



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0024923
(43) 공개일자 2025년02월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 411/14 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4375 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7041093
(22) 출원일자(국제) 2023년05월11일
심사청구일자 2024년12월11일
(85) 번역문제출일자 2024년12월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/021793
(87) 국제공개번호 WO 2023/220219
국제공개일자 2023년11월16일
(30) 우선권주장
63/340,927 2022년05월11일 미국(US)

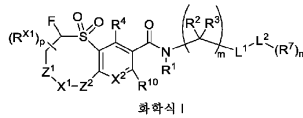
(71) 출원인
포그혼 제라퓨틱스 인크.
미국 02139 매사추세츠 캄브리지 테크놀로지 스퀘어 500 스위트 700
(72) 발명자
쉴러, 손 이.알.
미국 02139 매사추세츠 캄브리지 테크놀로지 스퀘어 500 스위트 700 포그혼 제라퓨틱스 인크. 내
네그레티, 솔리마르
미국 02139 매사추세츠 캄브리지 테크놀로지 스퀘어 500 스위트 700 포그혼 제라퓨틱스 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 김영

전체 청구항 수 : 총 108 항

(54) 발명의 명칭 화합물 및 그의 용도

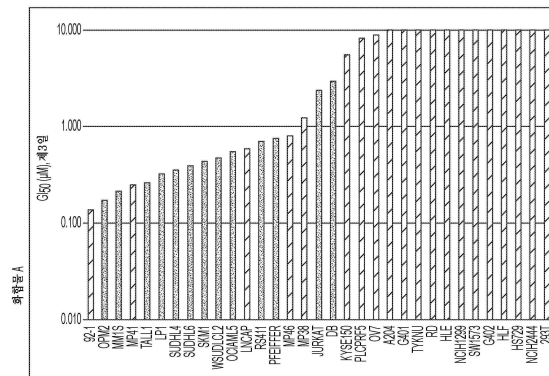
(57) 요약

본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 그를 함유하는 제제를 특징으로 한다.



BAF 복합체-관련 장애, 예컨대 암을 치료하는 방법이 또한 개시된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 31/5383 (2013.01)

A61P 31/12 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 411/14 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

C07D 498/04 (2013.01)

C07D 513/04 (2013.01)

(72) 발명자

후양, 데이비드 에스.

미국 02139 매사추세츠 캄브릿지 테크놀로지 스쿼어 500 스위트 700 포그혼 쉼라퓨틱스 인크. 내

월슨, 케빈 제이.

미국 02139 매사추세츠 캄브릿지 테크놀로지 스쿼어 500 스위트 700 포그혼 쉼라퓨틱스 인크. 내

우시지크, 멜레크 니한

미국 02139 매사추세츠 캄브릿지 테크놀로지 스쿼어 500 스위트 700 포그혼 쉼라퓨틱스 인크. 내

콜드웰, 리차드

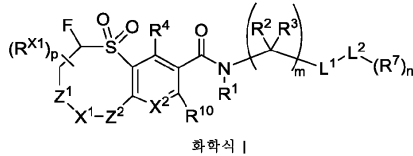
미국 02139 매사추세츠 캄브릿지 테크놀로지 스쿼어 500 스위트 700 포그혼 쉼라퓨틱스 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

p는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^{X1} 은 0, NR^5 또는 $(C(R^5)(R^6))$ 이고, 각각의 Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 부재하거나 또는 $(C(R^9)_2)$ 또는 0이며, 단 X^1 이 0인 경우에, 각각의 Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 부재하거나 또는 $(C(R^9)_2)$ 이고;

X^2 는 N 또는 CR^8 이고;

각각의 R^{X1} 은 독립적으로 중수소, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 할로이거나, 또는 2개의 같은자리 R^{X1} 기는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 조합되어 카르보닐을 형성하고;

L^1 은 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴, 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴, 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴비닐, 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴- C_3 - C_8 -시클로알킬 또는 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴에틸이고;

L^2 는 부재하거나, 임의로 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴, 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴이고;

R^1 은 수소 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고;

각각의 R^2 및 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬이고;

R^4 는 수소, 할로, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이고;

R^5 는 수소, 중수소 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고;

R^6 은 수소, 중수소, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 할로이고, 각각의 R^9 는 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 할로이거나; 또는 R^6 및 1개의 이웃자리 R^9 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬을 형성하고, 나머지 R^9 기는, 존재하는 경우에, 독립적으로 중수소, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 할로이고;

각각의 R^7 은 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 할로, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, $-N(R^{7A})_2$ 또는 $-OR^{7A}$ 이고, 여기서 각각의 R^{7A} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴이거나, 또는 2개의 같은자리 R^{7A} 기는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴을 형성하고;

R^8 은 수소, 할로, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알킬닐, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬이고;

R^{10} 은 수소 또는 할로이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Z^1 이 $(C(R^9)_2)$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, Z^1 이 부재하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, Z^1 이 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2 가 $(C(R^9)_2)$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2 가 부재하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2 가 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제3항, 제5항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 NR^5 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

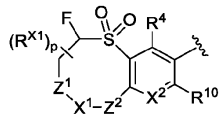
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 $(C(R^5)(R^6))$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

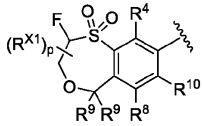
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X^2 가 CR^8 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서,

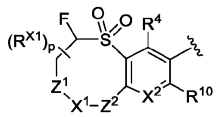


가 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

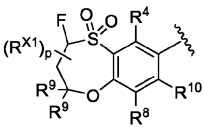


청구항 13

제1항에 있어서,

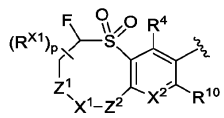


가 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

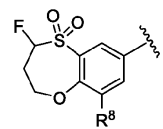


청구항 14

제13항에 있어서,

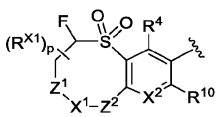


가 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

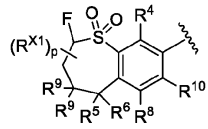


청구항 15

제1항에 있어서,

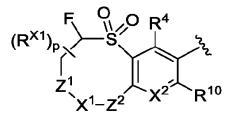


가 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

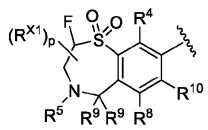


청구항 16

제1항에 있어서,

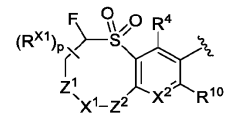


가 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

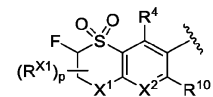


청구항 17

제1항에 있어서,

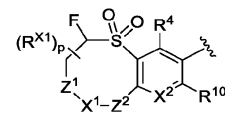


가 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

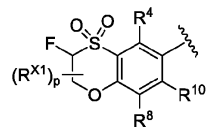


청구항 18

제1항에 있어서,

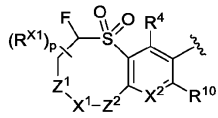


가 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

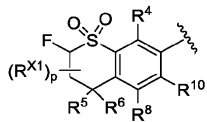


청구항 19

제1항에 있어서,

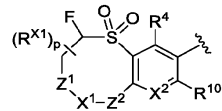


가 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

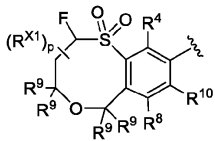


청구항 20

제1항에 있어서,

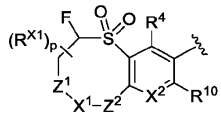


가 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

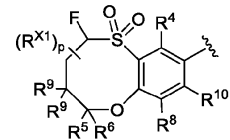


청구항 21

제1항에 있어서,



가 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R⁸이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R⁸이 할로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

제23항에 있어서, R^8 이 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 C_2-C_6 알킬닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 26

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 27

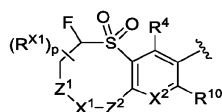
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 28

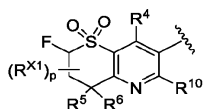
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X^2 가 N인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 29

제1항에 있어서,



가 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 31

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 할로젠인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 이 할로젠인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R^{X1} 이 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의

제약상 허용되는 염.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R^{X1} 이 할로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 36

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R^{X1} 이 중수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, p가 3인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 38

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, p가 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 39

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, p가 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 40

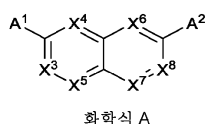
제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, p가 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이



이고, 여기서

각각의 X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 및 X^8 은 독립적으로 N 또는 CR^{L1} 이고;

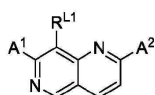
각각의 R^{L1} 은 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

A^1 은 $-(C(R^2)(R^3))_m-$ 에 대한 결합이고;

A^2 는 L^2 에 대한 결합인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 43

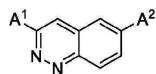


제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 44

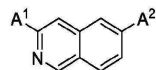
제43항에 있어서, R^{L1} 이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 45



제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 46



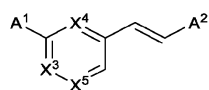
제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 47

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴비닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 48

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이



화학식 B

이고, 여기서

각각의 X^3 , X^4 및 X^5 는 독립적으로 N 또는 CR^{L1} 이고;

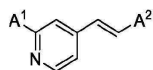
각각의 R^{L1} 은 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

A^1 은 $-(C(R^2)(R^3))_m-$ 에 대한 결합이고;

A^2 는 L^2 에 대한 결합인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 49



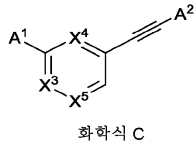
제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 50

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴에틸닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 51

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이



이고, 여기서

각각의 X^3 , X^4 및 X^5 는 독립적으로 N 또는 CR^{L1} 이고;

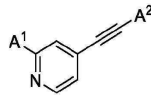
각각의 R^{L1} 은 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고;

A^1 은 $-(C(R^2)(R^3))_m-$ 에 대한 결합이고;

A^2 는 L^2 에 대한 결합인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 52



제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이

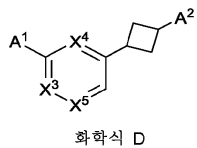
인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 53

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴- C_3 - C_8 -시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 54

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이



이고, 여기서

각각의 X^3 , X^4 및 X^5 는 독립적으로 N 또는 CR^{L1} 이고;

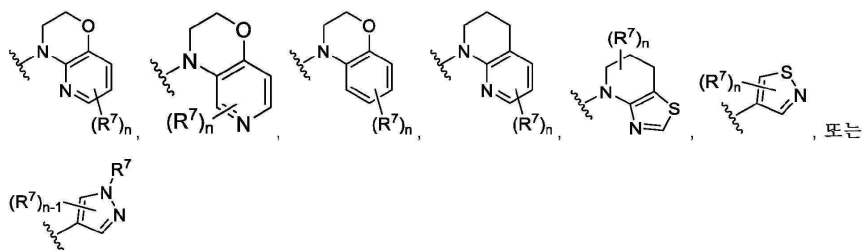
각각의 R^{L1} 은 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고;

A^1 은 $-(C(R^2)(R^3))_m-$ 에 대한 결합이고;

A^2 는 L^2 에 대한 결합인

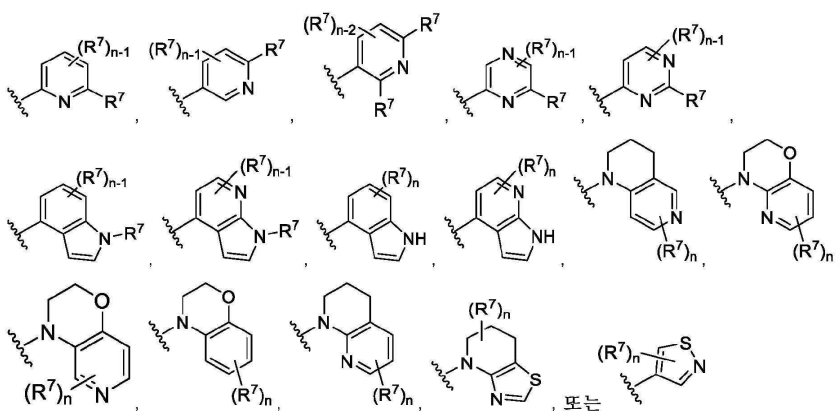
화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 55



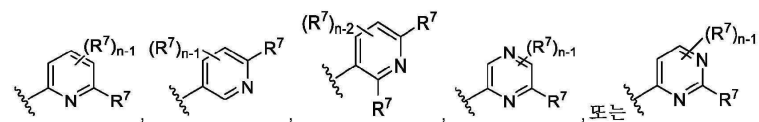
청구항 60

제59항에 있어서, $-L^2-(R^7)_n$ 이 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



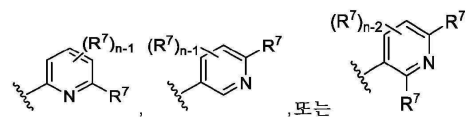
청구항 61

제60항에 있어서, $-L^2-(R^7)_n$ 이 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



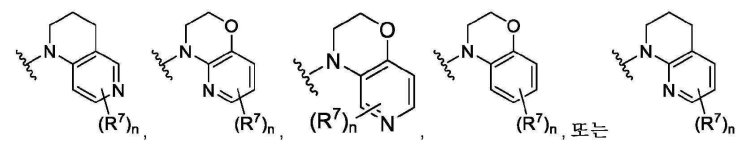
청구항 62

제61항에 있어서, $-L^2-(R^7)_n$ 이 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



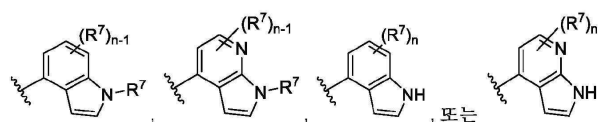
청구항 63

제60항에 있어서, $-L^2-(R^7)_n$ 이 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



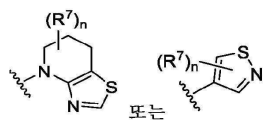
청구항 64

제60항에 있어서, $-L^2-(R^7)_n$ 이 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 65

제60항에 있어서, $-L^2-(R^7)_n$ 이 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 66

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, L^2 가 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 67

제66항에 있어서, L^2 가 임의로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 69

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 70

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 3인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 72

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 73

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 74

제73항에 있어서, R^7 이 임의로 치환된 아세티디닐 또는 임의로 치환된 모르폴리닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 75

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 76

제75항에 있어서, R^7 이 임의로 치환된 시클로프로필 또는 임의로 치환된 시클로부틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 77

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 $-N(R^{7A})_2$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 78

제77항에 있어서, R^7 이 임의로 치환된 N-아제티디닐 또는 임의로 치환된 N-모르폴리닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 79

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 같은자리 R^7 기가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R^7 이 $-OR^{7A}$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 81

제80항에 있어서, R^{7A} 가 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R^7 이 디플루오로메틸, 시클로프로필, 2,2-디플루오로 시클로프로필, 디플루오로메톡시, 2,6-디메틸모르폴린-4-일, N-아제티디닐, 3-플루오로시클로부틸, 2-메톡시에틸, 에톡시, 메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 이소프로필, 메틸, 아세틸, 플루오로, 클로로, 1-메틸피라졸-3-일, 디메틸아미노, N-메틸-N-(2-메톡시에틸)-아미노, N-에틸-N-(2-메톡시에틸)-아미노, N-(2-프로필)-N-(2-메톡시에틸)-아미노, 2-메톡시에틸아미노, 3-아자-8-옥사-비시클로[4.3.0]논-3-일, 3-아자-7-옥사-비시클로[4.3.0]논-3-일, 1-플루오로시클로부트-1-일, 3-플루오로피롤리딘-1-일, 3-메톡시피롤리딘-1-일, 옥세탄-3-일, N-메틸인돌린-4-일, 2,2-디플루오로-3-메틸시클로프로프-1-일, 3-메톡시아제티딘-1-일, 3-메톡시피페리딘-1-일, 1,2-디메틸-7-아자인돌-4-일, 1-메틸-7-아자인돌-4-일, 2,3-메틸렌디옥시페닐, N-메틸-N-(3-옥세타닐)아미노, 3-옥세타닐옥시, 1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.3]헥스-5-일, 1-플루오로메틸-시클로프로필, N-(3-테트라히드로푸라닐)메틸아미노, N-인돌리닐, N-1,4-옥사제파닐, 2-플루오로-2-프로필, 1,1-디플루오로-2-프로필, 2,2-디플루오로-1-메틸시클로프로프-1-일, 1-메틸시클로프로필, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 2-메톡시에톡시, 3,3-디플루오로시클로부트-1-일, N-메틸-N-1-메톡시프로프-2-일아미노, 1-메톡시프로프-2-일아미노, 1-메톡시에틸, 4-메틸피페라지닐, 3-메틸모르폴리닐, 2,2-디플루오로프로폭시, 3-메톡시시클로부틸, 메틸아미노, 4-디메틸아미노-3,3-디플루오로피페리디닐, 4-메틸아미노-3,3-디플루오로피페리디닐, 3,3-디플루오로피롤리디닐, N-메틸-N-3-메톡시시클로부틸아미노, 1-메틸피라졸-5-일, 6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵트-3-일, 시클로프로필옥시, 2,6-디메틸피리드-4-일, 2-메

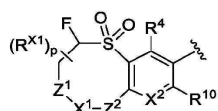
틸피롤리디닐, 4-옥사비시클로[4.1.0]헵트-1-일, N-메틸-N-(2,6-디메틸테트라히드로피란-4-일)아미노 또는 N-메틸-N-3-메틸옥세탄-3-일메틸아미노인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 84

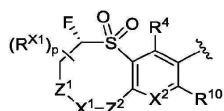
제1항 내지 제56항 및 제58항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서,

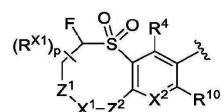


가 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

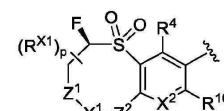


청구항 86

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서,



가 하기 구조의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 87

화합물 1-523 및 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, BRM IC₅₀에 대한 BRG1 IC₅₀의 비율이 적어도 5인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, BRM IC₅₀에 대한 BRG1 IC₅₀의 비율이 적어도 10인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, BRM IC₅₀에 대한 BRG1 IC₅₀의 비율이 적어도 20인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, BRM IC₅₀에 대한 BRG1 IC₅₀의 비율이 적어도 30인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 93

BAF 복합체-관련 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제92항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 BAF 복합체-관련 장애를 치료하는 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, BAF 복합체-관련 장애가 암 또는 바이러스 감염인 방법.

청구항 95

BRG1 기능 상실 돌연변이와 관련된 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제92항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 BRG1 기능 상실 돌연변이와 관련된 장애를 치료하는 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, BRG1 기능 상실 돌연변이와 관련된 장애가 암인 방법.

청구항 97

암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제92항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 98

제93항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 비소세포 폐암, 결장직장암, 방광암, 원인불명 원발성 암, 신경교종, 유방암, 흑색종, 비-흑색종 피부암, 자궁내막암, 식도위암, 췌장암, 간담도암, 연부 조직 육종, 난소암, 두경부암, 신세포 암종, 골암, 비-호지킨 림프종, 소세포 폐암, 전립선암, 배아성 종양, 배세포 종양, 자궁경부암, 갑상선암, 타액선암, 위장 신경내분비 종양, 자궁 육종, 위장 기질 종양, CNS 암, 흉선 종양, 부신피질암종, 충수암, 소장암 또는 음경암인 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 암이 비소세포 폐암, 결장직장암, 방광암, 원인불명 원발성 암, 신경교종, 유방암, 흑색종, 비-흑색종 피부암, 자궁내막암, 연부 조직 육종 또는 음경암인 방법.

청구항 100

제99항에 있어서, 암이 비소세포 폐암인 방법.

청구항 101

제99항에 있어서, 암이 연부 조직 육종인 방법.

청구항 102

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물.

청구항 103

제102항에 있어서, 암이 비소세포 폐암, 결장직장암, 방광암, 원인불명 원발성 암, 신경교종, 유방암, 흑색종,

비-흑색종 피부암, 자궁내막암, 식도위암, 췌장암, 간담도암, 연부 조직 육종, 난소암, 두경부암, 신세포 암종, 골암, 비-호지킨 림프종, 소세포 폐암, 전립선암, 배아성 종양, 배세포 종양, 자궁경부암, 갑상선암, 타액선암, 위장 신경내분비 종양, 자궁 육종, 위장 기질 종양, CNS 암, 흉선 종양, 부신피질 암종, 충수암, 소장암 또는 음경암인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물.

청구항 104

제102항에 있어서, 암이 비소세포 폐암, 결장직장암, 방광암, 원인불명 원발성 암, 신경교종, 유방암, 흑색종, 비-흑색종 피부암, 자궁내막암 또는 음경암인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물.

청구항 105

제102항에 있어서, 암이 비소세포 폐암인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물.

청구항 106

제102항에 있어서, 암이 연부 조직 육종인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물.

청구항 107

제102항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 전이성인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물.

청구항 108

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 항암 요법을 추가로 포함하는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 BRG1- 또는 BRM-연관 인자 (BAF) 복합체를 조정하는 데 유용한 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 BAF 복합체 기능과 연관된 장애의 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다.

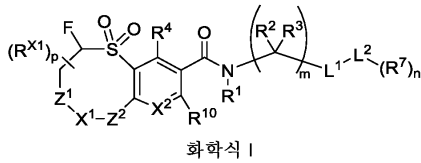
배경 기술

[0002] 염색질 조절은 유전자 발현에 필수적이고, ATP-의존성 염색질 재형성은 이러한 유전자 발현이 일어나는 메카니즘이다. BAF 복합체로도 공지된 인간 스위치/수크로스 비-발효성(Switch/Sucrose Non-Fermentable) (SWI/SNF) 염색질 재형성 복합체는 BRG1 (브라마-관련 유전자-1) 및 BRM (브라마)으로 공지된 2종의 SWI2-유사 ATPase를 갖는다. ATP-의존성 염색질 재형성자 SMARCA4로도 공지된 전사 활성화인자 BRG1은 염색체 19 상의 SMARCA4 유전자에 의해 코딩된다. BRG1은 일부 암 종양에서 과다발현되고, 암 세포 증식에 필요하다. 가능한 전반적 전사 활성화인자 SNF2L2 및/또는 ATP-의존성 염색질 재형성자 SMARCA2로 또한 공지된 BRM은 염색체 9 상의 SMARCA2 유전자에 의해 코딩되고, BRG1 기능 돌연변이의 상실을 특징으로 하는 세포에서 종양 세포 성장에 필수적인 것으로 밝혀졌다. BRG 및/또는 BRM의 탈활성화는 세포에서 하류 효과, 예컨대 세포 주기 정지 및 종양 억제제를 유발한다.

발명의 내용

[0003] 본 발명은 BAF 복합체를 조정하는 데 유용한 화합물을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 BAF 복합체에서의 변경과 연관된 장애, 예를 들어 BRG1 및 BRM 단백질 중 하나 또는 둘 다에서의 변경과 연관된 장애의 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 제약 활성제와 조합하여 이러한 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0004] 한 측면에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0005]

[0006] 여기서

[0007] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0008] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0009] p는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0010] X^1 은 0, NR^5 또는 $(C(R^5)(R^6))$ 이고, 각각의 Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 부재하거나 또는 $(C(R^9)_2)$ 또는 0이며, 단 X^1 이 0인 경우에, 각각의 Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 부재하거나 또는 $(C(R^9)_2)$ 이고;

[0011] X^2 는 N 또는 CR^8 이고;

[0012] 각각의 R^{X1} 은 독립적으로 중수소, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 할로이거나, 또는 2개의 같은자리 R^{X1} 기는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 조합되어 카르보닐을 형성하고;

[0013] L^1 은 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴, 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴, 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴비닐, 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴- C_3 - C_8 -시클로알킬 또는 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴에티닐이고;

[0014] L^2 는 부재하거나, 임의로 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴, 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴이고;

[0015] R^1 은 수소 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고;

[0016] 각각의 R^2 및 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬이고;

[0017] R^4 는 수소, 할로, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이고;

[0018] R^5 는 수소, 중수소 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고;

[0019] R^6 은 수소, 중수소, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 할로이고, 각각의 R^9 는 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 할로이거나; 또는 R^6 및 1개의 이웃자리 R^9 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬을 형성하고, 나머지 R^9 기는, 존재하는 경우에, 독립적으로 중수소, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 할로이고;

[0020] 각각의 R^7 은 독립적으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 할로, 임의로 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, $-N(R^{7A})_2$ 또는 $-OR^{7A}$ 이고, 여기서 각각의 R^{7A} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴, 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 임

의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴이거나, 또는 2개의 같은자리 R^{7A} 기는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0021] R^8 은 수소, 할로, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로 알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬이고;

[0022] R^{10} 은 수소 또는 할로이다.

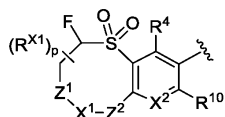
[0023] 일부 실시양태에서, Z^1 은 $(C(R^9)_2)$ 이다. 일부 실시양태에서, Z^1 은 부재한다. 일부 실시양태에서, Z^1 은 0이다.

[0024] 일부 실시양태에서, Z^2 은 $(C(R^9)_2)$ 이다. 일부 실시양태에서, Z^2 은 부재한다. 일부 실시양태에서, Z^2 은 0이다.

[0025] 일부 실시양태에서, X^1 은 0이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 NR^5 이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 $(C(R^5)(R^6))$ 이다.

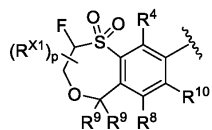
[0026] 일부 실시양태에서, X^2 은 CR^8 이다.

