(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0004873
(43) 공개일자 2025년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 291/08 (2006.01) *A61K 31/395* (2020.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 273/00 (2006.01) *C07D 285/00* (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 291/08 (2013.01)
A61K 31/395 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2024-7039451
(22) 출원일자(국제) 2023년05월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년11월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/020546
(87) 국제공개번호 WO 2023/215220
국제공개일자 2023년11월09일
(30) 우선권주장
63/337,344 2022년05월02일 미국(US)
63/481,045 2023년01월23일 미국(US)

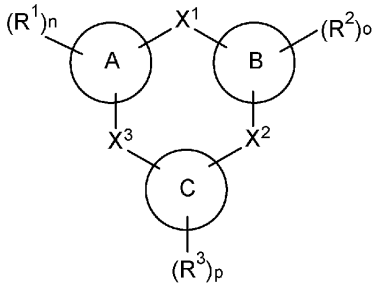
(71) 출원인
에스페리온 테라피유틱스 인코포레이티드
미국, 미시간 48108, 앤 아버, 스위트 150, 란체로 드라이브 3891
(72) 발명자
핀코스키, 스티븐 로렌스
미국 48170 미시간 플리머스 하츠소 스트리트 1351
데븐포트, 아담 제임스
영국 오엑스14 4아르제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀튼 파크 이노베이션 드라이브 114
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 63 항

(54) 발명의 명칭 **ATP 시트레이트 리아제의 마크로시클릭 억제제**

(57) 요 약

본 개시내용은 부분적으로 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염; 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물; 및 이상 수준의 지질과 연관된 병태, 질환 및 장애를 치료하기 위해 상기 화합물을 사용하는 방법을 제공한다:



(I)

여기서 가변기는 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 13/12 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 3/10 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 273/00 (2013.01)
C07D 285/00 (2013.01)
C07D 487/08 (2013.01)

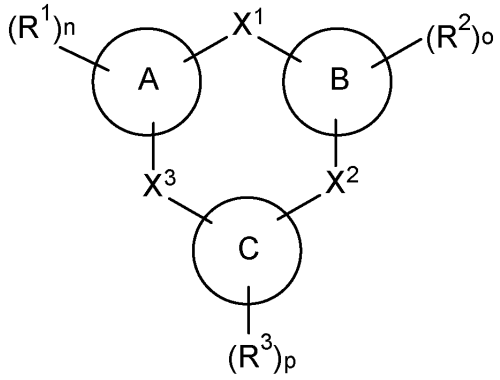
(72) 발명자
글리브, 로라 제인
영국 오엑스14 4아르제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀튼 파크 이노베이션 드라이브 114
사우디, 미셸 윙 옌
영국 오엑스14 4아르제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀튼 파크 이노베이션 드라이브 114
우르시뇨바, 니나 코넬리
영국 오엑스14 4아르제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀튼 파크 이노베이션 드라이브 114
워커, 패트릭 로스
영국 오엑스14 4아르제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀튼 파크 이노베이션 드라이브 114
야놀드, 크리스토퍼 존
영국 오엑스14 4아르제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀튼 파크 이노베이션 드라이브 114

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염:



(I)

여기서:

고리 A는 페닐, 피리디닐 또는 피리도닐이고, 여기서 피리도닐의 질소 원자는 C_{1-6}알킬에 의해 임의로 치환될 수 있고;

고리 B는 페닐 또는 5-10원 헤테로시클릴이고;

고리 C는 페닐, 5-10원 헤테로시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는

고리 C는 부재하고;

R^1은 각 경우에 독립적으로 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, -O-C(O)C_{1-6}알킬, -O-C(O)C_{3-6}시클로알킬 및 $N(R^E)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2는 각 경우에 독립적으로 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{3-6}시클로알킬 및 COOH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 시아노, 할로겐, C_{1-6}알킬 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^1은 *-$S(O)_2N(R^A)$-**, -C(O)-, *-C(O)$N(R^A)$-**, *-$CH_2N(R^A)$-** 및 *-$S(O)_2CH_2$-**로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는 고리 A에 대한 부착 지점을 나타내고, **는 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고;

X^2는 결합 또는 -O-이고;

X^3은 #-L^1-L^2-L^3-##이고, 여기서 #은 고리 A에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은 고리 C, 또는 고리 C가 부재하는 경우에 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고;

L^1은 -CH_2-, -O-, -C(O)-, -C(O)$N(R^B)$-, -C(O)O-, C_{1-6}알킬-O-, -CH_2-C(O)O-, -CH_2-$N(R^B)$C(O)- 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^2는 C_{1-6}알킬 또는 4-6원 헤테로시클릴이고, 여기서 4-6원 헤테로시클릴은 옥소로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

L^2는 부재하고;

L^3은 결합, -O-, -O-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬-O- 및 4-6원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^A는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

R^B는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

R^E는 각 경우에 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

n은 0, 1 또는 2이고;

o는 1 또는 2이고;

p는 0 또는 1이다.

청구항 2

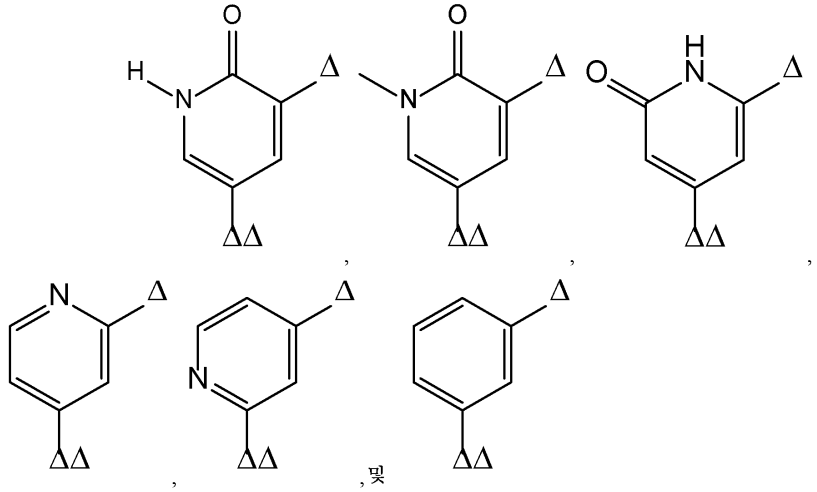
제1항에 있어서, 고리 A가 페닐, 피리디닐 또는 2-피리도닐이고, 여기서 2-피리도닐의 질소 원자가 C_{1-6}알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 고리 A가 페닐, 피리디닐 또는 2-피리도닐이고, 여기서 2-피리도닐의 질소 원자가 CH_3에 의해 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가



, , , , , 및

으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 Δ는 X^1에 대한 부착 지점을 나타내고, ΔΔ는 X^3에 대한 부착 지점을 나타내는 것인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1인 화합물.

청구항 7

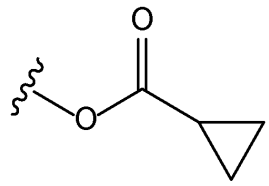
제6항에 있어서, R^1이 클로로, 히드록실, CH_3, CHF_2 및 NH_2로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, n이 2인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^1이 각 경우에 독립적으로 클로로, 플루오로, 히드록실, CH_3, CHF_2, -O-CH_3, -O-CHF_2, -O-

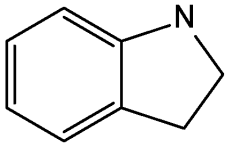


C(O)CH_3 및 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 10

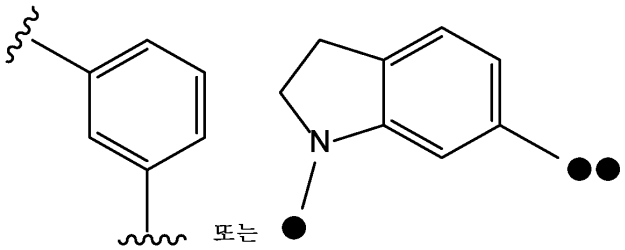
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 페닐 또는 9-원 헤테로시클릴인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 페닐 또는  인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가



이고, 여기서 ●은 X^1에 대한 부착 지점을 나타내고 ●●은 X^2에 대한 부착 지점을 나타내는 것인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, o가 1인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R^2가 플루오로, 히드록실, 시클로프로필, CF_3, -O-CH_3, -O-CHF_2, -O-CF_3 및 C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, o가 2인 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, R^2가 각 경우에 독립적으로 클로로, 플루오로, CH_3, CF_3 및 -O-CH_3으로 이루어진 군으로부터

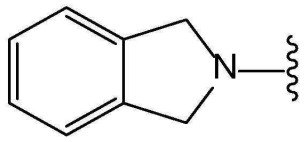
선택되는 것인 화합물.

청구항 17

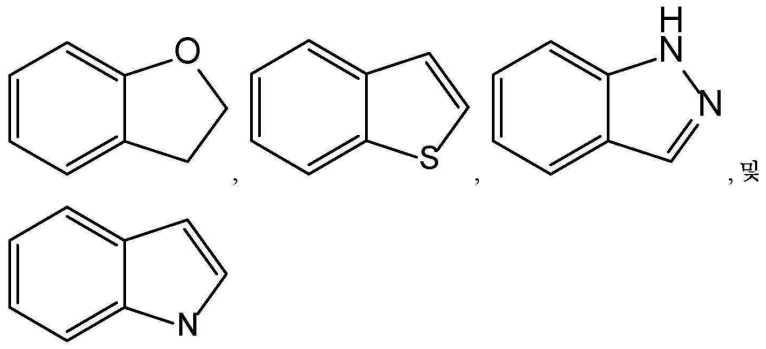
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 부재하는 것인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 페닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피리디닐,



,

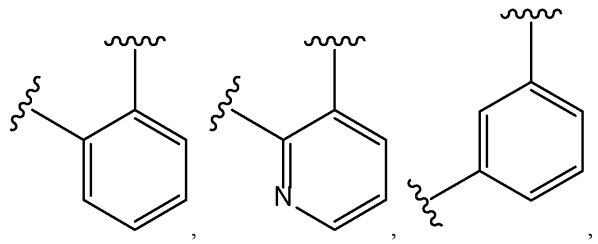


, , , 및

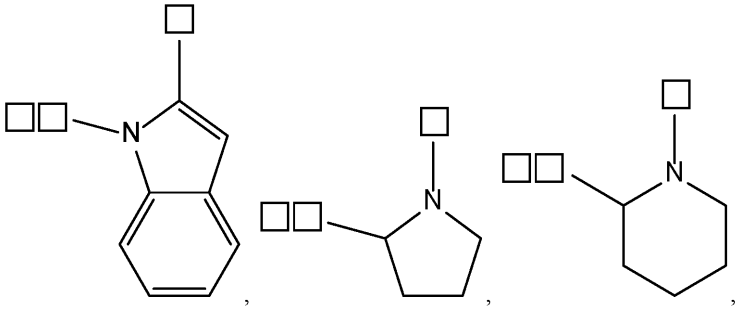
으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 19

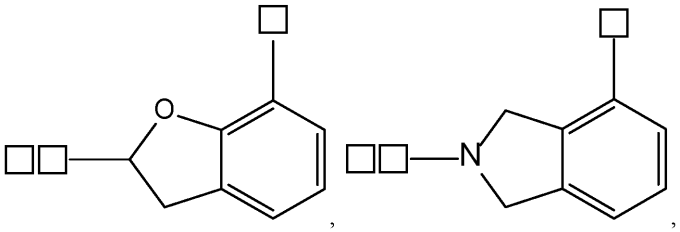
제1항 내지 제16항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가



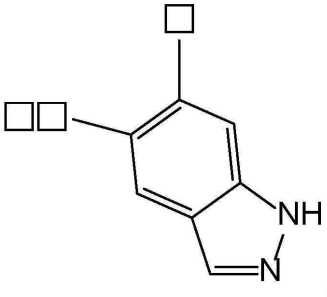
, , ,



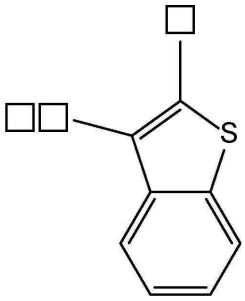
, , ,



, ,



,및



으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 □은 X^2에 대한 부착 지점을 나타내고, □□은 X^3에 대한 부착 지점을 나타내는 것인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제16항, 제18항 및 제19항 중 어느 한 항에 있어서, p가 1인 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, R^3이 브로모, 클로로, 플루오로, 시아노, CH_3 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제16항, 제18항 및 제19항 중 어느 한 항에 있어서, p가 0인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, X^1이 *-$S(O)_2N(H)$-**, *-$S(O)_2N(CH_3)$-**, -C(O)-, *-C(O)N(H)-**, *-$CH_2N(H)$-** 및 *-$S(O)_2CH_2$-**로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는 고리 A에 대한 부착 지점을 나타내고, **는 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내는 것인 화합물.

청구항 24

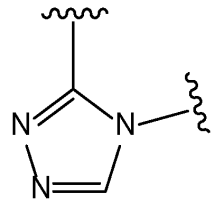
제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, X^2가 결합인 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, X^2가 -O-인 화합물.

청구항 26

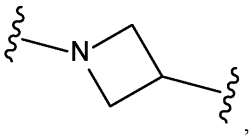
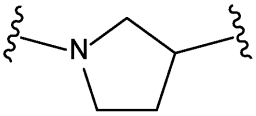
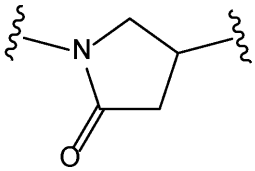
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, L^1이 -C(O)N(H)-, -C(O)$N(CH_3)$-, -C(O)O-, $-CH_2$-, $-CH_2$-O-, -C(O)-, $-CH_2$-C(O)O-, $-CH_2$-$N(CH_3)$C(O)-, -O- 및



으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, L^2가 $-CH_2CH_2$-, $-(CH_2)_3$-, $-CH_2$-, $-(CH_2)_4$-, $-CH(CH_3)CH_2$-,


, 
, 및 
으로 이루어진 $-CH_2CH_2C(H)(CH_3)-$,

군으로부터 선택되는 것인 화합물.

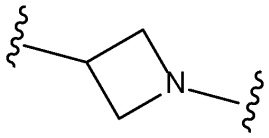
청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, L^2가 부재하는 것인 화합물.

청구항 29

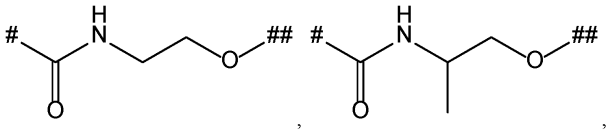
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, L^3이 결합인 화합물.

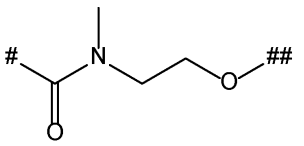
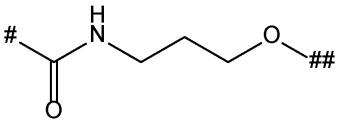
청구항 30

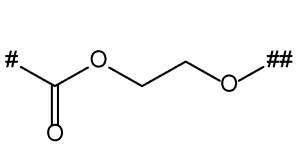
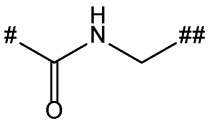
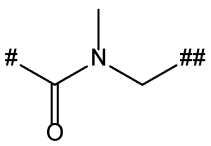
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, L^3이 -O-, $-CH_2-O-$ 또는 
인 화합물.

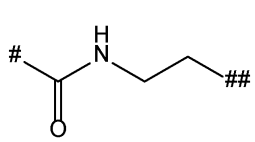
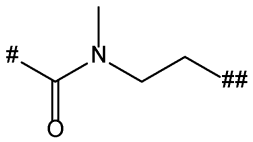
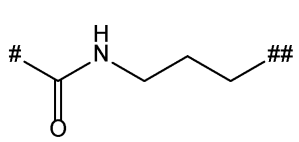
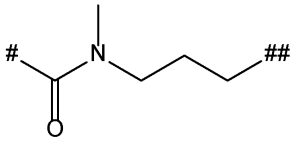
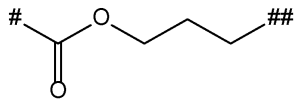
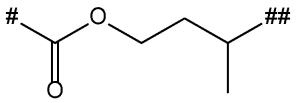
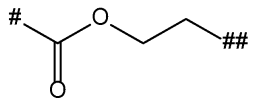
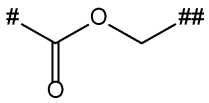
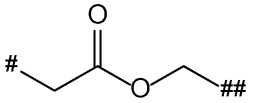
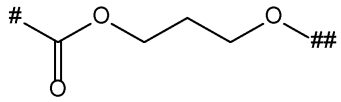
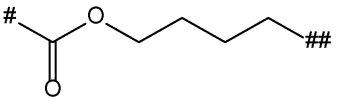
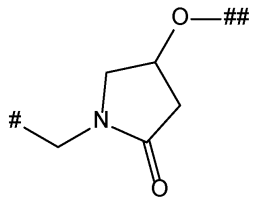
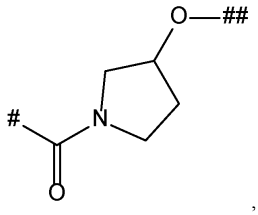
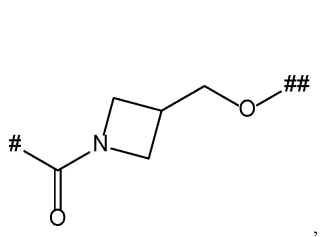
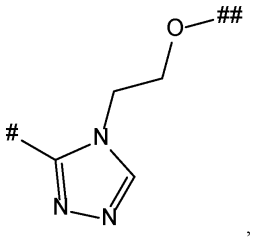
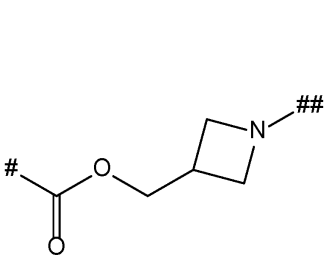
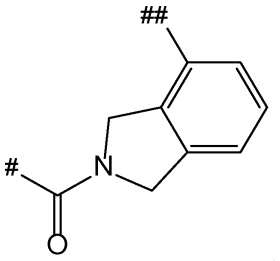
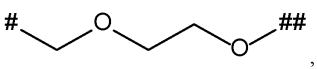
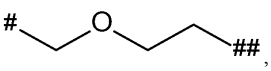
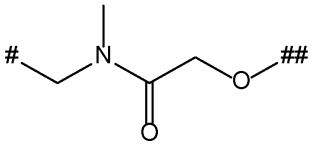
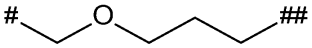
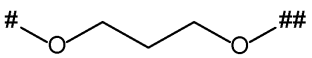
청구항 31

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, X^3이


,
,


, 
,

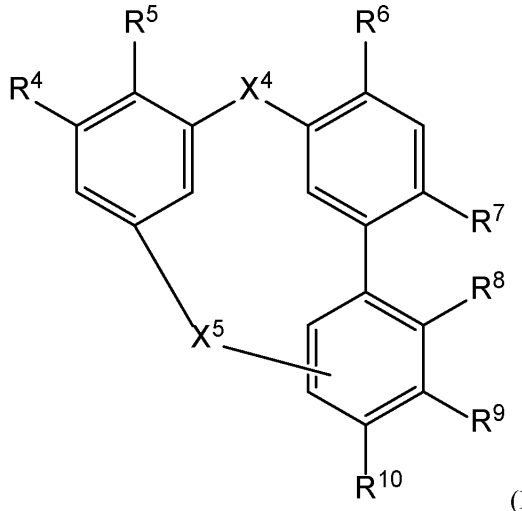

, 
, 
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,및

으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 #은 고리 A에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은 고리 C에 대한 부착 지점을 나타내는 것인 화합물.

청구항 32

하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염:



(Ia)

여기서:

R^4는 수소, 히드록실, 할로겐 및 C_{1-6}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 수소, 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}할로알콕시, $-C(O)OC_{1-6}$알킬 및 $-C(O)OC_{1-6}$시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

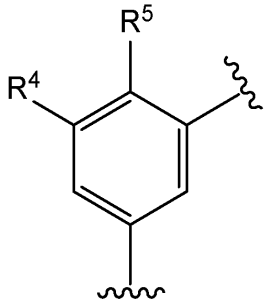
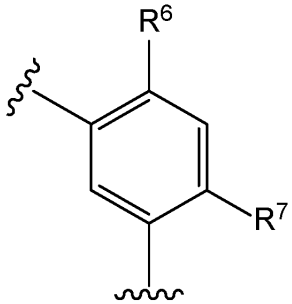
R^6은 수소, 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-6}시클로알킬 및 C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

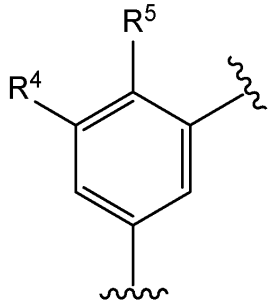
R^7은 수소, 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬 및 C_{1-6}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 수소, 할로겐 또는 C_{1-6}알킬이고;

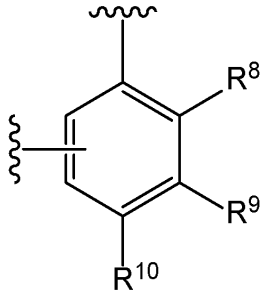
R^9는 수소, 시아노, 할로겐 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10}은 수소, 시아노 또는 할로겐이고;

X^4는 $*-S(O)_2N(R^C)-**$, $*-C(O)N(R^C)-**$, $*-CH_2N(R^C)-**$ 및 $*-S(O)_2CH_2-**$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는  에 대한 부착 지점을 나타내고, **는  에 대한 부착 지점을 나타내고;



X^5는 #-L^4-L^5-L^6-##이고, 여기서 #은 에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은



에 대한 부착 지점을 나타내고;

L^4는 CH_2, C_{1-6}알킬-O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^D)-, -C(O)O-, $-CH_2$-C(O)O-, $-CH_2$-N(R^D)C(O)- 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^5는 C_{1-6}알콕시 또는 4-6원 헤테로시클릴이고, 여기서 4-6원 헤테로시클릴은 옥소로 임의로 치환될 수 있고;

L^6은 결합, -O-, C_{1-6}알킬-O- 및 4-6원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^C는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

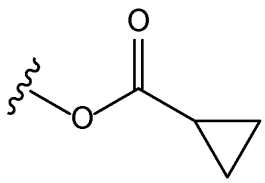
R^D는 수소 또는 C_{1-6}알킬이다.

청구항 33

제32항에 있어서, R^4가 수소, 히드록실, 클로로 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, R^5가 수소, 플루오로, 히드록실, CHF_2, -O-CH_3, -O-CHF_2, -O-C(O)CH_3 및



으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^6이 수소, 히드록실, 플루오로, 클로로, 시클로프로필, CF_3, -O-CH_3, -O-CHF_2, -O-CF_3 및 C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 36

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^7이 수소, 클로로, 플루오로, -O-CH_3, CH_3 및 CF_3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 수소, CH_3 또는 클로로인 화합물.

청구항 38

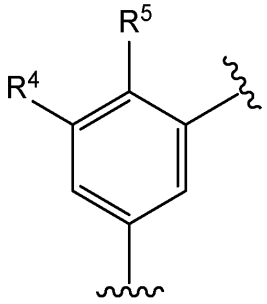
제32항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R^9가 수소, 시아노, 클로로, 브로모, 플루오로 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 39

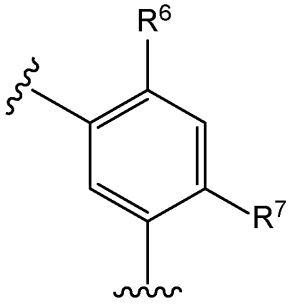
제32항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}이 수소, 시아노, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 40

제32항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, X^4가 *-$S(O)_2N(H)$-**, *-$S(O)_2N(CH_3)$-**, *-C(O)N(H)-**, *-



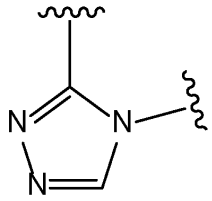
$CH_2N(H)$-** 및 *-$S(O)_2CH_2$-**로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는 에 대한 부



착 지점을 나타내고, **는 에 대한 부착 지점을 나타내는 것인 화합물.

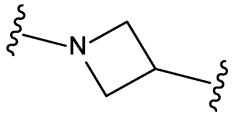
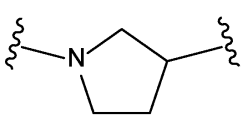
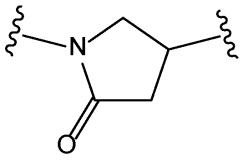
청구항 41

제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, L^4가 -CH_2-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(H)-, -C(O)N(CH_3)-, -C(O)O-,



-CH_2-C(O)O-, -CH_2-N(CH_3)C(O)-, -CH_2-O- 및 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

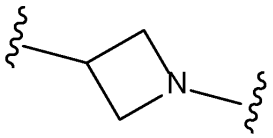
청구항 42

제32항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, L^5가 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(H)(CH_3)CH_2-$, , , 및 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 43

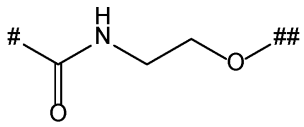
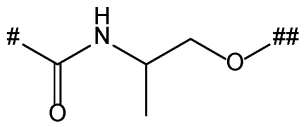
제32항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, L^6이 결합인 화합물.

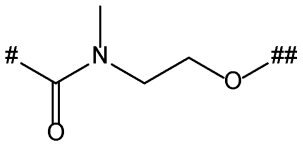
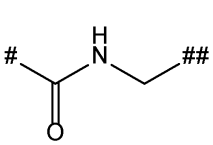
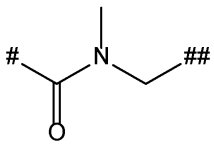
청구항 44

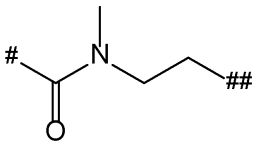
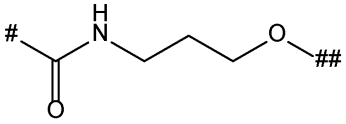
제32항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, L^6이 -O-, $-CH_2-O-$ 또는 인 화합물.

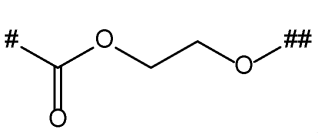
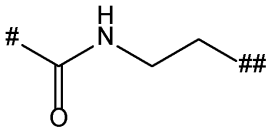
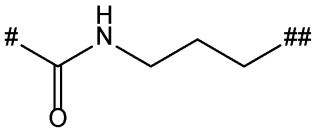
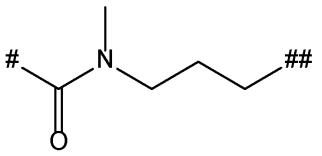
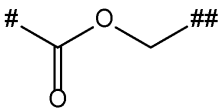
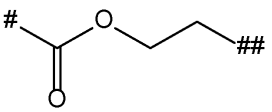
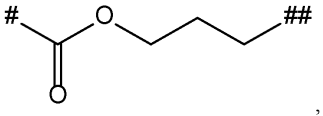
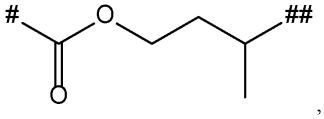
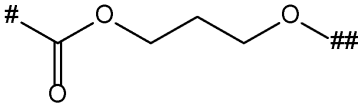
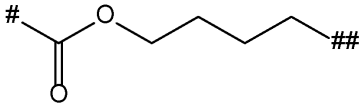
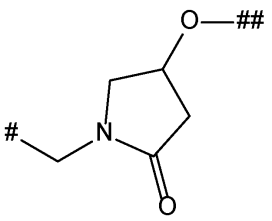
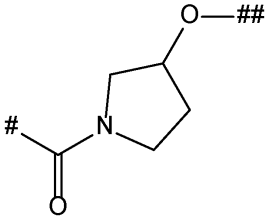
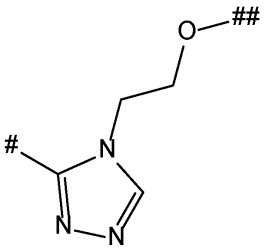
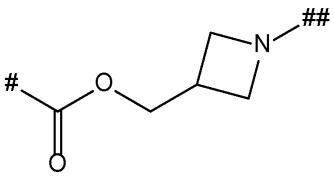
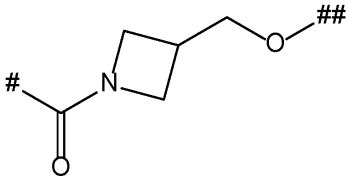
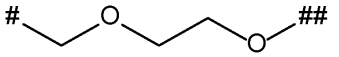
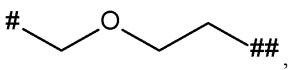
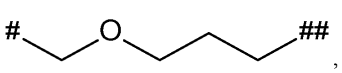
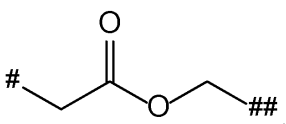
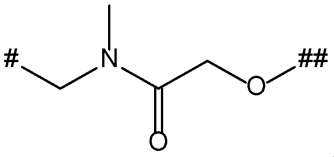
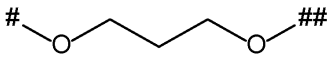
청구항 45

제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, X^5가

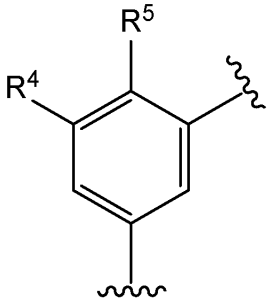
, ,

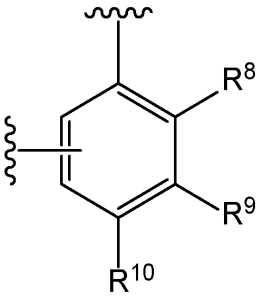
, , ,

, ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,및


으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 #





은 에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은 에 대한 부착 지점을 나타내는 것인 화합물.

청구항 46

표 1에 제시된 임의의 화합물로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 48

ACLY의 억제를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제47항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 ACLY를 억제하는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 대상체가 간 병태, 질환 또는 장애를 갖는 것인 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 간 병태, 질환 또는 장애가 NAFLD 또는 NASH인 방법.

청구항 51

제48항에 있어서, 대상체가 제2형 당뇨병을 갖는 것인 방법.

청구항 52

제48항에 있어서, 대상체가 염증을 갖는 것인 방법.

청구항 53

제48항에 있어서, 대상체가 만성 신장 질환을 갖는 것인 방법.

청구항 54

제48항에 있어서, 대상체가 자가면역을 갖는 것인 방법.

청구항 55

제48항에 있어서, 대상체가 암을 갖는 것인 방법.

청구항 56

NAFLD의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제47항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 NAFLD를 치료하는 방법.

청구항 57

NASH의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제47항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 NASH를 치료하는 방법.

청구항 58

제2형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제47항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 제2형 당뇨병을 치료하는 방법.

청구항 59

염증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제47항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 염증을 치료하는 방법.

청구항 60

만성 신장 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제47항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 만성 신장 질환을 치료하는 방법.

청구항 61

자가면역의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제47항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 자가면역을 치료하는 방법.

청구항 62

암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제47항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 63

본원에 기재된 바와 같은 병태, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제47항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 본원에 기재된 바와 같은 병태, 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 5월 2일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/337,344호 및 2023년 1월 23일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/481,045호의 우선권 및 이익을 주장하며, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 인간 유전 인자, 과영양, 및 좌식 생활방식의 조합은 콜레스테롤 및 트리글리세리드 대사의 교란을 촉진한다. 이들 교란은 다수의 생명을 위협하는 대사 및/또는 심혈관 질환이 발생할 증가된 확률과 연관된 하나 이상의 위험 인자로서 나타날 수 있다. 인간에서 콜레스테롤 항상성을 유지하는 것의 중요성은 저밀도 지단백질 콜레스테롤 (LDL-C)의 상승된 혈장 수준 (고콜레스테롤혈증)과 아테롬성동맥경화성 심혈관 질환 (ASCVD) 위험 사이의 연관성을 명백하게 입증하는 다중 멘델 및 스타틴 무작위화 시험의 역학적 코호트 연구 및 메타-분석 둘 다에 의해 강하게 지지된다. (문헌 [Ference et al. (2017) Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel., Eur. Heart J., 38, 2459-2472; Silverman et al., (2016) Association between lowering LDL- C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis., JAMA, 316, 1289-1297]).

[0004] ASCVD와 순환 트리글리세리드 수준 사이의 연관성은 덜 명확하지만 (문헌 [Helgadottir et al., (2016), Variants with large effects on blood lipids and the role of cholesterol and triglycerides in coronary disease., Nat. Genet., 48, 634-639; Miller et al., (2011), Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association., Circulation, 123, 2292-2333]), 트리글리세리드 대사에서의 이상은 또한 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병 및 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)을 포함한 다른 대사

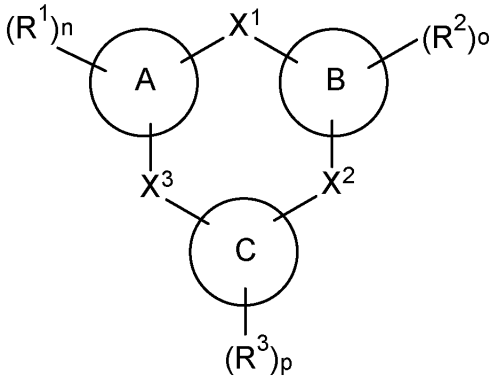
ASCVD 위험 인자로서 나타난다. (문헌 [Cohen et al., (2011), Human fatty liver disease: old questions and new insights., Science, 332, 1519-1523; Armstrong et al., (2014), Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease., Hepatology 59, 1174-1197]). 더욱이, NAFLD는 만성 간 질환 및 간세포성 암종의 가장 흔한 원인 중 하나로서 독립적인 건강 문제를 제기하며, 이는 서양에서 간-관련 이환율 및 사망률의 주요 원인이다. (문헌 [Loomba and Sanyal, (2013), The global NAFLD epidemic., Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 10, 686-690]).

[0005] ASCVD도 NAFLD도 현재 이용가능한 치료 옵션에 의해 적절하게 다루어지지 않는다. 많은 환자는 현행 표준 관리로 지질 장애에 대해 효과적으로 치료되지 않고, ASCVD는 서양에서 사망 및 장애의 주요 원인으로 남아있다. (문헌 [Mendis, (2010), The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective., Prog. Cardiovasc. Dis., 53, 10-14]). 따라서, 콜레스테롤 및 트리글리세리드 대사를 표적화하는 새로운 치료 전략이 요구된다. ATP-시트레이트 리아제 (ACLY)는 영양소 이화작용, 및 콜레스테롤 및 지방산 생합성의 교차점 (다발성 질환 상태에서 조절이상인 것으로 나타난 대사 넥서스)에 독특하게 위치하는 효소이다. 유의한 증거는 ACLY-유래 아세틸-조효소 A (CoA)가 콜레스테롤 및 지방산 생합성을 위한 탄소 전구체로서 뿐만 아니라, 영양소 이용가능성을 감지하고 대사 적응을 다중 이펙터 기능과 조화시키기 위해 다중 세포 유형에 의해 사용되는 주요 대사 체크포인트로서 작용한다는 것을 지지한다. 따라서, 대사 및/또는 심혈관 질환을 치료하기 위해 ACLY 활성을 조정 (예를 들어, 억제)하는 신규 치료제를 개발할 미충족 필요가 있다.

발명의 내용

[0006] ATP 시트레이트 리아제 (ACLY)의 조정제 (예를 들어, 억제제)로서 기능하도록 설계된 화합물이 본원에 제공된다. 이러한 화합물은 이상 대사와 연관된 병태, 질환 및 장애, 예컨대 NAFLD, 비알콜성 지방간염 (NASH), 제2형 당뇨병, 만성 신장 질환, 염증, 자가면역 및 암을 치료하기 위한 치료제로서 유용할 수 있다.

[0007] 한 측면에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.

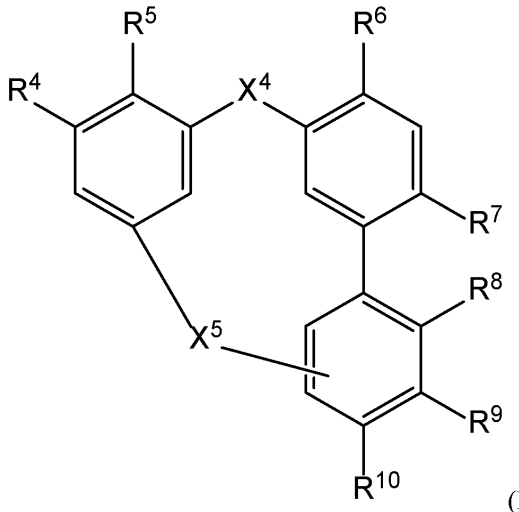


(I)

[0008]

[0009] 여기서 가변기는 본원에 정의된 바와 같다.

[0010] 또 다른 측면에서, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



(Ia)

[0011]

[0012] 여기서 가변기는 본원에 정의된 바와 같다.

[0013] 특정 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (Ia)의 화합물은 표 1의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

[0014] 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다.

[0015] 본 발명의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염; 또는 제약 조성물은 본원에 기재된 다양한 병태, 질환 및 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 치료 방법은 ACLY의 억제, 콜레스테롤 합성의 억제 및/또는 지방산 생합성의 억제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 병태, 질환 또는 장애는 간 병태, 질환 또는 장애, 예컨대 NAFLD 또는 NASH일 수 있고, 방법은 간 병태, 질환 또는 장애, 예컨대 NAFLD 또는 NASH를 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 병태, 질환 또는 장애는 제2형 당뇨병일 수 있고, 방법은 제2형 당뇨병을 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 병태, 질환 또는 장애는 염증일 수 있고, 방법은 염증을 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 병태, 질환 또는 장애는 만성 신장 질환이고, 방법은 만성 신장 질환을 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 병태, 질환 또는 장애는 자가면역이고, 방법은 자가면역을 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 병태, 질환 또는 장애는 암이고, 방법은 암을 치료하는 것을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물, 예를 들어 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염, 및 그를 함유하는 제약 조성물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 ACLY의 조정제 (예를 들어, 억제제)로서 기능한다. 본 개시내용은 또한 이상 대사와 연관된 다양한 병태, 질환 및 장애를 치료하기 위해 본원에 개시된 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 이러한 병태, 질환 및 장애는 NAFLD, NASH, 제2형 당뇨병, 만성 신장 질환, 염증, 자가면역 및 암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0017] 정의

[0018] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어 및 어구가 하기에 정의된다.

[0019] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 약어는 화학 및 생물학적 기술분야 내에서 그의 통상적인 의미를 갖는다. 본원에 제시된 화학 구조 및 화학식은 화학 분야에 공지된 화학 원자가의 표준 규칙에 따라 구성된다.

[0020] 본 명세서 전반에 걸쳐, 조성물 및 키트가 특정한 성분을 갖거나, 포함하거나 또는 그로 구성되는 것으로 기재되는 경우, 또는 공정 및 방법이 특정한 단계를 갖거나, 포함하거나 또는 그로 구성되는 것으로 기재되는 경우, 추가적으로, 언급된 성분으로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어진 본 발명의 조성물 및 키트가 존재하고, 언급된 공정 단계로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어진 본 발명에 따른 공정 및 방법이 존재하는

것으로 고려된다.

[0021] 본 출원에서, 요소 또는 성분이 언급된 요소 또는 성분의 목록에 포함되고/거나 그로부터 선택되는 것으로 언급되는 경우, 요소 또는 성분은 언급된 요소 또는 성분 중 어느 하나일 수 있거나, 또는 요소 또는 성분은 언급된 요소 또는 성분 중 둘 이상으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0022] 추가로, 본원에 기재된 조성물 또는 방법의 요소 및/또는 특색은, 본원에 명시적이든 내포적이든, 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 방식으로 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 특정한 화합물이 언급되는 경우, 문맥으로부터 달리 이해되지 않는 한, 그 화합물은 본 발명의 조성물 및/또는 본 발명의 방법의 다양한 실시양태에서 사용될 수 있다. 다시 말해서, 본 출원 내에서, 실시양태는 명확하고 간결한 적용이 기재되고 그려질 수 있는 방식으로 기재되고 도시되었지만, 실시양태는 본 발명의 교시 및 발명(들)으로부터 벗어나지 않으면서 다양하게 조합되거나 분리될 수 있는 것으로 의도되고 인지될 것이다. 예를 들어, 본원에 기재되고 도시된 모든 특색은 본원에 기재되고 도시된 본 발명(들)의 모든 측면에 적용가능할 수 있는 것으로 인지될 것이다.

[0023] 본 개시내용에서 사용되는 단수 형태 (관사 "a" 및 "an)는 문맥상 부적절하지 않는 한 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)의 관사의 문법적 대상을 지칭하는 데 사용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다. 추가의 예로서, "유사체"는 하나의 유사체 또는 하나 초과의 유사체를 의미한다.

[0024] 용어 "및/또는"은 달리 나타내지 않는 한 "및" 또는 "또는"을 의미하기 위해 본 개시내용에서 사용된다.

[0025] 표현 "중 적어도 하나"는 문맥 및 용도로부터 달리 이해되지 않는 한 표현 다음에 언급된 대상 및 언급된 대상 중 둘 이상의 다양한 조합 각각을 개별적으로 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 셋 이상의 언급된 대상과 관련하여 표현 "및/또는"은 문맥으로부터 달리 이해되지 않는 한 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다.

[0026] 용어 "포함하다", "포함한다", "포함하는", "갖다", "갖는다", "갖는", "함유하다", "함유한다" 또는 "함유하는" (그의 문법적 등가물 포함)의 사용은, 달리 구체적으로 언급되거나 문맥으로부터 이해되지 않는 한, 일반적으로 개방형 및 비제한적, 예를 들어 추가의 언급되지 않은 요소 또는 단계를 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0027] 용어 "약"이 정량적 값 앞에 사용되는 경우, 본 발명은 또한 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 특정한 정량적 값 자체를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "약"은 문맥으로부터 달리 나타내거나 추론되지 않는 한 공칭 값으로부터의 ± 10%, ± 5%, ± 3%, ± 2% 또는 ± 1% 변동을 지칭한다.

[0028] 예를 들어 중합체의 절대값이 아닌 분자량이 제공되는 경우, 달리 언급되거나 문맥으로부터 이해되지 않는 한, 분자량은 평균 분자량인 것으로 이해되어야 한다.

[0029] 단계의 순서 또는 특정한 작용을 수행하기 위한 순서는 본 발명이 작동가능하게 유지되는 한 중요하지 않은 것으로 이해되어야 한다. 더욱이, 2개 이상의 단계 또는 작용이 동시에 수행될 수 있다.

[0030] 본 명세서의 다양한 위치에서, 변수 또는 파라미터는 군으로 또는 범위로 개시된다. 구체적으로, 기재는 이러한 군 및 범위의 구성원의 각각의 및 모든 개별 하위조합을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C_{1-6}알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5} 및 C_{5-6}알킬을 포함하는 것으로 의도된다. 또 다른 예로서, 0 내지 40 범위의 정수는 구체적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 및 40을 개별적으로 개시하는 것으로 의도되고, 1 내지 20 범위의 정수는 구체적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 및 20을 개별적으로 개시하는 것으로 의도된다. 추가의 예는 어구 "1-5개의 치환기로 임의로 치환된"이 구체적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 0-5, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-5, 2-4, 2-3, 3-5, 3-4 및 4-5개의 치환기를 포함할 수 있는 화학적 기를 개별적으로 개시하는 것으로 의도된다는 것을 포함한다.

[0031] 본원에서의 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 어휘, 예를 들어 "예컨대" 또는 "포함한"의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 예시하도록 의도되고, 청구되지 않는 한 본 발명의 범주를 제한하지 않는다. 본 명세서의 어떠한 어휘도 임의의 청구되지 않은 요소를 본 발명의 실시에 필수적인 것으로 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0032] 화학적 정의

[0033] 구체적 관능기 및 화학적 용어의 정의는 하기에 보다 상세히 기재된다. 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전,

문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.] 속표지에 따라 확인되고, 구체적 관능기는 일반적으로 본원에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리, 뿐만 아니라 구체적 관능성 모이어티 및 반응성은 문헌 [Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0034] 본 개시내용의 화합물은 1개 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있고, 따라서 입체이성질체, 예컨대 기하 이성질체, 및 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "입체이성질체"는 화합물의 모든 기하 이성질체, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 이루어진다. 예를 들어, 화합물이 특정한 키랄 중심(들)을 갖는 것으로 제시된 경우, 화합물의 상기 및 다른 키랄 중심에서 이러한 키랄성 없이 도시된 화합물, 즉 3차원보다는 "편평" 또는 "직쇄" 결합을 갖는 2차원으로, 예를 들어 쐐기형 결합 또는 파선 결합으로 도시된 화합물이 본 개시내용의 범주 내에 있다.

[0035] 보다 구체적으로, 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물)은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체의 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 1종 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함한 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 단리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Carreira and Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, (Wiley-VCH: Weinheim, 2009); Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 개시내용은 추가적으로 본원에 기재된 화합물을 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별 이성질체로서 및 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서 포괄한다.

[0036] 본원에 사용된 순수한 거울상이성질체 화합물은 화합물의 다른 거울상이성질체 또는 입체이성질체를 실질적으로 함유하지 않는다 (즉, 거울상이성질체 과잉률). 다시 말해서, 화합물의 "S" 형태에는 화합물의 "R" 형태가 실질적으로 존재하지 않고, 따라서 "R" 형태의 거울상이성질체 과잉률이다. 용어 "거울상이성질체적으로 순수한" 또는 "순수한 거울상이성질체"는 화합물이 75 중량% 초과, 80 중량% 초과, 85 중량% 초과, 90 중량% 초과, 91 중량% 초과, 92 중량% 초과, 93 중량% 초과, 94 중량% 초과, 95 중량% 초과, 96 중량% 초과, 97 중량% 초과, 98 중량% 초과, 98.5 중량% 초과, 99 중량% 초과, 99.2 중량% 초과, 99.5 중량% 초과, 99.6 중량% 초과, 99.7 중량% 초과, 99.8 중량% 초과 또는 99.9 중량% 초과의 거울상이성질체를 포함하는 것을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 중량은 화합물의 모든 거울상이성질체 또는 입체이성질체의 총 중량을 기준으로 한다.

[0037] 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기의 배열 또는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 주위의 치환기의 배열로부터 생성된 기하 이성질체가 또한 본 개시내용의 화합물에 존재할 수 있다. 기호 ═══은 본원에 기재된 바와 같은 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 나타낸다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 "Z" 또는 "E" 배위인 것으로 지정되며, 여기서 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준에 따라 사용된다. 달리 명시되지 않는 한, 이중 결합을 도시하는 구조는 "E" 및 "Z"이성질체 둘 다를 포괄한다.

[0038] 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 대안적으로 "시스" 또는 "트랜스"로 지칭될 수 있으며, 여기서 "시스"는 이중 결합의 동일한 측면 상의 치환기를 나타내고, "트랜스"는 이중 결합의 반대 측면 상의 치환기를 나타낸다. 카르보시클릭 고리 주위의 치환기의 배열은 또한 "시스" 또는 "트랜스"로서 지정될 수 있다. 용어 "시스"는 고리 평면의 동일한 측면 상의 치환기를 나타내고, 용어 "트랜스"는 고리 평면의 반대 측면 상의 치환기를 나타낸다. 치환기가 고리 평면의 동일 및 반대 측면 둘 다에 배치된 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"로 지정된다.

[0039] 본원에 기재된 화합물은 또한 1개 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, H는 ^{1}H, ^{2}H (D 또는 중수소) 및 ^{3}H (T 또는 삼중수소)를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는 ^{12}C, ^{13}C, and ^{14}C를 포함한 임의

의 동위원소 형태일 수 있고; O는 ^{16}O 및 ^{18}O를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있고; F는 ^{18}F 및 ^{19}F를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있다. 본원에 기재된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 다른 예는 질소, 인 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^{15}N, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S 및 ^{36}Cl을 포함한다. 동위원소 화합물의 예로서, 본원에 기재된 화합물은 중수소로 대체된 1개 이상의 H 원자를 가질 수 있다.

[0040] 본원에 기재된 용어는 제시된 의미를 갖는 것으로 의도되며, 본 개시내용의 설명 및 의도된 범주를 이해하는 데 유용할 수 있다. 본원에 개시된 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염, 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 이러한 화합물 및 조성물의 사용 방법을 포함할 수 있는 본 개시내용을 기재하는 경우, 정의된 용어는 존재하는 경우에 달리 나타내지 않는 한 그의 부여된 의미를 갖는다.

[0041] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "치환된"은 본원에 제시된 바와 같이 정의되어야 한다. 용어 "기" 및 "라디칼"은 본원에 사용될 때 상호교환가능한 것으로 간주될 수 있는 것으로 추가로 이해되어야 한다.

[0042] 본원에 사용된 "알킬"은, 예를 들어 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 기의 라디칼 ("C_{1-20}알킬"), 예컨대 본원에서 각각 C_1-C_6알킬, C_1-C_4알킬 및 C_1-C_3알킬로 지칭되는 1-6, 1-4 또는 1-3개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지형 기를 지칭한다. 예를 들어, "C_1-C_6알킬"은 1-6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소를 지칭한다. C_1-C_6알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸 및 네오펜틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또 다른 예에서, "C_1-C_4알킬"은 1-4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소를 지칭한다. C_1-C_4알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 3-메틸-2-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 헥실을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0043] 본원에 사용된 "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리계 내에 3 내지 10개의 고리 탄소 원자 ("C_{3-10}카르보시클릴") 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자 ("C_{3-8}카르보시클릴"); 3 내지 7개의 고리 탄소 원자 ("C_{3-7}카르보시클릴"); 3 내지 6개의 고리 탄소 원자 ("C_{3-6}카르보시클릴"); 또는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자 ("C_{5-10}카르보시클릴")를 갖는다. 예시적인 C_{3-6} 카르보시클릴 기는 비제한적으로 시클로프로필 (C_3), 시클로부틸 (C_4), 시클로부테닐 (C_4), 시클로펜틸 (C_5), 시클로펜테닐 (C_5), 시클로헥실 (C_6), 시클로헥세닐 (C_6), 시클로헥사디에닐 (C_6) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-8}카르보시클릴 기는 상기 언급된 C_{3-6}카르보시클릴 기 뿐만 아니라 시클로헵틸 (C_7), 시클로헵테닐 (C_7), 시클로헵타디에닐 (C_7), 시클로헵타트리에닐 (C_7), 시클로옥틸 (C_8), 시클로옥테닐 (C_8), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C_7), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C_8) 등을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 C_{3-10}카르보시클릴 기는 상기 언급된 C_{3-8}카르보시클릴 기 뿐만 아니라 시클로노닐 (C_9), 시클로노네닐 (C_9), 시클로데실 (C_{10}), 시클로데세닐 (C_{10}), 옥타히드로-1H-인데닐 (C_9), 데카히드로나프탈레닐 (C_{10}), 스피로[4.5]데카닐 (C_{10}) 등을 비제한적으로 포함한다. 상기 예가 예시하는 바와 같이, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴")이거나, 또는 융합, 가교 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭계 ("비시클릭 카르보시클릴")를 함유하고, 포화일 수 있거나 또는 부분 불포화일 수 있다.

[0044] 본원에 사용된 "시클로알킬"은 3-12, 3-8, 3-6, 4-8 또는 4-6개의 탄소의 1가 포화 시클릭, 비시클릭 또는 가교된 시클릭 (예를 들어, 아다만틸) 탄화수소 기를 지칭하고, 본원에서 예를 들어 시클로알칸으로부터 유래된 "C_{3-6}시클로알킬"로 지칭된다. 예시적인 시클로알킬 기는 시클로헥산, 예컨대 시클로헥실 및 시클로헥세닐, 시클로펜탄, 예컨대 시클로펜틸 및 시클로펜테닐, 시클로부탄, 예컨대 시클로부틸, 및 시클로프로판, 예컨대 시클로프로필을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0045] 본원에 사용된 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 지칭하고, 예를 들어 질소 (N), 산소 (O), 규소 (Si), 황 (S), 인 (P) 및 셀레늄 (Se)을 포함한다.

[0046] 본원에 사용된 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 가지

며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택되는 것인 3- 내지 10-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다 ("3-10원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴은 5- 내지 10-원 ("5-10원 헤테로시클릴")이다. 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴") 또는 융합, 가교 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭계 ("비시클릭 헤테로시클릴")일 수 있고, 포화일 수 있거나 또는 부분 불포화일 수 있다. 헤테로시클릴 비시클릭 고리계는 1개 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 기와 융합된 고리계 (여기서 부착 지점은 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 고리 상에 있음), 또는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 고리계 (여기서 부착 지점은 헤테로시클릴 고리 상에 있음)를 포함하고, 이러한 경우에 고리원의 수는 헤테로시클릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릴 고리", "헤테로시클릭 기", "헤테로시클릭 모이어티" 및 "헤테로시클릭 라디칼"은 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0047] 본원에 사용된 "헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-14원 모노시클릭 또는 비시클릭 4n+2 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6 또는 10개의 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 ("5-10원 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다. 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 비시클릭 고리계는 1개 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴 기와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 고리원의 수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리원의 수를 지정한다. 1개의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 비시클릭 헤테로아릴 기 (예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 부착 지점은 어느 하나의 고리, 즉 헤테로원자를 보유하는 고리 (예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리 (예를 들어, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다. 헤테로아릴 기의 다른 비제한적 예는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티오페닐, 푸라닐 및 이소퀴놀리닐을 포함한다.

[0048] 본원에 사용된 "=헤테로"는 화합물 또는 기 내의 1개 이상의 탄소 원자가 헤테로원자에 의해 대체된 화합물 또는 화합물 상에 존재하는 기를 기재하는 데 사용될 수 있다. 헤테로는 상기 기재된 임의의 히드로카르빌 기, 예컨대 1 내지 5개, 특히 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 알킬, 예를 들어 헤테로알킬; 카르보시클릴, 예를 들어 헤테로시클릴; 아릴, 예를 들어 헤테로아릴 등에 적용될 수 있다.

[0049] 본원에 사용된 "카르보닐"은 라디칼 -C(O)- 또는 C=O를 지칭한다.

[0050] 본원에 사용된 "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0051] 본원에 사용된 "히드록시" 및 "히드록실"은 라디칼 -OH를 지칭한다.

[0052] 본원에 사용된 "옥소"는 라디칼 =O (이중 결합된 산소)를 지칭한다.

[0053] 본원에 사용된 "할로" 및 "할로겐"은 플루오린 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브로민 (브로모, -Br) 및 아이오딘 (아이오도, -I)으로부터 선택된 원자를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 할로 기는 플루오로 또는 클로로이다.

[0054] 본원에 사용된 "알콕시"는 산소 원자를 통해 또 다른 모이어티에 부착된 알킬 기 (-O(알킬))를 지칭한다. 알콕시 기는 1-6 또는 2-6개의 탄소 원자를 가질 수 있고, 본원에서 각각 C_1-C_6알콕시 및 C_2-C_6알콕시로 지칭된다. 예시적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 이소프로폭시 및 tert-부톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0055] 본원에 사용된 "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐 원자로 치환된 모노, 폴리 및 퍼할로알킬 기를 지칭하며, 여기서 할로겐은 독립적으로 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 할로알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C_{1-6}할로알킬").

[0056] 본원에 사용된 "할로알콕시"는 산소 원자를 통해 또 다른 모이어티에 부착된 할로알킬 기, 예컨대, 예를 들어 비제한적으로 $-OCHCF_2$ 또는 $-OCF_3$을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 할로알콕시는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖

는다 ("C_{1-6}할로알콕시").

[0057] 본원에 일반적으로 사용된 "치환된"은, 용어 "임의로"가 앞에 있든 없든, 기 (예를 들어, 탄소 또는 질소 원자) 상에 존재하는 적어도 1개의 수소가 허용되는 치환기, 예를 들어 치환 시 안정한 화합물, 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의한 것과 같은 변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 생성하는 치환기로 대체된 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는 기의 1개 이상의 치환가능한 위치에 치환기를 갖고, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과의 위치가 치환되는 경우, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다.

[0058] 질소 원자는 원자가가 허용하는 바에 따라 치환 또는 비치환될 수 있고, 1급, 2급, 3급 및 4급 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기는 수소, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10}알킬, C_{1-10}퍼할로알킬, C_{2-10}알케닐, C_{2-10}알키닐, C_{3-10}카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14}아릴 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않거나, 또는 질소 원자에 부착된 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, 여기서 R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} 및 R^{dd}는 상기 정의된 바와 같다.

[0059] 이들 및 다른 예시적인 치환기는 상세한 설명, 실시예 및 청구범위에 보다 상세하게 기재되어 있다. 본 발명은 치환기의 상기 예시적인 목록에 의해 임의의 방식으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0060] 본원에 사용된 "화합물"은, 설명의 문맥으로부터 달리 이해되거나 또는 화합물의 하나의 특정한 형태, 즉 화합물 자체, 그의 특정한 입체이성질체 및/또는 동위원소-표지된 화합물, 또는 제약상 허용되는 염, 수화물, 에스테르, 또는 N-옥시드로 명백하게 제한되지 않는 한, 화합물 자체 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 에스테르 및 N-옥시드 (그의 다양한 입체이성질체 및 그의 동위원소-표지된 형태 포함)를 지칭한다. 화합물은 화합물 및/또는 동위원소-표지된 화합물의 입체이성질체의 제약상 허용되는 염, 또는 수화물, 에스테르 또는 N-옥시드를 지칭할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0061] 추가로, 가변기가 정의에 의해 수반되지 않는 경우, 가변기는 문맥과 상이한 것으로 이해되지 않는 한 본 개시내용의 다른 곳에서 발견되는 바와 같이 정의된다. 또한, 각각의 가변기 및/또는 치환기, 예를 들어 C_1-C_6알킬, R^2, R^b, w 등이 임의의 구조 또는 화합물에서 1회 초과로 발생하는 경우, 그의 정의는 동일한 구조 또는 화합물의 다른 곳에서의 그의 정의와 독립적일 수 있다.

[0062] 본원의 화학식 및/또는 화합물에서 가변기 및/또는 치환기의 정의는 다수의 화학적 기를 포괄한다. 본 개시내용은, 예를 들어 i) 가변기 및/또는 치환기의 정의가 본원에 제시된 화학적 기로부터 선택된 단일 화학적 기이고, ii) 정의가 본원에 제시된 것으로부터 선택된 화학적 기 중 2개 이상의 집합이며, iii) 화합물이 가변기 및/또는 치환기의 조합에 의해 정의되고, 여기서 가변기 및/또는 치환기는 (i) 또는 (ii)에 의해 정의된 것인 실시양태를 포함한다.

[0063] 다른 정의

[0064] 본원에 사용된 "제약상 허용되는" 및 "약리학상 허용되는"은 동물 또는 인간에게 적절하게 투여되는 경우에 유해 반응, 알레르기 반응 또는 다른 불리한 반응을 생성하지 않는 화합물, 분자 실체, 조성물, 물질 및/또는 투여 형태를 지칭한다. 인간 투여를 위해, 제제는 FDA 사무국의 생물제제 표준에 의해 요구되는 멸균성, 발열원성, 일반적 안전성 및 순도 표준을 충족시켜야 한다.

[0065] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체" 및 "제약상 허용되는 부형제"는 제약 투여와 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 포스페이트 완충 염수 용액, 물, 에멀젼 (예를 들어, 예컨대 오일/물 또는 물/오일 에멀젼), 및 다양한 유형의 습윤제를 포함할 수 있다. 조성물은 또한 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0066] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 본 개시내용의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 임의의 염을 지칭하며, 이 염은 제약 투여와 상용성이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이, 본

개시내용의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유래될 수 있다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 버지(Berge) 등은 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19]에 제약상 허용되는 염을 상세히 기재하고 있다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 제약상 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산을 사용하여 형성되거나 또는 관련 기술분야에서 사용되는 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 사용함으로써 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유도된 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}$알킬$)_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은, 적절한 경우, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 반대이온, 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0067] 본원에 사용된 투여가 고려되는 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 유아, 소아, 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년, 중년 성인 또는 노년 성인)) 및/또는 비-인간 동물, 예를 들어 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들어, 시노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이 및/또는 개를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간 동물이다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상체"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0068] 본원에 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 대상체가 명시된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 동안 발생하는, 질환, 장애 또는 병태의 중증도를 감소시키거나, 또는 질환, 장애 또는 병태의 진행을 지연 또는 둔화시키는 활동 ("치유적 치료")을 고려하고, 또한 대상체가 명시된 질환, 장애 또는 병태를 앓기 시작하기 전에 발생하는 활동 ("예방적 치료")을 고려한다.

[0069] 본원에 사용된 화합물의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 도출하기에 충분한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료될 질환, 투여 방식, 및 대상체의 연령, 건강 및 상태와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포괄한다.

[0070] 본원에 사용되고 달리 명시되지 않는 한, 화합물 (예를 들어, 본 발명의 화합물)의 "치료 유효량"은 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료 이익을 제공하거나, 또는 질환, 장애 또는 병태와 연관된 1종 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물 (예를 들어, 본 발명의 화합물)의 치료 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 요법과 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전체 요법을 개선하거나, 질환 또는 병태의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피하거나, 또는 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0071] 본원에 사용된 "질환", "장애", "병태" 또는 "질병"은 문맥상 달리 과소평가되거나 이해되지 않는 한 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 본원에 제공된 화합물, 제약 조성물 또는 방법으로 치료될 수 있는 환자 또는 대상체의 상태 또는 건강 상태를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 방법은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염의 투여를 통한 질환, 장애 또는 병태 또는 질병의 1종 이상의 증상의 감소 또는 제거를 포함한다.

