 5 및 6: 2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]-6-클로로-벤즈알데하이드

[2750] 단계 5 및 6을, 실시예 13 단계 4 및 5 와 비슷한 방식으로 수행했다.

[2751] 단계 7 및 8: 4-(8-클로로이소크로만-1-일)티오펜-2-카보알데하이드

[2752] 단계 7 및 8을, 단계 1에서 2-(4-브로모티오펜-2-일)-1,3-디옥솔란을 브로마이드 반응물로서 이용하여 실시예 96, 단계 1 및 2 와 비슷한 방식으로 수행했다.

[2753] 단계 9-13: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-8-클로로이소크로만-1-일]티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[2754] 및

[2755] [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-8-클로로이소크로만-1-일]티오펜-2-카보닐]피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-사이클로펜틸]메틸 설파메이트

[2756] 단계 9-13을, 단계 3의 조건 C, 단계 4의 조건 B, 및 단계 5의 조건 D를 이용하는 실시예 173, 단계 1-5 와 비슷한 방식으로 수행했다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.73 (s, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.21 - 7.33 (m, 3 H) 6.06 (s, 1 H) 4.78 - 4.85 (m, 1 H) 4.11 - 4.26 (m, 3 H) 3.75 - 3.91 (m, 2 H) 3.02 - 3.16 (m, 1 H) 2.75 - 2.83 (m, 1 H) 2.48 - 2.57 (m, 1 H) 2.24 - 2.33 (m, 1 H) 2.13 - 2.22 (m, 1 H) 1.88 - 1.98 (m, 1 H) 1.40 - 1.50 (m, 1 H). LCMS (AA): m/z=565.1 (M+1).

[2757] 앞서 실시예 및 표에서 기재된 특정 예에서, 부분입체이성질체의 혼합물을 생성하고, 그 뒤에 개별 성분 부분입체이성질체로 분리했다. 해당하는 경우, 부분입체이성질체의 분리에 이용된 분취 규모 키랄 크로마토그래피 조건 (HPLC 또는 SFC)은 아래의 표에서 열거된다. 아래의 표는 또한, 수득한 화합물의 부분입체이성질체 순도 뿐만 아니라 열거된 각각의 화합물에 대한 체류 시간을 분석하기 위해 사용된 키랄 크로마토그래피 조건 (HPLC 또는 SFC)를 상술한다.

부분입체이성질체 혼합물의 화합물 번호	분취 규모 키랄 크로마토그래피 조건	분석 키랄 크로마토그래피 조건	체류 시간 (min): Compound No.
I-106	HPLC: 75/25/0.1 헥산/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: CHIRALPAK IA 4.6x100mm (EtOH/CO2 중 20/80 0.3% DEA, 4mL/min, 10MPa 를 가짐)	7.6: I-106a 9.4: I-106b
I-117	SFC: 30% [MEOH 중 0.3% FA]/70% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IC (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: CHIRALPAK IC 4.6x100mm (25/75 MEOH 중 0.3% FA/CO2, 3mL/min, 10MPa 를 가짐)	11.1: I-117a 12.5: I-117b
I-4	SFC: 45% [MEOH 중 0.3% FA]/55% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IA (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: CHIRALPAK IA 4.6x100mm (45/55 MEOH 중 0.3% FA/CO2, 3mL/min, 10MPa 를 가짐)	2.9: I-4a 4.0: I-4b
I-36	HPLC: 40/60/0.1 헥산/EtOH/DEA (15 mL/min FR 에서 IC (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6x50mm (40/60/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	2.4: I-36a 4.1: I-36b
I-47	HPLC: 75/10/15/0.1 헥산/IPA/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IC (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6x50mm (75/10/15/0.1% 헥산/IPA/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	5.3: I-47a 6.4: I-47b
I-3	HPLC: 60/40/0.1 헥산/EtOH/DEA (18 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6x50mm (60/40/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	2.5: I-3a 5.2: I-3b
I-153	HPLC: 80/10/10/0.1 헥산/IPA/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IC (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6x50mm (80/10/10/0.1% 헥산/IPA/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	6.4: I-153a 7.9: I-153b
I-15	HPLC: 10/90/0.1 헥산/EtOH/DEA (10 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6x50mm (10/90/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	1.2: I-15a 3.2: I-15b
I-5	HPLC: 60/40/0.1 헥산/EtOH/DEA (18 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6x50mm (60/40/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	2.4: I-5a 5.1: I-5b
I-9	HPLC: 70/30/0.1 헥산/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6x50mm (70/30/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	3.8: I-9a 7.0: I-9b
I-349	HPLC: 60/40/0.1 헥산/EtOH/DEA (15 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6x250mm (60/40/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	12.7: I-349a 22.6: I-349b
I-29	SFC: 35% [MEOH 중 0.3% DEA]/65% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IA (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: CHIRALPAK IA 4.6x100mm (EtOH/CO2 중 35/65 0.3% DEA, 3mL/min, 10MPa 를 가짐)	4.4: I-29a 5.7: I-29b
I-135	HPLC: 80/20/0.1 헥산/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6x250mm (80/20/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	22.0: I-135a 27.8: I-135b
I-102	HPLC: 70/30/0.1 헥산/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm: 5	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6x250mm (70/30/0.1% 헥산/EtOH/DEA,	16.6: I-102a 23.4: I-102b

[2758]

	마이크론) 상에서)	1mL/min 를 가짐)	
I-2	SFC: 35% [EtOH 중 0.3% DEA]/65% CO ₂ (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IA (10X250mm: 5 마이크론) 상에서)	SFC: CHIRALPAK IA 4.6x100mm (EtOH/CO ₂ 중 35/65 0.3% DEA, 4mL/min, 10MPa 를 가짐)	2.6: I-2a 4.3: I-2b
I-1	SFC: 30% [EtOH 중 0.3% DEA]/70% CO ₂ (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 ID (10X250mm: 5 마이크론) 상에서)	SFC: CHIRALPAK ID 4.6x100mm (EtOH/CO ₂ 중 30/70 0.3% DEA, 3mL/min, 10MPa 를 가짐)	6.7: I-1a 8.9: I-1b
I-18	HPLC: 30/70/0.1 헥산/EtOH/DEA (12 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6x50mm (40/60/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	2.6: I-18a 5.2: I-18b
I-10	SFC: 45% [EtOH 중 0.3% DEA]/55% CO ₂ (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 ID (10X250mm: 5 마이크론) 상에서)	SFC: CHIRALPAK ID 4.6x100mm (EtOH/CO ₂ 중 40/60 0.3% DEA, 3mL/min, 10MPa 를 가짐)	5.0: I-10a 6.7: I-10b
I-25	SFC: 40% [EtOH 중 0.3% DEA]/60% CO ₂ (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IA (10X250mm: 5 마이크론) 상에서)	SFC: CHIRALPAK IA 4.6x100mm (EtOH/CO ₂ 중 40/60 0.3% DEA, 3mL/min, 10MPa 를 가짐)	4.1: I-25a 5.7: I-25b
I-22	HPLC: 10/90/0.1 헥산/EtOH/DEA (10 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6x50mm (10/90/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	1.2: I-22a 2.9: I-22b
I-11	SFC: 25% [EtOH 중 0.3% DEA]/75% CO ₂ (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IC (10X250mm: 5 마이크론) 상에서)	SFC: CHIRALPAK IC 4.6x100mm (EtOH/CO ₂ 중 20/80 0.3% DEA, 4mL/min, 10MPa 를 가짐)	10.4: I-11a 12.9: I-11b
I-19	HPLC: 60/40/0.1 헥산/EtOH/DEA (15 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6x250mm (60/40/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	11.6: I-19a 18.8: I-19b
I-90	SFC: 20% [EtOH 중 0.3% DEA]/80% CO ₂ (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IA (10X250mm: 5 마이크론) 상에서)	SFC: CHIRALPAK IA 4.6x100mm (EtOH/CO ₂ 중 20/80 0.3% DEA, 3mL/min, 10MPa 를 가짐)	8.9: I-90a 10.3: I-90b
I-12	HPLC: 40/60/0.1 헥산/EtOH/DEA (15 mL/min FR 에서 IC (20x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6x50mm (40/60/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	1.8: I-12a 4.4: I-12b
I-151	HPLC: 75/25/0.1 헥산/EtOH/DEA (15 mL/min FR 에서 IC (20x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6x50mm (75/25/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	4.1: I-151a 6.6: I-151b
I-8	HPLC: 40/60/0.1 헥산/EtOH/DEA (15 mL/min FR 에서 IC (20x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6x50mm (40/60/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	1.9: I-8a 4.1: I-8b
I-6	SFC: 45% [EtOH 중 0.3% DEA]/55% CO ₂ (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 ID (10X250mm: 5 마이크론) 상에서)	SFC: CHIRALPAK ID 4.6x100mm (EtOH/CO ₂ 중 30/70 0.3% DEA, 4mL/min, 10MPa 를 가짐)	3.7: I-6a 5.7: I-6b
I-7	HPLC: 80/20/0.1 헥산/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IC (20x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6x250mm (80/20/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	29.5: I-7a 40.0: I-7b

[2759]

1-41	HPLC: 82/18/0.1 헥산/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IB (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6x250mm (82/18/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	24.3: I-41a 28.5: I-41b
1-38	HPLC: 70/10/20/0.1 헥산/IPA/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IC (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6x250mm (60/40/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	10.2: I-38a 14.4: I-38b
1-32	HPLC: 70/30/0.1 헥산/IPA/DEA (20 mL/min FR 에서 IC (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6x250mm (65/30/5/0.1% 헥산/IPA/EtOH/DEA, 1mL/min 를 가짐)	25.5: I-32a 30.1: I-32b
1-335	SFC: 35% [EtOH 중 0.3% DEA]/65% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IA (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 35% [EtOH 중 0.3% DEA]/65% CO2 (3 mL/min FR: 10 min: BPR = 10MPa 에서 IA (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	3.26: I-335a 5.05: I-335b
1-289	SFC: 40% [EtOH 중 0.3% DEA]/60% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IF (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 40% [EtOH 중 0.3% DEA]/60% CO2 (4 mL/min FR: 10 min: BPR = 10MPa 에서 IF (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	2.0: I-289a 3.7: I-289b
1-301	HPLC: 60/5/35/0.1 헥산/IPA/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IC (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: 40/60/0.1 헥산/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 20 min 에서 IC (4.6x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	8.7: I-301a 15.7: I-301b
1-266	HPLC: 70/30/0.1 헥산/EtOH/DEA (40 mL/min FR 에서 IC (30x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: 70/30/0.1 헥산/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 60 min 에서 IC (4.6x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	30.5: I-266a 51.3: I-266b
1-293	SFC: 40% [EtOH 중 0.3% DEA]/60% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IF (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 35% [EtOH 중 0.3% DEA]/65% CO2 (4 mL/min FR: 10 min: BPR = 10MPa 에서 IF (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	2.3: I-293a 5.0: I-293b
1-276	HPLC: 60/40/0.1 헥산/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: 40/60/0.1 헥산/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 30 min 에서 IA (4.6x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	7.6: I-276a 9.8: I-276b
1-258	SFC: 25% [IPA 중 0.3% DEA]/75% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 ID (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 25% [IPA 중 0.3% DEA]/75% CO2 (4 mL/min FR: 10 min: BPR = 10MPa 에서 ID (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	4.0: I-258a 4.8: I-258b
1-267	SFC: 25% [EtOH 중 0.3% DEA]/75% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IA (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 50% [EtOH 중 0.3% DEA]/50% CO2 (4 mL/min FR: 5 min: BPR = 10MPa 에서 IF (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	2.0: I-267a 2.9: I-267b
1-294	SFC: 30% [EtOH 중 0.3% DEA]/70% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IF (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 30% [EtOH 중 0.3% DEA]/70% CO2 (3 mL/min FR: 10 min: BPR = 10MPa 에서 IF (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	4.0: I-294a 4.8: I-294b

[2760]

	마이크론) 상에서)	(4.6X100mm; 5 마이크론) 상에서)	
I-279	SFC: 30% [EtOH 중 0.3% DEA]/70% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IF (10X250mm; 5 마이크론) 상에서)	SFC: 30% [EtOH 중 0.3% DEA]/70% CO2 (4 mL/min FR: 10 min; BPR = 10MPa 에서 IF (4.6X100mm; 5 마이크론) 상에서)	4.2: I-279a 5.1: I-279b
I-260	HPLC: 65/5/30/0.1 헥산/IPA/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm; 5 마이크론) 상에서)	HPLC: 65/5/30/0.1 헥산/IPA/EtOH/DEA (1 mL/min FR; 60 min 에서 IA (4.6x250 mm; 5 마이크론) 상에서)	20.3: I-260a 29.3: I-260b
I-314	SFC: 35% [EtOH 중 0.3% DEA]/65% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 ID (10X250mm; 5 마이크론) 상에서)	SFC: 35% [EtOH 중 0.3% DEA]/65% CO2 (4 mL/min FR: 10 min; BPR = 10MPa 에서 ID (4.6X100mm; 5 마이크론) 상에서)	2.5: I-314a 4.1: I-314b
I-314	SFC: 60% [EtOH 중 0.3% DEA]/40% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IC (10X250mm; 5 마이크론) 상에서)	SFC: 50% [EtOH 중 0.3% DEA]/50% CO2 (4 mL/min FR: 10 min; BPR = 10MPa 에서 IC (4.6X100mm; 5 마이크론) 상에서)	2.4: I-343a 8.2: I-343b
I-281	HPLC: 60/40/0.1 헥산/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IC (20x250 mm; 5 마이크론) 상에서)	HPLC: 40/60/0.1 헥산/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 30 min 에서 IC (4.6x250 mm; 5 마이크론) 상에서)	11.6: I-281a 19.8: I-281b
I-298	HPLC: 50/50/0.1 헥산/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm; 5 마이크론) 상에서)	HPLC: 40/60/0.1 헥산/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 30 min 에서 IA (4.6x250 mm; 5 마이크론) 상에서)	7.5: I-298a 10.9: I-298b
I-349	HPLC: 60/40/0.1 헥산/EtOH/DEA (15 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm; 5 마이크론) 상에서)	HPLC: 60/40/0.1 헥산/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 60 min 에서 IA (4.6x250 mm; 5 마이크론) 상에서)	12.7: I-349a 22.6: I-349b
I-268	SFC: 45% [IPA 중 0.3% DEA]/45% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IA (10X250mm; 5 마이크론) 상에서)	SFC: 40% [EtOH 중 0.3% DEA]/60% CO2 (3 mL/min FR: 10 min; BPR = 10MPa 에서 IA (4.6X100mm; 5 마이크론) 상에서)	4.9: I-268a 6.2: I-268b
I-286	SFC: 30% [MEOH 중 0.3% DEA]/70% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IA (10X250mm; 5 마이크론) 상에서)	SFC: 30% [MEOH 중 0.3% DEA]/70% CO2 (4 mL/min FR: 10 min; BPR = 10MPa 에서 IA (4.6X100mm; 5 마이크론) 상에서)	3.6: I-286a 5.5: I-286b
I-297	SFC: 25% [MEOH 중 0.3% DEA]/75% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IF (10X250mm; 5 마이크론) 상에서)	SFC: 20% [MEOH 중 0.3% DEA]/80% CO2 (3 mL/min FR: 20 min; BPR = 10MPa 에서 IF (4.6X100mm; 5 마이크론) 상에서)	10.1: I-297a 12.7: I-297b
I-339	SFC: 20% [EtOH 중 0.3% DEA]/80% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IB (10X250mm; 5	SFC: 20% [EtOH 중 0.3% DEA]/80% CO2 (4 mL/min FR: 10 min; BPR = 10MPa 에서 IB	5.2: I-339a 5.9: I-339b

[2761]

	마이크론) 상에서)	(4.6X100mm: 5 마이크론) 상에서)	
I-287	HPLC: 60/40/0.1 헥산/EtOH/DEA (20 mL/min FR에서 IC (20x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	HPLC: 40/60/0.1 헥산/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 30 min에서 IC (4.6x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	9.1: I-287a 14.2: I-287b
I-285	HPLC: 20/80/0.1 헥산/EtOH/DEA (10 mL/min FR에서 IC (20x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	HPLC: 40/60/0.1 헥산/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 30 min에서 IC (4.6x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	9.8: I-285b 20.3: I-285a
I-320	HPLC: 80/10/10/0.1 헥산/IPA/EtOH/DEA (20 mL/min FR에서 IB (20x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	HPLC: 75/25/0.1 헥산/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 30 min에서 IB (4.6x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	14.2: I-320a 16.0: I-320b
I-278	HPLC: 80/20/0.1 헥산/EtOH/DEA (10 mL/min FR에서 IA (20x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	HPLC: 10/90/0.1 헥산/EtOH/DEA (0.75 mL/min FR: 45 min에서 IA (4.6x250 mm: 5 마이크론) 상에서)	11.1: I-278a 15.6: I-278b
I-310	SFC: 40% [EtOH 중 0.3% DEA]/60% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa에서 IA (10X250mm: 5 마이크론) 상에서)	SFC: 40% [EtOH 중 0.3% DEA]/60% CO2 (4 mL/min FR: 5 min: BPR = 10MPa에서 IA (4.6X100mm: 5 마이크론) 상에서)	2.2: I-310a 2.8: I-310b
I-305	SFC: 35% [EtOH 중 0.3% DEA]/65% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa에서 IA (10X250mm: 5 마이크론) 상에서)	SFC: 30% [EtOH 중 0.3% DEA]/70% CO2 (4 mL/min FR: 10 min: BPR = 10MPa에서 IA (4.6X100mm: 5 마이크론) 상에서)	3.2: I-305a 4.2: I-305b
I-269	SFC: 35% [MEOH 중 0.3% DEA]/65% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa에서 IA (10X250mm: 5 마이크론) 상에서)	SFC: 30% [MEOH 중 0.3% DEA]/70% CO2 (4 mL/min FR: 10 min: BPR = 10MPa에서 IA (4.6X100mm: 5 마이크론) 상에서)	4.1: I-269a 6.1: I-269b
	SFC: 40% [EtOH 중 0.3% DEA]/60% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa에서 IA (10X250mm: 5 마이크론) 상에서)	SFC: 40% [EtOH 중 0.3% DEA]/60% CO2 (4 mL/min FR: 10 min: BPR = 10MPa에서 IA (4.6X100mm: 5 마이크론) 상에서)	2.8: I-247a 4.2: I-247b
오류! 참조 원본을 찾을 수 없습니다.	SFC: 25% [EtOH 중 0.3% DEA]/75% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa에서 IA (10X250mm: 5 마이크론) 상에서)	SFC: 30% [EtOH 중 0.3% DEA]/70% CO2 (4 mL/min FR: 10 min: BPR = 10MPa에서 IA (4.6X100mm: 5 마이크론) 상에서)	4.8: I-248a 8.2: I-248b
오류! 참조 원본을 찾을 수 없습니다.	SFC: 35% [EtOH 중 0.3% DEA]/65% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa에서 IA (10X250mm: 5 마이크론) 상에서)	SFC: 30% [EtOH 중 0.3% DEA]/70% CO2 (4 mL/min FR: 10 min: BPR = 10MPa에서 IA (4.6X100mm: 5 마이크론) 상에서)	4.2: I-292a 6.0: I-292b
I-257	SFC: 35% [MEOH 중 0.3% DEA]/65% CO2 (10 mL/min FR : BPR =	SFC: 40% [MEOH 중 0.3% DEA]/60% CO2 (4 mL/min FR: 5	1.4: I-257a 2.0: I-257b

[2762]

	15MPa 에서 IA (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	min: BPR = 10MPa 에서 IA (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	
1-274	SFC: 60% [MEOH 중 0.3% DEA]/40% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IA (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 60% [MEOH 중 0.3% DEA]/40% CO2 (4 mL/min FR: 5 min: BPR = 10MPa 에서 IA (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	1.3: I-274a 2.0: I-274b
1-307	SFC: 35% [MEOH 중 0.3% DEA]/65% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IA (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 25% [MEOH 중 0.3% DEA]/75% CO2 (4 mL/min FR: 5 min: BPR = 10MPa 에서 IA (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	2.3: I-307a 3.1: I-307b
1-291	HPLC: 60/40/0.1 헥산/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IC (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: 60/40/0.1 헥산/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 10 min 에서 IC (4.6x50 mm: 5 마이크로론) 상에서)	2.3: I-291a 4.4: I-291b
1-262	HPLC: 70/5/25/0.1 헥산/IPA/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: 60/10/30/0.1 헥산/IPA/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 40 min 에서 IA (4.6x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	13.7: I-262a 15.5: I-262b
1-253	HPLC: 60/40/0.1 헥산/IPA/DEA (40 mL/min FR 에서 IC (30x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: 60/35/5/0.1 헥산/IPA/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 60 min 에서 IC (4.6x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	31.5: I-253a 39.1: I-253b
1-283	HPLC: 40/60/0.1 헥산/EtOH/DEA (15 mL/min FR 에서 IA (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: 40/60/0.1 헥산/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 10 min 에서 IA (4.6x50 mm: 5 마이크로론) 상에서)	3.2: I-283a 5.6: I-283b
1-256	SFC: 40% [MEOH 중 0.3% FA]/60% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IF (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 40% [MEOH 중 0.3% FA]/60% CO2 (4 mL/min FR: 5 min: BPR = 10MPa 에서 IF (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	2.6: I-256a 3.5: I-256b
1-250	SFC: 35% [EtOH 중 0.3% DEA]/65% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IF (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 25% [EtOH 중 0.3% DEA]/75% CO2 (4 mL/min FR: 10 min: BPR = 10MPa 에서 IF (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	4.4: I-250a 5.2: I-250b
1-299	HPLC: 80/20/0.1 헥산/EtOH/DEA (20 mL/min FR 에서 IB (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: 70/30/0.1 헥산/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 50 min 에서 IB (4.6x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	9.4: I-299a 11.9: I-299b
1-28	HPLC: 50/50/0.1 헥산/EtOH/DEA (15 mL/min FR 에서 IC (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: 40/60/0.1 헥산/EtOH/DEA (1.0 mL/min FR: 30 min 에서 IC (4.6x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	16.1: I-28a 23.0: I-28b
1-252	SFC: 30% [MEOH 중 0.3% DEA]/70% CO2 (10 mL/min FR : BPR = 15MPa 에서 IF (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	40% [MEOH 중 0.3% DEA]/60% CO2 (4 mL/min FR: 10 min: BPR = 10MPa 에서 IF (4.6X100mm: 5 마이크로론)	2.3: I-252a 3.9: I-252b

[2763]

		상에서)	
I-277	HPLC: 50/50/0.1 헥산/IPA/DEA (40 mL/min FR에서 ID (30x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 25% [EtOH 중 0.3% DEA]/75% CO ₂ (4 mL/min FR: 10 min; BPR = 10MPa에서 ID (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	7.0: I-277a 9.1: I-277b
I-264	SFC: 50% [MEOH 중 0.3% DEA]/50% CO ₂ (10 mL/min FR : BPR = 15MPa에서 IA (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 50% [MEOH 중 0.3% DEA]/50% CO ₂ (3 mL/min FR: 10 min; BPR = 10MPa에서 IA (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	3.7: I-264a 5.4: I-264b
I-282	SFC: 35% [EtOH 중 0.3% DEA]/65% CO ₂ (10 mL/min FR : BPR = 15MPa에서 IF (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 25% [EtOH 중 0.3% DEA]/75% CO ₂ (4 mL/min FR: 10 min; BPR = 10MPa에서 IA (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	5.3: I-282a 6.5: I-282b
I-254	SFC: 45% [IPA 중 0.3% DEA]/55% CO ₂ (10 mL/min FR : BPR = 15MPa에서 IC (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 40% [IPA 중 0.3% DEA]/60% CO ₂ (4 mL/min FR: 10 min; BPR = 10MPa에서 IC (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	4.8: I-254a 5.9: I-254b
		HPLC: 75/25/0.1 헥산/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 15 min에서 IF (4.6x100 mm: 5 마이크로론) 상에서)	7.5: I-284a 9.0: I-284b
		SFC: 30% [EtOH 중 0.3% DEA]/70% CO ₂ (4 mL/min FR: 10 min; BPR = 10MPa에서 IA (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	4.4: I-263a 7.1: I-263b
	HPLC: 70/30/0.1 헥산/EtOH/DEA (40 mL/min FR에서 IC (30x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: 70/30/0.1 헥산/EtOH/DEA (1 mL/min FR: 60 min에서 IC (4.6x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	39.5: I-271a
I-261	SFC: 40% [EtOH 중 0.3% DEA]/60% CO ₂ (10 mL/min FR : BPR = 15MPa에서 IA (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 35% [EtOH 중 0.3% DEA]/65% CO ₂ (4 mL/min FR: 10 min; BPR = 10MPa에서 IA (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	4.6: I-261a 6.1: I-261b
I-30	HPLC: 100/0.1 EtOH/DEA (10 mL/min FR에서 IA (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: 100/0.1 EtOH/DEA (1.0 mL/min FR: 15 min에서 IA (4.6x50 mm: 5 마이크로론) 상에서)	1.4: I-30a 4.4: I-30b
I-42	HPLC: 50/50/0.1 헥산/EtOH/FA (15 mL/min FR에서 IC (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: 50/50/0.1 헥산/EtOH/FA (IC (4.6x50 mm: 5 마이크로론) 상에서 1.0 mL/min FR: 10 min	1.5: I-42a 3.2: I-42b
오류! 참조 원본을 찾을 수 없습니다.	HPLC: 20/80/0.1 헥산/EtOH/DEA (10 mL/min FR에서 IC (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: 20/80/0.1 헥산/EtOH/DEA (0.5 mL/min FR: 30 min에서 IC (4.6x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	12.2: I-272a 21.7: I-272b
I-270	HPLC: 20/80/0.1 헥산/EtOH/DEA (10	HPLC: 40/60/0.1	1.3: I-270a

[2764]

	mL/min FR에서 IC (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	헥산/EtOH/DEA (1.0 mL/min FR: 10 min에서 IC (4.6x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	2.4: I-270b
I-280	SFC: 40% [MEOH 중 0.3% DEA]/60% CO ₂ (10 mL/min FR : BPR = 15MPa에서 IF (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 30% [MEOH 중 0.3% DEA]/70% CO ₂ (4 mL/min FR: 10 min; BPR = 10MPa에서 IF (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	3.1: I-280a 4.6: I-280b
I-265	HPLC: 82/18/0.1 헥산/EtOH/DEA (20 mL/min FR에서 IC (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6x250mm (70/30/0.1% 헥산/EtOH/DEA, 1mL/min를 가짐)	16.2: I-265a 19.7: I-265b
I-355	SFC: 30% [EtOH 중 0.3% DEA]/70% CO ₂ (10 mL/min FR : BPR = 15MPa에서 ID (10X250mm: 5 마이크로론) 상에서)	SFC: 30% [EtOH 중 0.3% DEA]/70% CO ₂ (3 mL/min FR: 10 min; BPR = 10MPa에서 ID (4.6X100mm: 5 마이크로론) 상에서)	3.1: I-355a 4.2: I-355b
I-356	HPLC: 70/30/0.1 헥산/EtOH/DEA (15 mL/min FR에서 IC (20x250 mm: 5 마이크로론) 상에서)	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6x250 mm: 5 마이크로론 (60/40/0.1 헥산/EtOH/DEA, 1 mL/min.를 가짐)	24.0: I-356a 28.8: I-356b

[2765]

[2766] 아래의 표는 본 명세서에서 제조된 화합물에 대한 ¹H NMR 및 LC/MS 데이터를 기재한다.