[0027] 일부 실시양태에서, 기



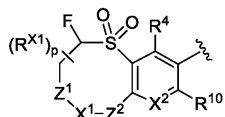
[0028]

[0029] 는 하기 구조의 기이다.



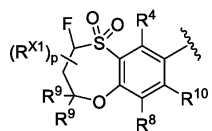
[0030]

[0031] 일부 실시양태에서, 기



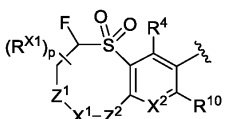
[0032]

[0033] 는 하기 구조의 기이다.



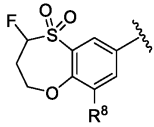
[0034]

[0035] 일부 실시양태에서, 기



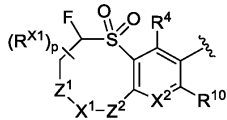
[0036]

[0037] 는 하기 구조의 기이다.



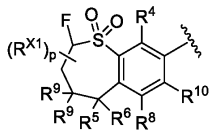
[0038]

[0039] 일부 실시양태에서, 기



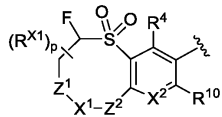
[0040]

[0041] 는 하기 구조의 기이다.



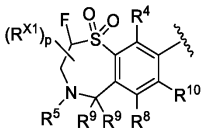
[0042]

[0043] 일부 실시양태에서, 기



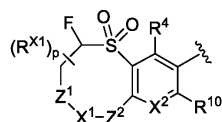
[0044]

[0045] 는 하기 구조의 기이다.



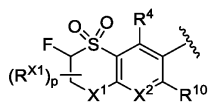
[0046]

[0047] 일부 실시양태에서, 기



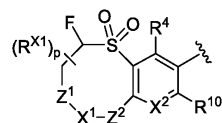
[0048]

[0049] 는 하기 구조의 기이다.



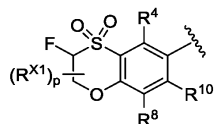
[0050]

[0051] 일부 실시양태에서, 기



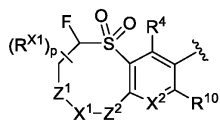
[0052]

[0053] 는 하기 구조의 기이다.



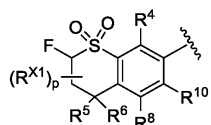
[0054]

[0055] 일부 실시양태에서, 기



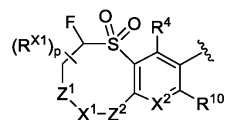
[0056]

[0057] 는 하기 구조의 기이다.



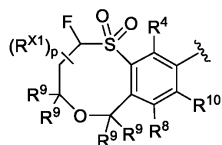
[0058]

[0059] 일부 실시양태에서, 기



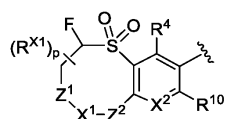
[0060]

[0061] 는 하기 구조의 기이다.



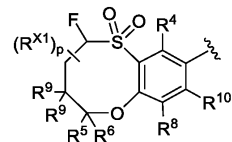
[0062]

[0063] 일부 실시양태에서, 기



[0064]

[0065] 는 하기 구조의 기이다.

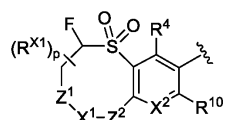


[0066]

[0067] 일부 실시양태에서, R⁸은 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 할로 (예를 들어, 플루오로)이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 임의로 치환된 C₂-C₆ 알킬닐이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 임의로 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 임의로 치환된 C₃-C₁₀ 시클로알킬이다.

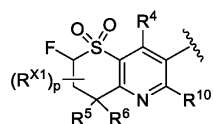
[0068] 일부 실시양태에서, X²는 N이다.

[0069] 일부 실시양태에서, 기



[0070]

[0071] 는 하기 구조의 기이다.



[0072]

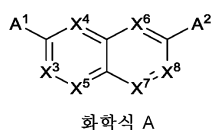
[0073] 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 할로겐이다.

[0074] 일부 실시양태에서, R^{10} 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 할로겐이다.

[0075] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^{X1} 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^{X1} 은 할로이다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^{X1} 은 중수소이다.

[0076] 일부 실시양태에서, p는 3이다. 일부 실시양태에서, p는 2이다. 일부 실시양태에서, p는 1이다. 일부 실시양태에서, p는 0이다.

[0077] 일부 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, L^1 은



[0078]

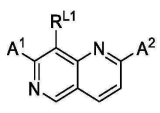
[0079] 이고, 여기서

[0080] 각각의 X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 및 X^8 은 독립적으로 N 또는 CR^{L1} 이고;

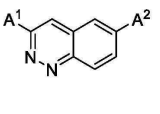
[0081] 각각의 R^{L1} 은 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

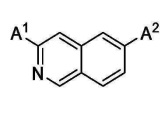
[0082] A^1 은 $-(C(R^2)(R^3))_m-$ 에 대한 결합이고;

[0083] A^2 는 L^2 에 대한 결합이다.

[0084] 일부 실시양태에서, L^1 은  이다.

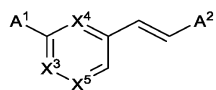
[0085] 일부 실시양태에서, R^{L1} 은 수소이다.

[0086] 일부 실시양태에서, L^1 은  이다.

[0087] 일부 실시양태에서, L^1 은  이다.

[0088] 일부 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴비닐이다.

[0089] 일부 실시양태에서, L^1 은



화학식 B

[0090]

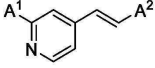
[0091] 이고, 여기서

[0092] 각각의 X^3 , X^4 및 X^5 는 독립적으로 N 또는 CR^{L1} 이고;

[0093] 각각의 R^{L1} 은 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

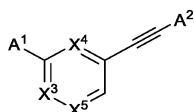
[0094] A^1 은 $-(C(R^2)(R^3))_m-$ 에 대한 결합이고;

[0095] A^2 는 L^2 에 대한 결합이다.

[0096] 일부 실시양태에서, L^1 은  이다.

[0097] 일부 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴에틸비닐이다.

[0098] 일부 실시양태에서, L^1 은



화학식 C

[0099]

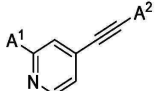
[0100] 이고, 여기서

[0101] 각각의 X^3 , X^4 및 X^5 는 독립적으로 N 또는 CR^{L1} 이고;

[0102] 각각의 R^{L1} 은 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

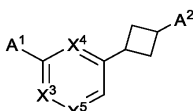
[0103] A^1 은 $-(C(R^2)(R^3))_m-$ 에 대한 결합이고;

[0104] A^2 는 L^2 에 대한 결합이다.

[0105] 일부 실시양태에서, L^1 은  이다.

[0106] 일부 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴- C_3-C_8 -시클로알킬이다.

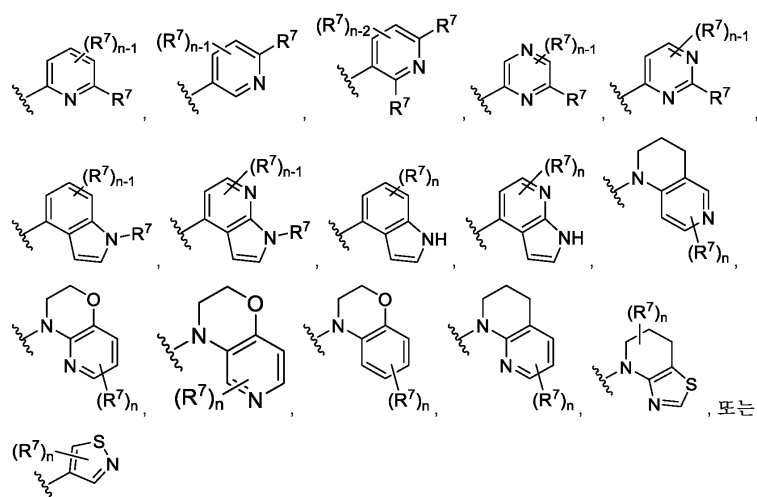
[0107] 일부 실시양태에서, L^1 은



화학식 D

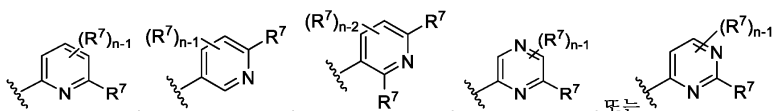
[0108]

[0121] 일부 실시양태에서, $-L^2-(R^7)_n$ 은 하기 구조의 기이다.



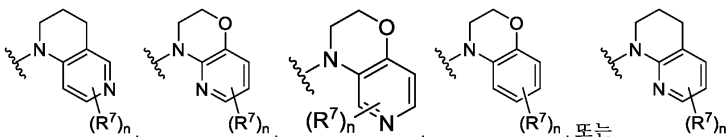
[0122]

[0123] 일부 실시양태에서, $-L^2-(R^7)_n$ 은 하기 구조의 기이다.



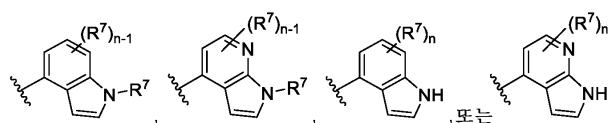
[0124]

[0125] 일부 실시양태에서, $-L^2-(R^7)_n$ 은 하기 구조의 기이다.



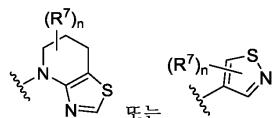
[0126]

[0127] 일부 실시양태에서, $-L^2-(R^7)_n$ 은 하기 구조의 기이다.



[0128]

[0129] 일부 실시양태에서, $-L^2-(R^7)_n$ 은 하기 구조의 기이다.



[0130]

[0131] 일부 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 페닐이다.

[0132] 일부 실시양태에서, n 은 1이다. 일부 실시양태에서, n 은 2이다. 일부 실시양태에서, n 은 3이다.

[0133] 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 C₁-C₆ 헤테로 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 아제티디닐 또는 임의로 치환된 모르폴리닐이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 C₃-C₁₀

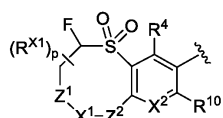
시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 임의로 치환된 시클로프로필 또는 임의로 치환된 시클로부틸이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-N(R^{7A})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 임의로 치환된 N-아제티디닐 또는 임의로 치환된 N-모르폴리닐이다. 일부 실시양태에서, 2개의 같은자리 R^7 기는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^7 은 $-OR^{7A}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{7A} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0134] 일부 실시양태에서, n은 0이다.

[0135] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^7 은 디플루오로메틸, 시클로프로필, 2,2-디플루오로시클로프로필, 디플루오로메톡시, 2,6-디메틸모르폴린-4-일, N-아제티디닐, 3-플루오로시클로부틸, 2-메톡시에틸, 에톡시, 메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 이소프로필, 메틸, 아세틸, 플루오로, 클로로, 1-메틸피라졸-3-일, 디메틸아미노, N-메틸-N-(2-메톡시에틸)-아미노, N-에틸-N-(2-메톡시에틸)-아미노, N-(2-프로필)-N-(2-메톡시에틸)-아미노, 2-메톡시에틸아미노, 3-아자-8-옥사-비시클로[4.3.0]논-3-일, 3-아자-7-옥사-비시클로[4.3.0]논-3-일, 1-플루오로시클로부트-1-일, 3-플루오로피롤리딘-1-일, 3-메톡시피롤리딘-1-일, 옥세탄-3-일, N-메틸인돌린-4-일, 2,2-디플루오로-3-메틸시클로프로프-1-일, 3-메톡시아제티딘-1-일, 3-메톡시피페리딘-1-일, 1,2-디메틸-7-아자인돌-4-일, 1-메틸-7-아자인돌-4-일, 2,3-메틸렌디옥시페닐, N-메틸-N-(3-옥세타닐)아미노, 3-옥세타닐옥시, 1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.3]헥스-5-일, 1-플루오로메틸-시클로프로필, N-(3-테트라히드로피라닐)메틸아미노, N-인돌리닐, N-1,4-옥사제파닐, 2-플루오로-2-프로필, 1,1-디플루오로-2-프로필, 2,2-디플루오로-1-메틸시클로프로프-1-일, 1-메틸시클로프로필, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 2-메톡시에톡시, 3,3-디플루오로시클로부트-1-일, N-메틸-N-1-메톡시프로프-2-일아미노, 1-메톡시프로프-2-일아미노, 1-메톡시에틸, 4-메틸피페라지닐, 3-메틸모르폴리닐, 2,2-디플루오로프로폭시, 3-메톡시시클로부틸, 메틸아미노, 4-디메틸아미노-3,3-디플루오로피페리디닐, 4-메틸아미노-3,3-디플루오로피페리디닐, 3,3-디플루오로피롤리디닐, N-메틸-N-3-메톡시시클로부틸아미노, 1-메틸피라졸-5-일, 6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵트-3-일, 시클로프로필옥시, 2,6-디메틸피리드-4-일, 2-메틸피롤리디닐, 4-옥사비시클로[4.1.0]헵트-1-일, N-메틸-N-(2,6-디메틸테트라히드로피란-4-일)아미노 또는 N-메틸-N-3-메틸옥세탄-3-일메틸아미노이다.

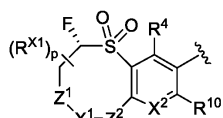
[0136] 일부 실시양태에서, R^1 은 수소이다.

[0137] 일부 실시양태에서, 기



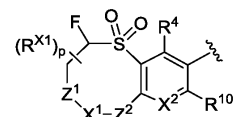
[0138]

[0139] 는 하기 구조의 기이다.



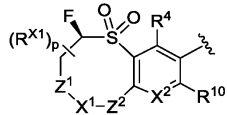
[0140]

[0141] 일부 실시양태에서, 기



[0142]

[0143] 는 하기 구조의 기이다.



[0144]

[0145] 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1-523 및 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

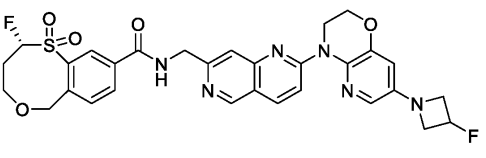
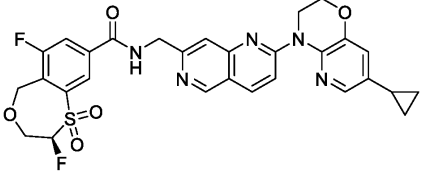
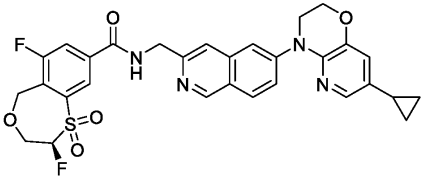
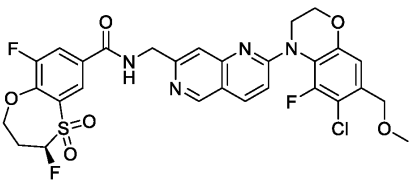
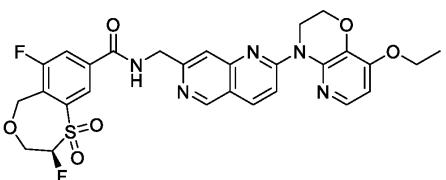
[0146] 표 1. 본 발명의 화합물

#	구조
1	

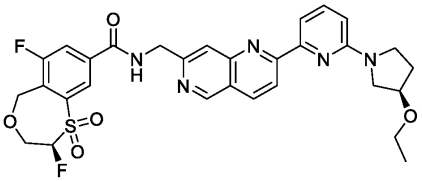
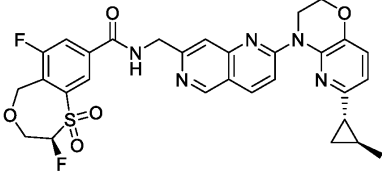
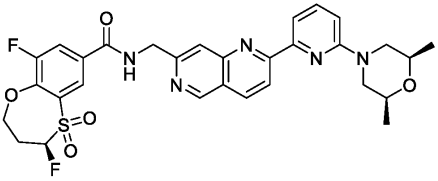
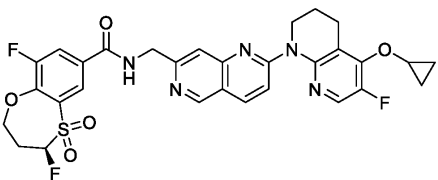
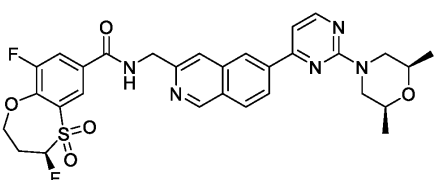
[0147]

#	구조
2	
3	
4	
5	
6	

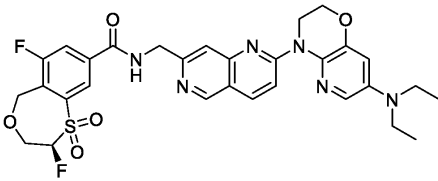
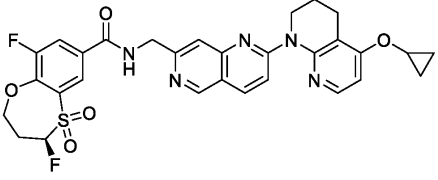
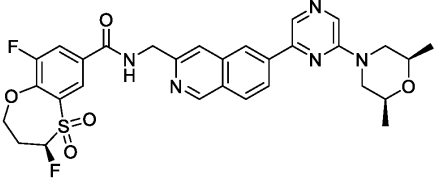
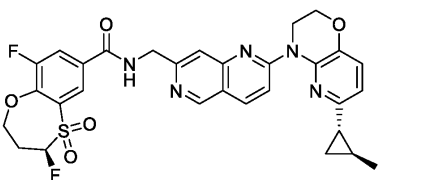
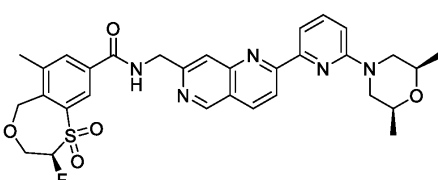
[0148]

#	구조
7	
8	
9	
10	
11	

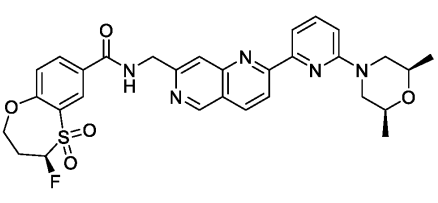
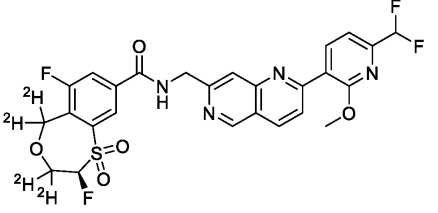
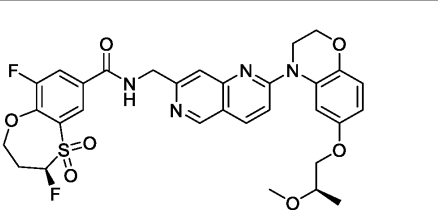
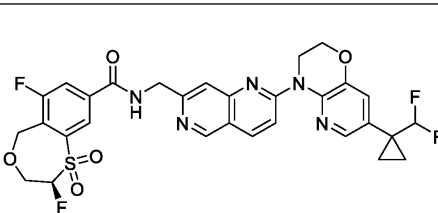
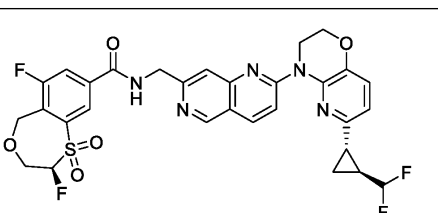
[0149]

#	구조
12	
13	
14	
15	
16	

[0150]

#	구조
17	
18	
19	
20	
21	

[0151]

#	구조
22	
23	
24	
25	
26	

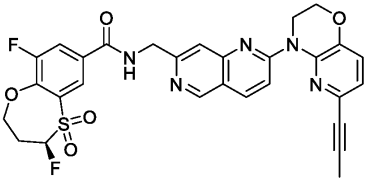
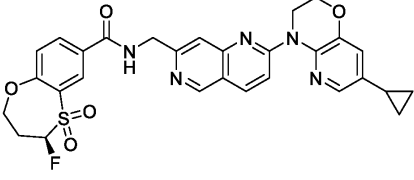
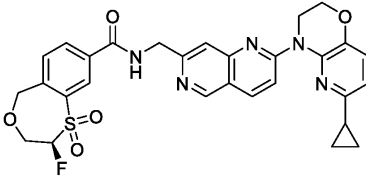
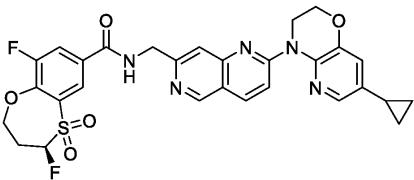
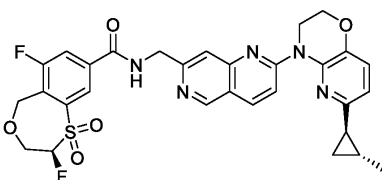
[0152]

#	구조
27	
28	
29	
30	
31	

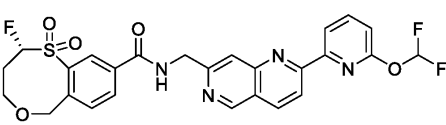
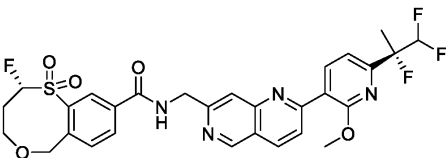
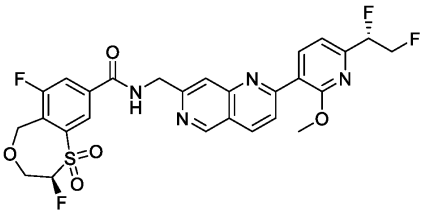
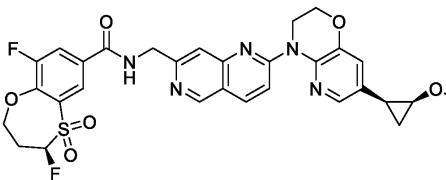
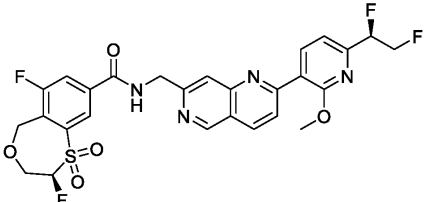
[0153]

#	구조
32	
33	
34	
35	
36	

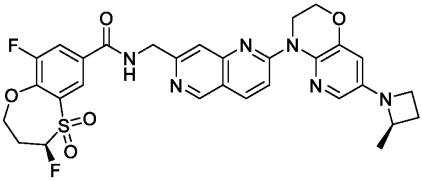
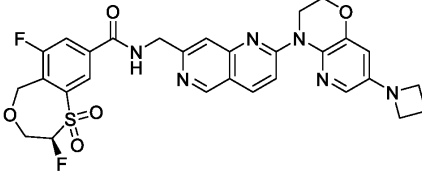
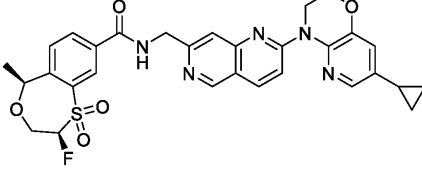
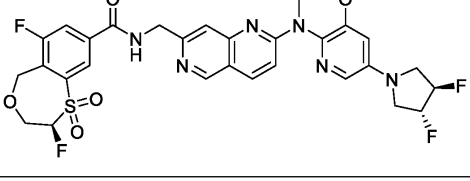
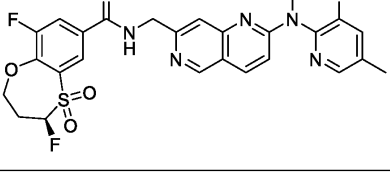
[0154]

#	구조
37	
38	
39	
40	
41	

[0155]

#	구조
42	
43	
44	
45	
46	

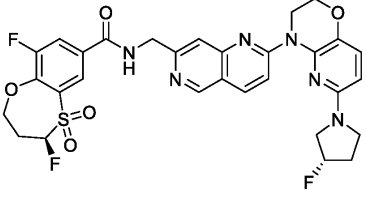
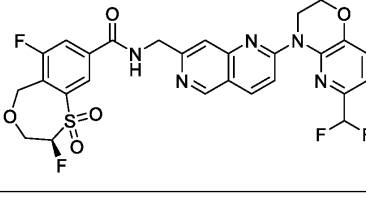
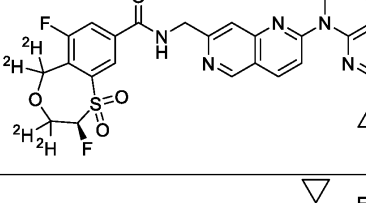
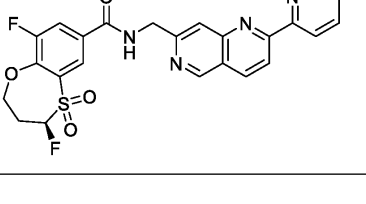
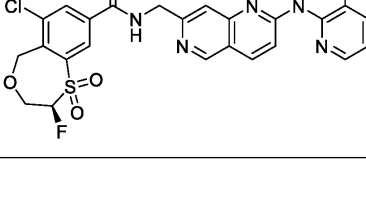
[0156]

#	구조
47	
48	
49	
50	
51	

[0157]