[0072] 본원에 사용된 "투여하는"은 대상체에게 경구 투여, 좌제로서의 투여, 국소 접촉, 정맥내, 비경구, 복강내, 근육내, 병변내, 척수강내, 두개내, 비강내 또는 피하 투여, 또는 서방성 장치, 예를 들어 미니-삼투 펌프의 이식을 의미한다. 투여는 비경구 및 경점막 (예를 들어, 협측, 설하, 구개, 치은, 비강, 질, 직장 또는 경피)을 비

롯한 임의의 경로에 의해 이루어진다. 비경구 투여는, 예를 들어 정맥내, 근육내, 동맥내, 피내, 피하, 복강내, 뇌실내 및 두개내를 포함한다. 다른 전달 방식은 리포솜 제제의 사용, 정맥내 주입, 경피 패치 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "공-투여하다"는 본원에 기재된 조성물이 1종 이상의 추가의 요법 (예를 들어, 항암제, 화학요법제, 또는 신경변성 질환에 대한 치료)의 투여와 동시에, 직전에, 또는 직후에 투여되는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나 또는 환자에게 공-투여될 수 있다. 공-투여는 화합물을 개별적으로 또는 조합하여 (1종 초과의 화합물 또는 작용제) 동시 또는 순차적 투여하는 것을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 제제는 또한 원하는 경우에 (예를 들어, 대사 분해를 감소시키기 위해) 다른 활성 물질과 조합할 수 있다.

[0073] 본원에 사용된 "간 장애"는 일반적으로 간에 영향을 미치는 질환, 장애 및/또는 병태를 지칭하고, 예를 들어 간 세포에서의 지방의 단순 축적 (지방증), 대수포성 지방증, 문맥주위 및 소엽성 염증 (지방간염), 간경변증, 섬유증, 간암 및 간부전을 포괄하는 광범위한 중증도를 가질 수 있다.

[0074] 본원에 사용된 "지방간 질환" ("FLD") (또한 "지방간"으로 불림)은 간 세포에서의 비정상적 지방 축적에 의해 야기되는 간 손상을 유발하는 질환을 지칭한다. FLD는 과도한 알콜 소비 및 대사 장애, 예컨대 인슐린 저항성, 비만 및 고혈압과 연관된 것들을 비롯한 다수의 원인으로부터 발생할 수 있다.

[0075] 본원에 사용된 "비-알콜성 지방간 질환" ("NAFLD")은 과도한 알콜 소비의 병력이 없는 개체에서의 간 세포에서 지방의 축적으로부터 발생하는 장애의 스펙트럼을 지칭한다. 가장 경도의 형태에서, NAFLD는 간 지방증을 지칭한다.

[0076] 본원에 사용된 "약물-유발 간 질환" 또는 "독성 간 손상"은 활성제가 간에 손상을 유발한 질환 또는 병태를 지칭한다.

[0077] 본원에 사용된 "알콜성 간 손상"으로도 불리는 "알콜성 간 질환"은 적어도 부분적으로 알콜 섭취에 의해 유발되는, 간 세포에서의 지방 축적에 의해 유발되는 질환을 지칭한다. 예는 알콜성 단순 지방간, 알콜성 지방간염 ("ASH"), 알콜성 간 섬유증, 알콜성 간경변증, 알콜성 지방간 질환 등과 같은 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 알콜성 지방간염은 알콜성 지방간염으로도 불리고, 알콜성 간 섬유증을 포함한다는 것을 주목해야 한다.

[0078] 본원에 사용된 "임신의 지방간"은 임신 동안 발생할 수 있으며 생명을 위협할 수 있는 급성 지방간 병태를 지칭한다.

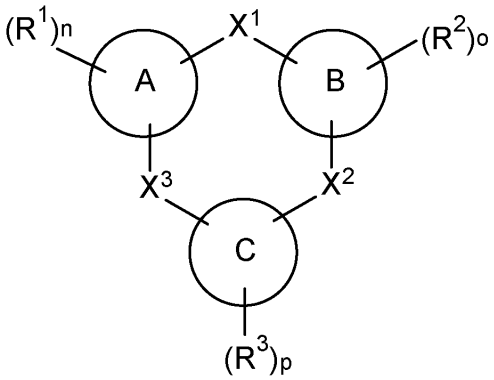
[0079] 본원에 사용된 "지질 대사의 변경"은 총 혈액 지질 함량, 혈액 HDL 콜레스테롤, 혈액 LDL 콜레스테롤, 혈액 VLDL 콜레스테롤, 혈액 트리글리세리드, 혈액 Lp(a), 혈액 apo A-I, 혈액 apo E 및 혈액 비-에스테르화 지방산을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 지질 대사의 적어도 하나의 측면에서 관찰가능한 (측정가능한) 변화를 지칭한다.

[0080] 본원에 사용된 "글루코스 대사를 변경시키는 것"은 총 혈액 글루코스 함량, 혈액 인슐린, 혈액 인슐린 대 혈액 글루코스 비, 인슐린 감수성, 및 산소 소비를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 글루코스 대사의 적어도 하나의 측면에서의 관찰가능한 (측정가능한) 변화를 지칭한다.

[0081] 본 개시내용의 다양한 측면은 명확성을 위해 표제 하에 및/또는 섹션으로 본원에 제시되지만; 하나의 특정한 섹션에 기재된 본 개시내용의 모든 측면, 실시양태, 또는 특색은 그 특정한 섹션으로 제한되는 것이 아니라, 오히려 본 개시내용의 임의의 측면, 실시양태, 또는 특색에 적용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0082] 화합물

[0083] 한 측면에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다:



(I)

[0084]

[0085] 여기서:

[0086] 고리 A는 페닐 또는 피리도닐이고, 여기서 피리도닐의 질소 원자는 C_{1-6}알킬에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0087] 고리 B는 페닐 또는 5-10원 헤테로시클릴이고;

[0088] 고리 C는 페닐, 5-10원 헤테로시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는

[0089] 고리 C는 부재하고;

[0090] R^1은 각 경우에 독립적으로 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, -O-C(O)C_{1-6}알킬 및 -O-C(O)C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0091] R^2는 각 경우에 독립적으로 할로겐, 히드록실, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시 및 COOH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0092] R^3은 시아노, 할로겐 또는 C_{3-6}시클로알킬이고;

[0093] X^1은 *-$S(O)_2N(R^A)$-**, -C(O)-, *-C(O)$N(R^A)$-**, *-$CH_2N(R^A)$-** 및 *-$S(O)_2CH_2$-**로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는 고리 A에 대한 부착 지점을 나타내고, **는 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0094] X^2는 결합 또는 -O-이고;

[0095] X^3은 #-L^1-L^2-L^3-##이고, 여기서 #은 고리 A에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은 고리 C, 또는 고리 C가 부재하는 경우에 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0096] L^1은 -CH_2-, -O-, -C(O)-, -C(O)$N(R^B)$-, -C(O)O-, C_{1-6}알킬-O- 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0097] L^2는 C_{1-6}알킬 또는 4-6원 헤테로시클릴이고, 여기서 4-6원 헤테로시클릴은 옥소로 임의로 치환될 수 있고;

[0098] L^3은 결합, -O-, -O-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬-O- 및 4-6원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0099] R^A는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

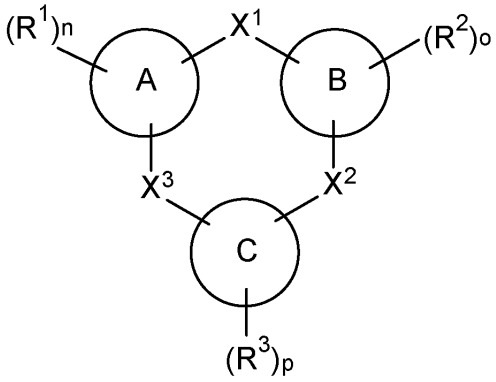
[0100] R^B는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0101] n은 0, 1 또는 2이고;

[0102] o는 1 또는 2이고;

[0103] p는 0 또는 1이다.

[0104] 또 다른 측면에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(I)

[0105]

[0106] 여기서:

[0107] 고리 A는 페닐, 피리디닐 또는 피리도닐이고, 여기서 피리도닐의 질소 원자는 C_{1-6}알킬에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0108] 고리 B는 페닐 또는 5-10원 헤테로시클릴이고;

[0109] 고리 C는 페닐, 5-10원 헤테로시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는

[0110] 고리 C는 부재하고;

[0111] R^1은 각 경우에 독립적으로 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, -O-C(O)C_{1-6}알킬, -O-C(O)C_{3-6}시클로알킬 및 $N(R^E)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0112] R^2는 각 경우에 독립적으로 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{3-6}시클로알킬 및 COOH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0113] R^3은 시아노, 할로겐, C_{1-6}알킬 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0114] X^1은 *-$S(O)_2N(R^A)$-**, -C(O)-, *-C(O)$N(R^A)$-**, *-$CH_2N(R^A)$-** 및 *-$S(O)_2CH_2$-**로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는 고리 A에 대한 부착 지점을 나타내고, **는 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0115] X^2는 결합 또는 -O-이고;

[0116] X^3은 #-L^1-L^2-L^3-##이고, 여기서 #은 고리 A에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은 고리 C, 또는 고리 C가 부재하는 경우에 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0117] L^1은 -CH_2-, -O-, -C(O)-, -C(O)$N(R^B)$-, -C(O)O-, -CH_2-C(O)O-, -CH_2-$N(R^B)$C(O)-, C_{1-6}알킬-O- 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0118] L^2는 C_{1-6}알킬 또는 4-6원 헤테로시클릴이고, 여기서 4-6원 헤테로시클릴은 옥소로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

[0119] L^2는 부재하고;

[0120] L^3은 결합, -O-, -O-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬-O- 및 4-6원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0121] R^A는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0122] R^B는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

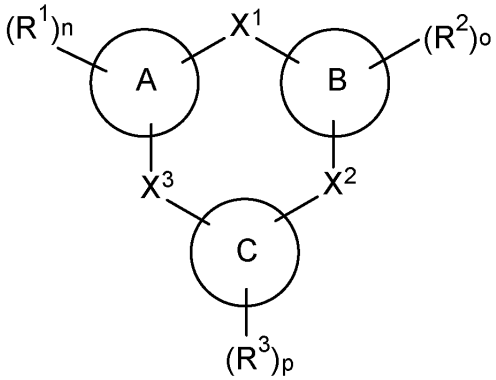
[0123] R^E는 각 경우에 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0124] n은 0, 1 또는 2이고;

[0125] o는 1 또는 2이고;

[0126] p는 0 또는 1이다.

[0127] 또 다른 측면에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(I)

[0128]

[0129] 여기서:

[0130] 고리 A는 페닐, 피리디닐 또는 피리도닐이고, 여기서 피리도닐의 질소 원자는 C_{1-6}알킬에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0131] 고리 B는 페닐 또는 5-10원 헤테로시클릴이고;

[0132] 고리 C는 페닐, 5-10원 헤테로시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는

[0133] 고리 C는 부재하고;

[0134] R^1은 각 경우에 독립적으로 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, -O-C(O)C_{1-6}알킬, -O-C(O)C_{3-6}시클로알킬 및 $N(R^E)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0135] R^2는 각 경우에 독립적으로 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{3-6}시클로알킬 및 COOH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0136] R^3은 시아노, 할로겐, C_{1-6}알킬 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0137] X^1은 *-$S(O)_2N(R^A)$-**, -C(O)-, *-C(O)$N(R^A)$-**, *-$CH_2N(R^A)$-** 및 *-$S(O)_2CH_2$-**로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는 고리 A에 대한 부착 지점을 나타내고, **는 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0138] X^2는 결합 또는 -O-이고;

[0139] X^3은 #-L^1-L^2-L^3-##이고, 여기서 #은 고리 A에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은 고리 C, 또는 고리 C가 부재하는 경우에 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0140] L^1은 -CH_2-, -C(O)-, -C(O)O-, -CH_2-C(O)O-, -CH_2-$N(R^B)$C(O)-, C_{1-6}알킬-O- 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0141] L^2는 C_{1-6}알킬 또는 4-6원 헤테로시클릴이고, 여기서 4-6원 헤테로시클릴은 옥소로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

[0142] L^2는 부재하고;

[0143] L^3은 결합, -O-, -O-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬-O- 및 4-6원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0144] R^A는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0145] R^B는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0146] R^E는 각 경우에 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

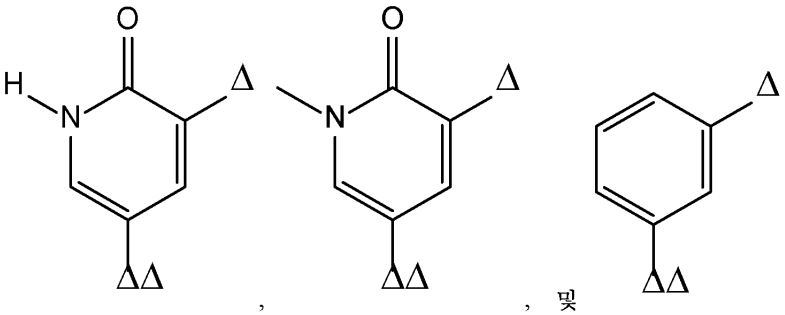
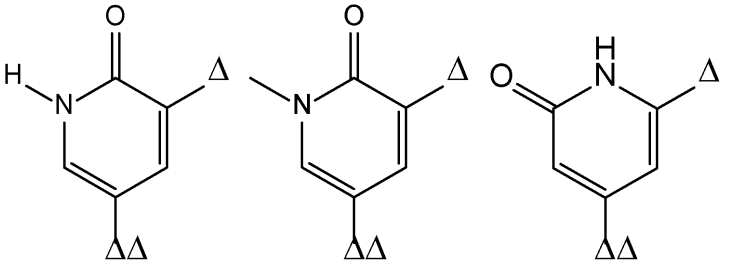
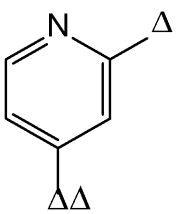
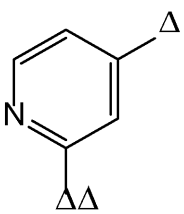
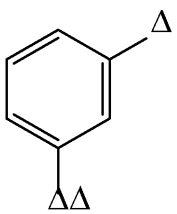
[0147] n은 0, 1 또는 2이고;

[0148] o는 1 또는 2이고;

[0149] p는 0 또는 1이다.

[0150] 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐 또는 2-피리도닐이고, 여기서 2-피리도닐의 질소 원자는 C_{1-6}알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐, 피리디닐 또는 2-피리도닐이고, 여기서 2-피리도닐의 질소 원자는 C_{1-6}알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0151] 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐 또는 2-피리도닐이고, 여기서 2-피리도닐의 질소 원자는 CH_3에 의해 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐, 피리디닐 또는 2-피리도닐이고, 여기서 2-피리도닐의 질소 원자는 CH_3에 의해 임의로 치환될 수 있다.

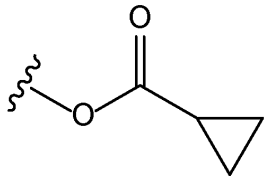
[0152] 일부 실시양태에서, 고리 A는 , , 및 이고, 여기서 Δ는 X^1에 대한 부착 지점을 나타내고 ΔΔ는 X^3에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 , , , , , 및 으로 이루어진 군으로부터

선택되고, 여기서 Δ는 X^1에 대한 부착 지점을 나타내고, ΔΔ는 X^3에 대한 부착 지점을 나타낸다.

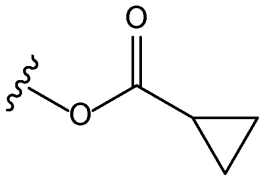
[0153] 일부 실시양태에서, n은 0이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다.

[0154] 일부 실시양태에서, R^1은 클로로 또는 히드록실이다. 일부 실시양태에서, R^1은 클로로, 히드록실, CH_3, CHF_2 및 NH_2로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0155] 일부 실시양태에서, R^1은 각 경우에 독립적으로 클로로, 히드록실, CH_3, -O-CH_3, -O-CHF_2, -O-C(O)CH_3 및

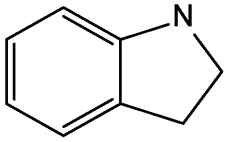


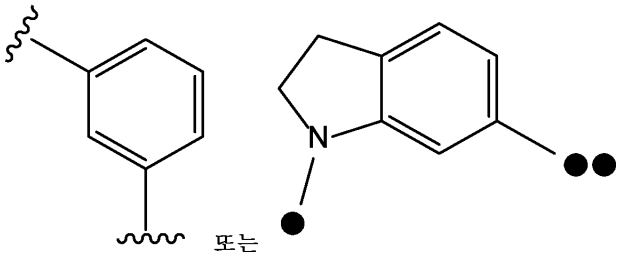
으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1은 각 경우에 독립적으로



클로로, 플루오로, 히드록실, CH_3, CHF_2, -O-CH_3, -O-CHF_2, -O-C(O)CH_3 및 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0156] 일부 실시양태에서, 고리 B는 페닐 또는 9-원 헤테로시클릴이다.

[0157] 일부 실시양태에서, 고리 B는 페닐 또는  이다.

[0158] 일부 실시양태에서, 고리 B는  또는 이고, 여기서 ●은 X^1에 대한 부착 지점을 나타내고, ●●은 X^2에 대한 부착 지점을 나타낸다.

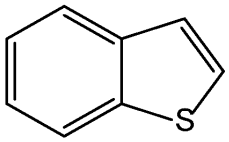
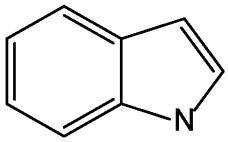
[0159] 일부 실시양태에서, o는 1이다. 일부 실시양태에서, o는 2이다.

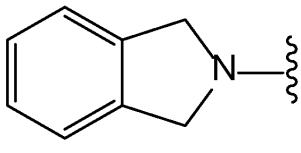
[0160] 일부 실시양태에서, R^2는 플루오로, 히드록실, -O-CH_3 및 C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2는 플루오로, 히드록실, 시클로프로필, CF_3, -O-CH_3, -O-CHF_2, -O-CF_3 및 C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택된다.

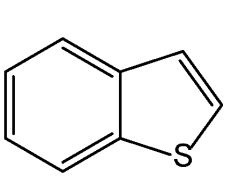
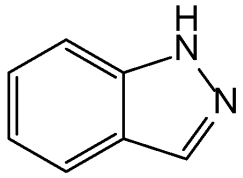
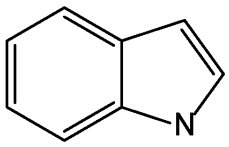
[0161] 일부 실시양태에서, R^2는 각 경우에 독립적으로 클로로, 플루오로, CF_3 및 -O-CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2는 각 경우에 독립적으로 클로로, 플루오로, CH_3, CF_3 및 -O-CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

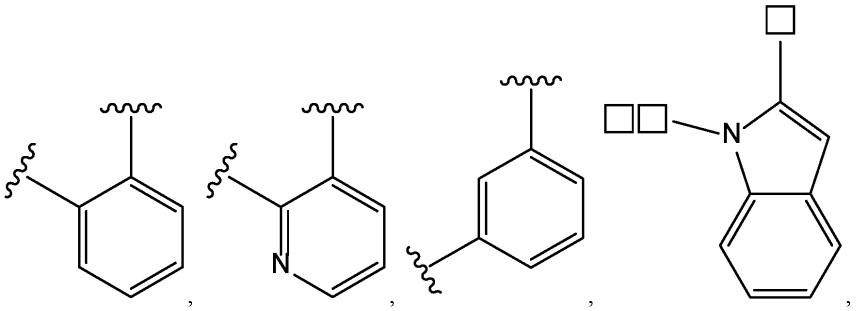
[0162] 일부 실시양태에서, 고리 C는 부재한다.

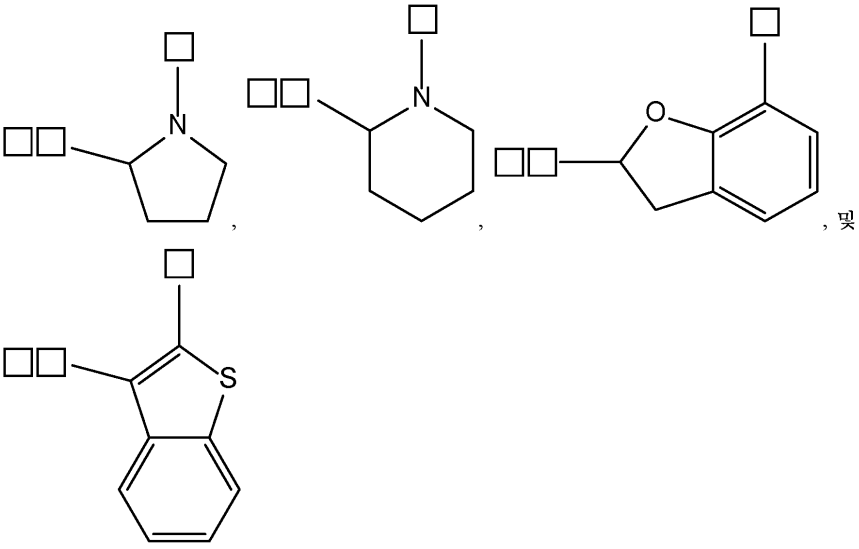
[0163] 일부 실시양태에서, 고리 C는 페닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피리디닐,


, 및 
으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 C는 페닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피리디닐,

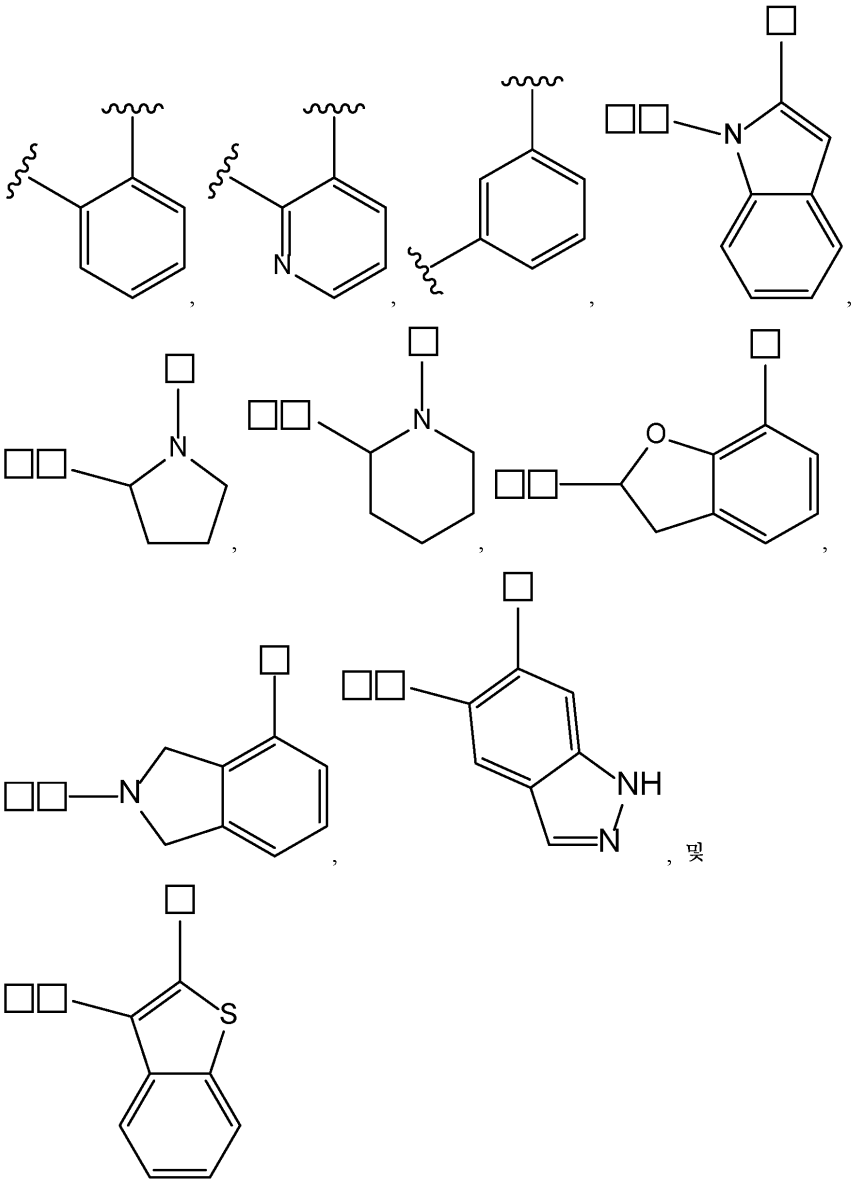

,


, 
, 및 
으로 이루어진 군으로부터 선택된다.


,


, 및

[0164] 일부 실시양태에서, 고리 C는 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 □은 X^2에 대한 부착 지점을 나타내고, □□은 X^3에 대한 부착 지점을 나타낸다.



[0165] 일부 실시양태에서, 고리 C는 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 □은 X^2에 대한 부착 지점을 나타내고, □□은 X^3에 대한 부착 지점을 나타낸다.

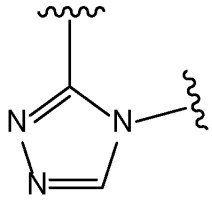
[0166] 일부 실시양태에서, p는 1이다. 일부 실시양태에서, p는 0이다.

[0167] 일부 실시양태에서, R^3은 브로모, 클로로, 플루오로, 시아노 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3은 브로모, 클로로, 플루오로, 시아노, CH_3 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다.

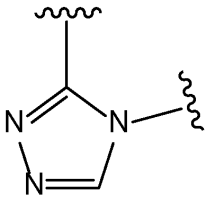
[0168] 일부 실시양태에서, X^1은 *-$S(O)_2N(H)$-**, *-$S(O)_2N(CH_3)$-**, -C(O)-, *-C(O)N(H)-**, *-$CH_2N(H)$-** 및 *-$S(O)_2CH_2$-**로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는 고리 A에 대한 부착 지점을 나타내고, **는 고리 B에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0169] 일부 실시양태에서, X^2는 결합이다. 일부 실시양태에서, X^2는 -O-이다.

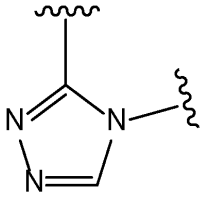
[0170] 일부 실시양태에서, L^1은 -C(O)N(H)-, -C(O)N(CH_3)-, -C(O)O-, -CH_2-, -CH_2-O-, -C(O)-, -O- 및



으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^1은 -C(O)N(H)-, -C(O)N(CH_3)-

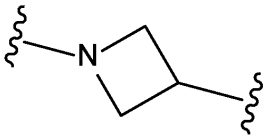


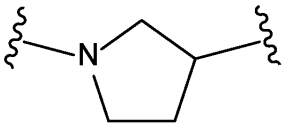
, -C(O)O-, -CH_2-, -CH_2-O-, -C(O)-, -CH_2-C(O)O-, -CH_2-N(CH_3)C(O)-, -O- 및 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^1은 -C(O)O-, -CH_2-, -CH_2-O-, -C(O)-, -CH_2-C(O)O-, -CH_2-

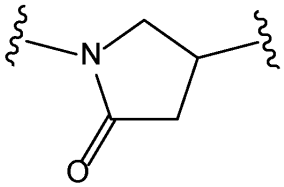


N(CH_3)C(O)- 및 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

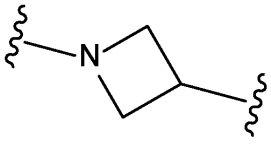
[0171] 일부 실시양태에서, L^2는 -CH_2CH_2-, -(CH_2)$_3$-, -CH_2-, -(CH_2)$_4$-, -CH(CH_3)CH_2-,

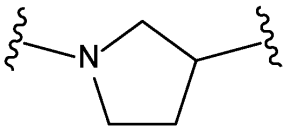


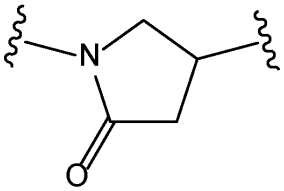




, , 및 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^2는 -CH_2CH_2-, -(CH_2)$_3$-, -CH_2-, -(CH_2)$_4$-, -CH(CH_3)CH_2-, -CH_2CH_2C(H)(CH_3)-,





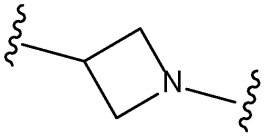


, , 및 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

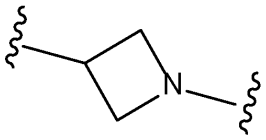
[0172] 일부 실시양태에서, L^2는 부재한다.

[0173] 일부 실시양태에서, L^3은 결합이다.

[0174] 일부 실시양태에서, L^3은 -O- 또는

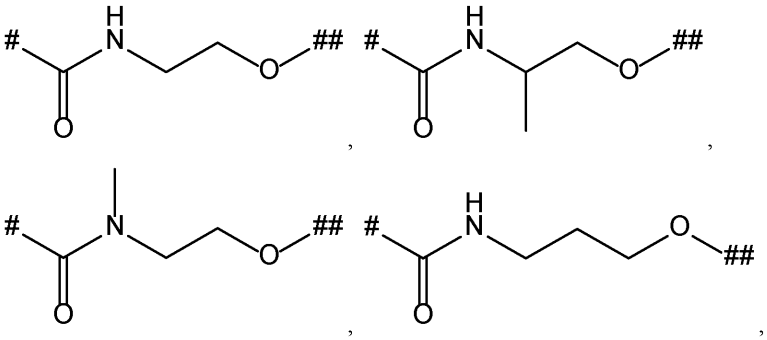


이다. 일부 실시양태에서, L^3은 -O-, -CH_2-O- 또는

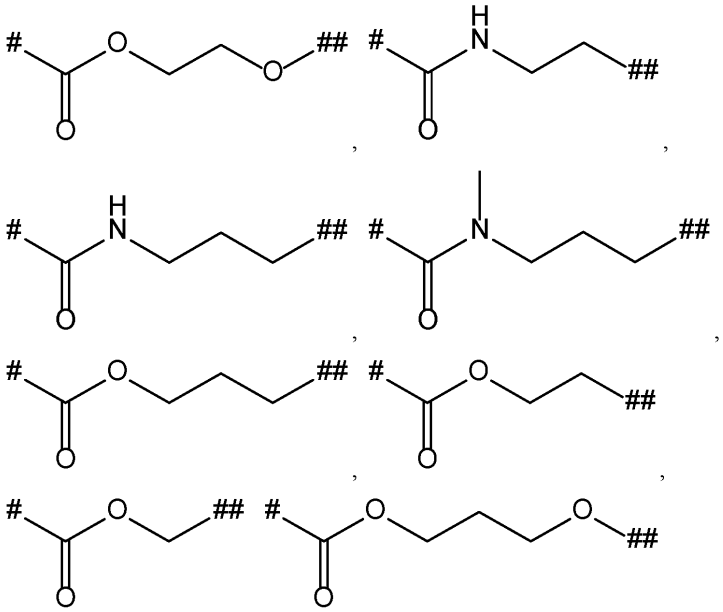


이다.

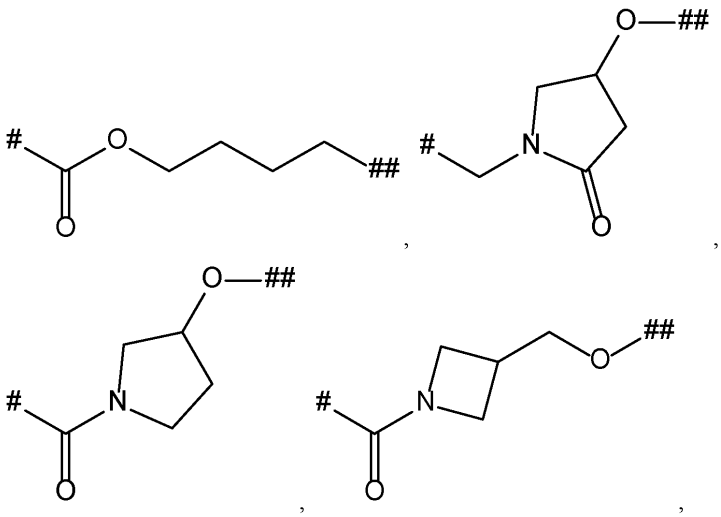
[0175] 일부 실시양태에서, X^3은

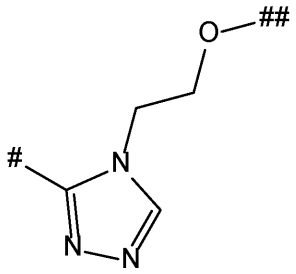
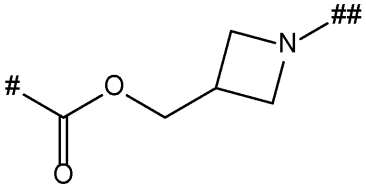
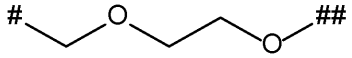
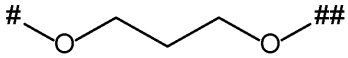


[0176]

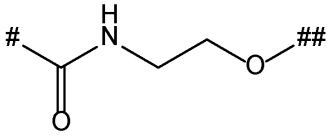
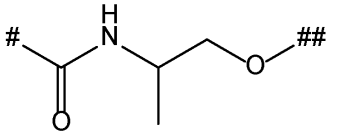
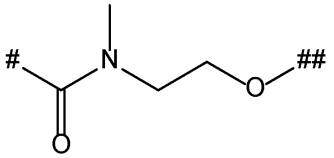
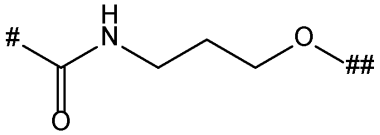
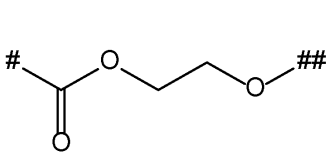
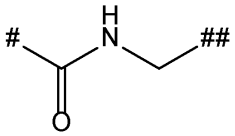
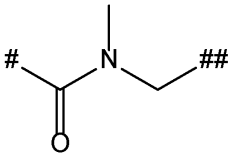
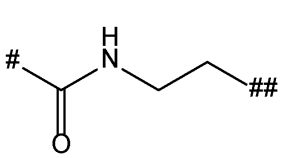
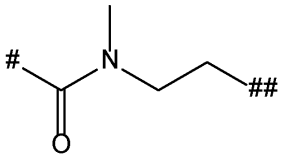
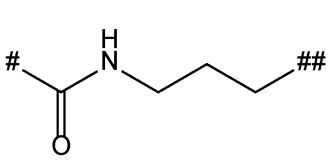
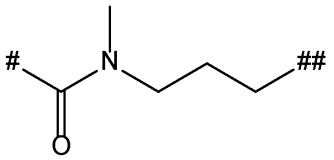


[0177]

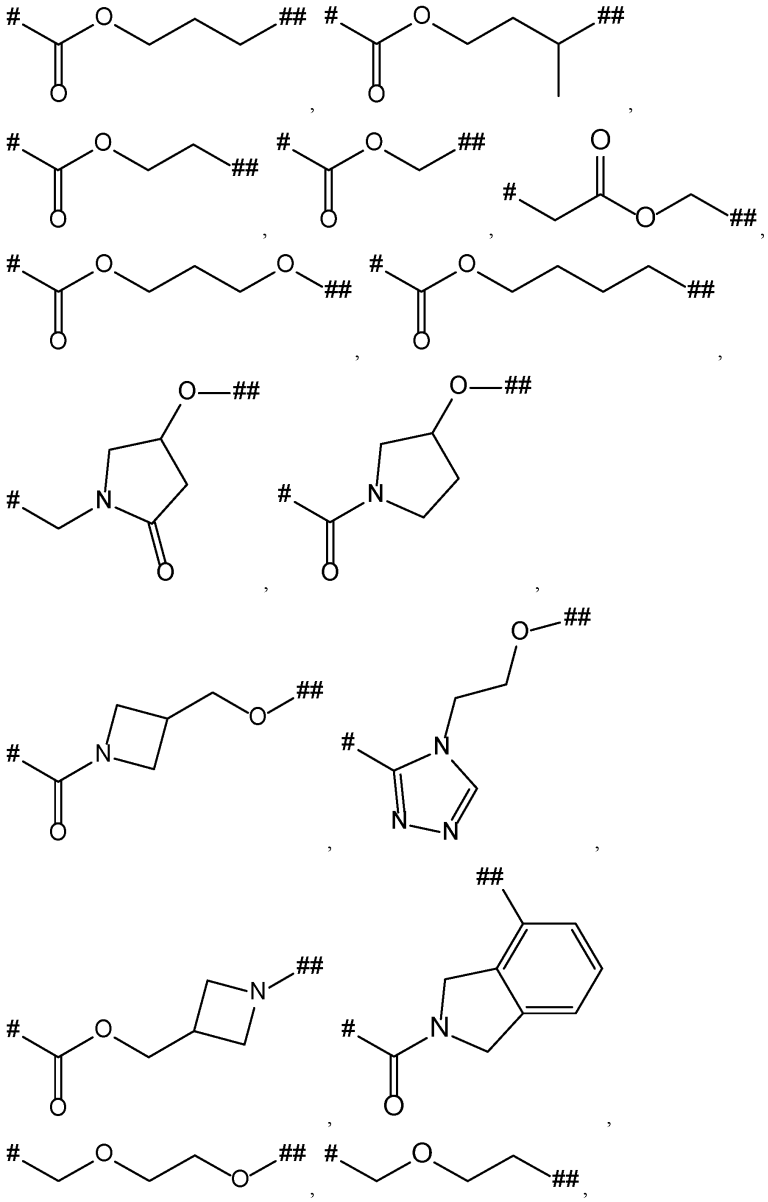


[0178] , , , 및  으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 #은 고리 A에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은 고리 C에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0179] 일부 실시양태에서, X^3은

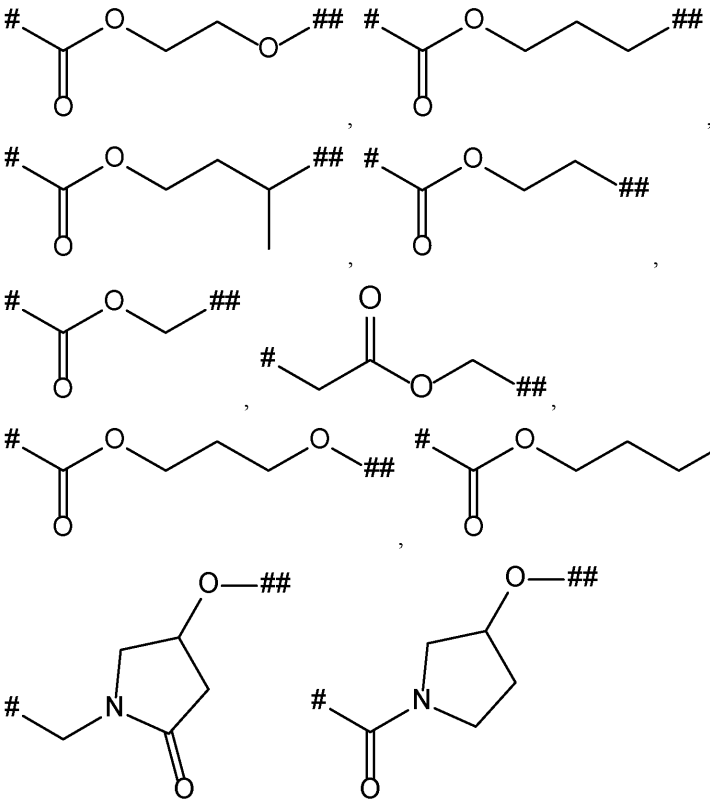
, ,
, ,
, , ,
, ,
, ,

[0180]

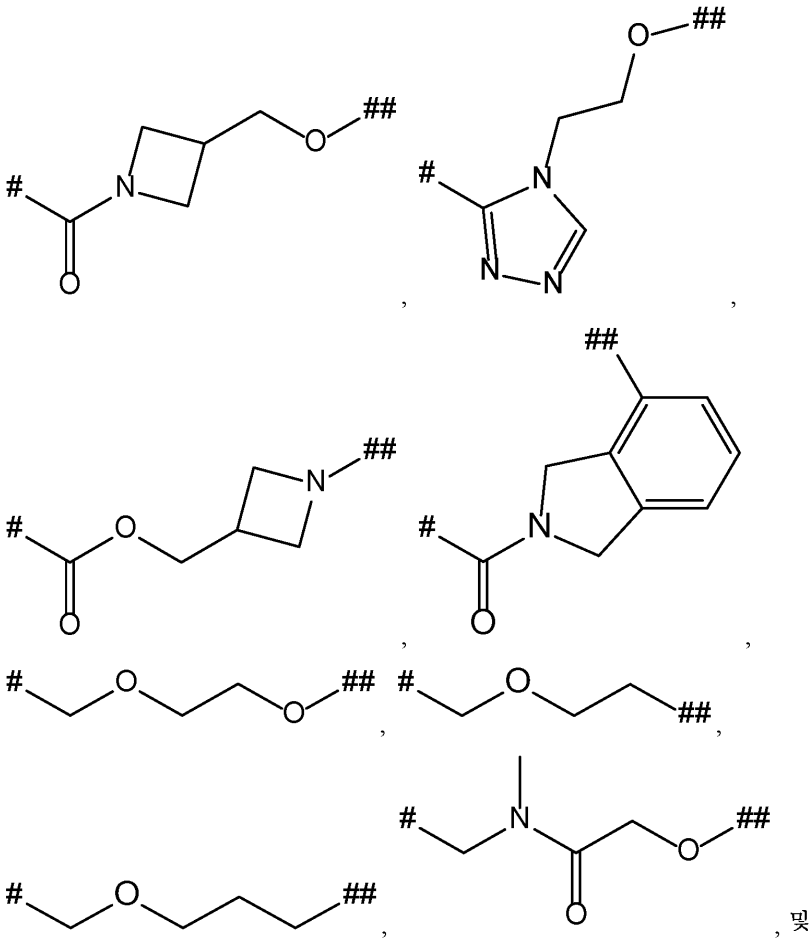
[0181] 

[0182] 으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 #은 고리 A에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은 고리 C에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0183] 일부 실시양태에서, X^3은



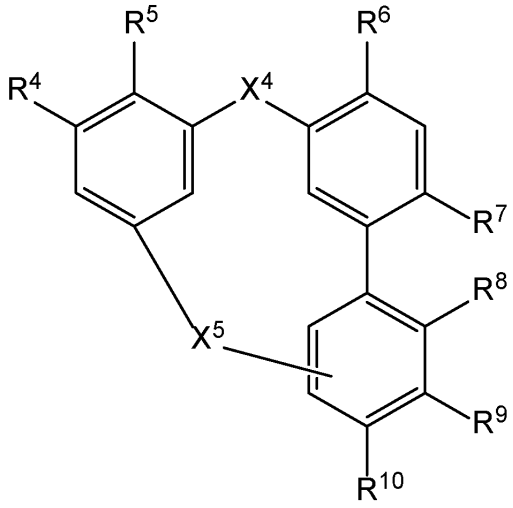
[0184]



[0185] 으로 이루어진 군으로부터

선택되며, 여기서 #은 고리 A에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은 고리 C에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0186] 또한, 다양한 실시양태에서, 하기 화학식 (Ia)의 화합물이 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다:



(Ia)

[0187]

[0188] 여기서:

[0189] R^4는 수소, 할로겐 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0190] R^5는 수소, 히드록시, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-C(O)OC_{1-6}$알킬 및 $-C(O)OC_{1-6}$시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

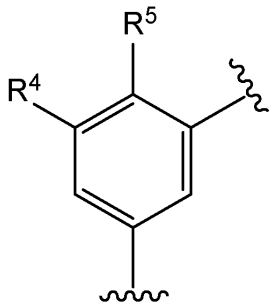
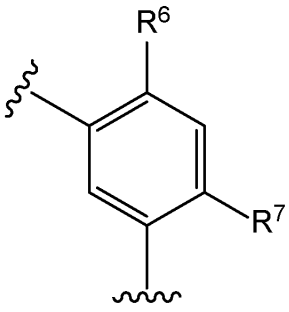
[0191] R^6은 수소, 할로겐, 히드록시, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}알킬 및 C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

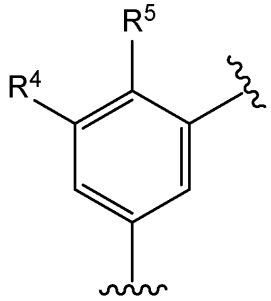
[0192] R^7은 수소, 할로겐, C_{1-6}할로알킬 및 C_{1-6}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0193] R^8은 수소 또는 할로겐이고;

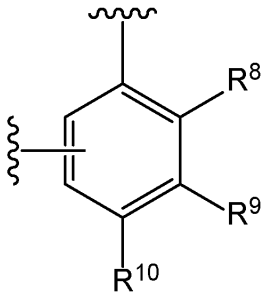
[0194] R^9는 수소, 시아노, 할로겐 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0195] R^{10}은 수소 또는 할로겐이고;

[0196] X^4는 $*-S(O)_2N(R^C)-**$, $*-C(O)N(R^C)-**$, $*-CH_2N(R^C)-**$ 및 $*-S(O)_2CH_2-**$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는  에 대한 부착 지점을 나타내고, **는  에 대한 부착 지점을 나타내고;



[0197] X^5는 #-L^4-L^5-L^6-##이고, 여기서 #은 에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은



에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0198] L^4는 CH_2, C_{1-6}알킬-O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^D)-, -C(O)O- 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

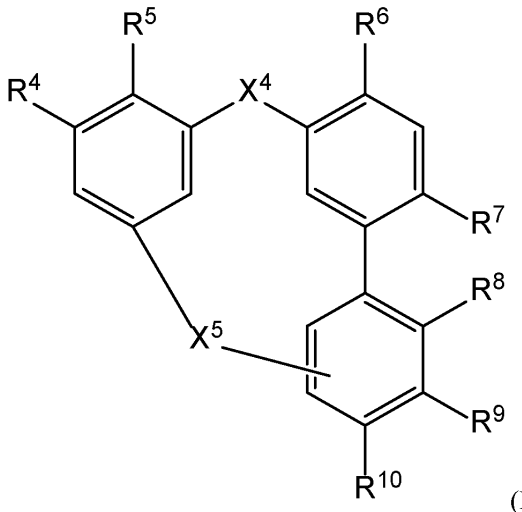
[0199] L^5는 4-6원 헤테로시클릴이고, 여기서 4-6원 헤테로시클릴은 옥소로 임의로 치환될 수 있고;

[0200] L^6은 결합, -O-, C_{1-6}알킬-O- 및 4-6원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0201] R^C는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0202] R^D는 수소 또는 C_{1-6}알킬이다.

[0203] 다양한 실시양태에서, 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(Ia)

[0204]

[0205] 여기서:

[0206] R^4는 수소, 히드록실, 할로겐 및 C_{1-6}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0207] R^5는 수소, 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}할로알콕시, $-C(O)OC_{1-6}$알킬 및 $-C(O)OC_{1-6}$시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

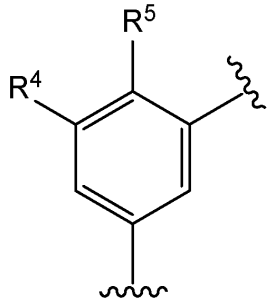
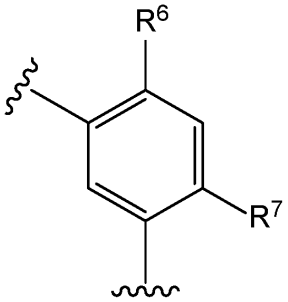
[0208] R^6은 수소, 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-6}시클로알킬 및 C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

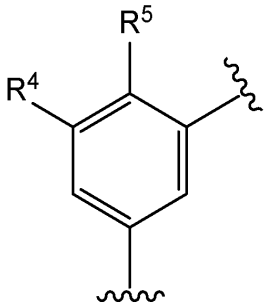
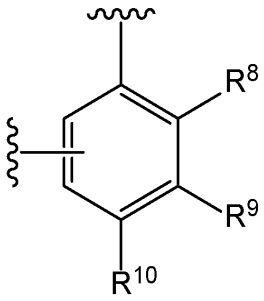
[0209] R^7은 수소, 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬 및 C_{1-6}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0210] R^8은 수소, 할로겐 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0211] R^9는 수소, 시아노, 할로겐 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0212] R^{10}은 수소, 시아노 또는 할로겐이고;

[0213] X^4는 $*-S(O)_2N(R^C)-**$, $*-C(O)N(R^C)-**$, $*-CH_2N(R^C)-**$ 및 $*-S(O)_2CH_2-**$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는  에 대한 부착 지점을 나타내고, **는  에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0214] X^5는 $\#-L^4-L^5-L^6-\#\#$이고, 여기서 #은  에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은  에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0215] L^4는 CH_2, C_{1-6}알킬-O-, -O-, -C(O)-, $-C(O)N(R^D)-$, -C(O)O-, $-CH_2-C(O)O-$, $-CH_2-N(R^D)C(O)-$ 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

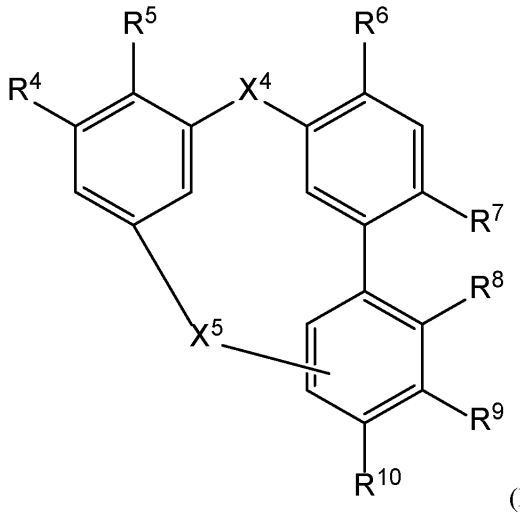
[0216] L^5는 C_{1-6}알콕시 또는 4-6원 헤테로시클릴이고, 여기서 4-6원 헤테로시클릴은 옥소로 임의로 치환될 수 있고;

[0217] L^6은 결합, -O-, C_{1-6}알킬-O- 및 4-6원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0218] R^C는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0219] R^D는 수소 또는 C_{1-6}알킬이다.

[0220] 다양한 실시양태에서, 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(Ia)

[0221]

[0222] 여기서:

[0223] R^4는 수소, 히드록실, 할로겐 및 C_{1-6}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0224] R^5는 수소, 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알킬 및 C_{1-6}할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

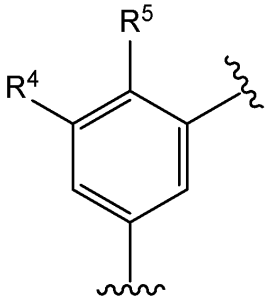
[0225] R^6은 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}할로알킬 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

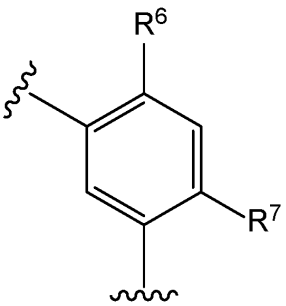
[0226] R^7은 수소, 할로겐, C_{1-6}알킬 및 C_{1-6}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0227] R^8은 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0228] R^9는 수소, 시아노, 할로겐 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

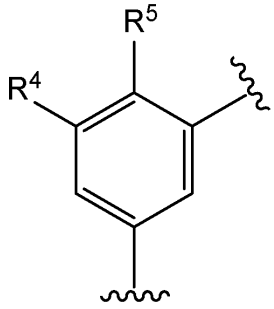
[0229] R^{10}은 수소, 시아노 또는 할로겐이고;

[0230] X^4는 *-$S(O)_2N(R^C)$-**, *-$C(O)N(R^C)$-**, *-$CH_2N(R^C)$-** 및 *-$S(O)_2CH_2$-**로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는 

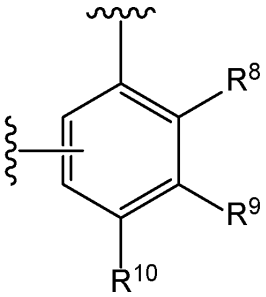
에 대한 부착 지점을 나타내고, **는 

에 대한

부착 지점을 나타내고;



[0231] X^5는 #-L^4-L^5-L^6-##이고, 여기서 #은 에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은



에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0232] L^4는 C_{1-6}알킬-O-, -C(O)-, -C(O)N(R^D)-, -C(O)O-, -CH_2-C(O)O-, -CH_2-N(R^D)C(O)- 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

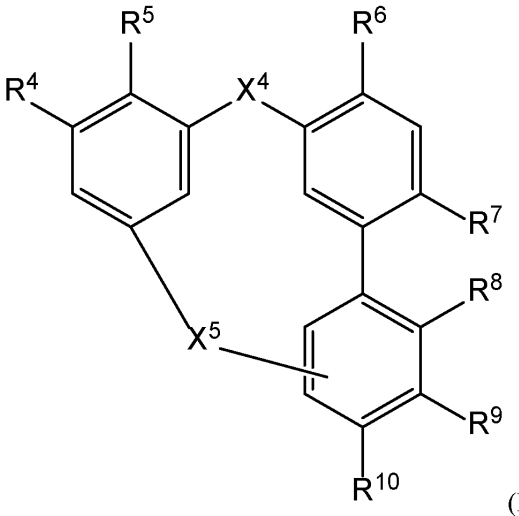
[0233] L^5는 C1-6알콕시 또는 4-6원 헤테로시클릴이고;

[0234] L^6은 결합, -O-, C_{1-6}알킬-O- 및 4-6원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0235] R^C는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0236] R^D는 수소 또는 C_{1-6}알킬이다.

[0237] 다양한 실시양태에서, 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(Ia)

[0238]

[0239] 여기서:

[0240] R^4는 수소, 히드록실, 할로겐 및 C_{1-6}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0241] R^5는 수소, 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알킬 및 C_{1-6}할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

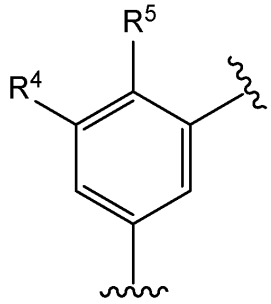
[0242] R^6은 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}할로알킬 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

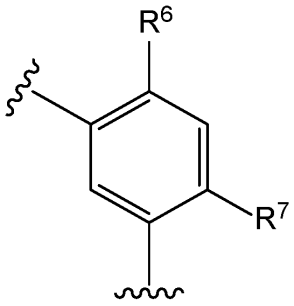
[0243] R^7은 수소, 할로겐, C_{1-6}알킬 및 C_{1-6}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0244] R^8은 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

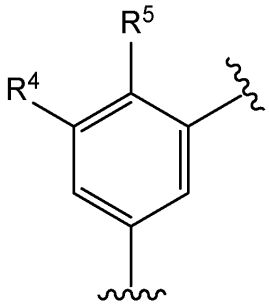
[0245] R^9는 수소, 시아노, 할로겐 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

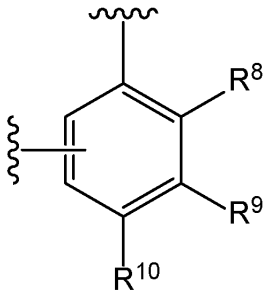
[0246] R^{10}은 수소, 시아노 또는 할로겐이고;

[0247] X^4는 *-$S(O)_2N(R^C)$-**, *-$C(O)N(R^C)$-**, *-$CH_2N(R^C)$-** 및 *-$S(O)_2CH_2$-**로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는 

에 대한 부착 지점을 나타내고, **는 

에 대한 부착 지점을 나타내고;



[0248] X^5는 #-L^4-L^5-L^6-##이고, 여기서 #은 에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은 

에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0249] L^4는 C_{1-6}알킬-O-, -C(O)-, -C(O)O-, $-CH_2$-C(O)O-, $-CH_2$-$N(R^D)$C(O)- 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

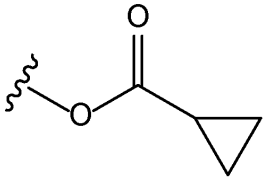
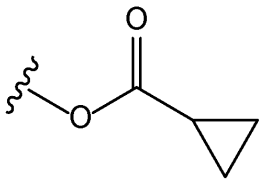
[0250] L^5는 C1-6알콕시 또는 4-6원 헤테로시클릴이고;

[0251] L^6은 결합, -O-, C_{1-6}알킬-O- 및 4-6원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0252] R^C는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0253] R^D는 수소 또는 C_{1-6}알킬이다.

[0254] 일부 실시양태에서, R^4는 수소, 클로로 또는 CH_3이다. 특정 실시양태에서, R^4는 수소, 히드록실, 클로로 또는 CH_3이다.

[0255] 일부 실시양태에서, R^5는 수소, 히드록실, -O-CH_3, -O-CHF_2, -O-C(O)CH_3 및  으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^5는 수소, 플루오로, 히드록실, CHF_2, -O-CH_3, -O-CHF_2, -O-C(O)CH_3 및  으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^5는 수소, 플루오로, 히드록실, CHF_2, -O-CH_3 및 -O-CHF_2로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0256] 일부 실시양태에서, R^6은 수소, 히드록실, 플루오로, 클로로, -O-CH_3 및 C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^6은 수소, 히드록실, 플루오로, 클로로, 시클로프로필, CF_3, -O-CH_3, -O-CHF_2, -O-CF_3 및 C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^6은 히드록실, 플루오로, 시클로프로필, CF_3, -O-CH_3, -O-CHF_2 및 -O-CF_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

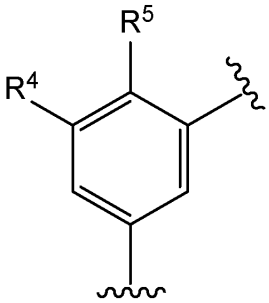
[0257] 일부 실시양태에서, R^7은 수소, 클로로, 플루오로, -O-CH_3 및 CF_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^7은 수소, 플루오로, -O-CH_3 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0258] 일부 실시양태에서, R^8은 수소 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^8은 수소, CH_3 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^8은 수소 또는 CH_3이다.

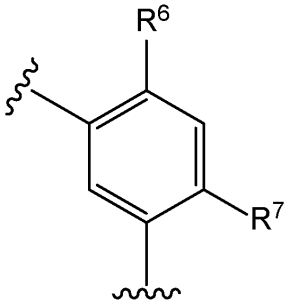
[0259] 일부 실시양태에서, R^9는 수소, 시아노, 클로로, 브로모, 플루오로 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^9는 수소, 시아노, 클로로, 브로모, 플루오로 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0260] 일부 실시양태에서, R^{10}은 수소, 클로로 또는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^{10}은 수소, 시아노, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0261] 일부 실시양태에서, X^4는 *-$S(O)_2N(H)$-**, *-$S(O)_2N(CH_3)$-**, *-C(O)N(H)-**, *-$CH_2N(H)$-** 및 *-$S(O)_2CH_2$-**로

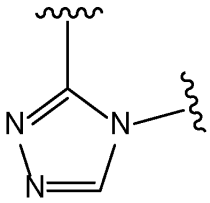


이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 *는 에 대한 부착 지점을 나타내고, **는

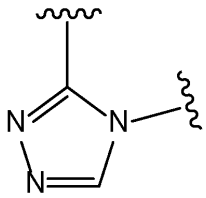


에 대한 부착 지점을 나타낸다.