화합물 번호	¹ H NMR	LC/MS
I-27b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.21 - 1.08 (m, 1H)	FA: m/z = 612.4 (M+H)
I-19a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.6, 4.5, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.70 (dq, J = 16.2, 8.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA: m/z = 601.5 (M+H)
I-19b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.7, 4.5, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.70 (dq, J = 16.3, 8.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA: m/z = 601.5 (M+H)
I-202	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.85 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.18 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.15 (dt, J = 12.7, 8.8 Hz, 1H)	FA: m/z = 473.1 (M+H)
I-235	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.28 (dt, J = 12.8, 9.3 Hz, 1H)	FA: m/z = 457.5 (M+H)
I-152	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.76 - 4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H)	FA: m/z = 553.4 (M+H)
I-19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 6.4, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.7, 4.5, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 1H)	FA: m/z = 601.2 (M+H)
I-46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.89 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.78 - 4.62 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 1H), 1.35 - 1.18 (m, 1H)	FA: m/z = 604.9 (M+H)
I-53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H)	FA: m/z = 568.3 (M+H)
I-71	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 4.89 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H)	FA: m/z = 523.9 (M+H)
I-121	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 3H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 1H)	FA: m/z = 559.0 (M+H)
I-32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 4.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 4H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H)	FA: m/z = 545.5 (M+H)

[2767]

I-57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 3H), 4.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.5, 9.2 Hz, 1H)	FA: m/z = 487.4 (M+H)
I-82	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.37 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 6.52 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.25 (dt, J = 12.5, 9.1 Hz, 1H)	FA: m/z = 552.9 (M+H)
I-239	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 4.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.8, 9.1 Hz, 1H)	FA: m/z = 523.2 (M+H)
I-200	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 3H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 4.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA: m/z = 539.2 (M+H)
I-302	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 0.5H), 8.58 (s, 0.5H), 8.55 (s, 0.5H), 8.53 (s, 0.5H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 2H), 1.18 - 1.05 (m, 1H)	FA: m/z = 580.4 (M+H)
I-279	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 1H)	FA: m/z = 564.5 (M+H)
I-294	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.93 - 4.80 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H)	FA: m/z = 583.4 (M+H)
I-267	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H)	FA: m/z = 549.1 (M+H)
I-295	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.96 - 4.80 (m, 1H), 4.73 - 4.67 (m, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.99 - 2.70 (m, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 1H)	FA: m/z = 546.3 (M+H)
I-267a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA: m/z = 549.5 (M+H)
I-267b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.28 (dt, J = 12.9, 9.2 Hz, 1H)	FA: m/z = 549.5 (M+H)
I-294a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.25 (dt, J = 12.6, 9.3 Hz, 1H)	FA: m/z = 583.4 (M+H)

[2768]

I-294b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.62 – 6.57 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.75 – 4.62 (m, 1H), 4.17 – 4.04 (m, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.26 (dt, <i>J</i> = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 583.4 (M+H)
I-279a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.04 – 4.75 (m, 1H), 4.73 – 4.60 (m, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 1H), 1.25 (dt, <i>J</i> = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 564.4 (M+H)
I-279b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 2H), 2.77 – 2.65 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.23 (dt, <i>J</i> = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 564.4 (M+H)
I-260	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.74 – 4.62 (m, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.32 – 1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 616.0 (M+H)
I-260a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.74 – 4.62 (m, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.26 (dt, <i>J</i> = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 616.1 (M+H)
I-260b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.91 – 4.83 (m, 1H), 4.73 – 4.62 (m, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 616.1 (M+H)
I-314a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 6.61 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 3H), 3.21 – 3.12 (m, 1H), 3.02 – 2.93 (m, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.85 – 1.69 (m, 3H), 1.29 (dt, <i>J</i> = 13.1, 9.6 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579.2 (M+H)
I-314b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 6.61 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 3H), 3.21 – 3.11 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 3H), 1.29 (dt, <i>J</i> = 13.2, 9.4 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579.2 (M+H)
I-343a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 4.79 – 4.65 (m, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 3H), 3.21 – 3.11 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 3H), 1.29 (dt, <i>J</i> = 12.6, 9.2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579.2 (M+H)
I-343b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.78 – 4.66 (m, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 3H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 3H), 1.29 (dt, <i>J</i> = 12.8, 9.2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579.2 (M+H)
I-348	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 6.29 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.89 – 4.82 (m, 1H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 4.14 – 4.01 (m, 2H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.85 – 3.72 (m, 1H), 3.28 – 3.14 (m, 4H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.99 – 1.82 (m, 5H), 1.80 – 1.67 (m, 1H), 1.31 – 1.17 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 615.2 (M+H)
I-33	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 8.97 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 6.41 – 6.01 (br s, 2H), 4.72 – 4.59 (m, 1H), 4.34 – 4.15 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.53 – 2.39 (m, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 4H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.33 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 521.4 (M+H)

[2769]

I-72	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 6.30 – 5.96 (br s, 2H), 4.75 – 4.61 (m, 1H), 4.36 – 4.13 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.52 – 2.38 (m, 1H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.39 – 1.27 (m, 2H)	FA: <i>m/z</i> = 541.1 (M+H)
I-30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 4.81 – 4.71 (m, 1H), 4.25 – 4.11 (m, 3H), 2.54 – 2.44 (m, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 4H), 1.40 (dt, <i>J</i> = 12.9, 9.1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 537.4 (M+H)
I-30a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 4.84 – 4.74 (m, 1H), 4.23 – 4.12 (m, 3H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 4H), 1.42 (dt, <i>J</i> = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	
I-30b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.04 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 4.84 – 4.75 (m, 1H), 4.24 – 4.11 (m, 3H), 2.55 – 2.45 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 4H), 1.42 (dt, <i>J</i> = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	
I-42	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.00 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.80 – 4.71 (m, 1H), 4.25 – 4.11 (m, 3H), 2.53 – 2.43 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.39 (dt, <i>J</i> = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 523.1 (M+H)
I-42a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.04 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.84 – 4.74 (m, 1H), 4.24 – 4.11 (m, 3H), 2.55 – 2.45 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.90 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 8.0, 7.1 Hz, 1H), 1.42 (dt, <i>J</i> = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	
I-42b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.04 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.84 – 4.74 (m, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 3H), 2.55 – 2.45 (m, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.90 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 8.0, 7.1 Hz, 1H), 1.42 (dt, <i>J</i> = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	
I-34	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.99 – 5.44 (br s, 2H), 4.78 – 4.66 (m, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 2H), 4.23 (dd, <i>J</i> = 10.0, 5.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.26 – 2.63 (br s, 1H), 2.56 – 2.44 (m, 1H), 2.41 – 2.25 (m, 4H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.47 – 1.36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 565.1 (M+H)
I-75	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 9.05 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 4H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 4.96 – 4.74 (m, 2H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 9.8, 6.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, <i>J</i> = 9.8, 6.6 Hz, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 1.58 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 539.3 (M+H)
I-64	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.95 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 3H), 4.86 – 4.64 (m, 2H), 4.12 (dd, <i>J</i> = 9.8, 6.2 Hz, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 9.8, 6.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.35 (dt, <i>J</i> = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 – 2.11 (m, 1H), 1.54 – 1.42 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 583.2 (M+H)
I-266b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.30 (m, 3H), 7.26 (d, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.75 – 4.63 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 3H), 3.19 – 3.07 (m, 1H), 2.82 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.16 – 2.02 (m, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 566.1 (M+H)
I-266a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 3H), 3.19 – 3.05 (m, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 566.2 (M+H)
I-266	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.73 – 4.63 (m, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 3H), 3.18 – 3.07 (m, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.32 – 1.21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 566.2 (M+H)
I-276b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.75 – 4.62 (m, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 2H), 3.99 – 3.86 (m, 3H), 3.12 – 2.99 (m, 1H), 2.88 – 2.79 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m,	FA: <i>m/z</i> = 600.1 (M+H)

[2770]

	¹ H, 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.35 – 1.18 (m, 1H)	
I-276a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 1H), 4.19 – 4.04 (m, 2H), 3.99 – 3.86 (m, 3H), 3.14 – 3.00 (m, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.33 – 1.19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 600.1 (M+H)
I-276	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.74 – 4.64 (m, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 2H), 4.00 – 3.86 (m, 3H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 2.83 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 600.1 (M+H)
I-258b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.74 – 4.64 (m, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.17 – 3.04 (m, 1H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 – 2.25 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 613.2 (M+H)
I-258a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.75 – 4.62 (m, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 2H), 4.01 – 3.84 (m, 3H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 1H), 1.32 – 1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 613.2 (M+H)
I-293b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.76 – 4.66 (m, 1H), 4.36 – 4.26 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 4.00 – 3.92 (m, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.35 – 1.24 (m, 2H)	FA: <i>m/z</i> = 567.2 (M+H)
I-293a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.08 – 6.97 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.77 – 4.65 (m, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 567.2 (M+H)
I-258	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.74 – 4.64 (m, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 2H), 4.00 – 3.83 (m, 3H), 3.11 (s, 1H), 2.93 – 2.81 (m, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.02 – 1.86 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.34 – 1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 613.2 (M+H)
I-273	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.76 – 4.66 (m, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 3H), 3.88 – 3.77 (m, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.38 – 2.27 (m, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 567.1 (M+H)
I-293	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 4.75 – 4.64 (m, 1H), 4.34 – 4.16 (m, 2H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 567.1 (M+H)
I-290b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 – 8.28 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.76 – 4.67 (m, 1H), 4.16 – 4.01 (m, 3H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.34 – 1.25 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 601.1 (M+H)
I-290a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 8.19 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 7.39 – 7.29 (m, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.76 – 4.63 (m, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.06 – 2.94 (m, 1H), 2.76 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 601.1 (M+H)
I-24a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.54 – 4.41 (m, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 2H), 4.04 – 3.92 (m, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.22 – 1.10 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 634.3 (M+H)
I-24b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.89 (s, 4H), 1.21 – 1.08 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 634.3 (M+H)

[2771]

I-7a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 – 7.25 (m, 6H), 6.21 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.75 – 4.64 (m, 3H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 2.37 – 2.23 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 2.03 – 1.89 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 1.33 – 1.18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 583.4 (M+H)
I-7b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.25 (m, 4H), 6.22 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 5.87 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.72 (s, 3H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.34 – 1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 583.4 (M+H)
I-7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.87 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.93 – 4.82 (m, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.87 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 1H), 1.36 – 1.21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 583.4 (M+H)
I-13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 4H), 6.14 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 5.92 – 5.86 (m, 1H), 5.86 – 5.81 (m, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.71 (dd, <i>J</i> = 13.7, 7.4 Hz, 3H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 4.02 – 3.89 (m, 3H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 1H), 1.33 – 1.18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 569.2 (M+H)
I-44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.75 – 4.62 (m, 3H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.32 – 1.22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 567.3 (M+H)
I-35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.79 – 4.64 (m, 3H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 4H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 2H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.32 – 1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 553.3 (M+H)
I-22a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 3H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.89 (dd, <i>J</i> = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 4.78 – 4.66 (m, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.08 – 3.02 (m, 2H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 618.0 (M+H)
I-22b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 3H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.89 (dd, <i>J</i> = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 4.78 – 4.66 (m, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.08 – 3.02 (m, 2H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 618.0 (M+H)
I-25a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.89 – 7.79 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.76 – 4.68 (m, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 2.91 – 2.59 (m, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.32 – 1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 573.2 (M+H)
I-25b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.89 – 7.79 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.76 – 4.68 (m, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 2.91 – 2.59 (m, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.32 – 1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 573.2 (M+H)
I-22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 3H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.89 (dd, <i>J</i> = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 4.78 – 4.66 (m, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.08 – 3.02 (m, 2H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 618.0 (M+H)
I-25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.89 (dd, <i>J</i> = 4.5, 2.3 Hz, 1H), 4.76 – 4.68 (m, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 573.1 (M+H)
I-77	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 – 8.55 (m, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 4.88 – 4.75 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 2H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 2.65 – 2.48 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 580.3 (M+H)
I-179	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 4.73 (dd, <i>J</i> = 15.9, 8.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.12 – 4.05 (m, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.33 – 1.23 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 548.2 (M+H)

[2772]

I-118	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.76 – 4.63 (m, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 4H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 2.14 – 2.09 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.31 – 1.22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 603.0 (M+H)
I-107	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.75 – 4.64 (m, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.30 – 1.21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 557.2 (M+H)
I-157	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 4.89 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 4H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.30 – 1.23 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 523.3 (M+H)
I-165	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 3H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 4.90 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.76 – 4.65 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 3H), 3.99 – 3.89 (m, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 1.99 – 1.93 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.31 – 1.22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 523.3 (M+H)
I-97	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 15.1, 7.0 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 4.93 – 4.86 (m, 1H), 4.75 – 4.65 (m, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.99 – 3.92 (m, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.16 – 2.11 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 507.7 (M+H)
I-88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.74 – 4.66 (m, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 4H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.31 – 1.24 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 489.4 (M+H)
I-205	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 5.58 – 5.49 (m, 1H), 4.85 – 4.68 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 1H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 1.54 – 1.44 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 541.2 (M+H)
I-93	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 4H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.14 – 2.10 (m, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.30 – 1.24 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 507.3 (M+H)
I-127	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.21 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.85 – 4.73 (m, 1H), 4.45 – 4.32 (m, 2H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.63 – 2.50 (m, 1H), 2.40 – 2.34 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 2H)	FA: <i>m/z</i> = 473.5 (M+H)
I-323	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 – 8.16 (m, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.91 – 4.87 (m, 1H), 4.75 – 4.63 (m, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.98 – 3.83 (m, 3H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.33 – 1.20 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 600.1 (M+H)
I-316	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.89 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.8 Hz, 1H), 4.73 – 4.63 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.32 – 1.20 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 580.1 (M+H)
I-298	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.75 – 4.63 (m, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 2H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.89 – 3.78 (m, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 569.2 (M+H)
I-298a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.74 – 5.70 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.76 – 4.63 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 569.1 (M+H)
I-298b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.25 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 5.74 – 5.70 (m, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.76 – 4.63 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.97 – 3.91 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 569.1 (M+H)
I-281	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 – 8.62 (m, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 6.88 – 6.82 (m, 2H), 6.03 (s,	AA: <i>m/z</i> = 557.2 (M+H)

[2773]

	1H), 4.90 (s, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 1H), 4.08 (dd, $J=9.7, 6.1$ Hz, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.72 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 1H), 1.09 – 0.87 (m, 4H)	
I-281a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 – 8.60 (m, 2H), 8.25 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.59 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.91 – 4.84 (m, 1H), 4.75 – 4.64 (m, 1H), 4.09 (dd, $J=9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 3.72 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 1H), 1.09 – 0.87 (m, 4H)	AA: $m/z = 557.2$ (M+H)
I-281b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 – 8.60 (m, 2H), 8.24 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 1H), 7.59 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.88 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 1H), 4.09 (dd, $J=9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 3.72 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 2H), 1.08 – 0.88 (m, 4H)	AA: $m/z = 557.2$ (M+H)
I-249a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 2H), 8.25 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 7.18 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.85 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 3.21 – 3.02 (m, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 2H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 2.31 – 2.11 (m, 2H), 1.20 – 1.09 (m, 1H)	FA: $m/z = 614.1$ (M+H)
I-249b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 – 8.57 (m, 2H), 8.25 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.87 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.04 (dd, $J=9.8, 6.1$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J=9.7, 6.5$ Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 3.03 – 2.84 (m, 2H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 2H), 1.17 – 1.06 (m, 1H)	FA: $m/z = 614.1$ (M+H)
I-338	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 – 8.68 (m, 2H), 8.62 (m, 1H), 8.43 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 1H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 3H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.04 – 0.92 (m, 6H)	AA: $m/z = 678.2$ (M+H)
I-330	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.90 (br s, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.79 – 4.65 (m, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 2H), 4.06 – 3.88 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.10 – 2.95 (m, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 1H)	AA: $m/z = 636.2$ (M+H)
I-209	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.58 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.47 – 7.28 (m, 5H), 4.88 (s, 1H), 4.75 – 4.63 (m, 1H), 4.08 (dd, $J=9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 3.09 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 1.90 (m, 4H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 1H)	FA: $m/z = 595.1$ (M+H)
I-175	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 – 7.23 (m, 5H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.77 – 4.65 (m, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 1H)	AA: $m/z = 575.0$ (M+H)
I-94	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (s, 2H), 8.23 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.88 – 7.85 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 4.92 – 4.84 (m, 1H), 4.77 – 4.65 (m, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 1H); LCMS: (AA) M+1 591.1/593.1	AA: $m/z = 591.1$ (M+H)
I-96	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 – 8.59 (m, 2H), 8.19 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.37 – 7.15 (m, 5H), 4.77 – 4.63 (m, 1H), 4.09 (dd, $J=9.7, 5.9$ Hz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 4H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.83 – 1.67 (m, 1H), 1.27 (dt, $J=12.9, 9.3$ Hz, 1H)	FA: $m/z = 523.0$ (M+H)
I-162	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.42 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.35 – 7.17 (m, 5H), 4.92 – 4.61 (m, 2H), 4.10 (dd, $J=9.8, 5.9$ Hz, 1H), 4.05 – 3.85 (m, 4H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.25 – 2.10 (m, 1H), 1.59 – 1.40 (m, 1H)	FA: $m/z = 541.0$ (M+H)
I-140	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.80 – 4.63 (m, 1H), 4.10 (dd, $J=9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J=9.4, 7.1$ Hz, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.64 – 1.43 (m, 4H), 1.29 (dt, $J=12.6, 9.3$ Hz, 1H)	FA: $m/z = 493.4$ (M+H)
I-199	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.28 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 4.78 – 4.61 (m, 1H), 4.10 (dd, $J=9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.71 – 1.47 (m, 6H), 1.35 – 1.06 (m, 5H), 0.99 – 0.82 (m, 2H)	FA: $m/z = 495.4$ (M+H)
I-76	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.31 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 –	FA: $m/z =$

[2774]

	7.37 (m, 4H), 7.34 – 7.20 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 4.11 – 3.90 (m, 4H), 3.80 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 1.45 – 1.23 (m, 2H), 1.22 – 1.06 (m, 1H)	619.2 (M+H)
I-112	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.13 – 3.97 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.46 – 1.36 (m, 1H)	FA: m/z = 604.0 (M+H)
I-26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.40 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 3H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.21 – 1.06 (m, 1H)	FA: m/z = 585.3 (M+H)
I-135b	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 4.85 – 4.69 (m, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 2.61 – 2.48 (m, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 4H), 2.16 – 1.95 (m, 2H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.53 – 1.43 (m, 1H)	FA: m/z = 551.4 (M+H)
I-135a	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.82 – 4.66 (m, 1H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 10.0, 5.8 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49 – 1.37 (m, 1H)	FA: m/z = 551.4 (M+H)
I-230	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 5.29 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.81 – 4.63 (m, 1H), 4.50 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 1H), 1.38 – 1.20 (m, 1H)	FA: m/z = 429.4 (M+H)
I-12a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 – 7.16 (m, 3H), 4.76 – 4.61 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 2.39 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.79 – 1.65 (m, 4H), 1.31 – 1.17 (m, 1H)	FA: m/z = 552.4 (M+H)
I-12b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 – 7.15 (m, 3H), 4.78 – 4.61 (m, 1H), 4.17 – 4.02 (m, 1H), 4.02 – 3.85 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 2.00 – 1.84 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 4H), 1.35 – 1.17 (m, 1H)	FA: m/z = 552.4 (M+H)
I-217	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.84 – 4.74 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.27 – 4.10 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.59 – 2.47 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 2.01 – 1.86 (m, 1H), 1.53 – 1.37 (m, 1H)	FA: m/z = 443.5 (M+H)
I-15a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 3H), 5.14 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.79 – 4.61 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 9.6, 7.0 Hz, 2H), 2.74 – 2.58 (m, 2H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 1H), 1.34 – 1.18 (m, 1H)	FA: m/z = 572.4 (M+H)
I-15b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.39 – 7.21 (m, 3H), 5.14 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.79 – 4.63 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 1H)	FA: m/z = 572.4 (M+H)
I-6a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.36 – 7.20 (m, 3H), 5.13 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 – 4.61 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.85 (m, 1H), 1.84 – 1.71 (m, 1H), 1.34 – 1.18 (m, 1H)	FA: m/z = 552.2 (M+H)
I-6b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.36 – 7.21 (m, 3H), 5.13 (s, 1H), 4.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.80 – 4.60 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.83 – 1.69 (m, 1H), 1.34 – 1.17 (m, 1H)	FA: m/z = 552.2 (M+H)
I-251a	(400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.34 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 – 4.61 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 2H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.99 – 2.81 (m, 2H), 2.76 – 2.62 (m, 1H), 2.39 – 2.23 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.80 – 1.68 (m, 1H), 1.35 – 1.21 (m, 1H)	FA: m/z = 644.5 (M+H)
I-251b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.35 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.75 – 4.61 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.25 – 3.11 (m, 1H), 3.00 – 2.81 (m,	FA: m/z = 644.5 (M+H)

[2775]

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2.75–2.63 (m, 1H), 2.36–2.21 (m, 1H), 2.16–2.06 (m, 1H), 1.99–1.90 (m, 1H), 1.82–1.69 (m, 1H), 1.31–1.20 (m, 1H)	
I-259a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.54–7.38 (m, 3H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.51–4.39 (m, 1H), 4.14–4.02 (m, 1H), 4.02–3.91 (m, 1H), 3.84–3.74 (m, 1H), 3.74–3.63 (m, 1H), 3.25–3.03 (m, 2H), 3.01–2.79 (m, 2H), 2.67 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 2.35–2.11 (m, 2H), 1.22–1.05 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 660.4 (M+H)
I-259b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.49–4.36 (m, 1H), 4.10–4.00 (m, 1H), 4.00–3.90 (m, 1H), 3.84–3.72 (m, 1H), 3.72–3.64 (m, 1H), 3.25–3.12 (m, 1H), 2.99–2.80 (m, 3H), 2.69 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 2.31–2.11 (m, 2H), 1.16–1.06 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 660.3 (M+H)
I-8a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.37–7.28 (m, 2H), 7.28–7.21 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.51–4.39 (m, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 4.00–3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.74–3.66 (m, 1H), 2.88–2.63 (m, 2H), 2.33–2.22 (m, 1H), 2.22–2.13 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.20–1.08 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 568.4 (M+H)
I-8b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.36–7.21 (m, 3H), 4.90 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.51–4.40 (m, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.69 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.34–2.23 (m, 1H), 2.23–2.13 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.23–1.09 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 568.4 (M+H)
I-197	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.58 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.71 (q, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, <i>J</i> = 9.7, 7.0 Hz, 2H), 2.40–2.24 (m, 1H), 2.19–2.04 (m, 1H), 2.03–1.89 (m, 1H), 1.84–1.70 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.33–1.23 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 453.5 (M+H)
I-139	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.34–7.17 (m, 10H), 6.39 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.73–4.61 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, <i>J</i> = 9.8, 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.35–2.26 (m, 1H), 2.16–2.05 (m, 1H), 1.99–1.90 (m, 1H), 1.78–1.68 (m, 1H), 1.29–1.18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 563.3 (M+H)
I-234	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92–8.88 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.78–4.65 (m, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00–3.93 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38–2.28 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.83–1.73 (m, 1H), 1.34–1.25 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 425.4 (M+H)
I-223	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.11–8.08 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.77–4.66 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, <i>J</i> = 9.7, 7.0 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.39–2.30 (m, 1H), 2.18–2.08 (m, 1H), 2.03–1.93 (m, 1H), 1.84–1.73 (m, 1H), 1.34–1.23 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 427.5 (M+H)
I-18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.89 (dd, <i>J</i> = 4.5, 2.2 Hz, 1H), 4.77–4.65 (m, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00–3.91 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.36–2.25 (m, 1H), 2.11 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.82–1.72 (m, 1H), 1.34–1.22 (m, 1H); LCMS: (FA) M+1 617.3	FA: <i>m/z</i> = 617.3 (M+H)
I-18a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.78–4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.99–3.91 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.35–2.24 (m, 1H), 2.16–2.06 (m, 1H), 2.01–1.92 (m, 1H), 1.82–1.72 (m, 1H), 1.32–1.22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 617.4 (M+H)
I-18b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.77–4.64 (m, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.99–3.90 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.38–2.25 (m, 1H), 2.16–2.06 (m, 1H), 2.00–1.89 (m, 1H), 1.82–1.70 (m, 1H), 1.34–1.21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 617.4 (M+H)
I-10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (app d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (app d, 1H), 7.80–7.72 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.71 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.53–4.42 (m, 1H), 4.13–4.03 (m, 1H), 4.03–3.93 (m, 1H), 3.84–3.75 (m, 1H), 3.75–3.65 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.36–2.12 (m, 2H), 1.21–1.11 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 633.3 (M+H)
I-10a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.52–4.41 (m, 1H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, <i>J</i> = 9.7,	FA: <i>m/z</i> = 632.9 (M+H)

[2776]

	6.7 Hz, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.70 (q, $J=4.6$ Hz, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.21 – 1.10 (m, 1H)	
I-10b	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.47 (p, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J=9.7, 6.2$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J=9.8, 6.7$ Hz, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 3.71 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 2.36 – 2.12 (m, 2H), 1.20 – 1.07 (m, 1H)	FA: $m/z = 632.9$ (M+H)
I-280	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=7.6, 5.5$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.37 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.89 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.75 – 4.62 (m, 1H), 4.09 (dd, $J=9.8, 6.0$ Hz, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 2H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.94 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 1.77 (dd, $J=13.5, 6.8$ Hz, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 1H)	FA: $m/z = 547.2$ (M+H)
I-280a	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.78 – 4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, $J=9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.32 – 1.22 (m, 1H)	FA: $m/z = 547.2$ (M+H)
I-280b	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.77 – 4.64 (m, 1H), 4.08 (dd, $J=9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 1H)	FA: $m/z = 547.1$ (M+H)
I-272a	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.20 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.91 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 3.09 – 2.96 (m, 1H), 2.81 – 2.74 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.30 – 1.19 (m, 1H)	FA: $m/z = 529.2$ (M+H)
I-272b	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.21 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.80 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.90 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 1H)	FA: $m/z = 529.2$ (M+H)
I-270	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 – 8.36 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.89 (dd, $J=4.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.75 – 4.61 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.36 – 1.20 (m, 1H)	FA: $m/z = 563.2$ (M+H)
I-270a	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.32 – 7.18 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.88 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 2H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 1H), 2.76 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.09 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 1H), 1.32 – 1.18 (m, 1H)	FA: $m/z = 563.2$ (M+H)
I-270b	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.89 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.73 – 4.62 (m, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 2H), 4.00 – 3.92 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 1H)	FA: $m/z = 563.1$ (M+H)
I-257	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 1H), 4.75 – 4.63 (m, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 3.09 – 2.97 (m, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 1H)	FA: $m/z = 579.2$ (M+H)
I-257b	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.75 – 4.63 (m, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 2H), 4.00 – 3.92 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.08 – 2.97 (m, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.32 – 1.22 (m, 1H)	FA: $m/z = 579.2$ (M+H)
I-261b	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.89 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.77 – 4.65 (m, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 2H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.34 –	FA: $m/z = 565.1$ (M+H)

[2777]

	1.23 (m, 1H)	
I-259	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 – 8.58 (m, 2H), 8.30 – 8.22 (m, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.93 – 4.82 (m, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 1H), 3.06 – 2.96 (m, 1H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.29 – 2.10 (m, 2H), 1.19 – 1.07 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 658.1 (M+H)
I-251	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.92 – 4.86 (m, 1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.17 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.02 – 2.82 (m, 2H), 2.69 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 642.1 (M+H)
I-333	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.85 – 4.76 (m, 1H), 4.28 – 4.10 (m, 6H), 4.11 – 4.01 (m, 1H), 2.51 (dt, <i>J</i> = 13.7, 7.6 Hz, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.16 (ddd, <i>J</i> = 12.4, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.43 (dt, <i>J</i> = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 535.1 (M+H)
I-332	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.82 – 4.76 (m, 1H), 4.34 – 4.05 (m, 7H), 2.51 (dt, <i>J</i> = 13.8, 7.7 Hz, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.91 (dt, <i>J</i> = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 1.50 – 1.38 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 535.2 (M+H)
I-299	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.96 (s, 0.5H), 8.95 (s, 0.5H), 8.58 (s, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.85 – 4.74 (m, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 3H), 3.28 – 3.22 (m, 1H), 3.16 – 2.94 (m, 2H), 2.91 – 2.78 (m, 1H), 2.56 – 2.44 (m, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.49 – 1.36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 582.1 (M+H)
I-299a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.95 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.26 – 7.14 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.82 – 4.74 (m, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 3H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.12 – 2.91 (m, 2H), 2.89 – 2.76 (m, 1H), 2.50 (dt, <i>J</i> = 13.9, 7.6 Hz, 1H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 2.14 (ddd, <i>J</i> = 12.4, 7.4, 4.4 Hz, 1H), 1.89 (dt, <i>J</i> = 13.7, 7.6 Hz, 1H), 1.42 (dt, <i>J</i> = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 582.1 (M+H)
I-299b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.96 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.84 – 4.73 (m, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 3H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.13 – 2.93 (m, 2H), 2.83 (dt, <i>J</i> = 16.2, 4.4 Hz, 1H), 2.49 (dt, <i>J</i> = 13.4, 7.6 Hz, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.15 (ddd, <i>J</i> = 12.4, 7.3, 4.2 Hz, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.42 (dt, <i>J</i> = 13.1, 9.1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 582.1 (M+H)
I-271a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.85 – 4.74 (m, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 3H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 20.5, 5.1 Hz, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 1H), 3.17 – 3.04 (m, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (dt, <i>J</i> = 15.0, 7.1 Hz, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 1.65 – 1.50 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 563.1 (M+H)
I-256	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.12 (dt, <i>J</i> = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.81 – 4.71 (m, 1H), 4.26 – 4.10 (m, 4H), 4.01 – 3.88 (m, 1H), 3.17 – 3.04 (m, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.53 – 2.42 (m, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 2.12 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.48 – 1.34 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 545.5 (M+H)
I-256a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 4H), 4.01 – 3.88 (m, 1H), 3.10 (ddd, <i>J</i> = 15.9, 9.8, 5.5 Hz, 1H), 2.88 – 2.75 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.48 (dt, <i>J</i> = 14.5, 7.8 Hz, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.13 (ddd, <i>J</i> = 12.3, 7.3, 4.1 Hz, 1H), 1.88 (dt, <i>J</i> = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.39 (dt, <i>J</i> = 13.1, 9.1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 545.2 (M+H)
I-256b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 4H), 4.01 – 3.89 (m, 1H), 3.16 – 3.03 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.13 (ddd, <i>J</i> = 12.7, 7.4, 4.2 Hz, 1H), 1.88 (dt, <i>J</i> = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 1.40 (dt, <i>J</i> = 13.1, 9.1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 545.2 (M+H)
I-250	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.61 (s, 0.5H), 8.60 (s, 0.5H), 8.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.59 – 4.49 (m, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 3H), 4.00 – 3.87 (m, 3H), 3.16 – 3.04 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 1.40 – 1.29 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 561.5 (M+H)
I-250a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.59 – 4.48 (m, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 3H), 4.00 – 3.86 (m, 3H), 3.12 – 3.04 (m, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (dt, <i>J</i> = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 1.34 (dt, <i>J</i> = 13.2, 8.7 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 561.2 (M+H)