#	구조
52	
53	
54	
55	
56	

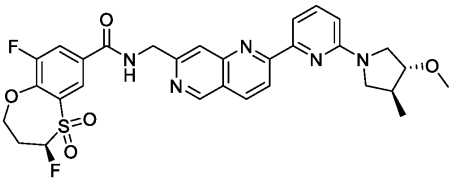
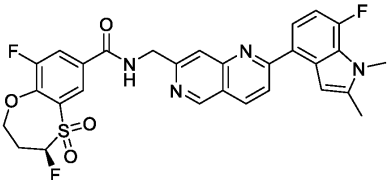
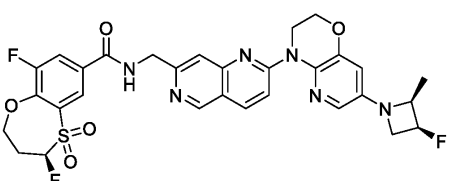
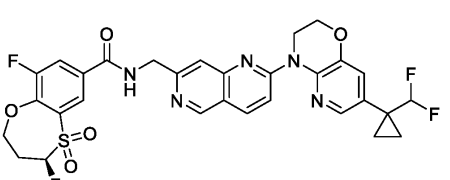
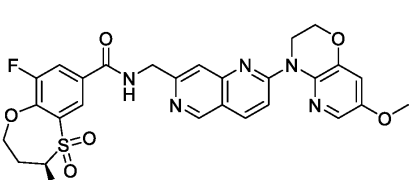
[0158]

#	구조
57	
58	
59	
60	
61	

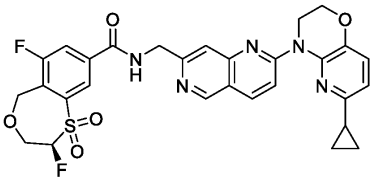
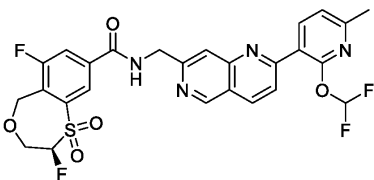
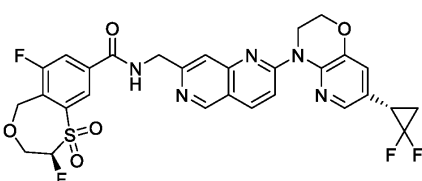
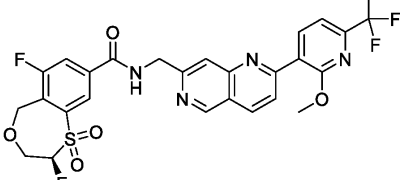
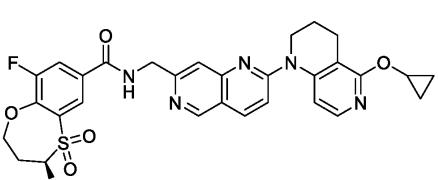
[0159]

#	구조
62	
63	
64	
65	
66	

[0160]

#	구조
67	
68	
69	
70	
71	

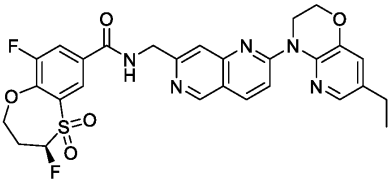
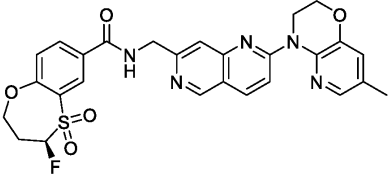
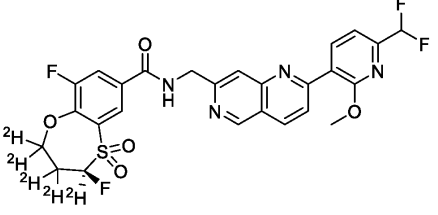
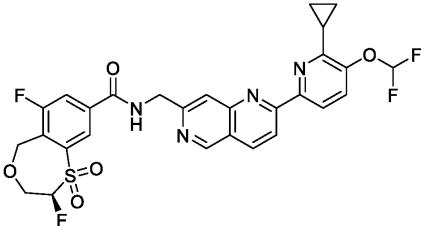
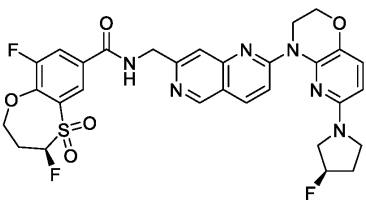
[0161]

#	구조
72	
73	
74	
75	
76	

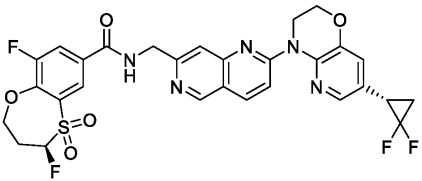
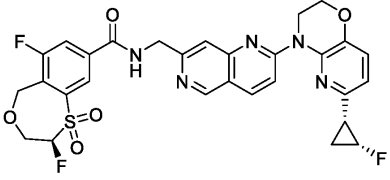
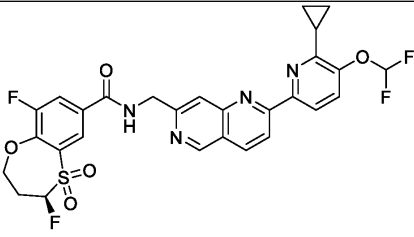
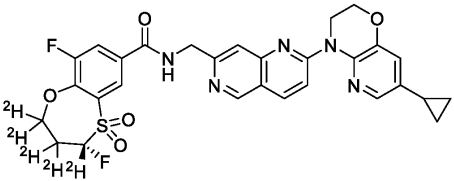
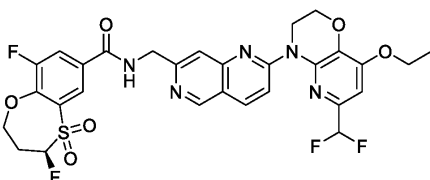
[0162]

#	구조
77	
78	
79	
80	
81	

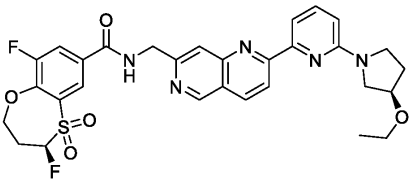
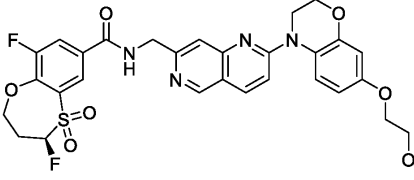
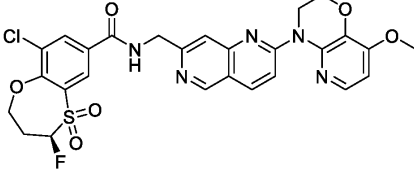
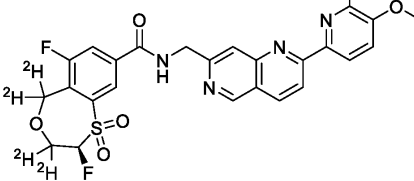
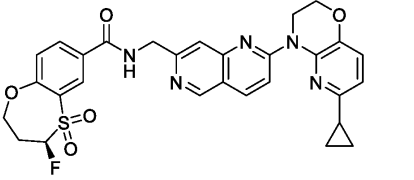
[0163]

#	구조
82	
83	
84	
85	
86	

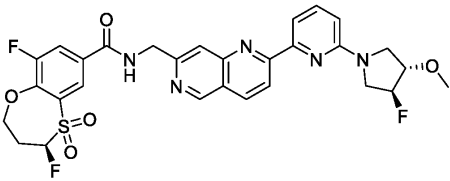
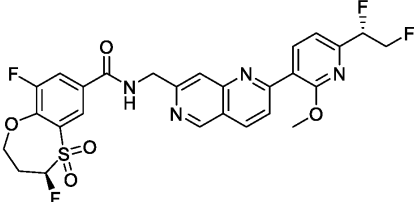
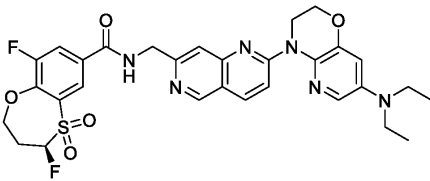
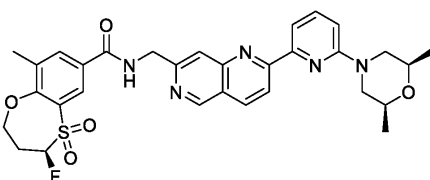
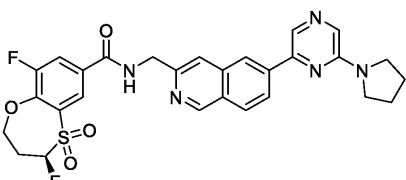
[0164]

#	구조
87	
88	
89	
90	
91	

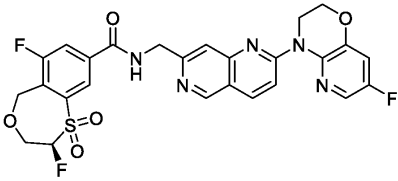
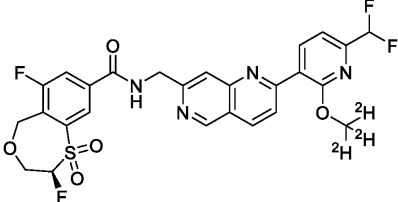
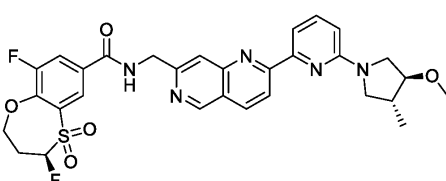
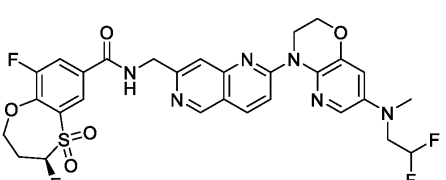
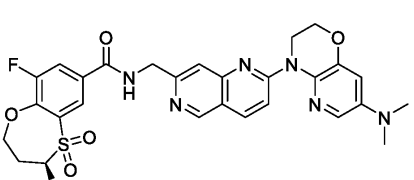
[0165]

#	구조
92	
93	
94	
95	
96	

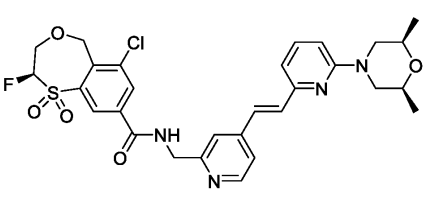
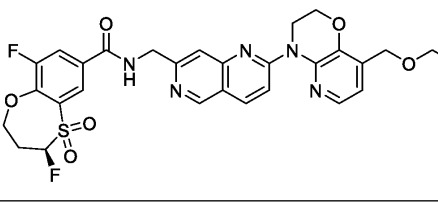
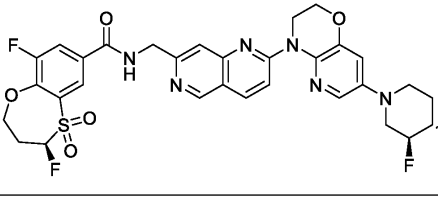
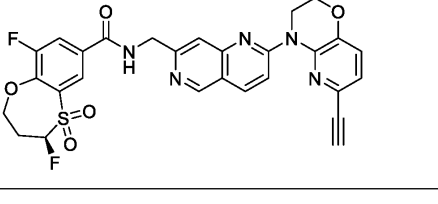
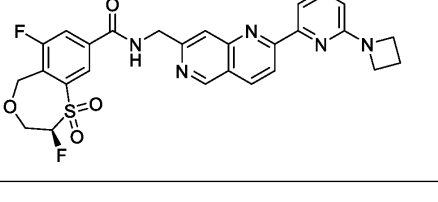
[0166]

#	구조
97	
98	
99	
100	
101	

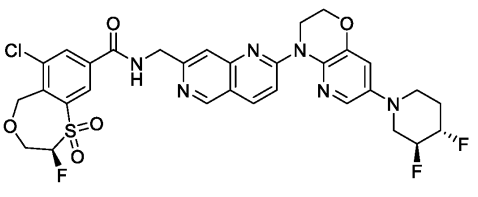
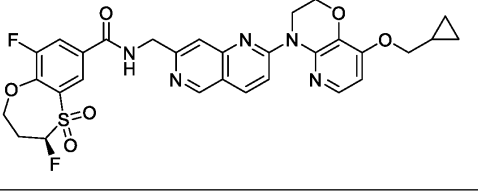
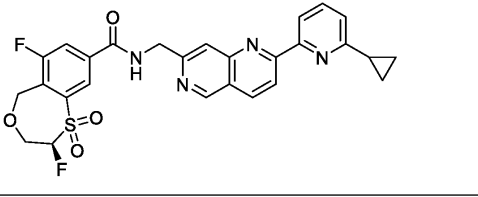
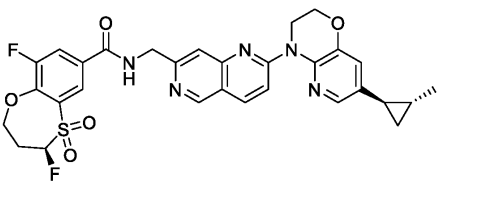
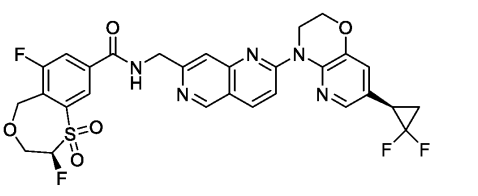
[0167]

#	구조
102	
103	
104	
105	
106	

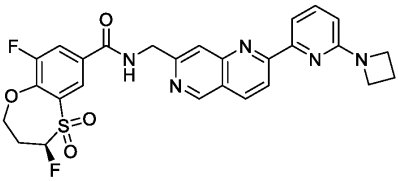
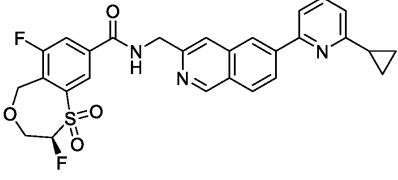
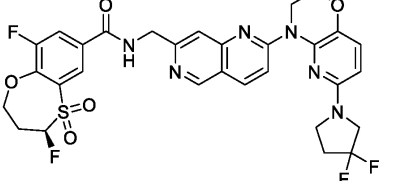
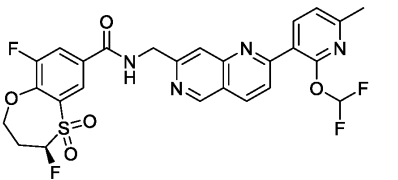
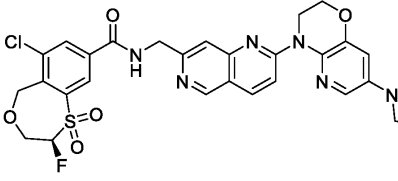
[0168]

#	구조
107	
108	
109	
110	
111	

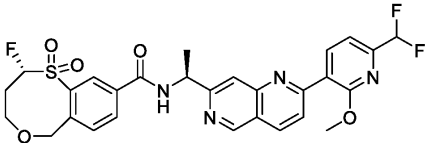
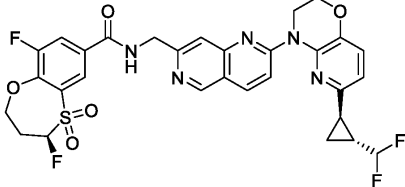
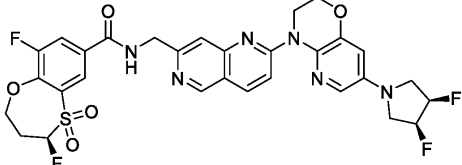
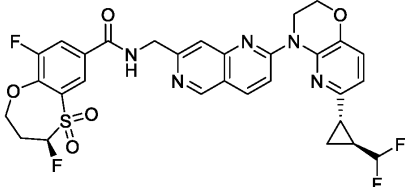
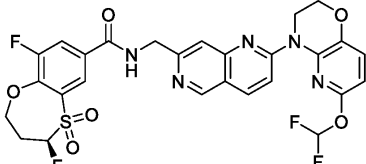
[0169]

#	구조
112	
113	
114	
115	
116	

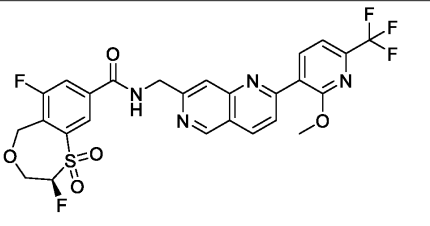
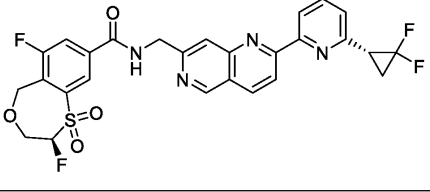
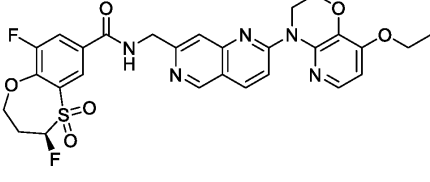
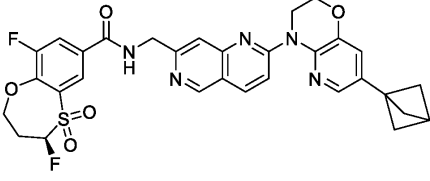
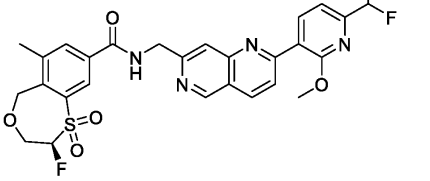
[0170]

#	구조
117	
118	
119	
120	
121	

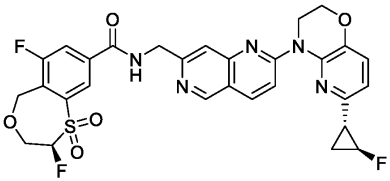
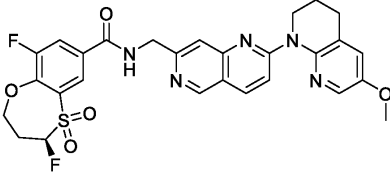
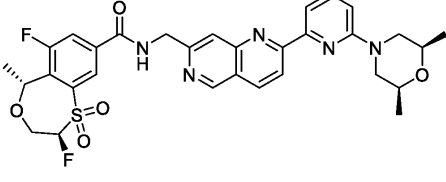
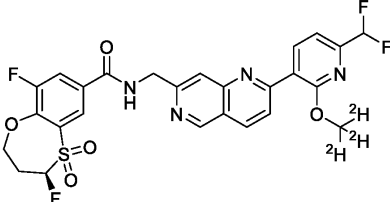
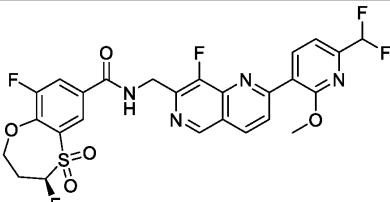
[0171]

#	구조
122	
123	
124	
125	
126	

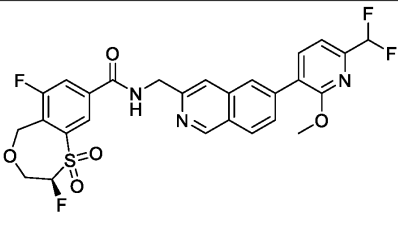
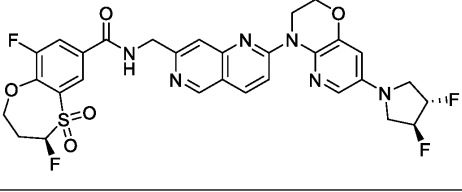
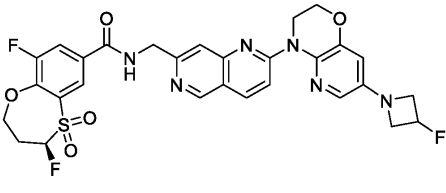
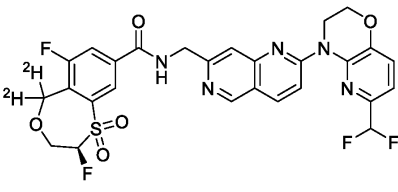
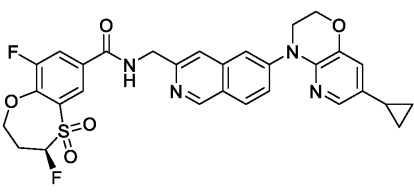
[0172]

#	구조
127	
128	
129	
130	
131	

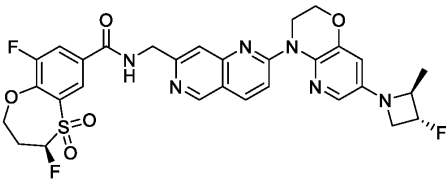
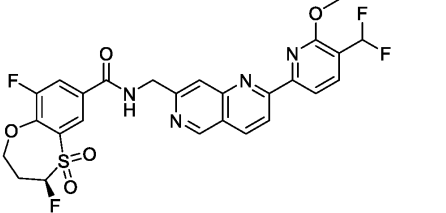
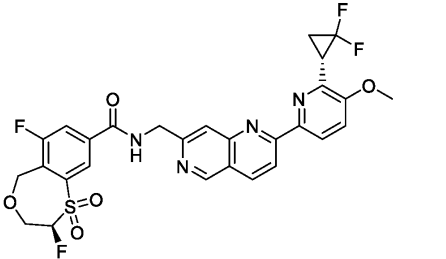
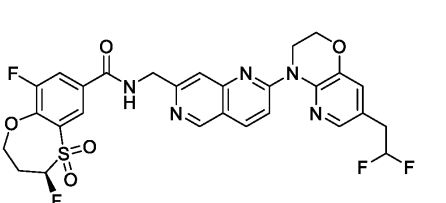
[0173]

#	구조
132	
133	
134	
135	
136	

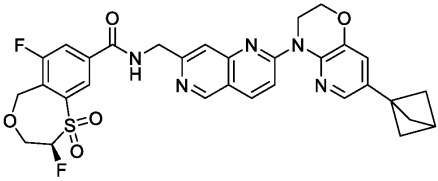
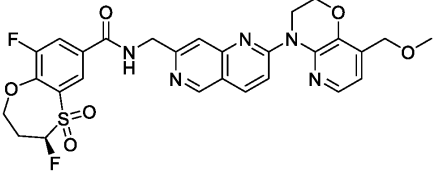
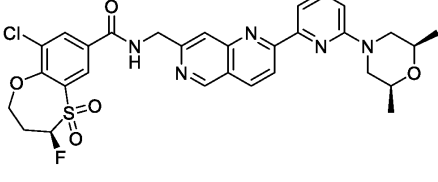
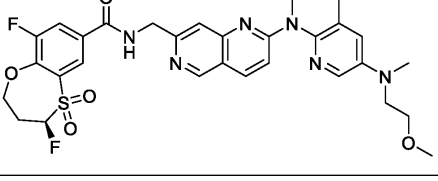
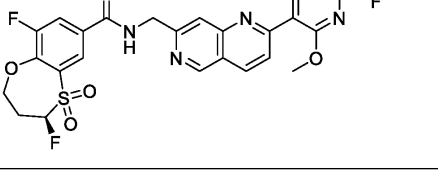
[0174]

#	구조
137	
138	
139	
140	
141	

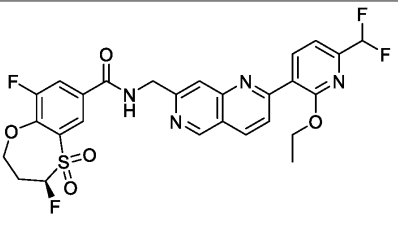
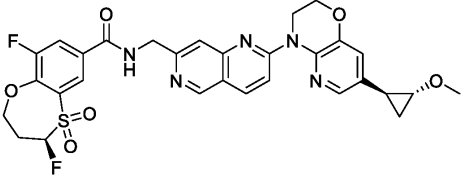
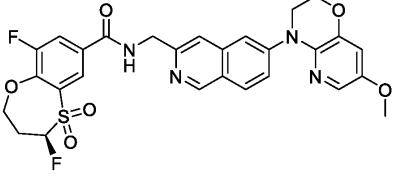
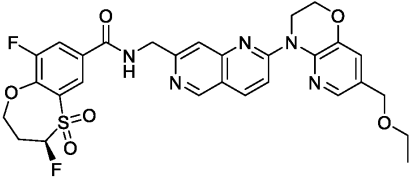
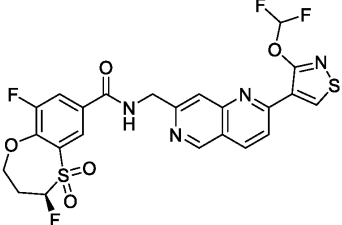
[0175]

#	구조
142	
143	
144	
145	

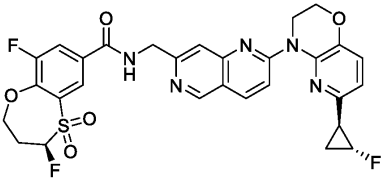
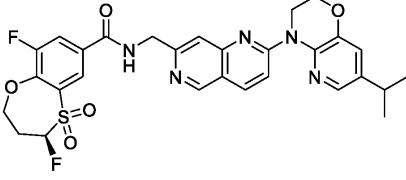
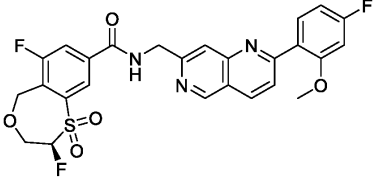
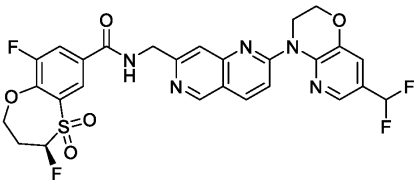
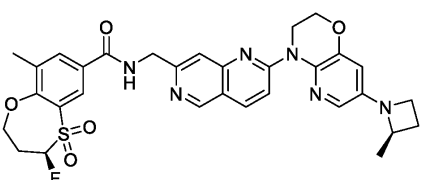
[0176]