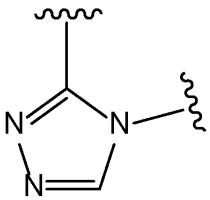
[0262] 일부 실시양태에서, L^4는 $-CH_2-$, -O-, -C(O)-, -C(O)N(H)-, $-C(O)N(CH_3)-$, -C(O)O-, $-CH_2-O-$ 및



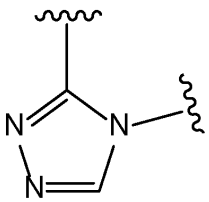
으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^4는 $-CH_2-$, -O-, -C(O)-, -C(O)N(H)-, $-C(O)N(CH_3)-$, -C(O)O-, $-CH_2-C(O)O-$, $-CH_2-N(CH_3)C(O)-$, $-CH_2-O-$ 및



으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^4는 -C(O)-, -C(O)N(H)-, $-C(O)N(CH_3)-$, -C(O)O-, $-CH_2-C(O)O-$, $-CH_2-N(CH_3)C(O)-$, $-CH_2-O-$ 및

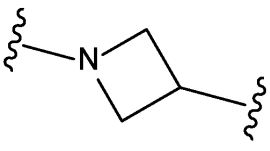
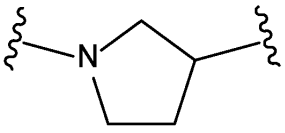
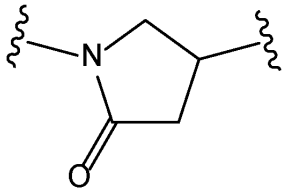


으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^4는 $-CH_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-CH_2-C(O)O-$, $-CH_2-N(CH_3)C(O)-$, $-CH_2-O-$ 및

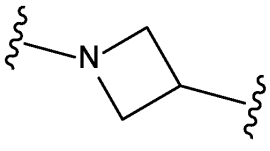
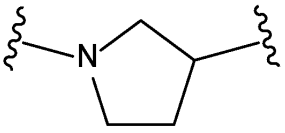
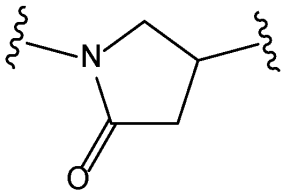


으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

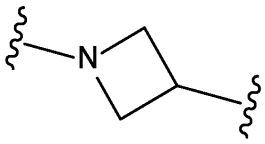
[0263] 일부 실시양태에서, L^5는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-(CH_2)_4-$,

으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^5는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(H)(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2C(H)(CH_3)-$, $-(CH_2)_4-$,

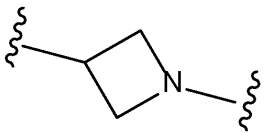




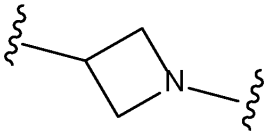
으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^5는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(H)(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2C(H)(CH_3)-$ 및



으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

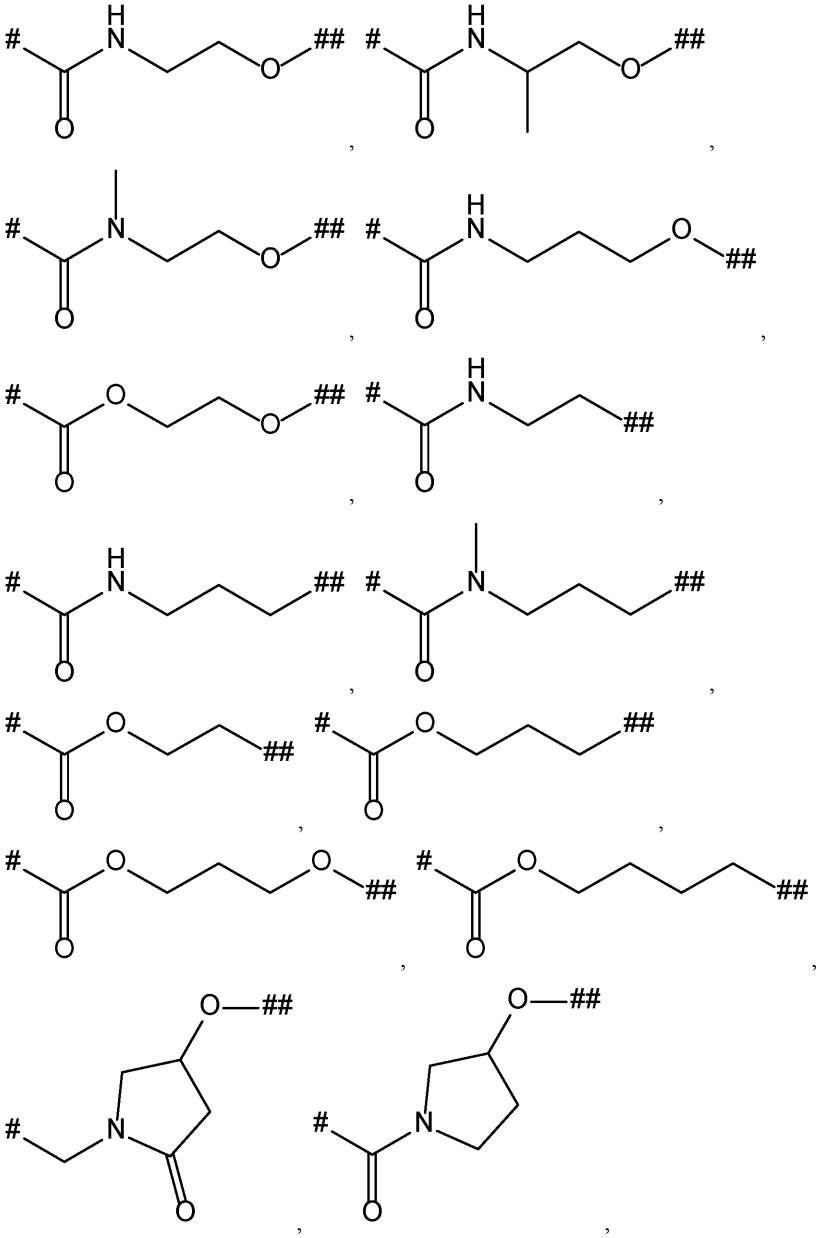
[0264] 일부 실시양태에서, L^6은 결합이다.

[0265] 일부 실시양태에서, L^6은 $-O-$ 또는  이다. 일부 실시양태에서, L^6은 $-O-$, $-CH_2-O-$ 또는

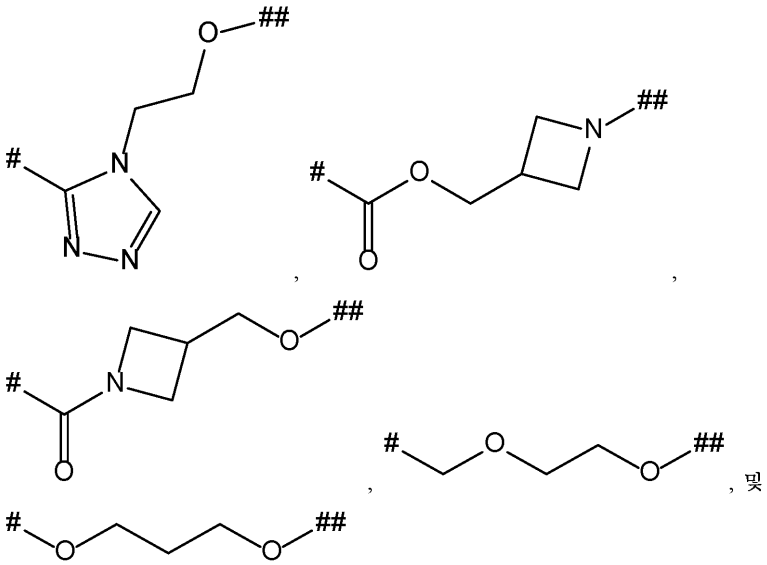


이다.

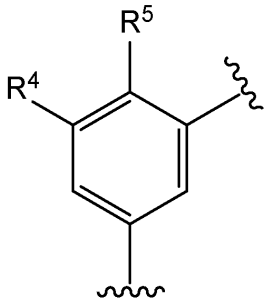
[0266] 일부 실시양태에서, X^5는

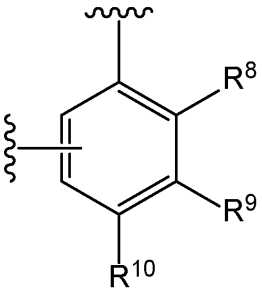


[0267]



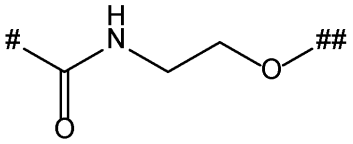
[0268] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여



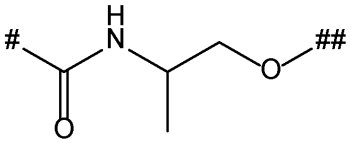


기서 #은 에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은 에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0269] 일부 실시양태에서, X^5는

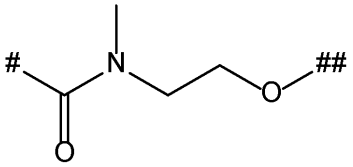


,

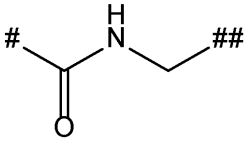


,

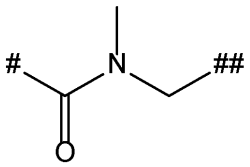
[0270]



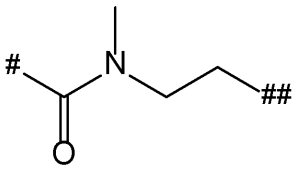
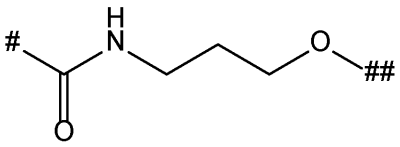
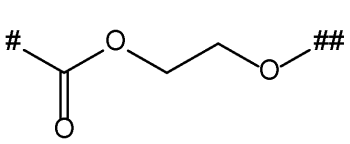
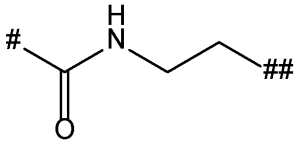
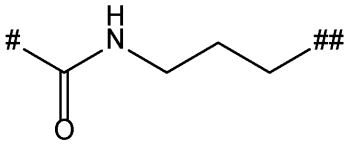
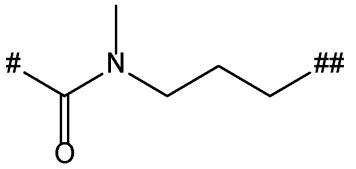
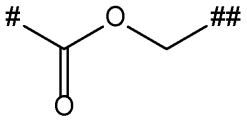
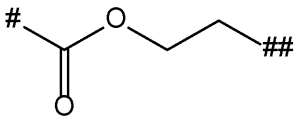
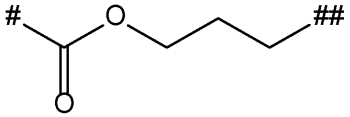
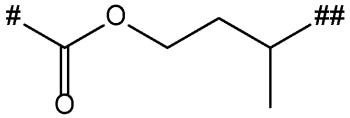
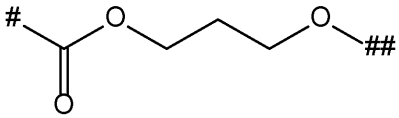
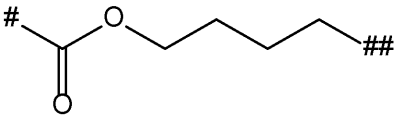
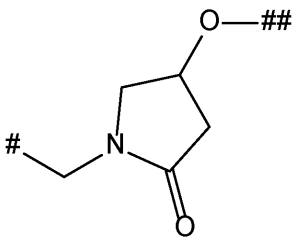
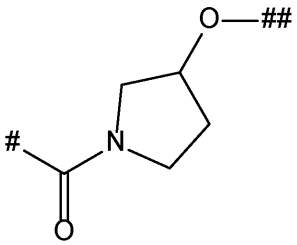
,



,

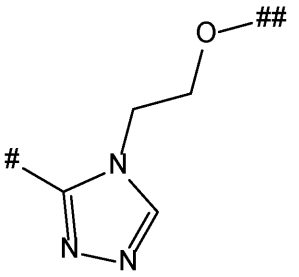
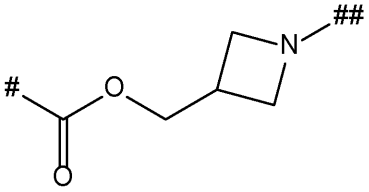
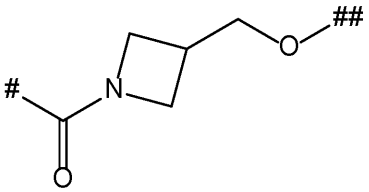
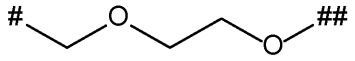
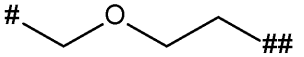
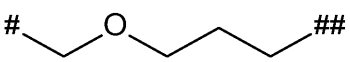
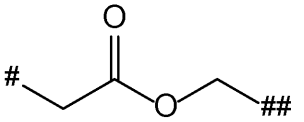
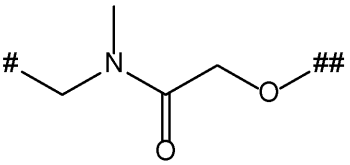
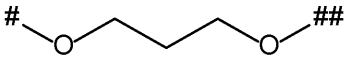


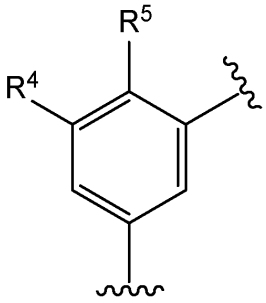
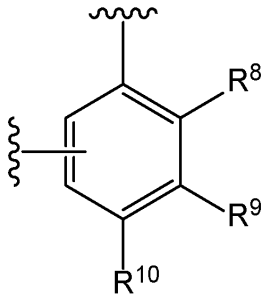
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

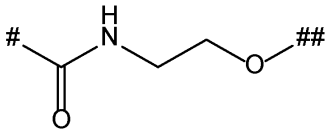
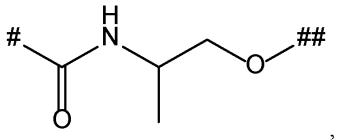
,

,
[0271]

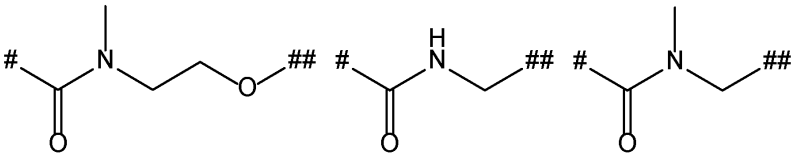
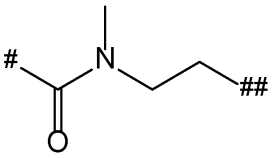
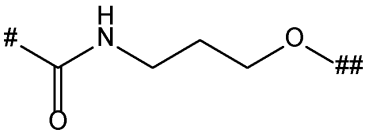
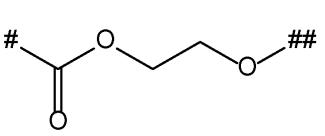










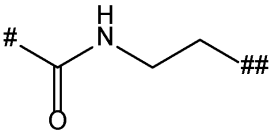
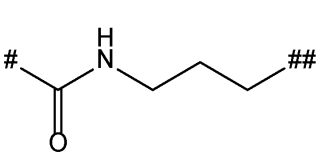
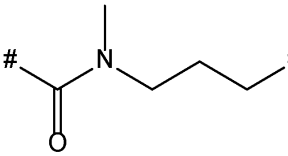
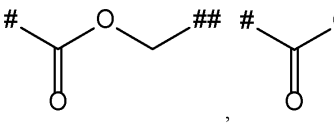
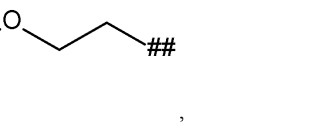
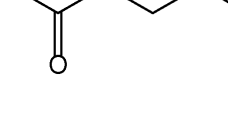
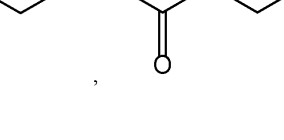
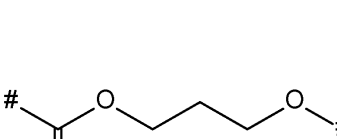
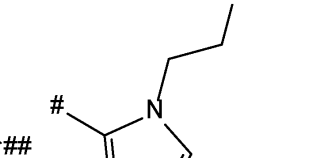
[0272] 으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 #는  에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은  에 대한 부착 지점을 나타낸다.

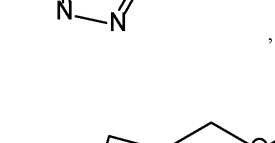
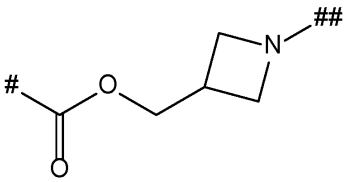
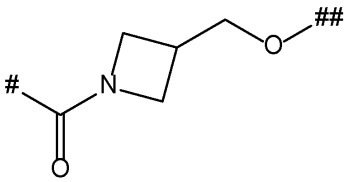
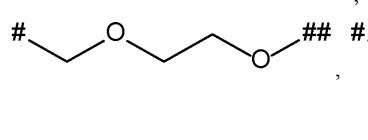
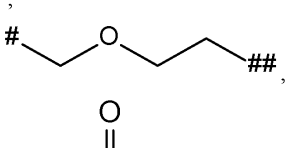
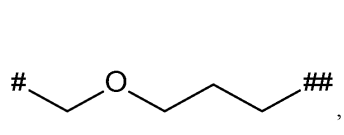
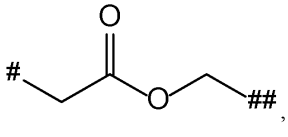
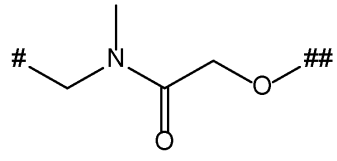
[0273] 일부 실시양태에서, X^5는

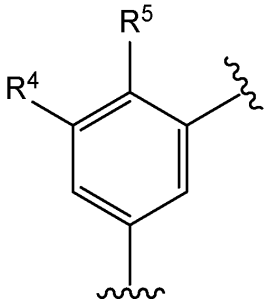



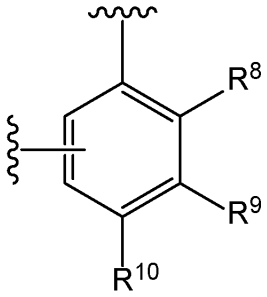
[0274]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

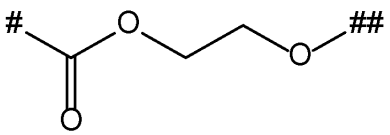
,

,
[0275]

,

,

,

,

,

, 및

[0276] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서



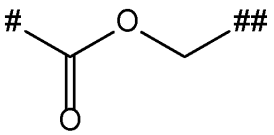


#은 에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은 에 대한 부착 지점을 나타낸다.

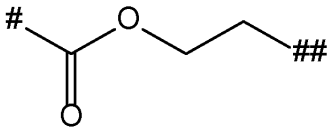
[0277] 일부 실시양태에서, X^5는



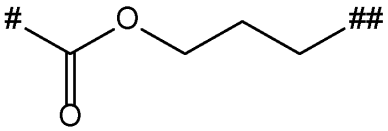
,



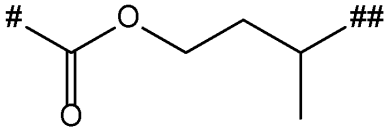
,



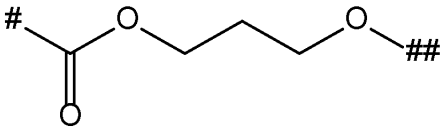
,



,

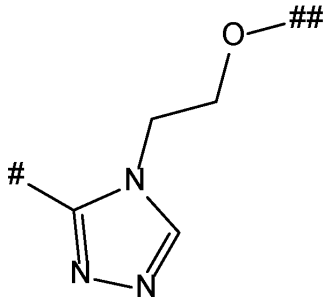


,

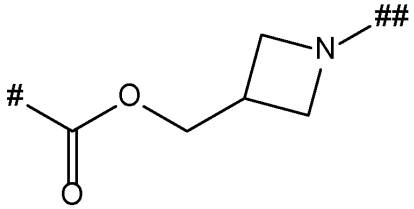


,

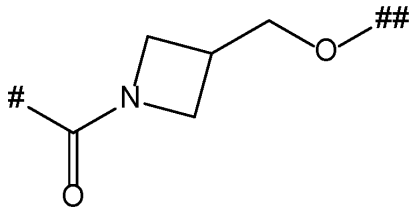
[0278]



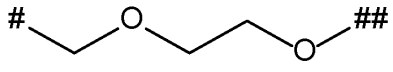
,



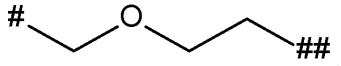
,



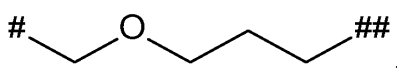
,



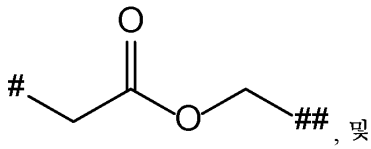
,



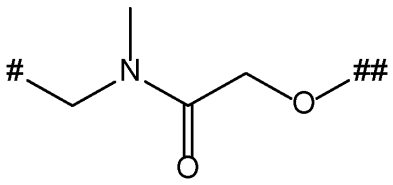
,



,

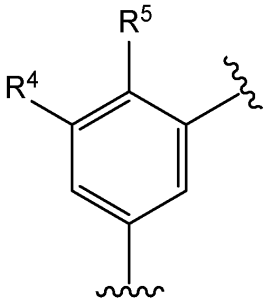


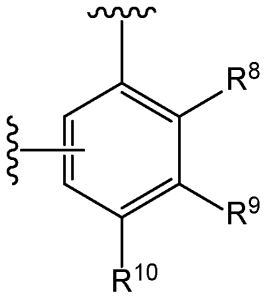
,



, 및

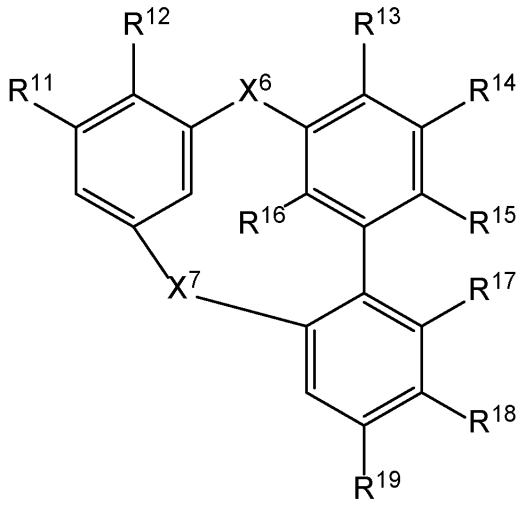
[0279] 으로 이루어진 군으로부터 선택되





고, 여기서 #은 에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은 에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0280] 다양한 실시양태에서, 하기 화학식 (Ib)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(Ib)

[0281]

[0282] 여기서:

[0283] R^{11}은 수소, 히드록실, 할로겐 및 C_{1-6}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0284] R^{12}는 수소, 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알킬 및 C_{1-6}할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0285] R^{13}은 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}할로알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0286] R^{14}는 수소 또는 할로겐이고;

[0287] R^{15}는 수소, 할로겐, C_{1-6}알킬 및 C_{1-6}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

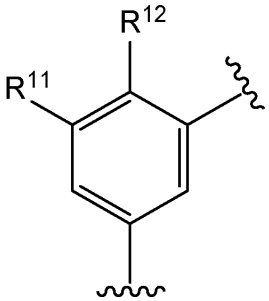
[0288] R^{16}은 수소 또는 할로겐이고;

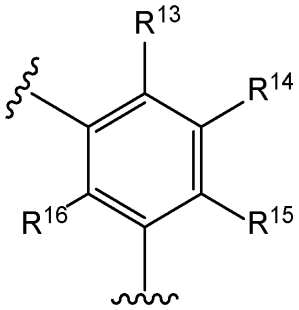
[0289] R^{17}은 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0290] R^{18}은 수소, 시아노, 할로겐 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

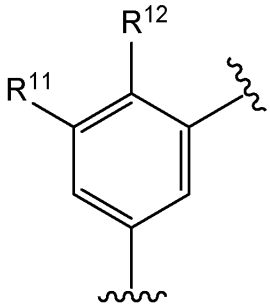
[0291] R^{19}는 수소, 시아노 또는 할로겐이고;

[0292] X^6은 *-$S(O)_2N(R^E)$-**, *-$C(O)N(R^E)$-**, *-$CH_2N(R^E)$-** 및 *-$S(O)_2CH_2$-**로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기

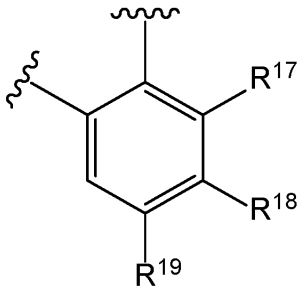




서 *는 에 대한 부착 지점을 나타내고, **는 에 대한 부착 지점을 나타내고;



[0293] X^7은 #-L^7-L^8-L^9-##이고, 여기서 #은 에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은



에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0294] L^7은 C_{1-6}알킬-O-, -C(O)-, -C(O)N(R^F)-, -C(O)O-, -CH_2-C(O)O-, -CH_2-N(R^F)C(O)- 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

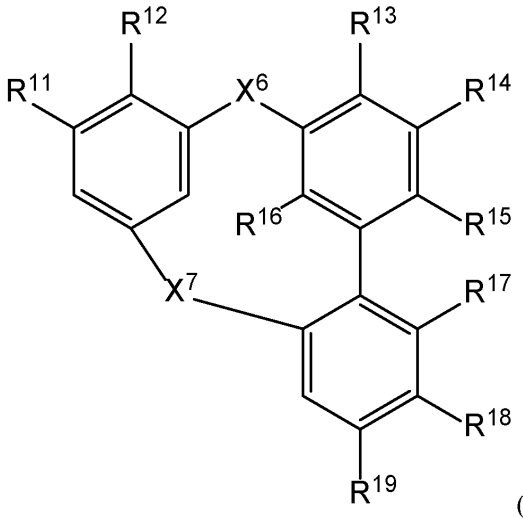
[0295] L^8은 C_{1-6}알콕시 또는 4-6원 헤테로시클릴이고;

[0296] L^9는 결합, -O-, C_{1-6}알킬-O- 및 4-6원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0297] R^E는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0298] R^F는 수소 또는 C_{1-6}알킬이다.

[0299] 다양한 실시양태에서, 하기 화학식 (Ib)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(Ib)

[0300]

[0301] 여기서:

[0302] R^{11}은 수소, 히드록실, 할로겐 및 C_{1-6}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0303] R^{12}는 수소, 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알킬 및 C_{1-6}할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0304] R^{13}은 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}할로알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0305] R^{14}는 수소 또는 할로겐이고;

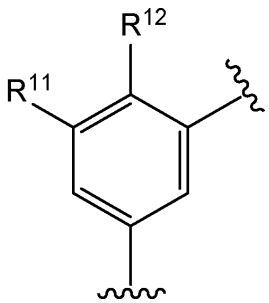
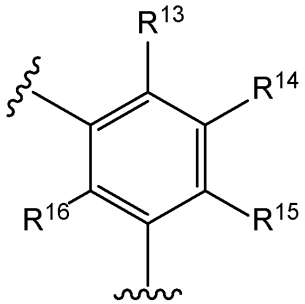
[0306] R^{15}는 수소, 할로겐, C_{1-6}알킬 및 C_{1-6}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

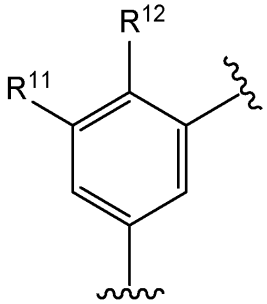
[0307] R^{16}은 수소 또는 할로겐이고;

[0308] R^{17}은 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

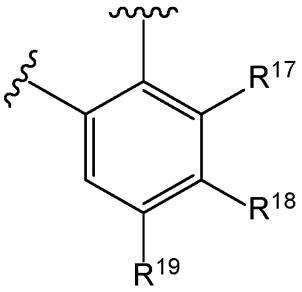
[0309] R^{18}은 수소, 시아노, 할로겐 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0310] R^{19}는 수소, 시아노 또는 할로겐이고;

[0311] X^6은 *-$S(O)_2N(R^E)$-**, *-$C(O)N(R^E)$-**, *-$CH_2N(R^E)$-** 및 *-$S(O)_2CH_2$-**로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는  에 대한 부착 지점을 나타내고, **는  에 대한 부착 지점을 나타내고;



[0312] X^7은 #-L^7-L^8-L^9-##이고, 여기서 #은 에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은



에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0313] L^7은 C_{1-6}알킬-O-, -C(O)-, -C(O)O-, $-CH_2$-C(O)O-, $-CH_2$-N(R^F)C(O)- 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0314] L^8은 C_{1-6}알콕시 또는 4-6원 헤테로시클릴이고;

[0315] L^9는 결합, -O-, C_{1-6}알킬-O- 및 4-6원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0316] R^E는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0317] R^F는 수소 또는 C_{1-6}알킬이다.

[0318] 특정 실시양태에서, R^{11}은 수소, 히드록실, 클로로 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0319] 일부 실시양태에서, R^{12}는 수소, 플루오로, 히드록실, CHF_2, $-O-CH_3$ 및 $-O-CHF_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0320] 일부 실시양태에서, R^{13}은 히드록실, 플루오로, 시클로프로필, CF_3, $-O-CH_3$, $-O-CHF_2$, 및 $-O-CF_3$으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0321] 일부 실시양태에서, R^{14}는 수소 또는 플루오로이다.

[0322] 일부 실시양태에서, R^{15}는 수소, 클로로, 플루오로, $-O-CH_3$, CH_3 및 CF_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

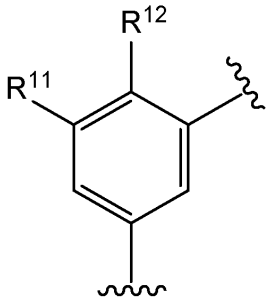
[0323] 일부 실시양태에서, R^{16}은 수소 또는 플루오로이다.

[0324] 일부 실시양태에서, R^{17}은 수소 또는 CH_3이다.

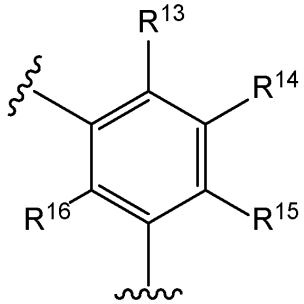
[0325] 일부 실시양태에서, R^{18}은 수소, 시아노, 클로로, 브로모, 플루오로 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0326] 일부 실시양태에서, R^{19}는 수소, 시아노, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0327] 일부 실시양태에서, X^6은 $*-S(O)_2N(H)-**$, $*-S(O)_2N(CH_3)-**$, *-C(O)N(H)-**, $*-CH_2N(H)-**$ 및 $*-S(O)_2CH_2-**$로

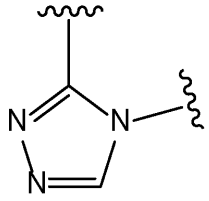


이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는 에 대한 부착 지점을 나타내고, **는

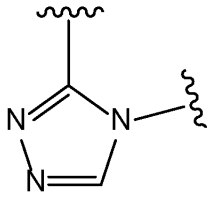


에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0328] 일부 실시양태에서, L^7은 $-CH_2-$, -C(O)-, -C(O)N(H)-, $-C(O)N(CH_3)-$, -C(O)O-, $-CH_2-C(O)O-$, $-CH_2-N(CH_3)C(O)-$, $-CH_2-O-$ 및

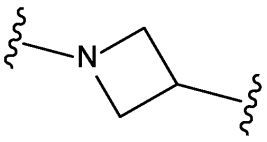


으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^7은 $-CH_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-CH_2-C(O)O-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-CH_2-O-$ 및



으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

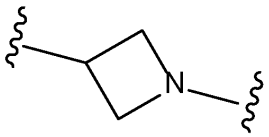
[0329] 일부 실시양태에서, L^8은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(H)(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2C(H)(CH_3)-$ 및



으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

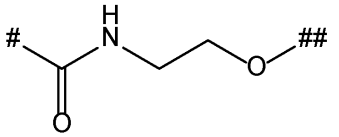
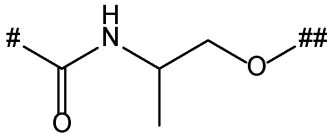
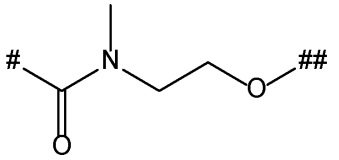
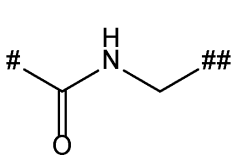
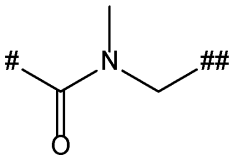
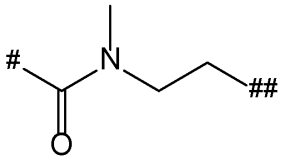
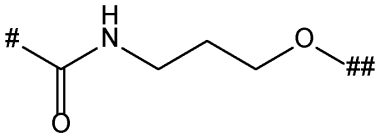
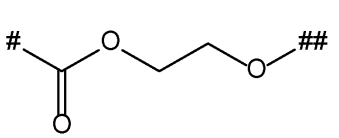
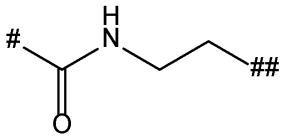
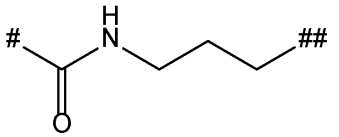
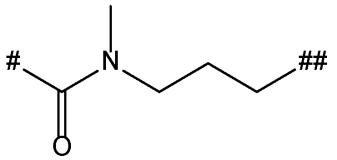
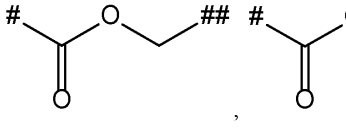
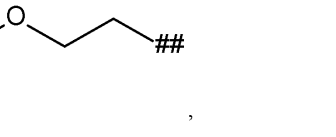
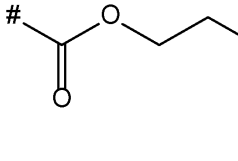
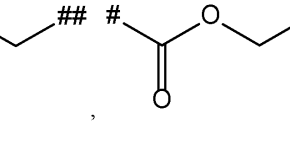
[0330] 일부 실시양태에서, L^9는 결합이다.

[0331] 일부 실시양태에서, L^9는 -O-, $-CH_2-O-$ 또는



이다.

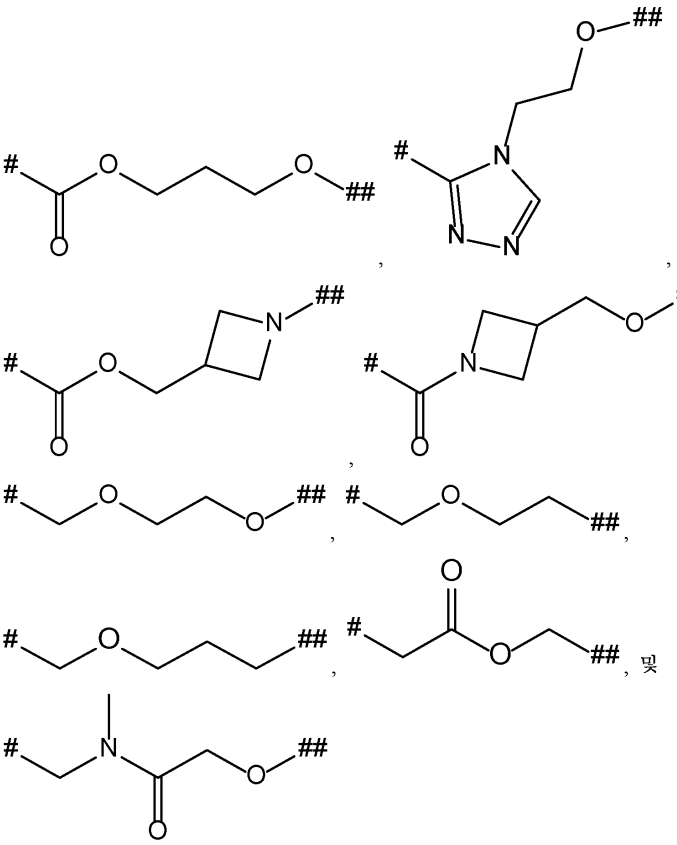
[0332] 일부 실시양태에서, X^7은


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

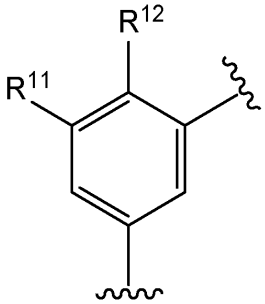
,

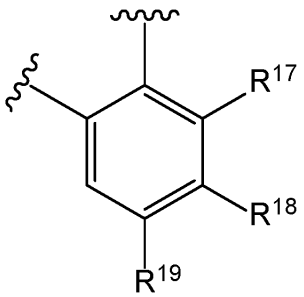
,

[0333]

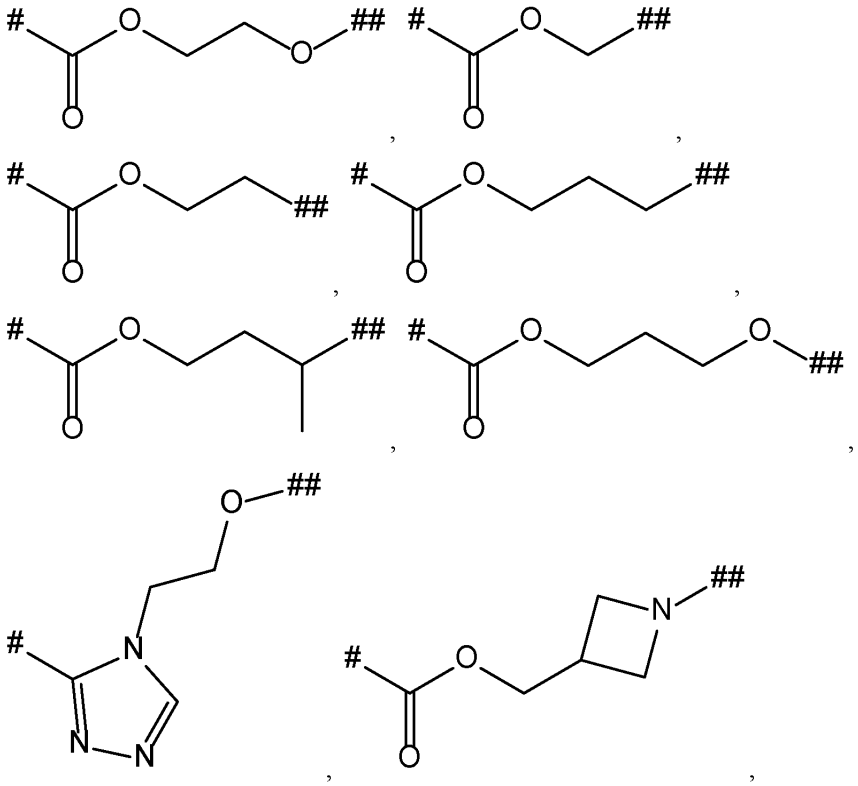


[0334] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서

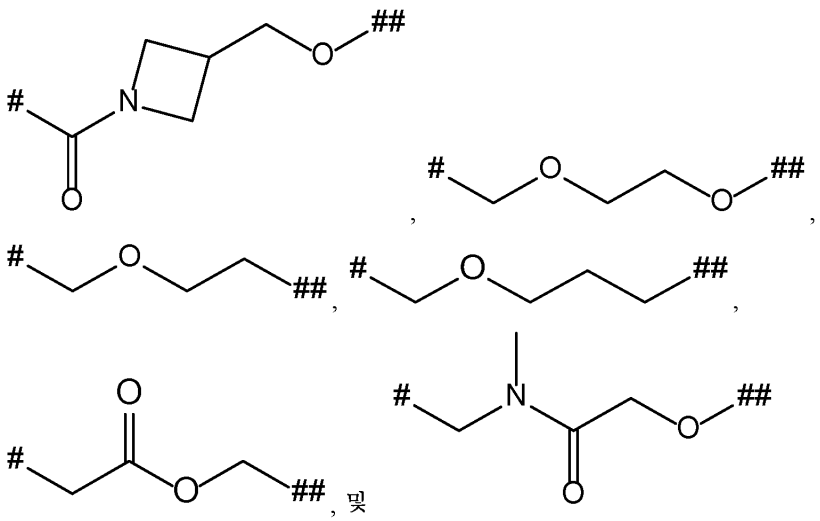


#은 에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은  에 대한 부착 지점을 나타낸다.

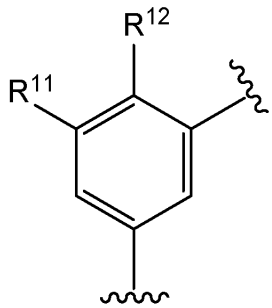
[0335] 일부 실시양태에서, X^7은



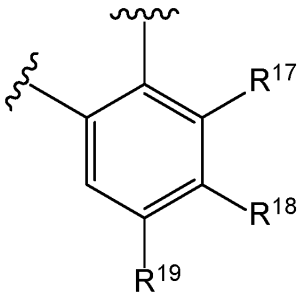
[0336]



[0337] 으로 이루어진 군으로부터

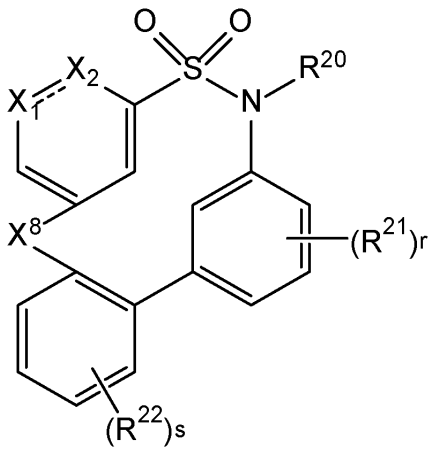


선택되고, 여기서 #은 에 대한 부착 지점을 나타내고, ##은



에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0338] 다양한 실시양태에서, 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(II)

[0339]

[0340] 여기서:

[0341] X_1 및 X_2는 C (R^G)이거나, 또는

[0342] X_1은 C=O이고 X_2는 N(R^H)이거나, 또는

[0343] X_1은 N(R^H)이고 X_2는 C=O이고;

[0344] X_1이 C=O이고 X_2가 N(R^H)인 경우, ------ 은 단일 결합이거나, 또는

[0345] X_1이 C (R^G)인 경우, ------ 은 이중 결합이고;

[0346] R^{20}은 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0347] R^{21}은 각 경우에 독립적으로 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{3-6}시클로알킬 및 COOH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0348] R^{22}는 시아노, 할로겐, C_{1-6}알킬 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0349] X^8은 -C(O)C_{1-6}알킬-, -C(O)-(C_{1-6}알킬)-O- 또는 -(5-6원 헤테로아릴)-(C_{1-6}알킬)-O-이고;

[0350] R^G는 각 경우에 독립적으로 할로겐, 히드록실, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, -O-C(O)C_{1-6}알킬 및 -O-C(O)C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0351] R^H는 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0352] r은 0, 1 또는 2이고;

[0353] s는 0 또는 1이다.

[0354] 일부 실시양태에서, X_1 및 X_2는 C (R^G)이다. 일부 실시양태에서, R^G는 각 경우에 독립적으로 할로겐 또는 히드록실이다. 일부 실시양태에서, R^G는 각 경우에 독립적으로 클로로 또는 히드록실이다.

[0355] 일부 실시양태에서, X_1은 C=O이고, X_2는 N(R^H)이다. 일부 실시양태에서, R^H는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^H는 C_{1-3}알킬이다.

[0356] 일부 실시양태에서, X_1은 N(R^H)이고, X_2는 C=O이다. 일부 실시양태에서, R^H는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^H는 C_{1-3}알킬이다.

[0357] 일부 실시양태에서, R^{20}은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{20}은 C_{1-3}알킬이다.

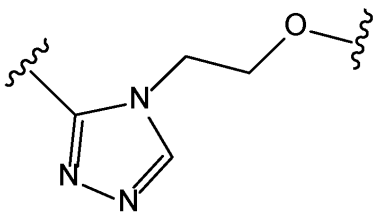
[0358] 일부 실시양태에서, r은 0이다.

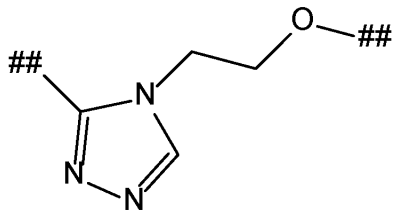
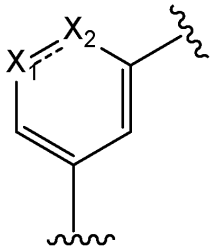
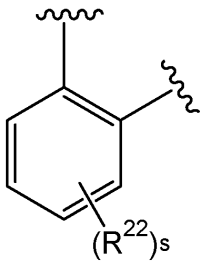
[0359] 일부 실시양태에서, r은 1이다. 일부 실시양태에서, R^{21}은 C_{1-6}할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{21}은 CF_3이다.

[0360] 일부 실시양태에서, r은 2이다. 일부 실시양태에서, R^{21}은 각 경우에 독립적으로 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^{21}은 각 경우에 독립적으로 플루오로이다.

[0361] 일부 실시양태에서, s는 0이다.

[0362] 일부 실시양태에서, s는 1이다. 일부 실시양태에서, R^{22}는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^{22}는 플루오로이다.

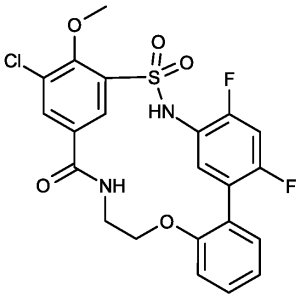
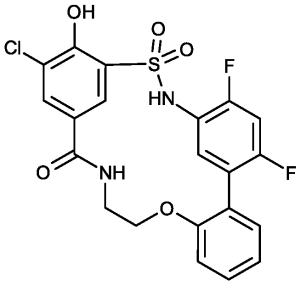
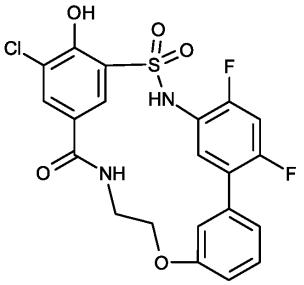
[0363] 일부 실시양태에서, X^8은 $-C(O)CH_2-$, $-C(O)(CH_2)_2O-$ 또는  이다.

[0364] 일부 실시양태에서, X^8은 #-$C(O)CH_2$-##, #-$C(O)(CH_2)_2O$-## 또는  이고, 여기서 # 은  에 대한 부착 지점을 나타내고, ## 은  에 대한 부착 지점을 나타낸다.

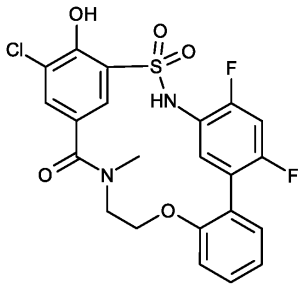
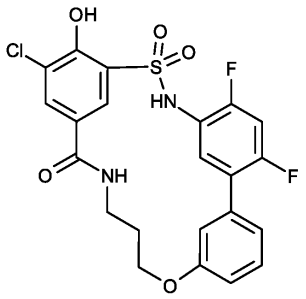
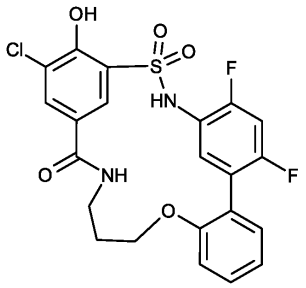
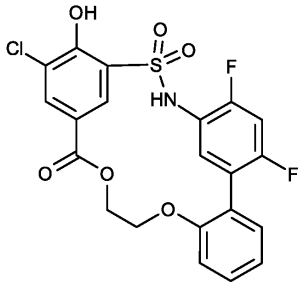
[0365] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1로부터 선택된다:

[0366] 표 1. 화합물의 목록.

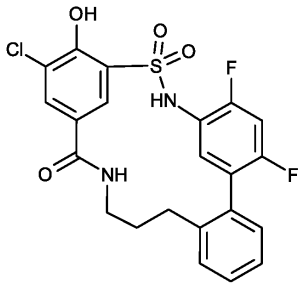
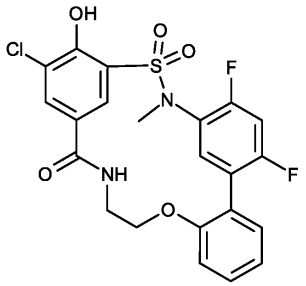
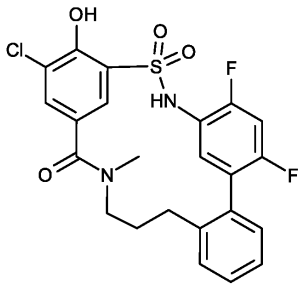
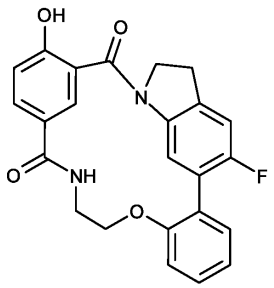
[0367]

화합물 번호	구조
1	
2	
3	

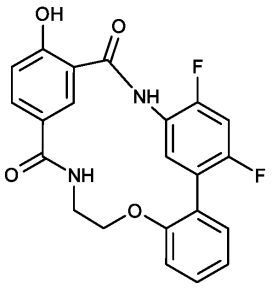
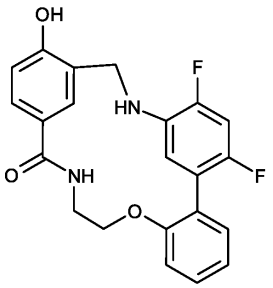
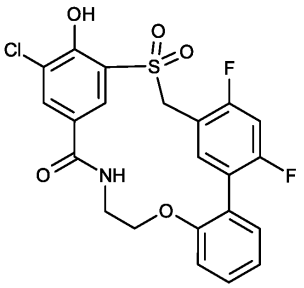
[0368]

화합물 번호	구조
4	
5	
6	
7	

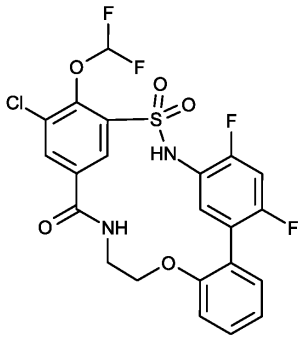
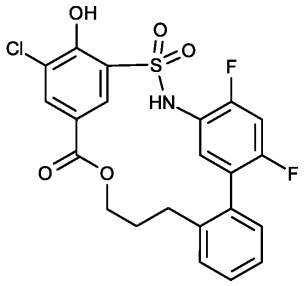
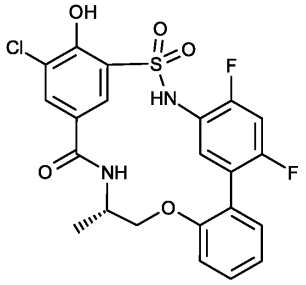
[0369]

화합물 번호	구조
8	
9	
10	
11	

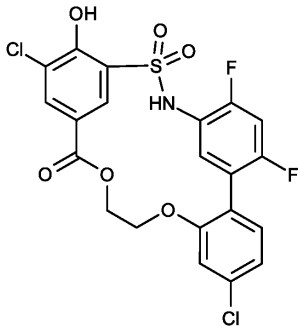
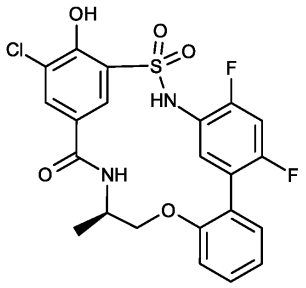
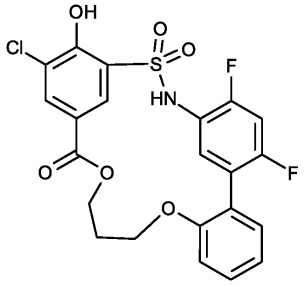
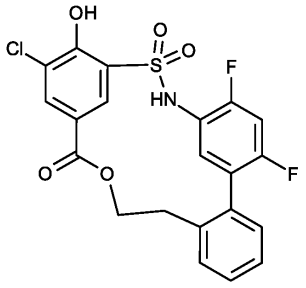
[0370]

화합물 번호	구조
12	
13	
14	

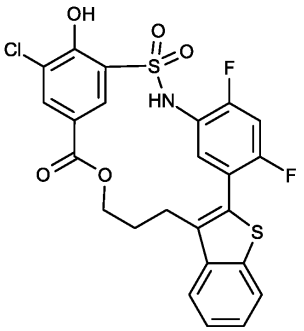
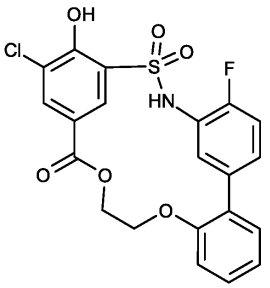
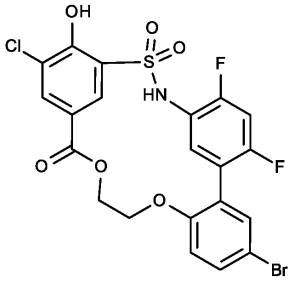
[0371]

화합물 번호	구조
15	
16	
17	

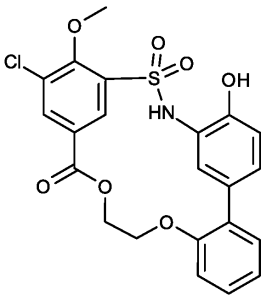
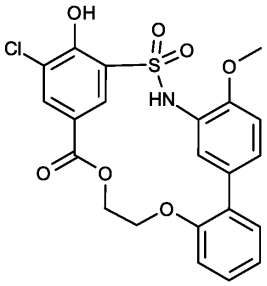
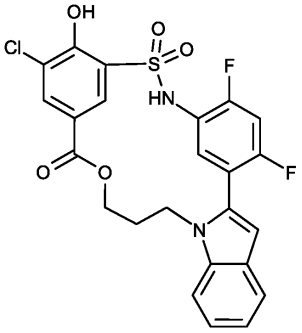
[0372]

화합물 번호	구조
18	
19	
20	
21	

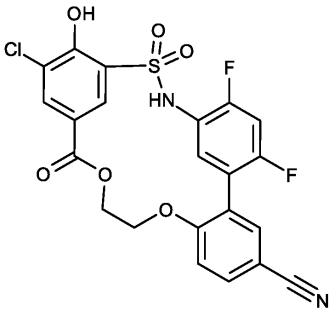
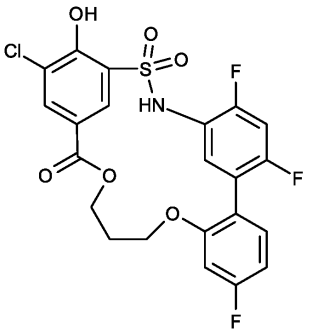
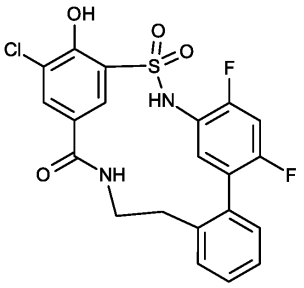
[0373]

화합물 번호	구조
22	
23	
24	

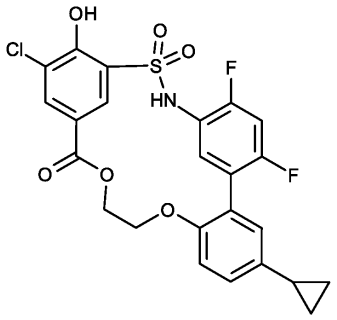
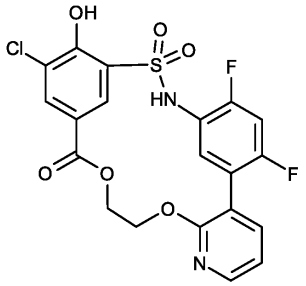
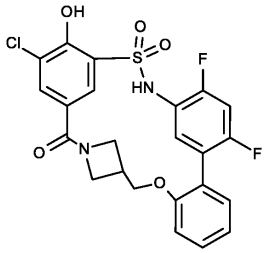
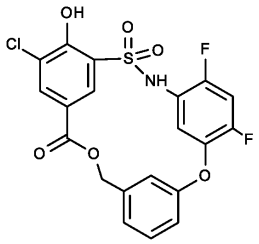
[0374]

화합물 번호	구조
25	
26	
27	

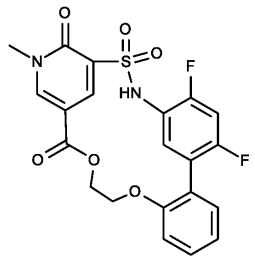
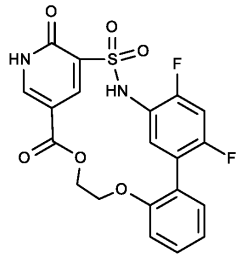
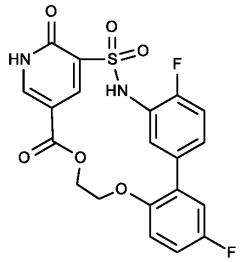
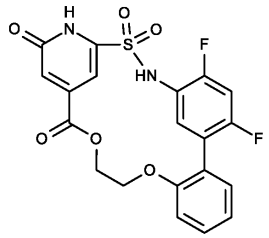
[0375]

화합물 번호	구조
28	
29	
30	

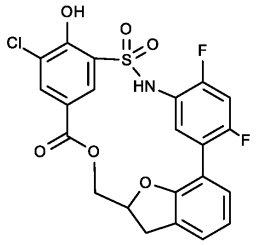
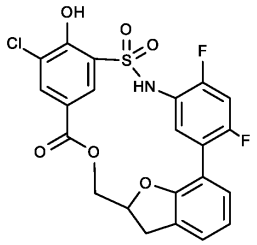
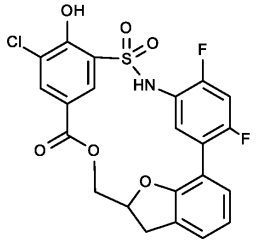
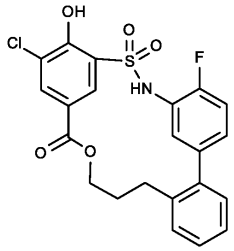
[0376]

화합물 번호	구조
31	
32	
33	
34	

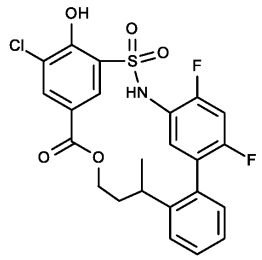
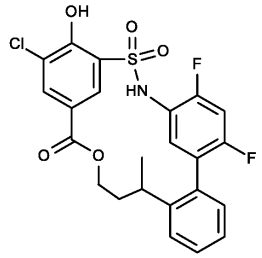
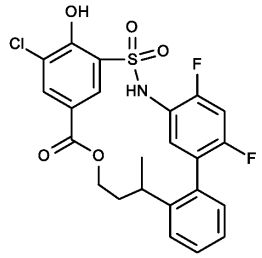
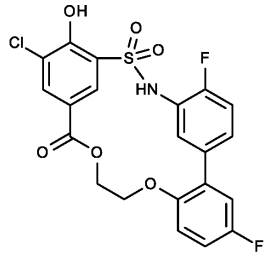
[0377]

화합물 번호	구조
35	
36	
37	
38	

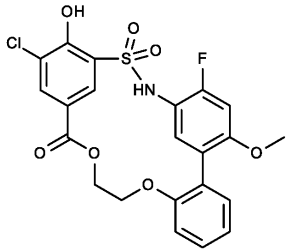
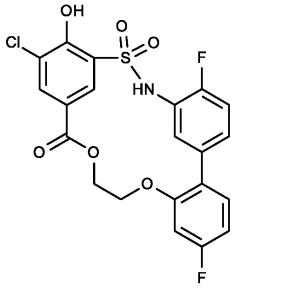
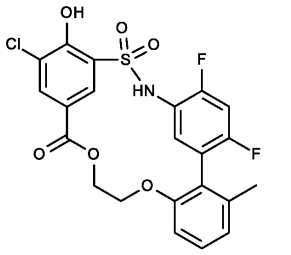
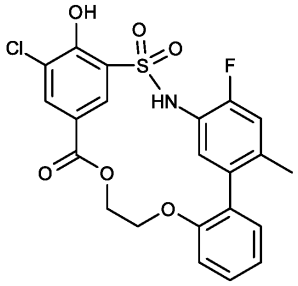
[0378]

화합물 번호	구조
39	
40	 (거울상이성질체)
41	 (거울상이성질체)
42	

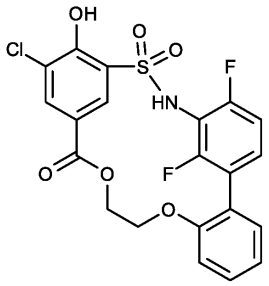
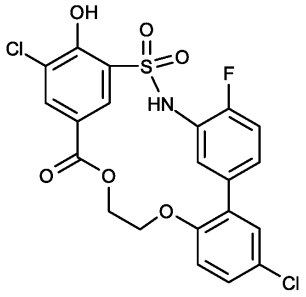
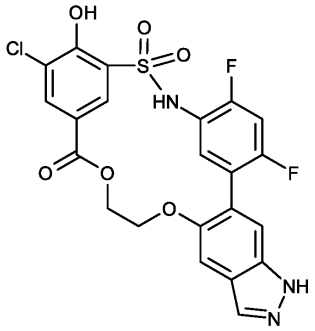
[0379]

화합물 번호	구조
43	
44	 (거울상이성질체)
45	 (거울상이성질체)
46	

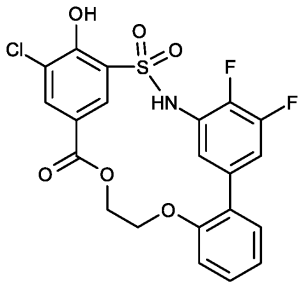
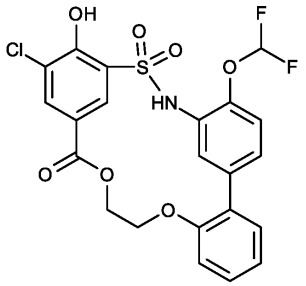
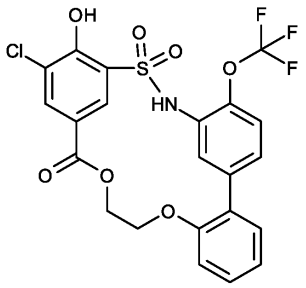
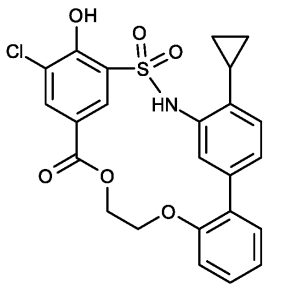
[0380]

화합물 번호	구조
47	
48	
49	
50	

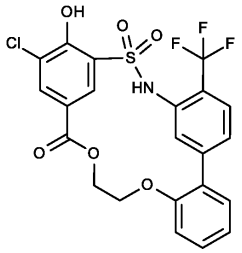
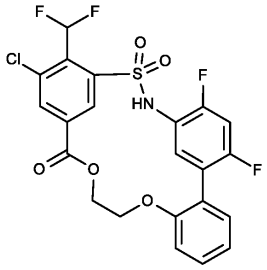
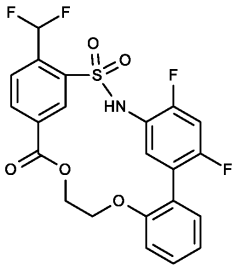
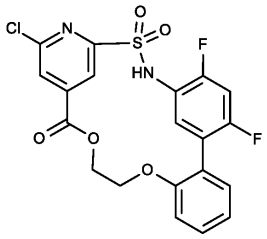
[0381]

화합물 번호	구조
51	
52	
53	

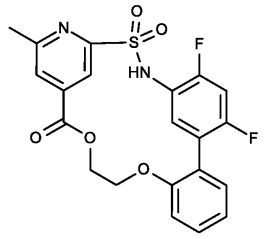
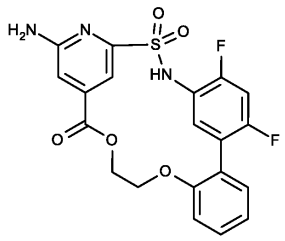
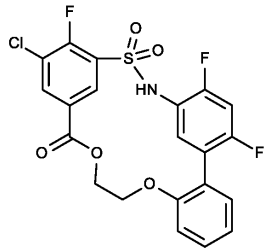
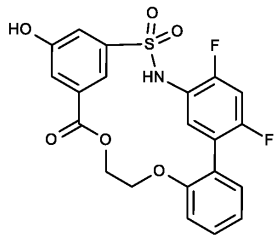
[0382]

화합물 번호	구조
54	
55	
56	
57	

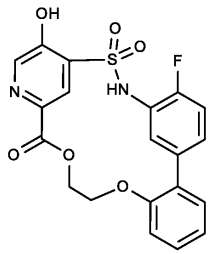
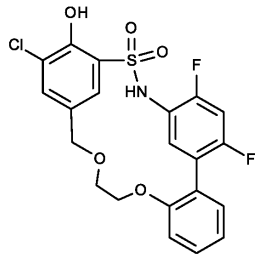
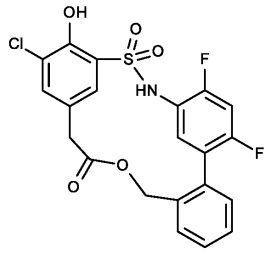
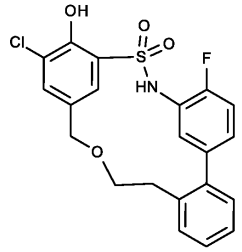
[0383]

화합물 번호	구조
58	
59	
60	
61	

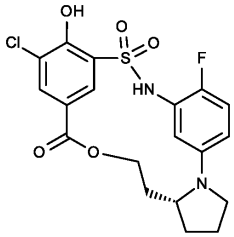
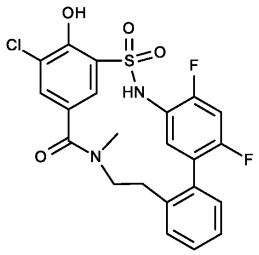
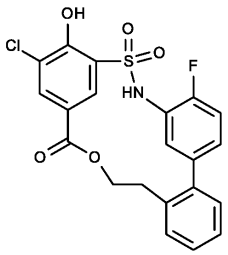
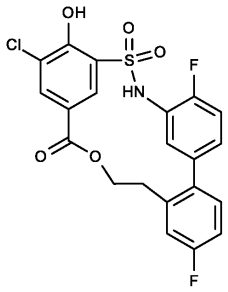
[0384]

화합물 번호	구조
62	
63	
64	
65	

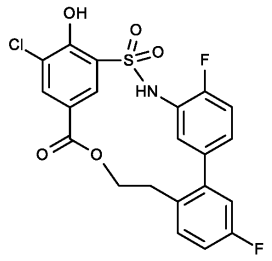
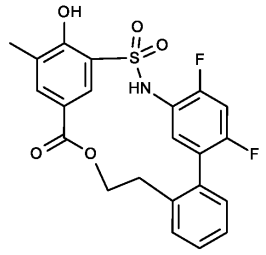
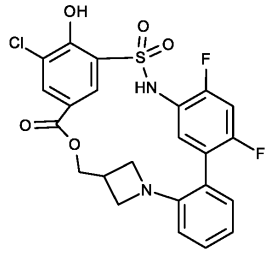
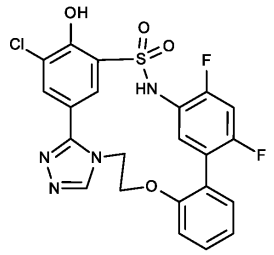
[0385]

화합물 번호	구조
66	
67	
68	
69	

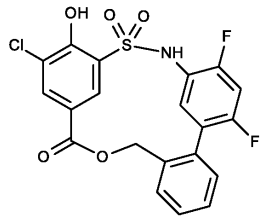
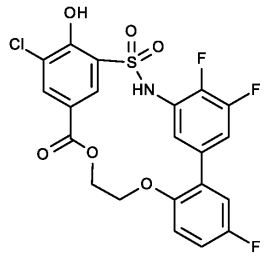
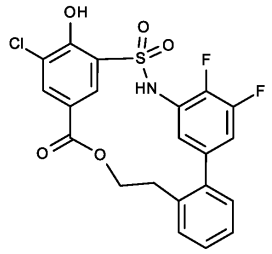
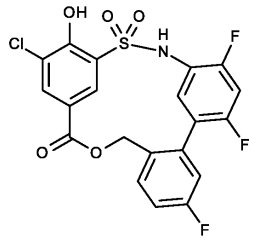
[0386]

화합물 번호	구조
70	
71	
72	
73	

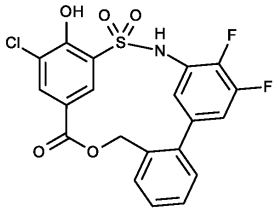
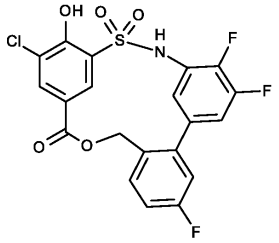
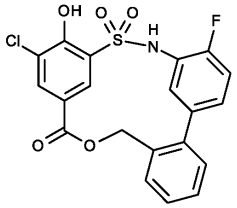
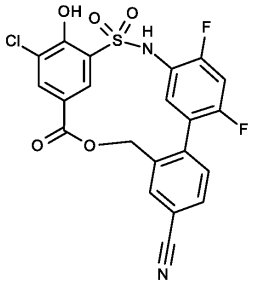
[0387]

화합물 번호	구조
74	
75	
76	
77	

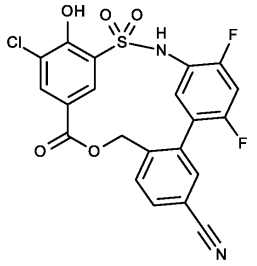
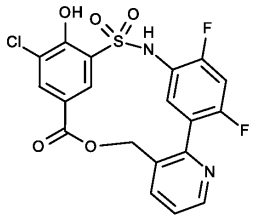
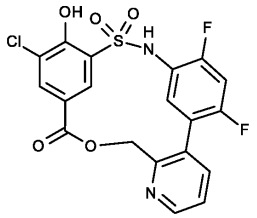
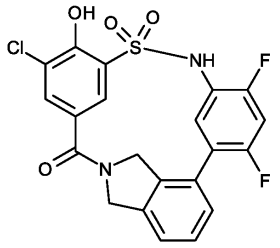
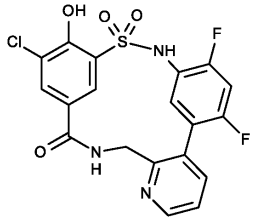
[0388]

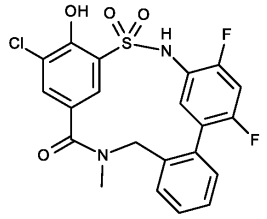
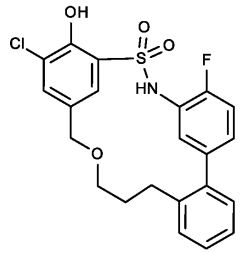
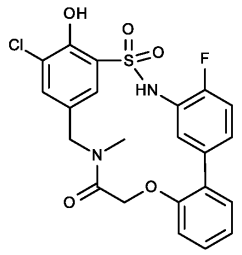
화합물 번호	구조
78	
79	
80	
81	

[0389]

화합물 번호	구조
82	
83	
84	
85	

[0390]

화합물 번호	구조
86	
87	
88	
89	
90	

화합물 번호	구조
91	
92	
93	

[0391]

[0392] 제약 조성물 및 투여 경로

[0393] 본 개시내용에 따라 제공된 화합물은 통상적으로 제약 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 본 발명은 활성 성분으로서 본원에 기재된 화합물 중 1종 이상, 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 담체, 예컨대 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제, 예컨대 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매, 투과 증진제, 가용화제 및 아주반트를 함유하는 제약 조성물을 제공한다. 본원에 기재된 제약 조성물은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 기술분야에 널리 공지된 방식으로 제조된다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); and Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.] 참조)

[0394] 본원에 기재된 제약 조성물은, 예를 들어 참조로 포함된 특허 및 특허 출원에 기재된 바와 같이, 유사한 유용성을 갖는 작용제의 허용된 투여 방식 중 임의의 것에 의해, 예컨대 직장, 협측, 비강내 및 경피 경로에 의해, 동맥내 주사에 의해, 정맥내로, 복강내로, 비경구로, 근육내로, 피하로, 경구로, 국소로, 흡입제로서, 또는 함침 또는 코팅된 장치, 예컨대 스텐트, 예를 들어 또는 동맥-삽입된 실린더형 중합체를 통해 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다.