[2778]

I-250b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22–7.15 (m, 2H), 7.16–7.07 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83–4.70 (m, 1H), 4.24–4.10 (m, 4H), 4.01–3.89 (m, 1H), 3.16–3.03 (m, 1H), 2.87–2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52–2.43 (m, 1H), 2.31–2.19 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 12.7, 7.4, 4.2 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 1.40 (dt, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H)	FA: m/z = 561.2 (M+H)
I-319	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.82–4.76 (m, 1H), 4.28–4.12 (m, 3H), 3.46–3.35 (m, 1H), 3.26–3.18 (m, 1H), 3.05–2.92 (m, 1H), 2.59–2.45 (m, 1H), 2.37–2.22 (m, 1H), 2.22–2.11 (m, 1H), 2.08–1.86 (m, 2H), 1.75–1.57 (m, 1H), 1.53–1.38 (m, 1H)	FA: m/z = 578.4 (M+H)
I-283	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.17–7.07 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.83–4.73 (m, 1H), 4.26–4.11 (m, 3H), 3.26–3.16 (m, 1H), 3.15–2.90 (m, 3H), 2.56–2.45 (m, 1H), 2.33–2.21 (m, 1H), 2.22–2.09 (m, 1H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.49–1.36 (m, 1H)	FA: m/z = 530.4 (M+H)
I-283a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.21–7.13 (m, 2H), 7.14–7.05 (m, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.82–4.74 (m, 1H), 4.25–4.10 (m, 3H), 3.23–3.13 (m, 1H), 3.10–2.81 (m, 3H), 2.50 (dt, J = 13.9, 7.7 Hz, 1H), 2.32–2.20 (m, 1H), 2.14 (ddd, J = 12.5, 7.4, 4.4 Hz, 1H), 1.89 (dt, J = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 1.42 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	FA: m/z = 530.6 (M+H)
I-283b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22–7.13 (m, 2H), 7.15–7.05 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.82–4.74 (m, 1H), 4.25–4.10 (m, 3H), 3.23–3.14 (m, 1H), 3.10–2.82 (m, 3H), 2.50 (dt, J = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 2.32–2.20 (m, 1H), 2.19–2.10 (m, 1H), 1.96–1.85 (m, 1H), 1.42 (dt, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H)	FA: m/z = 530.6 (M+H)
I-116	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.83–4.74 (m, 1H), 4.24–4.12 (m, 3H), 3.96–3.84 (m, 2H), 2.50 (dt, J = 14.1, 7.7 Hz, 1H), 2.35–2.11 (m, 4H), 2.06 (s, 2H), 2.00–1.84 (m, 5H), 1.56 (s, 4H), 1.48–1.36 (m, 1H)	FA: m/z = 549.2 (M+H)
I-166	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.82–4.75 (m, 1H), 4.24–4.12 (m, 3H), 3.93–3.84 (m, 1H), 3.83–3.74 (m, 1H), 2.51 (dt, J = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 2.32–2.21 (m, 2H), 2.21–2.11 (m, 1H), 2.11–2.02 (m, 1H), 1.97–1.57 (m, 7H), 1.43 (dt, J = 12.9, 9.1 Hz, 1H), 1.34–1.16 (m, 4H), 1.10–0.96 (m, 2H), 0.87–0.76 (m, 1H)	FA: m/z = 551.2 (M+H)
I-238	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.81–4.75 (m, 1H), 4.23–4.12 (m, 3H), 3.94–3.83 (m, 2H), 2.51 (dt, J = 13.8, 7.7 Hz, 1H), 2.31–2.07 (m, 4H), 2.05–1.79 (m, 3H), 1.43 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H), 1.33–1.24 (m, 1H), 0.52–0.44 (m, 1H), 0.43–0.30 (m, 3H)	FA: m/z = 509.1 (M+H)
I-58	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.00 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55–7.45 (m, 2H), 7.37–7.29 (m, 2H), 7.29–7.20 (m, 2H), 4.82–4.73 (m, 1H), 4.25–4.13 (m, 3H), 2.50 (dt, J = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 2.32–2.20 (m, 1H), 2.20–2.09 (m, 1H), 1.95–1.89 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.42 (dt, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H)	FA: m/z = 503.3 (M+H)
I-58a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.55–7.44 (m, 2H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.30–7.19 (m, 2H), 4.81–4.73 (m, 1H), 4.25–4.09 (m, 3H), 2.50 (dt, J = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.32–2.21 (m, 1H), 2.20–2.10 (m, 1H), 1.96–1.84 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.41 (dt, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H)	FA: m/z = 503.5 (M+H)
I-58b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.02 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.53–7.46 (m, 2H), 7.37–7.30 (m, 2H), 7.30–7.21 (m, 2H), 4.82–4.72 (m, 1H), 4.25–4.11 (m, 3H), 2.56–2.45 (m, 1H), 2.32–2.21 (m, 1H), 2.20–2.10 (m, 1H), 1.95–1.84 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.41 (dt, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H)	FA: m/z = 503.5 (M+H)
I-212	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.07 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.82–4.72 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.27–4.08 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.52 (dt, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.33–2.21 (m, 1H), 2.22–2.10 (m, 1H), 1.99–1.82 (m, 1H), 1.44 (dt, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H)	FA: m/z = 427.4 (M+H)
I-206	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.82–4.75 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.26–4.10 (m, 3H), 2.52 (dt, J = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.33–2.22 (m, 1H), 2.22–2.11 (m, 1H), 1.97–1.86 (m, 1H), 1.44 (dt, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H)	FA: m/z = 413.2 (M+H)
I-220	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.07 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.82–4.76 (m, 1H), 4.25–4.12 (m, 3H), 2.59–2.45 (m, 1H), 2.34–2.22 (m, 1H), 2.21–2.11 (m, 1H), 1.98–1.87 (m, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.48–1.39 (m, 1H)	FA: m/z = 397.3 (M+H)
I-216	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.04 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.81–4.75 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.28–4.10 (m, 3H), 2.59–2.45 (m, 1H), 2.34–2.21 (m, 1H), 2.21–2.10 (m, 1H), 1.97–1.84 (m, 1H), 1.43 (dt, J = 12.8, 9.6 Hz, 1H)	FA: m/z = 413.2 (M+H)
I-208	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.13 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.97–7.91 (m, 2H), 7.74 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.72–7.66 (m, 1H), 7.61–7.57 (m, 2H), 4.84–4.77 (m, 1H), 4.28–4.13 (m, 3H), 2.59–2.49 (m, 1H), 2.35–2.23 (m, 1H), 2.23–2.14 (m, 1H), 2.00–1.88 (m, 1H), 1.47 (dt, J = 13.1,	FA: m/z = 487.4 (M+H)

[2779]

	9.1 Hz, 1H)	
I-189	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62–7.41 (m, 4H), 4.82–4.74 (m, 1H), 4.28–4.09 (m, 3H), 2.59–2.44 (m, 1H), 2.33–2.19 (m, 1H), 2.22–2.08 (m, 1H), 1.91 (dt, J = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 1.43 (dt, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H)	FA: m/z = 609.1 (M+H)
I-122	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.83–4.73 (m, 1H), 4.25–4.09 (m, 3H), 2.56–2.39 (m, 1H), 2.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.20–2.07 (m, 1H), 1.96–1.80 (m, 1H), 1.49–1.34 (m, 1H)	FA: m/z = 625.1 (M+H)
I-277b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.80–4.70 (m, 1H), 4.21–4.09 (m, 4H), 3.93–3.84 (m, 1H), 3.07–2.96 (m, 1H), 2.78–2.69 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.49–2.42 (m, 1H), 2.29–2.19 (m, 1H), 2.17–2.07 (m, 1H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.78–1.71 (m, 1H), 1.43–1.33 (m, 1H), 0.87–0.82 (m, 2H), 0.56–0.44 (m, 2H).	FA: m/z = 585.3 (M+H)
I-277a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.81–4.71 (m, 1H), 4.21–4.10 (m, 4H), 3.93–3.85 (m, 1H), 3.08–2.98 (m, 1H), 2.79–2.71 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.50–2.44 (m, 1H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.16–2.08 (m, 1H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.80–1.71 (m, 1H), 1.45–1.35 (m, 1H), 0.89–0.82 (m, 2H), 0.56–0.45 (m, 2H).	FA: m/z = 585.3 (M+H)
I-277	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.79–4.68 (m, 1H), 4.22–4.06 (m, 4H), 3.91–3.83 (m, 1H), 3.06–2.96 (m, 1H), 2.76–2.69 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.48–2.40 (m, 1H), 2.23 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 2.17–2.08 (m, 1H), 1.91–1.82 (m, 1H), 1.76–1.69 (m, 1H), 1.43–1.33 (m, 1H), 0.86–0.79 (m, 2H), 0.55–0.44 (m, 2H).	FA: m/z = 585.5 (M+H)
I-329	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.23 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.80–4.69 (m, 1H), 4.22–4.12 (m, 4H), 3.98–3.90 (m, 1H), 3.17–3.08 (m, 1H), 2.86 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.66 (s, 1H), 2.54 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 2.51–2.43 (m, 1H), 2.29–2.19 (m, 1H), 2.16–2.08 (m, 1H), 1.93–1.83 (m, 1H), 1.46–1.36 (m, 1H).	FA: m/z = 602.0 (M+H)
I-252a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.31–7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.80–4.71 (m, 1H), 4.23–4.11 (m, 4H), 3.96–3.86 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.17–3.02 (m, 1H), 2.81 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.29–2.20 (m, 1H), 2.17–2.10 (m, 1H), 1.92–1.84 (m, 1H), 1.42–1.33 (m, 1H).	FA: m/z = 569.2 (M+H)
I-252b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.32 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.83–4.77 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 2H), 4.18–4.11 (m, 2H), 3.99–3.90 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.84 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.49 (dd, J = 14.1, 6.8 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.19–2.08 (m, 1H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.42 (dt, J = 13.1, 9.3 Hz, 1H).	FA: m/z = 569.2 (M+H)
I-252	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.31–7.24 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.79–4.69 (m, 1H), 4.23–4.11 (m, 4H), 3.96–3.87 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.11 (ddd, J = 16.2, 10.1, 5.8 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.49–2.40 (m, 1H), 2.28–2.18 (m, 1H), 2.17–2.06 (m, 1H), 1.91–1.80 (m, 1H), 1.55–1.46 (m, 1H).	FA: m/z = 569.4 (M+H)
I-288	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.84–4.74 (m, 1H), 4.39–4.31 (m, 1H), 4.24–4.11 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.50–2.42 (m, 1H), 2.31–2.22 (m, 1H), 2.20–2.10 (m, 1H), 1.96–1.85 (m, 1H), 1.48–1.37 (m, 1H).	FA: m/z = 615.0 (M+H)
I-264a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.84–4.72 (m, 1H), 4.23–4.12 (m, 3H), 4.12–4.02 (m, 1H), 3.91 (ddd, J = 11.5, 10.1, 3.8 Hz, 1H), 3.13–3.01 (m, 1H), 2.82–2.73 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.47–2.37 (m, 1H), 2.30–2.18 (m, 1H), 1.61–1.49 (m, 1H).	FA: m/z = 597.4 (M+H)
I-264b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.83–4.75 (m, 1H), 4.25–4.13 (m, 3H), 4.09 (dd, J = 20.4, 5.1 Hz, 1H), 3.93 (ddd, J = 11.5, 10.1, 3.9 Hz, 1H), 3.09 (ddd, J = 15.7, 9.9, 6.2 Hz, 1H), 2.85–2.75 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (dt, J = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 2.28 (dq, J = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 1.59 (q, J = 11.5 Hz, 1H).	FA: m/z = 597.4 (M+H)

[2780]

I-264	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.19 (ddd, J = 14.6, 6.0, 3.3 Hz, 3H), 4.09 (dd, J = 20.5, 5.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 1H).	FA: m/z = 597.2 (M+H)
I-325	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.60 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 4H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.55 - 2.44 (m, 1H), 2.31 - 2.10 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H).	FA: m/z = 565.2 (M+H)
I-282a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 4H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H).	FA: m/z = 599.2 (M+H)
I-282b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 4H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.47 - 1.36 (m, 1H).	FA: m/z = 599.2 (M+H)
I-282	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 4.26 - 4.10 (m, 4H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.52 - 2.39 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 1H).	FA: m/z = 599.4 (M+H)
I-41a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (s, 1H), 8.55 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 15.9, 8.1 Hz, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 3H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.53 - 2.44 (m, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H).	FA: m/z = 593.4 (M+H)
I-41b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.20 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 7.8 Hz, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 3H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.53 - 2.44 (m, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H).	FA: m/z = 593.4 (M+H)
I-154	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 3H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H).	FA: m/z = 593.4 (M+H)
I-110	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 15.6, 7.7 Hz, 1H), 4.26 - 4.10 (m, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.89 (dd, J = 11.3, 3.0 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.18 (ddd, J = 17.9, 16.8, 6.2 Hz, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.61 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.55 - 1.16 (m, 4H).	FA: m/z = 623.5 (M+H)
I-103	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.83 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.80 (dd, J = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 4.32 - 4.01 (m, 3H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.43 (dd, J = 21.5, 9.9 Hz, 1H).	FA: m/z = 579.3 (M+H)
I-9a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 3H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H).	FA: m/z = 573.1 (M+H)
I-141	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.40 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H).	FA: m/z = 503.3 (M+H)
I-9b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.79 (dd, J = 16.0, 8.1 Hz, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 3H), 2.48 (dd, J = 13.4, 7.3 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 7.2, 4.7 Hz, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 1H).	FA: m/z = 573.1 (M+H)
I-207	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.85 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 3H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.48 - 1.40 (m, 1H).	FA: m/z = 571.0 (M+H)

[2781]

I-90a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 4.83 – 4.75 (m, 1H), 4.24 – 4.11 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.55 – 2.44 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 587.1 (M+H)
I-90b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 4.83 – 4.74 (m, 1H), 4.25 – 4.11 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.53 – 2.45 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 587.1 (M+H)
I-90	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 3H), 5.49 (s, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 1H), 4.23 – 4.09 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.53 – 2.44 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 587.1 (M+H)
I-11a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.81 – 4.72 (m, 1H), 4.23 – 4.12 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.51 – 2.43 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 1.93 – 1.87 (m, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 553.1 (M+H)
I-11b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 – 7.20 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 4.81 – 4.73 (m, 1H), 4.33 – 4.08 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.44 – 1.37 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 553.1 (M+H)
I-11	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 4.81 – 4.74 (m, 1H), 4.33 – 4.08 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.75 – 1.56 (m, 1H), 1.54 – 1.34 (m, 2H).	FA: <i>m/z</i> = 553.1 (M+H)
I-100	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 5.9, 2.2 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.81 – 4.69 (m, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 3H), 2.52 – 2.45 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 549.1 (M+H)
I-102a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.80 – 4.74 (m, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 3H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.26 – 2.19 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 1.88 – 1.82 (m, 1H), 1.43 – 1.34 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 587.1 (M+H)
I-102b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.79 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 3H), 4.84 – 4.77 (m, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 3H), 2.55 – 2.48 (m, 1H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 2.18 – 2.13 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.94 – 1.90 (m, 1H), 1.48 – 1.42 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 587.1 (M+H)
I-102	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.79 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 4.84 – 4.78 (m, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 3H), 2.55 – 2.48 (m, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.45 – 1.38 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 587.1 (M+H)
I-9	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 4.84 – 4.73 (m, 1H), 4.27 – 4.10 (m, 3H), 2.54 – 2.42 (m, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.47 – 1.39 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 573.0 (M+H)
I-168	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.85 – 4.78 (m, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.03 – 2.92 (m, 4H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.49 – 1.41 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 550.1 (M+H)
I-41	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> 4) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 5.19 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.82 – 4.69 (m, 1H), 4.24 – 4.11 (m, 3H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 2H), 3.90 – 3.81 (m, 1H), 2.54 – 2.41 (m, 1H), 2.36 – 2.21 (m, 2H), 2.16 – 1.98 (m, 3H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 1H), 1.45 – 1.33 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 593.4 (M+H)
I-181	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> 4) δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.00 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.82 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.17 (qd, <i>J</i> = 9.8, 6.0 Hz, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.50 (dt, <i>J</i> = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 2.15 (ddd, <i>J</i> = 12.5, 7.6, 4.4 Hz, 1H), 1.90 (dt, <i>J</i> = 13.5, 7.6 Hz, 1H), 1.43 (dt, <i>J</i> = 12.9, 9.1 Hz, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 587.2 (M+H)
I-203	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> 4) δ 8.82 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.85 – 4.79 (m, 1H), 4.18 (td, <i>J</i> = 10.7, 10.3, 5.8 Hz, 3H), 2.50 (dt, <i>J</i> = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.91 (dt, <i>J</i> = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 1.44 (dt, <i>J</i> = 12.8, 9.0 Hz, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 607.1 (M+H)
I-143	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> 4) δ 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 4.80 (p, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.23 – 4.12 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.54 – 2.46 (m, 1H), 2.26 (tq, <i>J</i> = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 2.15 (ddd,	FA: <i>m/z</i> = 555.0 (M+H)

[2782]

	J = 12.4, 7.3, 4.3 Hz, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.43 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H).	
I-28	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 4H), 4.77 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 4.17 (dddt, J = 15.9, 9.7, 7.1, 3.5 Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.24 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.13 (ddt, J = 12.5, 8.5, 4.6 Hz, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.56 – 1.42 (m, 1H).	FA: m/z = 571.2 (M+H)
I-28b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.75 – 7.72 (m, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 4.83 – 4.74 (m, 1H), 4.15 (tt, J = 9.8, 5.2 Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.48 (dt, J = 13.3, 7.4 Hz, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.12 (ddd, J = 12.4, 7.6, 4.6 Hz, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H), 1.41 (dt, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H).	FA: m/z = 571.1 (M+H)
I-28a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.75 – 7.73 (m, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 4.77 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.51 – 2.44 (m, 1H), 2.25 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.46 – 1.38 (m, 1H).	FA: m/z = 571.0 (M+H)
I-68	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.56 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.69 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 4.76 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 4.16 (dddt, J = 13.3, 9.7, 7.1, 6.3, 3.8 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.46 (dq, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.12 (ddt, J = 12.3, 8.2, 4.4 Hz, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.53 – 1.48 (m, 1H).	FA: m/z = 537.0 (M+H)
I-137	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 3H), 4.77 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 9.8, 5.8 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.25 (dt, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J = 12.5, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.41 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H).	FA: m/z = 522.2 (M+H)
I-69	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.58 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 12.6, 7.8 Hz, 2H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 4.77 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (dddt, J = 15.9, 9.7, 7.0, 3.4 Hz, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.47 (dq, J = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.13 (ddt, J = 12.4, 8.3, 4.8 Hz, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.45 – 1.35 (m, 1H).	FA: m/z = 606.0 (M+H)
I-145	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 4.83 – 4.75 (m, 1H), 4.17 (qd, J = 9.8, 5.9 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.50 (dt, J = 13.7, 7.6 Hz, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.14 (ddd, J = 12.3, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 1.90 (dt, J = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 1.42 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H).	FA: m/z = 589.0 (M+H)
I-65	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.05 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 13.8, 5.9 Hz, 3H), 4.88 (s, 2H), 4.31 – 4.04 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.55 – 2.36 (m, 4H), 2.35 – 2.23 (m, 4H), 1.69 – 1.51 (m, 1H).	FA: m/z = 519.2 (M+H)
I-292a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 6.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.83 – 4.69 (m, 1H), 4.29 – 4.08 (m, 3H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 3.18 – 3.00 (m, 2H), 2.94 – 2.80 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.54 – 2.41 (m, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 1.96 – 1.79 (m, 1H), 1.49 – 1.35 (m, 1H).	FA: m/z = 544.5 (M+H)
I-292b	NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.13 – 7.01 (m, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.30 – 4.08 (m, 3H), 3.31 – 3.22 (m, 1H), 3.18 – 2.98 (m, 2H), 2.95 – 2.78 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.54 – 2.40 (m, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.96 – 1.79 (m, 1H), 1.49 – 1.34 (m, 1H). LCMS: (FA) M+1 544.5	FA: m/z = 544.5 (M+H)
I-247a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 2H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 4.26 – 4.13 (m, 2H), 4.02 – 3.83 (m, 2H), 3.18 – 2.95 (m, 2H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.54 – 2.42 (m, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 1.44 – 1.27 (m, 2H).	FA: m/z = 640.4 (M+H)
I-247b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.70 – 8.62 (m, 1H), 8.59 – 8.50 (m, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.62 – 4.49 (m, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 2H), 4.00 – 3.85 (m, 2H), 3.18 – 2.95 (m, 2H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 – 2.42 (m, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 1.41 – 1.26 (m, 2H).	FA: m/z = 640.4 (M+H)
I-248a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.29 – 4.08 (m, 3H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 3.17 – 2.91 (m, 2H), 2.88 – 2.74 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 – 2.41 (m, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.51 – 1.33 (m, 1H).	FA: m/z = 624.1 (M+H)
I-248b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 2H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.84 – 4.70 (m, 1H), 4.29 – 4.08 (m, 3H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 3.16 – 2.92 (m, 2H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 – 2.41 (m, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.49 – 1.33 (m, 1H).	FA: m/z = 624.1 (M+H)
I-261a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.80 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.88 – 4.75 (m, 1H), 4.27 – 4.08 (m, 4H), 3.97 – 3.86 (m,	FA: m/z = 565.3 (M+H)

[2783]

	¹ H, 3.09 – 2.95 (m, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.58 – 2.45 (m, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.50 – 1.36 (m, 1H)	
I-261b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.86 – 4.72 (m, 1H), 4.27 – 4.04 (m, 4H), 3.98 – 3.84 (m, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 1H), 2.89 – 2.76 (m, 1H), 2.57 – 2.44 (m, 1H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.98 – 1.81 (m, 1H), 1.50 – 1.37 (m, 1H).	FA: m/z = 565.3 (M+H)
I-263a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.83 – 4.69 (m, 1H), 4.32 – 4.07 (m, 3H), 3.40 – 3.23 (m, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 2H), 2.90 – 2.75 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 – 2.39 (m, 1H), 2.33 – 2.19 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.96 – 1.78 (m, 1H), 1.50 – 1.34 (m, 1H).	FA: m/z = 578.4 (M+H)
I-263b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 4.27 – 4.10 (m, 3H), 3.41 – 3.24 (m, 1H), 3.15 – 2.95 (m, 2H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 – 2.38 (m, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 1.96 – 1.80 (m, 1H), 1.48 – 1.33 (m, 1H).	FA: m/z = 578.4 (M+H)
I-306	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.79 (dd, J = 16.0, 7.9 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.29 – 4.09 (m, 3H), 3.28 – 3.10 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55 – 2.41 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.50 – 1.32 (m, 1H).	FA: m/z = 592.4 (M+H)
I-322	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.55 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.85 – 4.73 (m, 1H), 4.31 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.26 – 4.11 (m, 3H), 3.78 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.63 – 2.46 (m, 4H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 1H), 1.58 – 1.49 (m, 1H).	FA: m/z = 564.1 (M+H)
I-261	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.86 – 4.75 (m, 1H), 4.28 – 4.06 (m, 4H), 3.99 – 3.83 (m, 1H), 3.08 – 2.92 (m, 1H), 2.92 – 2.76 (m, 1H), 2.62 – 2.44 (m, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.23 – 2.09 (m, 1H), 1.99 – 1.84 (m, 1H), 1.54 – 1.34 (m, 1H).	FA: m/z = 565.3 (M+H)
I-149	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.84 – 4.69 (m, 1H), 4.28 – 4.07 (m, 3H), 2.57 – 2.38 (m, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.46 – 1.32 (m, 1H).	FA: m/z = 609.3 (M+H)
I-63	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.81 – 4.69 (m, 1H), 4.32 – 4.07 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.58 – 2.38 (m, 1H), 2.35 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 1H), 1.48 – 1.31 (m, 1H).	FA: m/z = 603.3 (M+H)
I-240	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.86 – 4.74 (m, 1H), 4.31 – 4.08 (m, 3H), 2.61 – 2.45 (m, 1H), 2.38 – 2.23 (m, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 2.00 – 1.84 (m, 1H).	FA: m/z = 457.3 (M+H)
I-142	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 – 7.16 (m, 4H), 4.84 – 4.72 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.24 – 4.11 (m, 3H), 2.60 – 2.39 (m, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.48 – 1.34 (m, 1H).	FA: m/z = 553.3 (M+H)
I-229	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.88 – 4.77 (m, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.53 – 1.39 (m, 1H).	FA: m/z = 441.0 (M+H)
I-85	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.06 – 6.88 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 4.27 – 4.09 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.57 – 2.41 (m, 1H), 2.35 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.96 – 1.81 (m, 1H), 1.49 – 1.34 (m, 1H).	FA: m/z = 569.2 (M+H)
I-86	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.87 – 7.67 (m, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.85 – 4.71 (m, 1H), 4.29 – 4.07 (m, 3H), 2.59 – 2.40 (m, 1H), 2.35 – 2.21 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.50 – 1.35 (m, 1H).	FA: m/z = 573.1 (M+H)
I-40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 1H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.87 – 4.71 (m, 1H), 4.27 – 4.09 (m, 3H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 2.00 – 1.83 (m, 1H), 1.55 – 1.35 (m, 1H).	FA: m/z = 591.1 (M+H)
I-48	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 1H), 7.10 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.85 – 4.75 (m, 1H), 4.27 – 4.09 (m, 3H), 2.60 – 2.44 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.52 – 1.33 (m, 1H).	FA: m/z = 591.1 (M+H)
I-136	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 3H), 7.15 (s, 2H),	FA: m/z =

	5.08 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.87 – 4.73 (m, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 3H), 3.10 (dd, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 2.64 – 2.42 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.52 – 1.35 (m, 1H).	553.5 (M+H)
I-16a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87 – 4.73 (m, 1H), 4.28 – 4.09 (m, 3H), 2.59 – 2.44 (m, 1H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 1H), 1.51 – 1.37 (m, 1H).	FA: m/z = 618.9 (M+H)
I-16b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87 – 4.73 (m, 1H), 4.31 – 4.07 (m, 3H), 2.59 – 2.41 (m, 1H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 1H), 1.52 – 1.34 (m, 1H).	FA: m/z = 618.9 (M+H)
I-138	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 – 6.68 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 4.84 – 4.73 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.29 – 4.11 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.58 – 2.43 (m, 1H), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.97 – 1.82 (m, 1H).	FA: m/z = 552.1 (M+H)
I-183	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.83 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.86 – 4.73 (m, 1H), 4.30 – 4.13 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (s, 4H), 2.60 – 2.45 (m, 1H), 2.38 – 2.23 (m, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.98 – 1.81 (m, 1H), 1.52 – 1.34 (m, 1H).	FA: m/z = 533.2 (M+H)
I-83	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.66 – 6.52 (m, 2H), 4.87 – 4.76 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.27 – 4.11 (m, 3H), 3.40 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.62 – 2.43 (m, 1H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.58 – 1.35 (m, 1H).	FA: m/z = 564.2 (M+H)
I-114	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (d, J = 24.8 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 11.2, 4.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.86 – 4.73 (m, 1H), 4.26 – 4.11 (m, 3H), 2.56 – 2.43 (m, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.50 – 1.36 (m, 1H).	FA: m/z = 528.1 (M+H)
I-108	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 – 8.42 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 42.0, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 18.2, 1.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 3H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 4.85 – 4.73 (m, 1H), 4.29 – 4.10 (m, 3H), 3.37 – 3.27 (m, 2H), 3.06 – 2.88 (m, 2H), 2.58 – 2.44 (m, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.49 – 1.34 (m, 1H).	FA: m/z = 503.2 (M+H)
I-196		FA: m/z = 495.0 (M+H)
I-66	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.22 – 6.14 (m, 2H), 4.87 – 4.76 (m, 1H), 4.28 – 4.13 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 2.59 – 2.47 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.00 – 1.86 (m, 1H), 1.50 – 1.37 (m, 1H).	FA: m/z = 513.0 (M+H)
I-146	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 – 8.55 (m, 2H), 7.70 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.34 – 7.10 (m, 4H), 4.87 – 4.76 (m, 1H), 4.29 – 4.11 (m, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.04 – 2.91 (m, 2H), 2.61 – 2.44 (m, 1H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 1H), 1.51 – 1.35 (m, 1H).	FA: m/z = 537.3 (M+H)
I-119	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 3.4, 1.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 3.4, 0.7 Hz, 1H), 4.88 – 4.74 (m, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 2.62 – 2.43 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.53 – 1.38 (m, 1H).	FA: m/z = 547.1 (M+H)
I-43	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.41 (br, 2H), 4.87 – 4.68 (m, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 2H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.63 – 2.49 (m, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.54 – 1.37 (m, 1H).	FA: m/z = 523.2 (M+H)
I-253	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 – 8.10 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (br s, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.20 – 5.12 (m, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 1H), 4.76 – 4.59 (m, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 2H), 2.79 – 2.65 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.32 – 1.18 (m, 1H).	FA: m/z = 599.1 (M+H)
I-253a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.85 – 4.71 (m, 1H), 4.25 – 4.09 (m, 3H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.19 – 2.97 (m, 2H), 2.95 – 2.81 (m, 1H), 2.48 (dt, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 2.33 – 2.18 (m, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 1.39 (dt, J = 12.9, 9.2 Hz, 1H).	FA: m/z = 599.1 (M+H)
I-253b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz,	FA: m/z =