#	구조
146	
147	
148	
149	
150	

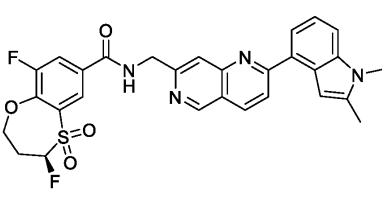
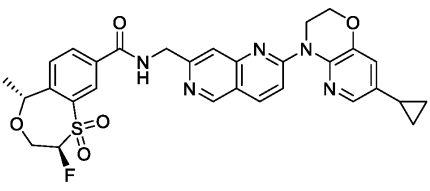
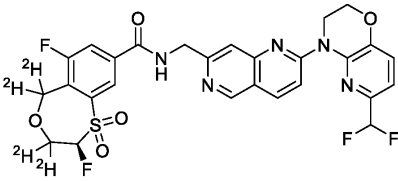
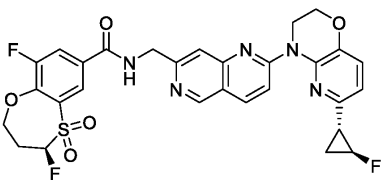
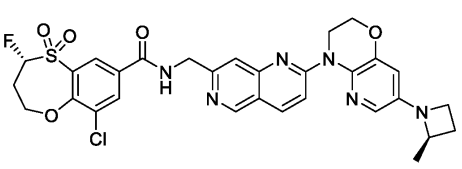
[0177]

#	구조
151	
152	
153	
154	
155	

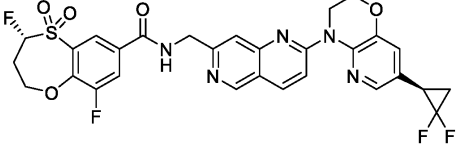
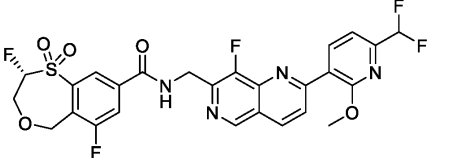
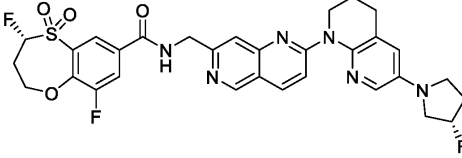
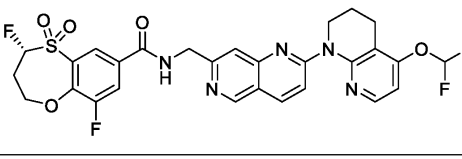
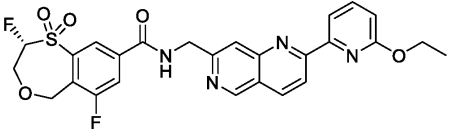
[0178]

#	구조
156	
157	
158	
159	
160	

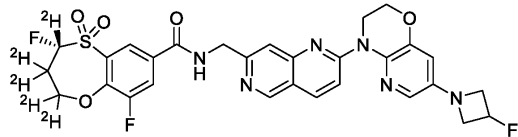
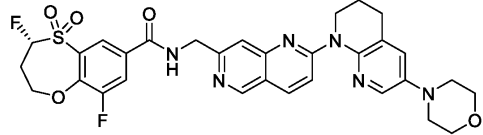
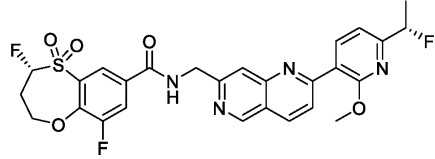
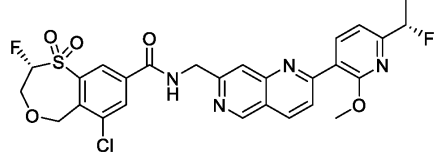
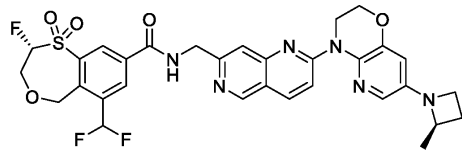
[0179]

#	구조
161	
162	
163	
164	
165	

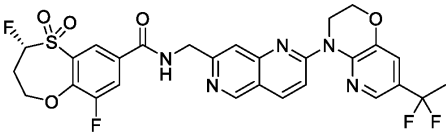
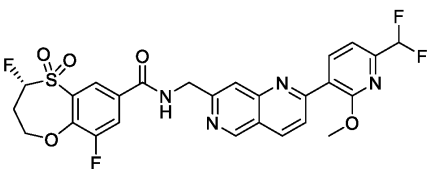
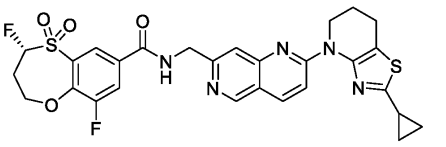
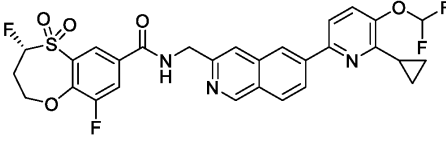
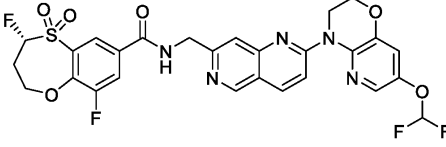
[0180]

#	구조
166	
167	
168	
169	
170	

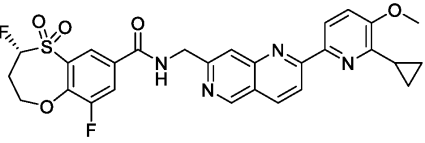
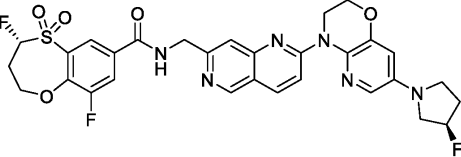
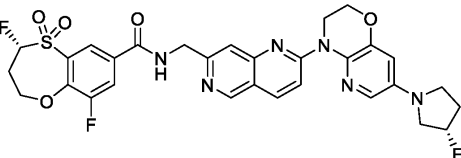
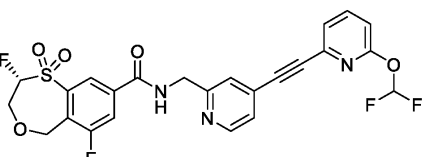
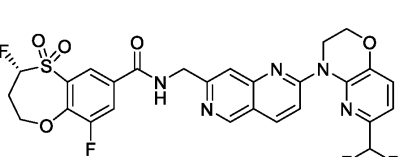
[0181]

#	구조
171	
172	
173	
174	
175	

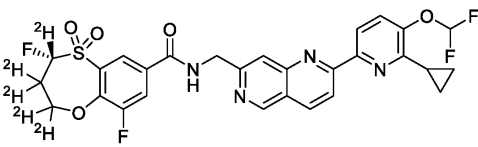
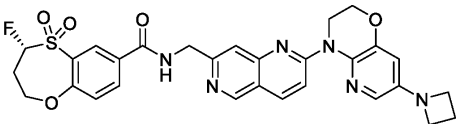
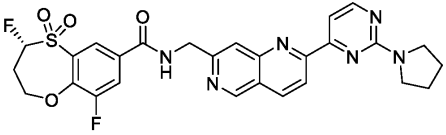
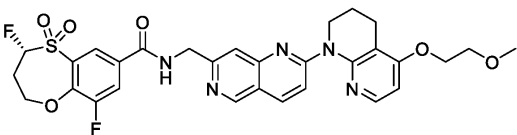
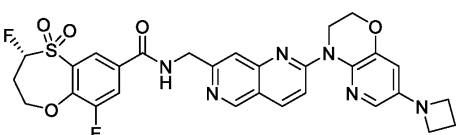
[0182]

#	구조
176	
177	
178	
179	
180	

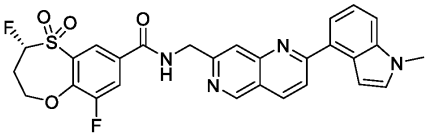
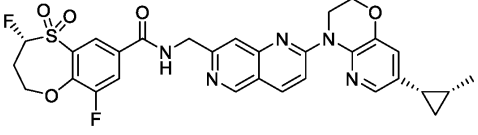
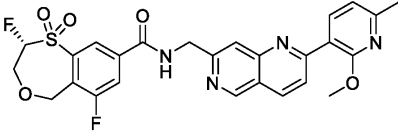
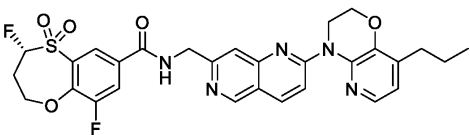
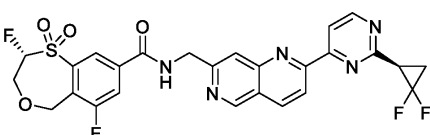
[0183]

#	구조
181	
182	
183	
184	
185	

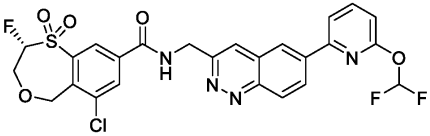
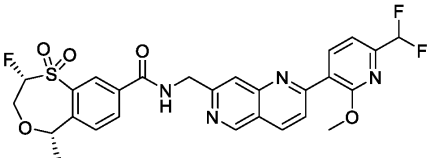
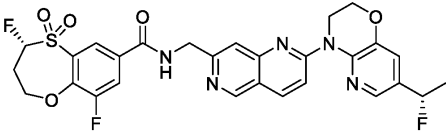
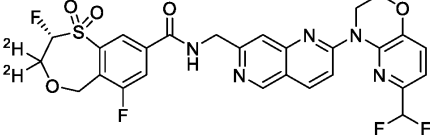
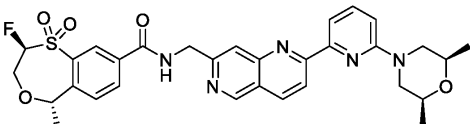
[0184]

#	구조
186	
187	
188	
189	
190	

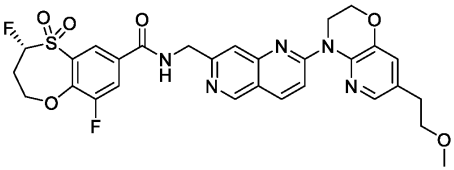
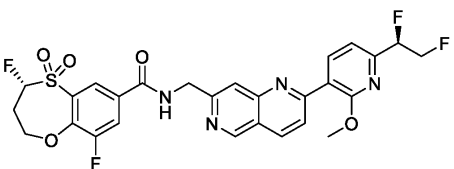
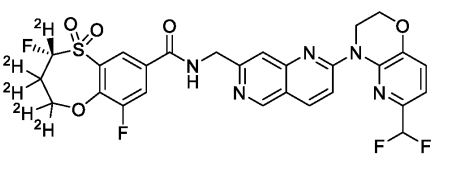
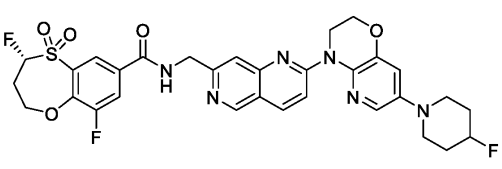
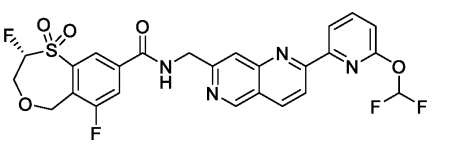
[0185]

#	구조
191	
192	
193	
194	
195	

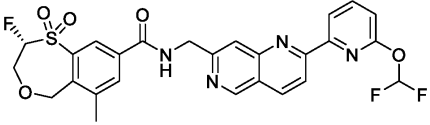
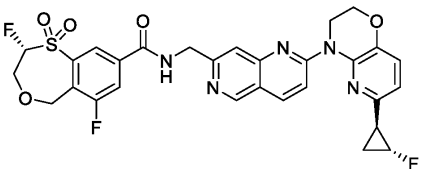
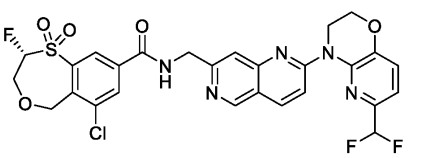
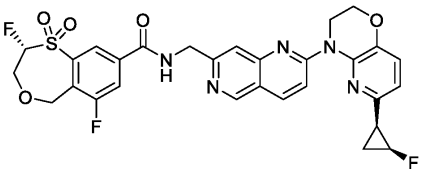
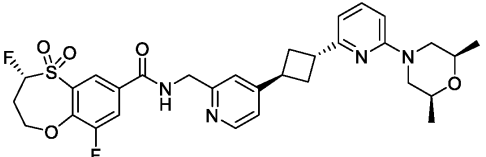
[0186]

#	구조
196	
197	
198	
199	
200	

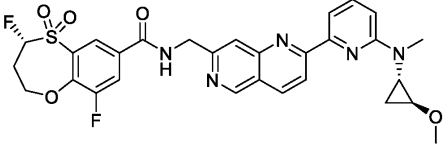
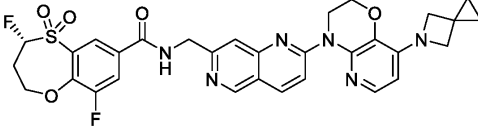
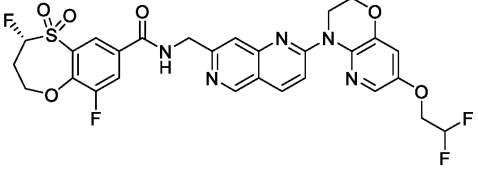
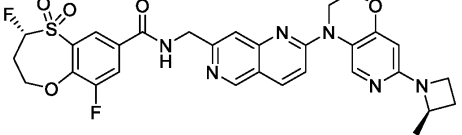
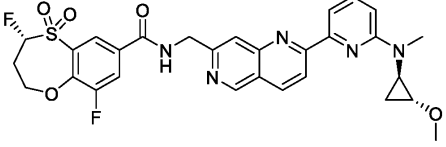
[0187]

#	구조
201	
202	
203	
204	
205	

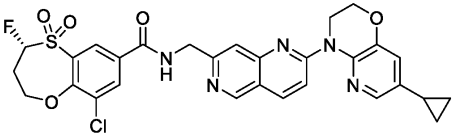
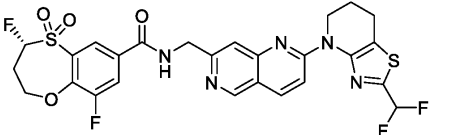
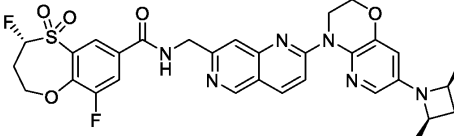
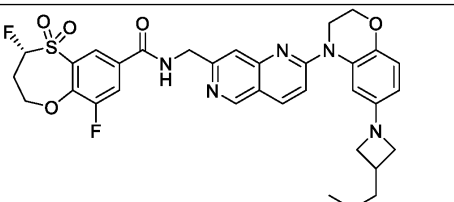
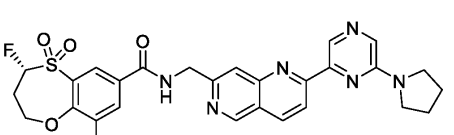
[0188]

#	구조
206	
207	
208	
209	
210	

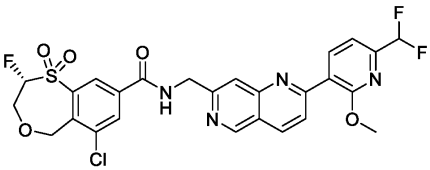
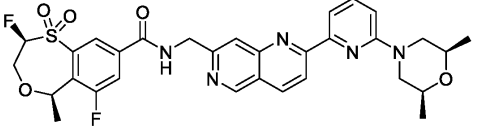
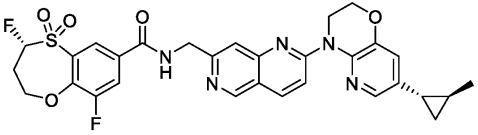
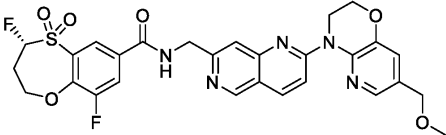
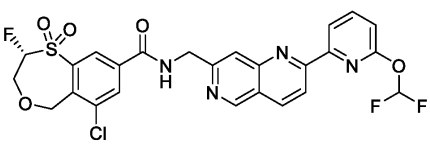
[0189]

#	구조
211	
212	
213	
214	
215	

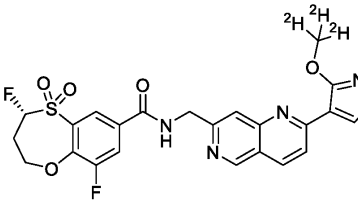
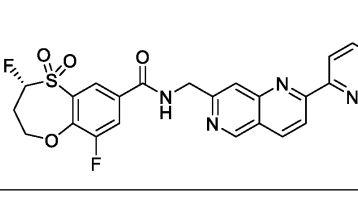
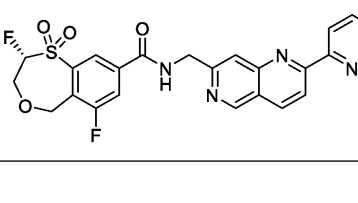
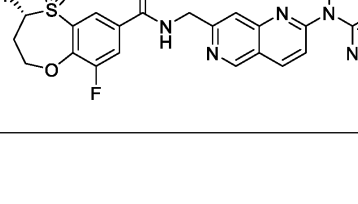
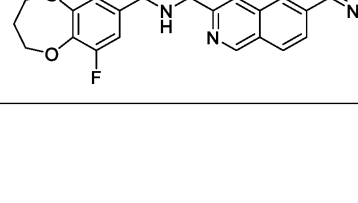
[0190]

#	구조
216	
217	
218	
219	
220	

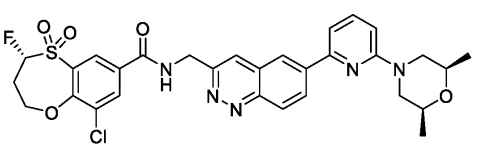
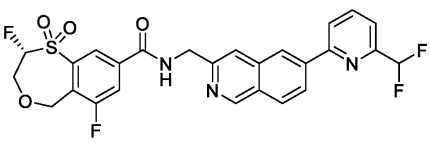
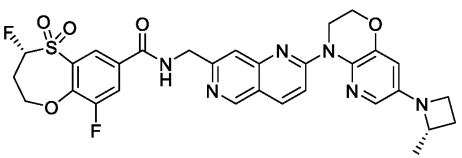
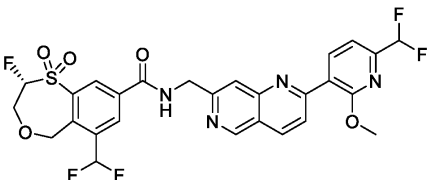
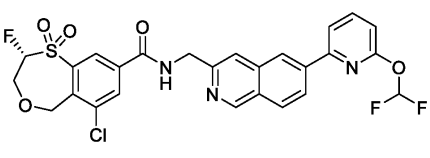
[0191]

#	구조
221	
222	
223	
224	
225	

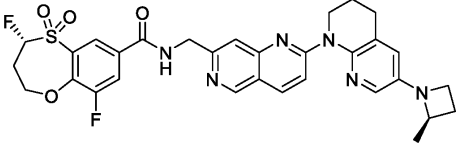
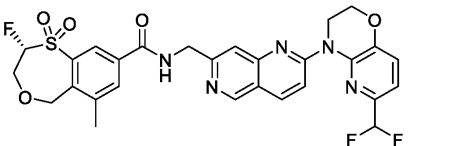
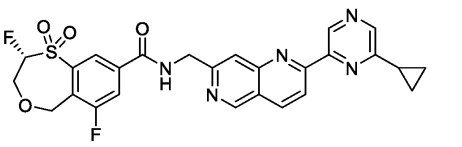
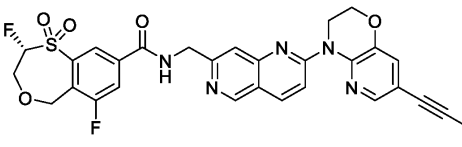
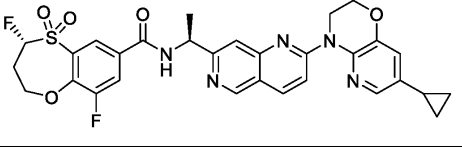
[0192]

#	구조
226	
227	
228	
229	
230	

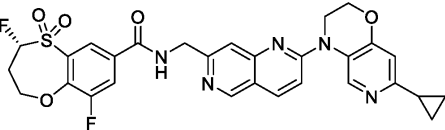
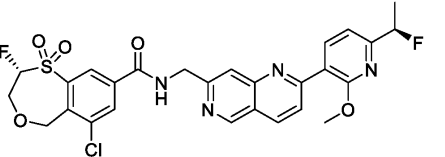
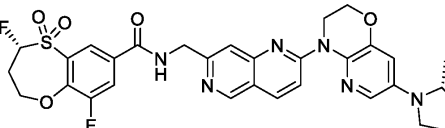
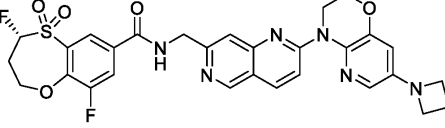
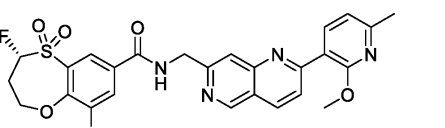
[0193]

#	구조
231	
232	
233	
234	
235	

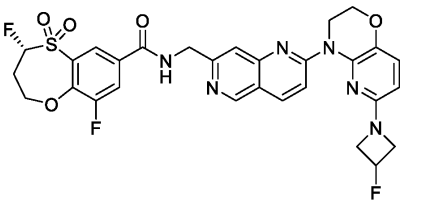
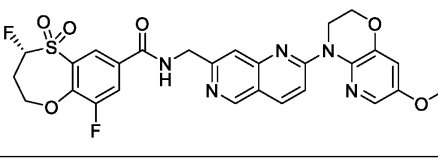
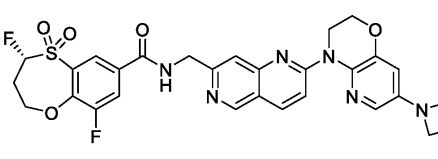
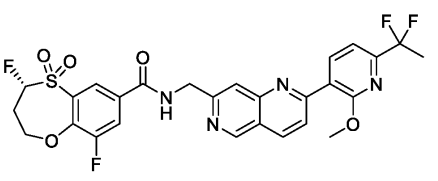
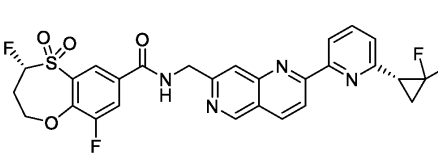
[0194]

#	구조
236	
237	
238	
239	
240	

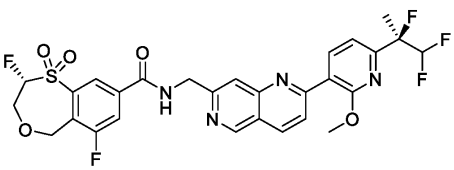
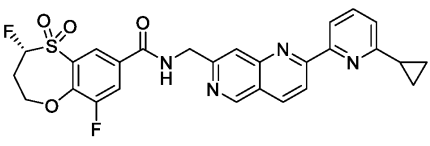
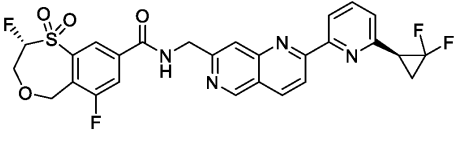
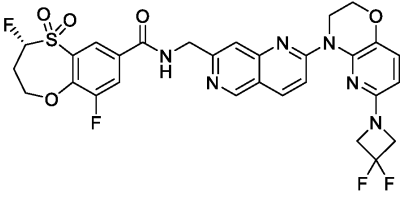
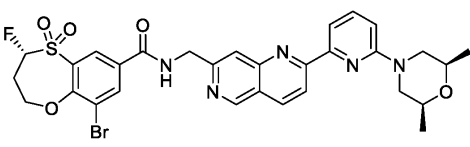
[0195]