[0395] 하나의 투여 방식은 비경구, 특히 주사에 의한 것이다. 본 개시내용의 신규 조성물이 주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 형태는 참깨 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일 또는 땅콩 오일을 갖는 수성 또는 오일 현탁액 또는 에멀젼, 뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 덱스트로스 또는 멸균 수용액, 및 유사한 제약 비히클을 포함한다. 염수 중의 수용액이 또한 주사에 통상적으로 사용되지만, 본 개시내용의 문맥에서는 덜 바람직하다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등 (및 그의 적합한 혼합물), 시클로덱스트린 유도체, 및 식물성 오일이 또한 사용될 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 이루어질 수 있다.

[0396] 멸균 주사가능한 용액은 필요한 양의 본 개시내용에 따른 화합물을 상기 열거된 바와 같은 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매 중에 혼입시킨 후, 필요에 따라 여과 멸균함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 상기 열

거된 것으로부터의 염기성 분산 매질 및 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 다양한 멸균된 활성 성분을 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 그의 이전에 멸균-여과된 용액으로부터의 활성 성분 및 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공-건조 및 동결-건조 기술이다.

[0397] 경구 투여는 본 개시내용에 따른 화합물의 또 다른 투여 경로이다. 투여는 캡슐 또는 장용 코팅 정제 등을 통해 이루어질 수 있다. 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물의 제조에서, 활성 성분은 통상적으로 부형제에 의해 희석되고/거나 캡슐, 사쉐, 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 담체 내에 봉입된다. 부형제가 희석제로서 작용하는 경우, 이는 활성 성분을 위한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질 (상기와 같음)의 형태일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사쉐, 카쉐, 엘릭시르, 현탁액, 에멀젼, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 매질 중), 예를 들어 10 중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사가능한 용액, 및 멸균 포장된 분말의 형태일 수 있다.

[0398] 적합한 부형제의 일부 예는 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 멸균수, 시럽 및 메틸 셀룰로스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제제는 추가적으로 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산마그네슘 및 미네랄 오일; 습윤제; 유화제 및 현탁화제; 보존제, 예컨대 메틸 및 프로필히드록시-벤조에이트; 감미제; 및 향미제를 포함할 수 있다.

[0399] 본 개시내용의 조성물은 관련 기술분야에 공지된 절차를 사용함으로써 환자에게 투여 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 경구 투여를 위한 제어 방출 약물 전달 시스템은 중합체-코팅된 저장소 또는 약물-중합체 매트릭스 제제를 함유하는 삼투 펌프 시스템 및 용해 시스템을 포함한다. 제어 방출 시스템의 예는 미국 특허 번호 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; 및 5,616,345에 제공되어 있다. 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 또 다른 제제는 경피 전달 장치 ("패치")를 사용한다. 이러한 경피 패치는 제어된 양의 본 개시내용의 화합물의 연속 또는 불연속 주입을 제공하는 데 사용될 수 있다. 제약 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구축 및 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,023,252, 4,992,445 및 5,001,139를 참조한다. 이러한 패치는 제약 작용제의 연속식, 펄스형 또는 요구 시 전달을 위해 구축될 수 있다.

[0400] 조성물은 바람직하게는 단위 투여 형태로 제제화된다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 적합한 제약 부형제와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다 (예를 들어, 정제, 캡슐, 앰플). 화합물은 일반적으로 제약 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 통상적으로 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물 및 그의 상대 활성, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함한 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다.

[0401] 고체 조성물, 예컨대 정제를 제조하기 위해, 주요 활성 성분을 제약 부형제와 혼합하여 본 개시내용의 화합물의 균질 혼합물을 함유하는 고체 예비제제 조성물을 형성한다. 이들 예비제제 조성물을 균질한 것으로 언급하는 경우, 이는 조성물이 동등하게 효과적인 단위 투여 형태, 예컨대 정제, 환제 및 캡슐로 용이하게 세분될 수 있도록 활성 성분이 조성물 전반에 걸쳐 고르게 분산되어 있음을 의미한다.

[0402] 본 개시내용의 정제 또는 환제는 코팅되거나 또는 다르게는 배합되어 지속 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공하거나 또는 위의 산성 조건으로부터 보호될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여 성분 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 내부 투여 성분 위의 외피 형태이다. 두 성분은 위에서의 붕해에 저항하고 내부 성분이 십이지장 내로 무손상 통과하거나 방출이 지연되도록 하는 역할을 하는 장용 층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 이러한 장용 층 또는 코팅에 사용될 수 있으며, 이러한 물질은 다수의 중합체 산 및 중합체 산과 쉘락, 세틸 알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질의 혼합물을 포함한다.

[0403] 흡입 또는 취입을 위한 조성물은 제약상 허용되는 수성 또는 유기 용매, 또는 그의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기 기재된 바와 같은 적합한 제약상 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 국부 또는 전신 효과를 위해 구강 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 바람직하게는 제약상 허용되는 용매 중의 조성물은 불활성 기체의 사용에 의해 분무될 수 있다. 연무화된 용액은 네뷸라이징 장치로부터 직접 흡입될 수 있거나, 또는 네뷸라이징 장치는 페이스마스크 텐트 또는 간헐적 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 제제를 적절한 방식으로 전달하는

장치로부터, 바람직하게는 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0404] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물), 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다.

[0405] 치료 방법

[0406] 다양한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물), 또는 그의 입체이성질체 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 제약 조성물은 다양한 병태, 질환, 및 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 본원에 기재된 병태, 질환 또는 장애의 치료 방법은 일반적으로 그를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염을 투여하여 병태, 질환 또는 장애를 치료하는 것을 포함한다.

[0407] 전형적 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 포괄하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물)의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 입체이성질체, 또는 입체이성질체의 혼합물 (순수한 또는 라세미 또는 비-라세미 혼합물로서)을 포함한다.

[0408] 병태, 질환 및 장애의 예는 심혈관 질환, 심방 세동, 혈액 응고, 관상동맥 심장 질환, 응고항진 상태, 허혈, 심근경색, 근병증, 근염, 폐 색전증, 졸중, 말초 혈관 질환, 폐고혈압, 폐동맥 고혈압, 이상지혈증, 이상지단백혈증, 글루코스 대사의 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 망막병증, 인슐린 저항성, 대사 증후군 장애 (예를 들어, 증후군 X), 갈락토스혈증, HIV 감염, 피옥시솜 증식자 활성화 수용체-연관 장애, 균혈증, 혈전성 장애, 비만, 췌장염, 고혈압, 신질환, 암, 염증 (예를 들어, 간 염증), 염증성 근육 질환 (예를 들어, 류마티스성 다발근육통, 다발근염 및 섬유조직염), 발기부전, 위장 질환, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 염증성 장애 (예를 들어, 천식, 혈관염, 궤양성 결장염, 크론병, 가와사키병, 베게너 육아종증, (RA), 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 다발성 경화증 (MS) 및 자가면역 만성 간염), 관절염 (예를 들어, 류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염 및 골관절염), 골다공증, 연부 조직 류마티즘 (예를 들어, 건염), 윤활낭염, 자가면역 질환 (예를 들어, 전신 루푸스 및 홍반성), 경피증, 강직성 척추염, 통풍, 가성통풍, 비-인슐린 의존성 당뇨병, 당뇨병 (예를 들어, 제2형), 다낭성 난소 질환, 고지혈증 (예를 들어, 원발성 고지혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증 (FH), 고콜레스테롤혈증 프레드릭슨 유형 IIa, 고콜레스테롤혈증 프레드릭슨 유형 IIb, 가족성 복합 고지혈증 (FCH)), 지단백질 리파제 결핍 (예를 들어, 고트리글리세리드혈증, 저알파지단백혈증 및 고콜레스테롤혈증), 당뇨병과 연관된 지단백질 이상, 비만과 연관된 지단백질 이상 및 알츠하이머병과 연관된 지단백질 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정한 실시양태에서, 방법은 고지혈증, 예컨대 원발성 고지혈증을 치료 및/또는 예방하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 심혈관 질환을 치료 및/또는 예방하는 것을 포함한다.

[0409] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물), 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염, 예컨대 제약 조성물은 고밀도 지단백질 콜레스테롤 (LDL-C)의 높은 수준, 아포지단백질 B (apoB)의 높은 수준, 지단백질(a) (Lp(a))의 높은 수준, 초저밀도 지단백질 (VLDL)의 높은 수준, 비-고밀도 지질 콜레스테롤 (비-HDL-C)의 높은 수준, 총 혈청 콜레스테롤 (TC)의 높은 수준, 고감도 c-반응성 단백질 (hsCRP)의 높은 수준, 피브리노겐의 높은 수준, 인슐린의 높은 수준, 글루코스의 높은 수준, 및 고밀도 지단백질 콜레스테롤 (HDL-C)의 낮은 수준 중 하나 이상의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 다시 말해서, 본 개시내용의 방법은 LDL-C의 저하 및/또는 apoB의 저하 및/또는 Lp(a)의 저하 및/또는 VLDL의 저하 및/또는 비-HDL-C의 저하 및/또는 TC의 저하 및/또는 hsCRP의 저하를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 방법은 ACLY의 억제, 콜레스테롤 합성의 억제 및/또는 지방산 생합성의 억제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 제약 조성물은 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 또는 확립된 아테롬성동맥경화성 심혈관 질환을 갖는 성인에서 LDL-C를 저하시키기 위한 식이 및 최대 허용 스타틴 요법에 대한 보조제로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 제약 조성물은 체중 증가를 증가시키지 않으면서 비-인슐린 의존성 당뇨병의 치료에 사용될 수 있다.

[0410] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식

(II)의 화합물), 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염, 예컨대 제약 조성물은 노화, 알츠하이머병, 암, 심혈관 질환, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 망막병증, 글루코스 대사의 장애, 이상지혈증, 이상지단백혈증, 담즙 생산의 증진, 고혈압, 발기부전, 염증, 인슐린 저항성, 담즙에서의 지질 제거, C 반응성 단백질의 조정, 비만, 담즙에서의 옥시스테롤 제거, 췌장염, 췌장염, 파킨슨병, 퍼옥시솜 증식자 활성화 수용체-연관 장애, 담즙에서의 인지질 제거, 신질환, 횡문근융해증, 균혈증, 수면 무호흡, 증후군 X, 및 혈전성 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 질환 및 병태의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[0411] 특정 실시양태에서, 지방간염, 알콜성 간 질환, 지방간, 간 지방증, 간 경변증, 간 섬유증, 및 임신 중 급성 지방간으로 이루어진 군으로부터 선택된 간 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 장애는 지방간염이다. 일부 실시양태에서, 지방간염은 NASH이다. 일부 실시양태에서, 지방간염은 NASH이다. 일부 실시양태에서, 장애는 알콜성 간 질환이다. 일부 실시양태에서, 장애는 지방간이다. 일부 실시양태에서, 장애는 간 지방증, 간 경변증 또는 간 섬유증이다. 일부 실시양태에서, 장애는 임신의 급성 지방간이다. 일부 실시양태에서, 환자는 성인이다.

[0412] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 노화, 알츠하이머병, 암, 심혈관 질환, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 망막병증, 글루코스 대사의 장애, 이상지혈증, 이상지단백혈증, 담즙 생산의 증진, 역 지질 수송의 증진, 고혈압, 발기부전, 염증, 인슐린 저항성, 담즙에서의 지질 제거, C 반응성 단백질의 조정, 비만, 담즙에서의 옥시스테롤 제거, 췌장염, 췌장염, 파킨슨병, 퍼옥시솜 증식자 활성화 수용체-연관 장애, 담즙에서의 인지질 제거, 신질환, 균혈증, 대사 증후군 장애 (예를 들어, 증후군 X) 또는 혈전성 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0413] 특정 실시양태에서, 장애는 지방이영양증, 리소솜 산 리파제 결핍, 및 글리코겐 축적 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 환자는 성인이다.

[0414] 특정 실시양태에서, 장애는 C형 간염, 인간 면역결핍 바이러스에 의한 감염, 알파 1-항트립신 결핍, 바센-콘츠바이크 증후군, 저베타지단백혈증, 복강 질환, 윌슨병 및 웨버-크리스찬 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 장애는 B형 간염이다. 일부 실시양태에서, 장애는 C형 간염이다. 일부 실시양태에서, 장애는 인간 면역결핍 바이러스에 의한 감염이다. 일부 실시양태에서, 장애는 알파 1-항트립신 결핍이다. 일부 실시양태에서, 장애는 바센-콘츠바이크 증후군이다. 일부 실시양태에서, 장애는 저베타지단백혈증이다. 일부 실시양태에서, 장애는 복강 질환 또는 윌슨병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 웨버-크리스찬 증후군이다. 일부 실시양태에서, 환자는 성인이다.

[0415] 특정 실시양태에서, 병태는 독성 간 손상, 총 비경구 영양, 중증 외과적 체중 감소, 환경 독성, 영양실조 및 기아로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 병태는 독성 간 손상이다. 일부 실시양태에서, 병태는 총 비경구 영양 또는 중증 외과적 체중 감소이다. 일부 실시양태에서, 병태는 환경 독성이다. 일부 실시양태에서, 병태는 영양실조 또는 기아이다. 일부 실시양태에서, 환자는 성인이다.

[0416] 다양한 실시양태에서, NAFLD의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물), 또는 그의 입체이성질체 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 투여하는 것을 일반적으로 포함하는, 상기 대상체에서 NAFLD를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0417] 다양한 실시양태에서, NASH의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 투여하는 것을 일반적으로 포함하는, 상기 대상체에서 NASH를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0418] 다양한 실시양태에서, 제2형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물), 또는 그의 입체이성질체 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 투여하는 것을 일반적으로 포함하는, 상기 대상체에서 제2형 당뇨병을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0419] 다양한 실시양태에서, 염증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물), 또는 그의 입체이성질체 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 투여하는 것을 일반적으로 포함하는, 상기 대상체에서 염증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0420] 다양한 실시양태에서, 만성 신장 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물), 또는 그의 입체이성질체 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 투여하는 것을 일반적으로 포함하는, 상기 대상체에서 만성 신장 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0421] 다양한 실시양태에서, 자가면역의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물), 또는 그의 입체이성질체 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 투여하는 것을 일반적으로 포함하는, 상기 대상체에서 자가면역을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0422] 다양한 실시양태에서, 암 (예를 들어, 간암)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물), 또는 그의 입체이성질체 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 투여하는 것을 일반적으로 포함하는, 상기 대상체에서 암 (예를 들어, 간암)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0423] 특정 실시양태에서, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염은 피하 또는 근육내 주사에 의해, 또는 약물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 투여된다.

[0424] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 제약 조성물 중 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이 아니면서 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염의 양을 얻도록 달라질 수 있다.

[0425] 특정 실시양태에서, 선택된 투여량 수준은 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정한 화합물의 배출 또는 대사 속도, 흡수 속도 및 정도, 치료 지속기간, 사용되는 특정한 화합물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자를 포함한 다양한 인자에 따라 달라진다.

[0426] 특정 실시양태에서, 관련 기술분야의 통상의 기술을 가진 의사 또는 수의사는 필요에 따라 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0427] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 생성하는 데 효과적인 최저 용량에 상응하는 양일 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염이 또 다른 치료제와 공-투여되는 경우, 유효량은 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염이 단독으로 사용되는 경우보다 적을 수 있다.

[0428] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염의 유효 1일 용량은 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 초과의 하위-용량으로서 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 2, 3, 4, 5, 6회 또는 이를 초과하는 횟수의 하위-용량이 임의로 단위 투여 형태로 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 개별적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여는 1일에 1회 투여이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염은 환자에게 1일, 5일, 10일, 20일, 30일, 1주, 2주, 3주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 1년, 2년, 3년, 4년 또는 5년 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염은 환자의 수명의 지속기간 동안 환자에게 투여된다.

[0429] 조합 요법

[0430] 다양한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물), 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염, 예컨대 본 개시내용의 제약 조성물은 조

합 요법의 일부일 수 있다. 특정 실시양태에서, 조합 요법은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염; 및 제2 치료제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조합 요법은 유효량의 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염; 및 제2 치료제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0431] 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 로바스타틴, 티아졸리딘디온 또는 피브레이트, 담즙산-결합-수지, 니아신, 항비만 약물, 호르몬, 항바이러스제 (예를 들어, 환자에서 간 질환을 유발하는 기저 C형 간염 감염을 치료하기 위한 것), 항암제 (예를 들어, 간세포성 암종 또는 간 질환 또는 지방간을 유발하는 다른 암을 치료하기 위한 것), 항산화제, 인슐린 저항성을 감소시키는 의약, 또는 지질 대사를 개선시키는 의약 (예를 들어, 고지혈증을 위한 치료), 티로포스틴, 술포닐우레아-기반 약물, 비구아니드, α-글루코시다제 억제제, 아포지단백질 A-I 효능제, 아포지단백질 E, 심혈관 약물, HDL-상승 약물, HDL 인핸서, 또는 아포지단백질 A-I, 아포지단백질 A-IV 및/또는 아포지단백질 유전자의 조절제를 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0432] 다양한 실시양태에서, 제2 치료제는 벰페도산, 스타틴 및/또는 에제티미브일 수 있다.

[0433] 특정 실시양태에서, 제2 치료제는 벰페도산이다. 특정 실시양태에서, 제2 치료제는 에제티미브이다. 특정 실시양태에서, 제2 치료제는 스타틴이다. 스타틴의 예는 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴 및 심바스타틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0434] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물), 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염, 및 제2 치료제를 포함하는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것은 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물), 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염, 및 제2 치료제의 공동-작용으로부터 유익한 효과를 제공하도록 의도된다. 일부 실시양태에서, 조합 요법의 유익한 효과는 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 또는 화학식 (II)의 화합물), 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염, 및 제2 치료제의 조합으로부터 생성된 약동학적 또는 약역학적 공동-작용을 포함할 수 있다.

[0435] 키트

[0436] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 병태, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 키트는 i) 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 병태, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 지침서, 및 ii) 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 유효량의 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 병태, 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 양의 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 포함할 수 있다.

[0437] 본원의 기재는 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염을 제조하는 방법; 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염을 사용하는 방법; 유효량의 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (II)의 화합물) 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물; 및 키트를 포함한, 본 개시내용의 다중 측면 및 실시양태를 포함한다. 본 개시내용은 구체적으로 본원에 기재된 바와 같은 측면 및 실시양태의 모든 조합 및 순열을 포함한다.

[0438] 실시예

[0439] 하기 대표적인 실시예는 본 개시내용을 예시하는 것을 돕도록 의도되며, 본 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 의도되지도 않고, 그로 해석되어서는 안된다.

[0440] 본원에 제공된 화합물은 하기 일반적 방법 및 절차를 사용하여 용이하게 입수가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적인 또는 바람직한 공정 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 언급되지 않는 한 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정한 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 통상의 최적화에 의해 관련 기

술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0441] 추가적으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 특정 관능기가 바람직하지 않은 반응을 겪는 것을 방지하기 위해 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 특정한 관능기에 적합한 보호기 뿐만 아니라 보호 및 탈보호에 적합한 조건의 선택은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 수많은 보호기, 및 그의 도입 및 제거는 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, New York, 1991] 및 그에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.

[0442] 본원에 제공된 화합물은 공지된 표준 절차에 의해 단리 및 정제될 수 있다. 이러한 절차는 재결정화, 여과, 플래쉬 크로마토그래피, 연화처리, 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 또는 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)를 포함한다. 플래쉬 크로마토그래피는 수동으로 또는 자동화 시스템을 통해 수행될 수 있음을 주목한다. 본원에 제공된 화합물은 공지된 표준 절차, 예컨대 핵 자기 공명 분광분석법 (NMR) 또는 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법 (LCMS)에 의해 특징화될 수 있다. NMR 화학적 이동은 백만분율 (ppm)로 보고되고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법을 사용하여 생성된다.

[0443] 분석 방법

[0444] 방법 A: 초고성능 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법 (UHPLC-MS)은 페노메넥스 키네텍스(Phenomenex Kinetex)-XB C18 칼럼 (2.1 mm x 100 mm, 1.7 μm; 온도: 40℃)을 사용하여, 0.6 mL/분의 유량으로 1 μL의 주입 부피 및 5.30분에 걸쳐 5 - 100% B, 이어서 0.50분 동안 100% B의 구배로 역상에서 수행하였으며, 여기서 A = 물 중 0.1% 포름산, 및 B = 아세토니트릴 중 0.1% 포름산이다. 이어서, 100 - 5% B의 제2 구배를 0.02분에 걸쳐 적용하고, 1.18분 동안 유지하였다. UV 스펙트럼을 215 nm에서 기록하였다; 스펙트럼 범위: 200 - 400 nm. ELS 데이터는 보고 시 워터스 ELS 검출기 상에서 수집하였다. 질량 스펙트럼은 워터스 SQD, SQD2 또는 QDA 검출기; 이온화 모드: 전기분무 양성 또는 음성을 사용하여 수득하였다. 데이터를 통합하고, 워터스 매스링스 및 오픈링스 소프트웨어를 사용하여 보고하였다.

[0445] 방법 B: UHPLC-MS를 역상 시스템에서 워터스 UPLC™ BEH™ C18 칼럼 (2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm; 온도: 40℃)을 사용하여, 0.9 mL/분의 유량으로 1 μL의 주입 부피 및 1.10분에 걸쳐 5 - 100% B, 이어서 0.25분 동안 100% B의 구배로 수행하였으며, 여기서 A = 물 중 0.1% 포름산, 및 B = 아세토니트릴 중 0.1% 포름산이다. 이어서, 100 - 5% B의 제2 구배를 0.05분에 걸쳐 적용하고, 0.10분 동안 유지하였다. UV 스펙트럼을 215 nm에서 기록하였다; 스펙트럼 범위: 200 - 400 nm. 질량 스펙트럼은 워터스 SQD, SQD2 또는 QDA 검출기; 이온화 모드: 전기분무 양성 또는 음성을 사용하여 수득하였다. 데이터를 통합하고, 워터스 매스링스 및 오픈링스 소프트웨어를 사용하여 보고하였다.

[0446] 방법 C: UHPLC-MS를 역상에서 워터스 UPLC™ CORTECS™ C8 칼럼 (2.1 mm x100 mm, 1.6 μm; 온도: 40℃)을 사용하여, 0.6 mL/분의 유량으로 1 μL의 주입 부피 및 5.30분에 걸쳐 5 -100% B, 이어서 0.50분 동안 100% B의 구배로 수행하였으며, 여기서 A = 물 중 0.1% 포름산, 및 B = 아세토니트릴 중 0.1% 포름산이다. 이어서, 100 -5% B의 제2 구배를 0.02분에 걸쳐 적용하고, 1.18분 동안 유지하였다. UV 스펙트럼을 215 nm에서 기록하였다; 스펙트럼 범위: 200 -400 nm. ELS 데이터를 보고 시 워터스 ELS 검출기를 사용하여 수집하였다. 질량 스펙트럼은 워터스 SQD, QD2 또는 QDA; 이온화 모드: 전기분무 양성 또는 음성을 사용하여 수득하였다. 데이터를 통합하고, 워터스 매스링스 및 오픈링스 소프트웨어를 사용하여 보고하였다.

[0447] 정제용 HPLC 방법

[0448] 방법 P1: 액체 크로마토그래피 (LC)를 역상에서 워터스 선파이어(Waters Sunfire)™ C18 칼럼 (30 mm x 100 mm, 5 μm; 온도: 실온)을 사용하여 1500 μL의 주입 부피로 40 mL/분의 유량으로 30% B에서 1.90분 동안, 이어서 9.60분에 걸쳐 30 - 95% B의 구배로 수행하고, 1.97분 동안 유지하였으며, 여기서 A = 물 중 0.1% 포름산 및 B = 아세토니트릴 중 0.1% 포름산이다. 이어서, 95 - 30% B의 제2 구배를 0.33분에 걸쳐 적용하고, 1.65분 동안 유지하였다. UV 스펙트럼을 215 nm에서 기록하였다.

[0449] 방법 P2: LC를 역상에서 워터스 선파이어™ C18 칼럼 (30 mm x 100 mm, 5 μm; 온도: 실온)을 사용하여 1500 μL의 주입 부피로 40 mL/분의 유량으로 10% B에서 1.90분 동안, 이어서 14.10분에 걸쳐 10 - 95% B의 구배로 수행하고, 2.0분 동안 유지하였으며, 여기서 A = 물 중 0.1% 포름산 및 B = 아세토니트릴 중 0.1% 포름산이다. 이어서, 95 - 10% B의 제2 구배를 0.20분에 걸쳐 적용하고, 추가로 1.25분 동안 유지하였다. UV 스펙트럼을 215 nm에서 기록하였다.

[0450] 방법 P3: LC를 역상에서 워터스 엑스브리지(Waters XBridge)™ C18 칼럼 (30 mm x 100 mm, 5 μm; 온도: 실

온)을 사용하여 1500 μL의 주입 부피로 40 mL/분의 유량으로 10% B에서 2.00분 동안, 이어서 14.00분에 걸쳐 10 - 95% B의 구배로 수행하고, 2.00분 동안 유지하였으며, 여기서 A = 물 중 0.2% 수산화암모늄 및 B = 아세토니트릴 중 0.2% 수산화암모늄이다. 이어서, 95 - 10% B의 제2 구배를 0.20분에 걸쳐 적용하고, 1.25분 동안 유지하였다. UV 스펙트럼을 215 nm에서 기록하였다.

[0451] 약어

[0452] Aq. 수성

[0453] Boc tert-부틸 카르바모일

[0454] Boc_2O 디-tert-부틸 디카르보네이트

[0455] $CDCl_3$중수소화 클로로포름

[0456] $CHCl_3$클로로포름

[0457] CO_2이산화탄소

[0458] CV 칼럼 부피

[0459] DAST 디에틸아미노황 트리플루오라이드

[0460] DCC N,N'-디시클로헥실카르보디이미드

[0461] DCE 디클로로에탄

[0462] DCM 디클로로메탄

[0463] DIAD 디이소프로필 아조디카르복실레이트

[0464] DIBAL 디이소부틸 알루미늄 히드라이드

[0465] DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민

[0466] DMAP 4-(디메틸아미노)피리딘

[0467] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0468] DMSO 디메틸 술폭시드

[0469] dppf 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

[0470] ESI 전기분무 이온화

[0471] Et_2O 디에틸 에테르

[0472] EtOH 에탄올

[0473] EtOAc 에틸 아세테이트

[0474] FCC 플래쉬 칼럼 크로마토그래피

[0475] HCl 염화수소

[0476] H_2O 물

[0477] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0478] IPA 이소프로판올

[0479] K_2CO_3탄산칼륨

[0480] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법

[0481] $LiAlH_4$수소화알루미늄리튬

[0482] LiHMDS 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

[0483] M 몰

[0484] mCPBA 메타클로로퍼벤조산

[0485] MeCN 아세토니트릴

[0486] MeOH 메탄올

[0487] $MgSO_4$황산마그네슘

[0488] MnO_2망가니즈 (IV)옥시드

[0489] $NaHCO_3$중탄산나트륨

[0490] Na_2SO_4황산나트륨

[0491] $Na_2S_2O_3$티오황산나트륨

[0492] NH_3암모니아

[0493] NH_4Cl 암모늄 히드로클로라이드

[0494] NMR 핵 자기 공명

[0495] $Pd_2(dba)_3$트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

[0496] Pd(dppf)$Cl_2$1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)

[0497] RT 체류 시간

[0498] r.t. 실온

[0499] sat. 포화

[0500] SCX 강한 양이온 교환 카트리지 (벤젠술폰산-관능화 실리카)

[0501] SFC 초임계 유체 크로마토그래피

[0502] SiO_2이산화규소 (FCC를 위한 실리카 겔)

[0503] T3P 프로필포스폰산 무수물

[0504] TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드

[0505] TBME tert-부틸 메틸 에테르

[0506] TBS tert-부틸 디메틸실릴

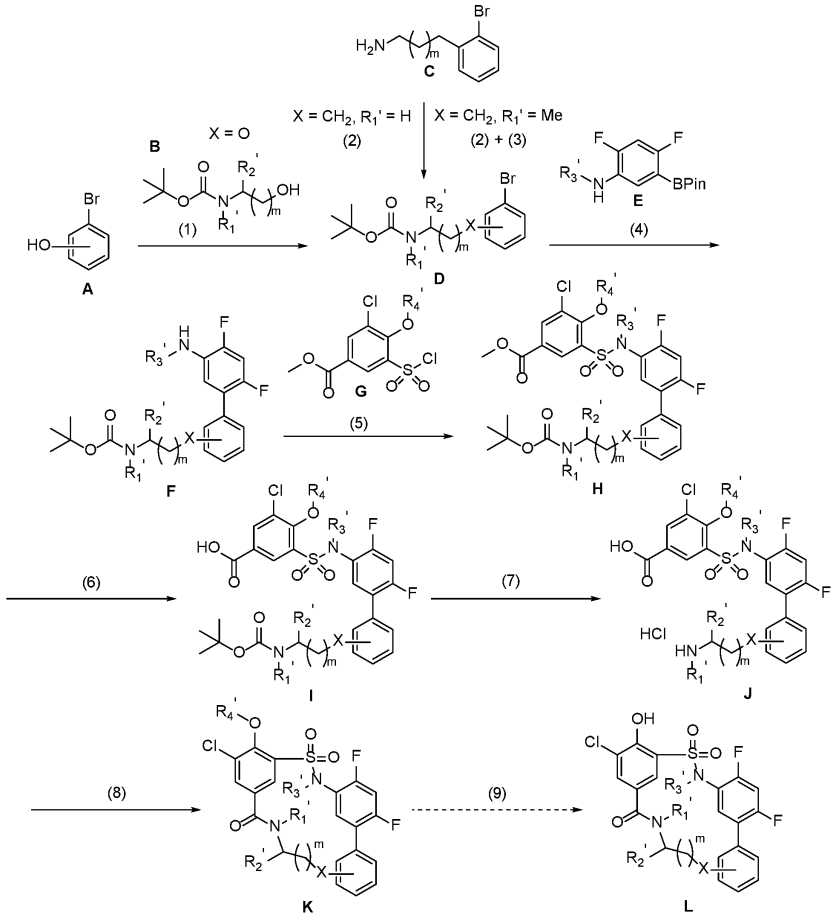
[0507] THF 테트라히드로푸란

[0508] UV 자외선

[0509] wt% 중량 퍼센트

[0510] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 반응식 1에 요약된 절차를 사용하여 합성될 수 있다:

[0511] 반응식 1



[0512]

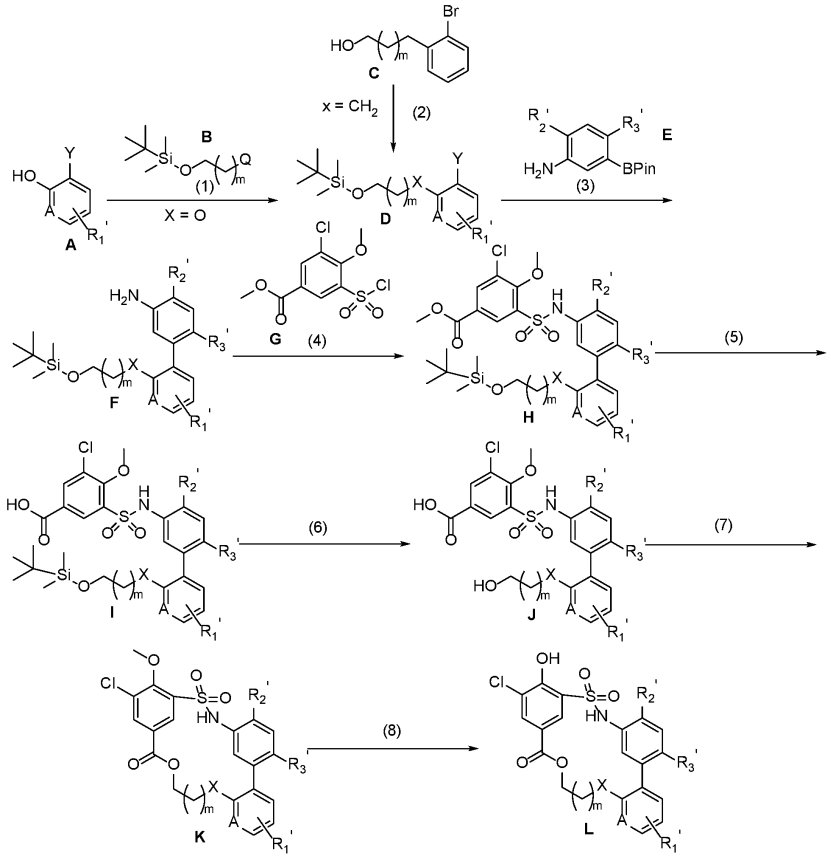
[0513] 반응식 1에서, 출발 물질 A를, 예를 들어 미츠노부 반응 조건 (예를 들어, PPh_3, DIAD, THF, 30-40℃, 1-3시간)을 사용하여 R_1'- 및 R_2'-보유 알콜 출발 물질 B와 반응시켜 X가 산소인 중간체 D를 수득한다. 일부 실시양태에서, R_1' 및 R_2'는 수소 및 저급 알킬, 예를 들어 메틸로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, m은 1-3이다.

[0514] 대안적으로, 아민 출발 물질 C를 Boc 보호 조건 (예를 들어, Boc_2O, $NaHCO_3$ (aq.), THF, 실온, 1시간)을 사용하여 아민 보호하여 중간체 D를 수득하고, 여기서 R_1' 및 R_2'는 둘 다 수소이고, X는 CH_2이고, m은 0-1이다. 대안적으로, 출발 물질 C를 Boc 보호 조건 (예를 들어, Boc_2O, $NaHCO_3$ (aq.), THF, 실온, 1시간)을 사용하여 아민 보호하고, 이어서 알킬화 조건 (예를 들어, NaH, MeI, DMF, 1시간)을 사용하여 카르바메이트 질소를 메틸화시켜 중간체 D (여기서 R_1'는 메틸이고, R_2'는 수소이고, X는 CH_2이고, m은 0-1임)를 수득한다.

[0515] 중간체 D를 팔라듐-촉매된 교차-커플링 조건 (예를 들어, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 디옥산/물, 100℃, 약 18시간)을 사용하여 R_3'-보유 피나콜 보론산 에스테르 중간체 E와 반응시켜 중간체 F를 수득한다. 일부 실시양태에서, R_3'은 H 또는 저급 알킬, 예를 들어 메틸로부터 선택된다. 중간체 F를 염기성 조건 (예를 들어, 피리딘, 50℃, 1-2.5시간) 하에 R_4'-보유 술포닐 클로라이드 중간체 G와 반응시켜 중간체 H를 수득한다. 일부 실시양태에서, R_4'는 저급 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 할로알킬 (예를 들어, $-CHF_2$)로부터 선택된다. 중간체 H를 염기성 조건 (예를 들어, NaOH (수성), THF 또는 THF/MeOH, 실온, 2-18시간) 하에 에스테르 가수분해에 적용하여 중간체 I를 수득한다. 중간체 I를 산성 조건 (디옥산 중 4 M HCl, 실온, 1-2.5시간) 하에 Boc 탈보호에 적용하여 중간체 J를 수득한다. 이어서, 중간체 J를 아미드 커플링 조건 (예를 들어, T3P, DIPEA, DMF, 실온, 대략 0.5-1시간)을 사용하여 고리화시켜 생성물 K를 수득한다. 임의로, R_4'가 메틸인 경우, 중간체 K를, 예를 들어 DCM 중 1 M BBr_3, DMF 중 80℃, 전형적으로 18-24시간 또는 DCM 중 1 M BBr_3, 실온을 사용하여, 전형적으로 18시간 동안 에테르 절단에 적용하여 최종 생성물 L을 수득한다.

[0516] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 반응식 2에 요약된 절차를 사용하여 합성될 수 있다:

[0517] 반응식 2



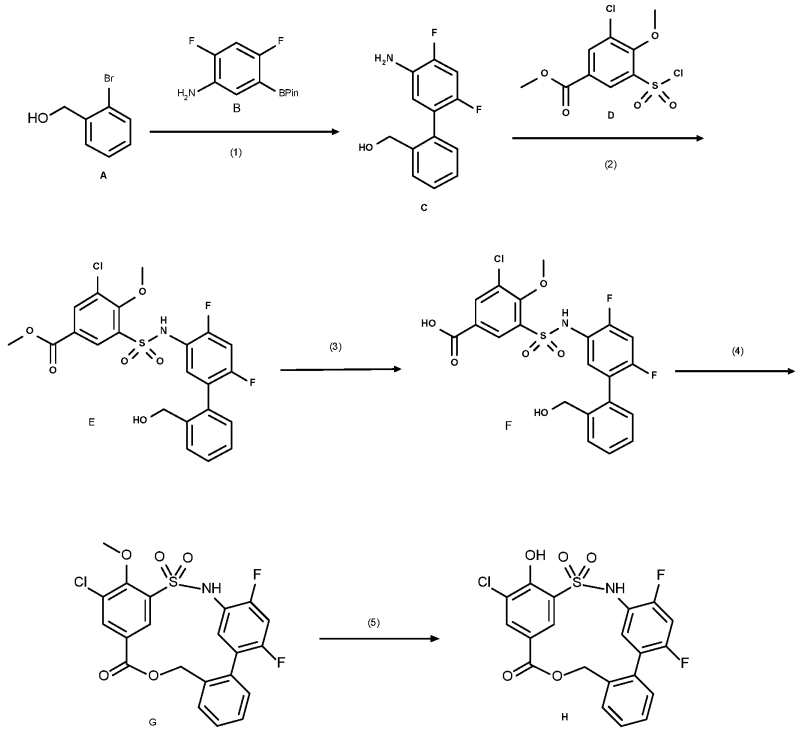
[0518]

[0519] 반응식 2에서, 출발 물질 A를 출발 물질 B와 반응시켜 X가 산소인 중간체 D를 수득한다. 일부 실시양태에서, A는 CH 또는 N으로부터 선택되고; Y는 Br 또는 I로부터 선택되고; R_1'은 할로겐 (예를 들어, F, Cl, Br), 알킬 (예를 들어, 메틸), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필), 또는 -CN으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Q는 히드록실 또는 Br로부터 선택되고; m은 1-2이다. Q가 히드록실인 경우, 출발 물질 A를 미츠노부 반응 조건 (예를 들어, PPh_3, DIAD, THF, 40℃, 1-3시간)을 사용하여 출발 물질 B와 반응시켜 중간체 D를 수득한다. Q가 Br인 경우, 출발 물질 A를 알킬화 조건 (예를 들어, 염기 (K_2CO_3), 아세토니트릴, ~70℃, ~18시간)을 사용하여 출발 물질 B와 반응시켜 중간체 D를 수득한다. 대안적으로, 알콜 출발 물질 C (여기서 m은 0-1임)를 실릴 에테르 보호 조건 (예를 들어, TBS-Cl, 이미다졸, DMF, RT, 4시간)을 사용하여 알콜 보호하여 X가 CH_2인 중간체 D를 수득한다.

[0520] 중간체 D를 팔라듐-촉매된 교차-커플링 조건 (예를 들어, Pd(dppf)Cl_2, 염기 (K_2CO_3), 디옥산, 100℃, 18시간)을 사용하여 R_2'- 및 R_3'-보유 피나콜 보론산 에스테르 중간체 E와 반응시켜 중간체 F를 수득한다. 일부 실시양태에서, R_2'는 F 또는 메톡시로부터 선택되고, R_3'는 H, F, 메틸, 또는 메톡시로부터 선택된다. 중간체 F를 염기성 조건 (예를 들어, 피리딘, 50℃, 1-2.5시간) 하에 술포닐 클로라이드 중간체 G와 반응시켜 중간체 H를 수득한다. 중간체 H를 염기성 조건 (예를 들어, NaOH (수성), THF, RT, 4시간) 하에 에스테르 가수분해하여 중간체 I를 수득한다. 중간체 I를 플루오라이드 공급원 (예를 들어, TBAF, THF, RT, 18-72시간)을 사용하여 실릴 에테르 탈보호하여 중간체 J를 수득한다. 이어서, 중간체 J를 에스테르 커플링 조건을 사용하여, 예를 들어 야마구치 에스테르화 조건 (예를 들어, 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드, DIPEA, DMAP, 실온 1시간, 이어서 65℃ 3-18시간, 산성 역상 정제용 HPLC에 의해 정제)을 사용하여 고리화시켜 중간체 K를 수득한다. 최종적으로, 중간체 K를, 예를 들어 DCM, DMF 중 1 M BBr_3, 80℃, 20시간을 사용하여 에테르 절단하여 최종 생성물 L을 수득한다.

[0521] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 반응식 3에 요약된 절차를 사용하여 합성될 수 있다:

[0522] 반응식 3



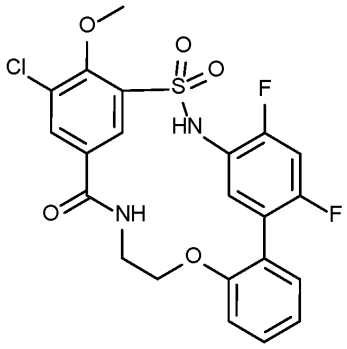
[0523]

[0524] 반응식 3에서, 출발 물질 A를 팔라듐-촉매된 교차-커플링 조건 (예를 들어, $Pd(dppf)Cl_2$, 염기 (K_2CO_3), 디옥산, 100℃, 18시간)을 사용하여 피나콜 보론산 에스테르 중간체 B와 반응시켜 중간체 C를 수득한다. 중간체 C를 염기성 조건 (예를 들어, 피리딘, 50℃, 1시간) 하에 술포닐 클로라이드 중간체 D와 반응시켜 중간체 E를 수득한다. 중간체 E를 염기성 조건 (예를 들어, NaOH (수성), THF, 실온, 3시간) 하에 에스테르 가수분해에 적용하여 중간체 F를 수득한다. 중간체 F를 에스테르 커플링 조건 (예를 들어, DCC, DMAP, DCM, 실온, 24시간)을 사용하여 고리화에 적용하여 중간체 G를 수득한다. 최종적으로, 중간체 G를 에테르 절단 (예를 들어, 아이오도시클로헥산, 무수 DMF, 120℃, 1-3시간; 또는 아이오딘화리튬, 무수 피리딘, 80℃, 6-18시간)에 적용하여 최종 생성물 H를 수득한다.

[0525] 중간체 A는 추가의 치환을 가질 수 있거나 또는 헤테로원자를 아릴 고리에 혼입시킬 수 있다.

[0526] 중간체 B는 상이한 또는 추가의 치환을 가질 수 있고, 헤테로원자를 아릴 고리에 혼입시킬 수 있다.

[0527] 실시예 1 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-8-옥사-18람다6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.$1^{13,17}$.$0^{2,7}$]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 1)의 합성



[0528]

[0529] EtOAc (50 mL) 중 DIPEA (0.13 mL, 0.740 mmol) 및 EtOAc 중 T3P (50 wt%, 0.44 mL, 0.740 mmol)의 용액에 DMF-무수 (50 mL) 중 중간체 6 (253 mg, 0.493 mmol)의 용액을 1.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 무색 용액을 실온에서 23시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 EtOAc 중 T3P (50 wt%, 0.44 mL, 0.740 mmol) 및 DIPEA (0.13 mL, 0.740 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (200 mL)

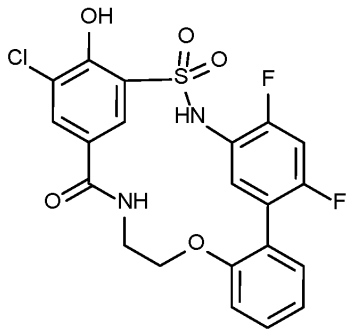
로 희석하고, EtOAc (4 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (4 x 200 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 잔류물 (530 mg)을 수득하였다. 잔류물을 연화처리하고, DCM/MeOH로 초음파처리하고, 생성된 백색 현탁액을 흡인 여과에 의해 수집하였다. 필터 케이크를 DCM으로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (180 mg, 72% 수율, 98% 순도)로서 수득하였다.

[0530] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 8.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 4.21 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 2H).

[0531] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -109.21, -120.11.

[0532] LCMS: m/z = 494.9 / 496.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.44, 방법 A

[0533] 실시예 2 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-8-옥사-18람다6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 2)의 합성



[0534]

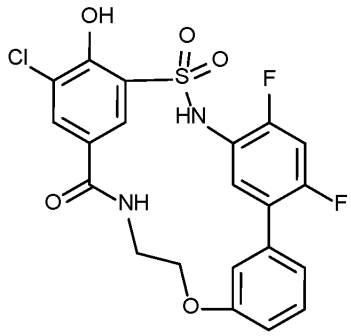
[0535] 0℃에서 DCM-무수 (2.0 mL) 및 톨루엔-무수 (2.0 mL) 중 화합물 1 (140 mg, 0.283 mmol)의 현탁액에 DCM 중 1 M BBr_3(0.85 mL, 0.849 mmol)를 적가하였다. 생성된 백색 현탁액을 60℃에서 22시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 보다 큰 바이알로 옮기고, 무수 DCM (6 mL) 및 무수 톨루엔 (6 mL)으로 희석하였다. 반응 혼합물에 DCM 중 1 M BBr_3 (0.85 mL, 0.849 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 0.5시간 동안 가열한 다음, 80℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, $NaHCO_3$의 포화 수용액에 0℃에서 천천히 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. FCC (10 g SiO_2 칼럼, DCM 중 0-20% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (76 mg, 54% 수율, 96% 순도)로서 수득하였다.

[0536] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.39 (넓은 s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 4.20 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 2H). 1H는 관찰되지 않음.

[0537] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -109.64, -120.02.

[0538] LCMS: m/z = 480.9 / 482.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.22, 방법 A

[0539] 실시예 3 - 11-클로로-3,5-디플루오로-10-히드록시-18-옥사-8람다6-티아-7,15-디아자테트라시클로[17.3.1.1^{2,6}.1^{9,13}]펜타코사-1(22),2(25),3,5,9(24),10,12,19(23),20-노나엔-8,8,14-트리온 (화합물 3)의 합성



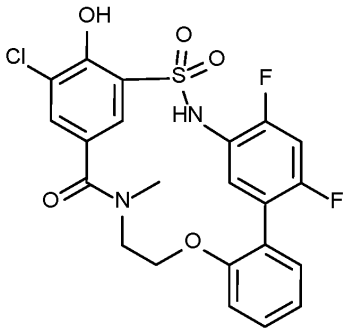
[0540]

[0541] 실온에서 무수 DCE (2.5 mL) 및 무수 DMF (1.5 mL) 중 11-클로로-3,5-디플루오로-10-메톡시-8,8-디옥소-18-옥사-8λ6-티아-7,15-디아자테트라시클로[17.3.1.12,6.19,13]펜타코사-1(22),2(25),3,5,9(24),10,12,19(23),20-노나엔-14-온 (일반 반응식 1에 따라 합성함, 94%, 100 mg, 0.190 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (0.19 mL, 0.190 mmol)을 적가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 18시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물에 DCM 중 1 M BBr_3 (0.76 mL, 0.760 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 수용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 물 및 1:3 IPA/$CHCl_3$으로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성부를 1:3 IPA/$CHCl_3$으로 추출하였다. 유기부를 합하고, 소수성 프릿에 통과시켰다. FCC (10 g SiO_2, DCM 중 0-30% MeOH)에 의해 정제하고, 이어서 MeCN으로 연화처리하여 표제 화합물을 회백색 고체 (47 mg, 98% 순도)로서 수득하였다.

[0542] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.72 (넓은 s, 1H), 8.36 (겉보기 s, 1H), 7.80 (겉보기 s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.73 (겉보기 s, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 2H), 3.62 - 3.46 (m, 2H). 2H 관찰되지 않음.

[0543] LCMS: m/z = 481.2 / 483.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.98, 방법 A

[0544] 실시예 4 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-11-메틸-8-옥사-18람다6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 4)의 합성



[0545]

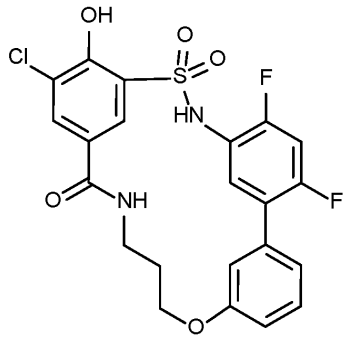
[0546] 0℃에서 DCE-무수 (6.0 mL) 및 DMF-무수 (3.0 mL) 중 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-11-메틸-18,18-디옥소-8-옥사-18λ6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (일반 반응식 1에 따라 합성됨, 92%, 250 mg, 0.452 mmol)의 현탁액에 DCM 중 1 M BBr_3 (2.0 mL, 2.0 mmol)을 적가하였다. 생성된 연황색 현탁액을 80℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 추가의 DCM 중 1 M BBr_3 (2.0 mL, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 17시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 $NaHCO_3$의 포화 수용액 (30 mL)에 천천히 첨가하였다. 수성부를 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. FCC (10 g SiO_2, DCM 중 0-40% MeOH)로 정제하여 생성물을 수득하고, 이를 FCC (10 g SiO_2, 100% DCM, 이어서 DCM 중 0-30% MeOH)로 추가로 정

제하여 황갈색 고체 (110 mg)를 수득하였다. 고체를 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (34 mg, 15% 수율, 99% 순도)로서 수득하였다.

[0547] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.21 (넓은 s, 1H), 10.29 (넓은 s, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.16 (m, 5H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 2.90 (넓은 s, 3H). 2H는 관찰되지 않음

[0548] LCMS: m/z = 495.2 / 497.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.11, 방법 A

[0549] 실시예 5 - 11-클로로-3,5-디플루오로-10-히드록시-19-옥사-8람다6-티아-7,15-디아자테트라시클로[18.3.1.1^{2,6}.1^{9,13}]헥사코사-1(23),2(26),3,5,9(25),10,12,20(24),21-노나엔-8,8,14-트리온 (화합물 5)의 합성

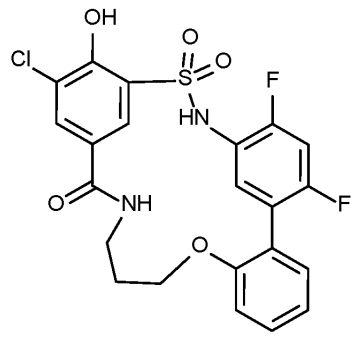
[0550] 

[0551] 실온에서 무수 DMF (4.0 mL) 중 11-클로로-3,5-디플루오로-10-메톡시-8,8-디옥소-19-옥사-8λ6-티아-7,15-디아자테트라시클로[18.3.1.12,6.19,13]헥사코사-1(23),2(26),3,5,9(25),10,12,20(24),21-노나엔-14-온 (일반 반응식 1에 따라 합성함, 90%, 200 mg, 0.354 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (0.71 mL, 0.710 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물에 DCM 중 1 M BBr_3 (1.42 mL, 1.42 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, $NaHCO_3$의 포화 수용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 DCM (3x)으로 추출하고, 합한 유기부를 소수성 프릿에 통과시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P2)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (93 mg, 53% 수율, 100% 순도)로서 수득하였다.

[0552] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.78 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 6.19 - 6.18 (m, 1H), 4.13 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 2H). 2H는 관찰되지 않음

[0553] LCMS: m/z = 495.0 / 496.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.24, 방법 A

[0554] 실시예 6 - 16-클로로-22,24-디플루오로-17-히드록시-8-옥사-19람다6-티아-12,20-디아자테트라시클로[19.3.1.1^{14,18}.0^{2,7}]헥사코사-1(25),2,4,6,14,16,18(26),21,23-노나엔-13,19,19-트리온 (화합물 6)의 합성

[0555] 

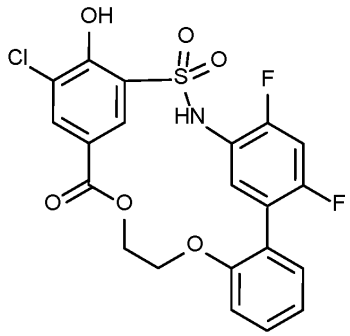
[0556] 실온에서 무수 DMF (3.8 mL) 중 16-클로로-22,24-디플루오로-17-메톡시-19,19-디옥소-8-옥사-19λ6-티아-12,20-디아자테트라시클로[19.3.1.114,18.02,7]헥사코사-1(25),2,4,6,14,16,18(26),21,23-노나엔-13-온 (일반

반응식 1에 따라 합성됨, 93%, 140 mg, 0.256 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (1.00 mL, 1.00 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 18시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 수용액에 천천히 첨가하고, 혼합물을 DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기부를 상 분리기에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P2)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (14 mg, 11% 수율, 99% 순도)로서 수득하였다.

[0557] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 4H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.10 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H). 5H는 관찰되지 않음

[0558] LCMS: m/z = 495.2 / 497.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.36, 방법 A

[0559] 실시예 7 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-8,11-디옥사-18람다6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 7)의 합성



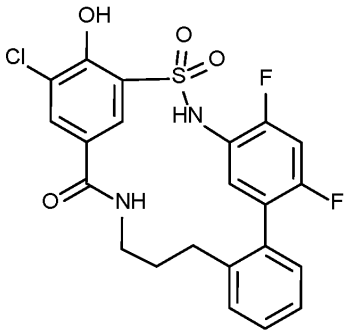
[0560]

[0561] 0℃에서 DMF-무수 (3.0 mL) 중 중간체 12 (98%, 60 mg, 0.119 mmol)의 현탁액에 DCM 중 1 M BBr_3 (2.0 mL, 2.0 mmol)을 적가하였다. 생성된 연황색 용액을 80℃에서 20시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 수용액에 첨가하고 (30 mL), 수성부를 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기부를 합하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 정제용 HPLC (방법 P1)를 사용하여 수행하여 표제 화합물을 백색 고체 (42 mg, 74% 수율, 100% 순도)로서 수득하였다.