[2785]

	¹ H, 7.23 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 4.25 – 4.08 (m, 3H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 3.19 – 2.96 (m, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.48 (dt, <i>J</i> = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 1.88 (dt, <i>J</i> = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 1.39 (dt, <i>J</i> = 12.9, 9.2 Hz, 1H)	599.1 (M+H)
I-291	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.81 – 4.69 (m, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 3H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 1H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.53 – 2.46 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 560.2 (M+H)
I-291a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (br s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 1.93 (ddd, <i>J</i> = 11.7, 7.5, 3.3 Hz, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 1H), 1.25 (dt, <i>J</i> = 12.7, 9.3 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 560.2 (M+H)
I-291b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (br s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.91 – 4.82 (m, 2H), 4.73 – 4.60 (m, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.83 (ddd, <i>J</i> = 11.6, 8.9, 4.0 Hz, 1H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.17 – 2.02 (m, 1H), 1.92 (ddd, <i>J</i> = 12.1, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.24 (dt, <i>J</i> = 12.7, 9.3 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 560.2 (M+H)
I-317	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 4.83 – 4.76 (m, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 3H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.57 – 2.45 (m, 1H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.49 – 1.37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579.1 (M+H)
I-307	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.91 – 4.84 (m, 1H), 4.77 – 4.61 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 3.03 – 2.93 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.32 – 1.24 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 578.4 (M+H)
I-307a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (br s, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.75 – 4.61 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.05 – 2.92 (m, 2H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.96 (ddd, <i>J</i> = 12.0, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 1H), 1.32 – 1.18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 578.4 (M+H)
I-307b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (br s, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.75 – 4.62 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 2H), 3.06 – 2.91 (m, 2H), 2.87 – 2.73 (m, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.73 (dt, <i>J</i> = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 1.27 (dt, <i>J</i> = 12.3, 9.1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 578.4 (M+H)
I-274	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 – 7.40 (br s, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.91 – 4.86 (m, 1H), 4.77 – 4.63 (m, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.93 – 2.65 (m, 4H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 1H), 1.32 – 1.26 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 564.4 (M+H)
I-274a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.12 (m, 4H), 6.87 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.77 – 4.63 (m, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 4.02 – 3.89 (m, 2H), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.93 – 2.64 (m, 3H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.94 (ddd, <i>J</i> = 11.8, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.28 (dt, <i>J</i> = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 564.4 (M+H)
I-274b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.08 (m, 4H), 6.87 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.93 – 4.84 (m, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.12 – 2.93 (m, 2H), 2.92 – 2.65 (m, 3H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 1.96 (ddd, <i>J</i> = 11.7, 7.5, 3.7 Hz, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.26 (dt, <i>J</i> = 12.8, 9.2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 564.4 (M+H)
I-334	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (br s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 4.77 – 4.63 (m, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 4.01 – 3.79 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.89 – 2.74 (m, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.33 – 1.19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 664.4 (M+H)
I-311b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (br s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.75 – 4.60 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.01 – 3.85 (m, 2H), 3.14 – 2.97 (m, 2H), 2.83 – 2.71 (m, 1H),	FA: <i>m/z</i> = 612.3 (M+H)

[2786]

	2.60 – 2.52 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17 – 2.03 (m, 1H), 1.89 (ddd, $J = 11.9, 7.6, 3.8$ Hz, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 1H), 1.34 – 1.26 (m, 1H)	
I-311a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (br s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.07 (dd, $J = 9.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 3.13 – 2.97 (m, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.94 (ddd, $J = 11.7, 7.4, 3.6$ Hz, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.31 – 1.25 (m, 1H)	FA: $m/z = 612.3$ (M+H)
I-255b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 3H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.86 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.23 – 3.02 (m, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 2H), 2.75 – 2.63 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.33 – 1.17 (m, 1H)	FA: $m/z = 598.3$ (M+H)
I-255a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 4.07 (dd, $J = 9.5, 5.8$ Hz, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 2H), 3.23 – 3.02 (m, 2H), 2.98 – 2.82 (m, 2H), 2.75 – 2.64 (m, 1H), 2.35 – 2.21 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 1H), 1.31 – 1.16 (m, 1H)	FA: $m/z = 598.2$ (M+H)
I-349	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.83 – 4.75 (m, 1H), 4.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.23 – 4.12 (m, 3H), 3.08 – 2.86 (m, 2H), 2.67 – 2.45 (m, 2H), 2.32 – 2.07 (m, 3H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 1H)	FA: $m/z = 549.0$ (M+H)
I-349a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.83 – 4.75 (m, 1H), 4.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.23 – 4.12 (m, 3H), 3.08 – 2.87 (m, 2H), 2.65 – 2.45 (m, 2H), 2.32 – 2.10 (m, 3H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.47 – 1.36 (m, 1H)	FA: $m/z = 549.2$ (M+H)
I-349b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.83 – 4.74 (m, 1H), 4.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 3H), 3.08 – 2.85 (m, 2H), 2.67 – 2.45 (m, 2H), 2.32 – 2.09 (m, 3H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.48 – 1.36 (m, 1H)	FA: $m/z = 548.9$ (M+H)
I-300a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 9.86 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.30 – 4.12 (m, 4H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.58 – 2.47 (m, 4H), 2.32 – 2.13 (m, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.51 – 1.39 (m, 1H)	FA: $m/z = 580.4$ (M+H)
I-300b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 9.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.30 – 4.13 (m, 4H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.58 – 2.47 (m, 4H), 2.32 – 2.13 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.52 – 1.40 (m, 1H)	FA: $m/z = 580.4$ (M+H)
I-268	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.64 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.91 – 4.84 (m, 1H), 4.77 – 4.62 (m, 1H), 4.14 – 3.91 (m, 4H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 1H)	FA: $m/z = 611.1$ (M+H)
I-268a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.64 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.75 – 4.64 (m, 1H), 4.13 – 3.90 (m, 4H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 1H)	FA: $m/z = 611.2$ (M+H)
I-268b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.64 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.76 – 4.62 (m, 1H), 4.13 – 3.90 (m, 4H), 3.86 – 3.76 (m, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.34 – 1.23 (m, 1H)	FA: $m/z = 611.2$ (M+H)
I-286	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.89 – 4.84 (m, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.98 – 3.80 (m, 3H), 3.12 – 2.99 (m, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.80 – 1.68 (m, 1H), 1.32 – 1.19 (m, 1H)	FA: $m/z = 582.1$ (M+H)
I-286a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49 – 7.32 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.73 – 4.60 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.11 – 2.99 (m, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.30 – 1.19 (m, 1H)	FA: $m/z = 580.1$ (M+H)

[2787]

I-286b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.98 – 3.82 (m, 3H), 3.12 – 3.00 (m, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.32 – 2.24 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 580.1 (M+H)
I-297	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.74 – 4.58 (m, 1H), 4.18 – 4.03 (m, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 3H), 3.23 – 3.10 (m, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 1.31 – 1.17 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 614.1 (M+1)
I-297a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.73 – 4.59 (m, 1H), 4.17 – 4.04 (m, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 3H), 3.23 – 3.10 (m, 1H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.29 – 1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 614.1 (M+H)
I-297b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.73 – 4.59 (m, 1H), 4.17 – 3.88 (m, 5H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 615.2 (M+H)
I-303	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 3H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 4.72 – 4.58 (m, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 3H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 2.99 – 2.78 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 597.1 (M+H)
I-341	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.79 – 4.65 (m, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 3H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.87 – 2.65 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.92 (m, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 1H), 1.37 – 1.24 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 575.3 (M+H)
I-339	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.89 – 4.82 (m, 1H), 4.72 – 4.53 (m, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 2H), 3.99 – 3.76 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.02 – 2.89 (m, 1H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 576.3 (M+H)
I-339a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.74 – 4.59 (m, 1H), 4.15 – 4.03 (m, 2H), 3.99 – 3.89 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.01 – 2.88 (m, 1H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 1.31 – 1.17 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 576.3 (M+H)
I-339b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.73 – 4.59 (m, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 2H), 3.98 – 3.78 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.74 – 2.65 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.28 – 1.17 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 576.3 (M+H)
I-79	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 4.88 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.61 (m, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.39 – 2.24 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.26 (dt, <i>J</i> = 12.6, 9.2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 507.2 (M+H)
I-87	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.40 – 7.22 (m, 6H), 6.49 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.48 – 4.36 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.12 (dt, <i>J</i> = 12.9, 8.8 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 489.4 (M+H)
I-236	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.33 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 4.91 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.5 Hz, 1H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 2.35 – 2.13 (m, 2H), 1.18 (dt, <i>J</i> = 12.1, 8.8 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 508.9 (M+H)
I-158	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.21 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.38 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 4.60 (td, <i>J</i> = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 2.60 – 2.47 (m, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 1.40 (dt, <i>J</i> = 13.3, 8.6 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 509.4 (M+H)

I-134	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.91–7.84 (m, 2H), 7.54–7.46 (m, 3H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 4.63–4.55 (m, 1H), 4.25–4.16 (m, 2H), 3.99–3.92 (m, 2H), 2.58–2.47 (m, 1H), 2.43–2.33 (m, 1H), 1.40 (dt, <i>J</i> = 13.3, 8.6 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 475.4 (M+H)
I-150	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.44 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.86–4.76 (m, 1H), 4.24–4.11 (m, 3H), 2.56–2.45 (m, 1H), 2.33–2.10 (m, 2H), 1.97–1.86 (m, 1H), 1.48–1.38 (m, 1H), 1.34–1.26 (m, 1H), 0.82–0.76 (m, 2H), 0.67–0.60 (m, 2H)	FA: <i>m/z</i> = 527.1 (M+H)
I-144	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33–7.11 (m, 10H), 4.81–4.70 (m, 1H), 4.22–4.10 (m, 5H), 3.99 (s, 2H), 2.54–2.42 (m, 1H), 2.30–2.08 (m, 2H), 1.93–1.81 (m, 1H), 1.46–1.34 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579.4 (M+H)
I-218	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.86–4.75 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.24–4.12 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.55–2.46 (m, 1H), 2.32–2.10 (m, 2H), 1.96–1.85 (m, 1H), 1.48–1.38 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 479.1 (M+H)
I-172	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.88–4.75 (m, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.24–4.11 (m, 3H), 2.57–2.44 (m, 1H), 2.33–2.10 (m, 2H), 2.06–1.86 (m, 2H), 1.83–1.56 (m, 4H), 1.49–1.37 (m, 2H), 1.33–0.96 (m, 5H)	FA: <i>m/z</i> = 545.1 (M+H)
I-226	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.99 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.86–4.76 (m, 1H), 4.24–4.12 (m, 3H), 2.56–2.46 (m, 1H), 2.32–2.11 (m, 2H), 1.95–1.86 (m, 1H), 1.48–1.38 (m, 4H)	FA: <i>m/z</i> = 477.1 (M+H)
I-242	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.87–4.77 (m, 1H), 4.25–4.12 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.56–2.45 (m, 1H), 2.32–2.11 (m, 2H), 1.96–1.86 (m, 1H), 1.50–1.39 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 475.1 (M+H)
I-215	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.91–7.84 (m, 2H), 7.74–7.65 (m, 2H), 7.60–7.52 (m, 2H), 4.87–4.76 (m, 1H), 4.24–4.12 (m, 3H), 2.56–2.45 (m, 1H), 2.33–2.10 (m, 2H), 1.98–1.86 (m, 1H), 1.52–1.39 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 537.4 (M+H)
I-56	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43–7.23 (m, 5H), 5.93 (s, 1H), 4.87–4.73 (m, 1H), 4.25–4.09 (m, 3H), 2.57–2.42 (m, 1H), 2.31–2.09 (m, 2H), 1.95–1.82 (m, 1H), 1.47–1.35 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 539.0 (M+H)
I-211	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.87–4.75 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.24–4.12 (m, 3H), 2.56–2.45 (m, 1H), 2.32–2.11 (m, 2H), 1.96–1.85 (m, 1H), 1.49–1.37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 463.2 (M+H)
I-228	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.86–4.76 (m, 1H), 4.24–4.12 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.58–2.47 (m, 1H), 2.36–2.11 (m, 4H), 1.96–1.87 (m, 1H), 1.49–1.39 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 518.1 (M+H)
I-224	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.86–4.76 (m, 1H), 4.24–4.12 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.65 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.57–2.45 (m, 2H), 2.34–2.12 (m, 2H), 1.96–1.71 (m, 6H), 1.50–1.37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 532.2 (M+H)
I-117a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.33–7.15 (m, 4H), 4.84–4.73 (m, 1H), 4.29–4.10 (m, 4H), 2.54–2.43 (m, 1H), 2.32–2.09 (m, 2H), 1.95–1.84 (m, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.47–1.35 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 539.1 (M+H)
I-117b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33–7.15 (m, 4H), 4.84–4.72 (m, 1H), 4.30–4.09 (m, 4H), 2.55–2.43 (m, 1H), 2.31–2.09 (m, 2H), 1.96–1.83 (m, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.48–1.35 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 540.1 (M+H)
I-117	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33–7.15 (m, 4H), 4.84–4.72 (m, 1H), 4.30–4.06 (m, 4H), 2.54–2.43 (m, 1H), 2.31–2.09 (m, 2H), 1.95–1.84 (m, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.47–1.35 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 537.4 (M+H)
I-106a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36–7.08 (m, 5H), 4.83–4.75 (m, 1H), 4.27–4.10 (m, 4H), 2.54–2.44 (m, 1H), 2.31–2.09 (m, 2H), 1.95–1.84 (m, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.47–1.36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 503.1 (M+H)
I-106b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.34–7.15 (m, 5H), 4.85–4.73 (m, 1H), 4.28–4.11 (m, 4H), 2.56–2.44 (m, 1H), 2.31–2.10 (m, 2H), 1.94–1.84 (m, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.49–1.36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 503.4 (M+H)
I-106	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34–7.16 (m, 5H), 4.84–4.73 (m, 1H), 4.28–4.10 (m, 4H), 2.54–2.43 (m, 1H), 2.31–2.09 (m, 2H), 1.94–1.84 (m, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.47–1.35 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 503.3 (M+H)
I-59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47–7.35 (m, 3H), 7.33–7.21 (m, 2H), 4.88 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.78–4.63 (m, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 4.03–3.88 (m, 4H), 2.36–2.25 (m, 1H), 2.16–2.05 (m, 1H), 2.01–1.90 (m, 1H), 1.82–1.70 (m, 1H), 1.33–1.19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 569.1 (M+H)
I-52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47–	FA: <i>m/z</i> =

	7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 4.89 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (dd, $J=13.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.26 (m, 1H)	582.9 (M+H)
I-20a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.85 – 4.74 (m, 1H), 4.20 (tt, $J=15.9, 7.8$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.74 – 2.62 (m, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 2H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 2.11 – 1.84 (m, 3H), 1.42 (dt, $J=12.6, 9.2$ Hz, 1H)	FA: $m/z = 579.4$ (M+H)
I-20b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.35 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J=7.9, 2.0, 1.1$ Hz, 1H), 4.69 (dq, $J=16.2, 8.3$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J=9.7, 6.0$ Hz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 4H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.39 (dt, $J=12.6, 7.5$ Hz, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.99 – 1.82 (m, 3H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 1H), 1.36 – 1.19 (m, 2H)	FA: $m/z = 579.4$ (M+H)
I-49	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.23 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.90 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.80 – 4.67 (m, 1H), 4.59 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J=9.7, 6.0$ Hz, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.47 – 3.35 (m, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 1H)	FA: $m/z = 619.2$ (M+H)
I-67	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.20 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 5H), 4.89 (dd, $J=4.5, 0.8$ Hz, 1H), 4.78 – 4.65 (m, 1H), 4.66 – 4.53 (m, 2H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 3.21 – 3.10 (m, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 1H)	FA: $m/z = 601.2$ (M+H)
I-89	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (br s, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.76 – 4.61 (m, 1H), 4.08 (dd, $J=9.7, 6.1$ Hz, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 4H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.32 – 1.19 (m, 1H)	FA: $m/z = 542.9$ (M+H)
I-111	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 2H), 8.21 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48 – 7.38 (br s, 2H), 7.19 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.88 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.75 – 4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, $J=9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 4H), 2.56 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 1H), 1.15 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)	FA: $m/z = 531.1$ (M+H)
I-45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 – 7.38 (br s, 2H), 7.16 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 3H), 4.88 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.75 – 4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, $J=9.7, 6.1$ Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35 – 2.20 (m, 4H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 1H)	FA: $m/z = 517.1$ (M+H)
I-123	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 – 7.38 (br s, 2H), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 6.77 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.76 – 4.62 (m, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.29 (dd, $J=12.9, 7.7$ Hz, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.33 – 1.19 (m, 1H)	FA: $m/z = 519.1$ (M+H)
I-115	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.54 – 7.39 (br s, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.08 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.79 – 4.62 (br s, 1H), 4.50 – 4.37 (m, 1H), 4.06 (dd, $J=9.7, 6.2$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J=9.7, 6.7$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J=12.7, 5.8$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J=4.6$ Hz, 1H), 2.28 (dt, $J=12.6, 8.4$ Hz, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.13 (dt, $J=12.6, 8.8$ Hz, 1H)	FA: $m/z = 505.4$ (M+H)
I-60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 – 7.38 (br s, 2H), 7.18 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.12 – 6.96 (m, 3H), 4.89 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.76 – 4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, $J=9.5, 6.1$ Hz, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 3H), 2.36 – 2.20 (m, 4H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.33 – 1.18 (m, 1H)	FA: $m/z = 503.1$ (M+H)
I-70	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 4.88 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.77 – 4.62 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.08 (dd, $J=9.7, 6.1$ Hz, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 4H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.33 – 1.19 (m, 1H)	FA: $m/z = 513.2$ (M+H)
I-104	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.53 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.09 (dd, $J=8.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.08 (m, 3H), 3.92 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.88 – 1.69 (m, 1H), 1.32 (m, 1H)	FA: $m/z = 557.2$ (M+H)
I-167	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 3H), 7.10 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.89 – 4.74 (m, 2H), 4.29 – 4.12 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.97 (s, 2H)	FA: $m/z = 544.3$ (M+H)

[2790]

	3.15 – 3.09 (m, 2H), 3.09 – 3.00 (m, 3H), 2.56 – 2.46 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.53 – 1.36 (m, 1H).	
I-91	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 4.35 – 3.99 (m, 4H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 1H), 1.54 – 1.36 (m, 1H).	FA: m/z = 504.8 (M+H)
I-61		FA: m/z = 540.8 (M+H)
I-193		FA: m/z = 480.9 (M+H)
I-155		FA: m/z = 556.8 (M+H)
I-173		FA: m/z = 510.9 (M+H)
I-210		FA: m/z = 523.8 (M+H)
I-185		FA: m/z = 513.9 (M+H)
I-113		FA: m/z = 554.8 (M+H)
I-84		FA: m/z = 540.8 (M+H)
I-81		FA: m/z = 534.8 (M+H)
I-204		FA: m/z = 493.9 (M+H)
I-192		FA: m/z = 529.3 (M+H)
I-241		FA: m/z = 573.3 (M+H)
I-222		FA: m/z = 518.3 (M+H)
I-219		FA: m/z = 480.3 (M+H)
I-187		FA: m/z = 530.1 (M+H)
I-225		FA: m/z = 510.3 (M+H)
I-168		FA: m/z = 550.1 (M+H)
I-324	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 – 7.11 (m, 3H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.83 – 4.73 (m, 1H), 4.29 – 4.12 (m, 4H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.22 – 3.11 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.56 – 2.42 (m, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.51 – 1.36 (m, 1H)	AA: m/z = 556.2 (M+H)
I-313	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 4.28 – 4.09 (m, 4H), 4.02 – 3.90 (m, 1H), 3.26 – 3.13 (m, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 4H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.96 – 1.81 (m, 1H), 1.49 – 1.32 (m, 1H)	AA: m/z = 570.2 (M+H)
I-301b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 6.94 – 6.85 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.85 – 4.76 (m, 1H), 4.28 – 4.09 (m, 4H), 3.96 (d, J = 12.1, 7.6, 5.1 Hz, 1H), 3.04 – 2.84 (m, 2H), 2.61 – 2.45 (m, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.53 – 1.37 (m, 1H)	AA: m/z = 565.1 (M+H)
I-301a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 1H), 6.96 – 6.84 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.84 – 4.73 (m, 1H), 4.30 – 4.09 (m, 3H), 4.04 – 3.91 (m, 1H), 3.04 – 2.83 (m, 2H), 2.59 – 2.44 (m, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.49 – 1.39 (m, 1H)	AA: m/z = 565.1 (M+H)

[2791]

I-301	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.84–7.73 (m, 1H), 7.62–7.50 (m, 1H), 7.38–7.29 (m, 1H), 7.21–7.11 (m, 1H), 6.98–6.81 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.86–4.77 (m, 1H), 4.28–4.08 (m, 4H), 4.04–3.91 (m, 1H), 3.04–2.84 (m, 2H), 2.60–2.45 (m, 1H), 2.34–2.23 (m, 1H), 2.23–2.12 (m, 1H), 1.97–1.87 (m, 1H), 1.50–1.39 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 565.1 (M+H)
I-289b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.79–7.73 (m, 1H), 7.62–7.58 (m, 1H), 7.54–7.48 (m, 1H), 7.12–6.99 (m, 1H), 6.08–5.95 (m, 1H), 4.85–4.76 (m, 1H), 4.34–4.07 (m, 5H), 2.59–2.46 (m, 1H), 2.33–2.23 (m, 1H), 2.21–2.13 (m, 1H), 2.01–1.86 (m, 1H), 1.52–1.39 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 601.1 (M+H)
I-289a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.90–7.83 (m, 1H), 7.80–7.72 (m, 1H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.57–7.47 (m, 1H), 7.10–7.01 (m, 1H), 6.06–5.97 (m, 1H), 4.85–4.76 (m, 1H), 4.35–4.08 (m, 5H), 2.59–2.46 (m, 1H), 2.34–2.23 (m, 1H), 2.23–2.12 (m, 1H), 2.00–1.87 (m, 1H), 1.52–1.37 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 601.1 (M+H)
I-289	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.78–7.70 (m, 1H), 7.61–7.55 (m, 1H), 7.53–7.45 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.03–5.95 (m, 1H), 4.84–4.74 (m, 1H), 4.32–4.05 (m, 5H), 2.58–2.43 (m, 1H), 2.32–2.21 (m, 1H), 2.20–2.10 (m, 1H), 1.97–1.85 (m, 1H), 1.49–1.37 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 601.1 (M+H)
I-254b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.82–7.74 (m, 1H), 7.59–7.52 (m, 1H), 7.26–7.12 (m, 3H), 6.96–6.87 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.85–4.75 (m, 1H), 4.28–4.07 (m, 4H), 4.00–3.89 (m, 1H), 3.10–2.97 (m, 1H), 2.95–2.82 (m, 1H), 2.60–2.47 (m, 1H), 2.34–2.22 (m, 1H), 2.22–2.11 (m, 1H), 1.98–1.84 (m, 1H), 1.51–1.37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 531.6 (M+H)
I-254a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.82–7.75 (m, 1H), 7.58–7.52 (m, 1H), 7.25–7.12 (m, 3H), 6.95–6.88 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.85–4.75 (m, 1H), 4.28–4.07 (m, 4H), 4.00–3.89 (m, 1H), 3.10–2.98 (m, 1H), 2.94–2.82 (m, 1H), 2.58–2.46 (m, 1H), 2.35–2.23 (m, 1H), 2.22–2.12 (m, 1H), 1.98–1.87 (m, 1H), 1.50–1.37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 531.5 (M+H)
I-254	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80–7.72 (m, 1H), 7.56–7.51 (m, 1H), 7.25–7.09 (m, 3H), 6.93–6.86 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.83–4.74 (m, 1H), 4.27–4.05 (m, 4H), 3.98–3.88 (m, 1H), 3.08–2.96 (m, 1H), 2.92–2.80 (m, 1H), 2.56–2.45 (m, 1H), 2.32–2.20 (m, 1H), 2.20–2.09 (m, 1H), 1.97–1.85 (m, 1H), 1.49–1.36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 531.1 (M+H)
I-257a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24–7.14 (m, 2H), 6.77–6.69 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.83–4.70 (m, 1H), 4.25–4.09 (m, 4H), 3.98–3.85 (m, 1H), 3.15–2.98 (m, 1H), 2.86–2.71 (m, 1H), 2.56–2.42 (m, 4H), 2.31–2.19 (m, 1H), 2.19–2.08 (m, 1H), 1.95–1.83 (m, 1H), 1.46–1.33 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 579.1 (M+H)
I-308	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.72 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28–8.17 (m, 1H), 8.04–7.97 (m, 1H), 7.60–7.53 (m, 1H), 7.40–7.24 (m, 3H), 7.01–6.93 (m, 1H), 5.14–5.04 (m, 1H), 4.51–4.40 (m, 1H), 4.19–4.08 (m, 1H), 4.04–3.94 (m, 1H), 3.70–3.55 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.53–2.39 (m, 1H), 2.19–2.01 (m, 2H), 1.96–1.82 (m, 1H), 1.44–1.32 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 451.5 (M+H)
I-304	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.35–7.17 (m, 4H), 6.93–6.85 (m, 1H), 4.99–4.93 (m, 1H), 4.83–4.71 (m, 1H), 4.37–4.28 (m, 1H), 4.25–4.08 (m, 3H), 3.85–3.75 (m, 1H), 2.58–2.41 (m, 4H), 2.30–2.19 (m, 1H), 2.18–2.06 (m, 1H), 1.96–1.81 (m, 1H), 1.48–1.33 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 563 (M+H)
I-284b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32–7.24 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.00–4.93 (m, 1H), 4.83–4.72 (m, 1H), 4.36–4.26 (m, 1H), 4.26–4.10 (m, 3H), 3.82–3.71 (m, 1H), 2.55–2.44 (m, 4H), 2.32–2.20 (m, 1H), 2.17–2.07 (m, 1H), 1.94–1.83 (m, 1H), 1.49–1.36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 598 (M+H)
I-284a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32–7.23 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.01–4.91 (m, 1H), 4.81–4.70 (m, 1H), 4.36–4.27 (m, 1H), 4.25–4.10 (m, 3H), 3.81–3.72 (m, 1H), 2.56–2.42 (m, 4H), 2.32–2.19 (m, 1H), 2.19–2.08 (m, 1H), 1.95–1.83 (m, 1H), 1.48–1.34 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 600 (M+H)
I-335	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.50–7.41 (m, 2H), 7.14–7.08 (m, 2H), 6.93–6.86 (m, 1H), 4.84–4.72 (m, 1H), 4.32–4.24 (m, 1H), 4.23–4.12 (m, 3H), 2.93–2.74 (m, 2H), 2.56–2.44 (m, 1H), 2.32–2.21 (m, 1H), 2.21–2.08 (m, 2H), 1.99–1.71 (m, 4H), 1.44–1.36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 563.5 (M+H)
I-335a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.52–7.44 (m, 2H), 7.17–7.10 (m, 2H), 6.95–6.90 (m, 1H), 4.85–4.77 (m, 1H), 4.33–4.27 (m, 1H), 4.26–4.14 (m, 3H), 2.92–2.79 (m, 2H), 2.57–2.47 (m, 1H), 2.33–2.23 (m, 1H), 2.22–2.12 (m, 2H), 2.01–1.78 (m, 4H), 1.49–1.39 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 563 (M+H)
I-335b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.51–7.44 (m, 2H), 7.17–7.10 (m, 2H), 6.95–6.89 (m, 1H), 4.85–4.74 (m, 1H), 4.33–4.28 (m, 1H), 4.25–4.14 (m, 3H), 2.95–2.78 (m, 2H)	FA: <i>m/z</i> = 563 (M+H)