#	구조
241	
242	
243	
244	
245	

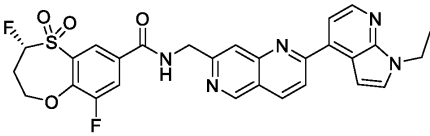
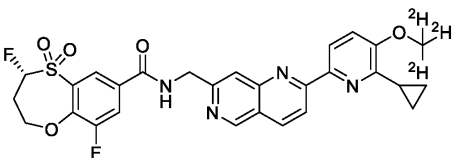
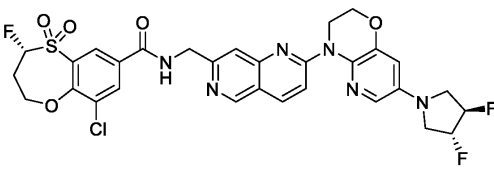
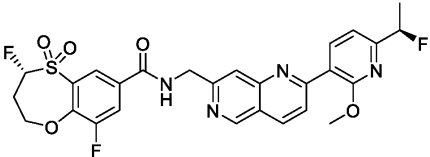
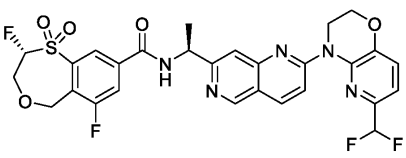
[0196]

#	구조
246	
247	
248	
249	
250	

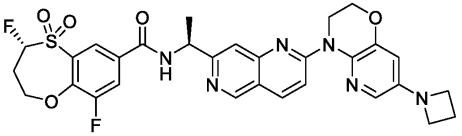
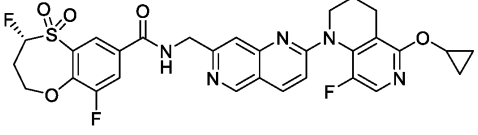
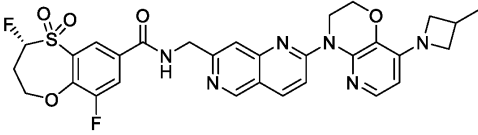
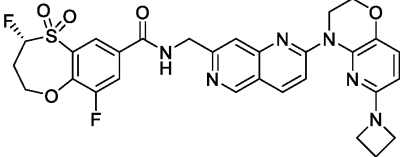
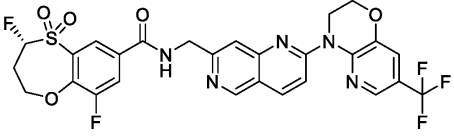
[0197]

#	구조
251	
252	
253	
254	
255	

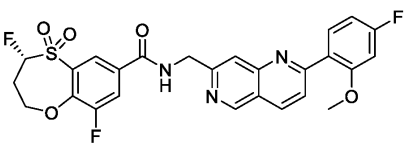
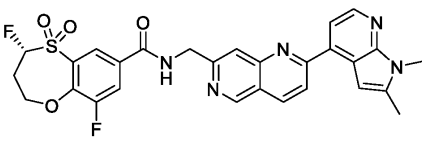
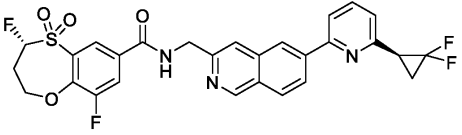
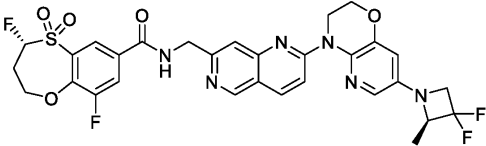
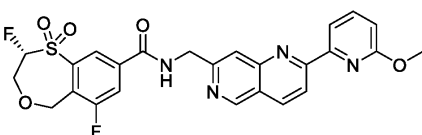
[0198]

#	구조
256	
257	
258	
259	
260	

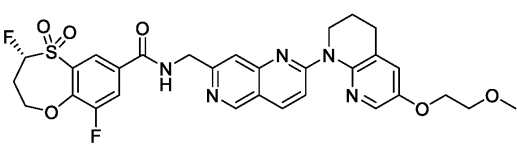
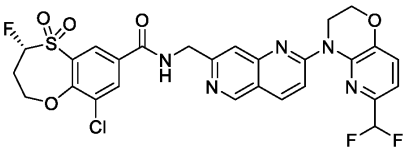
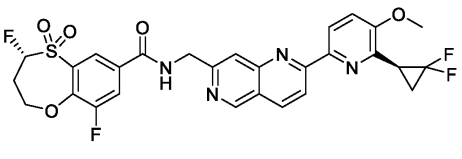
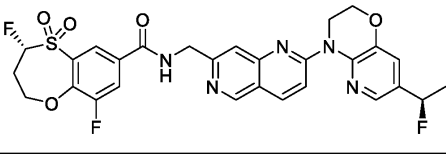
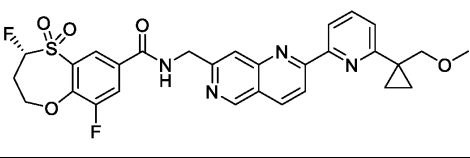
[0199]

#	구조
261	
262	
263	
264	
265	

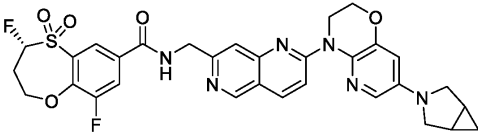
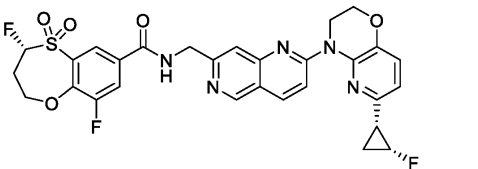
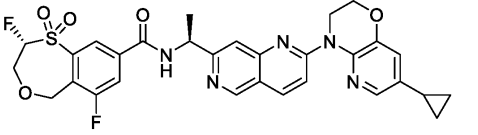
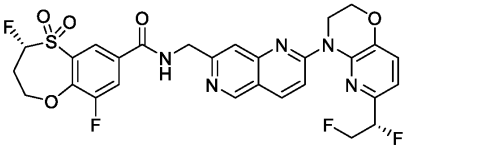
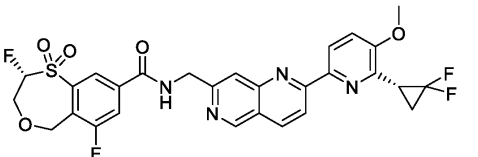
[0200]

#	구조
266	
267	
268	
269	
270	

[0201]

#	구조
271	
272	
273	
274	
275	

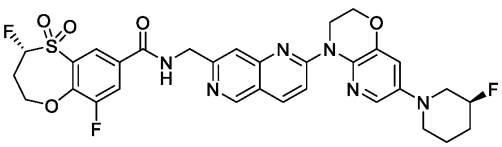
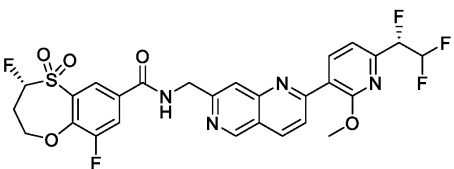
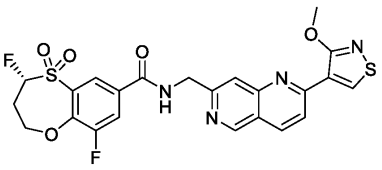
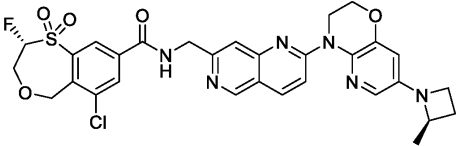
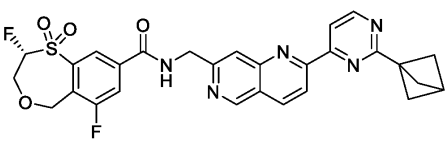
[0202]

#	구조
276	
277	
278	
279	
280	

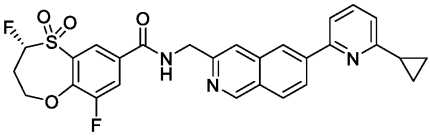
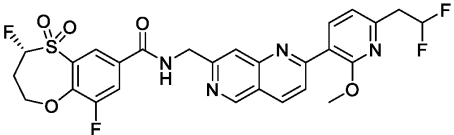
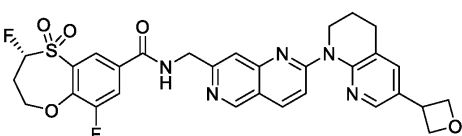
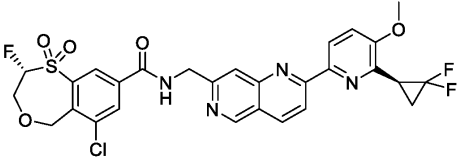
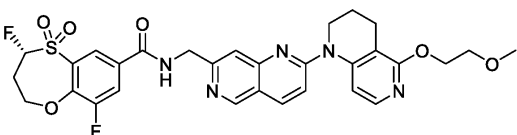
[0203]

#	구조
281	
282	
283	
284	
285	

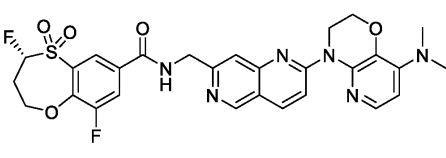
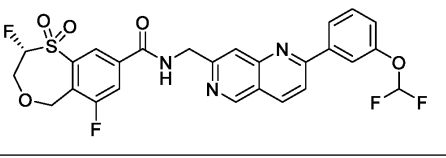
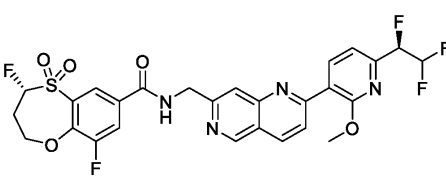
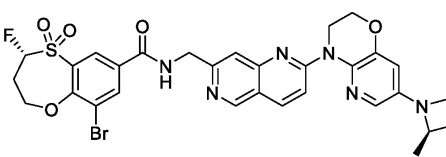
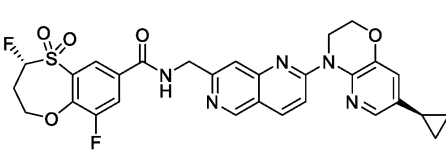
[0204]

#	구조
286	
287	
288	
289	
290	

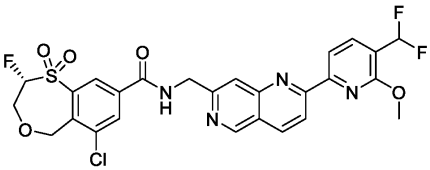
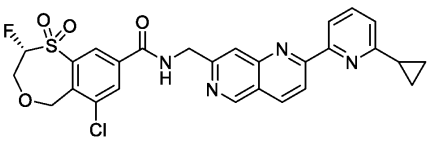
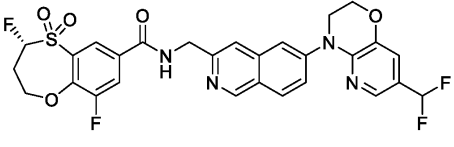
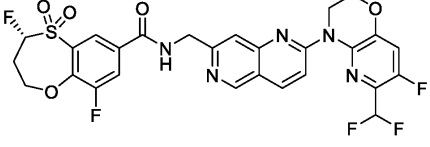
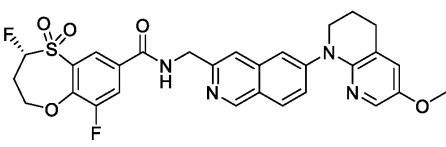
[0205]

#	구조
291	
292	
293	
294	
295	

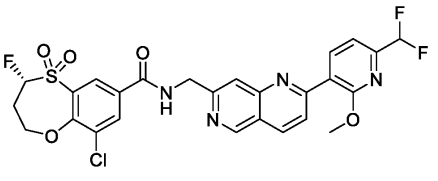
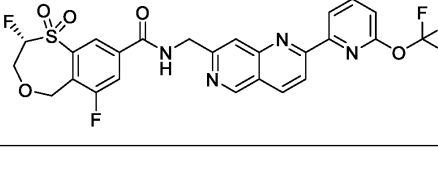
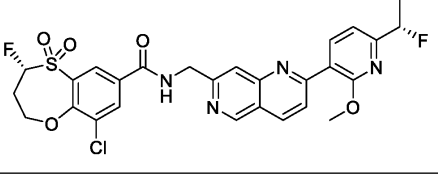
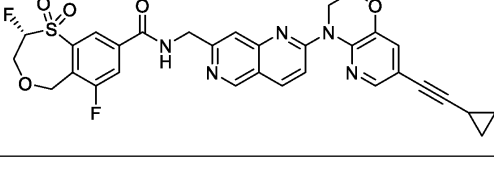
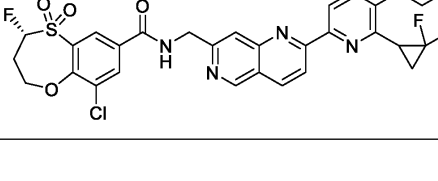
[0206]

#	구조
296	
297	
298	
299	
300	

[0207]

#	구조
301	
302	
303	
304	
305	

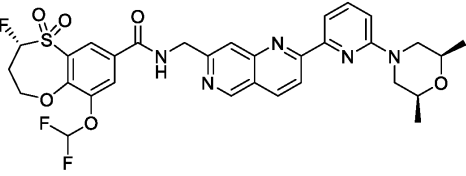
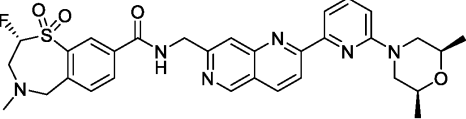
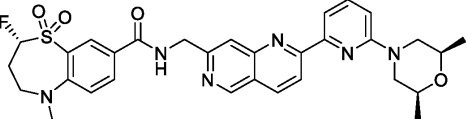
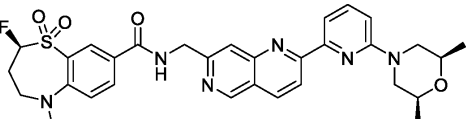
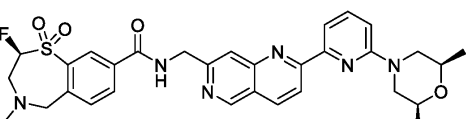
[0208]

#	구조
306	
307	
308	
309	
310	

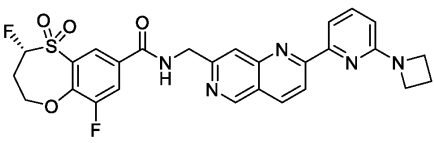
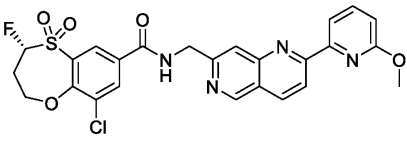
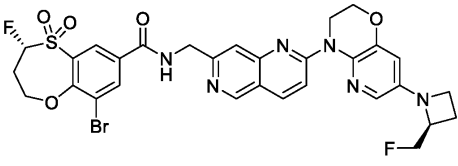
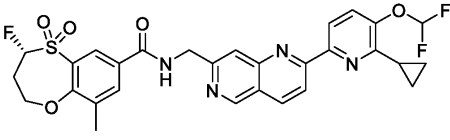
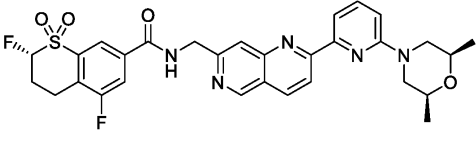
[0209]

#	구조
311	
312	
313	
314	
315	

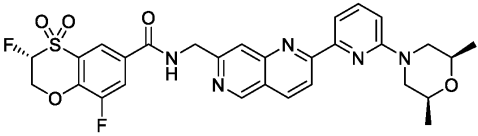
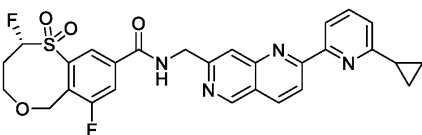
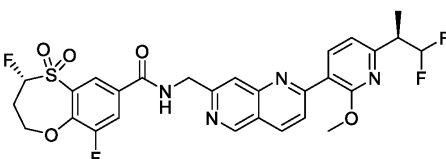
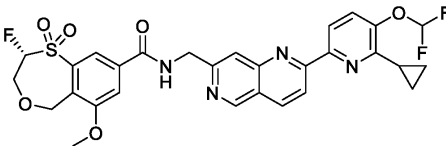
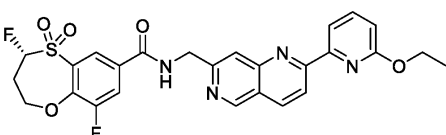
[0210]

#	구조
316	
317	
318	
319	
320	

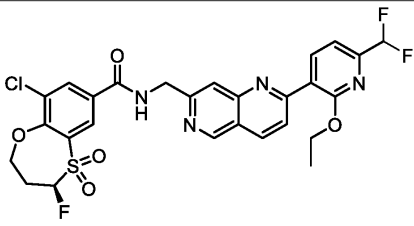
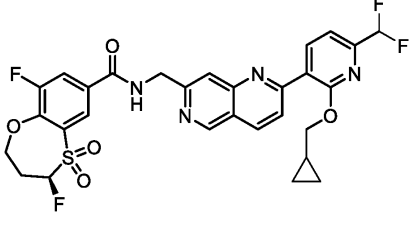
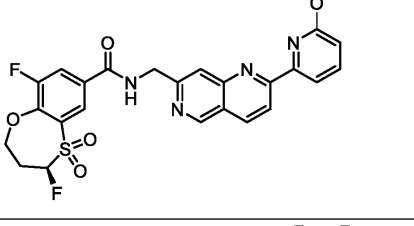
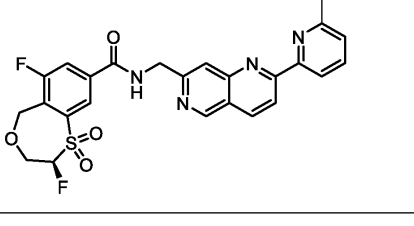
[0211]

#	구조
321	
322	
323	
324	
325	

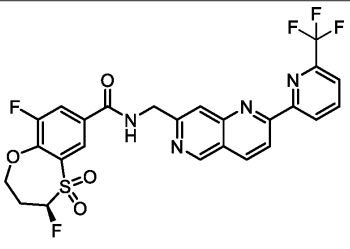
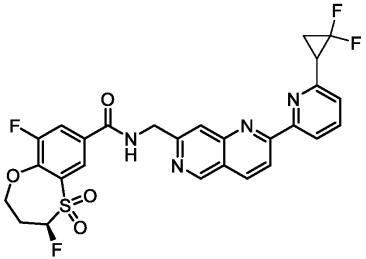
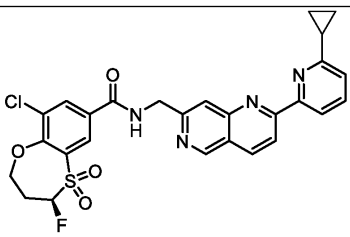
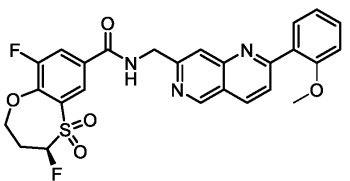
[0212]

#	구조
326	
327	
328	
329	
330	

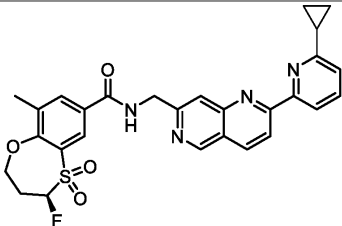
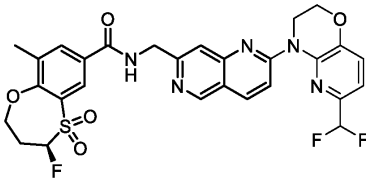
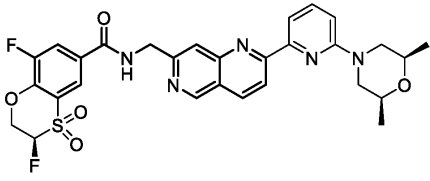
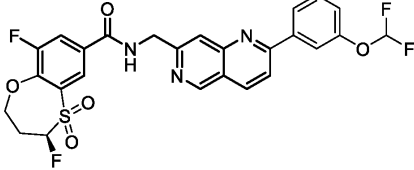
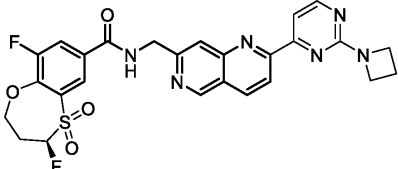
[0213]

#	구조
331	
332	
333	
334	

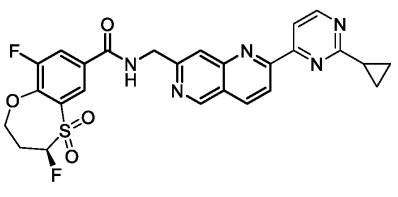
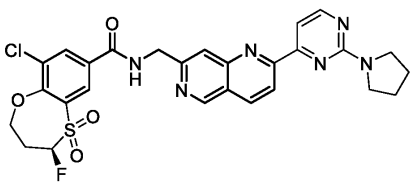
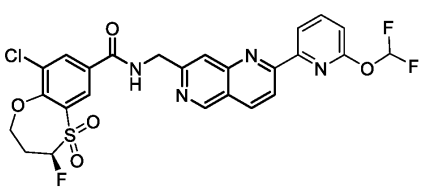
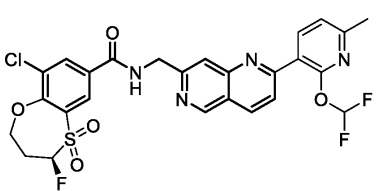
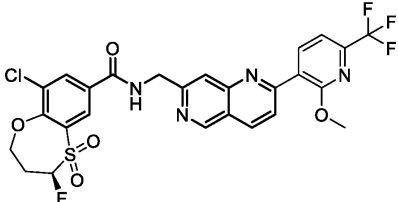
[0214]

#	구조
335	
336	
337	
338	

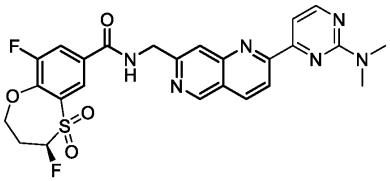
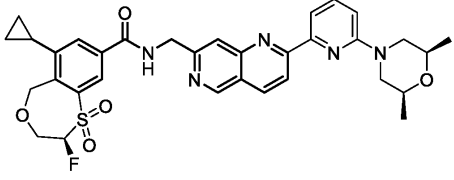
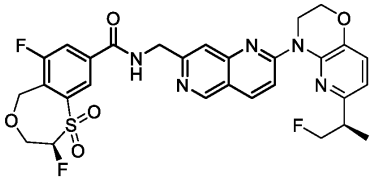
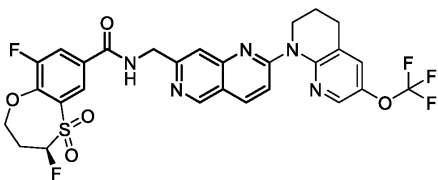
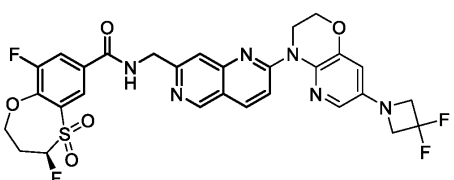
[0215]

#	구조
339	
340	
341	
342	
343	

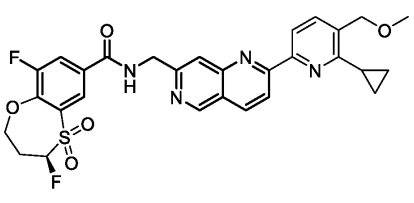
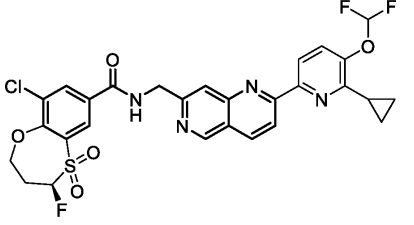
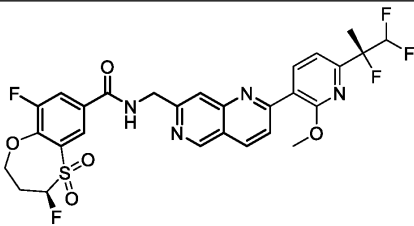
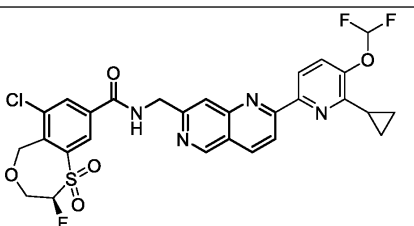
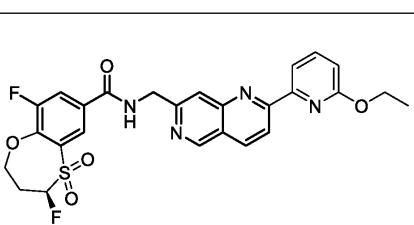
[0216]

#	구조
344	
345	
346	
347	
348	

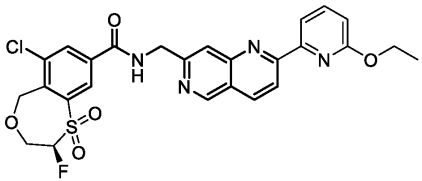
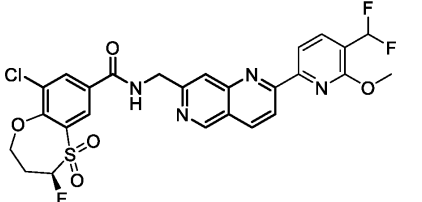
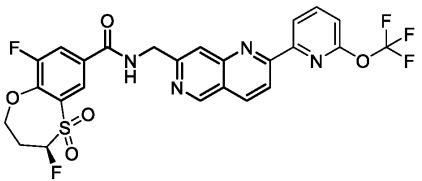
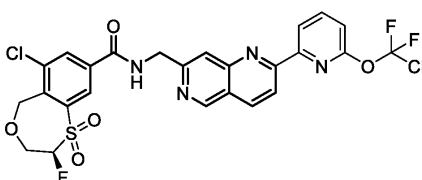
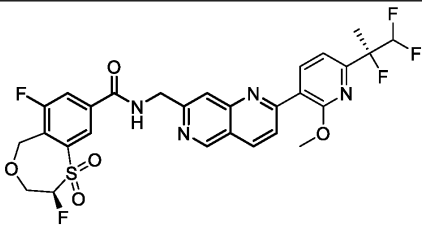
[0217]