[0562] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.53 - 9.83 (m, 1H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 2H), 4.31 - 4.27 (m, 2H). 1H는 관찰되지 않음.

[0563] LCMS: m/z = 480.2 / 482.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.79, 방법 A

[0564] 실시예 8 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-18람다6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 8)의 합성



[0565]

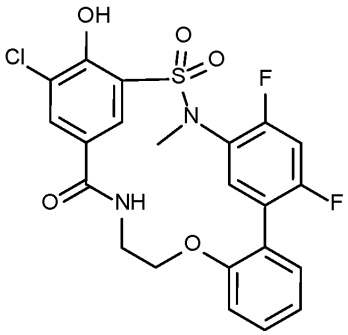
[0566] 실온에서 무수 DMF (4 mL) 중 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-18λ6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (일반 반응식 1에 따

라 합성됨, 80%, 170 mg, 0.276 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (1.1 mL, 1.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물에 DCM 중 1 M BBr_3 (1.1 mL, 1.10 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 H_2O (40 mL)에 첨가하였다. 수성부를 DCM (3 x 30 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 FCC (10 g SiO_2, DCM 중 0-30% MeOH)에 의해 수행하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 생성된 고체를 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (55 mg, 41% 수율, 98% 순도)로서 수득하였다.

[0567] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.07 - 9.88 (m, 2H), 8.30 - 8.18 (m, 1H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.73 - 1.54 (m, 1H).

[0568] LCMS: m/z = 479.0 / 480.8 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.34, 방법 A

[0569] 실시예 9 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-19-메틸-8-옥사-18람다6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 9)의 합성



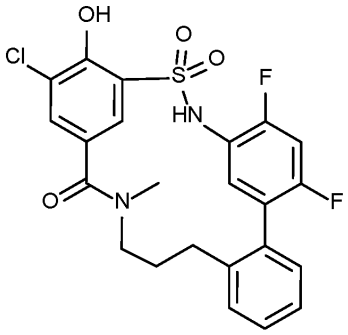
[0570]

[0571] 0℃에서 무수 DMF (5.0 mL) 중 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-19-메틸-18,18-디옥소-8-옥사-18λ6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (일반 반응식 1에 따라 합성됨, 80%, 200 mg, 0.314 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (3.0 mL, 3.00 mmol)을 적가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 20시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 $NaHCO_3$의 포화 수용액 (30 mL)에 첨가하였다. 유기부를 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기부를 합하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 수행하여 표제 화합물을 백색 고체 (66 mg, 40% 수율, 95% 순도)로서 수득하였다.

[0572] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.59 (넓은 s, 1H), 8.24 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 3H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 4.21 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.19 (s, 3H).

[0573] LCMS: m/z = 495.2 / 497.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.60, 방법 A

[0574] 실시예 10 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-11-메틸-18람다6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 10)의 합성



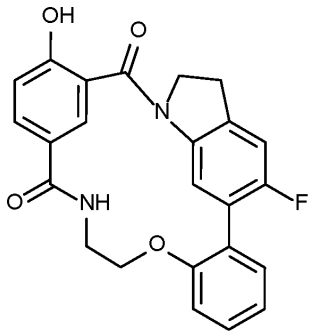
[0575]

[0576] 실온에서 무수 DMF (4.0 mL) 중 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-11-메틸-18,18-디옥소-18λ6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (일반 반응식 1에 따라 합성됨, 91%, 153 mg, 0.275 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (1.1 mL, 1.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 H_2O (40 mL)에 첨가하고, 유기물을 DCM (3 x 30 mL)으로 추출하고, 합하고, 소수성 프릿에 통과시켰다. 정제를 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 수행하여 표제 화합물을 백색 고체 (78 mg, 56% 수율, 97% 순도)로서 수득하였다.

[0577] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.46 (넓은 s, 1H), 10.28 (넓은 s, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 6H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.85 - 2.61 (m, 2H), 2.42 - 2.24 (m, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 1H), 1.72 - 1.54 (m, 1H), 1.38 - 1.16 (m, 1H).

[0578] LCMS: m/z = 493.2 / 495.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.17, 방법 A

[0579] 실시예 11 - 24-플루오로-16-히드록시-8-옥사-11,19-디아자펜타시클로[17.5.2.1^{13,17}.0^{2,7}.0^{22,26}]헵타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(27),22,25-노나엔-12,18-디온 (화합물 11)의 합성



[0580]

[0581] 단계 1

[0582] 무수 1,4-디옥산 (4.6 mL) 중 중간체 2 (92%, 500 mg, 1.45 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란 (406 mg, 1.60 mmol) 및 아세트산칼륨 (428 mg, 4.36 mmol)의 혼합물을 질소로 20분 동안 폭기한 후, Pd(dppf)Cl_2 (107 mg, 0.145 mmol)를 첨가하고, 용액을 추가로 5분 동안 폭기하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 총 대략 20분 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물에 물을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기부를 물, 및 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]에틸]카르바메이트 (75.0%) (458 mg, 65% 수율, 75% 순도)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[0583] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.52 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.31 (s, 12H).

[0584] 단계 2

[0585] 1,4-디옥산 (4.5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]에틸]카르바메이트 (75%, 444 mg, 0.916 mmol) 및 6-브로모-5-플루오로-인돌린 (90%, 200 mg, 0.833 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (230 mg, 1.67 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 5분 동안 폭기하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$ (61 mg, 0.0833 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 5분 동안 폭기하였다. 용기를 밀봉하고, 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[2-(5-플루오로인돌린-6-일)페녹시]에틸]카르바메이트 (283 mg, 67% 수율, 74% 순도)를 연갈색 오일로서 수득하였다.

[0586] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.32 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.43 (td, J = 8.5, 2.2 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

[0587] LCMS: m/z = 373.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.74, 방법 B

[0588] 단계 3

[0589] 무수 DMF (6.3 mL) 중 2-메톡시-5-메톡시카르보닐-벤조산 (96%, 94 mg, 0.429 mmol), tert-부틸 N-[2-[2-(5-플루오로인돌린-6-일)페녹시]에틸]카르바메이트 (74%, 180 mg, 0.358 mmol) 및 DIPEA (249 μL, 1.43 mmol)의 용액에 T3P (EtOAc 중 50%) (0.64 mL, 1.07 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (40 ml)로 희석하고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척한 다음, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-[6-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-5-플루오로-인돌린-1-카르보닐]-4-메톡시벤조에이트 (95.0%) (155 mg, 73% 수율, 95% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0590] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.7, 8.8 Hz, 2H), 7.05 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 - 3.76 (m, 5H), 3.20 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

[0591] LCMS: m/z = 587.3 [M+Na]+, (ESI+), RT = 1.05, 방법 B

[0592] 단계 4

[0593] 메틸 3-[6-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-5-플루오로-인돌린-1-카르보닐]-4-메톡시벤조에이트 (95%, 155 mg, 0.261 mmol)를 THF (4 mL) 중에 용해시키고, 2 M 수성 수산화나트륨 (1.0 mL, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, 6 M 수성 수산화나트륨 (1.0 mL, 6.00 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서, MeOH (1.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 40℃로 3시간 동안 가온하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 나머지 수성부를 물 (20 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 상 분리기에 통과시킨 다음, 농축시켜 3-[6-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-5-플루오로-인돌린-1-카르보닐]-4-메톡시벤조산 (144 mg, 92% 수율, 92% 순도)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0594] LCMS: m/z = 549.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.05, 방법 B

[0595] 단계 5

[0596] 3-[6-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-5-플루오로-인돌린-1-카르보닐]-4-메톡시벤조산 (92%, 140 mg, 0.234 mmol)에 디옥산 중 4 M HCl (1.8 mL, 7.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 농축시켜 (3x) 3-[6-[2-(2-아미노에톡시)페닐]-5-플루오로-인돌린-1-카르보닐]-4-메톡시벤조산 · HCl (120 mg, 95% 수율, 90% 순도)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0597] LCMS: m/z = 451.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.66, 방법 B

[0598] 단계 6

[0599] 무수 DMF (8 mL) 중 T3P (EtOAc 중 50%) (330 μL, 0.555 mmol) 및 DIPEA (128 μL, 0.739 mmol)의 용액에 무수 DMF (8 mL) 중 3-[6-[2-(2-아미노에톡시)페닐]-5-플루오로-인돌린-1-카르보닐]-4-메톡시벤조산·HCl (90%, 100 mg, 0.185 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 물 중에 용해시키고, 층을 분리하였다. 수성 상을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기부를 물 및 염수로 세척한 다음, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 FCC (12 g C18 칼럼, 물 (0.1% 포름산) 중 10-100% MeCN (0.1% 포름산))에 의해 정제하여 24-플루오로-16-메톡시-8-옥사-11,19-디아자펜타시클로[17.5.2.113,17.02,7.022,26]헵타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(27),22,25-노나엔-12,18-디온 (17 mg, 24% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0600] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 5.66 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 3H), 3.87 - 3.70 (m, 4H), 3.27 - 3.02 (m, 3H).

[0601] LCMS: m/z = 433.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.78, 방법 B

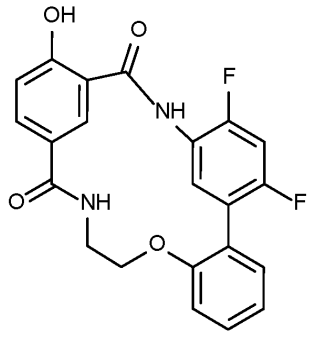
[0602] 단계 7

[0603] 24-플루오로-16-메톡시-8-옥사-11,19-디아자펜타시클로[17.5.2.113,17.02,7.022,26]헵타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(27),22,25-노나엔-12,18-디온 (18 mg, 95% 순도)을 2,4,6-트리메틸피리딘 (1.3 mL, 9.71 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물에 아이오딘화리튬 (26 mg, 0.198 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응물을 1 M 수성 HCl의 첨가에 의해 산성화시켰다. 유기부를 DCM (3x)으로 추출하고, 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 산성 역상 FCC (6 g C18 SiO_2, 물 (0.1% 포름산) 중 10-100% 아세토니트릴 (0.1% 포름산))에 의해 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체 (8 mg, 48% 수율, 99% 순도)로서 수득하였다.

[0604] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.07 (넓은 s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.29 (ddd, J = 8.4, 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.78 (m, 3H), 6.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.26 - 3.02 (m, 3H).

[0605] LCMS: m/z = 419.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.20, 방법 A

[0606] 실시예 12 - 21,23-디플루오로-16-히드록시-8-옥사-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(23),2,4,6,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12,18-디온 (화합물 12)의 합성

[0607] 

[0608] 단계 1

[0609] 무수 DMF (10 mL) 중 4-메톡시-3-메톡시카르보닐-벤조산 (387 mg, 1.84 mmol), 2-(2-브로모페녹시)에탄아민 히드로클로라이드 (96%, 440 mg, 1.67 mmol) 및 DIPEA (1165 μL, 6.69 mmol)의 용액에 T3P (EtOAc 중 50%) (2.5 mL, 4.18 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 추가의 T3P (EtOAc 중 50%) (1.5 mL, 2.51 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (40 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척한 다음, $MgSO_4$ 상에

서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 5-[2-(2-브로모페녹시)에틸카르바모일]-2-메톡시벤조에이트 (565 mg, 71% 수율, 86% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0610] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (q, J = 5.9 Hz, 2H).

[0611] LCMS: m/z = 407.9 / 409.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.84, 방법 B

[0612] 단계 2

[0613] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 메틸 5-[2-(2-브로모페녹시)에틸카르바모일]-2-메톡시벤조에이트 (86%, 550 mg, 1.16 mmol) 및 2,4-디플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (95%, 373 mg, 1.39 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (320 mg, 2.32 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 5분 동안 폭기하였다. Pd(dppf)Cl_2 (85 mg, 0.116 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 5분 동안 폭기하였다. 용기를 밀봉하고, 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-[2-[2-(5-아미노-2,4-디플루오로-페닐)페녹시]에틸카르바모일]-2-메톡시벤조에이트 (425 mg, 76% 수율, 95% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0614] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 9.0, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 11.3, 9.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 10.1, 7.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (q, J = 6.1 Hz, 2H).

[0615] LCMS: m/z = 457.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.83, 방법 B

[0616] 단계 3

[0617] 메틸 5-[2-[2-(5-아미노-2,4-디플루오로-페닐)페녹시]에틸카르바모일]-2-메톡시벤조에이트 (95%, 200 mg, 0.421 mmol), THF (4.5 mL) 및 MeOH (1.8 mL)의 혼합물에 4 M 수성 수산화나트륨 (0.53 mL, 2.10 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 나머지 수성부를 물 (20 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 상 분리기에 통과시킨 다음, 농축시켜 5-[2-[2-(5-아미노-2,4-디플루오로-페닐)페녹시]에틸카르바모일]-2-메톡시벤조산 (195 mg, 정량적 수율, 100% 순도)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0618] LCMS: m/z = 443.1 [M+Na]+, (ESI+), RT = 0.74, 방법 B

[0619] 단계 4

[0620] 무수 DMF (35 mL) 중 T3P (EtOAc 중 50%) (690 μL, 1.16 mmol) 및 DIPEA (269 μL, 1.55 mmol)의 용액에 무수 DMF (5 mL) 중 5-[2-[2-(5-아미노-2,4-디플루오로-페닐)페녹시]에틸카르바모일]-2-메톡시벤조산 (95%, 180 mg, 0.387 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성부를 추가의 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기부를 0.5 M 수성 수산화나트륨, 및 이어서 염수로 세척한 다음, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜 21,23-디플루오로-16-메톡시-8-옥사-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2,4,6,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12,18-디온 (15 mg, 6.4% 수율, 70% 순도)을 연갈색 고체로서 수득하였다.

[0621] LCMS: m/z = 425.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.73, 방법 B

[0622] 단계 5

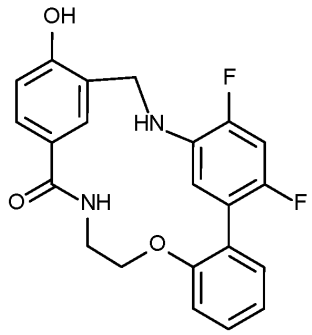
[0623] 무수 피리딘 (1.1 mL) 중 21,23-디플루오로-16-메톡시-8-옥사-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2,4,6,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12,18-디온 (70%, 15 mg, 0.0247 mmol) 및 아이오딘화리튬 (33 mg, 0.247 mmol)의 현탁액을 85℃에서 18시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물에 아이오딘화리튬 (33 mg, 0.247 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 85℃에서 3시간 동안, 이어서 100℃에서 18시

간 동안, 이어서 110℃에서 22.5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 1 M 수성 HCl을 사용하여 산성화시켰다. 유기부를 DCM (3x)으로 추출하고, 합하고, 소수성 프릿에 통과시킨 다음, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 산성 역상 FCC (6 g C18 SiO_2, 물 (0.1% 포름산) 중 10-100% MeCN (0.1% 포름산))에 의해 수행한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물을 갈색 고체 (2 mg, 18% 수율, 90% 순도)로서 수득하였다.

[0624] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.33 (넓은 s, 1H), 10.03 (넓은 s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.32 - 3.92 (m, 2H), 3.56 - 3.40 (m, 2H).

[0625] LCMS: m/z = 411.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.86, 방법 A

[0626] 실시예 13 - 21,23-디플루오로-16-히드록시-8-옥사-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(23),2,4,6,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 13)의 합성



[0627]

[0628] 단계 1

[0629] DCE (30 mL) 중 5-브로모-2,4-디플루오로아닐린 (500 mg, 2.40 mmol) 및 메틸 4-벤질옥시-3-포르밀-벤조에이트 (780 mg, 2.88 mmol)의 용액에 아세트산 (688 μL, 12.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 85℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, STAB (1528 mg, 7.21 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (30 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하고, 층을 분리하였다. 수성부를 추가의 DCM (2 x 30 mL)으로 추출한 다음, 합한 유기부를 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-벤질옥시-3-[(5-브로모-2,4-디플루오로-아닐리노)메틸]벤조에이트 (885 mg, 79% 수율, 99% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0630] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 6.32 (td, J = 6.2, 2.1 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.35 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H).

[0631] LCMS: m/z = 461.9 / 463.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.19, 방법 B

[0632] 단계 2

[0633] 무수 THF (40 mL) 중 2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 (1.50 g, 6.82 mmol), tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (1.6 mL, 10.2 mmol) 및 트리페닐포스핀 (2.68 g, 10.2 mmol)의 용액에 DIAD (2.1 mL, 10.9 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 3시간 동안 교반하면서 35℃로 가온하였다. 추가의 트리페닐포스핀 (1.79 g, 6.82 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 35℃에서 30분 동안 교반하였다. 추가의 DIAD (1.3 mL, 6.82 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 35℃에서 25분 동안 교반하였다. 추가의 tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (1.1 mL, 6.82 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 35℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 FCC (100 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]에틸]카르바메이트 (680 mg, 25% 수율, 92% 순도)를 연갈색 오일로서 수득하였다.

[0634] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 2H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.31 (s, 12H).

[0635] 단계 3

[0636] 1,4-디옥산 (4 mL) 및 물 (0.4 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]에틸]카르바메이트 (92%, 282 mg, 0.714 mmol) 및 메틸 4-벤질옥시-3-[(5-브로모-2,4-디플루오로-아닐리노)메틸]벤조에이트 (300 mg, 0.649 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (179 mg, 1.30 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 5분 동안 폭기하였다. $Pd(dppf)Cl_2$ (48 mg, 0.0649 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 5분 동안 탈기하였다. 용기를 밀봉하고, 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-벤질옥시-3-[[5-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-아닐리노]메틸]벤조에이트 (356 mg, 72% 수율, 81% 순도)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[0637] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 6H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 3H), 6.95 (td, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 6.00 (td, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.34 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.06 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

[0638] LCMS: m/z = 619.4 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.22, 방법 B

[0639] 단계 4

[0640] 메틸 4-벤질옥시-3-[[5-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-아닐리노]메틸]벤조에이트 (81%, 356 mg, 0.466 mmol), THF (4.4367 mL) 및 MeOH (1.4789 mL)의 혼합물에 4 M 수성 수산화나트륨 (0.58 mL, 2.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 50℃로 가온하고, 4.5시간 동안 교반하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 나머지 수성 상을 물 (20 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 DCM (4 x 30 mL)으로 추출하고, 합한 유기 상을 상 분리기에 통과시킨 다음, 농축시켜 5-[2-[2-(5-아미노-2,4-디플루오로-페닐)페녹시]에틸카르바모일]-2-메톡시벤조산 (201 mg, 94% 수율, 95% 순도)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0641] LCMS: m/z = 605.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.10, 방법 B

[0642] 단계 5

[0643] 4-벤질옥시-3-[[5-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-아닐리노]메틸]벤조산 (91%, 274 mg, 0.412 mmol)에 디옥산 중 4 M HCl (2.1 mL, 8.25 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에서 초음파처리한 다음, 농축시켜 (3x) 3-[[5-[2-(2-아미노에톡시)페닐]-2,4-디플루오로-아닐리노]메틸]-4-벤질옥시벤조산 디히드로클로라이드 (294 mg, 99% 수율, 80% 순도)를 연갈색 고체로서 수득하였다.

[0644] LCMS: m/z = 505.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.78, 방법 B

[0645] 단계 6

[0646] 무수 DMF (26 mL) 중 T3P (EtOAc 중 50%) (807 μL, 1.36 mmol) 및 DIPEA (394 μL, 2.26 mmol)의 용액에 무수 DMF (4 mL) 중 3-[[5-[2-(2-아미노에톡시)페닐]-2,4-디플루오로-아닐리노]메틸]-4-벤질옥시벤조산 디히드로클로라이드 (80%, 290 mg, 0.452 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, EtOAc (70 mL) 및 H_2O (70 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc (70 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 H_2O (70 mL), 및 이어서 염수 (70 mL)로 세척하고, 상 분리기에 통과시킨 다음, 농축시켜 16-벤질옥시-21,23-디플루오로-8-옥사-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2,4,6,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (208 mg, 79% 수율, 84% 순도)을 연갈색 고체로서 수득하였다.

[0647] LCMS: m/z = 487.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.06, 방법 B

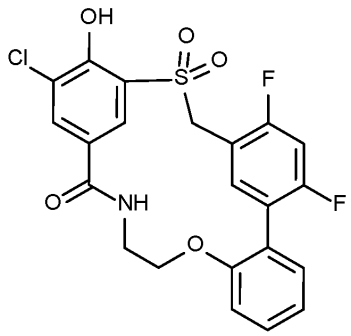
[0648] 단계 7

[0649] 실온에서 16-벤질옥시-21,23-디플루오로-8-옥사-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2,4,6,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (84%, 60 mg, 0.104 mmol)에 DCM 중 1 M BBr_3 (1.0 mL, 1.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (30 mL)으로 희석하고, H_2O (40 mL)에 부은 다음, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하고, 이어서 정제용 HPLC (방법 P2)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (20 mg, 49% 수율, 100% 순도)로서 수득하였다.

[0650] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 9.8, 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.56 (td, J = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.19 (m, 2H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.57 - 3.40 (m, 2H).

[0651] LCMS: m/z = 397.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.97, 방법 A

[0652] 실시예 14 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-8-옥사-18람다6-티아-11-아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 14)의 합성



[0653]

[0654] 단계 1

[0655] 1,4-디옥산 (12 mL) 중 중간체 2 (98%, 650 mg, 2.01 mmol) 및 [2,4-디플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메탄올 (58%, 1.00 g, 2.15 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (550 mg, 3.98 mmol) 및 물 (3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 10분 동안 폭기하였다. $Pd(dppf)Cl_2$ (150 mg, 0.204 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 다시 추가로 5분 동안 탈기한 후, 용기를 밀봉하고, 반응 혼합물을 환류 하에 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 여과물을 물 (50 mL)에 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[2-[2,4-디플루오로-5-(히드록시메틸)페닐]페녹시]에틸]카르바메이트 (792 mg, 98% 수율, 95% 순도)를 점성 황색 오일로서 수득하였다.

[0656] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H).

[0657] LCMS: m/z = 402.0 [M+Na]+, (ESI+), RT = 0.94, 방법 B

[0658] 단계 2

[0659] 무수 DCM (50 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[2,4-디플루오로-5-(히드록시메틸)페닐]페녹시]에틸]카르바메이트 (95%, 620 mg, 1.55 mmol) 및 사브로민화탄소 (800 mg, 2.41 mmol)의 0℃ 용액에 트리페닐포스핀 (620 mg, 2.36 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 4시간 동안 교반하면서 실온으로 가온되도록 하였다.

반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[2-[5-(브로모메틸)-2,4-디플루오로-페닐]페녹시]에틸]카르바메이트 (630 mg, 90% 수율, 98% 순도)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[0660] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.98 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.20 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

[0661] LCMS: m/z = 342.0 / 343.9 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.13, 방법 B

[0662] 단계 3

[0663] MeOH (60 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[5-(브로모메틸)-2,4-디플루오로-페닐]페녹시]에틸]카르바메이트 (98%, 600 mg, 1.33 mmol) 및 티오아세트산 (120 mg, 1.58 mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨 (220 mg, 1.59 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 추가의 탄산칼륨 (220 mg, 1.59 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 1 M 수성 HCl을 사용하여 (pH ~4/5로) 산성화시킨 후, 용액을 물 (20 mL)로 희석하고, DCM (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[2-[2,4-디플루오로-5-(술파닐메틸)페닐]페녹시]에틸]카르바메이트 (316 mg, 60% 수율, 99% 순도)를 점성 무색 오일로서 수득하였다.

[0664] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.47 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.20 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 1.36 (s, 9H).

[0665] LCMS: m/z = 296.0 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.11, 방법 B

[0666] 단계 4

[0667] 무수 1,4-디옥산 (5 mL) 중 메틸 3-브로모-5-클로로-4-메톡시-벤조에이트 (95%, 200 mg, 0.680 mmol)의 용액에 DIPEA (110 mg, 0.851 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-[2-[2,4-디플루오로-5-(술파닐메틸)페닐]페녹시]에틸]카르바메이트 (99%, 310 mg, 0.776 mmol)를 첨가하였다. 용액을 질소로 5분 동안 버블링한 후, $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0.0218 mmol) 및 Xantphos (30 mg, 0.0518 mmol)를 첨가하고, 밀봉된 튜브를 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 후, 이를 물 (50 mL)에 첨가하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (100 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-[[5-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]메틸술파닐]-5-클로로-4-메톡시-벤조에이트 (357 mg, 88% 수율, 99% 순도)를 점성 연황색 오일로서 수득하였다.

[0668] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 6H), 3.16 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

[0669] LCMS: m/z = 494.0 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.25, 방법 B

[0670] 단계 5

[0671] DCM (10 mL) 중 메틸 3-[[5-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]메틸술파닐]-5-클로로-4-메톡시벤조에이트 (99%, 300 mg, 0.500 mmol)의 용액에 mCPBA (70%, 370 mg, 1.50 mmol) 및 중탄산나트륨 (50 mg, 0.595 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM (20 mL) 및 수성 아황산나트륨 (30 mL)의 2상 혼합물에 첨가하고, 분리 깔때기에서 완전히 혼합하였다. 이어서, 층을 분리하고, 수성 상을 추가의 DCM (20 mL)으로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 수성 중탄산나트륨 (40 mL)으로 세척하고, 수성부를 추가의 DCM (20 mL)으로 2회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 최종적으로 염수 (50 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC

(10 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-[[5-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]메틸술포닐]-5-클로로-4-메톡시-벤조에이트 (272 mg, 78% 수율, 90% 순도)를 수득하였다.

[0672] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.27 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.95 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.19 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

[0673] LCMS: m/z = 526.0 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.15, 방법 B

[0674] 단계 6

[0675] 메틸 3-[[5-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]메틸술포닐]-5-클로로-4-메톡시벤조에이트 (90%, 265 mg, 0.38 mmol)를 THF (15 mL) 중에 용해시키고, 2 M 수성 수산화나트륨 (3.0 mL, 6.00 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. THF를 감압 하에 제거하고, 나머지 수용액을 DCM (30 mL)에 첨가하고, 1 M 수성 HCl (30 mL)로 산성화시켰다. 층을 분리하고, 수성 상을 추가의 DCM (2 x 15 mL)으로 추출한 후, 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-[[5-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]메틸술포닐]-5-클로로-4-메톡시벤조산 (245 mg, 91% 수율, 93% 순도)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[0676] LCMS: m/z = 512.0 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.07, 방법 B

[0677] 단계 7

[0678] 3-[[5-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]메틸술포닐]-5-클로로-4-메톡시벤조산 (93%, 240 mg, 0.365 mmol)에 디옥산 중 4 M HCl (6.0 mL, 24.0 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, 나머지 잔류물을 DCM (초음파처리) 중에 용해시키고, 농축시켜 (3 x 20 mL) 3-[[5-[2-(2-아미노에톡시)페닐]-2,4-디플루오로-페닐]메틸술포닐]-5-클로로-4-메톡시벤조산·HCl (236 mg, 94% 수율, 80% 순도)을 금색 고체로서 수득하였다.

[0679] LCMS: m/z = 512.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.74, 방법 B

[0680] 단계 8

[0681] DMF (3 mL) 중 DIPEA (0.30 mL, 1.72 mmol) 및 T3P (EtOAc 중 50%) (0.70 mL, 1.18 mmol)의 용액에 펌프-시린지를 통해 DMF (4 mL) 중 3-[[5-[2-(2-아미노에톡시)페닐]-2,4-디플루오로-페닐]메틸술포닐]-5-클로로-4-메톡시벤조산;히드로클로라이드 (80%, 230 mg, 0.336 mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 이 첨가 후, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. T3P의 제2 분취물 (EtOAc 중 50%) (0.70 mL, 1.18 mmol)을 적가하고, 혼합물을 추가로 16시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 추가의 DIPEA (0.30 mL, 1.72 mmol)를 첨가하고, 반응물을 최종 시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (4 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8-옥사-18λ6-티아-11-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (150 mg, 81% 수율, 90% 순도)을 연갈색 고체로서 수득하였다.

[0682] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.14 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

[0683] 단계 9

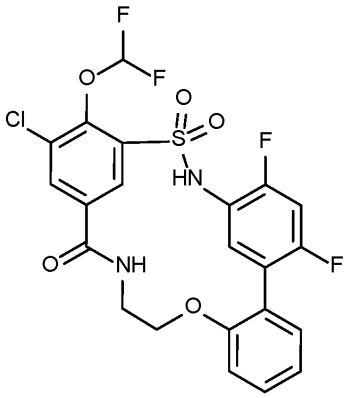
[0684] 0℃에서 무수 DMF (4 mL) 중 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8-옥사-18λ6-티아-11-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (90%, 120 mg, 0.22 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (2.4 mL, 2.40 mmol)을 적가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 얼음에 둔 후, 추가의 DCM 중 1 M BBr_3 (0.60 mL, 0.6

mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃로 재가열하고, 추가로 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL)에 첨가하여 켄칭하고, DCM (20 mL)으로 희석하였다. 수성 상을 DCM (20 mL)으로 다시 추출한 다음, 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (48 mg, 41% 수율, 99% 순도)로서 수득하였다.

[0685] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.20 (넓은 s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.2, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.20 (넓은 s, 2H). 2H는 관찰되지 않음

[0686] LCMS: m/z = 480.0 / 481.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.28, 방법 A

[0687] 실시예 15 - 15-클로로-16-(디플루오로메톡시)-21,23-디플루오로-8-옥사-18람다6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 15)의 합성



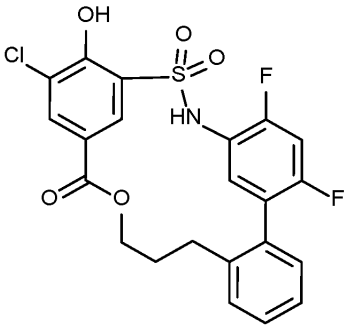
[0688]

[0689] 실온에서 DMF-무수 (12.0 mL) 중 EtOAc (50 wt%, 0.52 mL, 0.871 mmol) 및 DIPEA (0.25 mL, 1.45 mmol) 중 T3P의 용액에 무수 DMF (4.0 mL) 중 3-[[5-[2-(2-아미노에톡시)페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-(디플루오로메톡시)벤조산·HCl (일반 반응식 1에 따라 합성됨, 170 mg, 0.290 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, H_2O (40 mL)로 희석하였다. 유기부를 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하고, 합하고, 물 (2 x 30 mL), 및 이어서 염수 (30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 수행하여 표제 화합물을 백색 고체 (84 mg, 48% 수율, 99% 순도)로서 수득하였다.

[0690] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.58 (s, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.09 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H).

[0691] LCMS: m/z = 531.0 / 532.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.61, 방법 A

[0692] 실시예 16 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-11-옥사-18람다6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 16)의 합성



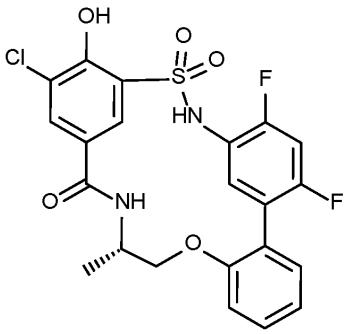
[0693]

[0694] 0℃에서 DMF-무수 (1.0 mL) 중 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-11-옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (일반 반응식 2에 따라 합성함, 100%, 24 mg, 0.0486 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (0.60 mL, 0.60 mmol)을 적가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 $NaHCO_3$의 포화 수용액 (30 mL)에 첨가하였다. 유기부를 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하고, 합하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 수행하여 표제 화합물을 백색 고체 (10 mg, 44% 수율, 99% 순도)로서 수득하였다.

[0695] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H).

[0696] LCMS: m/z = 478.2 / 480.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.05, 방법 A

[0697] 실시예 17 - (10S)-15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-10-메틸-8-옥사-18람다6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 17)의 합성



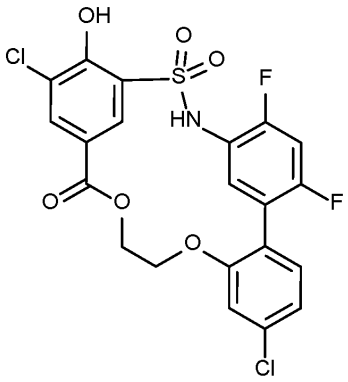
[0698]

[0699] 실온에서 (10S)-15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-10-메틸-18,18-디옥소-8-옥사-18λ6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (일반 반응식 1에 따라 합성함, 75%, 120 mg, 0.177 mmol)에 DCM 중 1 M BBr_3 (2.2 mL, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 H_2O (120 mL)를 첨가하였다. 유기부를 DCM (3 x 120 mL)으로 추출하고, 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 수행하여 표제 화합물을 백색 고체 (45 mg, 49% 수율, 97% 순도)로서 수득하였다.

[0700] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.59 - 10.12 (m, 2H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0701] LCMS: m/z = 495.0 / 497.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.62, 방법 A

[0702] 실시예 18 - 5,15-디클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-8,11-디옥사-18람다6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 18)의 합성



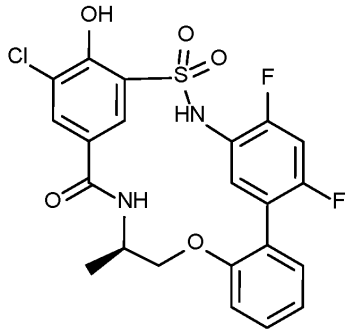
[0703]

[0704] 5,15-디클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (일반 반응식 2에 따라 합성함, 92%, 60 mg, 0.104 mmol)에 DCM 중 1 M BBr_3 (8.0 mL, 8.0 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$의 포화 수용액 (30 mL)에 첨가하였다. 유기부를 DCM (20 mL, 및 이어서 2 x 30 mL)으로 추출하고, 합하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체 (30 mg, 55% 수율, 99% 순도)로서 수득하였다.

[0705] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.33 (m, 4H). 2H는 관찰되지 않음

[0706] LCMS: m/z = 514.0 / 516.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.30, 방법 A

[0707] 실시예 19 - (10R)-15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-10-메틸-8-옥사-18람다6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 19)의 합성



[0708]

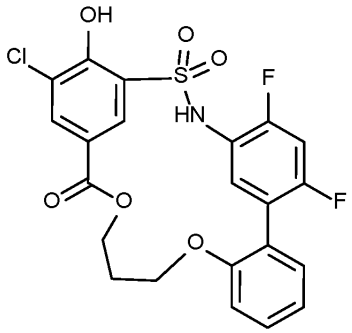
[0709] 실온에서 (10R)-15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-10-메틸-18,18-디옥소-8-옥사-18λ6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (일반 반응식 1에 따라 합성됨, 85%, 123 mg, 0.205 mmol)에 DCM 중 1 M BBr_3 (2.6 mL, 2.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반한 다음, DCM 중 1 M BBr_3 (1.00 mL, 1.00 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 H_2O (140 mL)를 첨가하였다. 유기부를 DCM (3 x 140 mL)으로 추출하고, 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 수행하여 표제 화합물을 백색 고체 (50 mg, 48% 수율, 97% 순도)로서 수득하였다.

[0710] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.77 - 9.91 (m, 2H), 8.08 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.09

(m, 2H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.3, 4.0 Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0711] LCMS: m/z = 495.0 / 497.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.68, 방법 A

[0712] 실시예 20 - 16-클로로-22,24-디플루오로-17-히드록시-8,12-디옥사-19람다6-티아-20-아자테트라시클로[19.3.1.1^{14,18}.0^{2,7}]헥사코사-1(25),2,4,6,14,16,18(26),21,23-노나엔-13,19,19-트리온 (화합물 20)의 합성



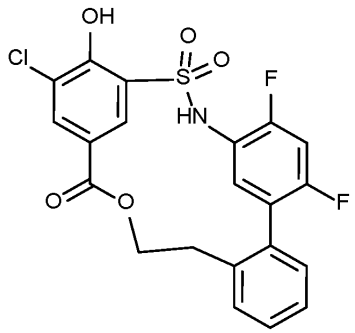
[0713]

[0714] 실온에서 16-클로로-22,24-디플루오로-17-메톡시-19,19-디옥소-8,12-디옥사-19λ6-티아-20-아자테트라시클로[19.3.1.114,18.02,7]헥사코사-1(25),2,4,6,14,16,18(26),21,23-노나엔-13-온 (일반 반응식 2에 따라 합성됨, 70 mg, 0.137 mmol)에 DCM 중 1 M BBr_3 (1.4 mL, 1.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM (30 mL)으로 희석하고, $NaHCO_3$의 5 wt% 수용액 (40 mL)에 부었다. 층을 분리하고, 유기부를 DCM (2 x 30 mL)을 사용하여 수성부로부터 추출하였다. 유기부를 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 산성 역상 FCC (30 g C18 SiO_2, 물 (0.1% 포름산) 중 10-100% MeCN (0.1% 포름산))에 의해 수행한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체 (27 mg, 39% 수율, 98% 순도)로서 수득하였다.

[0715] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.95 - 9.45 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 4.09 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 2H).

[0716] LCMS: m/z = 494.0 / 496.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.18, 방법 A

[0717] 실시예 21 - 14-클로로-20,22-디플루오로-15-히드록시-10-옥사-17람다6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.1^{12,16}.0^{2,7}]테트라코사-1(23),2,4,6,12,14,16(24),19,21-노나엔-11,17,17-트리온 (화합물 21)의 합성



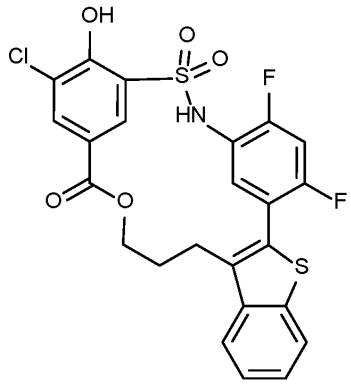
[0718]

[0719] 0℃에서 무수 DCM (0.6 mL) 중 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-11-옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (일반 반응식 2에 따라 합성함, 60%, 30 mg, 0.0364 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (0.30 mL, 0.30 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, $NaHCO_3$의 5 wt% 수용액 (30 mL)에 부었다. 유기부를 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하고, 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 염기성 역상 FCC (30 g C18 SiO_2, 물 (0.1% NH_3) 중 10-100% MeCN (0.1% NH_3))에 의해 수행한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (64 mg, 40% 수율, 97% 순도)로서 수득하였다.

[0720] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03 - 9.63 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.66 - 6.56 (m, 1H), 4.62 - 4.43 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 1H).

[0721] LCMS: m/z = 464.0 / 466.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.06, 방법 A

[0722] 실시예 22 - 18-클로로-24,26-디플루오로-19-히드록시-14-옥사-3,21람다6-디티아-22-아자펜타시클로[21.3.1.1^{16,20}.0^{2,10}.0^{4,9}]옥타코사-1(27),2(10),4,6,8,16,18,20(28),23,25-데카엔-15,21,21-트리온 (화합물 22)의 합성

[0723] 

[0724] 단계 1

[0725] 0℃에서 DCM (21 mL) 중 메틸 3-(벤조티오펜-3-일)프로파노에이트 (98%, 1.55 g, 6.90 mmol)의 용액에 DCM (4.5 mL) 중 브로민 (0.37 mL, 7.22 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1.75시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물에 포화 수성 Na_2SO_3 (20 mL), $NaHCO_3$ (20 mL의 포화 수용액) 및 물 (5 mL)을 첨가하였다. 유기부를 분리하고, 수성부를 DCM (3 x 15 mL)으로 추출하였다. 유기부를 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켜 메틸 3-(2-브로모벤조티오펜-3-일)프로파노에이트 (97.0%) (2.09 g, 98% 수율, 97% 순도)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[0726] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 2H).

[0727] 단계 2

[0728] 0℃에서 무수 THF (44 mL) 및 무수 MeOH (5.8 mL) 중 메틸 3-(2-브로모벤조티오펜-3-일)프로파노에이트 (97%, 1.89 g, 6.13 mmol)의 용액에 리튬 테트라히드로보레이트 (430 mg, 19.7 mmol)를 1분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 추가의 리튬 테트라히드로보레이트 (50 mg, 2.30 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, HCl (1 M 수용액 20 mL)을 천천히 첨가하여 켄칭하였다. 유기부를 EtOAc (150 mL)로 희석한 다음, 분리하였다. 유기부를 $NaHCO_3$ (포화 수용액 50 mL), 및 이어서 염수로 세척하였다. 합한 수성부를 EtOAc (70 mL)로 추출하였다. 유기부를 합하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 3-(2-브로모벤조티오펜-3-일)프로판-1-올 (1.97 g, 97% 수율, 90% 순도)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0729] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 4.59 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H).

[0730] 단계 3

[0731] 무수 DMF (15 mL) 중 3-(2-브로모벤조티오펜-3-일)프로판-1-올 (90%, 1.97 g, 6.54 mmol)의 용액에 이미다졸 (900 mg, 13.2 mmol) 및 tert-부틸 (클로로)디메틸실란 (1.33 g, 8.82 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, TBSCl (200 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (120 mL)로 희석하고, 물 (150 mL), 및 이어서 염수 (2 x 150 mL)로 세척하고, $MgSO_4$

상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-10% EtOAc)에 의해 정제하여 3-(2-브로모벤조티오펜-3-일)프로폭시-tert-부틸-디메틸실란 (2.22 g, 5.47 mmol, 84% 수율, 95% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0732] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 3.69 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[0733] 단계 4

[0734] 1,4-디옥산 (30 mL) 및 물 (3 mL) 중 2,4-디플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (88%, 1.04 g, 3.57 mmol) 및 3-(2-브로모벤조티오펜-3-일)프로폭시-tert-부틸-디메틸실란 (95%, 1.65 g, 4.07 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 폭기하였다. 반응 혼합물에 탄산칼륨 (1.08 g, 7.81 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (262 mg, 0.357 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 실리카로 토핑된 셀라이트 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-25% 아세톤)에 의해 정제하여 5-[3-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필]벤조티오펜-2-일]-2,4-디플루오로-아닐린 (1.50 g, 73% 수율, 75% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0735] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 11.2, 9.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 0.81 (s, 9H), -0.03 (s, 6H).

[0736] 단계 5

[0737] 중간체 1 (50%, 1.56 g, 2.61 mmol) 및 5-[3-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필]벤조티오펜-2-일]-2,4-디플루오로-아닐린 (75%, 1.50 g, 2.59 mmol)을 무수 피리딘 (14 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 1 M 수성 HCl (230 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (70 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-80% TBME)에 의해 정제하여 메틸 3-[[5-[3-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필]벤조티오펜-2-일]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시벤조에이트 (1.12 g, 46% 수율, 75% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0738] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), -0.06 (s, 6H).

[0739] LCMS: m/z = 694.3 / 696.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02, 방법 B

[0740] 단계 6

[0741] 실온에서 MeOH (7 mL) 중 메틸 3-[[5-[3-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필]벤조티오펜-2-일]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시벤조에이트 (75%, 1.12 g, 1.21 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠술폰산 수화물 (1:1) (26 mg, 0.137 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc, 및 이어서 EtOAc 중 0-30% MeOH)에 의해 정제하여 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[3-(3-히드록시프로필)벤조티오펜-2-일]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조에이트 (758 mg, 100% 수율, 93% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0742] LCMS: m/z = 580.0 / 582.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.09, 방법 B

[0743] 단계 7

[0744] 실온에서 THF (6.5 mL) 중 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[3-(3-히드록시프로필)벤조티오펜-2-일]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조에이트 (93%, 421 mg, 0.673 mmol)의 용액에 2 M 수성 수산화나트륨 (2.0 mL, 4.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15.5시간 동안 교반한 다음, 유기부를 진공 하에 농축시켰다. 플라스크에 1 M 수성 HCl (15 mL)을 첨가하고, 유기부를 DCM (4 x 15 mL)으로 추출하고, 소수성 프릿에 통과시키고,

진공 하에 농축시켜 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[3-(3-히드록시프로필)벤조티오펜-2-일]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조산 (508 mg, 100% 수율, 75% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0745] LCMS: m/z = 566.0 / 568.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.97, 방법 B

[0746] 단계 8

[0747] 무수 DCM (22 mL) 중 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[3-(3-히드록시프로필)벤조티오펜-2-일]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조산 (75%, 508 mg, 0.671 mmol)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘 (17 mg, 0.139 mmol) 및 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (280 mg, 1.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-60% EtOAc), 및 이어서 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% Et_2O)에 의해 정제하여 18-클로로-24,26-디플루오로-19-메톡시-21,21-디옥소-14-옥사-3,21λ6-디티아-22-아자펜타시클로[21.3.1.116,20.02,10.04,9]옥타코사-1(27),2(10),4,6,8,16,18,20(28),23,25-데카엔-15-온 (253 mg, 60% 수율, 88% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0748] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H).

[0749] LCMS: m/z = 548.0 / 550.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.19, 방법 B

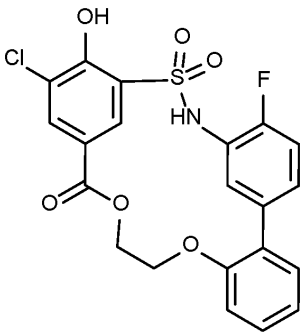
[0750] 단계 9

[0751] -16℃에서 무수 DCM (4.0 mL) 중 18-클로로-24,26-디플루오로-19-메톡시-21,21-디옥소-14-옥사-3,21λ6-디티아-22-아자펜타시클로[21.3.1.116,20.02,10.04,9]옥타코사-1(27),2(10),4,6,8,16,18,20(28),23,25-데카엔-15-온 (87%, 80 mg, 0.127 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (0.70 mL, 0.70 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10℃로 4시간에 걸쳐 서서히 가온되도록 하였다. 반응 혼합물에 포화 수성 $NaHCO_3$ (4 mL)을 첨가하였다. 수성 상을 DCM (3 x 4 mL)으로 추출하고, 유기 상을 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (7 mg, 10% 수율, 99% 순도)로서 수득하였다.

[0752] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.03 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H). 2H는 관찰되지 않음.

[0753] LCMS: m/z = 534.0 / 536.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.63, 방법 A

[0754] 실시예 23 - 15-클로로-21-플루오로-16-히드록시-8,11-디옥사-18람다6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 23)의 합성



[0755]

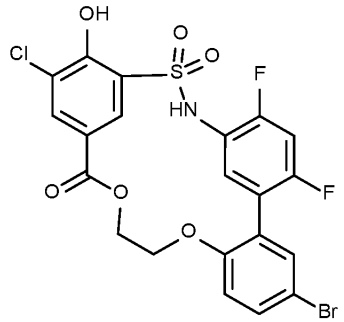
[0756] 0℃에서 무수 DCM (3.0 mL) 중 15-클로로-21-플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (일반 반응식 2에 따라 합성함, 92%, 180 mg, 0.347 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (1.5 mL, 1.5 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합

물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 $NaHCO_3$의 5 wt% 수용액 (30 mL)에 부었다. 유기부를 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하고, 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (26 mg, 16% 수율, 99% 순도)로서 수득하였다.

[0757] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.64 - 9.76 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 2H).

[0758] LCMS: m/z = 462.0 / 464.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.04, 방법 A

[0759] 실시예 24 - 4-브로모-15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-8,11-디옥사-18람다6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 24)의 합성

[0760] 

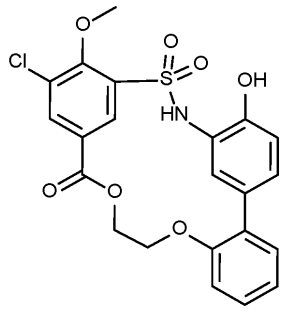
[0761] 0℃에서 무수 DCM (1.5 mL) 중 4-브로모-15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (일반 반응식 2에 따라 합성함, 95%, 100 mg, 0.165 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (0.80 mL, 0.80 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 $NaHCO_3$의 5 wt% 수용액 (30 mL)에 부었다. 유기부를 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하고, 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 수행하여 표제 화합물을 백색 고체 (26 mg, 25% 수율, 90% 순도)로서 수득하였다.

[0762] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.67 - 9.84 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 4H).

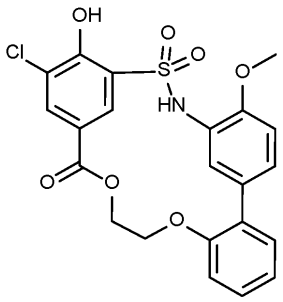
[0763] LCMS: m/z = 557.9 / 559.9 / 561.9 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.29, 방법 A

[0764] 실시예 25 - 15-클로로-21-히드록시-16-메톡시-8,11-디옥사-18람다6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 25)의 합성

[0765] 실시예 26 - 15-클로로-16-히드록시-21-메톡시-8,11-디옥사-18람다6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 26)의 합성



25:



26:

[0766]

[0767] 무수 DCM (13.0 mL) 중 15-클로로-16,21-디메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (일반 반응식 2에 따라 합성함, 95%, 130 mg, 0.252 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (0.26 mL, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 1 M BBr_3 (0.13 mL, 0.13 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 H_2O (65 mL)를 첨가한 다음, 유기부를 DCM (3 x 70 mL)으로 추출하였다. 합한 유기부를 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 수행하여 하기 생성물을 수득하였다:

[0768] 화합물 25: 백색 고체 (26 mg, 21% 수율, 98% 순도)

[0769] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 2H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 4.03 (s, 3H).

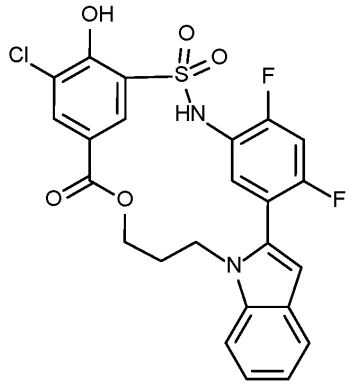
[0770] LCMS: m/z = 474.0/476.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.69, 방법 A

[0771] 화합물 26: 백색 고체 (31 mg, 25% 수율, 98% 순도)

[0772] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.89 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 4.27 - 4.23 (m, 2H), 3.40 (s, 3H).

[0773] LCMS: m/z = 474.0 / 476.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.08, 방법 A

[0774] 실시예 27 - 18-클로로-24,26-디플루오로-19-히드록시-14-옥사-21람다6-티아-10,22-디아자펜타시클로[21.3.1.$1^{16,20}$.$0^{2,10}$.$0^{4,9}$]옥타코사-1(27),2,4,6,8,16,18,20(28),23,25-데카엔-15,21,21-트리온 (화합물 27)의 합성



[0775]

[0776] 단계 1

[0777] 무수 DMF (30.2 mL) 중 2-아이오도-1H-인돌 (95%, 775 mg, 3.03 mmol)의 용액에 0℃에서 미네랄 오일 중 NaH

(60%, 140 mg, 3.50 mmol), 및 이어서 3-브로모프로폭시-tert-부틸-디메틸실란 (96%, 822 μL, 3.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$ (80 mL)으로 희석하고, EtOAc (2 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (100 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-5% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸-[3-(2-아이오도인돌-1-일)프로폭시]-디메틸-실란 (933 mg, 70% 수율, 95% 순도)을 수득하였다.

[0778] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[0779] 단계 2

[0780] 1,4-디옥산 (4 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 tert-부틸-[3-(2-아이오도인돌-1-일)프로폭시]-디메틸실란 (95%, 413 mg, 0.945 mmol) 및 2,4-디플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (85%, 300 mg, 1.00 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 폭기한 다음, K_2CO_3 (260 mg, 1.88 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (70 mg, 0.0954 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 5-[1-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필]인돌-2-일]-2,4-디플루오로-아닐린 (188 mg, 45% 수율, 95% 순도)을 갈색 검으로서 수득하였다.

[0781] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 9.9, 7.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.13 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.06 (s, 6H).

[0782] 단계 3

[0783] 중간체 1 (50%, 263 mg, 0.440 mmol) 및 5-[1-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필]인돌-2-일]-2,4-디플루오로-아닐린 (95%, 188 mg, 0.429 mmol)을 무수 피리딘 (2.3 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 1 M 수성 HCl (5 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-[[5-[1-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필]인돌-2-일]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시벤조에이트 (161 mg, 50% 수율, 90% 순도)를 갈색 검으로서 수득하였다.

[0784] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.55 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 1.56 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 0.76 (s, 9H), -0.10 (s, 6H).

[0785] LCMS: m/z = 679.2 / 681.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.99, 방법 B

[0786] 단계 4

[0787] 실온에서 무수 THF (3.3 mL) 중 메틸 3-[[5-[1-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필]인돌-2-일]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시벤조에이트 (90%, 315 mg, 0.413 mmol)의 용액에 THF 중 1 M TBAF (1.5 mL, 1.50 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 60시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M 수성 HCl (5 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[1-(3-히드록시프로필)인돌-2-일]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조에이트 (85.0%) (167 mg, 61% 수율, 88% 순도)를 연황색 검으로서 수득하였다.

[0788] LCMS: m/z = 563.1 / 565.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.06, 방법 B

[0789] 단계 5

[0790] 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[1-(3-히드록시프로필)인돌-2-일]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조에이트 (88%, 165 mg, 0.257 mmol)를 THF (5.4 mL) 및 MeOH (0.52 mL) 중에 용해시키고, 2 M 수성 수산화나트륨 (1.2 mL, 2.40 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 6.0 M 수성 NaOH (0.5 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. THF를 감압 하에 제거하고, 나머지 수용액을 1 M 수성 HCl (15 mL)을 사용하여 pH = 1로 산성화시키고, DCM (3 x 15 mL)으로 추출한 후, 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 상 분리기에 통과시키고, 감압 하에 농축시켜 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[1-(3-히드록시프로필)인돌-2-일]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조산 (145 mg, 99% 수율, 97% 순도)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0791] LCMS: m/z = 549.0 / 551.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 방법 B

[0792] 단계 6

[0793] 무수 DCM (8.8 mL) 중 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[1-(3-히드록시프로필)인돌-2-일]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조산 (97%, 150 mg, 0.264 mmol)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘 (7.0 mg, 0.0573 mmol) 및 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (125 mg, 0.606 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 18-클로로-24,26-디플루오로-19-메톡시-21,21-디옥소-14-옥사-21λ6-티아-10,22-디아자펜타시클로[21.3.1.116,20.02,10.04,9]옥타코사-1(27),2,4,6,8,16,18,20(28),23,25-데카엔-15-온 (107 mg, 68% 수율, 90% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0794] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 2H).

[0795] LCMS: m/z = 531.1 / 533.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 방법 B

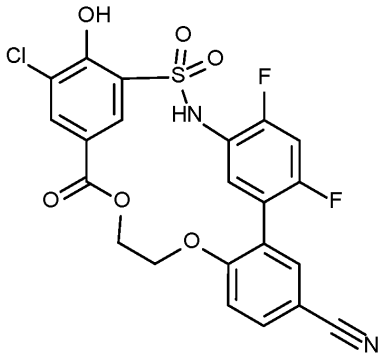
[0796] 단계 7

[0797] DCM-무수 (9.5 mL) 중 18-클로로-24,26-디플루오로-19-메톡시-21,21-디옥소-14-옥사-21λ6-티아-10,22-디아자펜타시클로[21.3.1.116,20.02,10.04,9]옥타코사-1(27),2,4,6,8,16,18,20(28),23,25-데카엔-15-온 (90%, 95 mg, 0.160 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (1.0 mL, 1.00 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 DCM 중 1 M BBr_3 (0.50 mL, 0.50 mmol)을 첨가하고, 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 H_2O (50 mL)를 첨가하였다. 수성 상을 DCM (3 x 50 mL)으로 추출하고, 유기 상을 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 20 wt%의 조 물질을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하였다. 나머지 80 wt%의 조 물질을 역상 FCC (12 g의 C18 SiO_2, H_2O 중 0.1% NH_3 중 MeCN 중 0.1% NH_3으로 용리, 10-100%)에 의해 정제하였다. 생성된 생성물을 합하고, 대부분의 MeCN을 진공 하에 제거하였다. 유기부를 DCM (3 x 50 mL)을 사용하여 나머지 수성 상으로부터 추출하고, 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체 (14 mg, 16% 수율, 96% 순도)로서 수득하였다.

[0798] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H).

[0799] LCMS: m/z = 517.0 / 519.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.34, 방법 A

[0800] 실시예 28 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-12,18,18-트리옥소-8,11-디옥사-18람다6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-4-카르보니트릴 (화합물 28)의 합성



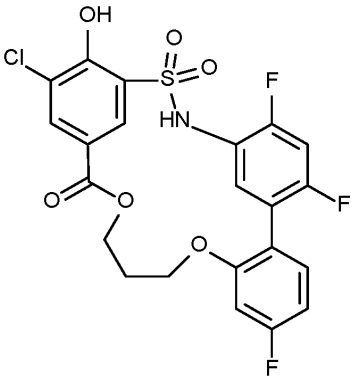
[0801]

[0802] 0℃에서 무수 DCM (1.6 mL) 중 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-12,18,18-트리옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-4-카르보니트릴 (일반 반응식 2에 따라 합성함, 92%, 100 mg, 0.177 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (0.80 mL, 0.800 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 수용액 (30 mL)에 부었다. 유기부를 DCM (3 x 30 mL)으로 추출하고, 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 산성 정제용 HPLC (표준 방법)에 의해 수행하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 진공 오븐 (40℃)에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (35 mg, 39% 수율, 100% 순도)로서 수득하였다.

[0803] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 2H), 4.37 - 4.34 (m, 2H).

[0804] LCMS: m/z = 505.0 / 507.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.81, 방법 A

[0805] 실시예 29 - 16-클로로-5,22,24-트리플루오로-17-히드록시-8,12-디옥사-19람다6-티아-20-아자테트라시클로[19.3.1.$1^{14,18}$.$0^{2,7}$]헥사코사-1(25),2,4,6,14,16,18(26),21,23-노나엔-13,19,19-트리온 (화합물 29)의 합성



[0806]

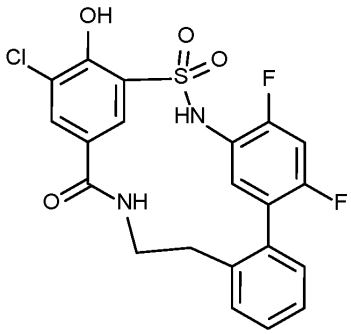
[0807] 0℃에서 무수 DCM (4.3 mL) 중 16-클로로-5,22,24-트리플루오로-17-메톡시-19,19-디옥소-8,12-디옥사-19λ6-티아-20-아자테트라시클로[19.3.1.114,18.02,7]헥사코사-1(24),2(7),3,5,14,16,18(26),21(25),22-노나엔-13-온 (일반 반응식 2에 따라 합성됨, 93%, 230 mg, 0.405 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (2.0 mL, 2.0 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액에 적가하였다. 유기부를 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하고, 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 역상 칼럼 크로마토그래피 (12 g C18 실리카, 물 (0.1% NH_3) 중 10-100% MeCN), 및 이어서 정제용 HPLC (방법 P3)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 5% 수율, 98% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0808] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 (br s, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 2.02 -

1.91 (m, 2H). 2H는 관찰되지 않음

[0809] LCMS: m/z = 512.1/514.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.93, 방법 A

[0810] 실시예 30 - 14-클로로-20,22-디플루오로-15-히드록시-17람다6-티아-10,18-디아자테트라시클로[17.3.1.1^{12,16}.0^{2,7}]테트라코사-1(23),2,4,6,12,14,16(24),19,21-노나엔-11,17,17-트리온 (화합물 30)의 합성



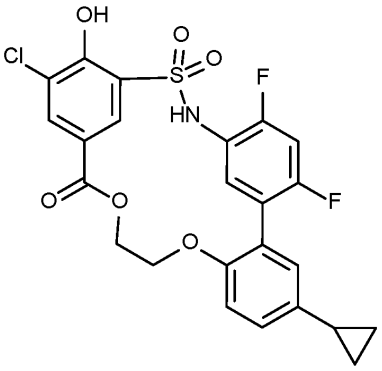
[0811]

[0812] 0℃에서 무수 DCM (4 mL) 중 14-클로로-20,22-디플루오로-15-메톡시-17,17-디옥소-17λ6-티아-10,18-디아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(23),2,4,6,12,14,16(24),19,21-노나엔-11-온 (일반 반응식 1에 따라 합성함, 75%, 270 mg, 0.423 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (2.1 mL, 2.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반한 다음, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합물에 DCM 중 1 M BBr_3 (0.85 mL, 0.85 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (60 mL)에 부었다. 수성 상을 DCM (3 x 40 mL)으로 추출하고, 유기 상을 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 정제용 HPLC (방법 P1), 및 이어서 FCC (10 g SiO_2 칼럼, DCM 중 0-20% MeOH)에 의해 수행하여 표제 화합물 (32 mg, 16% 수율, 99% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0813] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 - 7.89 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.48 - 6.32 (m, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 1H).

[0814] LCMS: m/z = 463.0/465.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.46, 방법 A

[0815] 실시예 31 - 15-클로로-4-시클로프로필-21,23-디플루오로-16-히드록시-8,11-디옥사-18람다6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(23),2,4,6,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 31)의 합성



[0816]

[0817] 15-클로로-4-시클로프로필-21,23-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (일반 반응식 2에 따라 합성함, 100%, 100 mg, 0.187 mmol), 아이오도시클로헥산 (400 mg, 1.90 mmol) 및 무수 DMF (3 mL)의 밀봉된 혼합물을 150℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 물 (50 mL)에 첨가하였다. 유기부를 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 합하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고,

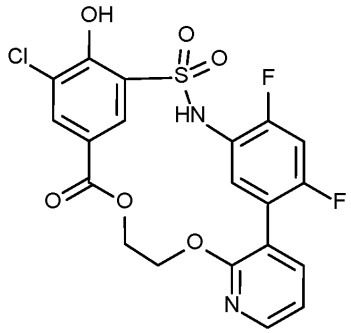
여과하고, 진공 하에 농축시켰다.