[2792]

	2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.02 - 1.75 (m, 4H), 1.50 - 1.39 (m, 1H)	
I-309	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.73 - 8.68 (m, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 5.93 - 5.86 (m, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.26 - 4.01 (m, 7H), 2.56 - 2.44 (m, 4H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 4H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H)	AA: m/z = 549.2 (M+H)
I-296	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.24 - 3.90 (m, 6H), 2.56 - 2.43 (m, 4H), 2.31 - 2.19 (m, 4H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H)	AA: m/z = 549.1 (M+H)
I-227	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.66 - 2.46 (m, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 7H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 1H)	AA: m/z = 592.1 (M+H)
I-38	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 3H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 1H)	AA: m/z = 578.1 (M+H)
I-27a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 1H)	FA: m/z = 614.3 (M+H)
I-50	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.40 - 7.24 (m, 3H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 3H), 2.57 - 2.46 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 0.68 - 0.48 (m, 4H)	FA: m/z = 579.1 (M+H)
I-99	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.83 - 8.72 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.25 - 4.02 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.62 - 3.45 (m, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.65 - 1.33 (m, 2H)	FA: m/z = 633.4 (M+H)
I-62	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.83 - 8.72 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.25 - 4.02 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.62 - 3.45 (m, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.65 - 1.33 (m, 2H)	FA: m/z = 615.1 (M+H)
I-101	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 1H)	FA: m/z = 587.2 (M+H)
I-337	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.72 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 4.17 (m, 5H), 3.33 (m, 1H), 2.49 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.41 (m, 1H)	AA: m/z = 603.0 (M+H)
I-320	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.58 (broad, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H)	AA: m/z = 581 (M+H)
I-320a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.19 (m, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.58 - 1.38 (m, 1H)	AA: m/z = 581 (M+H)
I-320b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 3H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.45 (m, 1H)	AA: m/z = 581 (M+H)
I-278	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.90 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.24 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.44 - 4.25 (m, 3H), 4.09 (s, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.93 - 2.76 (m, 2H), 2.59 - 2.45 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 1H)	AA: m/z = 597 (M+H)
I-278a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.69 - 4.50 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 1.39 (m, 1H)	AA: m/z = 597 (M+H)
I-278b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.95 - 2.75 (m, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.38 (s, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H)	AA: m/z = 597 (M+H)
I-310	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.29 (dd, J = 12.5, 2.6 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.5, 1.9 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 3H), 2.56 - 2.42 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.49 - 1.35	AA: m/z = 565 (M+H)

[2793]

	(m, 1H).	
I-310a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.34 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.28 (dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.84 – 4.72 (m, 1H), 4.26 – 4.05 (m, 3H), 2.54 – 2.41 (m, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.45 – 1.33 (m, 1H).	AA: m/z = 565 (M+H)
I-310b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.28 (dd, J = 12.5, 2.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.81 – 4.72 (m, 1H), 4.22 – 4.08 (m, 3H), 2.55 – 2.36 (m, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.48 – 1.34 (m, 1H).	AA: m/z = 565 (M+H)
I-336	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.55 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 4.22 – 4.05 (m, 4H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 2.53 – 2.40 (m, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.41 – 1.30 (m, 1H).	AA: m/z = 698 (M+H)
I-327	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.25 – 4.07 (m, 3H), 2.53 – 2.38 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.49 – 1.42 (m, 1H).	AA: m/z = 599 (M+H)
I-321	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 – 7.12 (m, 3H), 4.84 – 4.79 (m, 1H), 4.26 – 4.08 (m, 3H), 3.11 – 3.02 (m, 1H), 3.01 – 2.65 (m, 4H), 2.55 – 2.45 (m, 1H), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.49 – 1.39 (m, 1H).	AA: m/z = 578 (M+H)
I-318	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55 – 8.46 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23 (s, 3H), 4.84 – 4.74 (m, 1H), 4.24 – 4.09 (m, 3H), 3.18 – 2.91 (m, 4H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.92 – 1.85 (m, 1H), 1.44 – 1.40 (m, 1H).	AA: m/z = 544 (M+H)
I-331	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.70 – 8.60 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.82 – 4.71 (m, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 1H), 4.21 – 4.11 (m, 3H), 2.52 – 2.49 (m, 3H), 2.49 – 2.42 (m, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.17 – 2.12 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.50 – 1.36 (m, 1H).	AA: m/z = 574 (M+H)
I-287	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.91 – 5.78 (m, 1H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 4H), 3.98 – 3.85 (m, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 1H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.52 – 2.44 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 1H).	AA: m/z = 566 (M+H)
I-287a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.90 – 5.76 (m, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 1H), 4.25 – 4.08 (m, 4H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.10 – 2.99 (m, 1H), 2.91 – 2.77 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.51 – 2.45 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 1H).	AA: m/z = 566 (M+H)
I-287b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.81 – 5.68 (m, 1H), 4.72 – 4.60 (m, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 4H), 3.91 – 3.73 (m, 1H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.39 – 1.26 (m, 1H).	AA: m/z = 566 (M+H)
I-305	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.85 – 4.71 (m, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 3H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.08 – 2.93 (m, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.47 – 1.33 (m, 1H).	AA: m/z = 566(M+H)
I-305a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.83 – 4.73 (m, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.23 – 4.14 (m, 3H), 4.04 – 3.92 (m, 1H), 3.07 – 2.95 (m, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.53 – 2.44 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.48 – 1.35 (m, 1H).	AA: m/z = 566 (M+H)
I-305b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.83 – 4.73 (m, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.23 – 4.14 (m, 3H), 4.04 – 3.92 (m, 1H), 3.07 – 2.95 (m, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.53 – 2.44 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.48 – 1.37 (m, 1H).	AA: m/z = 566 (M+H)
I-315	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 3H), 4.06 – 3.94 (m, 1H), 3.27 – 3.17 (m, 1H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 1H).	AA: m/z = 620 (M+H)
I-275	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 4.24 – 4.11 (m, 4H), 4.01 – 3.88 (m, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 1H), 2.92 – 2.79 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.53 – 2.45 (m, 1H), 2.34 – 2.24 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.96 – 1.81 (m, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)

[2794]

I-285	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39–8.27 (m, 1H), 7.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.83–4.70 (m, 1H), 4.25–4.09 (m, 4H), 4.00–3.89 (m, 1H), 3.21–3.08 (m, 1H), 2.98–2.88 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.51–2.44 (m, 1H), 2.31–2.20 (m, 1H), 2.19–2.10 (m, 1H), 1.94–1.83 (m, 1H), 1.49–1.34 (m, 1H).	AA: m/z = 546 (M+H)
I-285b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.83–4.68 (m, 1H), 4.29–4.09 (m, 4H), 4.03–3.85 (m, 1H), 3.19–3.02 (m, 1H), 2.96–2.86 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.52–2.42 (m, 1H), 2.28–2.19 (m, 1H), 2.17–2.06 (m, 1H), 1.95–1.77 (m, 1H), 1.47–1.33 (m, 1H).	AA: m/z = 546 (M+H)
I-285a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83–4.69 (m, 1H), 4.25–4.11 (m, 4H), 4.02–3.91 (m, 1H), 3.22–3.08 (m, 1H), 2.99–2.88 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.52–2.45 (m, 1H), 2.33–2.21 (m, 1H), 2.20–2.09 (m, 1H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.50–1.36 (m, 1H).	AA: m/z = 546 (M+H)
I-342	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71–7.57 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.86–4.75 (m, 1H), 4.47–4.38 (m, 2H), 4.26–4.14 (m, 3H), 2.55–2.45 (m, 1H), 2.35–2.23 (m, 1H), 2.21–2.10 (m, 1H), 1.96–1.87 (m, 1H), 1.52–1.38 (m, 1H).	AA: m/z = 545 (M+H)
I-269	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.82–4.67 (m, 1H), 4.28–4.12 (m, 4H), 3.98–3.84 (m, 1H), 2.98–2.88 (m, 1H), 2.76–2.65 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.51–2.42 (m, 1H), 2.30–2.21 (m, 1H), 2.18–2.08 (m, 1H), 1.92–1.82 (m, 1H), 1.48–1.32 (m, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)
I-269a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.83–4.70 (m, 1H), 4.26–4.09 (m, 4H), 3.94–3.84 (m, 1H), 2.99–2.85 (m, 2H), 2.75–2.67 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.52–2.41 (m, 1H), 2.30–2.19 (m, 1H), 2.21–2.08 (m, 1H), 1.94–1.84 (m, 1H), 1.47–1.32 (m, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)
I-269b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.83–4.72 (m, 1H), 4.28–4.13 (m, 4H), 3.98–3.87 (m, 1H), 3.02–2.89 (m, 2H), 2.78–2.68 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.52–2.42 (m, 1H), 2.33–2.20 (m, 1H), 2.21–2.09 (m, 1H), 1.97–1.84 (m, 1H), 1.49–1.36 (m, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)
I-2	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.85–4.74 (m, 1H), 4.25–4.15 (m, 3H), 2.56–2.44 (m, 1H), 2.33–2.21 (m, 1H), 2.21–2.10 (m, 1H), 1.96–1.84 (m, 1H), 1.49–1.38 (m, 1H).	AA: m/z = 574 (M+H)
I-36	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (broad, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46–7.37 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 4.84–4.77 (m, 1H), 4.25–4.12 (m, 3H), 2.57–2.45 (m, 1H), 2.33–2.23 (m, 1H), 2.20–2.11 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 13.7, 7.4 Hz, 1H), 1.51–1.38 (m, 1H).	AA: m/z = 538 (M+H)
I-31	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 14.9, 7.1 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.00–3.85 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 17.4, 9.7 Hz, 3H), 2.78 (dt, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 2.50 (dt, J = 22.7, 8.9 Hz, 2H), 2.38 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 1.44–1.29 (m, 1H).	AA: m/z = 594 (M+H)
I-151b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42–7.29 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 4.87–4.72 (m, 1H), 4.24–4.12 (m, 3H), 2.57–2.46 (m, 1H), 2.31–2.23 (m, 1H), 2.22–2.12 (m, 1H), 1.97–1.87 (m, 1H), 1.44 (dt, J = 13.0, 9.2 Hz, 1H).	AA: m/z = 539.1 (M+H)
I-151a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44–7.30 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 4.88–4.75 (m, 1H), 4.19 (qd, J = 9.8, 6.0 Hz, 3H), 2.58–2.44 (m, 1H), 2.34–2.23 (m, 1H), 2.21–2.12 (m, 1H), 1.97–1.87 (m, 1H), 1.45 (dt, J = 13.0, 9.2 Hz, 1H).	AA: m/z = 539.1 (M+H)
I-151	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44–7.30 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 4.88–4.75 (m, 1H), 4.19 (qd, J = 9.8, 6.0 Hz, 3H), 2.58–2.44 (m, 1H), 2.34–2.23 (m, 1H), 2.21–2.12 (m, 1H), 1.99–1.87 (m, 1H), 1.45 (dt, J = 13.0, 9.2 Hz, 1H).	AA: m/z = 539.1 (M+H)
I-95	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54–7.44 (m, 1H), 7.43–7.31 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 4.81 (dd, J = 7.7 Hz, 1H), 4.30–4.07 (m, 3H), 2.55–2.47 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33–2.08 (m, 2H), 1.91 (ddd, J = 13.4, 7.6, 4.1 Hz, 1H), 1.49–1.32 (m, 1H).	AA: m/z = 586.1 (M+H)
I-2a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.86–4.70 (m, 1H), 4.28–4.10 (m, 3H), 2.57–2.41 (m, 1H), 2.21 (dd, J = 46.9, 5.5 Hz, 2H), 1.92 (dt, J = 15.2, 7.0 Hz, 1H), 1.53–1.35 (m, 1H).	AA: m/z = 574.0 (M+H)
I-2b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 3.6	AA: m/z =

[2795]

	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.87-4.75 (m, 1H), 4.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28-4.11 (m, 3H), 4.00 (dd, J = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.92 (t, J = 11.2 Hz, 3H), 1.52-1.34 (m, 3H).	574.0 (M+H)
I-174	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.87-4.75 (m, 1H), 4.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28-4.11 (m, 3H), 4.00 (dd, J = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.92 (t, J = 11.2 Hz, 3H), 1.52-1.34 (m, 3H).	AA: m/z = 547.1 (M+H)
I-195	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.81 (dd, J = 16.0, 7.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.27-4.10 (m, 3H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.27 (dt, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.17 (ddd, J = 12.1, 7.5, 4.3 Hz, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.44 (dt, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H), 1.01 (dd, J = 27.3, 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	AA: m/z = 505.1 (M+H)
I-54	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 19.9, 12.0 Hz, 1H), 4.27-4.15 (m, 3H), 2.50 (t, J = 15.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.45 (s, 1H).	AA: m/z = 598.0 (M+H)
I-1a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 14.6, 8.4 Hz, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.98-3.88 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.38 (dt, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H).	AA: m/z = 614.0 (M+H)
I-1b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 14.6, 8.4 Hz, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.98-3.88 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.36 (dt, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H).	AA: m/z = 614.0 (M+H)
I-21	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.29 (d, J = 3.3, 0.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.27-4.13 (m, 3H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.27 (dt, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.44 (dt, J = 12.9, 9.2 Hz, 1H).	AA: m/z = 529.1 (M+H)
I-29	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.87-7.75 (m, 2H), 7.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.18 (tt, J = 8.1, 4.2 Hz, 3H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.43 (dt, J = 13.0, 9.2 Hz, 1H).	AA: m/z = 540.0 (M+H)
I-29a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.87-7.75 (m, 2H), 7.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.18 (tt, J = 8.1, 4.2 Hz, 3H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.45 (dt, J = 13.0, 9.2 Hz, 1H).	AA: m/z = 540.1 (M+H)
I-29b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.87-7.75 (m, 2H), 7.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.18 (tt, J = 8.1, 4.2 Hz, 3H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.41 (dt, J = 13.0, 9.2 Hz, 1H).	AA: m/z = 540.1 (M+H)
I-5	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 4.19 (tt, J = 15.8, 7.8 Hz, 3H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.27 (td, J = 14.3, 5.7 Hz, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 4H), 1.43 (ddd, J = 14.5, 9.2, 4.5 Hz, 1H).	AA: m/z = 553.1 (M+H)
I-5a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 4.19 (tt, J = 15.8, 7.8 Hz, 3H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.27 (td, J = 14.3, 5.7 Hz, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 4H), 1.47 (ddd, J = 14.5, 9.2, 4.5 Hz, 1H).	AA: m/z = 553.1 (M+H)
I-5b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 4.19 (tt, J = 15.8, 7.8 Hz, 3H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.27 (td, J = 14.3, 5.7 Hz, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 4H), 1.46 (ddd, J = 14.5, 9.2, 4.5 Hz, 1H).	AA: m/z = 553.1 (M+H)
I-47	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.70 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.74-4.57 (m, 1H), 4.07 (ddd, J = 21.1, 9.0, 5.1 Hz, 3H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (td, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 1H).	AA: m/z = 552.1 (M+H)
I-47a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.70 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.74-4.57 (m, 1H), 4.07 (ddd, J = 21.1, 9.0, 5.1 Hz, 3H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (td, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 1H).	AA: m/z = 552.1 (M+H)
I-47b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.74-4.57 (m, 1H), 4.07	AA: m/z = 552.1 (M+H)

[2796]

	(ddd, $J = 21.1, 9.0, 5.1$ Hz, 3H), 2.46 – 2.32 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (td, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.35 – 1.28 (m, 1H).	
I-15	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 3H), 5.33 (s, 1H), 4.81 (dd, $J = 15.9, 7.9$ Hz, 1H), 4.19 (qd, $J = 9.8, 5.9$ Hz, 3H), 2.58 – 2.45 (m, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.47 – 1.38 (m, 1H).	AA: $m/z = 572.1$ (M+H)
I-3	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 4.85 – 4.72 (m, 1H), 4.23 – 4.14 (m, 3H), 2.56 – 2.43 (m, 1H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 4H), 1.42 (ddd, $J = 12.8, 9.2, 3.4$ Hz, 1H).	AA: $m/z = 597.0$ (M+H)
I-3a	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 2H), 7.23 (t, 1H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.24 – 4.03 (m, 3H), 2.55 – 2.41 (m, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.99 – 1.78 (m, 4H), 1.40 (dt, $J = 12.9, 9.2$ Hz, 1H).	AA: $m/z = 597.0$ (M+H)
I-3b	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 2H), 7.23 (t, 1H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.24 – 4.03 (m, 3H), 2.55 – 2.41 (m, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.98 – 1.79 (m, 4H), 1.43 (dt, $J = 12.9, 9.2$ Hz, 1H).	AA: $m/z = 597.0$ (M+H)
I-153	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.78 – 4.66 (m, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 3H), 2.48 – 2.33 (m, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.81 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 1.38 – 1.27 (m, 1H).	AA: $m/z = 566.1$ (M+H)
I-2a	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.0, 3.6$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.86 – 4.70 (m, 1H), 4.28 – 4.10 (m, 3H), 2.57 – 2.41 (m, 1H), 2.21 (dd, $J = 46.9, 5.5$ Hz, 2H), 1.92 (dt, $J = 15.2, 7.0$ Hz, 1H), 1.53 – 1.35 (m, 1H).	AA: $m/z = 574.0$ (M+H)
I-153a	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9, 2.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.80 – 4.66 (m, 1H), 4.13 (qd, $J = 9.8, 5.9$ Hz, 3H), 2.51 – 2.40 (m, 1H), 2.30 – 2.15 (m, 7H), 2.09 (ddd, $J = 19.0, 12.1, 7.4$ Hz, 1H), 1.90 – 1.77 (m, 1H), 1.37 (dt, $J = 13.0, 9.1$ Hz, 1H).	AA: $m/z = 566.1$ (M+H)
I-153b	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9, 2.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.80 – 4.66 (m, 1H), 4.13 (qd, $J = 9.8, 5.9$ Hz, 3H), 2.51 – 2.40 (m, 1H), 2.30 – 2.15 (m, 7H), 2.09 (ddd, $J = 19.0, 12.1, 7.4$ Hz, 1H), 1.93 – 1.79 (m, 1H), 1.39 (dt, $J = 13.0, 9.1$ Hz, 1H).	AA: $m/z = 566.1$ (M+H)
I-164	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.82 (dd, $J = 16.2, 8.0$ Hz, 1H), 4.20 (qd, $J = 9.9, 5.9$ Hz, 3H), 2.59 – 2.47 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.18 (ddd, $J = 12.8, 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 1.92 (dd, $J = 10.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.46 (dt, $J = 13.0, 9.1$ Hz, 1H).	AA: $m/z = 579.0$ (M+H)
I-36a	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 4.81 (dd, $J = 15.9, 8.0$ Hz, 1H), 4.20 (qd, $J = 9.9, 5.8$ Hz, 3H), 2.57 – 2.45 (m, 1H), 2.29 (dt, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.17 (ddd, $J = 12.6, 11.2, 7.4$ Hz, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 1.50 – 1.38 (m, 1H).	AA: $m/z = 538.1$ (M+H)
I-36b	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 4.81 (dd, $J = 15.9, 8.0$ Hz, 1H), 4.20 (qd, $J = 9.9, 5.8$ Hz, 3H), 2.57 – 2.45 (m, 1H), 2.29 (dt, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.17 (ddd, $J = 12.6, 11.2, 7.4$ Hz, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.48 – 1.39 (m, 1H).	AA: $m/z = 538.1$ (M+H)
I-17	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.84 – 4.70 (m, 1H), 4.17 (qd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 3H), 2.56 – 2.42 (m, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.13 (ddd, $J = 14.4, 9.3, 5.6$ Hz, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.40 (dt, $J = 12.9, 9.1$ Hz, 1H).	AA: $m/z = 583.0$ (M+H)
I-4	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 3H), 2.53 – 2.40 (m, 1H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.40 – 1.33 (m, 1H).	AA: $m/z = 539.1$ (M+H)
I-4a	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 3H), 2.53 – 2.40 (m, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.44 – 1.36 (m, 1H).	AA: $m/z = 539.1$ (M+H)
I-4b	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 3H), 2.53 – 2.40 (m, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.42 – 1.34 (m, 1H).	AA: $m/z = 539.1$ (M+H)
I-237	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.87 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 4.90 – 4.82 (m, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.25 – 2.18 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.54 – 1.46 (m, 1H).	AA: $m/z = 493.1$ (M+H)

[2797]

I-231	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 3H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.17 (ddd, J = 12.4, 10.9, 7.1 Hz, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.43 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H).	AA: m/z = 479.1 (M+H)
I-51	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 15.9, 7.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 3H), 2.54 - 2.41 (m, 4H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H).	AA: m/z = 537.1 (M+H)
I-73a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.50 - 1.42 (m, 1H).	AA: m/z = 597.0 (M+H)
I-73b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.23 - 4.03 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.93 - 1.88 (m, 1H), 1.46 - 1.37 (m, 1H).	AA: m/z = 597.0 (M+H)
I-314		FA: m/z = 579.4 (M+H)
I-178	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (dd, J = 29.4, 15.7 Hz, 2H), 7.72 - 7.46 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 1H), 4.34 - 4.12 (m, 3H), 3.07 - 2.91 (m, 2H), 2.59 - 2.44 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.57 - 1.34 (m, 2H).	AA: m/z = 537.1 (M+H)
I-6	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 3H), 2.57 - 2.44 (m, 4H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.90 (ddd, J = 20.4, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H).	FA: m/z = 552.2 (M+H)
I-8	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 4.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.78 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 1H).	FA: m/z = 568.2 (M+H)
I-12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (s, 2H), 8.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.25 (dt, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.13 - 2.70 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.11 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.95 (td, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 4H), 1.31 - 1.22 (m, 1H).	FA: m/z = 552.3 (M+H)
I-14a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.30 (br s, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 5.13 (s, 1H), 4.85 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.47 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.70 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 2.77 - 2.54 (br s, 2H), 2.28 (dt, J = 12.7, 8.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.16 (dt, J = 12.7, 8.8 Hz, 1H).	
I-14b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 - 8.36 (br s, 2H), 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (br s, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 4.95 - 4.81 (br s, 1H), 4.74 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.4, 6.7 Hz, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 2.28 (dt, J = 12.6, 8.4 Hz, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.19 - 1.14 (m, 1H).	
I-135	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 4.88 (dd, J = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (td, J = 12.2, 7.7 Hz, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34 - 1.21 (m, 1H).	FA: m/z = 551.4 (M+H)
I-347	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 4H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 1H).	FA: m/z = 559.2 (M+H)
I-346	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 4H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 6H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.47 - 1.33 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	FA: m/z = 573.2 (M+H)

[2798]

I-1	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79–7.64 (m, 3H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.64–4.54 (m, 1H), 4.26–4.16 (m, 2H), 4.00–3.91 (m, 2H), 3.37–3.30 (m, 2H), 2.56–2.45 (m, 1H), 2.45–2.34 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.42–1.31 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 616.0 (M+H)
I-29	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.89–7.80 (m, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.86–4.75 (m, 1H), 4.25–4.14 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.22–2.12 (m, 1H), 1.98–1.88 (m, 1H), 1.43 (m, 1H)	
I-233	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.29–7.20 (m, 3H), 7.12 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.75–5.58 (br s, 2H), 4.81–4.69 (m, 1H), 4.38–4.28 (m, 2H), 4.23 (dd, <i>J</i> = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.73–2.24 (m, 6H), 2.20–2.09 (m, 1H), 2.03–1.93 (m, 1H), 1.48–1.37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 537.1 (M+H)
I-32a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.50–7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.36–7.28 (m, 2H), 7.26–7.19 (m, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.75–4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00–3.89 (m, 4H), 2.71–2.61 (m, 1H), 2.44–2.34 (m, 1H), 2.35–2.24 (m, 1H), 2.16–2.06 (m, 1H), 1.98–1.83 (m, 3H), 1.80–1.70 (m, 1H), 1.30–1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 545.5 (M+H)
I-32b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.50–7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.36–7.28 (m, 2H), 7.26–7.19 (m, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.75–4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00–3.89 (m, 4H), 2.71–2.61 (m, 1H), 2.44–2.34 (m, 1H), 2.35–2.24 (m, 1H), 2.16–2.06 (m, 1H), 1.98–1.83 (m, 3H), 1.80–1.70 (m, 1H), 1.30–1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 545.5 (M+H)
I-344	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38–7.28 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.83–4.73 (m, 1H), 4.53–4.44 (m, 1H), 4.43–4.34 (m, 2H), 4.33–4.27 (m, 1H), 4.23–4.13 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.53–2.45 (m, 1H), 2.31–2.22 (m, 1H), 2.18–2.10 (m, 1H), 1.94–1.83 (m, 1H), 1.48–1.36 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 585.1 (M+H)
I-38a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.41–7.37 (m, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.29–7.23 (m, 1H), 4.82–4.73 (m, 1H), 4.24–4.09 (m, 3H), 3.21–3.06 (m, 2H), 2.71–2.60 (m, 1H), 2.55–2.34 (m, 2H), 2.31–2.19 (m, 1H), 2.20–2.08 (m, 1H), 2.00–1.83 (m, 3H), 1.46–1.35 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 578.1 (M+H)
I-38b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.53–7.48 (m, 1H), 7.43–7.31 (m, 2H), 7.31–7.25 (m, 1H), 4.82–4.71 (m, 1H), 4.27–4.08 (m, 3H), 3.26–3.10 (m, 2H), 2.75–2.64 (m, 1H), 2.53–2.39 (m, 2H), 2.31–2.20 (m, 1H), 2.19–2.09 (m, 1H), 2.04–1.82 (m, 3H), 1.46–1.38 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 578.1 (M+H)
I-262	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.81–4.71 (m, 1H), 4.39–4.24 (m, 2H), 4.24–4.08 (m, 3H), 2.55–2.40 (m, 1H), 2.32–2.18 (m, 1H), 2.18–2.07 (m, 1H), 1.94–1.82 (m, 1H), 1.48–1.34 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 584.2 (M+H)
I-262a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.38 (m, 3H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.74–4.61 (m, 1H), 4.31–4.14 (m, 2H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.01–3.88 (m, 2H), 3.73–3.59 (br s, 1H), 2.36–2.23 (m, 1H), 2.16–2.07 (m, 1H), 1.95–1.84 (m, 1H), 1.78–1.66 (m, 1H), 1.33–1.20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 584.2 (M+H)
I-262b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.51–7.38 (m, 3H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.94–4.81 (br s, 1H), 4.74–4.61 (m, 1H), 4.30–4.14 (m, 2H), 4.13–4.03 (m, 1H), 4.00–3.86 (m, 2H), 3.80–3.56 (br s, 1H), 2.36–2.20 (m, 1H), 2.15–2.08 (m, 1H), 2.00–1.86 (m, 1H), 1.80–1.69 (m, 1H), 1.31–1.18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 584.2 (M+H)
I-265	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33–7.22 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.83–4.75 (m, 2H), 4.29 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 4.24–4.11 (m, 3H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 2.55–2.45 (m, 4H), 2.32–2.21 (m, 1H), 2.21–2.10 (m, 1H), 1.90 (dt, <i>J</i> = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 1.50–1.37 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 564.0 (M+H)
I-265a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.32–7.23 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.85–4.74 (m, 2H), 4.29 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 4.25–4.11 (m, 3H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 13.0, 3.3 Hz, 1H), 2.54–2.50 (m, 4H), 2.32–2.20 (m, 1H), 2.20–2.11 (m, 1H), 1.98–1.86 (m, 1H), 1.43 (dt, <i>J</i> = 12.8, 9.1 Hz, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 564.0 (M+H)
I-265b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.32–7.23 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.85–4.74 (m, 2H), 4.29 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 4.25–4.11 (m, 3H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.6 Hz, 1H), 2.54–2.48 (m, 4H), 2.33–2.22 (m, 1H), 2.22–2.11 (m, 1H), 1.98–1.86 (m, 1H), 1.42 (dt, <i>J</i> = 12.9, 9.1 Hz, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 564.0 (M+H)

[2799]