#	구조
349	
350	
351	
352	
353	

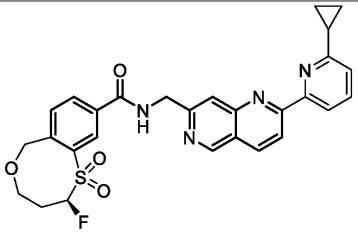
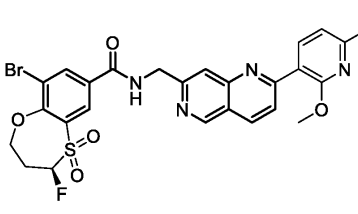
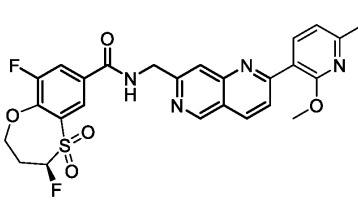
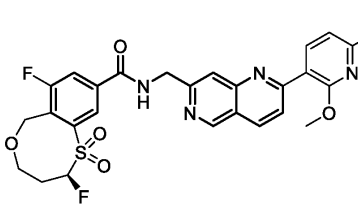
[0218]

#	구조
354	
355	
356	
357	
358	

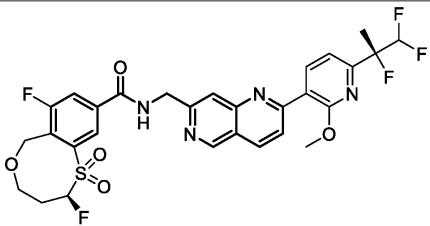
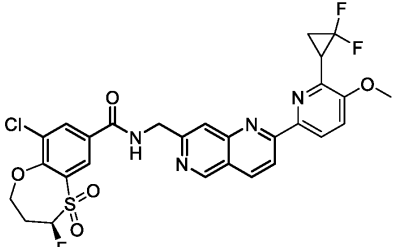
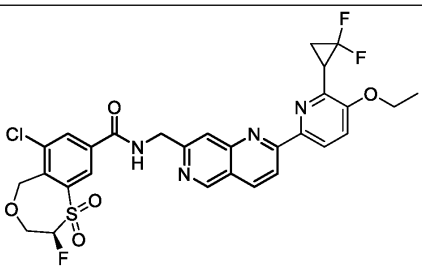
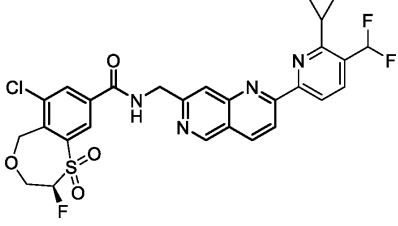
[0219]

#	구조
359	
360	
361	
362	
363	

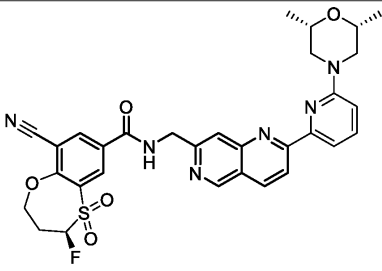
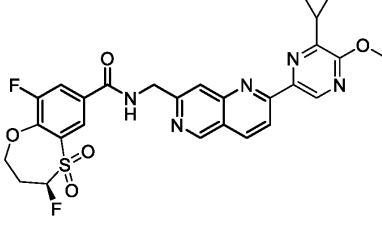
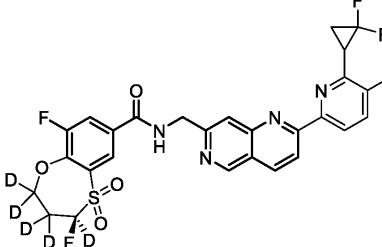
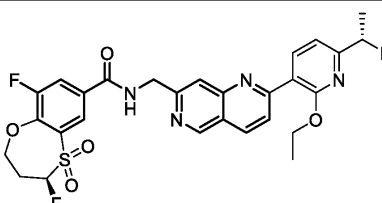
[0220]

#	구조
364	
365	
366	
367	

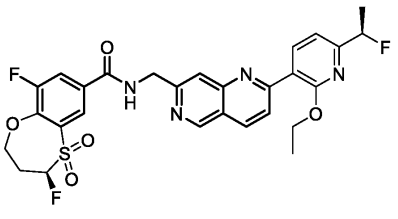
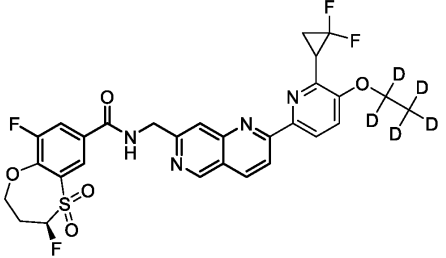
[0221]

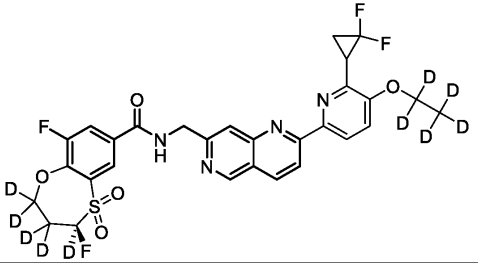
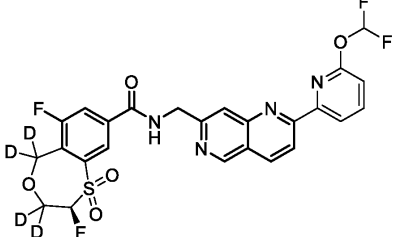
#	구조
368	
369	
370	
371	

[0222]

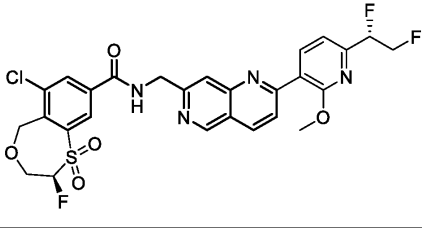
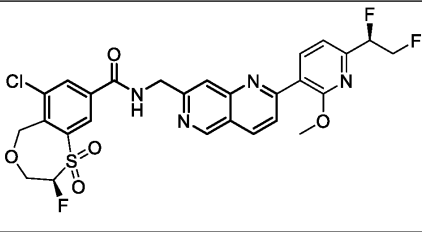
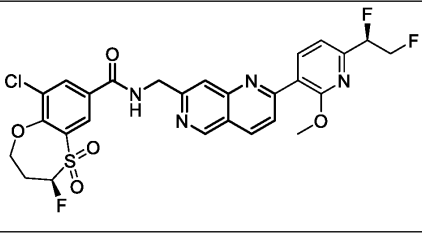
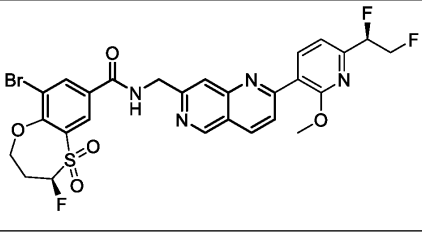
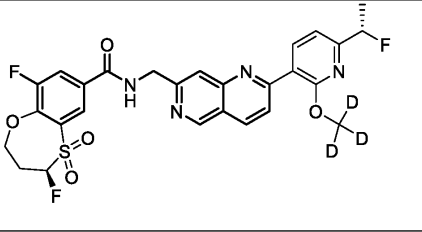
#	구조
372	
373	
374	
375	

[0223]

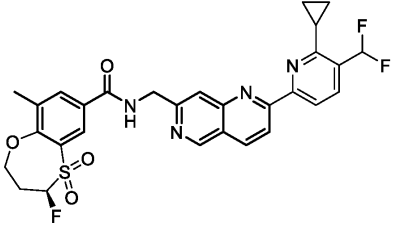
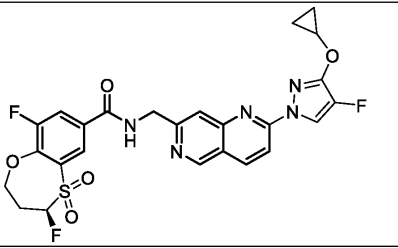
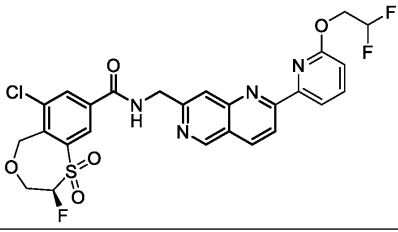
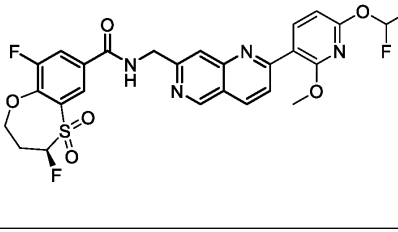
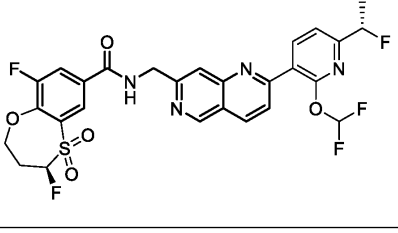
#	구조
376	
377	

378	
379	

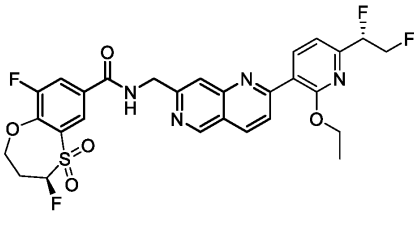
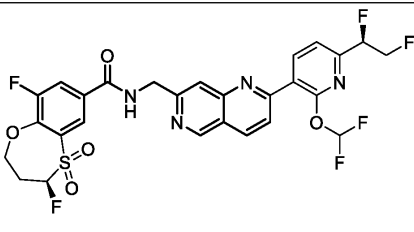
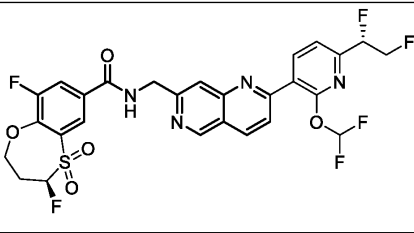
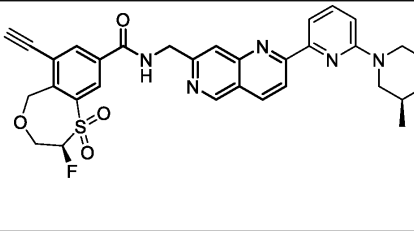
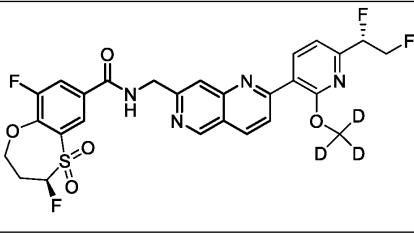
[0224]

380	
381	
382	
383	
384	

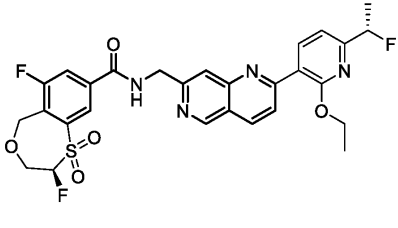
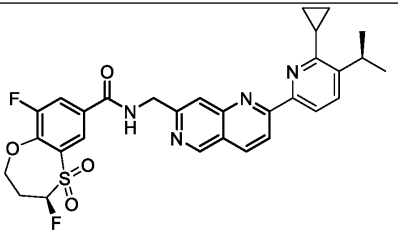
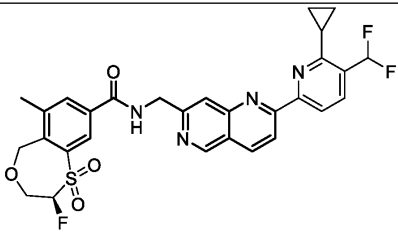
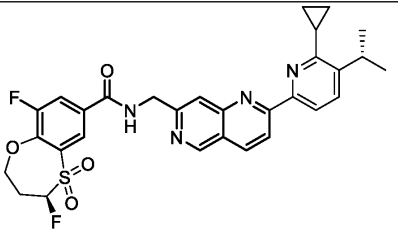
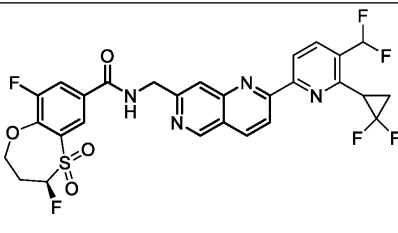
[0225]

385	
386	
387	
388	
389	

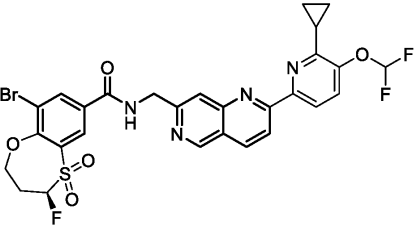
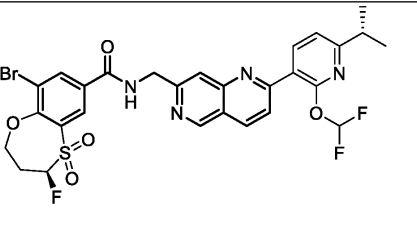
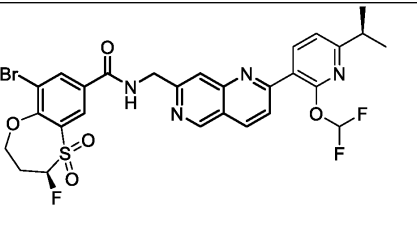
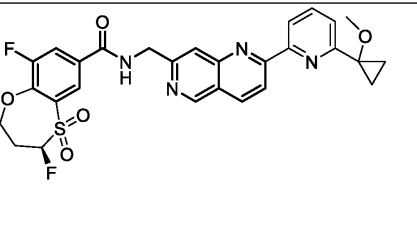
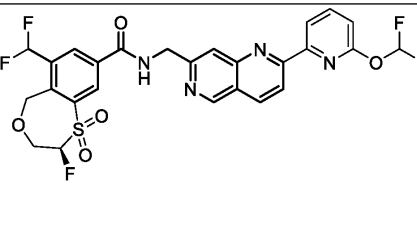
[0226]

390	
391	
392	
393	
394	

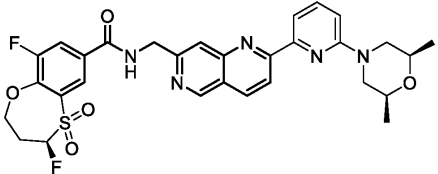
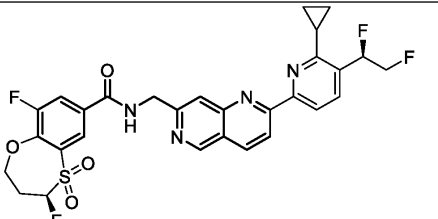
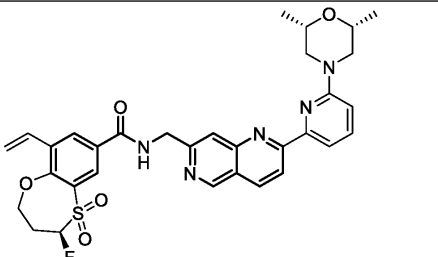
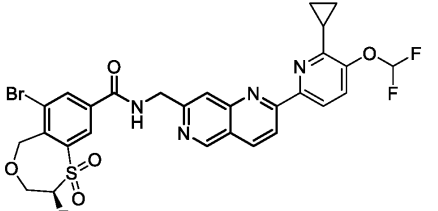
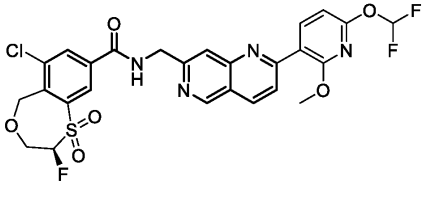
[0227]

395	
396	
397	
398	
399	

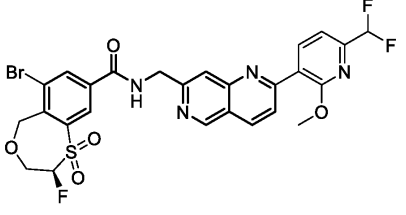
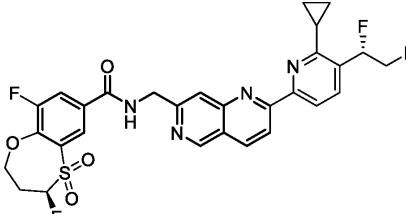
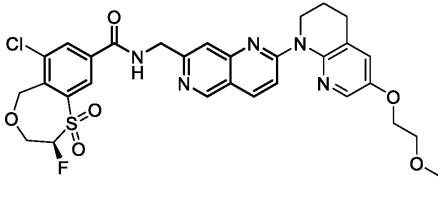
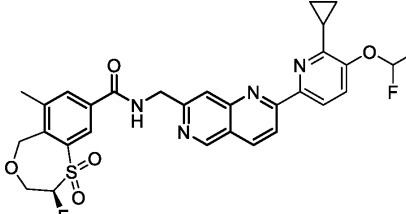
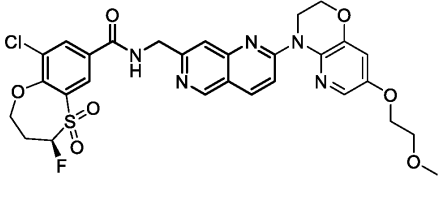
[0228]

400	
401	
402	
403	
404	

[0229]

405	
406	
407	
408	
409	

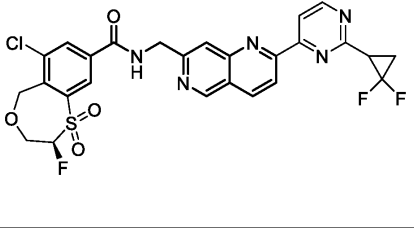
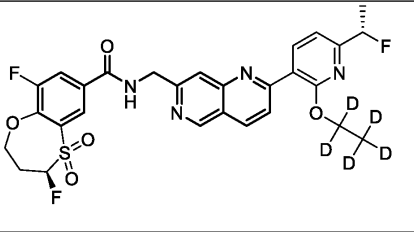
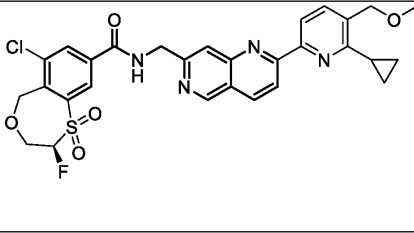
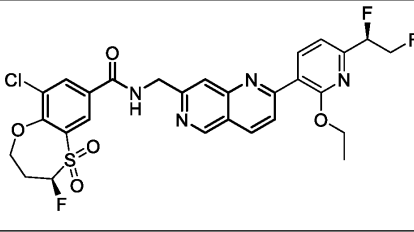
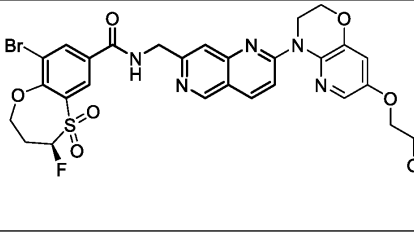
[0230]

410	
411	
412	
413	
414	

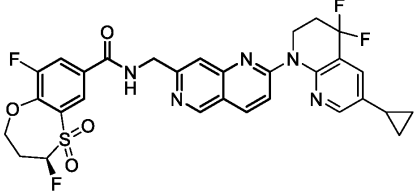
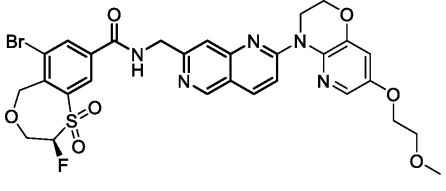
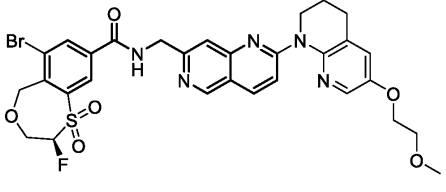
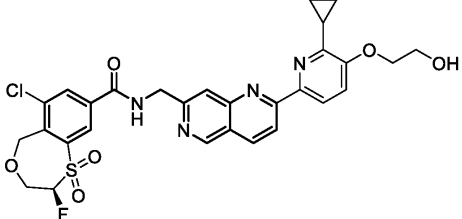
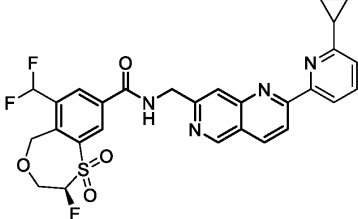
[0231]

415	
416	
417	
418	
419	

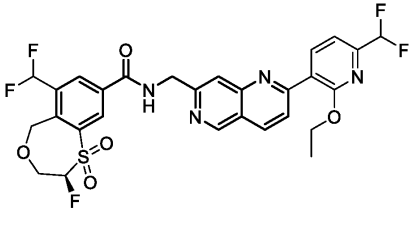
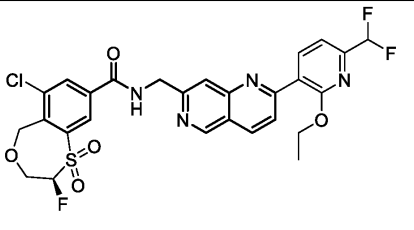
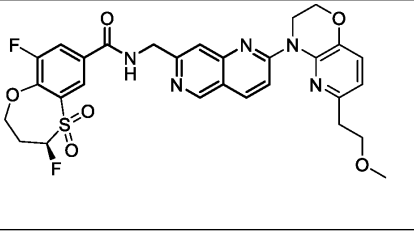
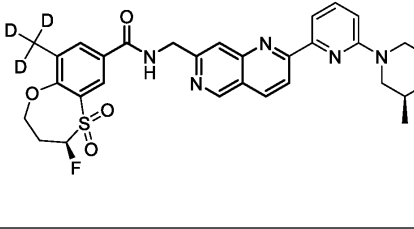
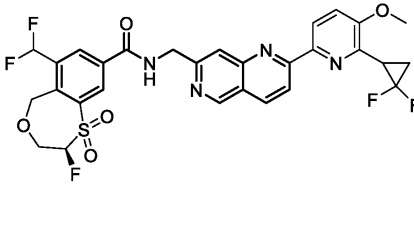
[0232]

420	
421	
422	
423	
424	

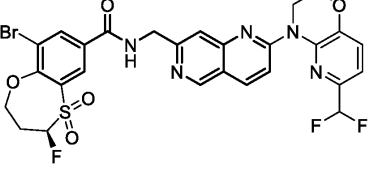
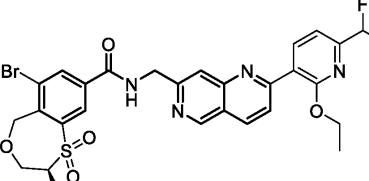
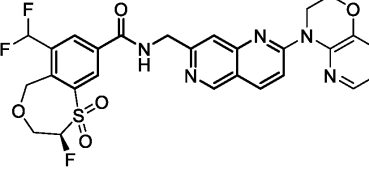
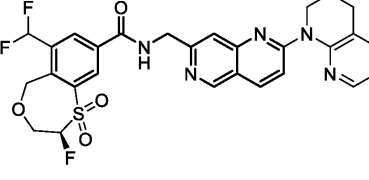
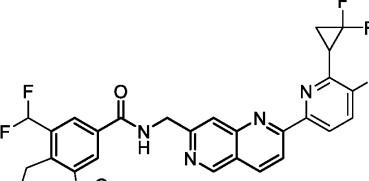
[0233]

425	
426	
427	
428	
429	

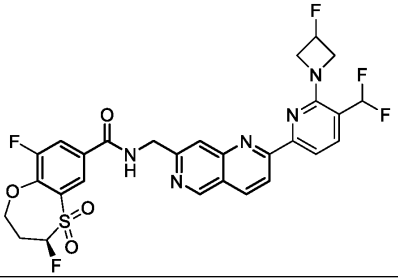
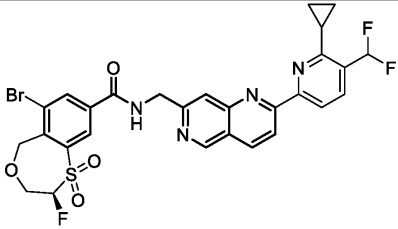
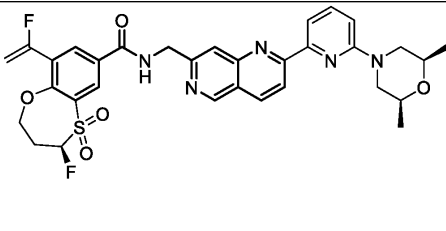
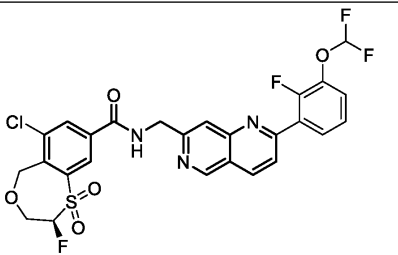
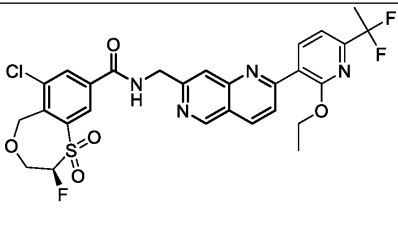
[0234]