[0818] 정제를 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 수행하여 표제 화합물 (27 mg, 27% 수율, 96% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0819] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 1.92 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.74 - 0.62 (m, 2H).

[0820] LCMS: m/z = 520.2/522.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.39, 방법 A

[0821] 실시예 32 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-8,11-디옥사-18람다6-티아-6,19-디아자테트라시클로[18.3.1.1^{13,17}.0^{2,7}]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12,18,18-트리온 (화합물 32)의 합성



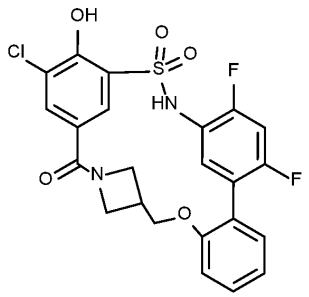
[0822]

[0823] 0℃에서 무수 DCM (2 mL) 중 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-6,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (일반 반응식 2에 따라 합성함, 95%, 110 mg, 0.210 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M BBr_3 (1.1 mL, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 수용액 (30 mL)에 부었다. 수성 상을 DCM (3 x 30 mL)으로 추출하고, 유기 상을 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 수행하여 표제 화합물 (22 mg, 17% 수율, 99% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0824] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.27 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 2H).

[0825] LCMS: m/z = 481.0/483.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.85, 방법 A

[0826] 실시예 33 - 16-클로로-22,24-디플루오로-17-히드록시-19,19-디옥소-8-옥사-19λ6-티아-12,20-디아자펜타시클로[19.3.1.110,12.114,18.02,7]헵타코사-1(25),2,4,6,14,16,18(26),21,23-노나엔-13-온 (화합물 33)의 합성



[0827]

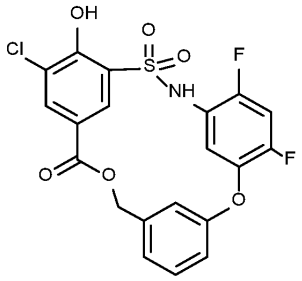
[0828] 무수 DCM (2 mL) 중 16-클로로-22,24-디플루오로-17-메톡시-19,19-디옥소-8-옥사-19λ6-티아-12,20-디아자펜타시클로[19.3.1.110,12.114,18.02,7]헵타코사-1(25),2,4,6,14,16,18(26),21,23-노나엔-13-온 (실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성함, 95% 순도, 50 mg, 0.09 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시킨 후, DCM 중 1 M BBr_3 (0.40 mL, 0.40 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙냉 포화 수성 $NaHCO_3$ (30

mL)에 부은 다음, DCM (30 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (4 x 30 mL)으로 추출하였다. 수성부를 2 M 수성 HCl을 사용하여 pH ~1-2로 산성화시킨 후, 이를 DCM (2 x 30 mL)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (14 mg, 30% 수율, 99% 순도)로서 수득하였다.

[0829] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.77 (br. s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 3H), 4.44 - 4.27 (m, 1H), 4.15 - 3.85 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 2H), 3.23 - 3.02 (m, 1H), 2.95 - 2.72 (m, 1H).

[0830] LCMS: m/z = 507.0/509.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.40, 방법 A

[0831] 실시예 34 - 12-클로로-4,6-디플루오로-11-히드록시-9,9-디옥소-2,16-디옥사-9λ6-티아-8-아자테트라시클로[16.3.1.13,7.110,14]테트라코사-1(22),3,5,7(24),10(23),11,13,18,20-노나엔-15-온 (화합물 34)의 합성

[0832] 

[0833] 단계 1

[0834] 메틸 3-아이오도벤조에이트 (500 mg, 1.87 mmol), 5-아미노-2,4-디플루오로페놀 (326 mg, 2.24 mmol), 피리딘-2-카르복실산 (23 mg, 0.187 mmol), 아이오딘화구리 (I) (18 mg, 0.09 mmol) 및 인산삼칼륨 (794 mg, 3.74 mmol)을 압력 바이알에 넣었다. 바이알을 3회의 진공/질소 사이클을 사용하여 질소 하에 두었다. 무수 DMSO (4 mL)를 첨가하고, 바이알을 80℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc로 세척하면서 실리카 패드를 통해 여과하였다. 여과물에 H_2O (20 mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-(5-아미노-2,4-디플루오로-페녹시)벤조에이트 (265 mg, 48% 수율, 94% 순도)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[0835] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

[0836] 단계 2

[0837] 무수 THF (6 mL) 중 메틸 3-(5-아미노-2,4-디플루오로-페녹시)벤조에이트 (94% 순도, 260 mg, 0.875 mmol)의 용액에 수소화붕소리튬 (95 mg, 4.38 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 66℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, DCM (30 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성부를 추가의 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기부를 상 분리기에 통과시킨 다음, 농축시켜 [3-(5-아미노-2,4-디플루오로-페녹시)페닐]메탄올 (214 mg, 90% 수율, 92% 순도)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0838] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 5.22 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.4 Hz, 2H).

[0839] 단계 3

[0840] 중간체 1 (50% 순도, 552 mg, 0.923 mmol) 및 [3-(5-아미노-2,4-디플루오로-페녹시)페닐]메탄올 (92% 순도, 210 mg, 0.769 mmol)을 무수 피리딘 (4 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 1 M 수성 HCl (30 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류

물을 FCC (50 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[3-(히드록시메틸)페녹시]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조에이트 (270 mg, 65% 수율, 95% 순도)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[0841] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 5.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

[0842] 단계 4

[0843] 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[3-(히드록시메틸)페녹시]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조에이트 (95% 순도, 270 mg, 0.50 mmol)를 THF (4 mL) 중에 용해시키고, 2 M 수성 수산화나트륨 (1.2 mL, 2.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 나머지 수성 상을 물 (30 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 DCM (3 x 30 mL)으로 추출하고, 합한 유기 상을 상 분리기에 통과시킨 다음, 농축시켜 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[3-(히드록시메틸)페녹시]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조산 (240 mg, 87% 수율, 94% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0844] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.66 (br. s, 1H), 10.40 (br. s, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 5.22 (br. s, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

[0845] LCMS: m/z = 498.0/500.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.87, 방법 B

[0846] 단계 5

[0847] 무수 DCM (20 mL) 중 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[3-(히드록시메틸)페녹시]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조산 (94% 순도, 210 mg, 0.395 mmol)의 용액에 DMAP (10 mg, 0.079 mmol) 및 DCC (163 mg, 0.790 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, DCM (20 mL) 및 물 (40 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성부를 DCM (2 x 30 mL)으로 추출하고, 합한 유기 상을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 12-클로로-4,6-디플루오로-11-메톡시-9,9-디옥소-2,16-디옥사-9λ6-티아-8-아자테트라시클로[16.3.1.13,7.110,14]테트라코사-1(22),3,5,7(24),10(23),11,13,18,20-노나엔-15-온 (145 mg, 72% 수율, 95% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0848] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 6.44 - 6.29 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.08 (s, 3H).

[0849] LCMS: m/z = 480.0/482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 방법 B

[0850] 단계 6

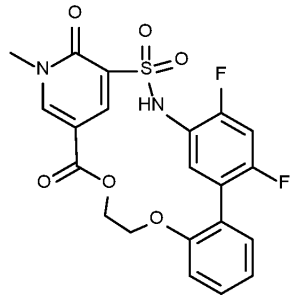
[0851] 12-클로로-4,6-디플루오로-11-메톡시-9,9-디옥소-2,16-디옥사-9λ6-티아-8-아자테트라시클로[16.3.1.13,7.110,14]테트라코사-1(22),3,5,7(24),10(23),11,13,18,20-노나엔-15-온 (100 mg, 0.21 mmol), 무수 DMF (4 mL) 및 아이오도시클로헥산 (268 μL, 2.08 mmol)을 압력 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL)을 첨가하고, 후속적으로 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 x 100 mL), 및 이어서 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 칼럼, DCM 중 0-20% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (42 mg, 42% 수율, 98% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0852] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.35 - 6.25 (m, 1H), 5.27 (s, 2H).

[0853] LCMS: m/z = 466.0/468.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.36, 방법 A

[0854] 실시예 35 - 21,23-디플루오로-15-메틸-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-15,19-디아자테트라시클로

[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,17(25),20(24),21-옥타엔-12,16-디온 (화합물 35)의 합성



[0855]

[0856] 단계 1

[0857] 무수 1,4-디옥산 (75 mL) 중 메틸 5-브로모-1-메틸-6-옥소-피리딘-3-카르복실레이트 (2.0 g, 7.97 mmol)의 용액에 DIPEA (1.7 mL, 9.97 mmol)를 첨가하고, 용액을 질소로 10분 동안 폭기하였다. 페닐메탄티올 (1.1 mL, 9.44 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (234 mg, 0.256 mmol), 및 Xantphos (281 mg, 0.486 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-벤질술파닐-1-메틸-6-옥소-피리딘-3-카르복실레이트 (1.90 g, 82% 수율, 100% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0858] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).

[0859] LCMS: m/z = 290.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.78, 방법 B

[0860] 단계 2

[0861] 메틸 5-벤질술파닐-1-메틸-6-옥소-피리딘-3-카르복실레이트 (500 mg, 1.68 mmol)를 MeCN (10 mL), 아세트산 (0.5 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 생성된 현탁액을 빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인 (673 mg, 3.42 mmol)을 조금씩 (대략 15분에 걸쳐) 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. MeCN을 감압 하에 제거하고, DCM (20 mL)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL)을 천천히 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 5-클로로술포닐-1-메틸-6-옥소-피리딘-3-카르복실레이트 (800 mg, 90% 수율, 50% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0862] LCMS: 이온화하지 않음, RT = 0.63, 방법 B

[0863] 단계 3

[0864] 메틸 5-클로로술포닐-1-메틸-6-옥소-피리딘-3-카르복실레이트 (50% 순도, 600 mg, 1.13 mmol)를 무수 피리딘 (10 mL) 중 중간체 8 (95% 순도, 450 mg, 1.13 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl (30 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-1-메틸-6-옥소-피리딘-3-카르복실레이트 (520 mg, 0.837 mmol, 74% 수율, 98% 순도)를 황색 유리로서 수득하였다.

[0865] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.9, 7.4 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 7.7, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 10.1, 9.0 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.07 (s, 6H).

[0866] 단계 4

[0867] p-메틸벤젠술폰산 수화물 (16 mg, 0.0837 mmol)을 MeOH (10 mL) 중 메틸 5-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-1-메틸-6-옥소-피리딘-3-카르복실레이트 (98% 순도, 520 mg, 0.837 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 물 (25 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-1-메틸-6-옥소-피리딘-3-카르복실레이트 (350 mg, 82% 수율, 97% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0868] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.9, 7.6 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 2.49 (td, J = 6.6, 1.5 Hz, 1H).

[0869] LCMS: m/z = 495.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.75, 방법 B

[0870] 단계 5

[0871] 2 M 수성 수산화나트륨의 용액 (1.6 mL, 3.14 mmol)을 THF (10 mL) 중 메틸 5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-1-메틸-6-옥소-피리딘-3-카르복실레이트 (97% 순도, 320 mg, 0.628 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 나머지 수성 상을 물 (30 mL)로 희석하였다. 희석된 수성 상을 1 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 DCM (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-1-메틸-6-옥소-피리딘-3-카르복실산 (250 mg, 83% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0872] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (br s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 4.66 (br s, 1H), 3.98 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 5H).

[0873] LCMS: m/z = 481.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.66, 방법 B

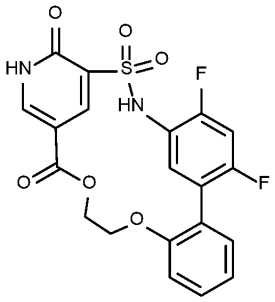
[0874] 단계 6

[0875] DCC (86 mg, 0.416 mmol)를 무수 DCM (10 mL) 중 5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-1-메틸-6-옥소-피리딘-3-카르복실산 (100 mg, 0.208 mmol) 및 DMAP (5.1 mg, 0.042 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하여 2상 혼합물을 수득하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 수성 층을 추가로 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P3)에 의해 정제하고, 목적 화합물을 함유하는 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 생성된 고체를 DCM (10 mL) 중에 용해시키고, 1 M 수성 HCl (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켜 표제 화합물 (30 mg, 31% 수율, 98% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0876] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (br s, 1H), 8.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 4H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 4.40 - 4.19 (m, 4H), 3.58 (s, 3H).

[0877] LCMS: m/z = 463.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.93, 방법 A

[0878] 실시예 36 - 21,23-디플루오로-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-15,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,17(25),20(24),21-옥타엔-12,16-디온 (화합물 36)의 합성



[0879]

[0880] 단계 1

[0881] 무수 1,4-디옥산 (50 mL) 중 메틸 5-브로모-6-메톡시-피리딘-3-카르복실레이트 (1.30 g, 5.28 mmol)의 용액에 DIPEA (1.2 mL, 6.89 mmol)를 첨가하고, 용액을 질소로 10분 동안 폭기하였다. 페닐메탄티올 (0.75 mL, 6.40 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (145 mg, 0.158 mmol) 및 Xantphos (183 mg, 0.317 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, H_2O (100 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-벤질술파닐-6-메톡시-피리딘-3-카르복실레이트 (1.45 g, 85% 수율, 90% 순도)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0882] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

[0883] LCMS: m/z = 290.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.00, 방법 B

[0884] 단계 2

[0885] 메틸 5-벤질술파닐-6-메톡시-피리딘-3-카르복실레이트 (90% 순도, 500 mg, 1.56 mmol)를 MeCN (9 mL), 아세트산 (0.45 mL) 및 물 (0.45 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 생성된 현탁액을 빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인 (613 mg, 3.11 mmol)을 조금씩 (대략 15분에 걸쳐) 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. MeCN을 감압 하에 제거하고, DCM (20 mL)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL)을 천천히 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 5-클로로술포닐-6-메톡시-피리딘-3-카르복실레이트 (620 mg, 99% 수율, 66% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0886] LCMS: 이온화하지 않음, RT = 0.85, 방법 B

[0887] 단계 3

[0888] 메틸 5-클로로술포닐-6-메톡시-피리딘-3-카르복실레이트 (66% 순도, 600 mg, 1.49 mmol)를 무수 피리딘 (10 mL) 중 중간체 8 (95% 순도, 400 mg, 1.00 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-6-메톡시-피리딘-3-카르복실레이트 (510 mg, 70% 수율, 84% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0889] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.0, 7.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 10.3, 8.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.04 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), -0.09 (s, 6H).

[0890] 단계 4

[0891] p-메틸벤젠술폰산 수화물 (13 mg, 0.0690 mmol)을 MeOH (8 mL) 중 메틸 5-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-6-메톡시-피리딘-3-카르복실레이트 (84% 순도, 500 mg, 0.690 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류

물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (25 mL)으로 희석하고, EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-6-메톡시-피리딘-3-카르복실레이트 (340 mg, 93% 수율, 93% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0892] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.0, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 10.2, 9.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 - 3.87 (m, 2H), 2.46 (t, J = 6.5 Hz, 1H).

[0893] LCMS: m/z = 495.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.85, 방법 B

[0894] 단계 5

[0895] 2 M 수성 수산화나트륨의 용액 (1.7 mL, 3.40 mmol)을 THF (10 mL) 중 메틸 5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-6-메톡시-피리딘-3-카르복실레이트 (93% 순도, 350 mg, 0.658 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 나머지 수성부를 물 (30 mL)로 희석하고, pH 3이 수득될 때까지 1 M 수성 HCl로 조심스럽게 산성화시켰다. 혼합물을 DCM (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-6-메톡시-피리딘-3-카르복실산 (227 mg, 68% 수율, 95% 순도)을 수득하였다.

[0896] LCMS: m/z = 481.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.73, 방법 B

[0897] 단계 6

[0898] DCC (180 mg, 0.870 mmol)를 무수 DCM (20 mL) 중 5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-6-메톡시-피리딘-3-카르복실산 (95% 순도, 220 mg, 0.435 mmol) 및 DMAP (11 mg, 0.0870 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하고, 2상 혼합물을 분리하였다. 수성 층을 추가로 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 21,23-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-15,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (158 mg, 69% 수율, 88% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0899] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 4.41 - 4.33 (m, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 4.11 (s, 3H).

[0900] LCMS: m/z = 463.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.89, 방법 B

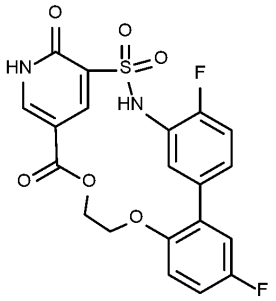
[0901] 단계 7

[0902] 아이오도시클로헥산 (320 μL, 2.47 mmol)을 무수 DMF (5 mL) 중 21,23-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-15,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (88% 순도, 130 mg, 0.247 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL) 및 DCM (10 mL)으로 희석하고, 생성된 2상 혼합물을 분리하였다. 수성 층을 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 염기성 역상 FCC (C18 SiO_2 칼럼, H_2O (0.1% NH_3) 중 10-100% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물 (84 mg, 0.182 mmol, 73% 수율, 97% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0903] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.03 (br s, 1H), 10.33 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 4H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 4H).

[0904] LCMS: m/z = 449.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.77, 방법 A

[0905] 실시예 37 - 4,21-디플루오로-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-15,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,17(25),20(24),21-옥타엔-12,16-디온 (화합물 37)의 합성



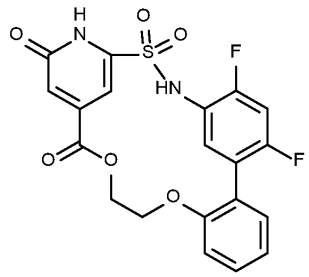
[0906]

[0907] 표제 화합물을 실시예 36에 대해 기재된 것과 유사한 합성 경로를 이용하여 합성하였다.

[0908] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.98 (br. s, 1H), 10.30 (br. s, 1H), 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.06 (m, 5H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 2H).

[0909] LCMS: m/z = 449.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.93, 방법 A

[0910] 실시예 38 - 21,23-디플루오로-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-16,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,17(25),20(24),21-옥타엔-12,15-디온 (화합물 38)의 합성



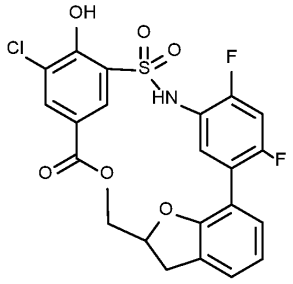
[0911]

[0912] 표제 화합물을 실시예 48에 대해 기재된 것과 유사한 합성 경로를 이용하여 합성하였다.

[0913] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 2H).

[0914] LCMS: m/z = 447.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.17, 방법 A

[0915] 실시예 39 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자펜타시클로[18.3.1.16,9.113,17.02,7]헥사코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 39)의 합성



[0916]

[0917] 단계 1

[0918] 1-알릴옥시-2-브로모벤젠 (3.10 g, 14.5 mmol) 및 N,N-디에틸아닐린 (5.0 mL, 31.2 mmol)의 혼합물을 환류 하에 220℃에서 4.5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후,

[0919] 1 M 수성 HCl (50 mL) 및 Et_2O (40 mL)를 첨가한 다음, 2상 혼합물을 분리하였다. 수성 층을 추가의 Et_2O (40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 1 M 수성 NaOH (2 x 60 mL)로 추출하였다. 염기성 수성 추출물을 합하고, 6 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 이 수성 상을 Et_2O (2 x 80 mL)로 추출하였다. 이어서, 생성된 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-알릴-6-브로모페놀 (2.74 g, 84% 수율; 95% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0920] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.01 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.65 (m, 1H), 5.93 (ddt, J = 18.0, 9.1, 6.6 Hz, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 2H), 3.38 (d, J = 6.6 Hz, 2H).

[0921] 단계 2

[0922] $CHCl_3$ (120 mL) 중 2-알릴-6-브로모페놀 (95% 순도, 2.74 g, 12.2 mmol)의 용액에 mCPBA (70% 순도, 4.52 g, 18.3 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.093 mL, 1.22 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 65℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 추가의 트리플루오로아세트산 (0.093 mL, 1.22 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, $NaHCO_3$ (2 x 70 mL), 및 이어서 염수 (70 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (100 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 (7-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-2-일)메탄올 (1.73 g, 57% 수율, 93% 순도)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0923] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.77 - 6.57 (m, 1H), 5.03 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 4.93 - 4.77 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 15.8, 7.6 Hz, 1H).

[0924] 단계 3

[0925] 2,4-디플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (85% 순도, 670 mg, 2.23 mmol), (7-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-2-일)메탄올 (93% 순도, 500 mg, 2.03 mmol), 탄산칼륨 (561 mg, 4.06 mmol), 물 (1 mL) 및 무수 1,4-디옥산 (10 mL)의 혼합물을 질소로 5분 동안 폭기하였다. $Pd(dppf)Cl_2$ (149 mg, 0.203 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 5분 동안 폭기하였다. 용기를 밀봉하고, 반응 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 [7-(5-아미노-2,4-디플루오로-페닐)-2,3-디히드로벤조푸란-2-일]메탄올 (761 mg, 95% 수율, 70% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0926] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 9.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.91 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.30 - 3.16 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H).

[0927] LCMS: m/z = 278.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.78, 방법 B

[0928] 단계 4

[0929] 중간체 1 (50% 순도, 1.25 g, 2.08 mmol) 및 [7-(5-아미노-2,4-디플루오로-페닐)-2,3-디히드로벤조푸란-2-일]메탄올 (70% 순도, 750 mg, 1.89 mmol)을 무수 피리딘 (8 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 1 M 수성 HCl (30 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(히드록시메틸)-2,3-디히드로벤조푸란-7-일]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조에이트 (790 mg, 66% 수율, 85% 순도)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[0930] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 4.89 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 15.9, 7.2 Hz, 1H).

[0931] LCMS: m/z = 538.1/540.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.00, 방법 B

[0932] 단계 5

[0933] 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(히드록시메틸)-2,3-디히드로벤조푸란-7-일]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조에이트 (85% 순도, 785 mg, 1.24 mmol)를 THF (9 mL) 중에 용해시키고, 2 M 수성 수산화나트륨 (3.0 mL, 6.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 나머지 수성부를 물에서 (30 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 DCM (3 x 30 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 상 분리기에 통과시킨 다음, 농축시켜 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(히드록시메틸)-2,3-디히드로벤조푸란-7-일]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조산 (784 mg, 정량적 수율, 86% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0934] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.66 (br. s, 1H), 10.34 (br. s, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 4.99 - 4.83 (m, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.51 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 15.9, 9.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 15.9, 7.2 Hz, 1H).

[0935] LCMS: m/z = 524.0/526.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.87, 방법 B

[0936] 단계 6

[0937] 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(히드록시메틸)-2,3-디히드로벤조푸란-7-일]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조산 (86% 순도, 720 mg, 1.18 mmol), DMAP (29 mg, 0.235 mmol) 및 무수 DCM (40 mL)의 혼합물에 DCC (486 mg, 2.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (40 mL)로 희석하고, 2상 혼합물을 분리하였다. 수성부를 추가의 DCM (2 x 30 ml)으로 추출한 다음, 합한 유기부를 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 20-100% DCM)에 의해 정제하여 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자펜타시클로[18.3.1.16,9.113,17.02,7]헥사코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (451 mg, 70% 수율, 93% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0938] 단계 7

[0939] 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자펜타시클로[18.3.1.16,9.113,17.02,7]헥사코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (93% 순도, 150 mg, 0.275 mmol), 무수 DMF (4 mL) 및 아이오도시클로헥산 (178 μL, 1.37 mmol)을 압력 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 120℃에서 1시간 45분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL)을 첨가하고, 2상 혼합물을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ (40 mL), 1 M 수성 HCl (40 mL), 물(40 mL), 및 이어서 염수 (40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 칼럼, DCM 중 0-20% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (105 mg, 77% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

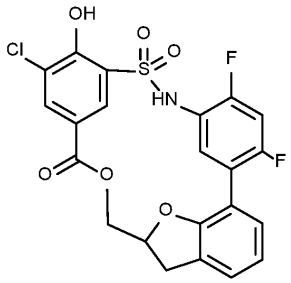
[0940] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.43 - 8.33 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 10.3, 10.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 15.9, 9.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 15.9, 7.3 Hz, 1H).

[0941] LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.05, 방법 A

[0942] 실시예 40 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자펜타시클로[18.3.1.16,9.113,17.02,7]헥사코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온, 거울상이성질체 1

(화합물 40)의 합성

[0943] 실시예 41 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자펜타시클로[18.3.1.16,9.113,17.02,7]헥사코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온, 거울상이성질체 2 (화합물 41)의 합성



[0944]

[0945] (7-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-2-일)메탄올 (실시예 39, 단계 2에서 합성된 바와 같음; 977 mg, 4.2 mmol)을 키랄 SFC (키랄팩 IG 칼럼, 21 x 250 mm, 5 μm; 유량 50 mL/분; 20% MeOH/80% CO_2, 0.2% v/v NH_3 이동상 함유)에 의해 정제하여 2종의 성분을 수득하였다:

[0946] 7-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-2-일)메탄올, 거울상이성질체 1 (355 mg, 갈색 오일)

[0947] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.88 (dddd, J = 9.3, 7.7, 5.0, 4.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 1H).

[0948] 키랄 분석용 SFC: RT = 2.02분 (키랄팩 IG 칼럼, 4.6 x 250 mm, 5 μm; 유량 4 mL/분; 20% MeOH/80% CO_2, 0.1% v/v NH_3 이동상 포함)

[0949] 7-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-2-일)메탄올, 거울상이성질체 2 (366 mg, 갈색 오일)

[0950] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.88 (dddd, J = 9.3, 7.7, 5.0, 4.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 1H).

[0951] 키랄 분석용 SFC: RT = 2.75분 (키랄팩 IG 칼럼, 4.6 x 250 mm, 5 μm; 유량 4 mL/분; 20% MeOH/80% CO_2, 0.1% v/v NH_3 이동상 포함)

[0952] 7-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-2-일)메탄올, 거울상이성질체 1 (355 mg)을 실시예 39에 기재된 것과 유사한 합성 순서로 사용하여 실시예 40: 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자펜타시클로[18.3.1.16,9.113,17.02,7]헥사코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온, 거울상이성질체 1 (60 mg, 99% 순도)을 분홍색 고체로서 수득하였다.

[0953] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 11.7, 10.7 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 16.0, 9.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 16.0, 6.2 Hz, 1H).

[0954] LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.97, 방법 A

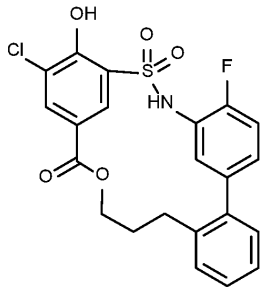
[0955] 7-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-2-일)메탄올, 거울상이성질체 2 (366 mg)를 실시예 39에 대해 기재된 것과 유사한 합성 순서로 사용하여 실시예 41: 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자펜타시클로[18.3.1.16,9.113,17.02,7]헥사코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온, 거울상이성질체 2 (37 mg, 100% 순도)를 연갈색 고체로서 수득하였다.

[0956] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 5.19 -

5.10 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 11.7, 10.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 16.2, 9.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 16.0, 6.2 Hz, 1H).

[0957] LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.98, 방법 A

[0958] 실시예 42 - 15-클로로-21-플루오로-16-히드록시-18,18-디옥소-11-옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 42)의 합성

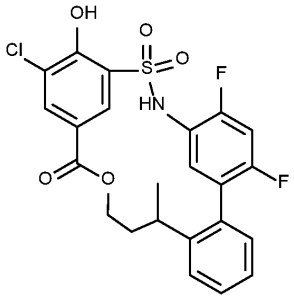
[0959] 

[0960] 15-클로로-21-플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-11-옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 95% 순도, 100 mg, 0.20 mmol) 및 아이오도시클로헥산 (210 mg, 1.00 mmol)을 합하고, 혼합물을 무수 DMF (3 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 120℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ (50 mL)을 첨가하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 수성 상을 DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 M 수성 HCl (50 mL), 및 이어서 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (60 mg, 64% 수율, 99% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0961] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 8.4, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H).

[0962] LCMS: m/z = 460.1/462.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.25, 방법 A

[0963] 실시예 43 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-8-메틸-18,18-디옥소-11-옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 43)의 합성

[0964] 

[0965] 단계 1

[0966] 티오닐 디클로라이드 (1.8 mL, 24.8 mmol)를 MeOH (15 mL) 중 3-(2-브로모페닐)부탄산 (500 mg, 2.06 mmol)의 교반 용액에 -15℃에서 조심스럽게 적가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 물질을 물 (10 mL) 및 EtOAc (10 mL) 중에 용해시키고, 분리하였다. 수성 층을 추가로 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-(2-브로모페닐)부타노에이트 (470 mg, 84% 수율, 95% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0967] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[0968] LCMS: m/z = 257.0/259.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.96, 방법 B

[0969] 단계 2

[0970] 무수 THF (9.5 mL) 중 메틸 3-(2-브로모페닐)부타노에이트 (95% 순도, 450 mg, 1.66 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, DIBAL (THF 중 1 M) (3.7 mL, 3.70 mmol)을 반응 용액에 적가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 포화 타르타르산나트륨칼륨 수용액 (20 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 반응물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 분리하고, 수성 층을 추가로 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 3-(2-브로모페닐)부탄-1-올 (360 mg, 92% 수율, 97% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0971] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.19 - 7.06 (m, 1H), 4.40 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.42 - 3.18 (m, 3H), 1.85 - 1.61 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[0972] 단계 3

[0973] tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (490 mg, 3.25 mmol)를 무수 DCM (20 mL) 중 3-(2-브로모페닐)부탄-1-올 (97% 순도, 350 mg, 1.48 mmol), N,N-디에틸에탄아민 (0.45 mL, 3.23 mmol), 및 DMAP (18 mg, 0.147 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 3-(2-브로모페닐)부톡시-tert-부틸-디메틸실란 (310 mg, 60% 수율, 98% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0974] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), -0.01 - -0.06 (m, 6H).

[0975] 단계 4

[0976] 1,4-디옥산 (5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 2,4-디플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (90% 순도, 298 mg, 1.05 mmol), 3-(2-브로모페닐)부톡시-tert-부틸-디메틸실란 (97% 순도, 310 mg, 0.876 mmol) 및 탄산칼륨 (242 mg, 1.75 mmol)의 교반 용액을 질소로 10분 동안 폭기하였다. $Pd(dppf)Cl_2$ (64 mg, 0.0875 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (SiO_2, 헵탄 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-[2-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-메틸-프로필]페닐]-2,4-디플루오로-아닐린 (301 mg, 85% 수율, 97% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0977] LCMS: m/z = 392.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.20, 방법 C

[0978] 단계 5

[0979] 중간체 1 (50% 순도, 444 mg, 0.742 mmol)을 피리딘 (10 mL) 중 5-[2-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-메틸-프로필]페닐]-2,4-디플루오로-아닐린 (97% 순도, 300 mg, 0.743 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 FCC (SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-[[5-[2-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-메틸-프로필]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시-벤조에이트 (420 mg, 0.578 mmol, 78% 수율, 90% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0980] LCMS: m/z = 654.2/656.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.25, 방법 C

[0981] 단계 6

[0982] p-메틸벤젠술폰산 수화물 (10 mg, 0.0550 mmol)을 메탄올 (10 mL) 중 메틸 3-[[5-[2-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-메틸-프로필]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시-벤조에이트 (90% 순도, 400 mg, 0.550 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 물 (25 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(3-히드록시-1-메틸-프로필)페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조에이트 (310 mg, 79% 수율, 76% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0983] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.29 - 8.11 (m, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 6.92 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 1.74 - 1.55 (m, 2H), 1.10 - 0.98 (m, 3H). OH는 보이지 않음.

[0984] LCMS: m/z = 540.1/541.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.99, 방법 B

[0985] 단계 7

[0986] 2 M 수성 수산화나트륨 용액 (0.65 mL, 1.31 mmol)을 THF (10 mL) 중 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(3-히드록시-1-메틸-프로필)페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조에이트 (76% 순도, 310 mg, 0.436 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, 물 (10 mL)로 희석하고, 1 M HCl (10 mL)로 산성화시키고, DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(3-히드록시-1-메틸-프로필)페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조산 (210 mg, 71% 수율, 78% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0987] LCMS (MSQ_2, 산성 2분): [M+H]+ m/z 526.0/528.0, RT 0.86분.

[0988] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 7.12 - 6.95 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 1.73 - 1.55 (m, 2H), 1.18 - 0.94 (m, 3H). NH 및 산성 양성자는 보이지 않음.

[0989] LCMS: m/z = 526.0/528.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.86, 방법 B

[0990] 단계 8

[0991] DCC (122 mg, 0.593 mmol)를 무수 DCM (15 mL) 중 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(3-히드록시-1-메틸-프로필)페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조산 (78%, 205 mg, 0.297 mmol) 및 DMAP (7.2 mg, 0.0593 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL) 및 DCM (10 mL)으로 희석하고, 2상 혼합물을 분리하였다. 수성 층을 추가로 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-8-메틸-18,18-디옥소-11-옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (120 mg, 72% 수율, 90%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0992] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 4.51 - 4.34 (m, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 4H), 2.56 - 2.39 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0993] LCMS: m/z = 506.1/508.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.10, 방법 B

[0994] 단계 9

[0995] 아이오도시클로헥산 (275 μL, 2.13 mmol)을 무수 DMF (5 mL) 중 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-8-메틸-18,18-디옥소-11-옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (90% 순도, 120 mg, 0.213 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H_2O (20 mL) 및 DCM (20 mL)으로 희석하고, 분리하였다. 수성 층을 DCM (2 x 20 mL)으로 세척하고, 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고,

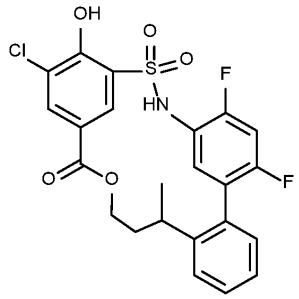
$MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (C18-SiO_2, H_2O (0.1% NH_3) 중 10-100% MeCN)에 의해 정제한 다음, DCM (10 mL) 중에 용해시키고, 1 M HCl 용액 (3 x 10 mL)으로 세척하고, 농축시키고, 진공 오븐에서 건조시켜 표제 화합물 (65 mg, 61% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0996] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 3H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0997] LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.41, 방법 A

[0998] 실시예 44 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-8-메틸-18,18-디옥소-11-옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온, 거울상이성질체 1 (화합물 44)의 합성

[0999] 실시예 45 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-8-메틸-18,18-디옥소-11-옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온, 거울상이성질체 2 (화합물 45)의 합성



[1000]

[1001] 실시예 43 (45 mg)을 키랄 SFC (키랄셀 OJ-H 칼럼, 10 x 250 mm, 5 μm; 유량 15 mL/분; 10% MeOH/90% CO_2 이동상)에 의해 정제하여 2종의 성분을 수득하였다:

[1002] 실시예 44: 13.2 mg, 99% 순도, > 99% e.e

[1003] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.27 (m, 1H), 4.09 - 3.89 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1004] LCMS: m/z = 492.1/494.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.38, 방법 A

[1005] 키랄 분석용 SFC: RT = 3.18분 (키랄셀 OJ-H 칼럼, 4.6 x 250 mm, 5 μm; 유량 4 mL/분; 20% MeOH/80% CO_2 이동상)

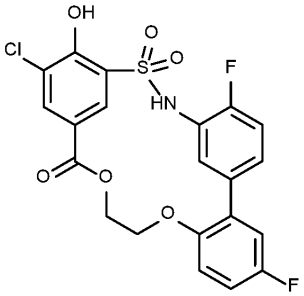
[1006] 실시예 45: 14.8 mg, 98% 순도, 92% e.e

[1007] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1008] LCMS: m/z = 492.1/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.39, 방법 A

[1009] 키랄 분석용 SFC: RT = 3.87분 (키랄셀 OJ-H 칼럼, 4.6 x 250 mm, 5 μm; 유량 4 mL/분; 20% MeOH/80% CO_2 이동상)

[1010] 실시예 46 - 15-클로로-4,21-디플루오로-16-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 46)의 합성



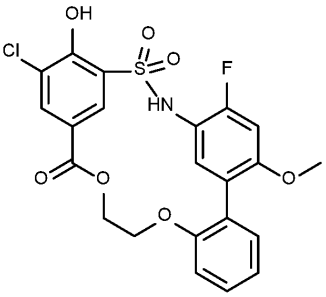
[1011]

[1012] 15-클로로-4,21-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 98% 순도, 1.70 g, 3.36 mmol) 및 아이오도시클로헥산 (3.50 g, 16.7 mmol)을 합하고, 혼합물을 무수 DMF (50 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 120℃로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ (100 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 수성 상을 DCM (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 M 수성 HCl (100 mL), 및 이어서 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (100 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 DCM, 0 - 100% 구배, 및 이어서 DCM 중 MeOH, 0 - 40%로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물 (820 mg, 1.68 mmol, 50% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1013] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.63 - 9.75 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.28 - 4.23 (m, 2H).

[1014] LCMS: m/z = 480.0/482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.04, 방법 A

[1015] 실시예 47 - 15-클로로-21-플루오로-16-히드록시-23-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 47)의 합성



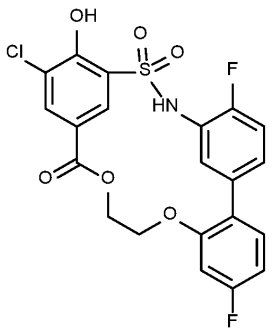
[1016]

[1017] 아이오도시클로헥산 (130 μL, 1.00 mmol)을 DMF (2.5 mL) 중 15-클로로-21-플루오로-16,23-디메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 100% 순도, 100 mg, 0.197 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 80℃로 40시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (20 mL)으로 켄칭하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC 크로마토그래피 (10 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 50-100% EtOAc), 및 이어서 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 20% 수율, 96% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1018] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.85 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 2H), 4.25 - 4.21 (m, 2H), 3.60 (s, 3H).

[1019] LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.88, 방법 A

[1020] 실시예 48 - 15-클로로-5,21-디플루오로-16-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 48)의 합성



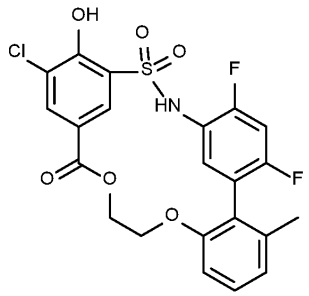
[1021]

[1022] 15-클로로-5,21-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 99% 순도, 115 mg, 0.230 mmol), 무수 DMF (4 mL) 및 아이오도시클로헥산 (148 μL, 1.15 mmol)을 압력 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 120℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL)을 첨가하고, 2상 혼합물을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ (40 mL), 1 M 수성 HCl (40 mL), 물 (40 mL), 및 이어서 염수 (40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 칼럼, DCM 중 0-20% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (67 mg, 60% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1023] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.24 - 9.38 (m, 2H), 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 3H), 6.88 (ddd, J = 8.4, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 4.33 - 4.19 (m, 2H)

[1024] LCMS: m/z = 480.0/482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.07, 방법 A

[1025] 실시예 49 - 15-클로로-21,23-디플루오로-16-히드록시-3-메틸-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 49)의 합성



[1026]

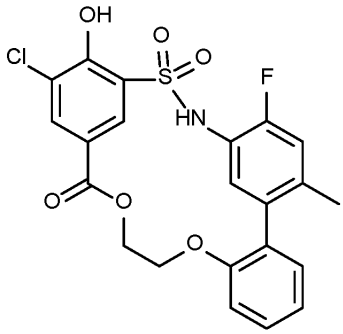
[1027] 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-3-메틸-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 95% 순도, 100 mg, 0.186 mmol), 무수 DMF (2.5 mL) 및 아이오도시클로헥산 (120 μL, 0.928 mmol)을 압력 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 120℃에서 1.25시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 황색 고체를 수득하였다. 이어서, 이를 Et_2O (~5 mL)로 연화처리하고, 여과하여 표제 화합물 (61 mg, 65% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1028] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H),

7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 2.02 (s, 3H). OH 및 NH는 관찰되지 않음.

[1029] LCMS: m/z = 494.0 / 496.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.12, 방법 A

[1030] 실시예 50 - 15-클로로-21-플루오로-16-히드록시-23-메틸-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 50)의 합성



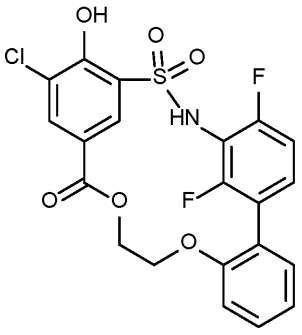
[1031]

[1032] 15-클로로-21-플루오로-16-메톡시-23-메틸-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 95% 순도, 150 mg, 0.290 mmol), 무수 DMF (3.9 mL) 및 아이오도시클로헥산 (0.19 mL, 1.47 mmol)을 압력 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 120℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 유기부를 EtOAc (30 mL)로 희석하고, Na_2SO_3 (포화 수용액 2 x 20 mL), 및 이어서 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 칼럼, DCM 중 0-10% MeOH), 및 이어서 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (53 mg, 38% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1033] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.99 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 1.98 (s, 3H).

[1034] LCMS: m/z = 476.1 / 478.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.19, 방법 A

[1035] 실시예 51 - 15-클로로-21,24-디플루오로-16-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 51)의 합성



[1036]

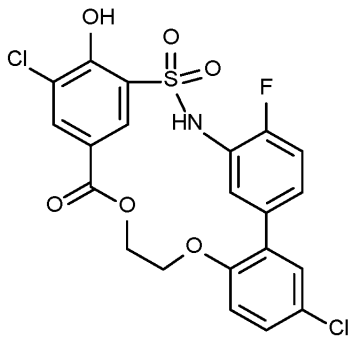
[1037] 15-클로로-21,24-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 95% 순도, 95 mg, 0.182 mmol), 무수 DMF (2.4 mL) 및 아이오도시클로헥산 (0.12 mL, 0.928 mmol)을 압력 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 120℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 유기부를 EtOAc (30 mL)로 희석하고, Na_2SO_3 (포화 수용액 2 x 20 mL), 및 이어서 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 칼럼, DCM 중 0-60% MeOH), 및 이어서 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (53 mg, 60% 수율, 100% 순도)을

백색 고체로서 수득하였다.

[1038] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 2H), 4.22 - 4.09 (m, 1H).

[1039] LCMS: m/z = 480.0 / 482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.91, 방법 A

[1040] 실시예 52 - 4,15-디클로로-21-플루오로-16-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 52)의 합성



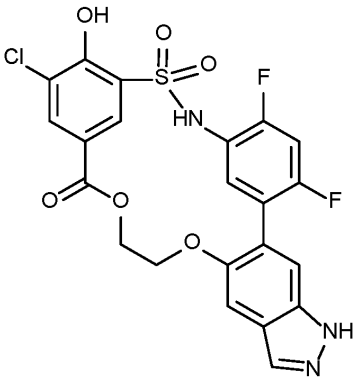
[1041]

[1042] 4,15-디클로로-21-플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 95% 순도, 55 mg, 0.102 mmol) 및 아이오도시클로헥산 (68 μL, 0.524 mmol)을 압력 바이알에 첨가하고, 혼합물을 무수 DMF (2.5 mL)로 희석하였다. 바이알을 밀봉하고, 120℃로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물 (50 mL)에 첨가하고, DCM (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 칼럼, DCM 중 0 - 100% MeOH), 및 이어서 정제용 HPLC (방법 P2)에 의해 정제하여 표제 화합물 (23 mg, 45% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1043] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 - 9.79 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 2H).

[1044] LCMS: m/z = 496.0/498.0/500.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.29, 방법 A

[1045] 실시예 53 - 18-클로로-24,26-디플루오로-19-히드록시-21,21-디옥소-11,14-디옥사-21λ6-티아-5,6,22-트리아자펜타시클로[21.3.1.116,20.02,10.04,8]옥타코사-1(27),2(10),3,6,8,16(28),17,19,23,25-데카엔-15-온 (화합물 53)의 합성



[1046]

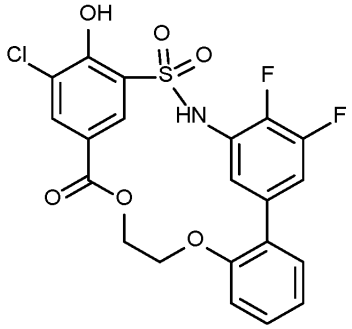
[1047] 무수 피리딘 (5 mL) 중 18-클로로-24,26-디플루오로-19-메톡시-21,21-디옥소-11,14-디옥사-21λ6-티아-5,6,22-트리아자펜타시클로[21.3.1.116,20.02,10.04,8]옥타코사-1(27),2(10),3,6,8,16(28),17,19,23,25-데카엔-15-온

(중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 75 mg, 0.140 mmol)의 용액에 아이오딘화리튬 (130 mg, 0.971 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 10% 수성 시트르산 (30 mL)으로 희석하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 10% 수성 시트르산 (30 mL) 및 염수 (40 mL)로 세척한 다음, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 칼럼, DCM 중 0-20% MeOH), 및 이어서 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (32 mg, 43% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1048] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.09 (s, 1H), 11.75 - 9.80 (m, 2H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 4H).

[1049] LCMS: m/z = 520.2/522.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.44, 방법 A

[1050] 실시예 54 - 15-클로로-21,22-디플루오로-16-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 54)의 합성



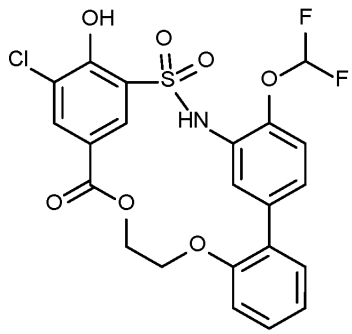
[1051]

[1052] 무수 DMF (2.5 mL) 중 15-클로로-21,22-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 92% 순도, 103 mg, 0.191 mmol)의 용액에 아이오도시클로헥산 (124 μL, 0.955 mmol)을 첨가한 후, 압력 바이알에서 120℃로 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물의 부피를 대략 50% 감소시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P2)에 의해 정제하여 표제 화합물 (68 mg, 73% 수율, 99% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1053] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 2H).

[1054] LCMS: m/z = 480.2/482.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.20, 방법 A

[1055] 실시예 55 - 15-클로로-21-(디플루오로메톡시)-16-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 55)의 합성



[1056]

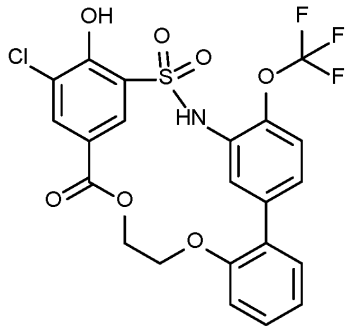
[1057] 무수 DMF (3 mL) 중 15-클로로-21-(디플루오로메톡시)-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 100% 순도, 123 mg, 0.234 mmol)의 용액에 아이오도시클로헥산 (151 μL,

1.17 mmol)을 첨가한 후, 압력 바이알에서 120℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (75 mg, 60% 수율, 95% 순도)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1058] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.17 - 7.94 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.43 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 6.69 (m, 3H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H).

[1059] LCMS: m/z = 510.3/512.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.20, 방법 A

[1060] 실시예 56 - 15-클로로-16-히드록시-18,18-디옥소-21-(트리플루오로메톡시)-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 56)의 합성

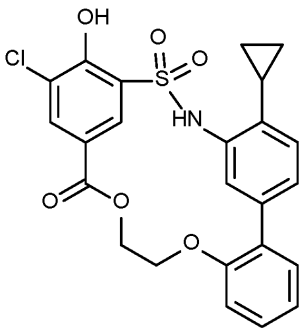
[1061] 

[1062] 15-클로로-16-메톡시-18,18-디옥소-21-(트리플루오로메톡시)-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 95% 순도, 37 mg, 0.0646 mmol), 무수 DMF (1 mL) 및 아이오도시클로헥산 (70 μL, 0.541 mmol)을 압력 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 120℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 유기부를 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl (10 mL), Na_2SO_3 (포화 수용액 10 mL), 및 이어서 염수 (10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (21 mg, 61% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1063] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 3H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 2H), 4.29 - 4.25 (m, 2H). OH 및 NH는 관찰되지 않음.

[1064] LCMS: m/z = 528.1 / 530.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.35, 방법 A

[1065] 실시예 57 - 15-클로로-21-시클로프로필-16-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 57)의 합성

[1066] 

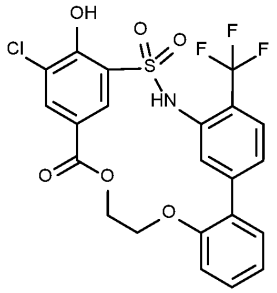
[1067] 15-클로로-21-시클로프로필-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 93% 순도, 104 mg, 0.193 mmol), 무수 DMF (2 mL) 및 아이오도시클로헥산 (208 μL, 1.61 mmol)을 압

력 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 120℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 유기부를 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl (20 mL), 및 이어서 Na_2SO_3 (1 M 수용액 20 mL), 및 이어서 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (51 mg, 52% 수율, 97% 순도)로서 수득하였다.

[1068] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.99 (br. S, 1H), 10.04 (br. S, 1H), 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 2H), 4.28 - 4.23 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 0.76 - 0.66 (m, 2H), 0.26 - 0.16 (m, 2H).

[1069] LCMS: m/z = 484.1/486.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.34, 방법 A

[1070] 실시예 58 - 15-클로로-16-히드록시-18,18-디옥소-21-(트리플루오로메틸)-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2(7),3,5,13(25),14,16,20,22-노나엔-12-온 (화합물 58)의 합성

[1071] 

[1072] 단계 1

[1073] 무수 THF (8.3 mL) 중 5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2-(트리플루오로메틸)아닐린 (중간체 8과 유사한 방법, 96% 순도를 사용하여 합성함, 344 mg, 0.80 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, THF 중 1 M LiHMDS (1.2 mL, 1.20 mmol)로 처리하였다. 이어서, 반응물을 10분 동안 교반한 후, 무수 THF (8.3 mL) 중 중간체 1 (50% 순도, 550 mg, 0.919 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 추가로 15분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0에서 100% EtOAc)에 의해 정제하여 3-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2-(트리플루오로메틸)페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시-벤조에이트 (140 mg, 22% 수율, 84% 순도)를 무색 검으로서 수득하였다.

[1074] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (br. s, J = 0.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.06 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.87 (m, 5H), 0.82 (s, 9H), -0.04 (s, 6H).

[1075] 단계 2

[1076] MeOH (2 mL) 중 메틸 3-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2-(트리플루오로메틸)페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시벤조에이트 (84% 순도, 140 mg, 0.174 mmol) 및 4-메틸벤젠술폰산 수화물 (1:1) (3.3 mg, 0.0174 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0에서 100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-클로로-5-[[5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]-2-(트리플루오로메틸)페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조에이트 (111 mg, 100% 수율, 87% 순도)를 백색 검으로서 수득하였다.

[1077] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz,

1H), 6.99 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

[1078] LCMS: m/z = 558.1/560.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.05, 방법 B

[1079] 단계 3

[1080] THF (3 mL) 및 2 M 수성 수산화나트륨 (433 μL, 0.865 mmol) 중 메틸 3-클로로-5-[[5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]-2-(트리플루오로메틸)페닐]술파모일]-4-메톡시벤조에이트 (87% 순도, 111 mg, 0.173 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 1 M 수성 HCl을 사용하여 ~pH 2로 산성화시킨 다음, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 상 분리 여과지를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 3-클로로-5-[[5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]-2-(트리플루오로메틸)페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조산 (102 mg, 97% 수율, 90% 순도)을 백색 분말로서 수득하였다.

[1081] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 - 7.42 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.98 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (t, J = 5.1 Hz, 2H).

[1082] LCMS: m/z = 544.0/546.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 방법 B

[1083] 단계 4

[1084] DCM (10 mL) 중 3-클로로-5-[[5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]-2-(트리플루오로메틸)페닐]술파모일]-4-메톡시벤조산 (90% 순도, 102 mg, 0.168 mmol), DMAP (4.1 mg, 0.034 mmol) 및 DCC (76 mg, 0.370 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, DCM (3 x 30 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 상 분리 카트리지를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 DCM (0에서 100%), 및 이어서 DCM 중 EtOAc (0에서 100%))에 의해 정제하여 15-클로로-16-메톡시-18,18-디옥소-21-(트리플루오로메틸)-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2(7),3,5,13(25),14,16,20,22-노나엔-12-온 (40 mg, 42% 수율, 93% 순도)을 백색 분말로서 수득하였다.

[1085] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 4.29 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H).

[1086] LCMS: m/z = 526.3/528.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.14, 방법 B

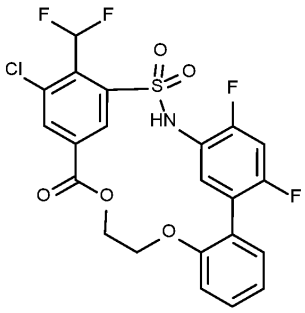
[1087] 단계 5

[1088] DMF (1 mL) 중 15-클로로-16-메톡시-18,18-디옥소-21-(트리플루오로메틸)-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2(7),3,5,13(25),14,16,20,22-노나엔-12-온 (93% 순도, 40 mg, 0.071 mmol) 및 아이오도시클로헥산 (46 μL, 0.352 mmol)의 용액을 밀봉된 바이알에서 120℃로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 분말 (19 mg, 53% 수율, 100% 순도)로서 수득하였다.

[1089] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 2H).

[1090] LCMS: m/z = 512.1/514.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.15, 방법 A

[1091] 실시예 59 - 15-클로로-16-(디플루오로메틸)-21,23-디플루오로-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (화합물 59)의 합성



[1092]

[1093] 단계 1

[1094] 건조 플라스크에 무수 THF (3 mL) 및 무수 디이소프로필아민 (1.0 mL, 7.14 mmol)을 첨가하였다. 용액을 -78℃로 냉각시킨 다음, 헥산 중 2.5 M n-부틸리튬 (3.2 mL, 8.00 mmol)을 2분에 걸쳐 적가하였다. 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 온도계가 장착된 건조 2구 플라스크에 메틸 3-클로로-5-플루오로벤조에이트 (0.80 mL, 5.62 mmol) 및 무수 THF (20 mL)를 첨가하였다. 용액을 -78℃로 냉각시킨 다음, 제1 단계에서 제조된 용액을 캐뉼라를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 40분 동안 교반한 후, 무수 DMF (1.3 mL, 16.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 유지한 후, 이를 -20℃로 가온되도록 한 다음, 포화 염화암모늄 용액 (12 mL)을 첨가하고, 2상 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 2상 혼합물에 물 (20 mL)을 첨가하였다. 유기부를 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 합하고, 염수 (30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-클로로-5-플루오로-4-포르밀벤조에이트 (463 mg, 36% 수율, 95% 순도)를 연오렌지색 고체로서 수득하였다.

[1095] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 - 10.29 (m, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

[1096] 단계 2

[1097] 0℃에서 무수 THF (15 mL) 중 포타슘 tert-부톡시드 (240 mg, 2.14 mmol)의 현탁액에 페닐메탄티올 (0.22 mL, 1.88 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반한 후, 무수 THF (5 mL) 중 메틸 3-클로로-5-플루오로-4-포르밀벤조에이트 (95% 순도, 435 mg, 1.91 mmol)의 냉각된 (0℃) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1분 동안 유지한 후, 이를 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-40% EtOAc), 및 이어서 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-20% Et_2O)에 의해 정제하여 메틸 3-벤질술파닐-5-클로로-4-포르밀벤조에이트 (392 mg, 63% 수율, 98% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1098] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 - 10.46 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

[1099] LCMS: m/z = 319.0/321.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 방법 B

[1100] 단계 3

[1101] 실온에서 DCM (11 mL) 중 메틸 3-벤질술파닐-5-클로로-4-포르밀벤조에이트 (98% 순도, 387 mg, 1.18 mmol)의 용액에 DAST (0.53 mL, 4.01 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18.5시간 동안 교반한 다음, DAST (0.2 mL, 1.51 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 실온에서 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 2상 혼합물을 5분 동안 신속하게 교반한 다음, 기체 발생이 중지될 때까지 철저히 진탕시켰다. 층을 분리하고, 유기부를 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기부를 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-10% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-벤질술파닐-5-클로로-4-(디플루오로메틸)벤조에이트 (350 mg, 86% 수율, 100% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1102] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.43 (t, J = 52.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 4H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

[1103] LCMS: m/z = 341.1/343.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.17, 방법 B

[1104] 단계 4

[1105] 메틸 3-벤질술파닐-5-클로로-4-(디플루오로메틸)벤조에이트 (350 mg, 1.02 mmol)를 아세토니트릴 (4.5 mL), 아세트산 (0.23 mL) 및 물 (0.23 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 생성된 현탁액을 빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인 (250 mg, 1.27 mmol)을 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 유기부를 진공 (실온에서 수조) 하에 농축시킨 다음, DCM (20 mL)으로 희석하였다. 유기부를 포화 수성 $NaHCO_3$ (20 mL)으로 세척하고, 분리하고, 상 분리기에 통과시킨 다음, 감압 (실온에서 수조) 하에 농축시켰다. 피리딘 (3.6 mL) 중 중간체 8 (90% 순도, 319 mg, 0.756 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 50분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-(디플루오로메틸)벤조에이트 (453 mg, 68% 수율, 75% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1106] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.13 (br. s, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 2H), 7.78 (t, J = 51.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 0.73 (s, 9H), -0.18 (s, 6H).

[1107] LCMS: m/z = 660.2/662.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.33, 방법 B

[1108] 단계 5

[1109] 실온에서 메탄올 (12 mL) 중 메틸 3-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-(디플루오로메틸)벤조에이트 (75% 순도, 447 mg, 0.506 mmol)의 용액에 p-메틸벤젠술폰산 수화물 (1:1) (20 mg, 0.105 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-4-(디플루오로메틸)벤조에이트 (241 mg, 78% 수율, 90% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1110] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 51.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 4.67 (br. s, 1H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.5 Hz, 2H).

[1111] LCMS: m/z = 546.1/548.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02, 방법 B

[1112] 단계 6

[1113] THF (4.5 mL) 중 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-4-(디플루오로메틸)벤조에이트 (90% 순도, 235 mg, 0.386 mmol)의 용액에 2 M 수성 수산화나트륨 (1.5 mL, 3.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15.5시간 동안 교반한 다음, 유기부를 진공 하에 제거하였다. 나머지 수성부에 1 M 수성 HCl (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하고, 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켜 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-4-(디플루오로메틸)벤조산 (226 mg, 91% 수율, 83% 순도)을 황색 오일/검으로서 수득하였다.

[1114] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (br. s, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 2H), 7.76 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 4.00 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H). COOH 및 OH는 관찰되지 않음.

[1115] LCMS: m/z = 532.0/534.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.90, 방법 B

[1116] 단계 7

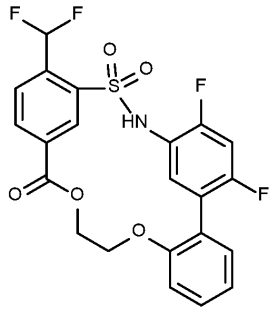
[1117] 무수 DCM (10.5 mL) 중 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-4-(디플루오로메틸)벤조산 (83% 순도, 223 mg, 0.347 mmol)의 용액에 DMAP (9.0 mg, 0.074 mmol) 및 DCC (140 mg, 0.679

mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 20-100% DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (96 mg, 53% 수율, 99% 순도)로서 수득하였다.

[1118] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 51.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 2H), 4.35 - 4.29 (m, 2H).

[1119] LCMS: m/z = 514.2 / 516.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.24, 방법 A

[1120] 실시예 60 - 16-(디플루오로메틸)-21,23-디플루오로-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 60)의 합성



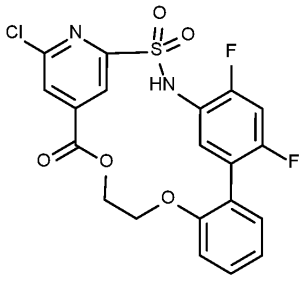
[1121]

[1122] DMF (0.6 mL) 및 물 (0.06 mL) 중 실시예 59 (99% 순도, 60 mg, 0.115 mmol), 탄산칼륨 (48 mg, 0.347 mmol), 및 t-BuXPhos Pd G3 촉매 (5.0 mg, 6.29 μmol)의 현탁액을 질소로 2분 동안 폭기한 다음, 마이크로웨이브에서 115℃에서 40분 동안 가열하였다. 혼합물을 탈지면 패드를 통해 여과하고, 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (8.7 mg, 15% 수율, 96% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1123] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.21 - 8.16 (m, 1H), 8.01 - 7.73 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 4.43 - 4.39 (m, 2H), 4.33 - 4.28 (m, 2H). NH는 관찰되지 않음.

[1124] LCMS: m/z = 480.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.91, 방법 A

[1125] 실시예 61 - 15-클로로-21,23-디플루오로-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-16,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (화합물 61)의 합성



[1126]

[1127] 단계 1

[1128] 0℃에서 무수 THF (90 mL) 중 포타슘 tert-부톡시드 (1.27 g, 11.3 mmol)의 현탁액에 페닐메탄티올 (1.1 mL, 9.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 무수 THF (20 mL) 중 메틸 2,6-디클로로피리딘-4-카르복실레이트 (2.50 g, 12.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1분 동안 유지한 후, 이를 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 FCC (100 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-5% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 2-벤질술파닐-6-클로로피리딘-4-카르복실레이트 (2.55 g, 68% 수율, 74% 순도)를 분홍색 오일로서 수득하였다.