I-345	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.64 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 1H), 5.02 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.20 (ddd, J = 11.4, 5.6, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (td, J = 11.4, 10.8, 3.8 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.11 (ddd, J = 14.1, 9.7, 7.1 Hz, 1H), 1.64 (dt, J = 12.5, 9.8 Hz, 1H)	FA: m/z = 792.9 (M+H)
I-356	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 8.71 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.42 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 5.94 (s, 1 H) 4.73 - 4.85 (m, 1 H) 4.31 - 4.39 (m, 1 H) 3.95 - 4.23 (m, 6 H) 2.45 - 2.57 (m, 4 H) 2.24 - 2.32 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H) 1.43 (m, 1 H)	AA: m/z = 563.1 (M+H)
I-356a	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 8.70 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.73 - 4.84 (m, 1 H) 4.26 - 4.32 (m, 1 H) 4.13 - 4.23 (m, 3 H) 3.91 - 4.12 (m, 4 H) 2.44 - 2.55 (m, 4 H) 2.26 (m, 1 H) 2.12 - 2.18 (m, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 1.86 - 1.98 (m, 1 H) 1.41 (m, 1 H)	AA: m/z = 563.1 (M+H)
I-356b	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 8.69 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 5.85 (s, 1 H) 4.77 (quin, J=7.91 Hz, 1 H) 4.23 - 4.31 (m, 1 H) 4.11 - 4.20 (m, 3 H) 3.91 - 4.11 (m, 4 H) 2.45 - 2.54 (m, 4 H) 2.25 (m, 1 H) 2.10 - 2.16 (m, 4 H) 2.07 (s, 3 H) 1.84 - 1.95 (m, 1 H) 1.41 (m, 1 H)	AA: m/z = 563.1 (M+H)
I-357	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 8.70 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 6.88 - 6.93 (m, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.77 - 4.84 (m, 1 H) 4.07 - 4.25 (m, 4 H) 3.88 - 3.97 (m, 1 H) 2.98 - 3.07 (m, 1 H) 2.81 - 2.91 (m, 1 H) 2.47 - 2.57 (m, 1 H) 2.23 - 2.33 (m, 1 H) 2.12 - 2.23 (m, 1 H) 1.88 - 2.04 (m, 1 H) 1.39 - 1.49 (m, 1 H)	AA: m/z = 565.1 (M+H)
I-358	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 8.88 (s, 1 H) 8.57 - 8.60 (m, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 8.03 - 8.10 (m, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 1 H) 7.75 - 7.84 (m, 3 H) 4.77 - 4.84 (m, 1 H) 4.15 - 4.26 (m, 3 H) 2.48 - 2.58 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.14 - 2.37 (m, 2 H) 1.89 - 2.03 (m, 1 H) 1.40 - 1.51 (m, 1 H)	AA: m/z = 574.1 (M+H)
I-359a	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.04 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.43 (dd, J=2.4, 14.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J=14.3 Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 1H);	AA: m/z = 581.1 (M+H)
I-359b	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.88 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.43 (dd, J=2.4, 14.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J=14.3 Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H)	FA: m/z = 581.1 (M+H)
I-360	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 8.82 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 1 H) 7.11 - 7.15 (m, 1 H) 4.76 - 4.85 (m, 1 H) 4.13 - 4.26 (m, 3 H) 3.81 - 3.92 (m, 2 H) 2.81 - 2.93 (m, 2 H) 2.42 - 2.56 (m, 4 H) 2.12 - 2.33 (m, 2 H) 2.00 (s, 1 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 1.35 - 1.53 (m, 1 H)	FA: m/z = 576.1 (M+H)
I-361	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 8.64 (br s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.27 (br t, J=54.59 Hz, 1 H) 7.06 - 7.19 (m, 1 H) 6.78 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 6.01 (s, 1 H) 4.73 - 4.83 (m, 1 H) 4.09 - 4.25 (m, 4 H) 3.87 - 3.99 (m, 1 H) 3.05 - 3.27 (m, 1 H) 2.79 (br d, J=16.81 Hz, 1 H) 2.66 (s, 1 H) 2.39 - 2.56 (m, 1 H) 2.08 - 2.31 (m, 2 H) 1.84 - 1.97 (m, 1 H) 1.34 - 1.55 (m, 1 H)	FA: m/z = 615 (M+H)
I-362	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.63 - 8.55 (m, 2H), 8.39 - 8.28 (m, 3H), 7.2 (br s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.20 - 3.74 (m, 1H), 양성자는 넓은 삼 H ₂ O 피크와 중첩된다), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.48 (m, 5H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 1H), 1.41 (d, J=7.3 Hz, 3H)	FA: m/z = 579.1 (M+H)
I-363	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.19 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.77 - 6.72 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.16 - 3.13 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.10 - 1.53 (m, 5H), 1.49 - 1.36 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 1H), 0.91 - 0.74 (m, 7H)	AA: m/z = 692.2(M+H)
I-364	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.62 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 6 H) 6.74 (s, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 5.05 - 5.12 (m, 1 H) 4.68 - 4.79 (m, 1 H) 4.12 - 4.25 (m, 3 H) 3.92 (td, J=10.79, 3.76 Hz, 1 H) 3.60 (s, 2 H) 3.01 - 3.12 (m, 1 H) 2.74 - 2.84 (m, 1 H) 2.52 (s, 3 H) 2.37 - 2.49 (m, 2 H) 2.16 - 2.26 (m, 1 H) 1.89 - 2.00 (m, 4 H) 1.43 - 1.56 (m, 1 H)	FA: m/z = 793.1 (M+H)
I-365	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 8.73 (s, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.21 - 7.33 (m, 3 H) 6.06 (s, 1 H) 4.78 - 4.85 (m, 1 H) 4.11 - 4.26 (m, 3 H) 3.75 - 3.91 (m, 2 H) 3.02 - 3.16 (m, 1 H) 2.75 - 2.83 (m, 1 H) 2.48 - 2.57 (m, 1 H) 2.24 - 2.33 (m, 1 H) 2.13 - 2.22 (m, 1 H) 1.88 - 1.98 (m, 1 H) 1.40 - 1.50 (m, 1 H)	AA: m/z = 565.1 (M+H)

I-366	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.66 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 7.37 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 7.19 (s, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.90 - 4.98 (m, 2 H) 4.74 - 4.85 (m, 1 H) 4.65 (d, J=15.06 Hz, 1 H) 4.13 - 4.22 (m, 4 H) 3.87 - 3.94 (m, 1 H) 3.03 - 3.14 (m, 1 H) 2.75 - 2.83 (m, 1 H) 2.45 - 2.54 (m, 1 H) 2.10 - 2.30 (m, 2 H) 1.86 - 1.94 (m, 1 H) 1.41 (m, J=13.30, 9.00, 4.40 Hz, 1 H)	FA: m/z = 596 (M+H)
-------	---	---------------------

[2800]

[2801]

[2802]

[2803]

실시예 215: SAE HTRF 효소 검정

SAE 효소 반응은 50 μl 총계이고 50 mM HEPES Hemisodium (pH 7.5), 0.05% BSA, 5 mM MgCl₂, 0.5 μM ATP, 250 μM GSH, 0.01 μM Ubc9-GST, 0.125 μM Sumo-Flag 및 0.11 nM 재조합 인간 SAE 효소를 함유한다. 저해제가 있든 없든, 효소 반응 혼합물은 384-웰 플레이트에서 105 분 동안 24°C에서 인큐베이션된 다음 25 μM의 정지/검출 버퍼 (0.1M HEPES Hemisodium pH 7.5, 0.05% Tween20, 20 mM EDTA, 410 mM KF, 0.53 nM 유로퓸-크립테이트 표지된 단백질용 항-Flag M2 항체 (CisBio International) 및 8.125 μg/ml PHYCOLINK 염소 항-GST 알로피코시아닌 (XL-APC) 항체 (Prozyme))로 종료된다. 24°C에서 2 시간 동안 인큐베이션 이후, FRET의 정량화는 Pherostar™ (BMG Labtech) 상에서 수행된다. 단일 농도에서 백분율 저해 값 또는 효소 저해 (IC₅₀) 값은 상기 곡선으로부터 결정된다. 당해 분야의 숙련가는 단일 농도에서 백분율 저해 또는 IC₅₀ 값으로서 생성된 값이 실험적인 변화 처리됨을 인식할 것이다.

[2804]

실시예 216: 세포 생존력 검정

[2805]

세포 생존력 검정은 암 세포 증식에 관하여 다양한 화합물의 효과를 평가하기 위해 사용된다. Promega's CellTiter-Glo® 발광성 세포 생존력 검정은 모든 대사작용으로 활성인 세포에서 존재하는 ATP 농도를 평가하기

위해 사용되고 세포가 괴사 또는 세포자멸사를 겪는 경우 농도는 빠르게 감소한다.

[2806] 당해 암 세포주는 10% 우태 혈청 (하이클론 또는 ATCC) 및 100 I.U.Penicillin/100 µg/mL 스트렙토마이신 (Invitrogen)을 함유하는 권고된 성장 배지 (Invitrogen)에서 전파되고 5% CO₂를 이용하여 37°C의 조직 배양 인큐베이터에서 유지된다. 일 1째에, 부착된 세포는, 2 분 동안 또는 세포가 떨어질 때까지 37°C에서 4.5 mL의 0.25% 트립신-EDTA (Invitrogen)로 트립신화된다. 현탁 세포는 수집 및 세정된다. 원하는 수의 세포는 16-24 시간 동안 조직 배양-처리된 흑색-벽이 있는, 맑은 최하부 384-웰 플레이트 (BD Biosciences)내 25 µl의 배지/웰에서 배양된다. 정확한 수의 세포/웰은 각 개별적인 세포주에 대하여 최적화된다. 일 2째에, (10 점 3-배 희석 시리즈에서 10 mM 내지 508 µM 범위의) DMSO에서 62.5 nL 시험 화합물은 에코 액체 핸들러 (Labcyte)를 이용하여 384-웰 플레이트에서 세포에 직접적으로 부가된다. 이는 세포 플레이트내 3-배 희석에서 0.0013 내지 25 µM의 최종 농도 범위를 초래한다. 조직 배양 인큐베이터에서 72 시간의 인큐베이션 이후 일 5째에, 25 µL CellTiter-Glo®(Promega)는 화합물 처리된 세포 플레이트에 부가된다. 세포 플레이트는 15 분 동안 실온에서 인큐베이션되고 그 다음 발광 Pherastar 플레이트 리더 (BMG) 상에서 관독된다. 시험 화합물 농도 대 세포 생존력 곡선은 DMSO 및 배지 단독 대조군에 비해 발광 관독으로부터 계산된 생존의 백분율을 이용하여 생성된다. 단일 농도 (LD₅₀) 값에서 백분율 성장 저해 값은 곡선으로부터 결정된다.

[2807] **실시예 217: 생체내 종양 효능 모델**

[2808] SAE 저해제는 표준 이중이식 종양 모델에서 종양 성장을 억제하는 그의 능력에 대하여 시험된다. 예를 들면, 100 µL의 포스페이트 완충된 염수내 HCT-116 세포 (1×10⁶)는 23-ga 바늘을 이용하여 암컷 CD-1 누드 마우스 (5-8 주령, Charles River)의 오른쪽 등 옆구리에서 피하 공간 속으로 무균처리로 주사된다. 접종 이후 일 7에 시작하여, 종양은 버니어 캘리퍼스를 이용하여 매주 2회 측정된다. 종양 부피는 표준 절차 (0.5 × 길이 × 폭²)를 이용하여 계산된다. 종양이 대략 200 mm³의 용적에 도달한 경우, 마우스는 종양 부피에 의해 치료 그룹으로 무작위화되고 다양한 용량 및 일정에서 시험 화합물 (300 L)을 이용하여 피하로 주사된다. 모든 대조군 그룹은 비히클 단독을 받는다. 종양 크기 및 체중은 매주 2회 측정되고, 대조군 종양이 대략 2000 mm³에 도달한 경우 연구는 종료된다. 비슷한 절차는 결장 (colo205 또는 HCT-116 세포), AML (THP-1 또는 HL-60 세포), DLBCL (Ly10 또는 WSU-DLCL2), 흑색종 (A375 또는 A2058 세포) 및 폐 (H460 세포) 종양 모델에 대하여 후속된다.

[2809] 상기 상술한 바와 같이, 상기 개시내용의 화학 독립체는 SAE를 저해한다. 특정 구현예에서, 상기 개시내용의 화학 독립체는 아래 표에서 보여준 농도에서 퍼센트 저해로 SAE를 저해한다. 특정 구현예에서, 상기 개시내용의 화학 독립체는 아래 표에서 보이는 IC₅₀ 값으로 SAE를 저해한다.

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-1	0.111	99	A
I-1a	0.111	96	A
I-1b	0.111	100	A
I-2	0.111	100	A
I-2a	0.111	99	A
I-2b	0.111	61	B
I-3	0.111	100	A
I-3a	0.111	92	B
I-3b	0.111	100	A
I-4	0.111	99	A
I-4a	0.111	99	A
I-4b	0.111	100	A
I-5	0.111	99	A
I-5a	0.111	86	B
I-5b	0.111	100	A
I-6	0.111	98	A
I-6a	0.111	98	A
I-6b	0.111	98	A
I-7	0.111	98	A
I-7a	0.111	96	A
I-7b	0.111	98	A
I-8	0.111	99	A
I-8a	0.111	96	A
I-8b	0.111	99	A
I-9	0.111	99	A
I-9a	0.111	99	A
I-9b	0.111	97	A
I-10	0.111	99	A
I-10a	0.111	100	A
I-10b	0.111	97	A
I-11	0.111	99	A
I-11a	0.111	93	A
I-11b	0.111	99	A
I-12	0.111	99	A
I-12a	0.111	84	B

[2810]

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-12b	0.111	100	A
I-13	0.111	100	A
I-14a	0.111	101	A
I-14b	0.111	95	A
I-15	0.111	100	A
I-15a	0.111	66	B
I-15b	0.111	100	A
I-16a	0.111	99	A
I-16b	0.111	98	A
I-17	0.111	99	A
I-18	0.111	99	A
I-18a	0.111	82	B
I-18b	0.111	99	A
I-19	0.111	100	A
I-19a	0.111	98	A
I-19b	0.111	99	A
I-20a	0.111	81	B
I-20b	0.111	99	A
I-21	0.111	100	A
I-22	0.111	99	A
I-22a	0.111	83	B
I-22b	0.111	99	A
I-24a	0.111	101	A
I-24b	0.111	101	A
I-25	0.111	98	A
I-25a	0.111	97	A
I-25b	0.111	99	A
I-26	0.111	100	A
I-27a	0.111	96	A
I-27b	0.111	101	A
I-28	0.111	98	A
I-28a	0.111	66	B
I-28b	0.111	100	A
I-29	0.111	100	A
I-29a	0.111	97	A
I-29b	0.111	99	A

[2811]

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-30	0.111	98	A
I-30a	0.111	100	A
I-30b	0.111	88	B
I-31	0.111	98	A
I-32	0.111	98	A
I-32a	0.111	98	A
I-32b	0.111	90	B
I-33	0.111	100	A
I-34	0.111	99	A
I-35	0.111	98	A
I-36	0.111	100	A
I-36a	0.111	100	A
I-36b	0.111	99	A
I-37	0.111	98	A
I-38	0.111	101	A
I-38a	0.111	75	B
I-38b	0.111	98	A
I-39	0.111	98	A
I-40	0.111	96	A
I-41	0.111	99	A
I-41a	0.111	98	A
I-41b	0.111	98	A
I-42	0.111	98	A
I-42a	0.111	97	A
I-42b	0.111	99	A
I-43	0.111	99	A
I-44	0.111	100	A
I-45	0.111	99	A
I-46	0.111	98	A
I-47	0.111	97	A
I-47a	0.111	99	A
I-47b	0.111	99	A
I-48	0.111	99	A
I-49	0.111	98	A
I-50	0.111	99	A
I-51	0.111	100	A

[2812]

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-52	0.111	99	A
I-53	0.111	99	A
I-54	0.111	99	A
I-55	0.111	97	A
I-56	0.111	98	A
I-57	0.111	98	A
I-58	0.111	96	A
I-58a	0.111	87	B
I-58b	0.111	100	A
I-59	0.111	99	A
I-60	0.111	99	A
I-61	0.111	98	A
I-62	0.111	98	A
I-63	0.111	97	A
I-64	0.111	99	A
I-65	0.111	99	A
I-66	0.111	98	A
I-67	0.111	99	A
I-68	0.111	98	A
I-69	0.111	100	A
I-70	0.111	98	A
I-71	0.111	98	A
I-72	0.111	98	A
I-73a	0.111	98	A
I-73b	0.111	98	A
I-74	0.111	98	A
I-75	0.111	98	A
I-76	0.111	99	A
I-77	0.111	98	A
I-78	0.111	98	A
I-79	0.111	97	A
I-80	0.111	98	A
I-81	0.111	98	A
I-82	0.111	99	A
I-83	0.111	98	A
I-84	0.111	98	A

[2813]

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-85	0.111	97	A
I-86	0.111	96	A
I-87	0.111	94	A
I-88	0.111	98	A
I-89	0.111	98	A
I-90	0.111	97	A
I-90a	0.111	98	A
I-90b	0.111	92	B
I-91	0.111	98	A
I-92	0.111	98	A
I-93	0.111	98	A
I-94	0.111	98	A
I-95	0.111	97	A
I-96	0.111	97	A
I-97	0.111	97	A
I-98	0.111	97	A
I-99	0.111	97	A
I-100	0.111	97	A
I-101	0.111	96	A
I-102	0.111	94	A
I-102a	0.111	36	C
I-102b	0.111	97	A
I-103	0.111	96	A
I-104	0.111	97	A
I-105	0.111	96	A
I-106	0.111	95	A
I-106a	0.111	62	B
I-106b	0.111	98	A
I-107	0.111	96	A
I-108	0.111	96	A
I-109	0.111	96	A
I-110	0.111	98	A
I-111	0.111	98	A
I-112	0.111	97	A
I-113	0.111	97	A
I-114	0.111	97	A

[2814]

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-115	0.111	90	A
I-116	0.111	96	A
I-117	0.111	93	A
I-117a	0.111	73	B
I-117b	0.111	97	A
I-118	0.111	97	A
I-119	0.111	96	A
I-120	0.111	97	A
I-121	0.111	98	A
I-122	0.111	98	A
I-123	0.111	96	A
I-124	0.111	97	A
I-125	0.111	97	A
I-126	0.111	98	A
I-127	0.111	95	A
I-128	0.111	95	A
I-129	0.111	95	A
I-130	0.111	97	A
I-131	0.111	96	A
I-132	0.111	96	A
I-134	0.111	94	A
I-135	0.111	94	B
I-135a	0.111	82	B
I-135b	0.111	95	A
I-136	0.111	96	A
I-137	0.111	95	A
I-138	0.111	96	A
I-139	0.111	94	A
I-140	0.111	93	A
I-141	0.111	95	A
I-142	0.111	94	A
I-143	0.111	94	A
I-144	0.111	93	A
I-145	0.111	93	A
I-146	0.111	94	A
I-147	0.111	94	A

[2815]

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-148	0.111	91	A
I-149	0.111	97	A
I-150	0.111	94	A
I-151	0.111	88	B
I-151a	0.111	80	B
I-151b	0.111	93	A
I-152	0.111	93	A
I-153	0.111	86	B
I-153a	0.111	30	C
I-153b	0.111	92	A
I-154	0.111	95	A
I-155	0.111	92	A
I-156	0.111	92	A
I-157	0.111	92	A
I-158	0.111	86	A
I-159	0.111	91	A
I-160	0.111	92	A
I-161	0.111	91	A
I-162	0.111	91	B
I-163	0.111	92	B
I-164	0.111	92	B
I-165	0.111	91	B
I-166	0.111	93	B
I-167	0.111	89	B
I-168	0.111	90	B
I-169	0.111	91	B
I-170	0.111	91	B
I-171	0.111	90	B
I-172	0.111	88	B
I-173	0.111	86	B
I-174	0.111	89	B
I-175	0.111	90	B
I-176	0.111	87	B
I-177	0.111	85	B
I-178	0.111	87	B
I-179	0.111	86	B

[2816]

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-180	0.111	84	B
I-181	0.111	82	B
I-182	0.111	82	B
I-183	0.111	82	B
I-184	0.111	85	B
I-185	0.111	80	B
I-186	0.111	83	B
I-187	0.111	76	B
I-188	0.111	79	B
I-189	0.111	78	B
I-190	0.111	77	B
I-191	0.111	72	B
I-192	0.111	66	B
I-193	0.111	72	B
I-194	0.111	66	B
I-195	0.111	68	B
I-196	0.111	63	B
I-197	0.111	69	B
I-199	0.111	63	B
I-200	0.111	62	B
I-201	0.111	60	B
I-202	0.111	60	B
I-203	0.111	58	B
I-204	0.111	52	B
I-205	0.111	51	C
I-206	0.111	49	C
I-207	0.111	51	C
I-208	0.111	46	C
I-209	0.111	45	C
I-210	0.111	50	C
I-211	0.111	39	C
I-212	0.111	43	C
I-215	0.111	36	C
I-216	0.111	36	C
I-217	0.111	36	C
I-218	0.111	33	C

[2817]

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-219	0.111	32	C
I-220	0.111	36	C
I-221	0.111	30	C
I-222	0.111	31	C
I-223	0.111	28	C
I-224	0.111	31	C
I-225	0.111	33	C
I-226	0.111	33	C
I-227	0.111	23	C
I-228	0.111	29	C
I-229	0.111	25	C
I-230	0.111	26	C
I-231	0.111	28	C
I-233	0.111	22	C
I-234	0.111	20	C
I-235	0.111	22	C
I-236	0.111	19	C
I-237	0.111	25	C
I-238	0.111	25	C
I-239	0.111	14	C
I-240	0.111	19	C
I-241	0.111	18	C
I-242	0.111	25	C
I-243	0.111	19	C
I-247a	0.111	100	A
I-247b	0.111	98	A
I-248a	0.111	99	A
I-248b	0.111	95	A
I-249a	0.111	100	A
I-249b	0.111	92	A
I-250	0.111	101	A
I-250a	0.111	97	A
I-250b	0.111	98	A
I-251	0.111	100	A
I-251a	0.111	100	A
I-251b	0.111	97	A

[2818]

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-252	0.111	98	A
I-252a	0.111	71	B
I-252b	0.111	98	A
I-253	0.111	100	A
I-253a	0.111	99	A
I-253b	0.111	83	B
I-254	0.111	99	A
I-254a	0.111	81	B
I-254b	0.111	99	A
I-255a	0.111	93	B
I-255b	0.111	100	A
I-256	0.111	100	A
I-256a	0.111	94	A
I-256b	0.111	99	A
I-257a	0.111	74	B
I-257b	0.111	99	A
I-258	0.111	100	A
I-258a	0.111	98	A
I-258b	0.111	72	B
I-259	0.111	99	A
I-259a	0.111	100	A
I-259b	0.111	97	A
I-260	0.111	98	A
I-260a	0.111	99	A
I-260b	0.111	98	A
I-261	0.111	99	A
I-261a	0.111	76	B
I-261b	0.111	99	A
I-262	0.111	100	A
I-262a	0.111	98	A
I-262b	0.111	98	A
I-263a	0.111	101	A
I-263b	0.111	89	B
I-264	0.111	100	A
I-264a	0.111	33	C
I-264b	0.111	98	A

[2819]

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-265	0.111	97	A
I-265a	0.111	99	A
I-265b	0.111	72	B
I-266	0.111	102	A
I-266a	0.111	41	C
I-266b	0.111	100	A
I-267	0.111	97	A
I-267a	0.111	65	B
I-267b	0.111	100	A
I-268	0.111	100	A
I-268a	0.111	50	C
I-268b	0.111	102	A
I-269	0.111	99	A
I-269a	0.111	101	A
I-269b	0.111	95	B
I-270	0.111	99	A
I-270a	0.111	79	B
I-270b	0.111	99	A
I-271a	0.111	99	A
I-272a	0.111	96	A
I-272b	0.111	97	A
I-273	0.111	99	A
I-274	0.111	100	A
I-274a	0.111	98	A
I-274b	0.111	81	B
I-275	0.111	97	A
I-276	0.111	98	A
I-276a	0.111	28	C
I-276b	0.111	101	A
I-277	0.111	99	A
I-277a	0.111	100	A
I-277b	0.111	81	B
I-278	0.111	98	A
I-278a	0.111	77	B
I-278b	0.111	99	A
I-279	0.111	99	A

[2820]

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-279a	0.111	100	A
I-279b	0.111	84	B
I-280	0.111	98	A
I-280a	0.111	75	B
I-280b	0.111	100	A
I-281	0.111	98	A
I-281a	0.111	74	B
I-281b	0.111	99	A
I-282	0.111	100	A
I-282a	0.111	37	C
I-282b	0.111	102	A
I-283	0.111	97	A
I-283a	0.111	99	A
I-283b	0.111	93	B
I-284a	0.111	49	C
I-284b	0.111	99	A
I-285	0.111	100	A
I-285a	0.111	101	A
I-285b	0.111	44	C
I-286	0.111	99	A
I-286a	0.111	39	C
I-286b	0.111	99	A
I-287	0.111	97	A
I-287a	0.111	9	C
I-287b	0.111	98	A
I-288	0.111	99	A
I-289	0.111	98	A
I-289a	0.111	16	C
I-289b	0.111	99	A
I-290a	0.111	62	B
I-290b	0.111	97	A
I-291	0.111	99	A
I-291a	0.111	17	C
I-291b	0.111	99	A
I-292a	0.111	99	A
I-292b	0.111	87	B

[2821]

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-293	0.111	98	A
I-293a	0.111	57	B
I-293b	0.111	98	A
I-294	0.111	99	A
I-294a	0.111	84	B
I-294b	0.111	98	A
I-295	0.111	99	A
I-296	0.111	98	A
I-297	0.111	96	A
I-297a	0.111	31	C
I-297b	0.111	99	A
I-298	0.111	96	A
I-298a	0.111	34	C
I-298b	0.111	98	A
I-299	0.111	98	A
I-299a	0.111	101	A
I-299b	0.111	93	A
I-300a	0.111	26	C
I-300b	0.111	101	A
I-301	0.111	99	A
I-301a	0.111	40	C
I-301b	0.111	100	A
I-302	0.111	100	A
I-303	0.111	99	A
I-304	0.111	97	A
I-305	0.111	96	A
I-305a	0.111	28	C
I-305b	0.111	98	A
I-306	0.111	98	A
I-307	0.111	95	A
I-307a	0.111	45	C
I-307b	0.111	97	A
I-308	0.111	98	A
I-309	0.111	98	A
I-310	0.111	98	A
I-310a	0.111	27	C

[2822]

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-310b	0.111	98	A
I-311a	0.111	65	B
I-311b	0.111	96	A
I-313	0.111	94	A
I-314	0.111	95	A
I-314a	0.111	49	C
I-314b	0.111	98	A
I-315	0.111	97	A
I-316	0.111	94	A
I-317	0.111	97	A
I-318	0.111	95	A
I-319	0.111	94	A
I-320	0.111	92	B
I-320a	0.111	27	C
I-320b	0.111	93	A
I-321	0.111	94	A
I-322	0.111	92	B
I-323	0.111	90	B
I-324	0.111	91	B
I-325	0.111	60	B
I-327	0.111	51	C
I-329	0.111	36	C
I-330	0.111	34	C
I-331	0.111	28	C
I-332	0.111	25	C
I-333	0.111	15	C
I-334	0.111	10	C
I-335	0.111	38	C
I-335a	0.111	14	C
I-335b	0.111	41	C
I-336	0.111	15	C
I-337	0.111	89	B
I-338	0.111	56	B
I-339	0.111	99	A
I-339a	0.111	99	A
I-339b	0.111	94	A