430	
431	
432	
433	
434	

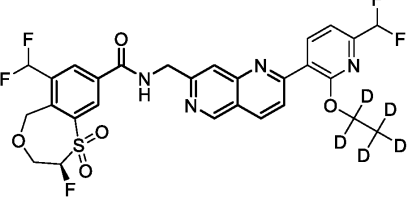
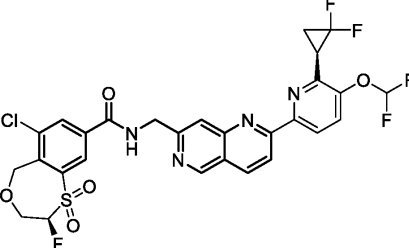
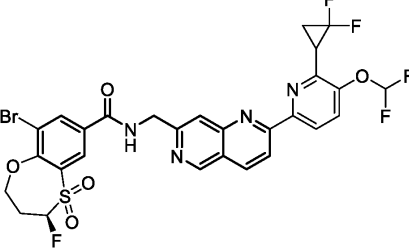
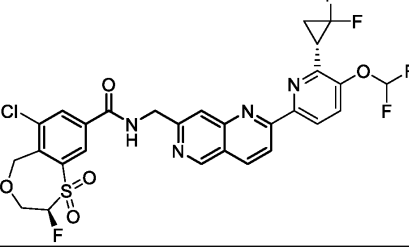
[0235]

435	
436	
437	
439	
440	

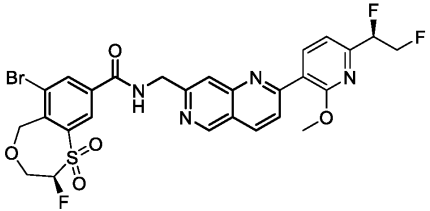
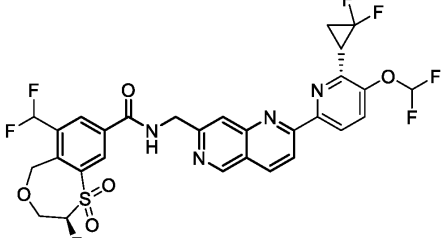
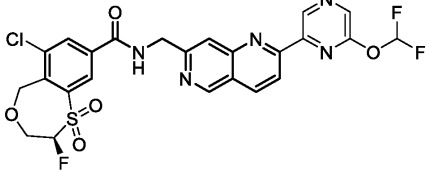
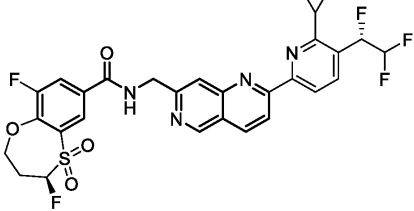
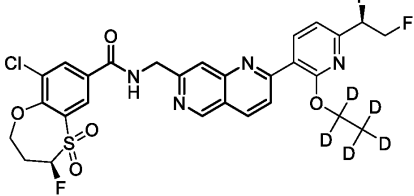
[0236]

441	
442	
443	
444	
445	

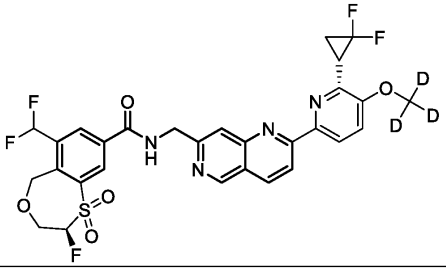
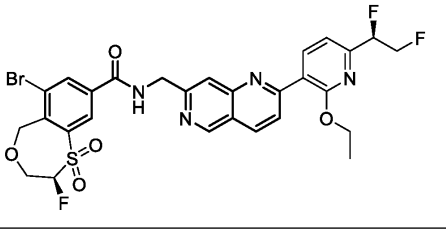
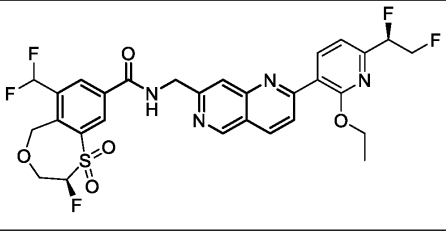
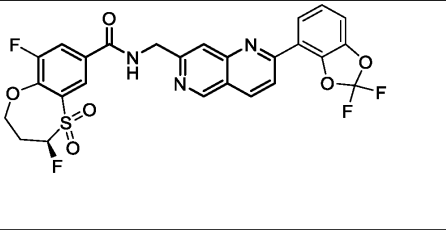
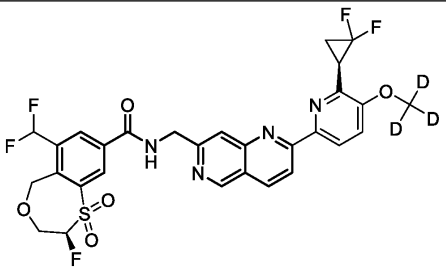
[0237]

446	
447	
448	
449	

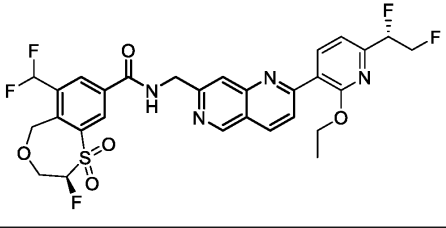
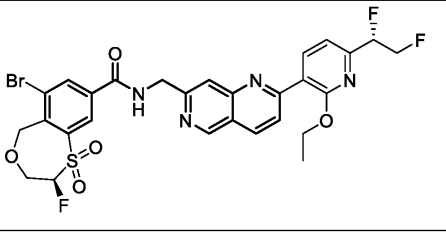
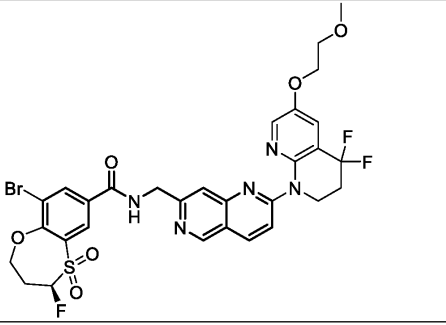
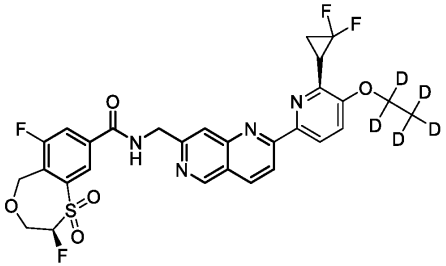
[0238]

450	
451	
452	
453	
454	

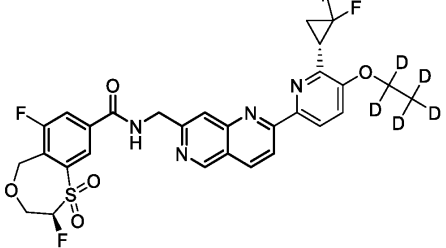
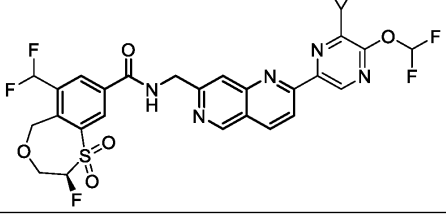
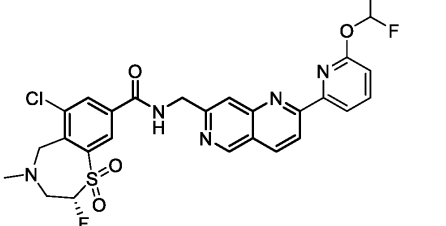
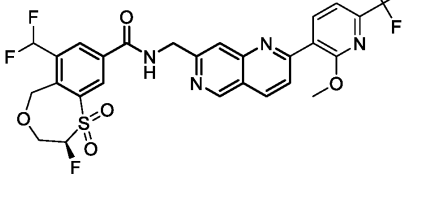
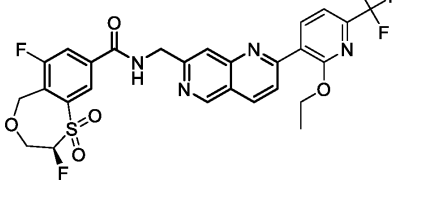
[0239]

455	
456	
457	
458	
459	

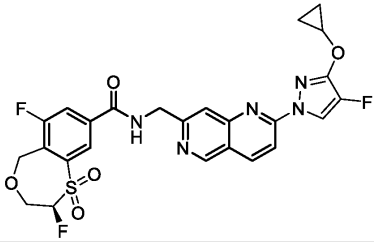
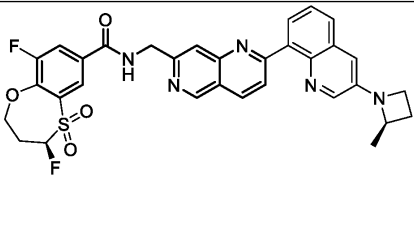
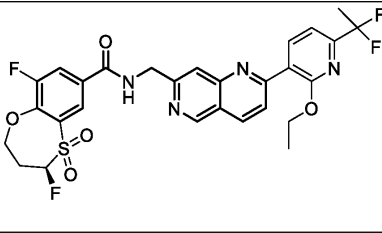
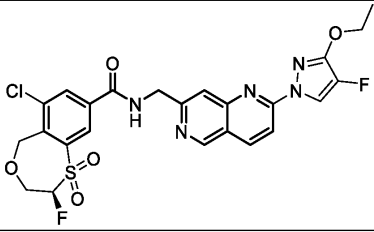
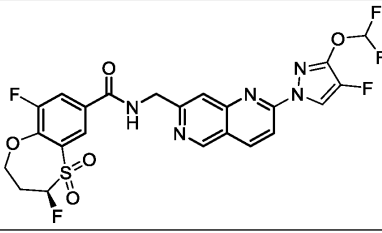
[0240]

460	
461	
462	
463	

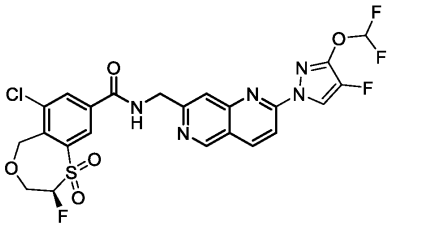
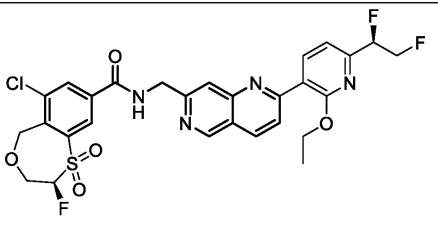
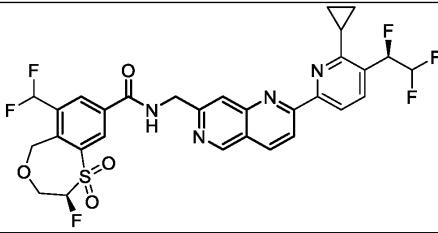
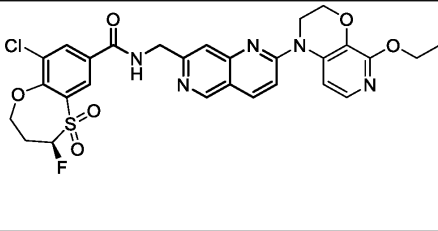
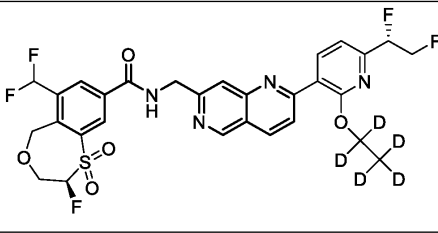
[0241]

464	
465	
466	
467	
468	

[0242]

469	
470	
471	
472	
473	

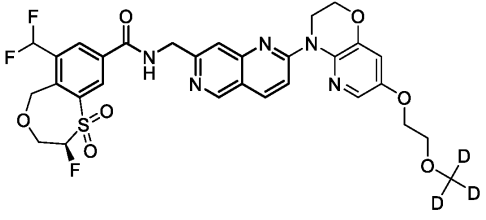
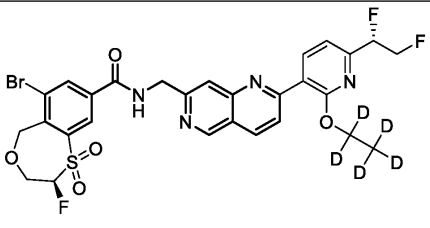
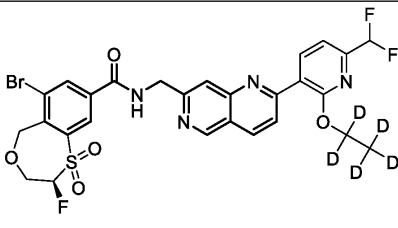
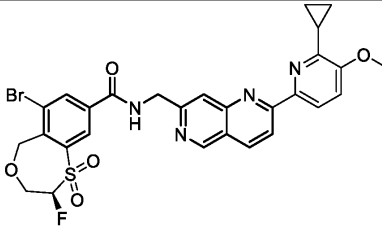
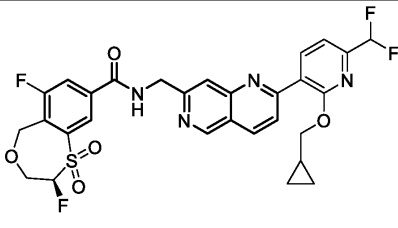
[0243]

474	
475	
476	
477	
478	

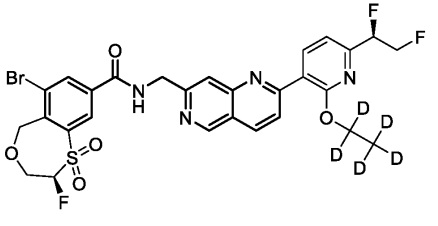
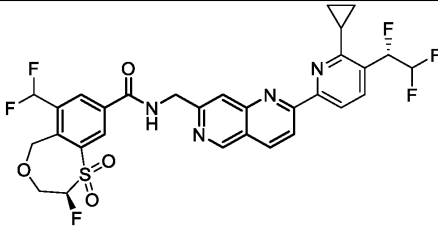
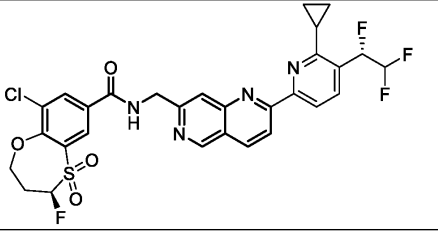
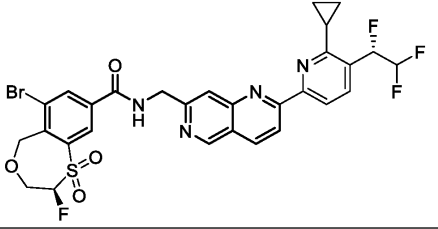
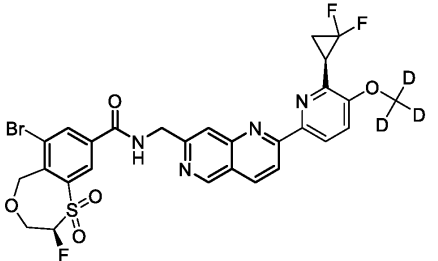
[0244]

479	
480	
481	
482	
483	

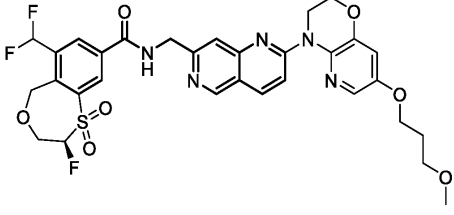
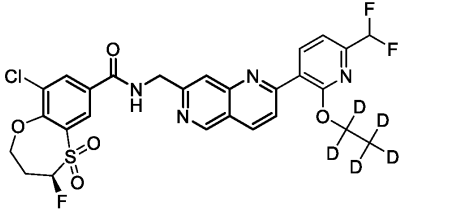
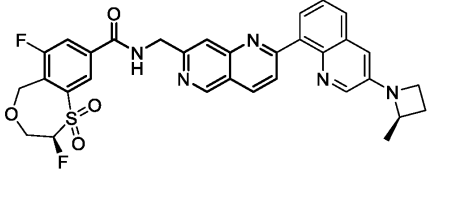
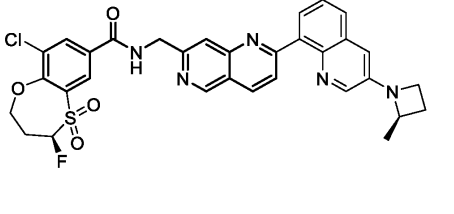
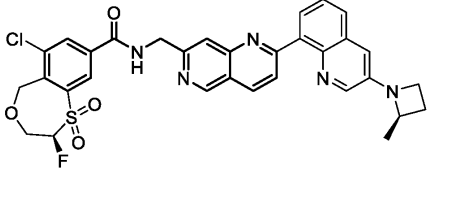
[0245]

484	
485	
486	
487	
488	

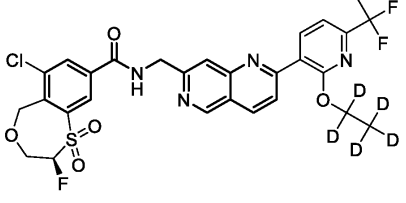
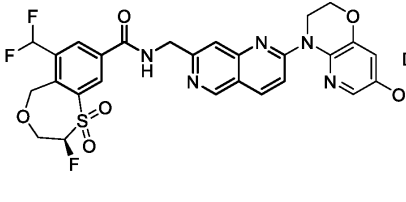
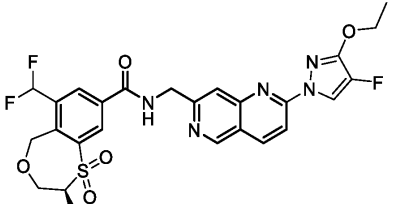
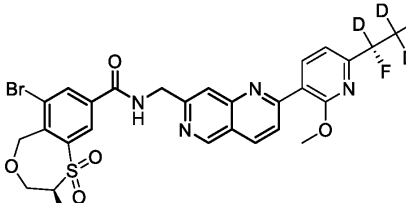
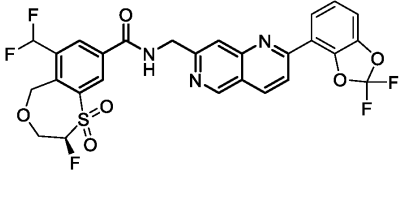
[0246]

489	
490	
491	
492	
493	

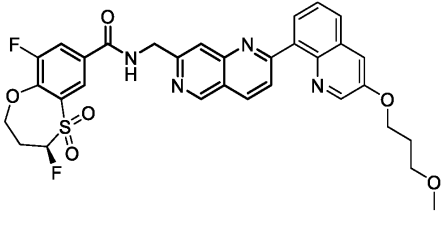
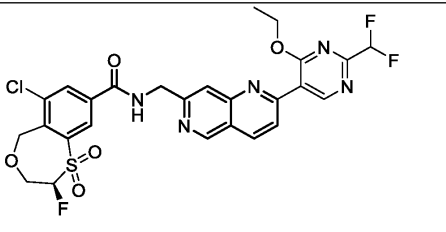
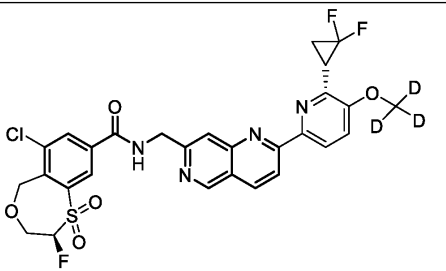
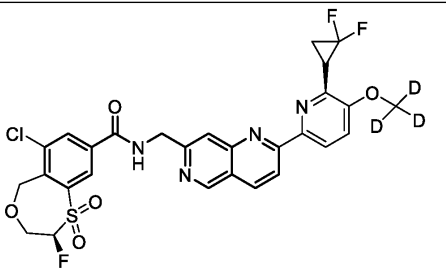
[0247]

494	
495	
496	
497	
498	

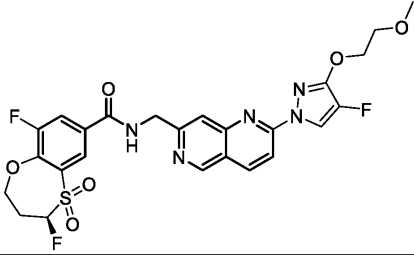
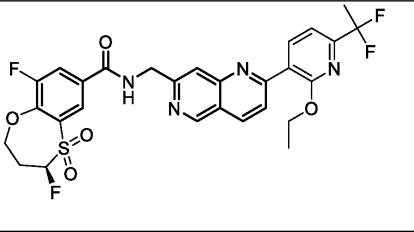
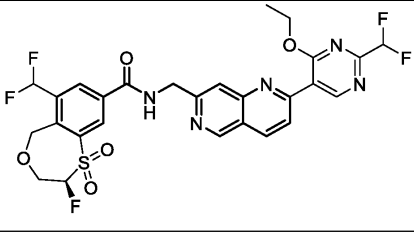
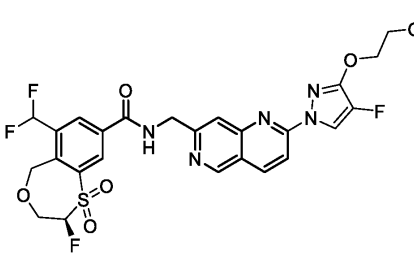
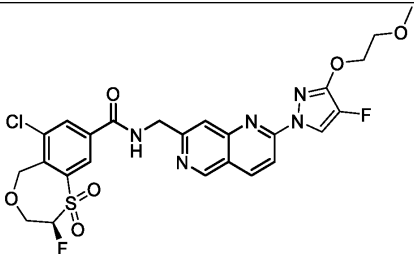
[0248]

499	
500	
501	
502	
503	

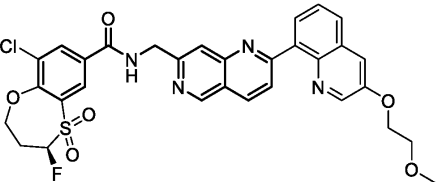
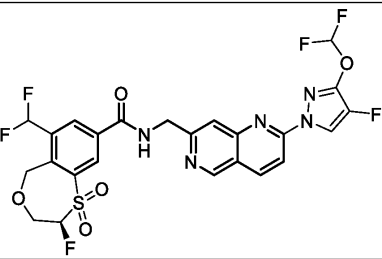
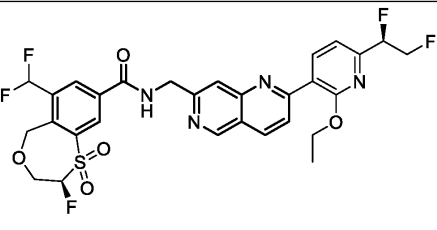
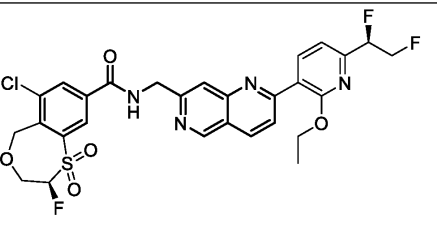
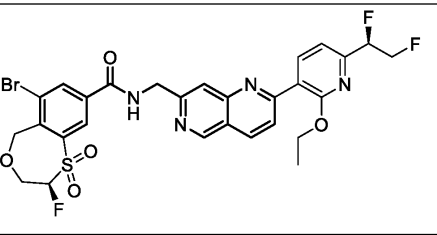
[0249]

504	
505	
506	
507	

[0250]

508	
509	
510	
511	
512	

[0251]

513	
514	
515	
516	
517	

[0252]

518	
519	
520	
521	
522	

[0253]

523	
-----	--

[0254]

[0255]

일부 실시양태에서, 화합물은 BRM IC₅₀에 대한 BRG1 IC₅₀의 비율이 적어도 5이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 BRM IC₅₀에 대한 BRG1 IC₅₀의 비율이 적어도 7이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 BRM IC₅₀에 대한 BRG1 IC₅₀의 비율이 적어도 10이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 BRM IC₅₀에 대한 BRG1 IC₅₀의 비율이 적어도 15이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 BRM IC₅₀에 대한 BRG1 IC₅₀의 비율이 적어도 20이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 BRM IC₅₀에 대한 BRG1 IC₅₀의 비율이 적어도 25이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 BRM IC₅₀에 대한 BRG1 IC₅₀의 비율이 적어도 30이다.

[0256]

또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 화합물 중 어느 하나 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 특징으로 한다.