[1129] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.69 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H),

7.34 - 7.23 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

[1130] LCMS: m/z = 294.0/296.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.17, 방법 B

[1131] 단계 2

[1132] 메틸 2-벤질술파닐-6-클로로피리딘-4-카르복실레이트 (74% 순도, 2.55 g, 6.42 mmol)를 MeCN (24 mL), 아세트산 (1.2 mL) 및 물 (1.2 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 생성된 현탁액을 빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인 (1.40 g, 7.11 mmol)을 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 유기부를 감압 (실온에서 수조) 하에 농축시킨 다음, DCM (20 mL)으로 희석하였다. 유기부를 포화 수성 $NaHCO_3$ (20 mL)으로 세척하고, 분리하고, 상 분리기에 통과시킨 다음, 감압 (실온에서 수조) 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 피리딘 (18 mL) 중 중간체 8 (88% 순도, 1.70 g, 3.94 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 35℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-40% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 2-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-6-클로로피리딘-4-카르복실레이트 (1.56 g, 55% 수율, 85% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1133] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 - 3.75 (m, 2H), 0.73 (s, 9H), -0.17 (s, 6H).

[1134] LCMS: m/z = 611.2/613.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.27, 방법 B

[1135] 단계 3

[1136] 실온에서 메탄올 (25 mL) 중 메틸 2-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-6-클로로피리딘-4-카르복실레이트 (85% 순도, 1.56 g, 2.2 mmol)의 용액에 p-메틸벤젠술폰산 수화물 (1:1) (50 mg, 0.263 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17.5시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-100% EtOAc, 및 이어서 EtOAc 중 0-20% MeOH)에 의해 정제하여 메틸 2-클로로-6-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]피리딘-4-카르복실레이트 (960 mg, 1.85 mmol, 83% 수율, 96% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1137] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.74 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 4.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61 - 3.56 (m, 2H).

[1138] LCMS: m/z = 497.1/499.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 방법 B

[1139] 단계 4

[1140] THF (20 mL) 중 메틸 2-클로로-6-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]피리딘-4-카르복실레이트 (96% 순도, 945 mg, 1.82 mmol)의 용액에 2 M 수성 수산화나트륨 (7.0 mL, 14.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.25시간 동안 교반한 다음, 유기부를 EtOAc (40 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl (20 mL)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (20 mL)로 추출하고, 유기 층을 합하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 2-클로로-6-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]피리딘-4-카르복실산 (1.25 g, 99% 수율, 70% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1141] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.34 (br. s, 1H). COOH는 관찰되지 않음

[1142] LCMS: m/z = 483.1/485.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.77, 방법 B

[1143] 단계 5

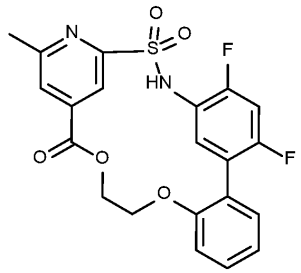
[1144] 무수 DCM (57 mL) 중 2-클로로-6-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]피리딘-4-카르

복실산 (70% 순도, 1.25 g, 1.80 mmol)의 용액에 DMAP (47 mg, 0.385 mmol) 및 DCC (730 mg, 3.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, EtOAc 중 40-100% DCM, 및 이어서 DCM 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (63 mg, 7.4% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. 추가의 생성물을 보다 낮은 순도로 단리시키고, 후속 반응에 사용하였다 (433 mg).

[1145] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 4.49 - 4.45 (m, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 2H).

[1146] LCMS: m/z = 465.3 / 467.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.83, 방법 A

[1147] 실시예 62 - 21,23-디플루오로-15-메틸-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-16,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (화합물 62)의 합성



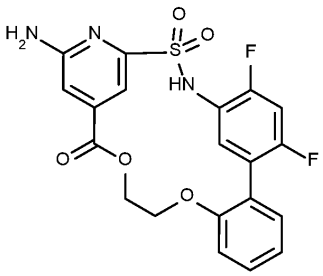
[1148]

[1149] 톨루엔 중 2 M 트리메틸알루미늄 용액 (0.11 mL, 0.220 mmol)을 무수 1,4-디옥산 (0.6 mL) 중 실시예 61 (87% 순도, 20 mg, 0.0373 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (5.0 mg, 4.33 μmol)의 폭기된 용액에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브 조사 하에 120℃에서 0.75시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 물 (0.5 mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 DCM (3 x 5 mL)으로 추출하고, 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (7.8 mg, 45% 수율, 96% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1150] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.01 - 7.80 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 3H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

[1151] LCMS: m/z = 445.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.42, 방법 A

[1152] 실시예 63 - 15-아미노-21,23-디플루오로-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-16,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 63)의 합성



[1153]

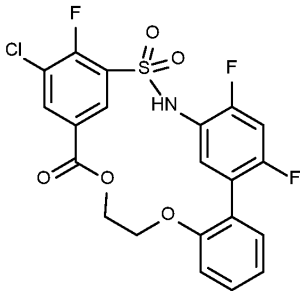
[1154] 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 실시예 61 (95% 순도, 70 mg, 0.142 mmol), 팔라듐 (II) 디아세테이트 (4.0 mg, 0.018 mmol) 및 Xantphos (14 mg, 0.024 mmol)의 현탁액을 질소로 2분 동안 폭기한 다음, 탄산세슘 (95 mg, 0.292 mmol) 및 1,1-디페닐메탄이민 (40 μL, 0.238 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 유기부를 진공 하에 농축시킨 다음, THF (1.5 mL) 중에 재용해시킨 후, 2 M 수성 염화수소 (0.18 mL, 0.360 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 포화 수성 $NaHCO_3$ (5 mL) 및 물 (5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척한 다음, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다.

잔류물을 정제용 HPLC (방법 P3), 및 이어서 동결건조에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.7 mg, 8.7% 수율, 83% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1155] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.39 - 4.36 (m, 2H), 4.33 - 4.27 (m, 2H).

[1156] LCMS: m/z = 448.0 [M+H]+, (ESI-), RT = 3.16, 방법 A

[1157] 실시예 64 - 15-클로로-16,21,23-트리플루오로-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 64)의 합성



[1158]

[1159] 단계 1

[1160] 1,4-디옥산 (40 mL) 중 메틸 3-브로모-5-클로로-4-플루오로벤조에이트 (70% 순도, 2.00 g, 5.23 mmol), 벤질 메르캅탄 (725 μL, 6.19 mmol), DIPEA (1.2 mL, 6.89 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (160 mg, 0.175 mmol) 및 Xantphos (200 mg, 0.346 mmol)의 용액을 질소로 폭기하여 탈기하였다. 반응물을 100℃로 1시간 동안 가열한 다음, 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 고체 물질을 EtOAc로 세척하면서 여과에 의해 제거하였다 (고체는 폐기함). 여과물을 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (100 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-벤질술파닐-5-클로로-4-플루오로벤조에이트 (2.20 g, 92% 수율, 68% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1161] ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.92 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

[1162] LCMS: m/z = 309.1/311.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.19, 방법 B

[1163] 단계 2

[1164] 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인 (450 mg, 2.28 mmol)을 MeCN (9 mL), 물 (1 mL) 및 아세트산 (1 mL) 중 메틸 3-벤질술파닐-5-클로로-4-플루오로벤조에이트 (68% 순도, 500 mg, 1.09 mmol)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 용매 부피를 진공 하에 감소시킨 다음, DCM (~15 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 켄칭하고, 수성 층을 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 피리딘 (4.5 mL) 중 중간체 8 (315 mg, 0.830 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M 수성 HCl로 켄칭하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-플루오로벤조에이트 (243 mg, 39% 수율, 84% 순도)를 수득하였다.

[1165] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 6.0, 2.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 4.00 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 0.73 (s, 9H), -0.18 (s, 6H).

[1166] LCMS: m/z = 628.2/630.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.29, 방법 B

[1167] 단계 3

[1168] p-톨루엔술폰산 1수화물 (7.0 mg, 0.037 mmol)을 MeOH (10 mL) 중 메틸 3-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-플루오로벤조에이트 (84% 순도, 250 mg, 0.333 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g, SiO_2 칼럼, 헵탄 중 20-80% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-4-플루오로벤조에이트 (143 mg, 72% 수율, 86% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1169] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 6.0, 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 0H), 7.13 (ddd, J = 9.7, 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 4.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (q, J = 5.4 Hz, 2H).

[1170] LCMS: m/z = 514.1/516.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.97, 방법 B

[1171] 단계 4

[1172] 2 M 수성 수산화나트륨 용액 (0.50 mL, 1.00 mmol)을 THF (2 mL) 중 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-4-플루오로벤조에이트 (86% 순도, 143 mg, 0.238 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 물/EtOAc로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 유기부를 폐기하였다. 수성 층을 수성 HCl을 사용하여 pH 4로 산성화시키고, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수/HCl로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-4-플루오로벤조산 (115 mg, 85% 수율, 88% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1173] LCMS: m/z = 500.1/502.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.86, 방법 B

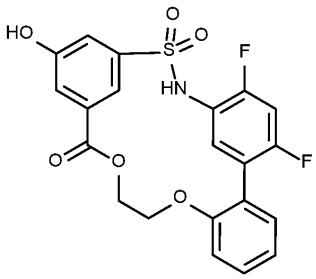
[1174] 단계 5

[1175] DMAP (2.0 mg, 0.0164 mmol)를 DCM (20 mL) 중 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-4-플루오로벤조산 (88% 순도, 105 mg, 0.184 mmol) 및 DCC (85 mg, 0.412 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 물로 켄칭하였다. 수성 층을 DCM (3 x 5 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 33% 수율, 98% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1176] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.93 (s, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 4.43 - 4.38 (m, 2H), 4.34 - 4.28 (m, 2H).

[1177] LCMS: m/z = 482.0,484.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.97, 방법 A

[1178] 실시예 65 - 21,23-디플루오로-15-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (화합물 65)의 합성

[1179] 

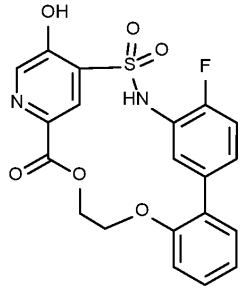
[1180] 21,23-디플루오로-15-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 90% 순도, 90 mg, 0.176 mmol)에 DCM 중 1 M BBr_3 (9.0 mL, 9.00 mmol)을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$의 교반하는 빙냉 포화 수용액 (50 mL)에 천천히 첨가하고, DCM (3

x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (20 mg, 25% 수율, 99% 순도)로서 수득하였다.

[1181] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 2H).

[1182] LCMS: m/z = 446.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.32, 방법 A

[1183] 실시예 66 - 21-플루오로-16-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-14,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (화합물 66)의 합성

[1184] 

[1185] 단계 1

[1186] 무수 1,4-디옥산 (22 mL) 중 메틸 4-클로로-5-메톡시-피리딘-2-카르복실레이트 (860 mg, 4.27 mmol)의 용액에 DIPEA (0.90 mL, 5.17 mmol)를 첨가하고, 용액을 질소로 10분 동안 폭기하였다. 페닐메탄티올 (0.45 mL, 3.84 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (115 mg, 0.126 mmol) 및 Xantphos (150 mg, 0.259 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉하고, 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-50% 아세톤)에 의해 정제하여 메틸 4-벤질술파닐-5-메톡시-피리딘-2-카르복실레이트 (465 mg, 40% 수율, 95% 순도)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[1187] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

[1188] 단계 2

[1189] 메틸 4-벤질술파닐-5-메톡시-피리딘-2-카르복실레이트 (95% 순도, 230 mg, 0.755 mmol)를 MeCN (3.6 mL), 아세트산 (0.28 mL) 및 물 (0.28 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 생성된 현탁액을 빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인 (295 mg, 1.50 mmol)을 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1분 동안 교반한 후, 피리딘 (4 mL) 중 5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2-플루오로아닐린 (중간체 8과 유사한 방법을 사용하여 합성함, 95% 순도, 200 mg, 0.526 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 20분 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl (40 mL), 및 이어서 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL), 및 이어서 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-70% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2-플루오로-페닐]술파모일]-5-메톡시-피리딘-2-카르복실레이트 (175 mg)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1190] LCMS: m/z = 589.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.21, 방법 B

[1191] 단계 3

[1192] 실온에서 MeOH (1 mL) 중 메틸 4-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2-플루오로-페닐]술파모일]-5-메톡시-피리딘-2-카르복실레이트 (30% 순도, 170 mg, 0.086 mmol)의 용액에 p-메틸벤젠술폰산 수화물 (1:1) (3.0 mg, 0.0158 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.25시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 20-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-[[2-플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-5-메톡시-피리딘-2-카르복실레이트 (46 mg, 73% 수율, 65% 순

도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1193] LCMS: m/z = 475.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.79, 방법 B

[1194] 단계 4

[1195] THF (1 mL) 중 메틸 4-[[2-플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-5-메톡시-피리딘-2-카르복실레이트 (65% 순도, 43 mg, 0.059 mmol)의 용액에 2 M 수성 수산화나트륨 (0.25 mL, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.25시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물에 1 M 수성 HCl (8 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하고, 유기 층을 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켜 4-[[2-플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-5-메톡시-피리딘-2-카르복실산 (27 mg, 정량적 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1196] LCMS: m/z = 461.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.70, 방법 B

[1197] 단계 5

[1198] DCM (10 mL) 중 4-[[2-플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-5-메톡시-피리딘-2-카르복실산 (27 mg, 0.058 mmol)의 용액에 DMAP (3.0 mg, 0.0246 mmol) 및 DCC (30 mg, 0.145 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P3), 및 이어서 FCC (10 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-100% 아세톤)에 의해 정제하여 21-플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-14,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (10 mg, 35% 수율, 90% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1199] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.4, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.98 - 6.83 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 2H), 4.21 (s, 3H).

[1200] LCMS: m/z = 445.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.87, 방법 B

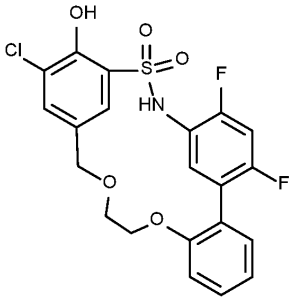
[1201] 단계 6

[1202] 무수 피리딘 (1.2 mL) 중 21-플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-14,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-12-온 (90% 순도, 10 mg, 0.0203 mmol)의 용액에 아이오딘화리튬 (30 mg, 0.224 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 50시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl (2 x 30 mL), 및 이어서 포화 수성 Na_2SO_3 (10 mL), 및 이어서 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, MgSO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (5.5 mg, 56% 수율, 89% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1203] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.07 - 7.92 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 4.26 - 4.14 (m, 2H).

[1204] LCMS: m/z = 431.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.04, 방법 A

[1205] 실시예 67 - 15-클로로-21,23-디플루오로-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-16-올 (화합물 67)의 합성



[1206]

[1207] 단계 1

[1208] 실온에서 MeOH (15.5 mL) 중 중간체 9 (90% 순도, 1.90 g, 2.66 mmol)의 용액에 p-메틸벤젠술폰산 수화물 (1:1) (50 mg, 0.263 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-40% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조에이트 (1.20 g, 81% 수율, 95% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1209] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.60 - 3.55 (m, 2H).

[1210] LCMS: m/z = 526.1/528.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.99, 방법 B

[1211] 단계 2

[1212] 0℃에서 무수 DCM (4 mL) 중 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조에이트 (95% 순도, 400 mg, 0.720 mmol) 및 테트라브로모메탄 (264 mg, 0.796 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (216 mg, 0.824 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 3시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-22% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-[[5-[2-(2-브로모에톡시)페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시벤조에이트 (405 mg, 90% 수율, 95% 순도)를 무색 고체로서 수득하였다.

[1213] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.65 - 3.61 (m, 2H).

[1214] LCMS: m/z = 588.0/590.0/591.9 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 방법 B

[1215] 단계 3

[1216] -78℃에서 건조 Et_2O (7 mL) 중 메틸 3-[[5-[2-(2-브로모에톡시)페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시-벤조에이트 (95% 순도, 400 mg, 0.643 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M DIBAL (1.9 mL, 1.90 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 3시간 45분 동안 교반한 다음, 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, DCM 중 1 M DIBAL (3.0 mL, 3.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (20 mL), 포화 수성 로셸 염 (50 mL) 및 포화 수성 NH_4Cl (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (3 x 30 mL)으로 추출하고, 유기부를 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-[5-[2-(2-브로모에톡시)페닐]-2,4-디플루오로-페닐]-3-클로로-5-(히드록시메틸)-2-메톡시-벤젠술폰아미드 (350 mg, 82% 수율, 85% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1217] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.45 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.86 (s,

3H), 3.63 (t, J = 5.5 Hz, 2H).

[1218] LCMS: m/z = 560.0/562.0/564.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 방법 B

[1219] 단계 4

[1220] 0℃에서 무수 THF (40 mL) 중 N-[5-[2-(2-브로모에톡시)페닐]-2,4-디플루오로-페닐]-3-클로로-5-(히드록시메틸)-2-메톡시-벤젠술폰아미드 (85% 순도, 340 mg, 0.513 mmol)의 용액에 미네랄 오일 중 수소화나트륨 (60%, 70 mg, 1.75 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 45분 동안 가열한 다음, 반응 혼합물에 미네랄 오일 중 수소화나트륨 (60%, 45 mg, 1.13 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 반응 혼합물에 물 (10 mL) 및 1 M 수성 HCl (30 mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (포화 수용액 50 mL), 및 이어서 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-100% 아세톤, 및 이어서 아세톤 중 30% MeOH)에 의해 정제하여 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2(7),3,5,13(25),14,16,20,22-노나엔 18,18-디옥시드 (44 mg, 80% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1221] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.10 - 4.06 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.50 - 3.47 (m, 2H).

[1222] LCMS: m/z = 480.0/482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.06, 방법 B

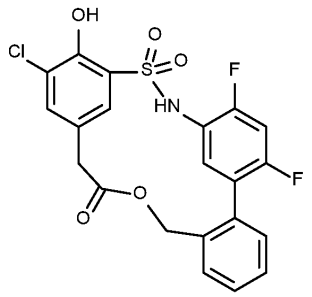
[1223] 단계 5

[1224] 아이오도시클로헥산 (77 μL, 0.595 mmol)을 무수 DMF (1.2 mL) 중 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔 18,18-디옥시드 (80% 순도, 35 mg, 0.0581 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, FCC (12 g C18-SiO_2 카트리지, 물 (0.1% 포름산) 중 10-100% MeCN (0.1% 포름산)), 및 이어서 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (6.3 mg, 22% 수율, 93% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1225] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H). OH 및 NH는 관찰되지 않음.

[1226] LCMS: m/z = 466.0 / 468.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.73, 방법 A

[1227] 실시예 68 - 14-클로로-20,22-디플루오로-15-히드록시-17,17-디옥소-9-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(22),2(7),3,5,12(24),13,15,19(23),20-노나엔-10-온 (화합물 68)의 합성



[1228]

[1229] 단계 1

[1230] DCE (25 mL) 중 브로민 (641 μL, 12.5 mmol)의 용액을 DCE (50 mL) 중 메틸 2-(3-클로로-4-히드록시-페닐)아세테이트 (2.50 g, 12.5 mmol)의 빙냉 용액에 15분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 20시간 동안 교반한 다음, 물로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 포화 수성 티오황산나트륨

(30 mL)으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-70% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 2-(3-브로모-5-클로로-4-히드록시-페닐)아세테이트 (2.48 g, 71% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1231] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 5H).

[1232] LCMS: m/z = 276.7/278.9/280.7 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.79, 방법 B

[1233] 단계 2

[1234] 아이오도메탄 (600 μL, 9.64 mmol)을 DMF (38 mL) 중 메틸 2-(3-브로모-5-클로로-4-히드록시-페닐)아세테이트 (97% 순도, 2.48 g, 8.61 mmol) 및 탄산칼륨 (2.30 g, 16.6 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 1시간 동안 가열한 다음, 냉각시키고, 물로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 2-(3-브로모-5-클로로-4-메톡시-페닐)아세테이트 (2.41 g, 89% 수율, 90% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1235] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.63 (s, 3H).

[1236] 단계 3

[1237] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 메틸 2-(3-브로모-5-클로로-4-메톡시-페닐)아세테이트 (90% 순도, 1.20 g, 3.68 mmol), 벤질 메르캅탄 (500 μL, 4.27 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (100 mg, 0.109 mmol), Xantphos (125 mg, 0.216 mmol) 및 DIPEA (775 μL, 4.45 mmol)의 혼합물을 질소로 폭기하였다. 혼합물을 100℃로 18시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 EtOAc (20 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 2-(3-벤질술파닐-5-클로로-4-메톡시-페닐)아세테이트 (940 mg, 68% 수율, 90% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1238] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.61 (s, 3H).

[1239] 단계 4

[1240] 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인 (615 mg, 3.12 mmol)을 MeCN (12 mL), 물 (1.5 mL) 및 아세트산 (1.5 mL) 중 메틸 2-(3-벤질술파닐-5-클로로-4-메톡시-페닐)아세테이트 (500 mg, 1.48 mmol)의 빙냉 용액에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 용매 부피를 진공 하에 감소시켰다. 잔류물을 DCM (~20 mL) 중에 용해시키고, 빙수 중에서 냉각시켰다. 포화 수성 $NaHCO_3$을 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성 층을 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 메틸 2-(3-클로로-5-클로로술포닐-4-메톡시-페닐)아세테이트 (850 mg, 91% 수율, 50% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1241] 단계 5

[1242] 피리딘 (6 mL) 중 중간체 8 (429 mg, 1.23 mmol)의 용액을 메틸 2-(3-클로로-5-클로로술포닐-4-메톡시-페닐)아세테이트 (50% 순도, 850 mg, 1.36 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 1 M 수성 HCl로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 50-100% DCM)에 의해 정제하여 메틸 2-[3-[[5-[2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시-페닐]아세테이트 (651 mg, 80% 수율, 95% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1243] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd,

J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.09 (s, 6H).

[1244] LCMS: m/z = 624.2/626.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.31, 방법 B

[1245] 단계 6

[1246] p-톨루엔술폰산 1수화물 (20 mg, 0.105 mmol)을 MeOH (25 mL) 중 메틸 2-[3-[[5-[2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시-페닐]아세테이트 (95% 순도, 651 mg, 0.988 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-80% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 2-[3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(히드록시메틸)페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시-페닐]아세테이트 (363 mg, 69% 수율, 96% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1247] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 5.09 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

[1248] LCMS: m/z = 510.1/512.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.95, 방법 B

[1249] 단계 7

[1250] 2 M 수성 수산화나트륨 (1.5 mL, 3.00 mmol)을 THF (6.5 mL) 중 메틸 2-[3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(히드록시메틸)페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시-페닐]아세테이트 (96% 순도, 363 mg, 0.681 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 1 M 수성 HCl로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 2-[3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(히드록시메틸)페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시-페닐]아세트산 (350 mg, 99% 수율, 96% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1251] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.15 (br s, 1H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 5.09 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 2H).

[1252] LCMS: m/z = 496.1/498.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.83, 방법 B

[1253] 단계 8

[1254] DMAP (10 mg, 0.0819 mmol)를 DCM (50 mL) 중 2-[3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(히드록시메틸)페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시-페닐]아세트산 (96%, 330 mg, 0.636 mmol) 및 DCC (280 mg, 1.36 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 물로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (3 x 5 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제한 다음, FCC (5 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 50-100% DCM)에 의해 추가로 정제하여 14-클로로-20,22-디플루오로-15-메톡시-17,17-디옥소-9-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(22),2(7),3,5,12(24),13,15,19(23),20-노나엔-10-온 (60 mg, 19% 수율, 98% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1255] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.72 - 6.57 (m, 1H), 5.23 - 4.40 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (br s, 2H).

[1256] LCMS: m/z = 478.1/480.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02, 방법 B

[1257] 단계 9

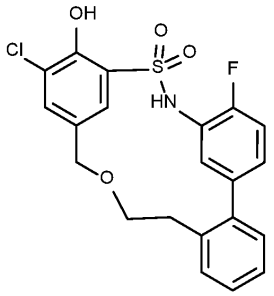
[1258] 아이오도시클로헥산 (150 μL, 1.16 mmol)을 DMF (2 mL) 중 14-클로로-20,22-디플루오로-15-메톡시-17,17-디옥소-9-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(22),2(7),3,5,12(24),13,15,19(23),20-노나엔-10-온 (98% 순도, 60 mg, 0.123 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 100℃로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$으로 켄칭하였다. 수성 층을

EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 포화 수성 티오황산나트륨, 및 이어서 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (19 mg, 33% 수율, 98% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1259] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 8.7, 7.7 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.56 (s, 2H).

[1260] LCMS: m/z = 464.0,466.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.50, 방법 A

[1261] 실시예 69 - 14-클로로-20-플루오로-17,17-디옥소-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(23),2,4,6,12,14,16(24),19,21-노나엔-15-올 (화합물 69)의 합성

[1262] 

[1263] 단계 1

[1264] 수소화붕소리튬 (100 mg, 4.59 mmol)을 THF (6 mL) 및 MeOH (1.2 mL) 중 메틸 3-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]페닐]-2-플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시벤조에이트 (중간체 9와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 600 mg, 0.987 mmol)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 추가의 수소화붕소리튬 (100 mg, 4.59 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 추가의 수소화붕소리튬 (100 mg, 4.59 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 추가의 수소화붕소리튬 (100 mg, 4.59 mmol)을 첨가하였다. 추가의 THF (6 mL)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 추가의 수소화붕소리튬 (100 mg, 4.59 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 추가의 수소화붕소리튬 (100 mg, 4.59 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 물을 첨가하여 조심스럽게 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 N-[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]페닐]-2-플루오로페닐]-3-클로로-5-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드 (500 mg, 76% 수율, 87% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1265] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.18 (s, 6H).

[1266] LCMS: m/z = 578.2/580.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.28, 방법 B

[1267] 단계 2

[1268] 트리페닐포스핀 (145 mg, 0.553 mmol)을 DCM (10 mL) 중 N-[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]페닐]-2-플루오로페닐]-3-클로로-5-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드 (87% 순도, 300 mg, 0.450 mmol), 이미다졸 (75 mg, 1.10 mmol) 및 사브로민화탄소 (175 mg, 0.528 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 반응 혼합물에 1H-이미다졸 (40 mg), 사브로민화탄소 (80 mg) 및 트리페닐포스핀 (75 mg)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-40% EtOAc)에 의해 정제하여 5-(브로모메틸)-N-[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]페닐]-2-플루오로페닐]-3-클로로-2-메톡시벤젠술폰아미드 (267 mg, 74% 수율, 80% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1269] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 -

7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.17 (s, 6H).

[1270] LCMS: m/z = 640.2/642.1/644.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.29, 방법 B

[1271] 단계 3

[1272] 실온에서 MeOH (5 mL) 중 5-(브로모메틸)-N-[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]페닐]-2-플루오로페닐]-3-클로로-2-메톡시벤젠술폰아미드 (80% 순도, 262 mg, 0.326 mmol)의 용액에 p-메틸벤젠술폰산 수화물 (1:1) (15 mg, 0.0789 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-40% EtOAc)에 의해 정제하여 5-(브로모메틸)-3-클로로-N-[2-플루오로-5-[2-(2-히드록시에틸)페닐]페닐]-2-메톡시벤젠술폰아미드 (189 mg, 96% 수율, 88% 순도)를 백색 검/고체로서 수득하였다.

[1273] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.63 - 4.43 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.3 Hz, 2H).

[1274] LCMS: m/z = 526.0/528.0/530.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.03, 방법 B

[1275] 단계 4

[1276] 0℃에서 무수 THF (23 mL) 중 5-(브로모메틸)-3-클로로-N-[2-플루오로-5-[2-(2-히드록시에틸)페닐]페닐]-2-메톡시벤젠술폰아미드 (88% 순도, 175 mg, 0.291 mmol)의 용액에 미네랄 오일 중 수소화나트륨 (60%, 35 mg, 0.875 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2.5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물에 1 M 수성 HCl (1 M 수용액 10 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 2상 혼합물을 분리하였다. 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 20-100% DCM)에 의해 정제하여 14-클로로-20-플루오로-15-메톡시-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(23),2(7),3,5,12(24),13,15,19,21-노나엔 17,17-디옥시드 (107 mg, 78% 수율, 95% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1277] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 4H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 2H).

[1278] LCMS: m/z = 446.1/448.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.09, 방법 B

[1279] 단계 5

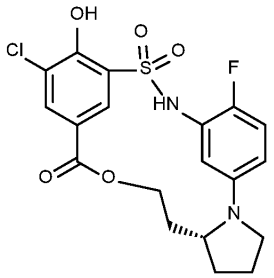
[1280] 무수 피리딘 (5 mL) 중 14-클로로-20-플루오로-15-메톡시-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(23),2,4,6,12,14,16(24),19,21-노나엔 17,17-디옥시드 (95% 순도, 107 mg, 0.227 mmol)의 용액에 아이오딘화리튬 (200 mg, 1.49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 18.5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 유기 상을 1 M 수성 HCl (2 x 20 mL), Na_2SO_3 (20 mL), 및 이어서 염수 (10 mL)로 순차적으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (46 mg, 46% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1281] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.59 - 9.91 (m, 2H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H).

[1282] LCMS: m/z = 432.2 / 434.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.88, 방법 A

[1283] 실시예 70 - (6R)-13-클로로-19-플루오로-14-히드록시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-2,17-디아자테트라시클

로[16.3.1.111,15.02,6]트리코사-1(21),11(23),12,14,18(22),19-헥사엔-10-온 (화합물 70)의 합성



[1284]

[1285] 단계 1

[1286] MeCN (12 mL) 중 1-브로모-2,5-디플루오로-4-니트로벤젠 (900 mg, 3.78 mmol)의 용액에 메틸 2-[(2R)-피롤리딘-2-일]아세테이트 히드로클로라이드 (600 mg, 3.34 mmol) 및 탄산칼륨 (1.20 g, 8.68 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 22시간 동안 가열한 다음, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-20% Et_2O)에 의해 정제하여 메틸 2-[(2R)-1-(5-브로모-4-플루오로-2-니트로페닐)피롤리딘-2-일]아세테이트 (1.15 g, 3.02 mmol, 91% 수율, 95% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1287] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.38 (dd, J = 15.4, 8.4 Hz, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 2H).

[1288] LCMS: m/z = 360.9/362.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.05, 방법 B

[1289] 단계 2

[1290] EtOH (30 mL) 중 메틸 2-[(2R)-1-(5-브로모-4-플루오로-2-니트로페닐)피롤리딘-2-일]아세테이트 (95% 순도, 1.15 g, 3.02 mmol)의 용액에 철 분말 (1.70 g, 30.4 mmol) 및 포화 수성 NH_4Cl 용액 (6.7 mL, 3.02 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 1.3시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 EtOH로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL) 및 물 (10 mL)로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc (80 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-30% Et_2O)에 의해 정제하여 메틸 2-[(2R)-1-(2-아미노-5-브로모-4-플루오로페닐)피롤리딘-2-일]아세테이트 (703 mg, 67% 수율, 95% 순도)를 오렌지색-갈색 오일로서 수득하였다.

[1291] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 1H).

[1292] LCMS: m/z = 330.9/332.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.00, 방법 B

[1293] 단계 3

[1294] 0℃에서 1,4-디옥산 (15 mL) 및 물 (7.2 mL) 중 메틸 2-[(2R)-1-(2-아미노-5-브로모-4-플루오로페닐)피롤리딘-2-일]아세테이트 (95% 순도, 700 mg, 2.01 mmol)의 용액에 미리 냉각된 (0℃) 물 중 50% 포스핀산 (9.0 mL, 68.2 mmol)을 첨가한 후, 아질산나트륨 (360 mg, 5.22 mmol)을 1분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 45분 동안 교반하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (200 mL), 물 (30 mL) 및 TBME (150 mL)의 사전-냉각된 (0℃) 2상 교반 혼합물에 조심스럽게 부었다. 유기부를 분리하였다. 수성부를 TBME (100 mL)로 추출하였다. 유기부를 합하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-40% Et_2O)에 의해 정제하여 메틸 2-[(2R)-1-(3-브로모-4-플루오로페닐)피롤리딘-2-일]아세테이트 (315 mg, 50% 수율, 100% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1295] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.44 (m, 1H),

4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 15.1, 3.1 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 15.1, 10.3 Hz, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 3H), 1.91 - 1.86 (m, 1H).

[1296] LCMS: m/z = 315.9/317.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.10, 방법 B

[1297] 단계 4

[1298] 1,4-디옥산 (4.8 mL) 중 메틸 2-[(2R)-1-(3-브로모-4-플루오로페닐)피롤리딘-2-일]아세테이트 (305 mg, 0.965 mmol), 팔라듐(II) 디아세테이트 (22 mg, 0.0980 mmol) 및 Xantphos (84 mg, 0.145 mmol)의 현탁액을 질소로 2분 동안 폭기하고, 탄산세슘 (630 mg, 1.93 mmol) 및 1,1-디페닐메탄이민 (0.24 mL, 1.43 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시킨 다음, THF (2.4 mL) 중에 재용해시킨 후, 2 M 수성 HCl (1.2 mL, 2.40 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL) 및 물 (5 mL)을 첨가하였다. 유기부를 EtOAc (40 mL)로 추출하고, 분리하고, 염수 (10 mL)로 세척한 다음, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-70% Et_2O)에 의해 정제하여 메틸 2-[(2R)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)피롤리딘-2-일]아세테이트 (225 mg, 65% 수율, 70% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1299] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 6.79 (dd, J = 11.3, 8.8 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 5.71 - 5.66 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 15.3, 3.0 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 15.3, 10.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 1H).

[1300] LCMS: m/z = 253.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.70, 방법 B

[1301] 단계 5

[1302] 0℃에서 건조 Et_2O (5.7 mL) 중 메틸 2-[(2R)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)피롤리딘-2-일]아세테이트 (70% 순도, 225 mg, 0.624 mmol)의 용액에 THF 중 2.4 M $LiAlH_4$ (0.40 mL, 0.960 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, Et_2O (20 ml), 및 이어서 물 (40 mL), 및 이어서 15 wt% 수성 NaOH (40 mL), 및 이어서 물 (0.1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 20분 동안 교반하였다. $MgSO_4$를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 Et_2O (2 x 10 mL)로 세척하고, 합한 유기 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-30% 아세톤)에 의해 정제하여 2-[(2R)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)피롤리딘-2-일]에탄올 (140 mg, 90% 수율, 90% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1303] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.74 (dd, J = 11.3, 8.8 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.48 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 1H).

[1304] LCMS: m/z = 225.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.35, 방법 B

[1305] 단계 6

[1306] 피리딘 (3.8 mL) 중 2-[(2R)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)피롤리딘-2-일]에탄올 (90% 순도, 180 mg, 0.72 mmol)의 용액에 중간체 1 (50% 순도, 500 mg, 0.836 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 20분 동안 가열한 다음, 실온에서 16시간 동안 정치하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl (80 mL), 및 이어서 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수성부에 포화 수성 $NaHCO_3$ (80 mL)을 첨가하고, 유기부를 EtOAc (50 mL)로 추출한 다음, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 합한 잔류물을 FCC (SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-30% 아세톤), 및 이어서 추가의 FCC 정제 (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-100% Et_2O)에 의해 정제하여 메틸 3-클로로-5-[[2-플루오로-5-[(2R)-2-(2-히드록시에틸)피롤리딘-1-일]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조에이트 (237 mg, 55% 수율, 81% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1307] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 10.2, 9.0 Hz, 1H), 6.39 - 6.32 (m, 1H), 6.27 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 4H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H).

[1308] LCMS: m/z = 485.1/487.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.96, 방법 B

[1309] 단계 7

[1310] THF (4 mL) 중 메틸 3-클로로-5-[[2-플루오로-5-[(2R)-2-(2-히드록시에틸)피롤리딘-1-일]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조에이트 (81% 순도, 230 mg, 0.383 mmol)의 용액에 2 M 수성 수산화나트륨 (1.3 mL, 2.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 90시간 동안 교반한 다음, 유기부를 진공 하에 제거하였다. 수성부에 1 M 수성 HCl (2.1 mL)을 첨가하였다 (생성된 Ph는 6-7이었음). 혼합물을 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 수성부에 1 M 수성 HCl (0.5 mL)을 첨가하였다 (수성 상 Ph는 2-3이었음). 수성 상을 추가로 DCM (4 x 20 mL)으로 추출하였다. 모든 유기 상을 합하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 3-클로로-5-[[2-플루오로-5-[(2R)-2-(2-히드록시에틸)피롤리딘-1-일]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조산 (208 mg, 92% 수율, 80% 순도)을 회색 고체로서 수득하였다.

[1311] 단계 8

[1312] 무수 DCM (13 mL) 중 3-클로로-5-[[2-플루오로-5-[(2R)-2-(2-히드록시에틸)피롤리딘-1-일]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조산 (80% 순도, 200 mg, 0.338 mmol)의 용액에 DMAP (8.0 mg, 0.0655 mmol) 및 DCC (150 mg, 0.727 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 30-100% DCM, 및 이어서 DCM 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 (6R)-13-클로로-19-플루오로-14-메톡시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-2,17-디아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,6]트리코사-1(22),11,13,15(23),18,20-헥사엔-10-온 (125 mg, 77% 수율, 95% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1313] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 8.98 - 8.87 (m, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.10 - 1.73 (m, 6H).

[1314] LCMS: m/z = 453.1/455.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.02, 방법 B

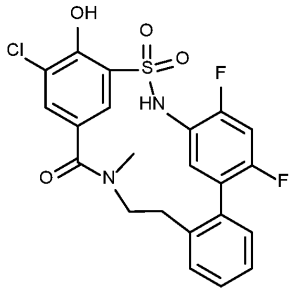
[1315] 단계 9

[1316] (6R)-13-클로로-19-플루오로-14-메톡시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-2,17-디아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,6]트리코사-1(21),11(23),12,14,18(22),19-헥사엔-10-온 (95% 순도, 120 mg, 0.251 mmol), 무수 DMF (3.6 mL) 및 아이오도시클로헥산 (162 mL, 1.25 mmol)을 압력 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 120℃에서 1.25시간 동안 가열하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하고, 이어서 MeCN (2 mL)으로 연화처리하여 표제 화합물 (61 mg, 53% 수율, 96% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1317] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.41 (br. S, 1H), 10.04 (br. S, 1H), 8.85 - 8.68 (m, 1H), 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.02 - 1.72 (m, 6H).

[1318] LCMS: m/z = 439.0 / 441.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.65, 방법 A

[1319] 실시예 71 - 14-클로로-20,22-디플루오로-15-히드록시-10-메틸-17,17-디옥소-17λ6-티아-10,18-디아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(22),2(7),3,5,12,14,16(24),19(23),20-노나엔-11-온 (화합물 71)의 합성



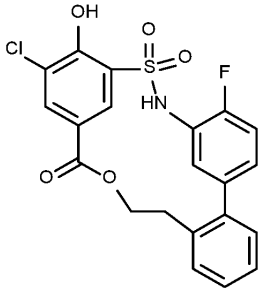
[1320]

[1321] 14-클로로-20,22-디플루오로-15-메톡시-10-메틸-17,17-디옥소-17λ6-티아-10,18-디아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(22),2(7),3,5,12,14,16(24),19(23),20-노나엔-11-온 (실시예 8과 유사한 방법을 사용하여 합성함, 98% 순도, 100 mg, 0.199 mmol), 아이오도시클로헥산 (139 μL, 1.07 mmol) 및 무수 DMF (5 mL)를 압력 바이알에 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 교반하면서 120℃로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물 (50 mL)에 첨가하고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (42 mg, 44% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1322] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.93 (br. s, 1H), 10.11 (br. s, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 6.76 - 6.53 (m, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 5H), 2.27 - 2.13 (m, 1H).

[1323] LCMS: m/z = 479.0/480.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.19, 방법 A

[1324] 실시예 72 - 14-클로로-20-플루오로-15-히드록시-17,17-디옥소-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(22),2(7),3,5,12,14,16(24),19(23),20-노나엔-11-온 (화합물 72)의 합성



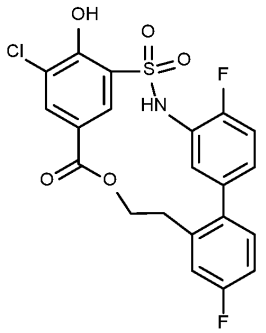
[1325]

[1326] 14-클로로-20-플루오로-15-메톡시-17,17-디옥소-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(22),2(7),3,5,12,14,16(24),19(23),20-노나엔-11-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 97% 순도, 85 mg, 0.179 mmol), 아이오도시클로헥산 (123 μL, 0.952 mmol) 및 무수 DMF (5 mL)를 압력 바이알에 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 교반하면서 120℃로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물 (50 mL)에 첨가하고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (65 mg, 79% 수율, 97% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1327] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.31 (br. s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.09 - 6.87 (m, 1H), 6.74 - 6.51 (m, 1H), 4.52 - 4.20 (m, 2H), 3.06 - 2.86 (m, 2H).

[1328] LCMS: m/z = 446.0/448.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.99, 방법 A

[1329] 실시예 73 - 14-클로로-5,20-디플루오로-15-히드록시-17,17-디옥소-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(22),2(7),3,5,12,14,16(24),19(23),20-노나엔-11-온 (화합물 73)의 합성



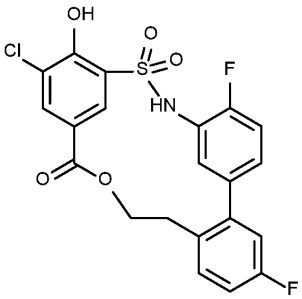
[1330]

[1331] 14-클로로-5,20-디플루오로-15-메톡시-17,17-디옥소-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(22),2(7),3,5,12,14,16(24),19(23),20-노나엔-11-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 99% 순도, 100 mg, 0.206 mmol), 아이오도시클로헥산 (135 μL, 1.05 mmol) 및 무수 DMF (5 mL)를 압력 바이알에 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 교반하면서 120℃로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물 (50 mL)에 첨가하고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (71 mg, 73% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1332] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.86 - 9.71 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 4H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.05 (m, 2H), 3.20 - 2.83 (m, 2H).

[1333] LCMS: m/z = 464.0/466.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.04, 방법 A

[1334] 실시예 74 - 14-클로로-4,20-디플루오로-15-히드록시-17,17-디옥소-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(22),2(7),3,5,12(24),13,15,19(23),20-노나엔-11-온 (화합물 74)의 합성



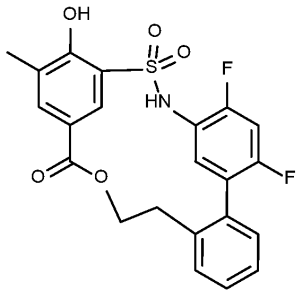
[1335]

[1336] DCM 중 1 M BBr_3 (1.3 mL, 1.25 mmol)을 DCM (3.5 mL) 중 14-클로로-4,20-디플루오로-15-메톡시-17,17-디옥소-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(22),2(7),3,5,12(24),13,15,19(23),20-노나엔-11-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 89% 순도, 140 mg, 0.260 mmol)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$으로 켄칭하였다. 수성 층을 DCM (4 x 5 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (23 mg, 18% 수율, 95% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1337] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.9, 8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.48 - 4.22 (m, 2H), 3.08 - 2.86 (m, 2H).

[1338] LCMS: m/z = 464.0,466.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.00, 방법 A

[1339] 실시예 75 - 20,22-디플루오로-15-히드록시-14-메틸-17,17-디옥소-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(23),2,4,6,12,14,16(24),19,21-노나엔-11-온 (화합물 75)의 합성



[1340]

[1341] 단계 1

[1342] 톨루엔 (1.5 mL) 및 물 (0.15 mL) 중 14-클로로-20,22-디플루오로-15-메톡시-17,17-디옥소-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(23),2,4,6,12,14,16(24),19,21-노나엔-11-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 95% 순도, 110 mg, 0.218 mmol) 및 포타슘 메틸트리플루오로보레이트 (80 mg, 0.656 mmol)의 용액을 질소로 2분 동안 폭기한 후, 탄산칼륨 (170 mg, 1.23 mmol) 및 RuPhos Pd G3 (6.0 mg, 7.17 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉하고, 80℃에서 19.5시간 동안 가열하였다. 추가의 RuPhos Pd G3 (6.0 mg, 7.17 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% DCM, 이어서 DCM 중 0-30% MeOH), 및 이어서 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 20,22-디플루오로-15-메톡시-14-메틸-17,17-디옥소-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(23),2,4,6,12,14,16(24),19,21-노나엔-11-온 (35 mg, 33% 수율, 94% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1343] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.60 - 6.40 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.31 (s, 3H).

[1344] LCMS: m/z = 458.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 방법 B

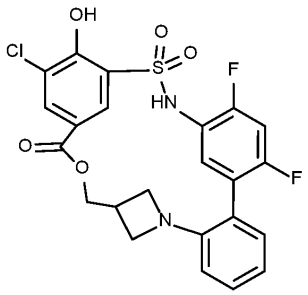
[1345] 단계 2

[1346] 아이오도시클로헥산 (93 μL, 0.716 mmol)을 무수 DMF (1.9 mL) 중 20,22-디플루오로-15-메톡시-14-메틸-17,17-디옥소-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(23),2,4,6,12,14,16(24),19,21-노나엔-11-온 (94% 순도, 35 mg, 0.072 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 125℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 130℃로 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (20 mL)로 희석하고, 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ (20 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc (20 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 1 M 수성 HCl (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척한 다음, 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 칼럼, DCM 중 0-30% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (23 mg, 65% 수율, 90% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1347] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.16 (br s, 1H), 9.75 (br s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.61 - 6.50 (m, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.21 (s, 3H).

[1348] LCMS: m/z = 444.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.98, 방법 A

[1349] 실시예 76 - 16-클로로-22,24-디플루오로-17-히드록시-19,19-디옥소-12-옥사-19λ6-티아-8,20-디아자펜타시클로[19.3.1.18,10.114,18.02,7]헵타코사-1(25),2,4,6,14,16,18(26),21,23-노나엔-13-온 (화합물 76)의 합성



[1350]

[1351] 단계 1

[1352] 밀봉된 바이알에 아제티딘-3-일메탄올 히드로클로라이드 (1:1) (481 mg, 3.89 mmol), 1,2-디메톡시에탄-디브로모니켈 (1:1) (46 mg, 0.149 mmol) 및 (4,4'-디-t-부틸-2,2'-비피리딘)비스[3,5-디플루오로-2-[5-트리플루오로메틸-2-피리디닐-Kn)페닐-Kc]이리듐(III) 헥사플루오로포스페이트 (4.0 mg, 3.57 μmol)를 질소 하에 충전하였다. 바이알에 건조 DMA (12 mL), 1-브로모-2-클로로벤젠 (0.35 mL, 2.99 mmol) 및 1-메틸-1,3,4,6,7,8-헥사히드로-2H-피리미도[1,2-a]피리미딘 (MTBD) (1.1 mL, 7.66 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 15분 동안 폭기한 다음, 펜 광반응기 (450 nm, 교반 속도 = 1000 rpm, 팬 속도 = 2800 rpm, LED 강도 = 100%)에 16시간 동안 두었다. 혼합물을 EtOAc (120 mL)로 희석한 다음, 염수 (2 x 120 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-30% 아세톤)에 의해 정제하여 [1-(2-클로로페닐)아제티딘-3-일]메탄올 (82 mg, 14% 수율, 99% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1353] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.20 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 6.56 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 7.5, 5.6 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 1H).

[1354] 단계 2

[1355] 1,4-디옥산 (2.7 mL) 및 물 (1 mL) 중 [1-(2-클로로페닐)아제티딘-3-일]메탄올 (99% 순도, 82 mg, 0.411 mmol) 및 2,4-디플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (95% 순도, 150 mg, 0.559 mmol)의 용액을 질소로 5분 동안 폭기하였다. 혼합물에 탄산칼륨 (170 mg, 1.23 mmol) 및 Xphos Pd G3 (20 mg, 0.0236 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 20분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하여 2개의 층을 형성하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 4 mL)로 추출하였다. 유기부를 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-30% 아세톤)에 의해 정제하여 [1-[2-(5-아미노-2,4-디플루오로페닐)페닐]아제티딘-3-일]메탄올 (114 mg, 96% 수율, 100% 순도)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1356] LCMS: m/z = 291.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.74, 방법 B

[1357] 단계 3

[1358] 중간체 1 (50%, 440 mg, 0.735 mmol) 및 [1-[2-(5-아미노-2,4-디플루오로-페닐)페닐]아제티딘-3-일]메탄올 (202 mg, 0.68 mmol)을 무수 피리딘 (3.6 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 50℃에서 45분 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-30% 아세톤)에 의해 정제한 다음, FCC (10 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 30-100% Et_2O)에 의해 추가로 정제하여 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-[3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일]페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조에이트 (240 mg, 48% 수율, 75% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1359] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.9, 7.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 9.9, 8.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 2H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 1.94 (t, J = 5.5 Hz, 1H).

[1360] LCMS: m/z = 551.1/553.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 방법 B

[1361] 단계 4

[1362] THF (3.3 mL) 중 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-[3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일]페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조에이트 (75% 순도, 234 mg, 0.317 mmol)의 용액에 2 M 수성 수산화나트륨 (1.1 mL, 2.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반한 다음, 유기부를 진공 하에 제거하였다. 나머지 수성부에 1 M 수성 HCl (6 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (3 x 25 mL)으로 추출하고, 유기 층을 합하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켜 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-[3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일]페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조산 (229 mg, 80% 수율, 60% 수율)을 무색 검으로서 수득하였다.

[1363] LCMS: m/z = 537.2/539.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.88, 방법 B

[1364] 단계 5

[1365] 무수 DCM (10 mL) 중 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-[3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일]페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조산 (60% 순도, 225 mg, 0.250 mmol)의 용액에 DMAP (8.0 mg, 0.0655 mmol) 및 DCC (135 mg, 0.654 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 20-100% DCM)에 의해 정제하여 16-클로로-22,24-디플루오로-17-메톡시-19,19-디옥소-12-옥사-19λ6-티아-8,20-디아자펜타시클로[19.3.1.18,10.114,18.02,7]헵타코사-1(25),2,4,6,14,16,18(26),21,23-노나엔-13-온 (95.0%) (EV-ICD001-653-002) (83 mg, 60% 수율, 95% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1366] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (br. S, 1H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 6.53 - 6.50 (m, 1H), 5.07 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H).

[1367] LCMS: m/z = 519.1/521.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.24, 방법 A

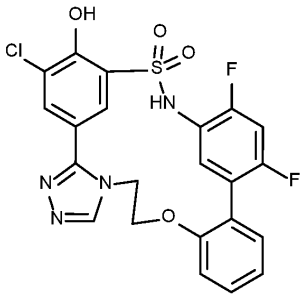
[1368] 단계 6

[1369] 무수 피리딘 (5 mL) 중 16-클로로-22,24-디플루오로-17-메톡시-19,19-디옥소-12-옥사-19λ6-티아-8,20-디아자펜타시클로[19.3.1.18,10.114,18.02,7]헵타코사-1(25),2,4,6,14,16,18(26),21,23-노나엔-13-온 (95% 순도, 80 mg, 0.146 mmol)의 용액에 아이오딘화리튬 (120 mg, 0.897 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석한 다음, 10% 수성 시트르산 (3 x 20 mL), 및 이어서 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 카트리지, DCM 중 0-15% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성된 고체를 EtOAc (30 mL) 중에 용해시키고, 10% 수성 시트르산 (2 x 20 mL), 및 이어서 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 MeCN (0.3 mL)으로 연화처리하여 표제 화합물 (26 mg, 33% 수율, 92% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1370] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 2H), 6.53 - 6.50 (m, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 1H). OH 및 NH는 관찰되지 않음. HSQC에 의해 관찰된, 물 피크 하의 2Xch.

[1371] LCMS: m/z = 505.1 / 507.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.15, 방법 A

[1372] 실시예 77 - 25-클로로-17,19-디플루오로-22,22-디옥소-9-옥사-22λ6-티아-3,4,6,21-테트라아자펜타시클로[21.3.1.116,20.02,6.010,15]옥타코사-1(26),2,4,10,12,14,16(28),17,19,23(27),24-운데카엔-24-올 (화합물 77)의 합성



[1373]

[1374] 단계 1

[1375] 히드라진 1수화물 (0.50 mL, 9.99 mmol)을 MeOH (5 mL) 중 중간체 4 (97% 순도, 315 mg, 0.487 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시킨 후, 아세톤 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-50% 아세톤)에 의해 정제하였다. 생성된 백색 고체를 THF (10 mL) 중에 용해시킨 후, 1 M 수성 HCl (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 급속하게 교반한 후, 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL)을 첨가하였다. 유기부를 EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하고, 합하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 MeCN (30 mL) 중에 용해시키고, 상기 용액에 물 (10 mL) 및 1 M 수성 HCl (1 M 수용액 1 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 N-[5-[2-(2-아미노에톡시)페닐]-2,4-디플루오로페닐]-3-클로로-5-(히드라진카르보닐)-2-메톡시벤젠술폰아미드 히드로클로라이드를 황색 고체 (273 mg, 80% 순도)로서 수득하였다.

[1376] LCMS: m/z = 527.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.64, 방법 B

[1377] 단계 2

[1378] 실온에서 DCM (4 mL) 중 N-[5-[2-(2-아미노에톡시)페닐]-2,4-디플루오로페닐]-3-클로로-5-(히드라진카르보닐)-2-메톡시벤젠술폰아미드 히드로클로라이드 (80% 순도, 273 mg, 0.388 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (85 mg, 0.389 mmol)의 현탁액에 DIPEA (0.14 mL, 0.804 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 1 M 수성 HCl (4 mL)을 첨가하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 수성 상을 DCM (2 x 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 소수성 프릿에 통과시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (5 mL) 및 염수 (2 mL)의 혼합물로 세척하고, 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-[2-[5-[[3-클로로-5-(히드라진카르보닐)-2-메톡시페닐]술포닐아미노]-2,4-디플루오로페닐]페녹시]에틸]카르바메이트 (326 mg, 74% 수율, 55% 순도)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1379] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 1.34 (d, J = 2.9 Hz, 9H). 히드라존의 NH는 관찰되지 않음.

[1380] LCMS: m/z = 625.2/627.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.95, 방법 B

[1381] 단계 3

[1382] 무수 MeCN (5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[5-[[3-클로로-5-(히드라진카르보닐)-2-메톡시페닐]술포닐아미노]-2,4-디플루오로페닐]페녹시]에틸]카르바메이트 (55% 순도, 260 mg, 0.228 mmol)의 용액에 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (60 μL, 0.452 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 40분 동안 가열한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-70% 아세톤)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[2-[5-[[3-클로로-5-[[(E)-디메틸아미노메틸렌아미노]카르바모일]-2-메톡시페닐]술포닐아미노]-2,4-디플루오로페닐]페녹시]에틸]카르바메이트 (126 mg, 63% 수율, 78% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1383] LCMS: m/z = 680.3/682.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.85, 방법 B

[1384] 단계 4

[1385] 아세트산 (8 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[5-[[3-클로로-5-[[(E)-디메틸아미노메틸렌아미노]카르바모일]-2-메톡시페닐]술포닐아미노]-2,4-디플루오로페닐]페녹시]에틸]카르바메이트 (78% 순도, 126 mg, 0.144 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (15 μL, 0.196 mmol)의 용액을 밀봉된 바이알에서 130℃에서 1.25시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc (60 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (150 mL)의 급속 교반 2상 혼합물에 조금씩 첨가하였다. 2상 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 분리하였다. 유기 상을 포화 수성 $NaHCO_3$ (40 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 합하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수 (40 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 카트리지, DCM 중 0-100% 아세톤), 및 이어서 정제용 HPLC (방법 P3)에 의해 정제하여 25-클로로-17,19-디플루오로-24-메톡시-9-옥사-22λ6-티아-3,4,6,21-테트라아자펜타시클로[21.3.1.116,20.02,6.010,15]옥타코사-1(27),2,4,10(15),11,13,16,18,20(28),23,25-운데카엔 22,22-디옥시드 (19 mg, 23% 수율, 90% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1386] ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.40 - 8.32 (m, 1H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 4.19 (s, 3H). 1H는 관찰되지 않음.

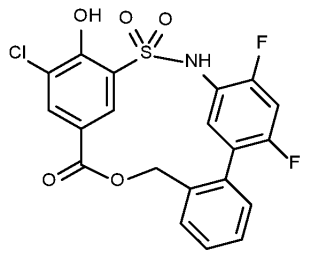
[1387] 단계 5

[1388] 무수 피리딘 (0.8 mL) 중 25-클로로-17,19-디플루오로-24-메톡시-9-옥사-22λ6-티아-3,4,6,21-테트라아자펜타시클로[21.3.1.116,20.02,6.010,15]옥타코사-1(26),2,4,10,12,14,16(28),17,19,23(27),24-운데카엔 22,22-디옥시드 (90% 순도, 19 mg, 0.0330 mmol)의 용액에 아이오딘화리튬 (35 mg, 0.261 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4.5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 EtOAc (25 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl (20 mL) 및 염수 (5 mL), 및 이어서 포화 수성 Na_2SO_3 (20 mL), 및 이어서 염수 (10 mL)의 혼합물로 세척하였다. 유기 상을 소수성 프릿에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 76% 수율, 97% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1389] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 4H). NH 및 OH는 관찰되지 않음.

[1390] LCMS: m/z = 503.1 / 505.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 2.77, 방법 A

[1391] 실시예 78 - 13-클로로-19,21-디플루오로-14-히드록시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-17-아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2(7),3,5,11(23),12,14,18(22),19-노나엔-10-온 (화합물 78)의 합성



[1392]

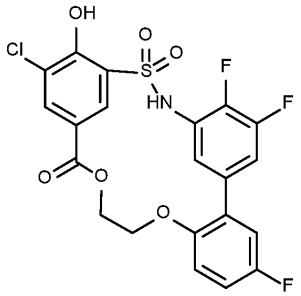
[1393] 단계 1

[1394] 무수 DMF (2 mL) 중 중간체 15 (88 mg, 0.189 mmol) 및 아이오도시클로헥산 (0.12 mL, 0.947 mmol)의 용액을 밀봉된 바이알에서 120℃로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시킨 다음, 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P2)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 표제 화합물 (27 mg, 30% 수율, 95% 순도)을 황색 분말로서 수득하였다.

[1395] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 12.7 Hz, 1H).

[1396] LCMS: m/z = 449.9/451.8 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.00, 방법 A

[1397] 실시예 79 - 15-클로로-4,21,22-트리플루오로-16-히드록시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (화합물 79)의 합성



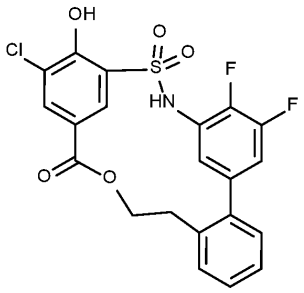
[1398]

[1399] 15-클로로-4,21,22-트리플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 98% 순도, 110 mg, 0.210 mmol) 및 아이오도시클로헥산 (0.14 mL, 1.08 mmol)을 합하고, 혼합물을 무수 DMF (3.3 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 120℃로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ (50 mL)을 첨가하고, 2상 혼합물을 분리하였다. 수성 상을 DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 M 수성 HCl (50 mL), 및 이어서 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (61 mg, 58% 수율, 99% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1400] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 5H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H). NH 및 OH 양성자는 관찰되지 않음.

[1401] LCMS: m/z = 498.0 / 500.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.07, 방법 A

[1402] 실시예 80 - 14-클로로-20,21-디플루오로-15-히드록시-17,17-디옥소-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(23),2,4,6,12,14,16(24),19,21-노나엔-11-온 (화합물 80)의 합성



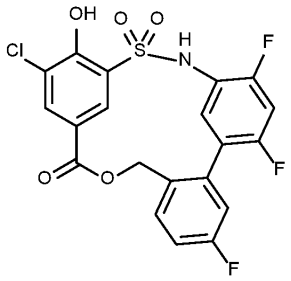
[1403]

[1404] 14-클로로-20,21-디플루오로-15-메톡시-17,17-디옥소-10-옥사-17λ6-티아-18-아자테트라시클로[17.3.1.112,16.02,7]테트라코사-1(23),2,4,6,12,14,16(24),19,21-노나엔-11-온 (중간체 12와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 214.0 mg, 0.36 mmol) 및 아이오도시클로헥산 (0.23 mL, 1.74 mmol)을 압력 바이알에 첨가하고, 무수 DMF (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃로 가열하고, 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl (100 mL), 포화 수성 Na_2SO_3 (40 mL), 및 이어서 염수 (40 mL)로 세척하였다. EtOAc 층을 상 분리기 종이에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-80% EtOAc)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 표제 화합물 (144 mg, 83% 수율, 96% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1405] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H).

[1406] LCMS: m/z = 464.0 & 466.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 4.07, 방법 A

[1407] 실시예 81 - 13-클로로-4,19,21-트리플루오로-14-히드록시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-17-아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2,4,6,11(23),12,14,18(22),19-노나엔-10-온 (화합물 81)의 합성



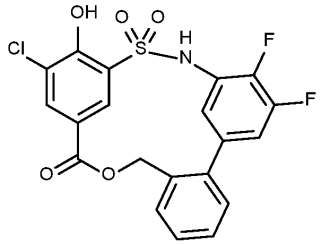
[1408]

[1409] 무수 DMF (1.13 mL) 중 13-클로로-4,19,21-트리플루오로-14-메톡시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-17-아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2,4,6,11(23),12,14,18(22),19-노나엔-10-온 (중간체 15와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 99% 순도, 45 mg, 0.0930 mmol) 및 아이오도시클로헥산 (60 μL, 0.465 mmol)의 용액을 100℃로 1시간 동안 가열한 다음, 120℃로 1시간 동안 추가로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (20 mL)로 희석하고, 포화 수성 Na_2SO_3 (30 mL), 1 M 수성 HCl 1 M (30 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 55% 수율, 97% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1410] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.02 - 7.73 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.6, 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.94 - 6.79 (m, 1H), 5.57 - 5.31 (m, 1H), 5.05 (d, J = 12.7 Hz, 1H). OH 및 NH는 통합되지 않음.