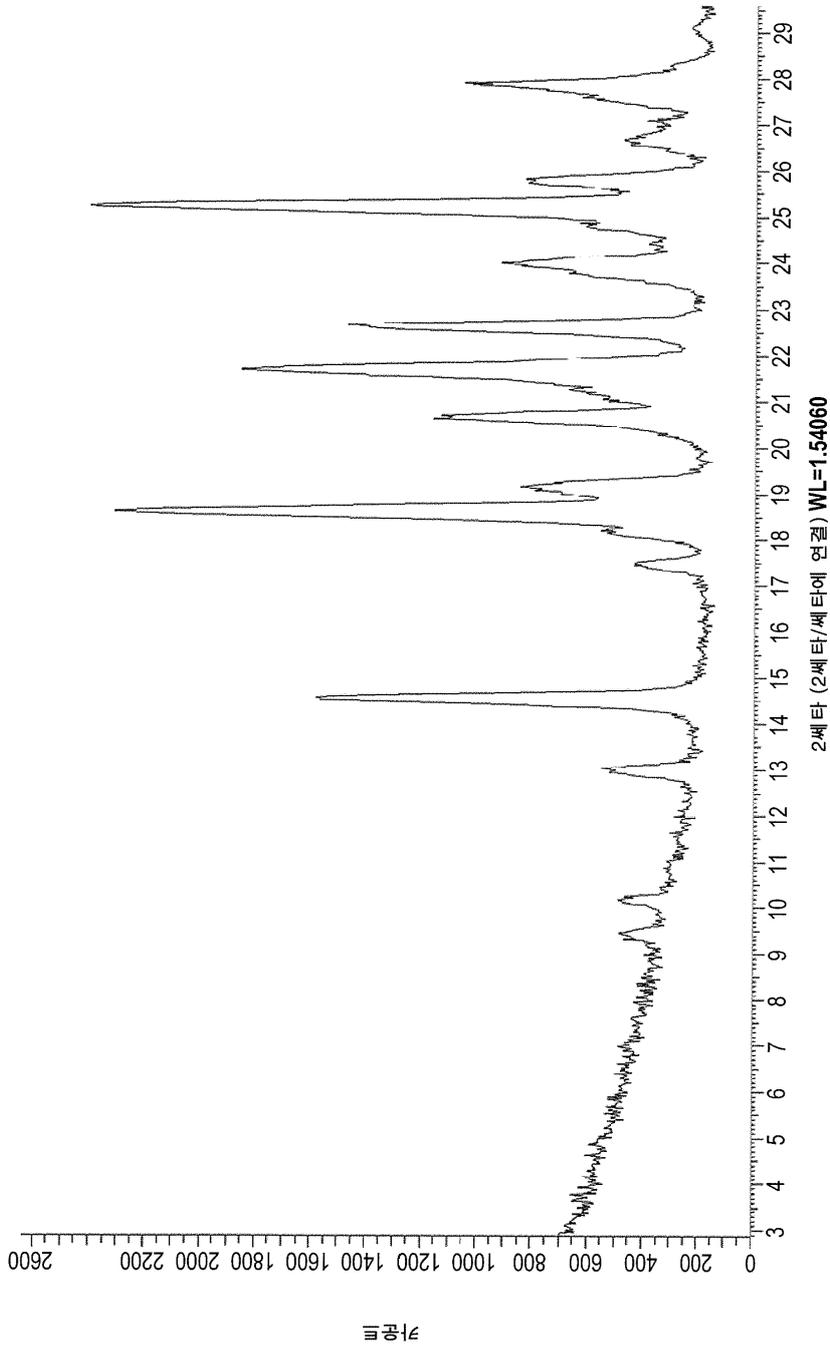
[2823]

화합물 번호	농도 (μM)	퍼센트 억제율	IC50 (μM)
I-341	0.111	10	C
I-342	0.111	93	A
I-343a	0.111	57	B
I-343b	0.111	84	B
I-344	0.111	99	A
I-345	0.111	5	C
I-346	0.111	99	A
I-347	0.111	97	A
I-348	0.111	97	A
I-349	0.111	42	C
I-349a	0.111	42	C
I-349b	0.111	58	B
I-350	0.111	75	B
I-351	0.111	93	A
I-352	0.111	100	A
I-353	0.111	98	A
I-354	0.111	100	A
I-355	0.111	96	A
I-355a	0.111	98	A
I-355b	0.111	71	B
I-356	0.111	97	A
I-356a	0.111	52	B
I-356b	0.111	99	A
I-357	0.111	97	A
I-358	0.111	96	A
I-359a	0.111	92	B
I-359b	0.111	95	A
I-360	0.111	95	A
I-361	0.111	95	A
I-362	0.111	91	B
I-363	0.111	57	C
I-364	0.111	13	D
I-365	0.111	62	B
I-366	0.111	100	A

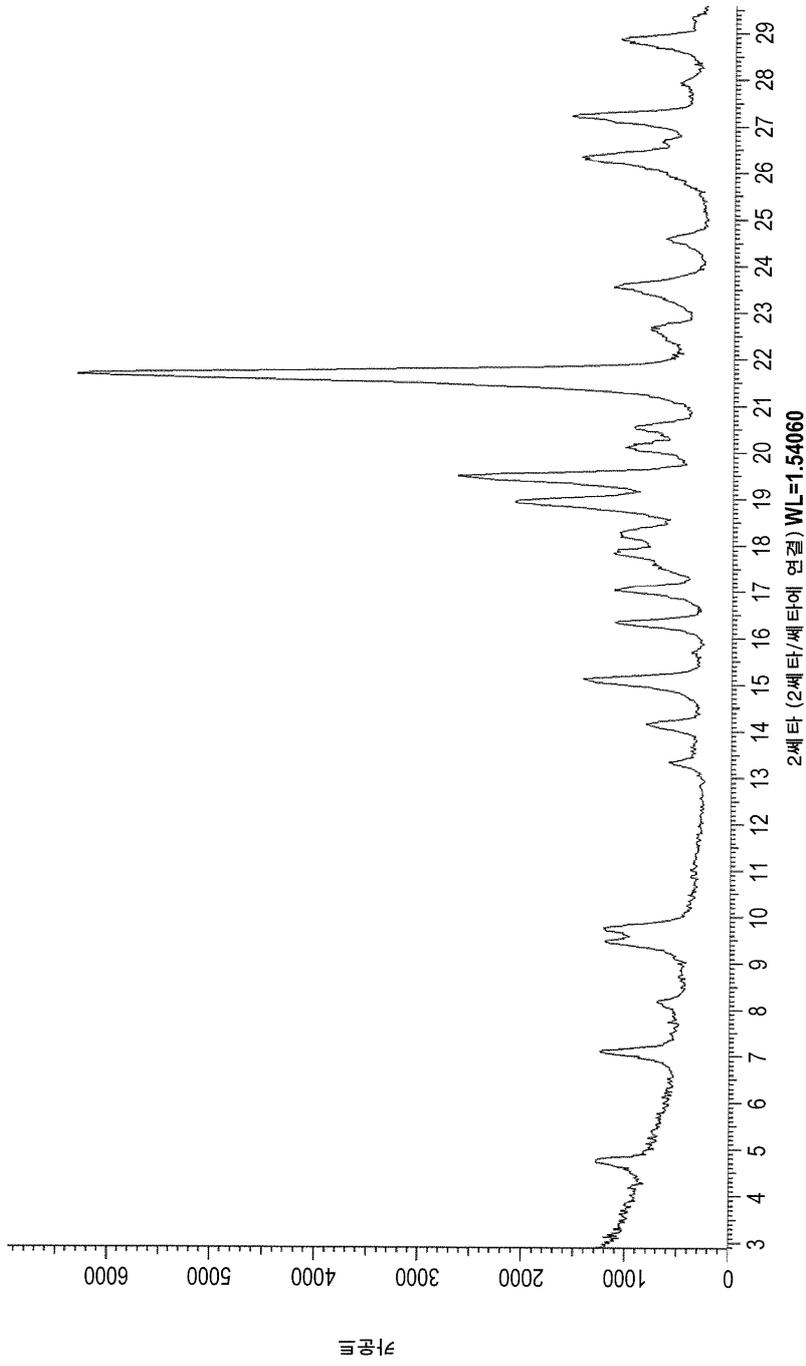
[2824]