[1411] LCMS: m/z = 468.1, 470.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.01, 방법 A

[1412] 실시예 82 - 13-클로로-19,20-디플루오로-14-히드록시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-17-아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2,4,6,11(23),12,14,18(22),19-노나엔-10-온 (화합물 82)의 합성



[1413]

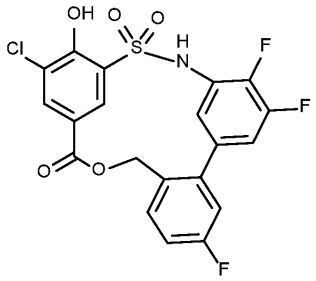
[1414] 무수 DMF (2 mL) 중 13-클로로-19,20-디플루오로-14-메톡시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-17-아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2,4,6,11(23),12,14,18(22),19-노나엔-10-온 (중간체 15와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 95 mg, 0.204 mmol) 및 아이오도시클로헥산 (0.13 mL, 1.02 mmol)의 용액을 밀봉된 바이알에서 100℃에서 3.25시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (30 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL)으로 희석한 다음, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ (30 mL), 물 (30 mL), 1 M 수성 HCl (30 mL), 및 이어서 염수 (30 ml)로 세척하였다. 유기 상을 상 분리기에 통과시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P2)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (46 mg, 49% 수율, 99% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1415] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (br. s, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 10.8, 6.8, 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 6.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.63 - 5.19 (m, 2H).

[1416] LCMS: m/z = 450.0/452.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.02, 방법 A

[1417] 실시예 83 - 13-클로로-4,19,20-트리플루오로-14-히드록시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-17-아자테트라시클

로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2,4,6,11,13,15(23),18(22),19-노나엔-10-온 (화합물 83)의 합성



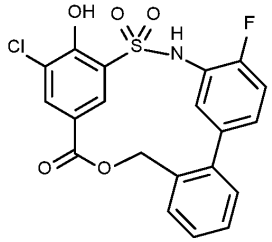
[1418]

[1419] 13-클로로-4,19,20-트리플루오로-14-메톡시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-17-아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2(7),3,5,11,13,15(23),18(22),19-노나엔-10-온 (중간체 15와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 99% 순도, 70 mg, 0.143 mmol) 및 아이오도시클로헥산 (150 mg, 0.716 mmol)을 압력 바이알에 첨가하고, 무수 DMF (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에 두고, 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ (25 mL)을 첨가하고, 2상 혼합물을 분리하였다. 수성 상을 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 M 수성 HCl (25 mL), 및 이어서 염수 (25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (16 mg, 22% 수율, 94% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1420] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 8.6, 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.49 - 5.24 (m, 2H). NH 및 OH는 관찰되지 않음.

[1421] LCMS: m/z = 468.0, 470.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.04, 방법 A

[1422] 실시예 84 - 13-클로로-19-플루오로-14-히드록시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-17-아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2(7),3,5,11(23),12,14,18(22),19-노나엔-10-온 (화합물 84)의 합성



[1423]

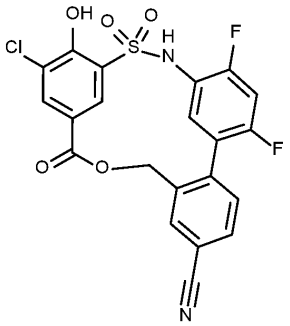
[1424] 13-클로로-19-플루오로-14-메톡시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-17-아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2(7),3,5,11(23),12,14,18(22),19-노나엔-10-온 (중간체 15와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 95% 순도, 230 mg, 0.488 mmol), 무수 DMF (5 mL) 및 아이오도시클로헥산 (0.50 mL, 3.87 mmol)을 압력 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 120℃에서 1시간 20분 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하고, 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl (100 mL), 포화 수성 Na_2SO_3 (40 mL), 및 이어서 염수 (2 x 40 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 혼합물을 정제용 HPLC (방법 P1), 및 이어서 FCC (10 g SiO_2 칼럼, DCM 중 0-50% MeOH)에 의해 2회 정제한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (34 mg, 16% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1425] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (br. s, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.31 - 5.20 (m, 1H). 1H는 관찰되지 않음.

[1426] LCMS: m/z = 432.0 / 434.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.91, 방법 A

[1427] 실시예 85 - 13-클로로-19,21-디플루오로-14-히드록시-10,16,16-트리옥소-9-옥사-16λ6-티아-17-아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2(7),3,5,11,13,15(23),18(22),19-노나엔-5-카르보니트릴 (화합물 85)

의 합성



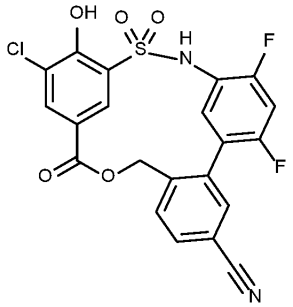
[1428]

[1429] 무수 피리딘 (4 mL) 중 13-클로로-19,21-디플루오로-14-메톡시-10,16,16-트리옥소-9-옥사-16λ6-티아-17-아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2(7),3,5,11,13,15(23),18(22),19-노나엔-5-카르보니트릴 (중간체 15와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 87% 순도, 32 mg, 0.0567 mmol)의 용액에 아이오딘화리튬 (73 mg, 0.545 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (21 mg, 75% 수율, 98% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1430] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.14 (br. s, 1H), 8.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 5.50 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 13.0 Hz, 1H). 1H는 관찰되지 않음.

[1431] LCMS: m/z = 475.0 / 477.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.81, 방법

[1432] 실시예 86 - 13-클로로-19,21-디플루오로-14-히드록시-10,16,16-트리옥소-9-옥사-16λ6-티아-17-아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2,4,6,11(23),12,14,18(22),19-노나엔-4-카르보니트릴 (화합물 86)의 합성

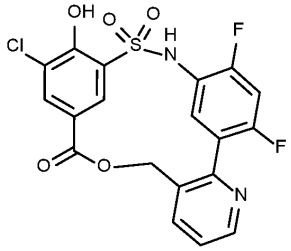


[1433]

[1434] 13-클로로-19,21-디플루오로-14-메톡시-10,16,16-트리옥소-9-옥사-16λ6-티아-17-아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2,4,6,11(23),12,14,18(22),19-노나엔-4-카르보니트릴 (중간체 15와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 96% 순도, 110 mg, 0.215 mmol) 및 아이오도시클로헥산 (230 mg, 1.09 mmol)을 무수 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 교반하면서 120℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ (50 mL)을 첨가하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 수성 상을 DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 M 수성 HCl (50 mL), 및 이어서 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (67 mg, 63% 수율, 97% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1435] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.15 (br. s, 1H), 7.97 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 5.51 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 13.1 Hz, 1H).

[1436] 실시예 87 - 13-클로로-19,21-디플루오로-14-히드록시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-3,17-디아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2(7),3,5,11,13,15(23),18(22),19-노나엔-10-온 (화합물 87)의 합성



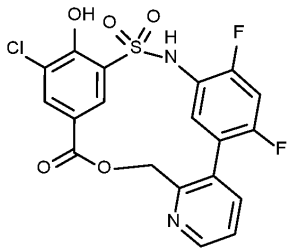
[1437]

[1438] 무수 피리딘 (6 mL) 중 13-클로로-19,21-디플루오로-14-메톡시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-3,17-디아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2(7),3,5,11,13,15(23),18(22),19-노나엔-10-온 (중간체 15와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 80% 순도, 105 mg, 0.180 mmol)의 용액에 아이오딘화리튬 (190 mg, 1.42 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (67 mg, 81% 수율, 99% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1439] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.74 (m, 1H), 5.48 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 13.0 Hz, 1H). 1H는 관찰되지 않음.

[1440] LCMS: m/z = 451.1 / 453.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.33, 방법 A

[1441] 실시예 88 - 13-클로로-19,21-디플루오로-14-히드록시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-6,17-디아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2(7),3,5,11,13,15(23),18(22),19-노나엔-10-온 (화합물 88)의 합성



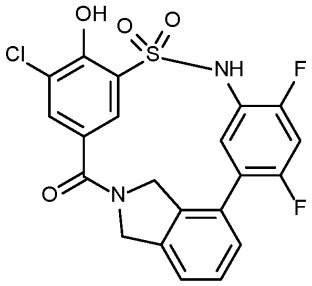
[1442]

[1443] 무수 피리딘 (4 mL) 중 13-클로로-19,21-디플루오로-14-메톡시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-6,17-디아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2(7),3,5,11,13,15(23),18(22),19-노나엔-10-온 (중간체 15와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 65% 순도, 33 mg, 0.0459 mmol)의 용액에 아이오딘화리튬 (65 mg, 0.486 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (15 mg, 69% 수율, 99% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1444] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.62 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.42 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H). 교환가능한 양성자는 관찰되지 않음.

[1445] LCMS: m/z = 451.0 / 453.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.37, 방법 A

[1446] 실시예 89 - 13-클로로-19,21-디플루오로-14-히드록시-16,16-디옥소-16λ6-티아-9,17-디아자펜타시클로[16.3.1.16,9.111,15.02,7]테트라코사-1(21),2(7),3,5,11,13,15(23),18(22),19-노나엔-10-온 (화합물 89)의 합성



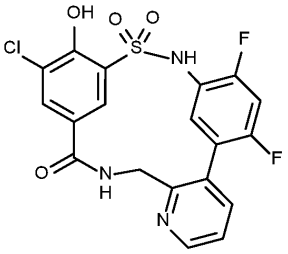
[1447]

[1448] 무수 피리딘 (6.6 mL) 중 중간체 19 (83% 순도, 60 mg, 0.104 mmol)의 용액에 아이오딘화리튬 (156 mg, 1.17 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl (2 x 30 mL), 및 이어서 포화 수성 Na_2SO_3 (10 mL), 및 이어서 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 35% 수율, 99% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1449] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 7.82 - 7.63 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 5.17 - 4.37 (m, 2H), 4.01 - 3.78 (m, 2H). 1H는 관찰되지 않음.

[1450] LCMS: m/z = 461.1 / 463.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.15, 방법 A

[1451] 실시예 90 - 13-클로로-19,21-디플루오로-14-히드록시-16,16-디옥소-16λ6-티아-6,9,17-트리아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(22),2,4,6,11,13,15(23),18,20-노나엔-10-온 (화합물 90)의 합성



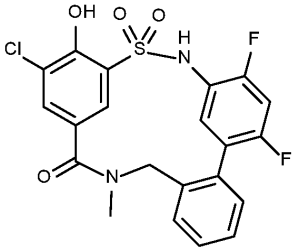
[1452]

[1453] 무수 피리딘 (6.4 mL) 중 13-클로로-19,21-디플루오로-14-메톡시-16,16-디옥소-16λ6-티아-6,9,17-트리아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(22),2,4,6,11,13,15(23),18,20-노나엔-10-온 (중간체 19와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 80% 순도, 85 mg, 0.146 mmol)의 용액에 아이오딘화리튬 (216 mg, 1.61 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 1 M 수성 HCl (2 x 20 mL), 및 이어서 포화 수성 Na_2SO_3 (10 mL), 및 이어서 염수 (10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P2)에 의해 정제하여 표제 화합물 (16 mg, 24% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1454] ^{1}H NMR (353 K, 400 MHz, DMSO) δ 8.61 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.17 - 7.99 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 9.9, 9.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 2H). 2H는 관찰되지 않음.

[1455] LCMS: m/z = 452.0, 453.7 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.38, 방법 A

[1456] 실시예 91 - 13-클로로-19,21-디플루오로-14-히드록시-9-메틸-16,16-디옥소-16λ6-티아-9,17-디아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(22),2,4,6,11(23),12,14,18,20-노나엔-10-온 (화합물 91)의 합성



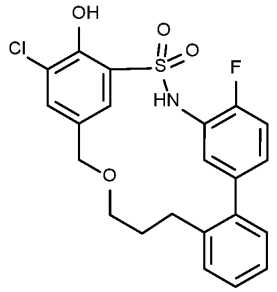
[1457]

[1458] 아이오도시클로헥산 (191 μL, 1.48 mmol)을 무수 DMF (3 mL) 중 4,21-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-15,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13,15,17(25),20(24),21-노나엔-12-온 (중간체 19와 유사한 방법을 사용하여 합성함, 76% 순도, 90 mg, 0.148 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM (5 mL) 및 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ (3 mL)으로 희석한 다음, 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 DCM (3 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 상 분리기에 통과시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P2)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.4 mg, 19% 수율, 98% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1459] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.33 - 7.10 (m, 5H), 5.54 (s, 1H), 4.33 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H).

[1460] LCMS: m/z = 465.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.11, 방법 A

[1461] 실시예 92 - 15-클로로-21-플루오로-18,18-디옥소-11-옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-16-올 (화합물 92)의 합성



[1462]

[1463] 단계 1

[1464] 중간체 20 (50% 순도, 550 mg, 1.01 mmol) 및 5-[2-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필]페닐]-2-플루오로-아닐린 (중간체 8과 유사한 방법을 사용하여 합성함, 90% 순도, 405 mg, 1.01 mmol)을 무수 피리딘 (6 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 50℃로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 1 M 수성 HCl (50 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 N-[5-[2-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필]페닐]-2-플루오로페닐]-3-클로로-5-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드 (444 mg, 70% 수율, 95% 순도)를 점성 무색 오일로서 수득하였다.

[1465] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.07 (s, 6H).

[1466] LCMS: m/z = 594.2/596.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.21, 방법 C

[1467] 단계 2

[1468] 트리페닐포스핀 (400 mg, 1.5 mmol) 및 사브로민화탄소 (480 mg, 1.5 mmol)를 DCM (4 mL)에 첨가하고, 백색 현탁액이 형성될 때까지 10분 동안 교반하였다. DCM (15 mL) 중 N-[5-[2-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시프로

필]페닐]-2-플루오로페닐]-3-클로로-5-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드 (95% 순도, 400 mg, 0.64 mmol)의 개별 용액을 제조하고, 2종의 성분을 합하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-30% EtOAc)에 의해 정제하여 5-(브로모메틸)-N-[5-[2-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필]페닐]-2-플루오로페닐]-3-클로로-2-메톡시벤젠술폰아미드 (105 mg, 30% 수율, 90% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1469] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 4H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 1.47 (p, J = 6.0 Hz, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.06 (s, 6H).

[1470] LCMS: m/z = 654.0/656.3/658.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.31, 방법 C

[1471] 단계 3

[1472] 메탄올 (2 mL) 중 5-(브로모메틸)-N-[5-[2-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필]페닐]-2-플루오로페닐]-3-클로로-2-메톡시-벤젠술폰아미드 (90% 순도, 100 mg, 0.137 mmol)의 용액에 p-톨루엔술폰산 1수화물 (3.0 mg, 0.0158 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO2 카트리지, 헵탄 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 5-(브로모메틸)-3-클로로-N-[2-플루오로-5-[2-(3-히드록시프로필)페닐]페닐]-2-메톡시벤젠술폰아미드 (77 mg, 93% 수율, 90% 순도)를 점착성 백색 고체로서 수득하였다.

[1473] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.24 - 3.19 (m, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 2H).

[1474] LCMS: m/z = 540.0/542.1/544.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02, 방법 B

[1475] 단계 4

[1476] 0℃에서 무수 THF (10 mL) 중 5-(브로모메틸)-3-클로로-N-[2-플루오로-5-[2-(3-히드록시프로필)페닐]페닐]-2-메톡시벤젠술폰아미드 (90% 순도, 75 mg, 0.13 mmol)의 용액에 미네랄 오일 중 수소화나트륨 (60%, 16 mg, 0.400 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 1 M 수성 HCl (10 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하였다. 2상 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 생성된 2상 혼합물을 분리하였다. 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 20-100% DCM)에 의해 정제하여 15-클로로-21-플루오로-16-메톡시-11-옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2(7),3,5,13,15,17(25),20,22-노나엔 18,18-디옥시드 (29 mg, 46% 수율, 97% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1477] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 - 7.61 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.51 (p, J = 6.5 Hz, 2H).

[1478] LCMS: m/z = 460.1/462.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 방법 B

[1479] 단계 5

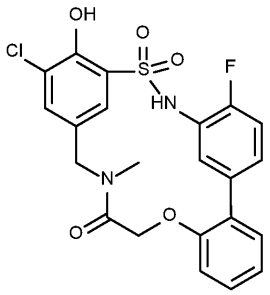
[1480] 무수 피리딘 (1.5 mL) 중 15-클로로-21-플루오로-16-메톡시-11-옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔 18,18-디옥시드 (97% 순도, 27 mg, 0.055 mmol)의 용액에 아이오딘화리튬 (50 mg, 0.374 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 72시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)에 첨가하고, 용액을 1 M 수성 HCl (30 mL), Na_2SO_3 (30 mL), 및 염수 (20 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (19 mg, 74% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1481] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 7.10 (d, J =

7.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 2H).

[1482] LCMS: m/z = 446.1/448.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.94, 방법 A

[1483] 실시예 93 - 15-클로로-21-플루오로-16-히드록시-11-메틸-18,18-디옥소-8-옥사-18λ6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13(25),14,16,20,22-노나엔-10-온 (화합물 93)의 합성



[1484]

[1485] 단계 1

[1486] 피리딘 (8 mL) 중 중간체 20 (4 mmol, 50% 순도) 및 메틸 2-[2-(3-아미노-4-플루오로-페닐)페녹시]아세테이트 (중간체 8과 유사한 방법을 사용하여 합성함, 85% 순도, 1.07 g, 3.29 mmol)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (40 mL) 및 1 M 수성 HCl (40 mL)로 희석하고, 2상 층을 분리하였다. 수성 상을 추가의 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 물 (40 mL) 및 염수 (40 mL)로 세척한 다음, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (100 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 2-[2-[3-[[3-클로로-5-(히드록시메틸)-2-메톡시-페닐]술포닐아미노]-4-플루오로페닐]페녹시]아세테이트 (898 mg, 53% 수율, 95% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1487] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 5.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

[1488] LCMS: m/z = 508.1/510.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 방법 B

[1489] 단계 2

[1490] 메틸 2-[2-[3-[[3-클로로-5-(히드록시메틸)-2-메톡시-페닐]술포닐아미노]-4-플루오로페닐]페녹시]아세테이트 (95% 순도, 180 mg, 0.335 mmol)를 THF (2.7 mL) 중에 용해시키고, 2 M 수성 수산화나트륨 (0.90 mL, 1.80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 나머지 수성 혼합물을 1 M 수성 HCl (20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 DCM (3 x 30 mL)으로 추출하고, 합한 유기 상을 상 분리기에 통과시킨 다음, 농축시켜 3-클로로-5-[[2-플루오로-5-[4-플루오로-2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시벤조산 (164 mg, 93% 수율, 95% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1491] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.00 (br. s, 1H), 10.11 (br. s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 8.5, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.5, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 5.72 - 5.06 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

[1492] LCMS: m/z = 494.1/496.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.83, 방법 B

[1493] 단계 3

[1494] 2-[2-[3-[[3-클로로-5-(히드록시메틸)-2-메톡시페닐]술포닐아미노]-4-플루오로페닐]페녹시]아세트산 (95% 순도, 50 mg, 0.095 mmol), MnO_2 (82 mg, 0.95 mmol) 및 $CHCl_3$ (3 mL)의 혼합물을 실온에서 6.5시간 동안 교반한 다음, 35℃에서 밤새 교반하였다. 추가의 MnO_2 (82 mg, 0.945 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 2-

[2-[3-[(3-클로로-5-포르밀-2-메톡시페닐)술포닐아미노]-4-플루오로페닐]페녹시]아세트산 (41 mg, 85% 수율, 97% 순도)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1495] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.00 (br. s, 1H), 10.39 (br. s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

[1496] LCMS: m/z = 492.1/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.88, 방법 B

[1497] 단계 4

[1498] 2-[2-[3-[(3-클로로-5-포르밀-2-메톡시페닐)술포닐아미노]-4-플루오로페닐]페녹시]아세트산 (97% 순도, 41 mg, 0.0805 mmol) 및 DCM (4 mL)의 혼합물에 EtOH 중 메틸아민 (33%, 15 μL, 0.121 mmol), 및 이어서 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (34 mg, 0.161 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 1:3 IPA:$CHCl_3$ (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 상 분리기에 통과시킨 다음, 농축시켜 2-[2-[3-[[3-클로로-2-메톡시-5-(메틸아미노메틸)페닐]술포닐아미노]-4-플루오로페닐]페녹시]아세트산 (37 mg, 81% 수율, 90% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1499] LCMS: m/z = 509.1/511.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.68, 방법 B

[1500] 단계 5

[1501] 무수 DMF (8 mL) 중 2-[2-[3-[[3-클로로-2-메톡시-5-(메틸아미노메틸)페닐]술포닐아미노]-4-플루오로페닐]페녹시]아세트산 (90% 순도, 49 mg, 0.09 mmol) 및 DIPEA (134 μL, 0.77 mmol)의 용액에 T3P (EtOAc 중 50%) (137 μL, 0.23 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL) 및 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 추가의 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 (40 mL) 및 염수 (40 mL)로 세척한 다음, 상 분리기에 통과시키고, 농축시켜 15-클로로-21-플루오로-16-메톡시-11-메틸-18,18-디옥소-8-옥사-18λ6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13,15,17(25),20,22-노나엔-10-온 (35 mg, 75% 수율, 92% 순도)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1502] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.13 - 7.00 (m, 2H), 6.97 - 6.83 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.62 - 4.26 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 3H).

[1503] LCMS: m/z = 489.1/491.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 방법 B

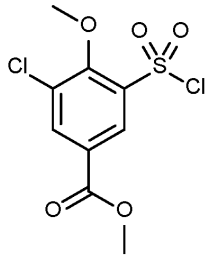
[1504] 단계 6

[1505] 15-클로로-21-플루오로-16-메톡시-11-메틸-18,18-디옥소-8-옥사-18λ6-티아-11,19-디아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(24),2,4,6,13(25),14,16,20,22-노나엔-10-온 (92%, 35 mg, 0.066 mmol), 무수 DMF (1 mL) 및 아이오도시클로헥산 (43 μL, 0.332 mmol)을 압력 바이알에 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 120℃에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각되도록 하고, EtOAc (40 mL)로 희석하고, 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ (30 mL), 물 (30 mL), 1 M 수성 HCl (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.0 mg, 25% 수율, 97% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1506] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.00 (m, 4H), 6.96 - 6.83 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.65 - 4.01 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

[1507] LCMS: m/z = 475.1/477.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.21, 방법 A

[1508] 실시예 94 - 중간체 1의 합성: 메틸 3-클로로-5-클로로술포닐-4-메톡시-벤조에이트



[1509]

[1510] 단계 1

[1511] 무수 1,4-디옥산 (200 mL) 중 메틸 3-브로모-5-클로로-4-메톡시-벤조에이트 (95%, 10.0 g, 34.0 mmol)의 용액에 DIPEA (5.50 g, 42.6 mmol)를 첨가하였다. 용액을 질소로 5분 동안 버블링한 후, 페닐메탄티올 (5.00 g, 40.3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.00 g, 1.09 mmol) 및 Xantphos (1.20 g, 2.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 후, 이를 물 (100 mL)에 첨가하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (350 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 에틸 아세테이트, 헵탄 중 0-60% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-벤질술파닐-5-클로로-4-메톡시-벤조에이트 (11.90 g, 98% 수율, 90% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

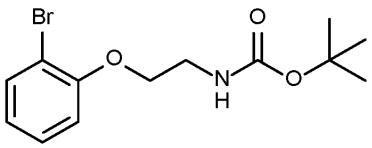
[1512] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

[1513] 단계 2

[1514] 메틸 3-벤질술파닐-5-클로로-4-메톡시-벤조에이트 (95%, 11.00 g, 32.4 mmol)를 아세토니트릴 (200 mL), 아세트산 (10 mL) 및 물 (7 mL)의 혼합물 중에 현탁시키고, 생성된 혼합물을 빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인 (13.00 g, 66.0 mmol)을 조금씩 (대략 15분에 걸쳐) 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. MeCN을 감압 하에 제거하고, DCM (20 mL)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 수성 5% $NaHCO_3$ (20 mL) 용액을 천천히 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 3-클로로-5-클로로술포닐-4-메톡시-벤조에이트 (50.0%) (17.70 g, 29.6 mmol, 91% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[1515] LCMS: m/z = 278.9 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02분, 방법 B (술폰산으로서 이온화됨)

[1516] 실시예 95 - 중간체 2의 합성: tert-부틸 N-[2-(2-브로모페녹시)에틸]카르바메이트



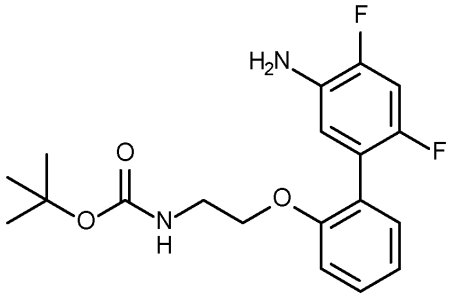
[1517]

[1518] 2-브로모페놀 (0.41 mL, 3.57 mmol) 및 tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (0.48 mL, 3.10 mmol)를 트리페닐포스판 (1399 mg, 5.33 mmol)과 함께 무수 THF (15 mL)에 넣고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. DIAD (1.1 mL, 5.33 mmol)를 30분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 56시간 동안 교반하였다. 추가의 tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (0.14 mL, 0.931 mmol), DIAD (0.61 mL, 3.10 mmol) 및 트리페닐포스판 (814 mg, 3.10 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, Et_2O (2 x 30 mL)로 추출하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOH (27.5 mL) 중에 용해시키고, 이염화아연 (682 mg, 5.00 mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, EtOH로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, EtOH (11 mL) 중에 용해시키고, 다시 여과하였다. 잔류물을 FCC (350 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 5-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (772 mg, 61% 수율, 80% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1519] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.34 - 3.32 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

[1520] LCMS: m/z = 217.8 / 219.8 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.01분, 방법 B

[1521] 실시예 96 - 중간체 3의 합성: tert-부틸 N-[2-[2-(5-아미노-2,4-디플루오로-페닐)페녹시]에틸]카르바메이트



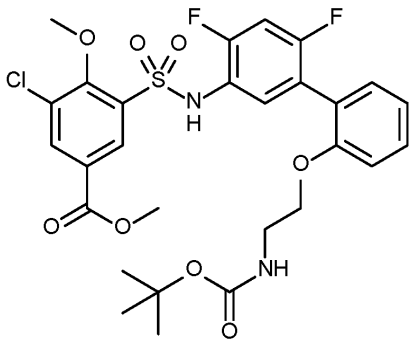
[1522]

[1523] 중간체 2 (80%, 840 mg, 2.13 mmol) 및 2,4-디플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (80%, 813 mg, 2.55 mmol)을 1,4-디옥산 (10.2 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 여기에 탄산칼륨 (0.68 g, 4.90 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. $Pd(dppf)Cl_2$ (90 mg, 0.123 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 다시 추가로 5분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, 환류 하에 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 2,4-디플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (80%, 60 mg, 0.18 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (77 mg, 0.106 mmol) 및 탄산칼륨 (0.35 g, 2.27 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc 및 물로 세척하였다. 물 (15 mL)을 여과물에 첨가하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (100 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 5-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.65 g, 76% 수율, 90% 순도)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1524] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.75 - 6.68 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

[1525] LCMS: m/z = 264.9 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 0.99분, 방법 B

[1526] 실시예 97 - 중간체 4의 합성: 메틸 3-[[5-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시-벤조에이트



[1527]

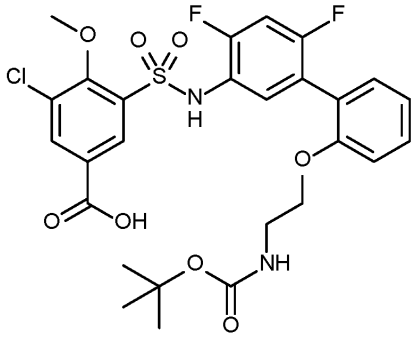
[1528] 중간체 1 (70%, 686 mg, 1.61 mmol) 및 중간체 3 (90%, 650 mg, 1.61 mmol)을 피리딘-무수 (9 mL) 중에 용해시키고, 50℃로 2.5시간 동안 가열하였다. 추가의 중간체 1 (70%, 69 mg, 0.161 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 1 M 수성 HCl (14 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에

서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (100 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (595 mg, 53% 수율, 90% 순도)로서 수득하였다.

[1529] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.16 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

[1530] LCMS: m/z = 625.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.13, 방법 B

[1531] 실시예 98 - 중간체 5의 합성: 3-[[5-[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시-벤조산



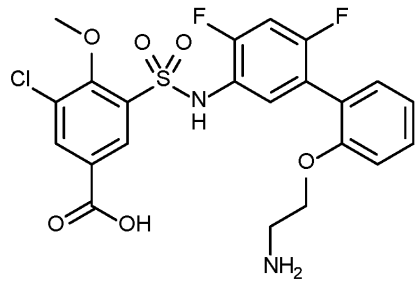
[1532]

[1533] 중간체 4 (595 mg, 0.949 mmol)를 THF (10 mL) 중에 용해시키고, 1 M 수성 수산화나트륨 (0.47 mL, 0.474 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 1 M 수성 수산화나트륨 (0.47 mL, 0.474 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 1 M 수성 수산화나트륨 (0.47 mL, 0.474 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 (대략 16시간) 교반하였다. THF를 질소의 정상 스트림 하에 제거하고, 수성 층을 2 M 수성 HCl을 사용하여 pH 1로 산성화시켜 침전물을 형성하였다. 이를 여과하고, 2 M 수성 HCl (10 mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (495 mg, 79% 수율, 93% 순도)로서 수득하였다.

[1534] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.70 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 5H), 3.16 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

[1535] LCMS: m/z = 611.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 방법 B

[1536] 실시예 99 - 중간체 6의 합성: 3-[[5-[2-(2-아미노에톡시)페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시-벤조산



[1537]

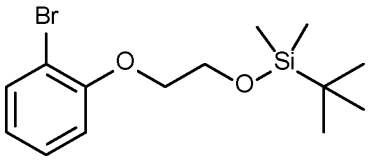
[1538] 중간체 5 (93%, 495 mg, 0.751 mmol)를 무수 1,4-디옥산 (4 mL) 중에 현탁시키고, 디옥산 중 4 M 염화수소 (5.1 mL, 20.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH 중에 용해시키고, SCX 카트리지 (5 g)를 사용하여; 먼저 MeOH (2 CV), 및 이어서 MeOH 중 7 M 암모니아 (2 CV)로 용리시키면서 정제하였다. 암모니아 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (333 mg,

78% 수율, 90% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1539] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.11 (t, J = 5.5 Hz, 2H). 4H는 관찰되지 않음.

[1540] LCMS: m/z = 513.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.71, 방법 B

[1541] 실시예 100 - 중간체 7의 합성: 2-(2-브로모페녹시)에톡시-tert-부틸-디메틸-실란

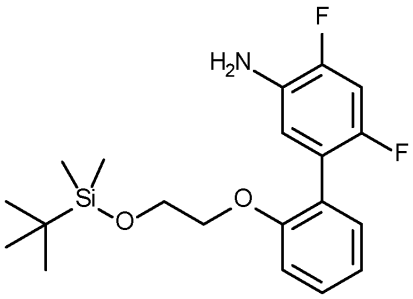
[1542] 

[1543] 무수 THF (40 mL) 중 2-브로모페놀 (1.00 g, 5.78 mmol), 2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에탄올 (1.20 g, 6.81 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.80 g, 6.86 mmol)의 용액에 DIAD (1.40 g, 6.92 mmol)를 첨가하고, 반응물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 염화구리(I) (600 mg, 6.00 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드에 통과시키고, 이를 EtOAc로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (100 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.91 g, 100% 수율)을 무색 오일로서 수득하였고, 이는 정치 시 응고되어 백색 고체를 제공하였다.

[1544] ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.53 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

[1545] LCMS: m/z = 명확한 질량 이온 없음 (ESI+), RT = 1.34, 방법 B

[1546] 실시예 101 - 중간체 8의 합성: 5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-아닐린

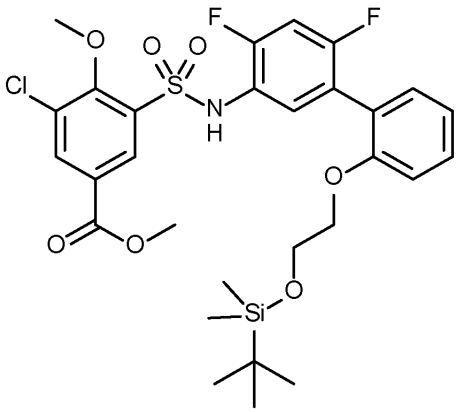
[1547] 

[1548] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 중간체 7 (700 mg, 2.11 mmol) 및 2,4-디플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (99%, 650 mg, 2.52 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (600 mg, 4.34 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N_2로 10분 동안 탈기하였다. $Pd(dppf)Cl_2$ (160 mg, 0.218 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 다시 추가로 5분 동안 탈기한 후, 용기를 밀봉하고, 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, 환류 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc (30 mL) 및 물 (50 mL)로 세척하였다. 2상 여과물을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (100 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (635 mg, 71% 수율, 90% 순도)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[1549] ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.32 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 10.8, 9.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 0.85 (s, 9H), -0.02 (s, 6H). 2H는 관찰되지 않음.

[1550] LCMS: m/z = 380.1 [M+H]+, (ESI-), RT = 1.20, 방법 B

[1551] 실시예 102 - 중간체 9의 합성: 메틸 3-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시-벤조에이트



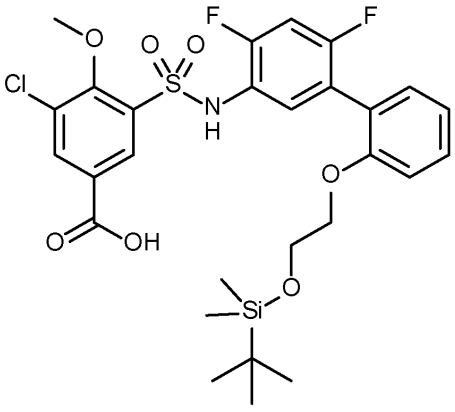
[1552]

[1553] 중간체 1 (50%, 600 mg, 1.00 mmol) 및 중간체 8 (90%, 350 mg, 0.830 mmol)을 무수 피리딘 (6 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 50℃로 가열하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 추가의 중간체 1 (50%, 300 mg, 0.501 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 1 M 수성 HCl (30 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (50 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (560 mg, 83% 수율, 80% 순도)을 점성 황색 오일로서 수득하였다.

[1554] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 10.0, 9.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.03 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), -0.08 (s, 6H).

[1555] LCMS: m/z = 640.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.28, 방법 B

[1556] 실시예 103 - 중간체 10의 합성: 3-[[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시-벤조산



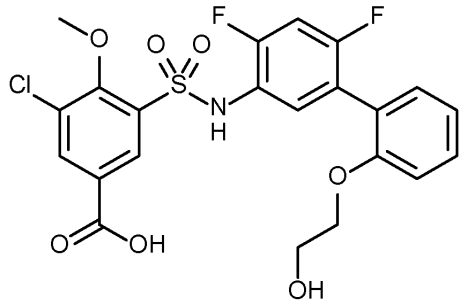
[1557]

[1558] 중간체 9 (80%, 560 mg, 0.698 mmol)를 THF (7 mL) 중에 용해시키고, 2 M 수성 수산화나트륨 (1.2 mL, 2.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 나머지 수용액을 1 M 수성 HCl로 산성화시켰다. DCM (30 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 추가의 DCM (2 x 30 mL)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 칼럼, 헵탄 중 0-60% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (428 mg, 97% 수율, 99% 순도)을 점성 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1559] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.64 (넓은 s, 1H), 10.35 (넓은 s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.9, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 0.73 (s, 9H), -0.18 (s, 6H).

[1560] LCMS: m/z = 626.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.17, 방법 B

[1561] 실시예 104 - 중간체 11의 합성: 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(2-히드록시에톡시)페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조산



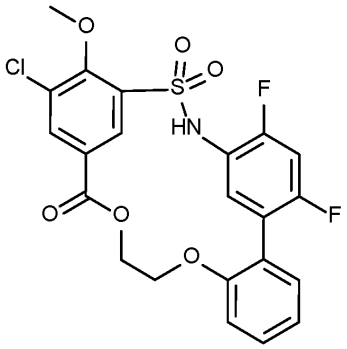
[1562]

[1563] 중간체 10 (425 mg, 0.670 mmol)을 무수 THF (9 mL) 중에 용해시키고, 교반 용액에 1 M TBAF (THF 중 1 M 용액) (0.80 mL, 0.800 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 추가의 1 M TBAF (THF 중 1 M 용액) (0.40 mL, 0.400 mmol)를 첨가하고, 교반 용액을 추가로 15시간 동안 두었다. THF를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DCM (30 mL) 및 물 (30 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 혼합물을 분리하고, 수성 상을 DCM (20 mL)으로 다시 추출하였다. 합한 유기부를 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (429 mg, 100% 수율, 80% 순도)을 점성 무색 오일로서 수득하였다.

[1564] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.5 Hz, 2H). 3H는 관찰되지 않음

[1565] LCMS: m/z = 512.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.82, 방법 B

[1566] 실시예 105 - 중간체 12의 합성: 15-클로로-21,23-디플루오로-16-메톡시-18,18-디옥소-8,11-디옥사-18λ6-티아-19-아자테트라시클로[18.3.1.113,17.02,7]펜타코사-1(23),2(7),3,5,13(25),14,16,20(24),21-노나엔-12-온



[1567]

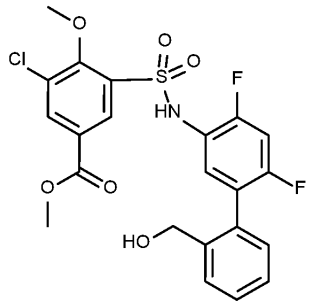
[1568] 무수 THF (50 mL) 중 중간체 11 (80%, 420 mg, 0.654 mmol)의 용액에 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드 (200 mg, 0.820 mmol) 및 DIPEA (0.30 mL, 1.72 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-디메틸아미노피리딘 (10 mg, 0.0819 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 용매 부피를 진공 하에 감소시키고, 잔류물을 1 M 수성 HCl (50 mL) 및 EtOAc (50 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 층을 분리하고, 수성 상을 추가의 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 칼럼, DCM 중 0-20% MeOH), 및 이어서 정제용 HPLC (방법 P1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (61 mg, 18% 수율, 98% 순도)을 백

색 고체로서 수득하였다.

[1569] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.59 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 (넓은 s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.03 (s, 3H).

[1570] LCMS: m/z = 494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 방법 B

[1571] 실시예 106 - 중간체 13의 합성: 메틸 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(히드록시메틸)페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조에이트



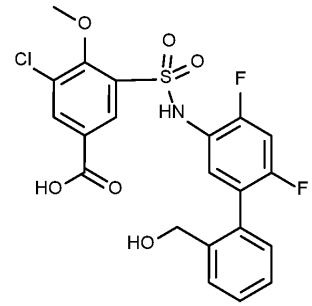
[1572]

[1573] 무수 피리딘 (5 ml) 중 [2-(5-아미노-2,4-디플루오로-페닐)페닐]메탄올 (중간체 8과 유사한 방법을 사용하여 합성함, 88% 순도, 268 mg, 1.00 mmol)의 용액에 중간체 1 (50% 순도, 720 mg, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 압력 튜브에서 50℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 1 M 수성 HCl (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (10 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (356 mg, 44% 수율, 61% 순도)을 황색 검으로서 수득하였다.

[1574] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.48 - 7.26 (m, 5H), 5.06 (s, 1H), 4.20 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

[1575] LCMS: m/z = 496.2/498.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.99, 방법 B

[1576] 실시예 107 - 중간체 14의 합성: 3-클로로-5-[[2,4-디플루오로-5-[2-(히드록시메틸)페닐]페닐]술파모일]-4-메톡시-벤조산



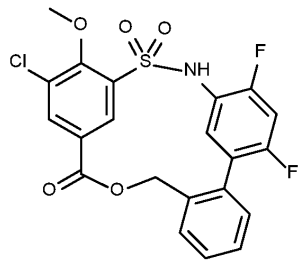
[1577]

[1578] 2 M 수성 수산화나트륨 (1.1 mL, 2.18 mmol)을 THF (5 mL) 중 중간체 13 (61% 순도, 356 mg, 0.436 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (25 mL)로 세척하고, 유기 층을 버렸다. 수성 층을 1 M 수성 HCl의 첨가에 의해 대략 pH 6으로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (248 mg, 정량적 수율, 85% 순도)을 황색 발포체로서 수득하였다.

[1579] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.20 - 8.14 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

[1580] LCMS: m/z = 482.2/484.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.86, 방법 B

[1581] 실시예 108 - 중간체 15의 합성: 13-클로로-19,21-디플루오로-14-메톡시-16,16-디옥소-9-옥사-16λ6-티아-17-아자테트라시클로[16.3.1.111,15.02,7]트리코사-1(21),2(7),3,5,11(23),12,14,18(22),19-노나엔-10-온



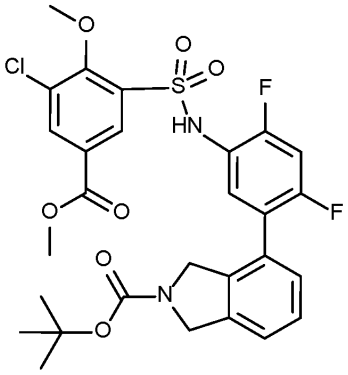
[1582]

[1583] DMAP (11 mg, 0.0871 mmol)를 DCM (20 mL) 중 중간체 14 (85% 순도, 248 mg, 0.436 mmol) 및 DCC (198 mg, 0.958 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하였다. 추가의 DCC (45 mg, 0.218 mmol) 및 DMAP (2.7 mg, 0.0218 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (15 mL)로 세척하고, 상 분리기를 사용하여 분리하였다. 수성 층을 추가로 DCM (2 x mL)으로 추출하고, 매회 층을 상 분리기로 분리하였다. 이어서, 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-100% DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (88 mg, 43% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1584] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 1H), 5.42 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

[1585] LCMS: m/z = 464.2/466.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.07, 방법 B

[1586] 실시예 109 - 중간체 16의 합성: tert-부틸 4-[5-[(3-클로로-2-메톡시-5-메톡시카르보닐-페닐)술포닐아미노]-2,4-디플루오로-페닐]이소인돌린-2-카르복실레이트



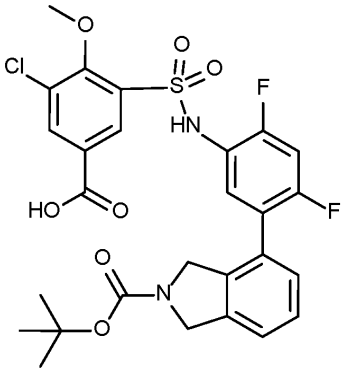
[1587]

[1588] 중간체 1 (50%, 700 mg, 1.17 mmol) 및 tert-부틸 4-(5-아미노-2,4-디플루오로-페닐)이소인돌린-2-카르복실레이트 (중간체 3과 유사한 방법을 사용하여 합성함, 99% 순도, 300 mg, 0.857 mmol)를 피리딘 (7.875 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 50℃로 가열하고, 1시간 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 1 M 수성 HCl (80 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (168 mg, 26% 수율, 81% 순도)로서 수득하였다.

[1589] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.48 - 7.10 (m, 5H), 4.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.94 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 3.85 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 19.7 Hz, 9H).

[1590] LCMS: m/z = 607.2/609.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.17, 방법 B

[1591] 실시예 110 - 중간체 17 - 3-[[5-(2-tert-부톡시카르보닐이소인돌린-4-일)-2,4-디플루오로-페닐]술파모일]-5-클로로-4-메톡시-벤조산의 합성



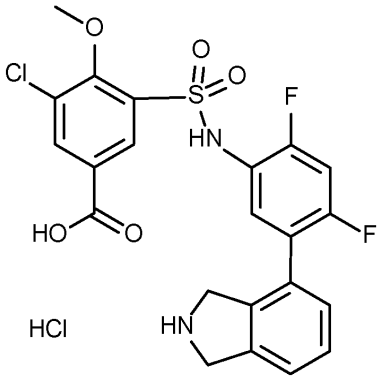
[1592]

[1593] 중간체 16의 2개의 배치 (166 mg, 81% 순도, 0.22 mmol 및 135 mg, 93% 순도, 0.201 mmol)를 THF (4 mL) 중에 용해시키고, 2 M 수성 수산화나트륨 (3.33 mL, 6.66 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 26시간 동안 교반하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 1 M 수성 HCl (20 mL) 및 DCM (20 mL) 중에 용해시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켜 표제 화합물 (250 mg, 91% 수율, 92% 순도)을 연오렌지색 고체로서 수득하였다.

[1594] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.43 - 7.06 (m, 5H), 4.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.47 - 1.37 (m, 9H). NH는 관찰되지 않음

[1595] LCMS: m/z = 593.2/595.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.04, 방법 B

[1596] 실시예 111 - 중간체 18의 합성: 3-클로로-5-[(2,4-디플루오로-5-이소인돌린-4-일-페닐)술파모일]-4-메톡시-벤조산 히드로클로라이드



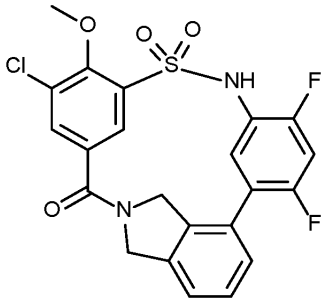
[1597]

[1598] 중간체 17 (91% 순도, 248 mg, 0.379 mmol)을 디옥산 중 4 M HCl (4.0 mL, 16.0 mmol) 중에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 초음파처리하면서 DCM (20 mL) 중에 용해시키고, 농축시켰다. 이를 3회 반복하여 표제 화합물 (232 mg, 정량적 수율, 90% 순도)을 자주색 고체로서 수득하였다.

[1599] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 9.59 (br. s, 2H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

[1600] LCMS: m/z = 493.1/495.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.64, 방법 B

[1601] 실시예 112 - 중간체 19의 합성: 13-클로로-19,21-디플루오로-14-메톡시-16,16-디옥소-16λ6-티아-9,17-디아자펜타시클로[16.3.1.16,9.111,15.02,7]테트라코사-1(21),2(7),3,5,11,13,15(23),18(22),19-노나엔-10-온



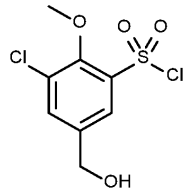
[1602]

[1603] 무수 DMF (10 mL) 중 T3P (EtOAc 중 50%) (0.60 mL, 1.01 mmol) 및 DIPEA (0.32 mL, 1.84 mmol)의 용액에 무수 DMF (10 mL) 중 중간체 18 (90% 순도, 208 mg, 0.352 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 즉시 물 (40 mL)로 희석한 다음, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척한 다음, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (25 g SiO_2 카트리지, 헵탄 중 0-100% DCM, 및 이어서 EtOAc, DCM 중 0-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (112 mg, 55% 수율, 83% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1604] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.28 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 4H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.80 (s, 2H).

[1605] LCMS: m/z = 475.0/477.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.92, 방법 B

[1606] 실시예 113 - 중간체 20의 합성: 3-클로로-5-(히드록시메틸)-2-메톡시-벤젠술포닐 클로라이드



[1607]

[1608] 단계 1

[1609] THF (30 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 메틸 3-벤질술파닐-5-클로로-4-메톡시-벤조에이트 (2.0 g, 6.2 mmol)의 용액에 수소화붕소리튬 (675 mg, 31.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 천천히 첨가하여 혼합물을 조심스럽게 켄칭한 다음, 농축시켜 THF 및 MeOH를 제거하였다. 수성 잔류물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (3-벤질술파닐-5-클로로-4-메톡시-페닐)메탄올 (1.90 g, 99% 수율, 95% 순도)을 녹색 오일로서 수득하였다.

[1610] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.30 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

[1611] LCMS: m/z = 293.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.98, 방법 B

[1612] 단계 2

[1613] (3-벤질술파닐-5-클로로-4-메톡시-페닐)메탄올 (95% 순도, 1.90 g, 6.12 mmol)을 MeCN (35 mL), 아세트산 (1.8 mL) 및 물 (1.2 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인 (2.45 g, 12.4 mmol)을 대략 15분에 걸쳐 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. MeCN을 감압 하에 제거하고, DCM (20 mL)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 수성 5% 수성 $NaHCO_3$ (20 mL) 용액을 천천히 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (2.70 g, 81% 수율, 50% 순도)을 무색 오일로서 수득하고, 이를 후속 반응에 정제 없이 사용하였다.

[1614] LCMS: m/z = 251.2/253.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.83, 방법 B

[1615] 실시예 114 - 인간 ACLY (hACLY) RF/MS 활성 검정

[1616] 본 개시내용의 화합물을 급속 화재 질량 분광측정법 (RF/MS)을 사용하여 hACLY를 억제하는 데 있어서의 그의 효능에 대해 평가하였다.

[1617] 각각의 화합물에 대한 최종 반응 부피는 20 μl였고, 이는 그라이너, 384 웰 작은 부피, 딥 웰 플레이트 (Cat#784201)를 사용하여 완충제 (50 mM Hepes pH 8.0, 10 mM $MgCl_2$, 0.003% BSA, 0.01% Brij35, 50 mM NaCl, 4 mM DTT) 및 1 nM hACLY, EV12992, PP6692)로 이루어졌다. 10 μM의 최고 농도를 갖는 2배 연속 희석물을 사용하여 농도 반응 곡선을 기록하였다. 기질 (CoA) 및 생성물 (아세틸-CoA) 둘 다를 정량화하고, 비를 제공하였다. % 억제를 결정하기 위해 음성 (0% 억제) 및 양성 (100% 억제) 대조군 둘 다를 사용하여 비를 정규화하였다. 최종 DMSO-농도는 1% (v/v)였다. 화합물을 RT (20℃)에서 완충 효소 용액과 함께 30분 동안 사전-인큐베이션하고, 기질 용액을 첨가하여 (최종 농도: 15 μM 조효소 A, 50 μM ATP 및 50 μM 시트레이트) 효소 반응을 개시하였다. 효소 반응물을 실온에서 추가로 30분 동안 인큐베이션하였다. H_2O 중 5% 포름산 40 μl를 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 원심분리하였다 (20℃에서 10분 동안 4350 rpm).

[1618] 생성물 형성은 CoA (기질)의 아세틸-CoA (생성물)로의 질량 변화에 기초한 RF/MS-기반 방법을 사용하여 정량화하였다. 결과는 표 2에 제공된다.

[1619] 표 2. A는 20 nM 미만이고; B는 20 nM 이상 100 nM 미만이고; C는 100 nM 이상 10000 nM 미만이고; D는 10000 nM 이상이다.

[1620] 표 2. hACLY RM/MS 활성 검정 데이터

화합물 번호	**RFMS IC50 기하평균**
2	B
3	C
4	B
5	C
6	C
7	A
8	B
9	D
10	B
11	D
12	D
13	D
14	D
15	D
16	B
17	C
18	B
19	C
20	A
21	A
22	B
23	A
24	B
25	D
26	A
27	B
28	B
29	B
30	B
31	C
32	A
33	B
34	C
35	D
36	B
37	C
38	B
39	A
40	C
41	A
42	B
43	B
44	C
45	B
46	A

[1621]

화합물 번호	**RFMS IC50 기하평균**
47	B
48	A
49	D
50	A
51	C
52	B
53	C
54	A
55	A
56	A
57	B
58	B
59	D
60	D
61	D
62	D
63	D
64	D
65	D
66	B
67	A
68	A
69	C
70	B
71	A
72	A
73	B
74	B
75	C
76	B
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	C
85	A
86	C
87	B
88	C
89	C
90	C
91	C
92	C
93	B

[1622]

[1623] 실시예 115 - hACLY ADP-글로(ADP-Glo)™ 활성 검정

[1624] 본 개시내용의 화합물을 hACLY의 효소적 활성으로부터 형성된 ADP를 측정하는 ADP-글로™ 검정을 사용하여 hACLY를 억제하는 데 있어서의 그의 효능에 대해 평가하였다.

[1625] 시험 화합물을 11-포인트 농도 범위에 걸쳐 DMSO 중에 3배 연속 희석하고, 384-웰 플레이트 상에 분배하였다. 재조합 인간 ACLY 전장 단백질을 정제하였다. 반응물 중 ACLY 단백질, 시트르산나트륨, 조효소 A 및 ATP의 농도를 ADP-글로™ 키나제 (프로메가 인크.(Promega Inc.))를 사용한 표준화된 균질 효소 검정을 위해 최적화하였다. 검정은 효소적 반응으로부터 형성된 ADP를 측정하였다.

[1626] 반응 완충제는 검정 완충제 (50 mM HEPES pH 8.0, 10 mM MgCl2, 4 mM 1,4-디티오트레이톨, 0.01% 브리즈(Brij)® 35)로 이루어졌다.

[1627] ACLY 단백질 (0.5 nM)을 제조된 반응 완충제에 첨가하고, 혼합물을 검정 플레이트에 분배하고, 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 15 μM 시트르산나트륨, 1 μM 조효소 A, 및 80 μM ATP를 검정 플레이트에 첨가하고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 각각의 웰에 대한 최종 반응 부피는 5 μL였다.

[1628] 5 μL의 ADP-글로™ 시약을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 10 μl ADP-글로™검출

시약을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 초발광 모듈을 갖는 엔비전 마이크로플레이트 판독기 (퍼킨 엘머 인크.)를 사용하여 발광을 결정하였다. 농도-반응 곡선-피팅 및 IC50 결정은 4-파라미터 로지스틱 회귀 피트 모델을 갖는 엑스엘핏(Xlfit) 소프트웨어 (버전 5.5.0)를 사용하여 수행하였다. 결과는 표 3에 제공된다.

[1629] 표 3. A는 1 nM 미만이고; B는 1 nM 이상 10 nM 미만이고; C는 10 nM 이상 1000 nM 미만이고; D는 1000 nM 이상이다.

[1630] 표 3. hACLY ADP-글로™ 활성 검정 데이터

[1631]

화합물 번호	**ADP-글로 IC50 기하평균**
1	D
2	B
3	C
4	B
5	C
6	C
7	A
8	B
9	D
10	B
15	D
16	A
17	C
18	B
19	C
20	A

[1632] 실시예 116 - 인셀 펄스 검정

[1633] 본 검정은 HEK293 세포를 투과하고 ACLY에 결합하여 안정화시키는 본원에 기재된 예시된 화합물의 능력을 입증한다. 퓨진(FuGene) HD (프로메가 코포레이션)를 사용하여 pICP-ACLY(FL)-ePL (T25 플라스크당 3 μg DNA)로 24시간 동안 형질감염된 HEK293 세포를 수거하고, 동결보존하였다. 검정 당일에, 동결된 형질감염된 세포를 37℃에서 해동시키고, 저장 배지 (2 mM L-글루타민, 10% FBS, 및 DMSO 10%의 최종 농도를 갖는 DMEM)를 검정 배지 (옵티멤(OptiMEM); 깁코(Gibco)™, 써모피셔 사이언티픽)로 교환하였다. 화합물을 11-포인트 농도 범위에 걸쳐 DMSO 중에 3배 연속 희석하였다. 100 nL의 상응하는 희석물을 검정 플레이트 (그라이너 아게(Greiner AG); 384 웰, PP, 스몰 볼륨(Small Volume), 딥 웰, 내츄럴(Deep Well, Natural), 카탈로그 번호 784201)에 스팟팅하고, 이어서 검정 배지로 7.5E4개 세포/mL로 조정된 20 μL의 세포 현탁액을 첨가하였다. 후속적으로, 플레이트를 밀봉하고, 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 플레이트를 랙에서 뒤집어 고정시키고, 55℃ 수조에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 이 열 펄스 단계 후, 플레이트를 10분 동안 실온에 도달하도록 하고, 1000 rpm 및 실온에서 수초 동안 원심분리하였다. 25 μL EA 검출 용액 (작업 용액: 0.0167x 인셀 EA 시약, 0.15x 인셀 희석 완충제, 0.167x 인셀 용해 완충제; 0.667x 인셀 기질 시약; 인셀 헌터 검출 키트; 유로핀스 디스커버엑스; 카탈로그 번호 96-0079)을 각 웰에 첨가하였다. 그 후, 42 μL를 검정 플레이트로부터 검출 플레이트 (코닝 인크., 384-웰 로우 플랜지 블랙 편평 바닥 폴리스티렌 NBS 마이크로플레이트, 카탈로그 번호 3575)로 옮기고, 이어서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 1000 rpm에서 1분 동안 원심분리 단계를 수행하고, 엔비전 마이크로플레이트 판독기 (퍼킨 엘머 인크.)를 사용하여 발광 신호를 검출하였다. 농도-반응 곡선-피팅 및 IC50 결정은 4-파라미터 비-선형 회귀 피트 모델을 갖는 에보텍(Evotec)의 사내 평가 소프트웨어 에이플러스(APlus)를 사용하여 수행하였다. 데이터를 저/음성 대조군으로서 0.5% (최종 농도) DMSO 및 고/양성 대조군으로서 1 μM (최종 농도) NDI-094311에 대해 정규화하였다. 결과는 표 4에 제공된다.

[1634] 표 4. A는 0.3 μM 미만이고; B는 0.3 μM 이상 1 μM 미만이고; C는 1 μM 이상 50 μM 미만이고; D는 50 μM 이상이다.

[1635] 표 4. 인셀 펄스 검정 데이터

화합물 번호	인셀 펄스 IC50 기하평균
2	C
3	D
4	C
5	D
6	D
7	A
8	B
9	D
10	A
12	D
13	D
14	D
15	D
16	A
17	D
18	B
19	D
20	B
21	A
22	D
23	A
24	A
26	B
27	D
28	B
29	B
30	C
31	C
32	A
33	B
34	D
35	D
36	D
37	D
38	D
39	A
40	B
41	A
42	A
43	B
44	C
45	A
46	A
47	A

[1636]

화합물 번호	인셀 펄스 IC50 기하평균
48	A
49	D
50	A
51	D
52	B
53	D
54	A
55	B
56	C
57	C
58	A
59	D
60	D
61	D
62	D
63	D
64	D
65	D
66	
67	B
68	A
69	A
70	D
71	D
72	A
73	A
74	A
75	B
76	C
77	C
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	D
86	B
87	D
88	D
89	D
90	D
91	D
92	C
93	D

[1637]

[1638] 실시예 117 - HepG2 세포에서의 지방산 합성 (FAS) 검정

[1639] 본 검정은 지방산 합성을 억제하는 본원에 기재된 예시된 화합물의 능력을 입증한다. HepG2 세포를 콜라겐으로 코팅된 백색 투명-바닥 96-웰 플레이트 (50,000개/웰)에 시딩하고, 37℃에서 16-24시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 플레이트를 100 μL PBS (+$CaCl_2$ +$MgCl_2$)로 1회 세척하고, 웰당 50 μL 검정 배지 (11 mM 글루코스, 10 mM HEPES 및 1 nM 인슐린을 함유하는 RPMI 1860)를 첨가하였다. 검정 배지 중 시험 물질을 첨가하고 (10 μL, 0.5% DMSO), 37℃에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 그 후, ^{14}C-시트레이트 (최종 농도 50 μM) 및 프레스토블루 시약 (1x 최종 농도; 써모피셔)을 함유하는 10 μL 검정 배지를 첨가하고, 90분 동안 인큐베이션하였다 (37℃, 5% CO_2). 세포 생존율을 측정하였다 (멀티스캔 FC, 마이크로플레이트 판독기, 흡광도 570 nm). 플레이트를 뒤집어 배지를 제거하고, 세포를 100 μL 빙냉 PBS로 1회 세척하였다. 세포를 50 μL 용해 완충제 (0.1 N NaOH, 0.1% 트리톤 X-100)로 용해시키고, 플레이트를 테이프 패드로 밀봉하고, 볼텍싱하였다. 비누화 반응을 위해, 플레이트를 80℃에서 16-24시간 동안 인큐베이션하였다. 밀봉물을 제거하고, 200 μL 0.1 N HCl을 pH의 중화를 위해 첨가하였다. 각각의 웰로부터의 150 μL를 96-웰 플래쉬 플레이트 (퍼킨 엘머)의 상응하는 웰로 옮기고, 탑실(TopSeal) A (퍼킨 엘머)로 밀봉하였다. 플레이트를 암실에서 70℃에서 4시간 동안 및 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. ^{14}C 방사능의 신호를 측정하였다 (탑카운트). 양성 대조군으로서 5 mM 비표지된

시트레이트 또는 C75 (시그마, C5490)를 적용하였다. 결과는 표 5에 제공된다.

[1640] 표 5. A는 2 μM 미만이고; B는 2 μM 이상 10 μM 미만이고; C는 10 μM 이상 50 μM 미만이고; D는 50 μM 이상이다.

[1641] 표 5. 지방산 합성 (FAS) 검정 데이터

[1642]

화합물 번호	**FAS IC50 기하평균**
2	D
4	C
6	C
7	A
8	C
9	D
10	B
15	B
16	A
17	D
18	B

[1643] 참조로 포함됨

[1644] 본원에 언급된 각각의 특허 문헌 및 과학 논문의 전체 개시내용은 모든 목적을 위해 참조로 포함된다.

[1645] 등가물

[1646] 본 개시내용은 그의 취지 또는 본질적인 특징으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태는 모든 측면에서 본원에 기재된 개시내용을 제한하기보다는 예시하는 것으로 간주되어야 한다. 따라서, 본 개시내용의 범주는 상기 기재에 의해서가 아니라 첨부된 청구범위에 의해 나타내어지고, 청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변화는 그 안에 포괄되는 것으로 의도된다.