[2825] IC₅₀: A) 10 nM 미만; B) 10 nM 내지- 100 nM, 및 C) 100 nM 초과 및 미만 1000 Nm 미만

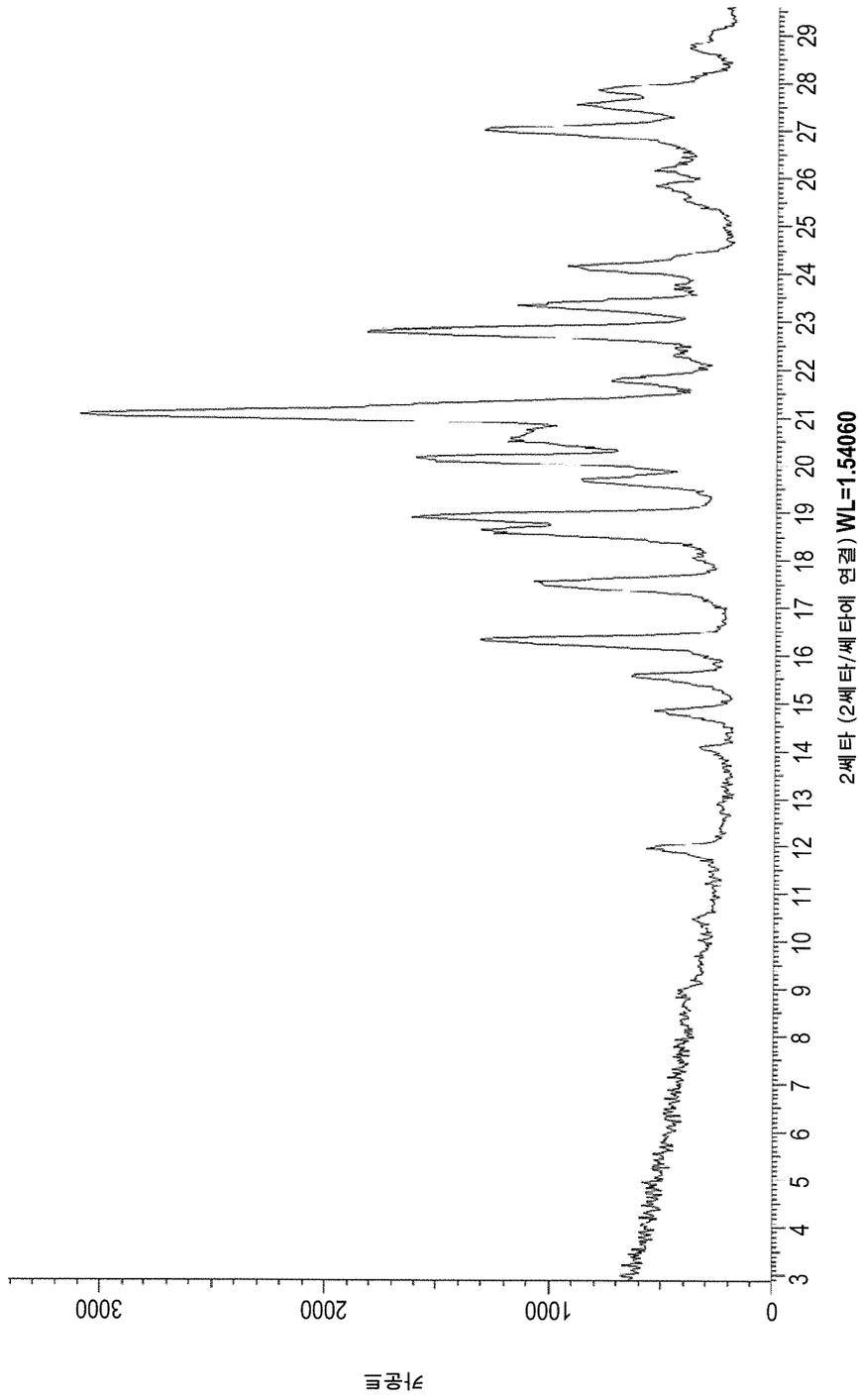
도면
도면1



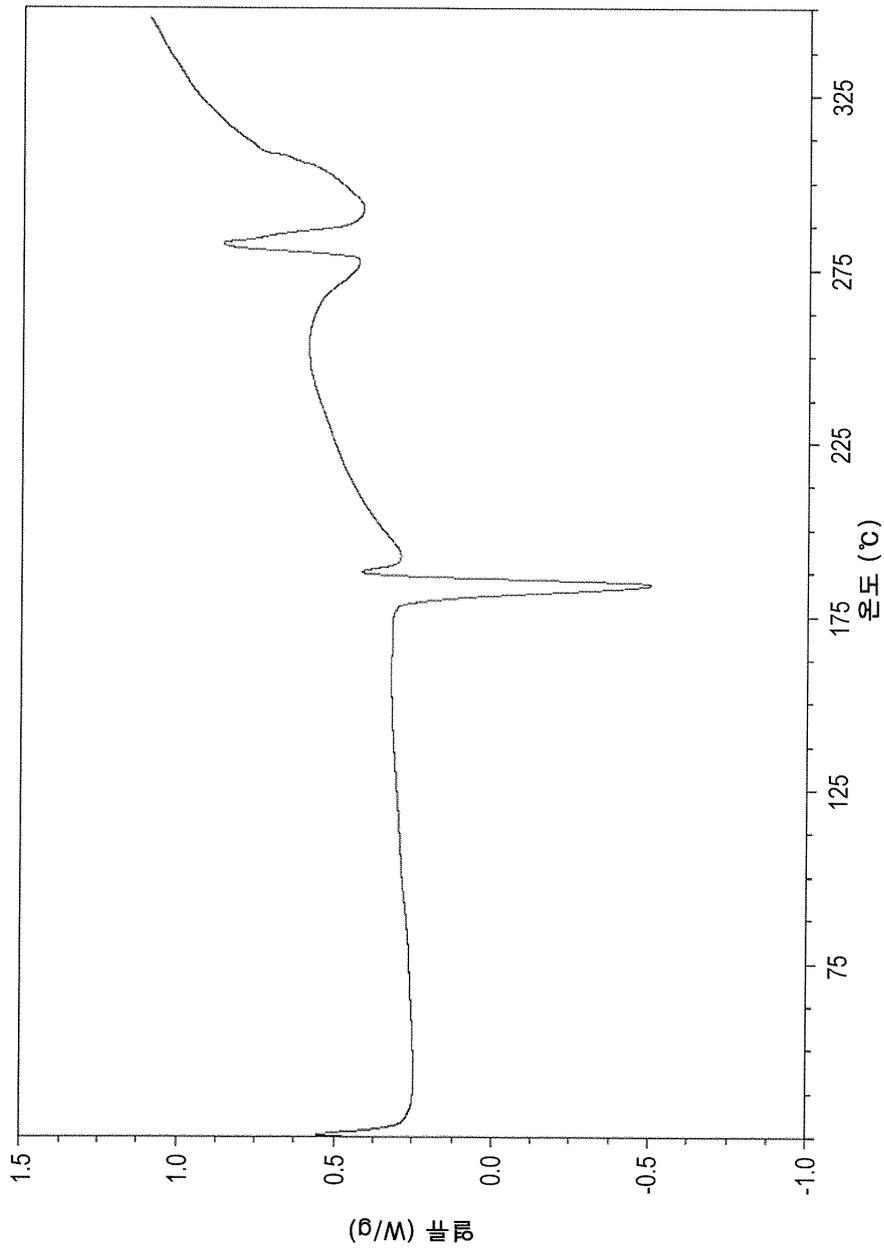
도면2



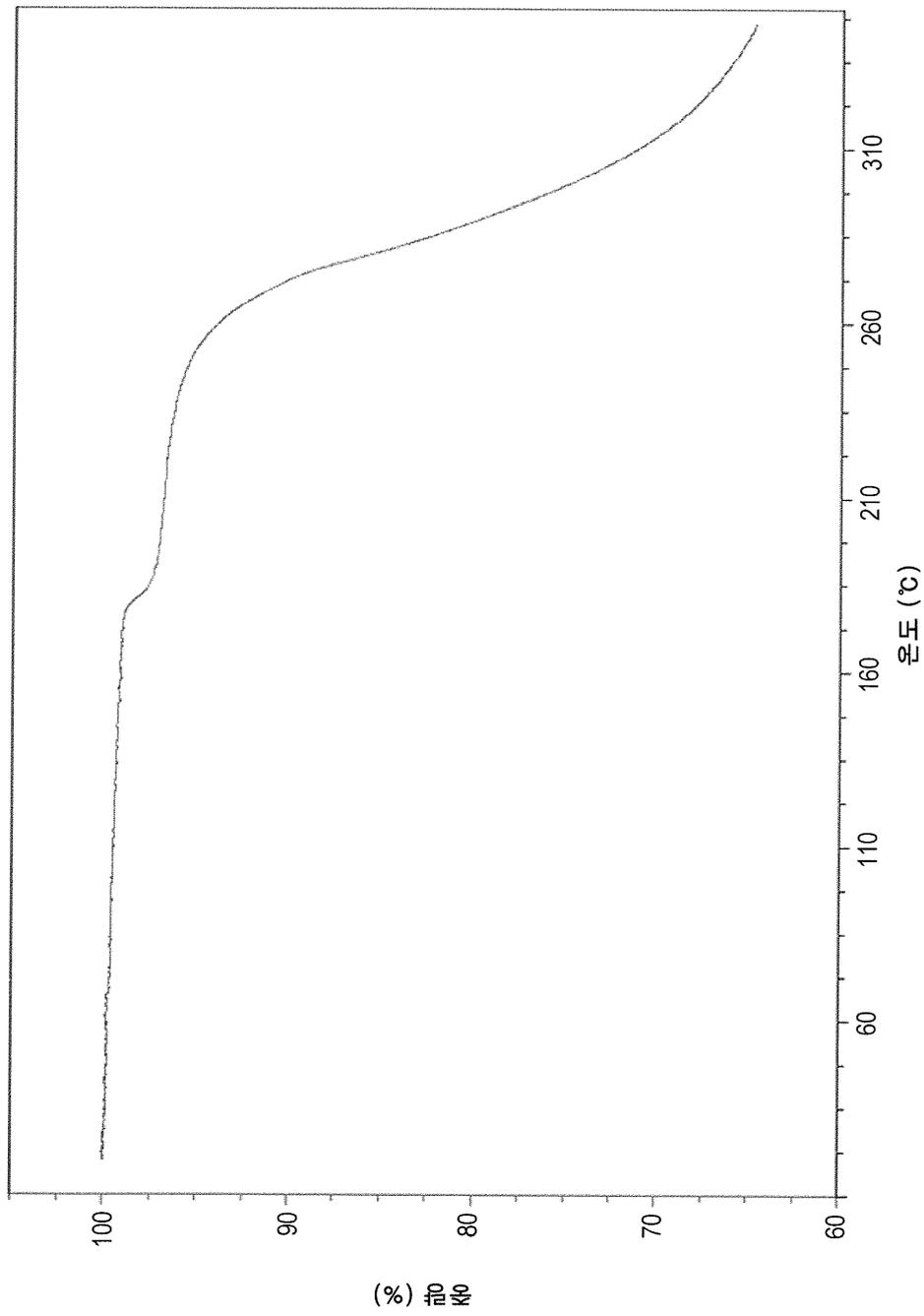
도면3



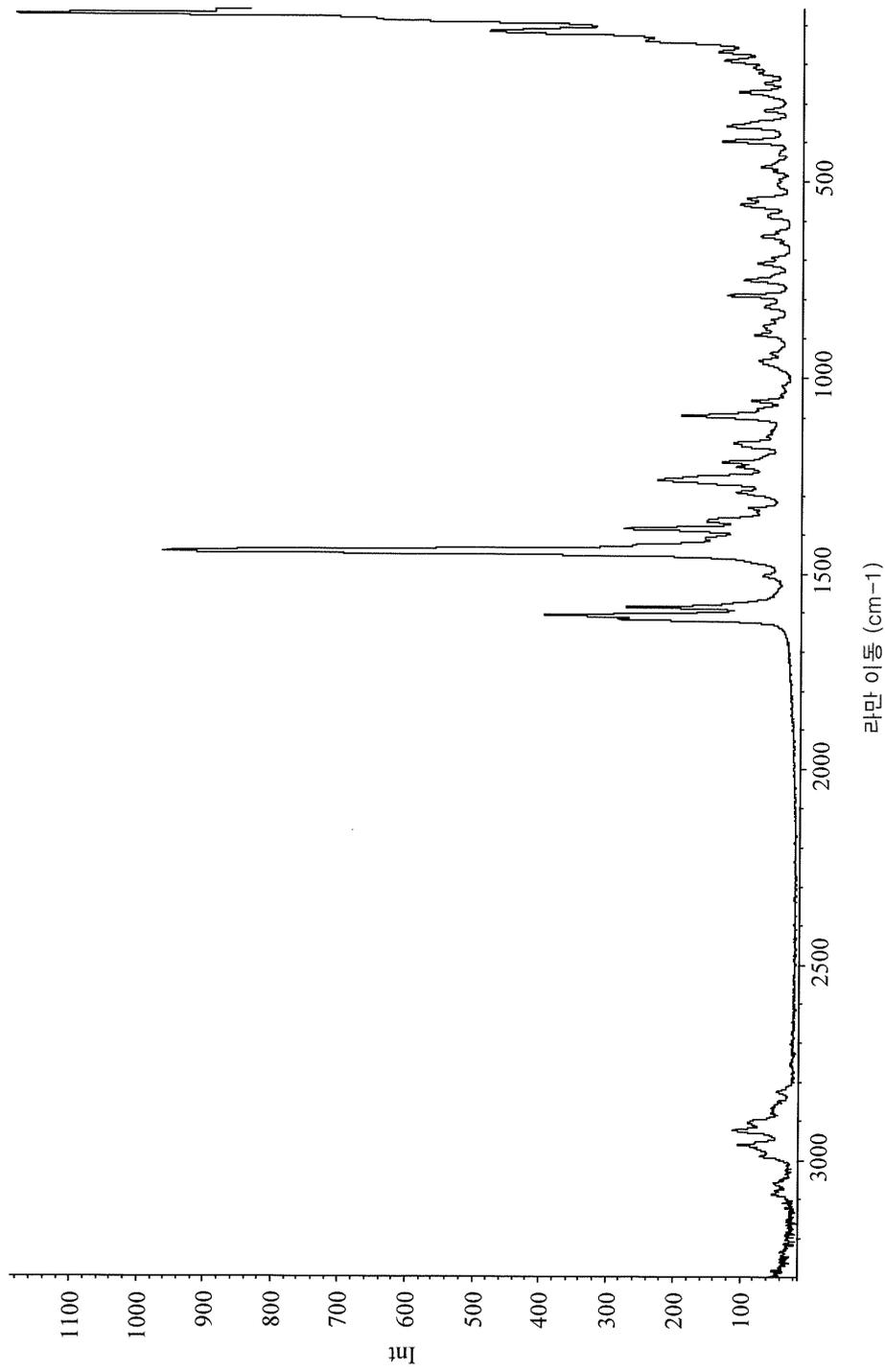
도면4



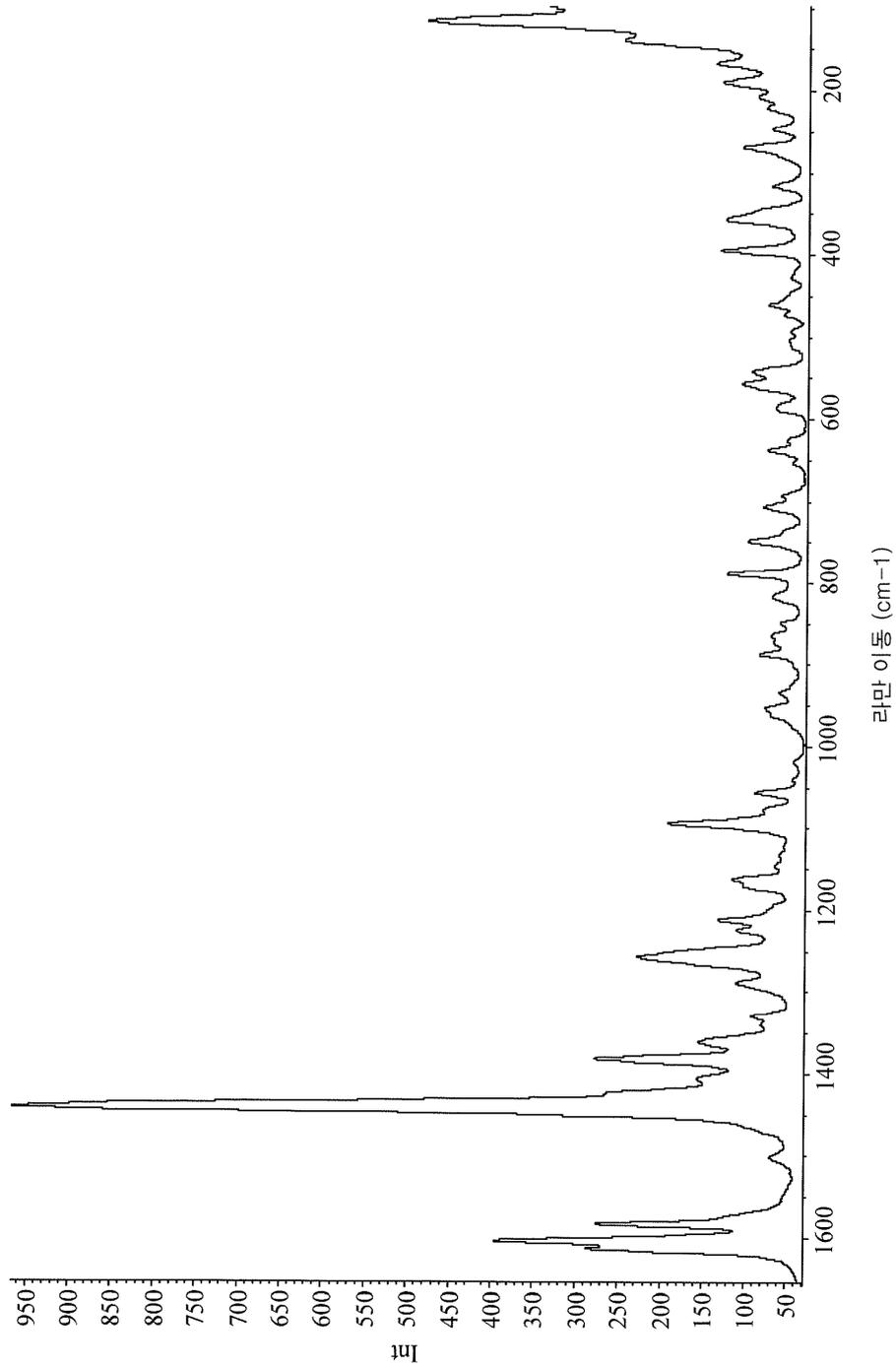
도면5



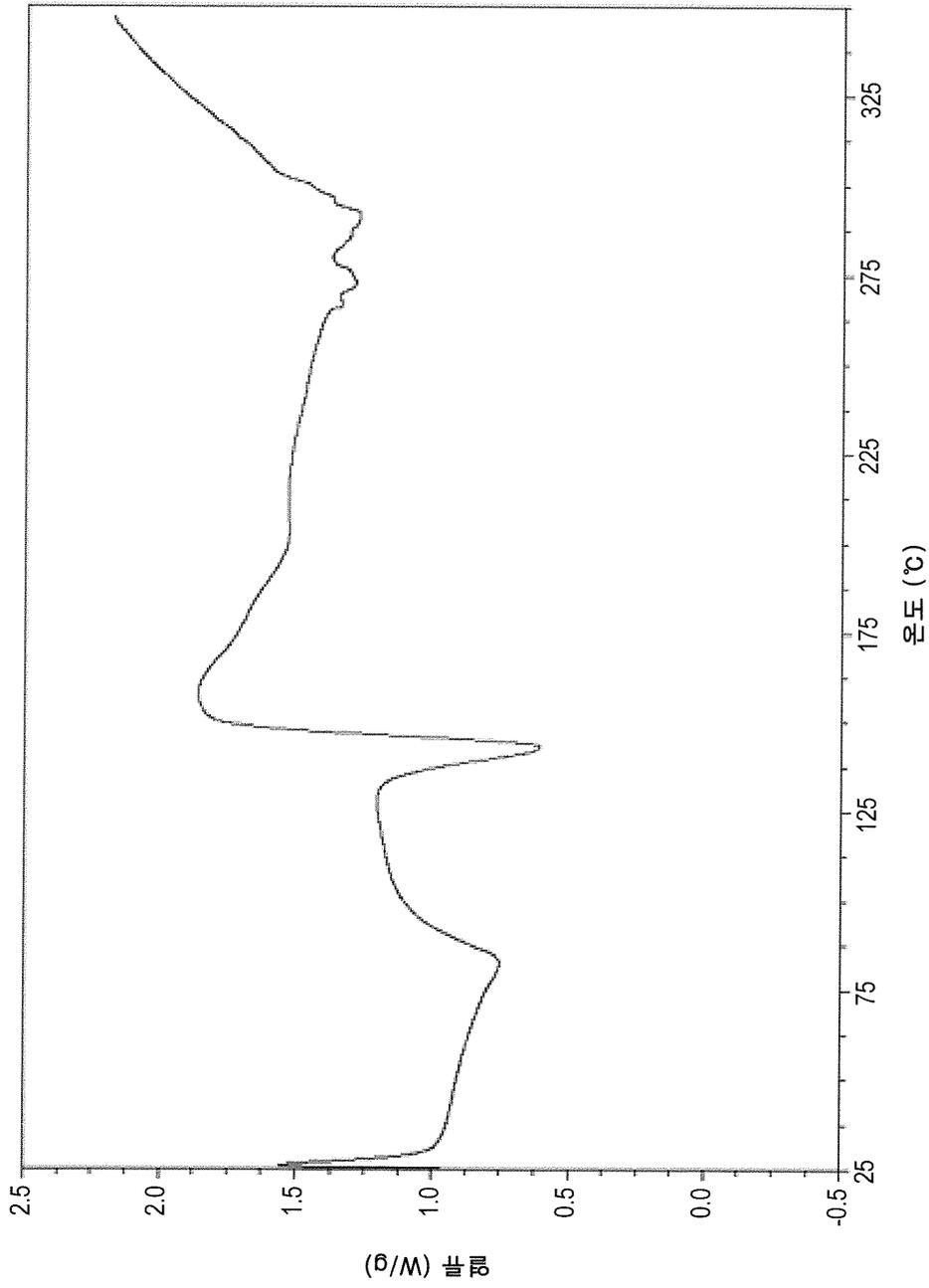
도면6



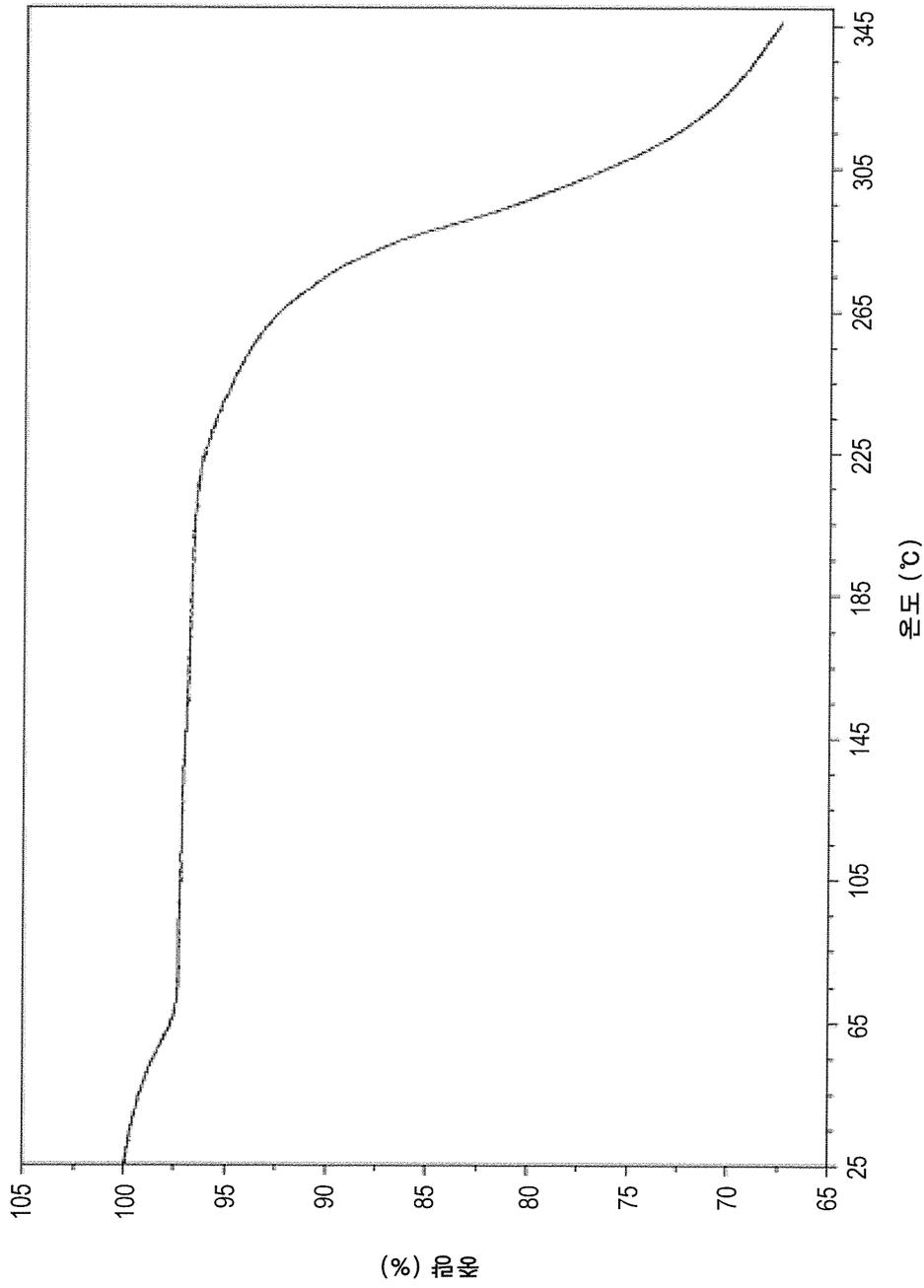
도면7



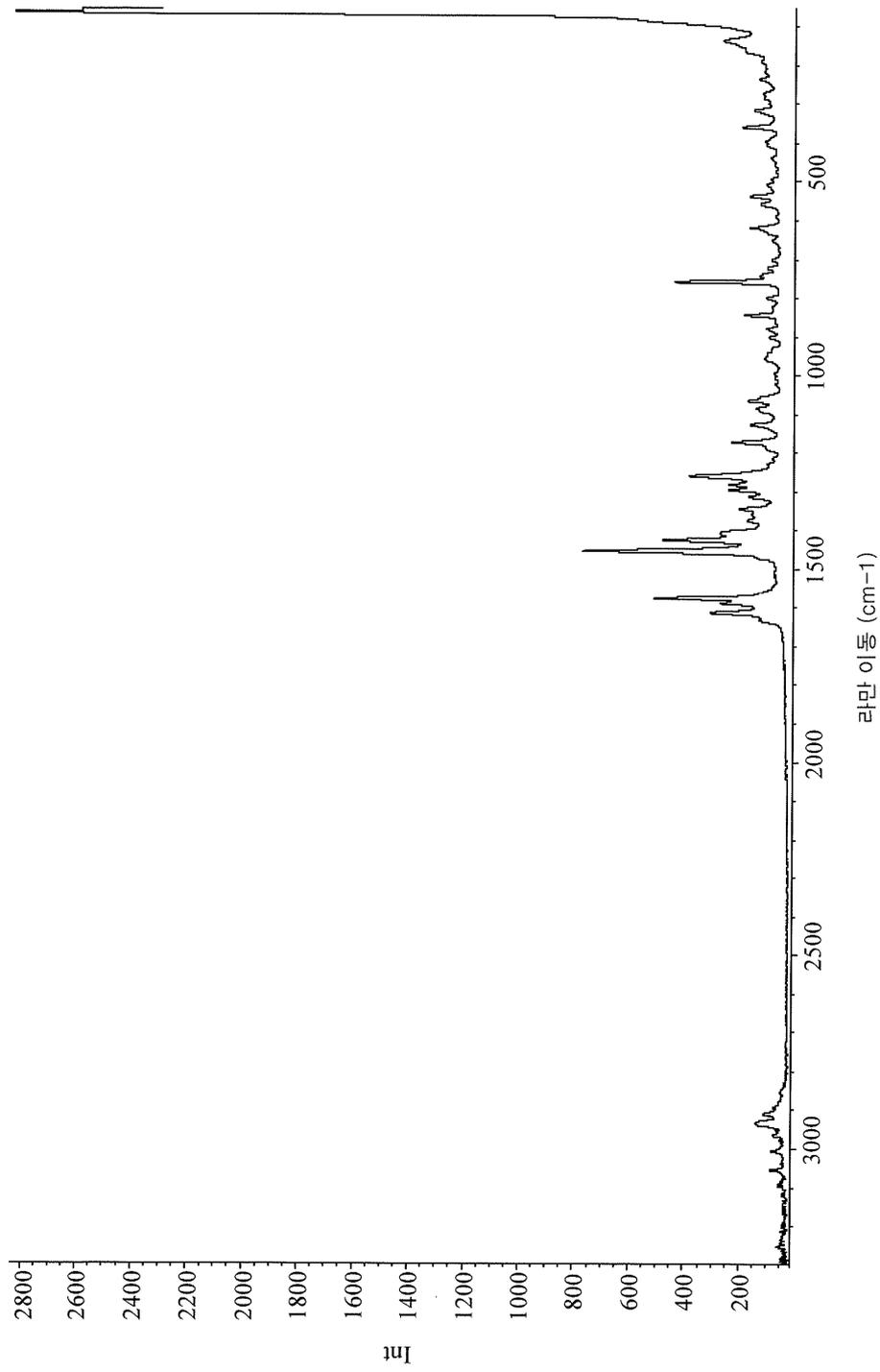
도면8



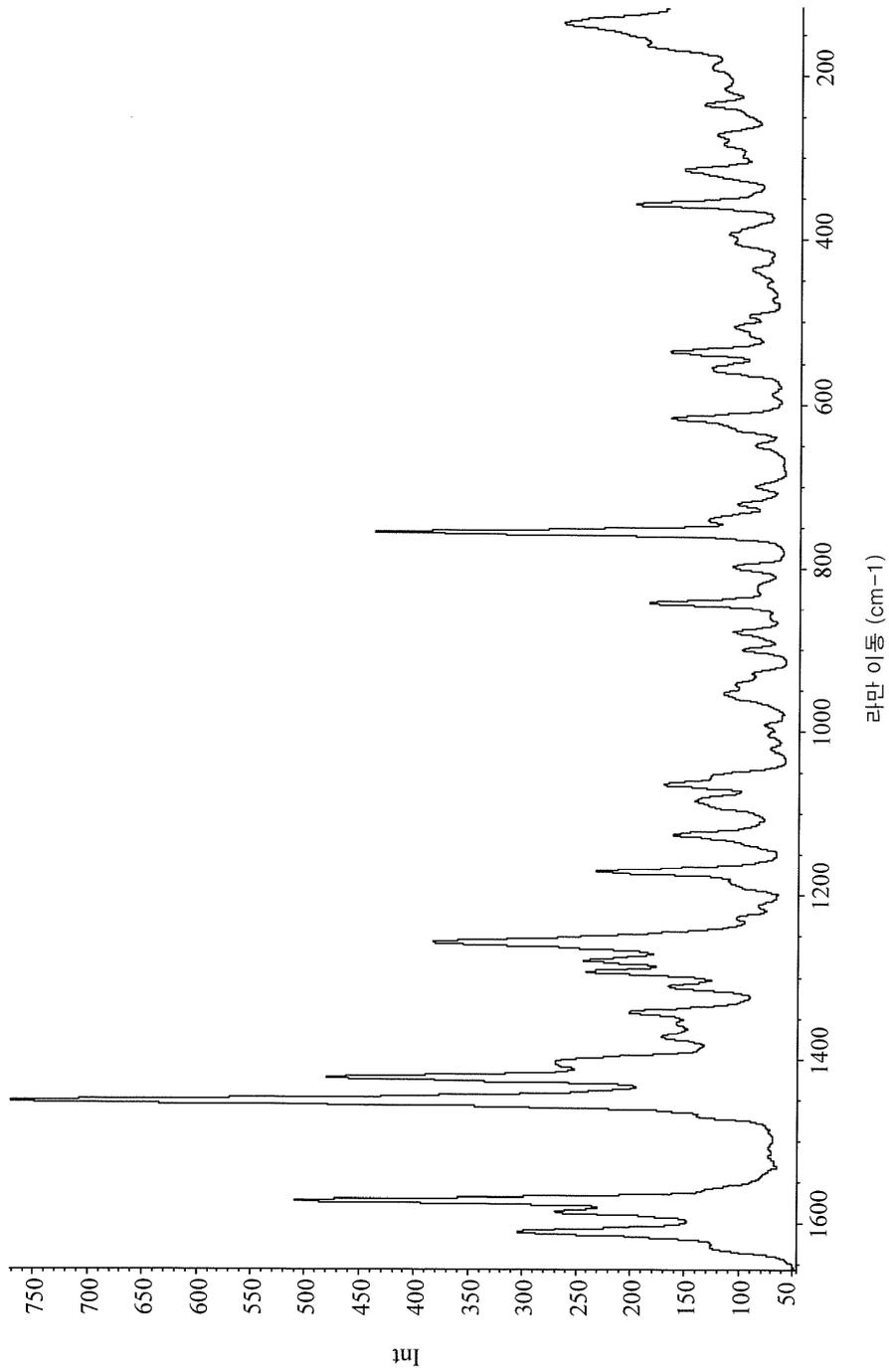
도면9



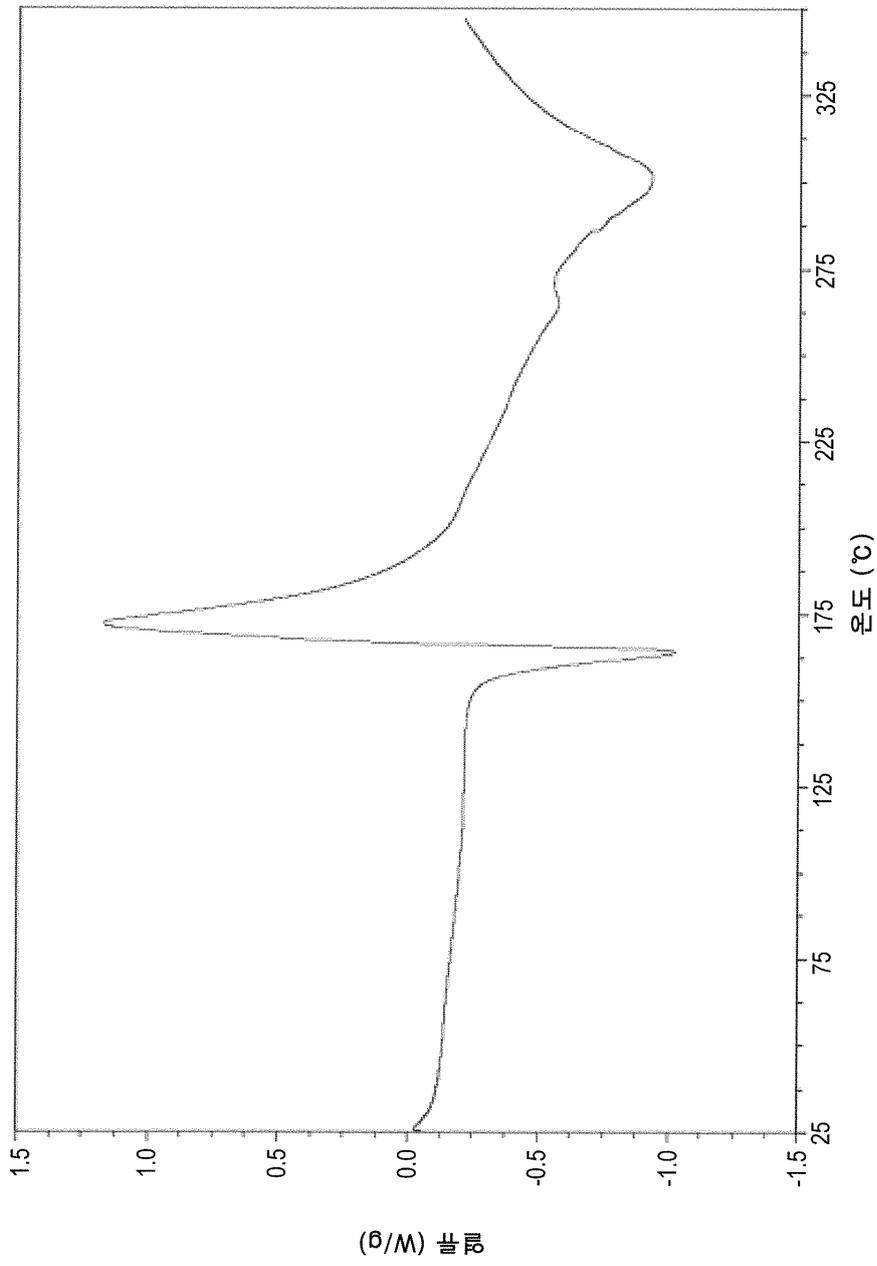
도면10



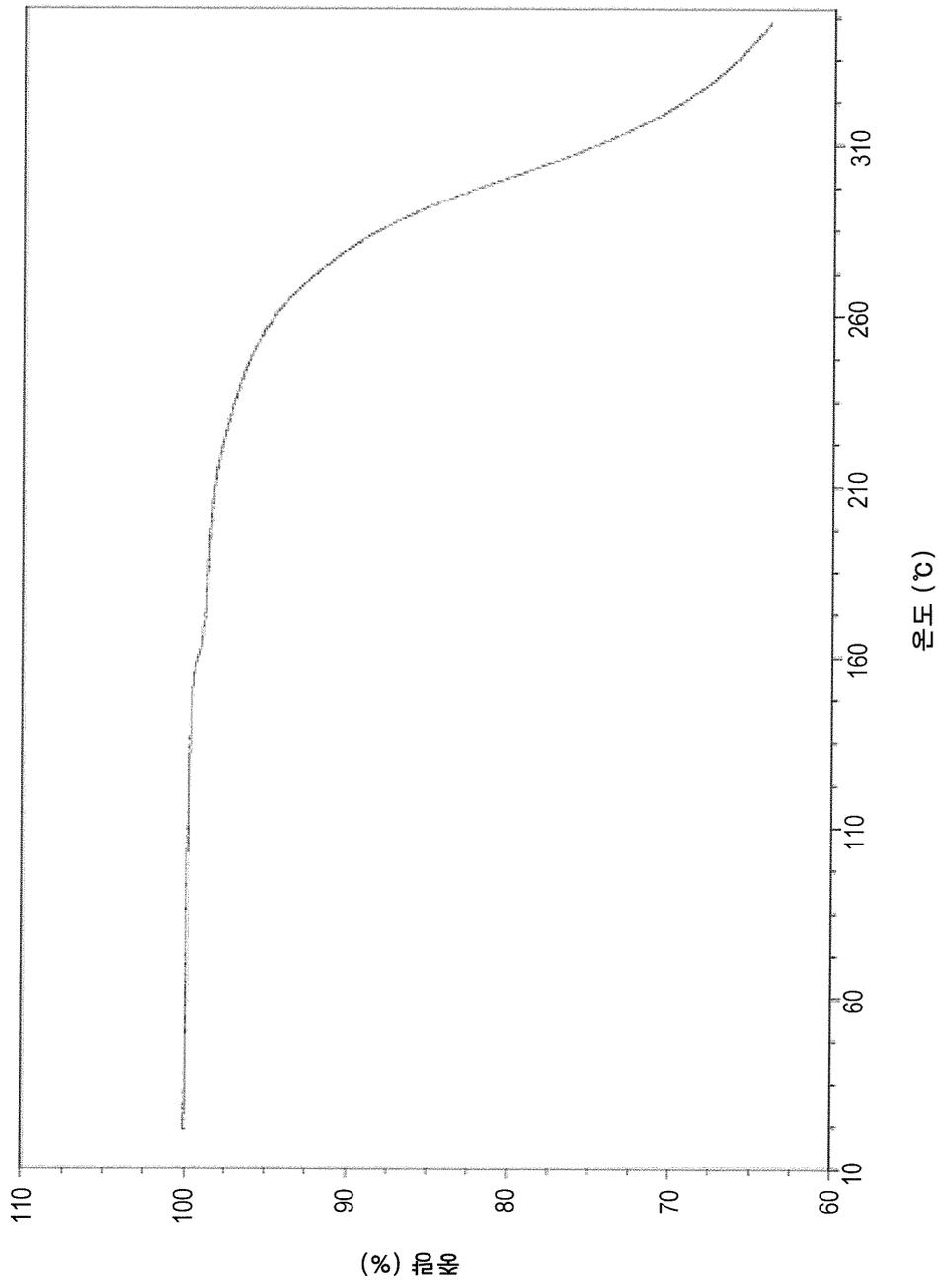
도면11



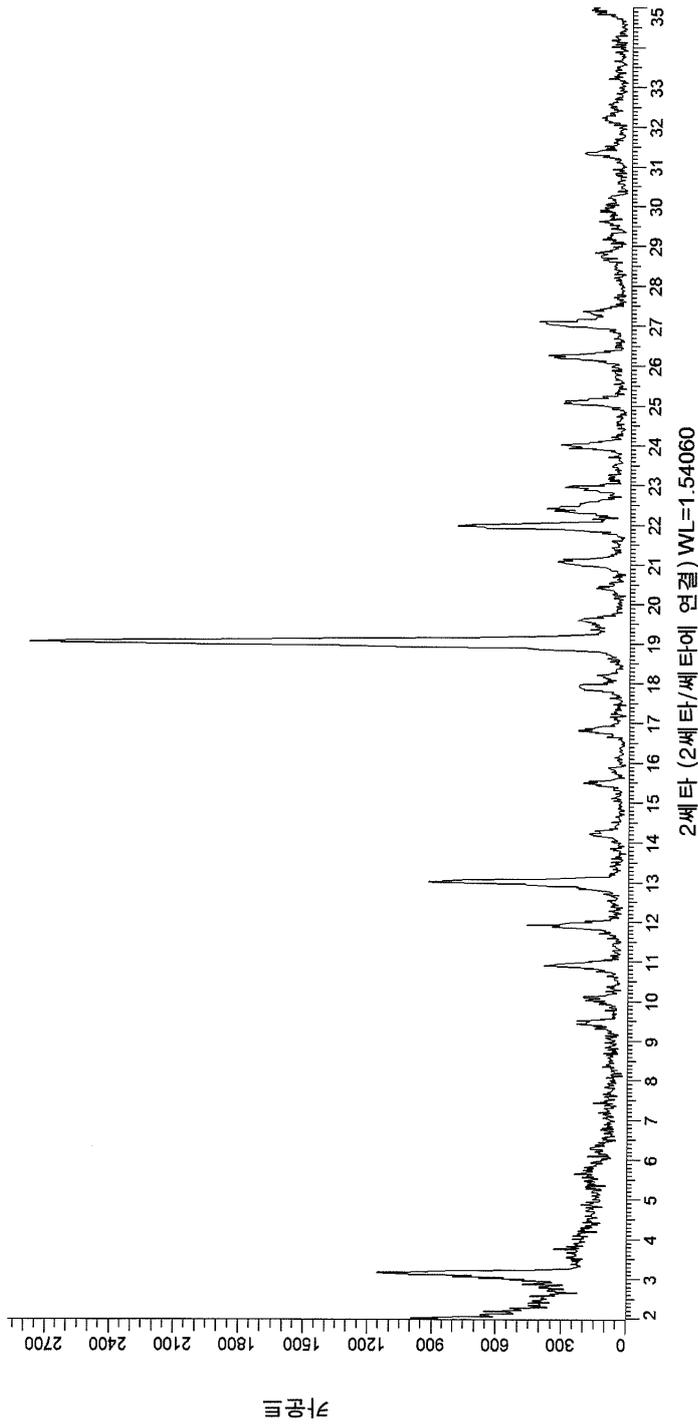
도면12



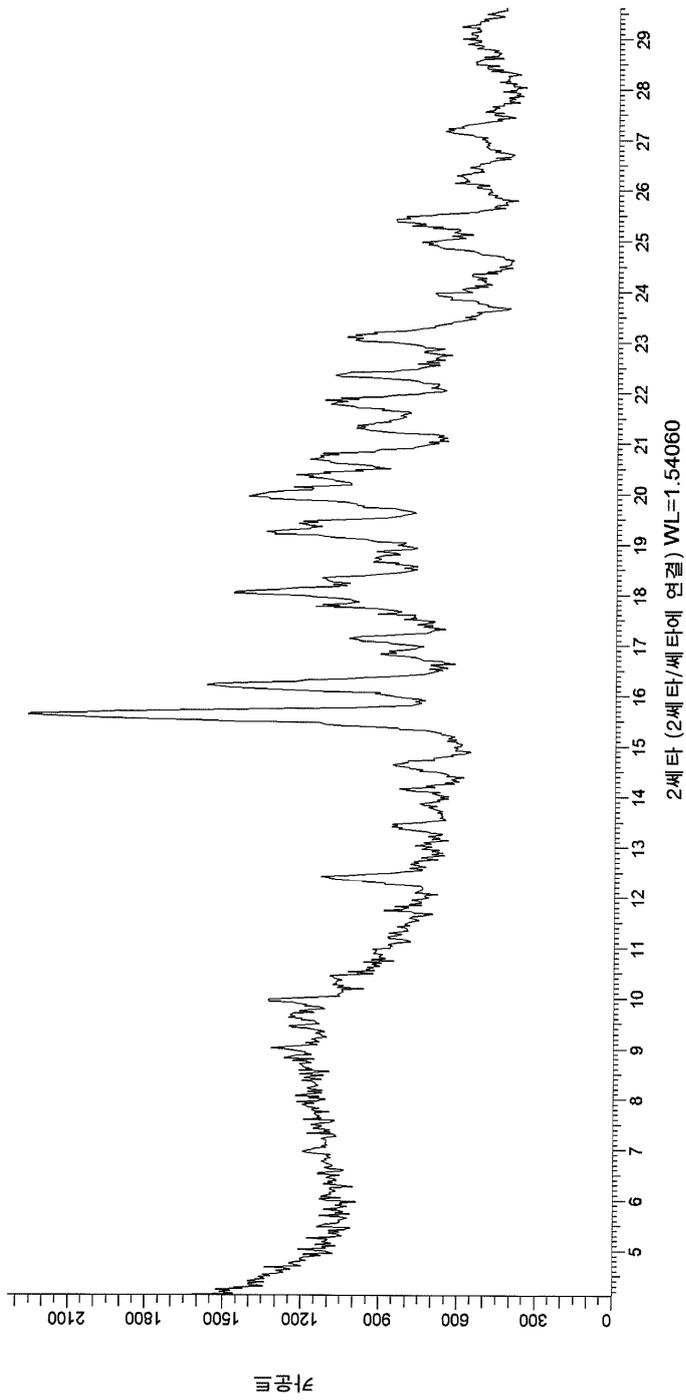
도면13



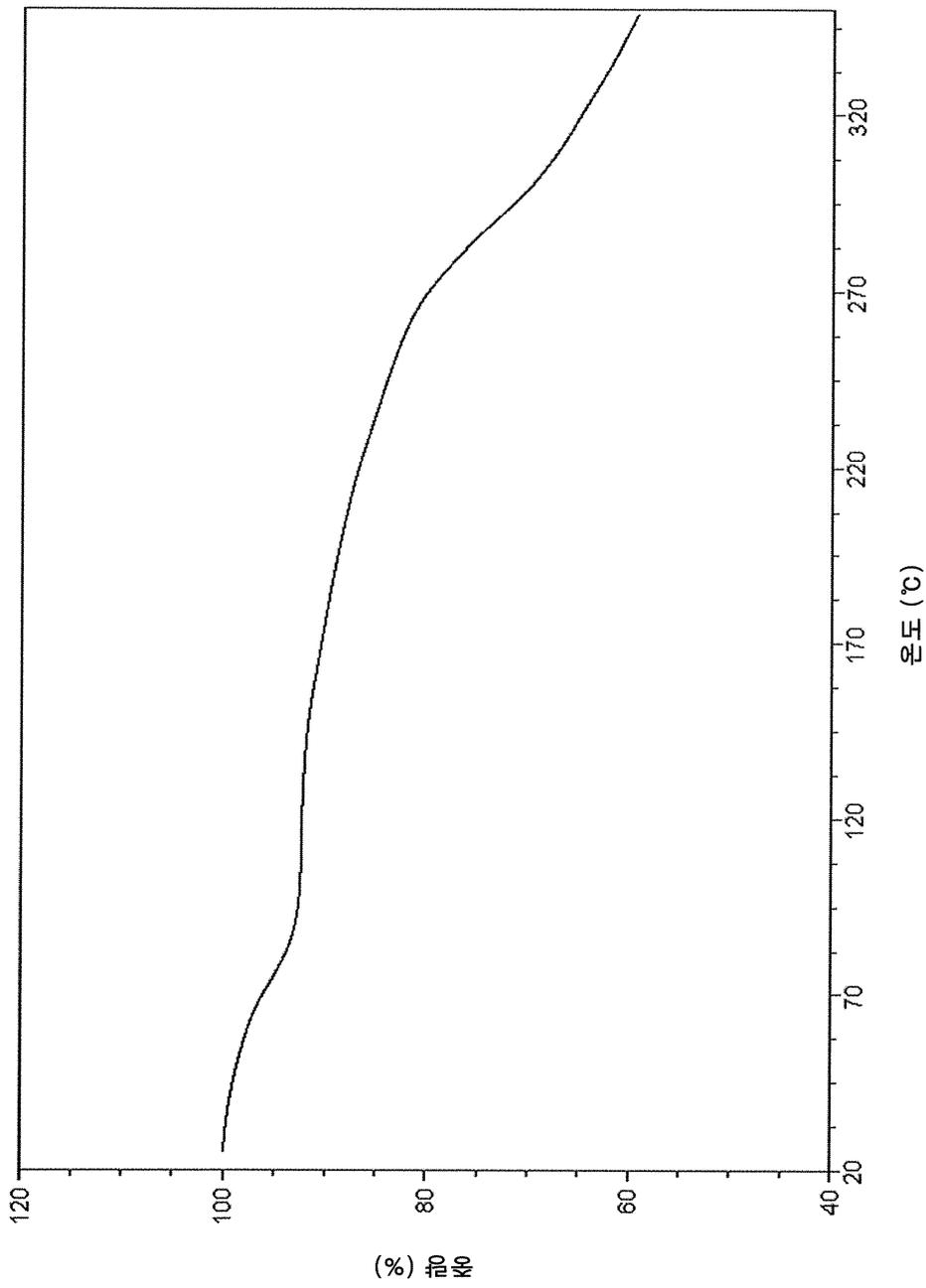
도면14



도면15



도면16



도면17