- [0257] 또 다른 측면에서, 본 발명은 세포를 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 BAF 복합체의 활성을 감소시키는 방법을 특징으로 한다.
- [0258] 일부 실시양태에서, 세포는 암 세포이다.
- [0259] 또 다른 측면에서, 본 발명은 BAF 복합체-관련 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 BAF 복합체-관련 장애를 치료하는 방법을 특징으로 한다.
- [0260] 일부 실시양태에서, BAF 복합체-관련 장애는 암이다.
- [0261] 추가 측면에서, 본 발명은 세포를 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, BRM을 억제하는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 세포는 암 세포이다.
- [0262] 또 다른 측면에서, 본 발명은 세포를 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, BRG1을 억제하는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 세포는 암 세포이다.
- [0263] 추가 측면에서, 본 발명은 세포를 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, BRM 및 BRG1을 억제하는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 세포는 암 세포이다.
- [0264] 또 다른 측면에서, 본 발명은 BRG1 기능 상실 돌연변이와 관련된 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 BRG1 기능 상실 돌연변이와 관련된 장애를 치료하는 방법을 특징으로 한다.
- [0265] 일부 실시양태에서, BRG1 기능 상실 돌연변이와 관련된 장애는 암이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 BRG1 기능 상실 장애를 갖는 것으로 결정되고, 예를 들어 BRG1 기능 상실 암 (예를 들어, 암은 BRG1 기능 상실을 갖는 암 세포를 포함하는 것으로 결정됨)을 갖는 것으로 결정된다.
- [0266] 또 다른 측면에서, 본 발명은 세포를 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 아포토시스를 유도하는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 세포는 암 세포이다.
- [0267] 추가 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법을 특징으로 한다.
- [0268] 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암, 결장직장암, 방광암, 원인불명 원발성 암, 신경교종, 유방암, 흑색종, 비-흑색종 피부암, 자궁내막암, 식도위암, 췌장암, 간담도암, 연부 조직 육종, 난소암, 두경부암, 신세포 암종, 골암, 비-호지킨 림프종, 소세포 폐암, 전립선암, 배아성 종양, 배세포 종양, 자궁경부암, 갑상선암, 타액선암, 위장 신경내분비 종양, 자궁 육종, 위장 기질 종양, CNS 암, 흉선 종양, 부신피질암종, 충수암, 소장암 또는 음경암이다.
- [0269] 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암, 결장직장암, 방광암, 원인불명 원발성 암, 신경교종, 유방암, 흑색종, 비-흑색종 피부암, 자궁내막암 또는 음경암이다.
- [0270] 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암은 약물 저항성 암이거나 또는 선행 요법 (예를 들어, 베무라페닙, 다카르바진, CTLA4 억제제, PD1 억제제, 인터페론 요법, BRAF 억제제, MEK 억제제, 방사선요법, 테모졸리미드, 이리노테칸, CAR-T 요법, 헤르셉틴, 페르제타, 타목시펜, 젤로다, 도세탁셀, 백금 작용제 예컨대 카르보플라틴, 탁산 예컨대 파클리탁셀 및 도세탁셀, ALK 억제제, MET 억제제, 알립타, 아브락산, 아드리아마이신 (Adriamycin)®, 겐시타빈, 아바스틴, 할라넨, 네라티닙, PARP 억제제, ARN810, mTOR 억제제, 토포테칸, 겐자르, VEGFR2 억제제, 플레이트 수용체 길항제, 템시주맙, 포스브레타불린 또는 PDL1 억제제)에 반응하는 데 실패하였다.
- [0271] 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암은 BRG1 돌연변이를 갖거나 또는 갖는 것으로 결정되었다. 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, BRG1 돌연변이는 동형접합이다. 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암은 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 돌연변이를 갖지 않거나 또는 갖지 않는 것으로 결정되었다. 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암은 역형성 림프종 키나제 (ALK) 드라이버 돌연변이를 갖지 않거나 또는 갖지 않는 것으로 결정되었다. 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암은 KRAS 돌연변이를 갖거나 또는 갖는 것으로 결정되었다. 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, BRG1 돌연변이는 단백질의 ATPase 촉매 도메인 내에 있다. 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, BRG1 돌연변이는 BRG1의 C-

말단에서의 결실이다.

- [0272] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 BAF와 관련된 장애 (예를 들어, 암 또는 바이러스 감염)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 세포를 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 임의의 상기 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 장애는 바이러스 감염이며, 바이러스 감염은 레트로비리다에(*Retroviridae*) 과의 바이러스, 예컨대 렌티바이러스 (예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 및 텔타레트로바이러스 (예를 들어, 인간 T 세포 백혈병 바이러스 I (HTLV-I), 인간 T 세포 백혈병 바이러스 II (HTLV-II)), 헤파드나비리다에(*Hepadnaviridae*) 과 (예를 들어, B형 간염 바이러스 (HBV)), 플라비비리다에(*Flaviviridae*) 과 (예를 들어, C형 간염 바이러스 (HCV)), 아데노비리다에(*Adenoviridae*) 과 (예를 들어, 인간 아데노바이러스), 헤르페스비리다에(*Herpesviridae*) 과 (예를 들어, 인간 시토크갈로바이러스 (HCMV), 엡스타인-바르(Epstein-Barr) 바이러스, 단순 포진 바이러스 1 (HSV-1), 단순 포진 바이러스 2 (HSV-2), 인간 헤르페스바이러스 6 (HHV-6), 헤르페스비투스(Herpessvirus) K*, CMV, 바리셀라-조스터(varicella-zoster) 바이러스), 파필로마비리다에(*Papillomaviridae*) 과 (예를 들어, 인간 유두종바이러스 (HPV, HPV E1)), 파르보비리다에(*Parvoviridae*) 과 (예를 들어, 파르보바이러스 B19), 폴리오마비리다에(*Polyomaviridae*) 과 (예를 들어, JC 바이러스 및 BK 바이러스), 파라믹소비리다에(*Paramyxoviridae*) 과 (예를 들어, 홍역 바이러스), 토가비리다에(*Togaviridae*) 과 (예를 들어, 풍진 바이러스)로의 감염이다. 일부 실시양태에서, 장애는 코핀 시리즈, 신경섬유종증 (예를 들어, NF-1, NF-2 또는 슈반세포종증) 또는 다발성 수막종이다.
- [0273] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 대상체에게 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 임의의 상기 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 레트로비리다에(*Retroviridae*) 과의 바이러스, 예컨대 렌티바이러스 (예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 및 텔타레트로바이러스 (예를 들어, 인간 T 세포 백혈병 바이러스 I (HTLV-I), 인간 T 세포 백혈병 바이러스 II (HTLV-II)), 헤파드나비리다에(*Hepadnaviridae*) 과 (예를 들어, B형 간염 바이러스 (HBV)), 플라비비리다에(*Flaviviridae*) 과 (예를 들어, C형 간염 바이러스 (HCV)), 아데노비리다에(*Adenoviridae*) 과 (예를 들어, 인간 아데노바이러스), 헤르페스비리다에(*Herpesviridae*) 과 (예를 들어, 인간 시토크갈로바이러스 (HCMV), 엡스타인-바르(Epstein-Barr) 바이러스, 단순 포진 바이러스 1 (HSV-1), 단순 포진 바이러스 2 (HSV-2), 인간 헤르페스바이러스 6 (HHV-6), 헤르페스비투스(Herpessvirus) K*, CMV, 바리셀라-조스터(varicella-zoster) 바이러스), 파필로마비리다에(*Papillomaviridae*) 과 (예를 들어, 인간 유두종바이러스 (HPV, HPV E1)), 파르보비리다에(*Parvoviridae*) 과 (예를 들어, 파르보바이러스 B19), 폴리오마비리다에(*Polyomaviridae*) 과 (예를 들어, JC 바이러스 및 BK 바이러스), 파라믹소비리다에(*Paramyxoviridae*) 과 (예를 들어, 홍역 바이러스), 토가비리다에(*Togaviridae*) 과 (예를 들어, 풍진 바이러스)로의 감염이다.
- [0274] 또 다른 측면에서, 본 발명은 흑색종, 전립선암, 유방암, 골암, 신세포 암종 또는 혈액암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 흑색종, 전립선암, 유방암, 골암, 신세포 암종 또는 혈액암을 치료하는 방법을 특징으로 한다.
- [0275] 또 다른 측면에서, 본 발명은 흑색종, 전립선암, 유방암, 골암, 신세포 암종 또는 혈액암의 종양 성장의 감소를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 흑색종, 전립선암, 유방암, 골암, 신세포 암종 또는 혈액암의 종양 성장을 감소시키는 방법을 특징으로 한다.
- [0276] 또 다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 흑색종, 전립선암, 유방암, 골암, 신세포 암종 또는 혈액암의 전이성 진행을 억제하는 방법을 특징으로 한다.
- [0277] 또 다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 흑색종, 전립선암, 유방암, 골암, 신세포 암종 또는 혈액암의 전이성 콜로니화를 억제하는 방법을 특징으로 한다.
- [0278] 또 다른 측면에서, 본 발명은 흑색종, 전립선암, 유방암, 골암, 신세포 암종 또는 혈액암 세포를 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 세포에서 BRG1 및/또는 BRM의 수준 및/또는 활성을 감소시키는 방법을 특징으로 한다.

- [0279] 상기 측면 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 흑색종, 전립선암, 유방암, 골암, 신세포 암종 또는 혈액 세포는 대상체 내에 있다.
- [0280] 상기 측면 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 화합물의 유효량은 BRG1의 수준 및/또는 활성을 참조와 비교하여 적어도 5% (예를 들어, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)만큼 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화합물의 유효량은 BRG1의 수준 및/또는 활성을 참조와 비교하여 적어도 50% (예를 들어, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)만큼 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화합물의 유효량은 BRG1의 수준 및/또는 활성을 적어도 90% (예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%)만큼 감소시킨다.
- [0281] 일부 실시양태에서, 화합물의 유효량은 BRG1의 수준 및/또는 활성을 적어도 12시간 (예를 들어, 14시간, 16시간, 18시간, 20시간, 22시간, 24시간, 30시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 그 초과) 동안 참조와 비교하여 적어도 5% (예를 들어, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)만큼 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화합물의 유효량은 BRG1의 수준 및/또는 활성을 적어도 4일 (예를 들어, 5일, 6일, 7일, 14일, 28일 또는 그 초과) 동안 참조와 비교하여 적어도 5% (예를 들어, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)만큼 감소시킨다.
- [0282] 상기 측면 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 화합물의 유효량은 BRM의 수준 및/또는 활성을 참조와 비교하여 적어도 5% (예를 들어, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)만큼 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화합물의 유효량은 BRM의 수준 및/또는 활성을 참조와 비교하여 적어도 50% (예를 들어, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)만큼 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화합물의 유효량은 BRM의 수준 및/또는 활성을 적어도 90% (예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%)만큼 감소시킨다.
- [0283] 일부 실시양태에서, 화합물의 유효량은 BRM의 수준 및/또는 활성을 적어도 12시간 (예를 들어, 14시간, 16시간, 18시간, 20시간, 22시간, 24시간, 30시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 그 초과) 동안 참조와 비교하여 적어도 5% (예를 들어, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)만큼 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화합물의 유효량은 BRM의 수준 및/또는 활성을 적어도 4일 (예를 들어, 5일, 6일, 7일, 14일, 28일 또는 그 초과) 동안 참조와 비교하여 적어도 5% (예를 들어, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)만큼 감소시킨다.
- [0284] 일부 실시양태에서, 대상체는 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 암은 BRG1 및/또는 BRM 단백질을 발현하고/거나 세포 또는 대상체는 BRG1 및/또는 BRM을 발현하는 것으로 확인되었다. 일부 실시양태에서, 암은 BRG1 단백질을 발현하고/거나 세포 또는 대상체는 BRG1을 발현하는 것으로 확인되었다. 일부 실시양태에서, 암은 BRM 단백질을 발현하고/거나 세포 또는 대상체는 BRM을 발현하는 것으로 확인되었다. 일부 실시양태에서, 암은 흑색종 (예를 들어, 포도막 흑색종, 점막 흑색종 또는 피부 흑색종)이다. 일부 실시양태에서, 암은 전립선암이다. 일부 실시양태에서, 암은 혈액암, 예를 들어 다발성 골수종, 대세포 림프종, 급성 T-세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 이뮤노글로불린 A 랑다 골수종, 미만성 혼합 조직구성 및 림프구성 림프종, B-세포 림프종, 급성 림프모구성 백혈병 (예를 들어, T-세포 급성 림프모구성 백혈병 또는 B-세포 급성 림프모구성 백혈병), 미만성 대세포 림프종 또는 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암 (예를 들어, ER 양성 유방암, ER 음성 유방암, 삼중 양성 유방암 또는 삼중 음성 유방암)이다. 일부 실시양태에서, 암은 골암 (예를 들어, 유잉 육종)이다. 일부 실시양태에서, 암은 신세포 암종 (예를 들어, 소안구증 전사 인자 (MITF) 패밀리 전위 신세포 암종 (tRCC))이다. 일부 실시양태에서, 암은 전이성이다 (예를 들어, 암이 간으로 확산됨). 전이성 암은 이동 세포의 이동 및/또는 침습을 나타내는 세포를 포함할 수 있고/거나 내피 동원 및/또는 혈관신생을 나타내는 세포를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 이동하는 암은 세포 이동 암이다. 또 다른 실시양태에서, 세포 이동 암은 비-전이성 세포 이동 암이다. 전이성 암은 복막, 흉막, 심막 또는 지주막하 공간의 표면을 시딩하는 것을 통해 확산된 암일 수 있다. 대안적으로, 전이성 암은 림프계를 통해 확산된 암, 또는 혈행성으로 확산된 암일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 암의 간으로의 전이성 콜로니화를 억제하는 데 효과적인 양이다.
- [0285] 일부 실시양태에서, 암은 GNAQ에서의 돌연변이를 보유한다. 일부 실시양태에서, 암은 GNA11에서의 돌연변이를 보유한다. 일부 실시양태에서, 암은 PLCB4에서의 돌연변이를 보유한다. 일부 실시양태에서, 암은 CYSLTR2에서

의 돌연변이를 보유한다. 일부 실시양태에서, 암은 BAP1에서의 돌연변이를 보유한다. 일부 실시양태에서, 암은 SF3B1에서의 돌연변이를 보유한다. 일부 실시양태에서, 암은 EIF1AX에서의 돌연변이를 보유한다. 일부 실시양태에서, 암은 TFE3 전위를 보유한다. 일부 실시양태에서, 암은 TFEB 전위를 보유한다. 일부 실시양태에서, 암은 MITF 전위를 보유한다. 일부 실시양태에서, 암은 EZH2 돌연변이를 보유한다. 일부 실시양태에서, 암은 SUZ12 돌연변이를 보유한다. 일부 실시양태에서, 암은 EED 돌연변이를 보유한다.

[0286] 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 방법은 대상체에게 항암 요법, 예를 들어, 화학요법제 또는 세포독성제, 면역요법, 수술, 방사선요법, 열요법 또는 광응고, 또는 그의 조합을 투여하거나 또는 세포와 접촉시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 항암 요법은 화학요법제 또는 세포독성제, 예를 들어 항대사물, 항유사분열제, 항종양 항생제, 아스파라긴-특이적 효소, 비스포스포네이트, 항신생물제, 알킬화제, DNA-복구 효소 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 코르티코스테로이드, 탈메틸화제, 면역조절제, 야누스-연관 키나제 억제제, 포스포노시티드 3-키나제 억제제, 프로테아솜 억제제 또는 티로신 키나제 억제제, 또는 그의 조합이다.

[0287] 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 포도막 흑색종의 치료에 사용되는 또 다른 항암 요법, 예컨대 수술, MEK 억제제 및/또는 PKC 억제제와 조합하여 사용된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 방법은 본 발명의 화합물의 투여 전에, 그 후에 또는 그와 동시에 수술을 수행하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 본 발명의 화합물의 투여 전에, 그 후에 또는 그와 동시에 MEK 억제제 및/또는 PKC 억제제의 투여를 추가로 포함한다.

[0288] 일부 실시양태에서, 항암 요법 및 본 발명의 화합물은 서로 28일 이내에 함께 대상체를 치료하는 데 효과적인 양으로 각각 투여된다.

[0289] 일부 실시양태에서, 대상체 또는 암은 BRG1 기능 상실 돌연변이를 갖고/거나 갖는 것으로 확인되었다.

[0290] 일부 실시양태에서, 암은 1종 이상의 화학요법제 또는 세포독성제에 저항성이다 (예를 들어, 암은 예컨대 유전자 마커에 의해 화학요법제 또는 세포독성제에 저항성인 것으로 결정되거나, 또는 화학요법제 또는 세포독성제에 저항성, 예컨대 화학요법제 또는 세포독성제에 반응하는 데 실패한 암일 수 있다). 일부 실시양태에서, 암은 1종 이상의 화학요법제 또는 세포독성제에 반응하는 데 실패하였다. 일부 실시양태에서, 암은 다카르바진, 데모졸로미드, 시스플라틴, 트레오술판, 포테무스틴, IMCgp100, CTLA-4 억제제 (예를 들어, 이필리무맵), PD-1 억제제 (예를 들어, 니볼루맵 또는 펠브롤리주맵), PD-L1 억제제 (예를 들어, 아테졸리주맵, 아벨루맵 또는 두르발루맵), 미토겐-활성화 단백질 키나제 (MEK) 억제제 (예를 들어, 셀루메티닙, 비니메티닙 또는 타메티닙) 및/또는 단백질 키나제 C (PKC) 억제제 (예를 들어, 소트라스타우린 또는 IDE196)에 저항성이거나 또는 그에 반응하는 데 실패하였다.

[0291] 일부 실시양태에서, 암은 포도막 흑색종의 치료에 사용되는 이전에 투여된 치료제, 예컨대 MEK 억제제 또는 PKC 억제제에 저항성이거나 또는 그에 반응하는 데 실패하였다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 암은 미토겐-활성화 단백질 키나제 (MEK) 억제제 (예를 들어, 셀루메티닙, 비니메티닙, 또는 타메티닙), 및/또는 단백질 키나제 C (PKC) 억제제 (예를 들어, 소트라스타우린 또는 IDE196)에 저항성이거나 또는 그에 반응하는 데 실패하였다.

[0292] 한 측면에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 제공한다.

[0293] 한 측면에서, 본 발명은 세포에서 BAF 복합체의 활성을 감소시키는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 제공한다.

[0294] 일부 실시양태에서, BAF 복합체는 암 세포에 존재한다.

[0295] 한 측면에서, 본 발명은 BAF 복합체-관련 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 제공한다.

[0296] 일부 실시양태에서, BAF 복합체-관련 장애는 암 또는 바이러스 감염이다.

[0297] 한 측면에서, 본 발명은 세포에서 BRM을 억제하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 제공한다.

[0298] 일부 실시양태에서, 세포는 암 세포이다.

[0299] 한 측면에서, 본 발명은 BRG1 기능 상실 돌연변이와 관련된 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 제공한다.

- [0300] 일부 실시양태에서, BRG1 기능 상실 돌연변이와 관련된 장애는 암이다.
- [0301] 한 측면에서, 본 발명은 세포에서 아포토시스를 유도하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 제공한다.
- [0302] 일부 실시양태에서, 세포는 암 세포이다.
- [0303] 한 측면에서, 본 발명은 암을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 제공한다.
- [0304] 일부 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암, 결장직장암, 방광암, 원인불명 원발성 암, 신경교종, 유방암, 흑색종, 비-흑색종 피부암, 자궁내막암, 식도위암, 췌장암, 간담도암, 연부 조직 육종, 난소암, 두경부암, 신세포 암종, 골암, 비-호지킨 림프종, 소세포 폐암, 전립선암, 배아성 종양, 배세포 종양, 자궁경부암, 갑상선암, 타액선암, 위장 신경내분비 종양, 자궁 육종, 위장 기질 종양, CNS 암, 흉선 종양, 부신피질 암종, 충수암, 소장암 또는 음경암이다.
- [0305] 일부 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암, 결장직장암, 방광암, 원인불명 원발성 암, 신경교종, 유방암, 흑색종, 비-흑색종 피부암, 자궁내막암 또는 음경암이다.
- [0306] 일부 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암이다. 일부 실시양태에서, 암은 연부 조직 육종이다.
- [0307] 한 측면에서, 본 발명은 흑색종, 전립선암, 유방암, 골암, 신세포 암종 및 혈액암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 제공한다.
- [0308] 한 측면에서, 본 발명은 흑색종, 전립선암, 유방암, 골암, 신세포 암종 및 혈액암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암의 종양 성장을 감소시키는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 제공한다.
- [0309] 한 측면에서, 본 발명은 흑색종, 전립선암, 유방암, 골암, 신세포 암종 및 혈액암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암의 전이성 진행을 억제하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 제공한다.
- [0310] 한 측면에서, 본 발명은 흑색종, 전립선암, 유방암, 골암, 신세포 암종 및 혈액암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암의 전이성 콜로니화를 억제하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 제공한다.
- [0311] 한 측면에서, 본 발명은 흑색종, 전립선암, 유방암, 골암, 신세포 암종 및 혈액암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암 세포에서 BRM의 수준 및/또는 활성을 감소시키는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 제공한다.
- [0312] 일부 실시양태에서, 세포는 대상체 내의 것이다.
- [0313] 일부 실시양태에서, 암은 전이성이다.
- [0314] 일부 실시양태에서, 용도는 항암 요법을 추가로 포함한다.
- [0315] 일부 실시양태에서, 항암 요법은 화학요법제 또는 세포독성제, 면역요법, 수술, 방사선요법, 열요법 또는 광응고이다.
- [0316] 일부 실시양태에서, 항암 요법은 수술이다.
- [0317] 일부 실시양태에서, 항암 요법은 화학요법제 또는 세포독성제이다.
- [0318] 일부 실시양태에서, 화학요법제 또는 세포독성제는 항대사물, 항유사분열제, 항종양 항생제, 아스파라긴-특이적 효소, 비스포스포네이트, 항신생물제, 알킬화제, DNA-복구 효소 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 코르티코스테로이드, 탈메틸화제, 면역조절제, 야누스-연관 키나제 억제제, 포스포노시티드 3-키나제 억제제, 프로테아솜 억제제 또는 티로신 키나제 억제제이다.
- [0319] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 화학요법제 또는 세포독성제는 다카르바진, 테모졸로미드, 시스플라틴, 트레오술판, 포테무스틴, IMCgp100, CTLA-4 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 미토겐-활성화 단백질 키나제 억제제

및/또는 단백질 키나제 C 억제제이다.

- [0320] 일부 실시양태에서, 항암 요법 및 제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제94항의 제약 조성물은 서로 28일 이내에 함께 대상체를 치료하는 데 효과적인 양으로 각각 투여된다.
- [0321] 일부 실시양태에서, 대상체 또는 암은 BRG1 기능 상실 돌연변이를 갖고/거나 갖는 것으로 확인되었다.
- [0322] 일부 실시양태에서, 암은 1종 이상의 화학요법제 또는 세포독성제의 투여 후에 반응하는 데 실패하였거나 진행되었다.
- [0323] 일부 실시양태에서, 암은 1종 이상의 화학요법제에 저항성이거나 또는 그에 저항성인 것으로 예측된다.
- [0324] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 화학요법제 또는 세포독성제는 다카르바진, 테모졸로미드, 시스플라틴, 트레오술판, 포테무스틴, IMCgp100, CTLA-4 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 미토겐-활성화 단백질 키나제 억제제 및/또는 단백질 키나제 C 억제제이다.
- [0325] 일부 실시양태에서, 암은 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 포도막 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 점막 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 피부 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 일부 실시양태에서, 혈액암은 다발성 골수종, 대세포 림프종, 급성 T-세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 이뮤노글로불린 A 람다 골수종, 미만성 혼합 조직구성 및 림프구성 림프종, B-세포 림프종, 급성 림프모구성 백혈병, 미만성 대세포 림프종, 또는 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, 암은 전립선암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 ER 양성 유방암, ER 음성 유방암, 삼중 양성 유방암 또는 삼중 음성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 골암이다. 일부 실시양태에서, 골암은 유잉 육종이다. 일부 실시양태에서, 암은 신세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 신세포 암종은 소안구증 전사 인자 (MITF) 패밀리 전위 신세포 암종이다.
- [0326] 한 측면에서, 본 발명은 바이러스 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 제공한다.
- [0327] 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 레트로비리다에 과, 헤파드나비리다에 과, 플라비비리다에 과, 아데노비리다에 과, 헤르페스비리다에 과, 파필로마비리다에 과, 파르보비리다에 과, 폴리오마비리다에 과, 파라믹소비리다에 과 또는 토가비리다에 과의 바이러스에 의한 감염이다.
- [0328] 한 측면에서, 본 발명은 의약의 제조에서의 임의의 상기 화합물 (예를 들어, BRM/BRG1 이중 억제제 화합물 또는 BRM-선택적 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 임의의 상기 제약 조성물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 용도는 본원에 기재된 방법에 대해 기재된 바와 같다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0329] 화학적 용어
- [0330] 본원에 사용된 용어는 특정한 실시양태를 기재하기 위한 것이며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0331] 하기 임의의 화학적 정의에서, 원자 기호 뒤의 숫자는 특정한 화학적 모이어티에서 존재하는 해당 원소의 총 원자 개수를 나타낸다. 이해되는 바와 같이, 본원에 기재된 바와 같은 다른 원자, 예컨대 H 원자, 또는 치환기는 원자의 원자가를 충족시키기 위해 필요에 따라 존재할 수 있다. 예를 들어, 비치환된 C_2 알킬 기는 화학식 $-CH_2CH_3$ 를 갖는다. 본원에서 정의된 기에서 사용될 때, 탄소 원자의 개수에 대한 언급은 아세탈 및 케탈 기 내의 2가 탄소는 포함하지만, 아실, 에스테르, 카르보네이트 또는 카르바메이트 기 내의 카르보닐 탄소는 포함하지 않는다. 헤테로아틸 기 내의 산소, 질소 또는 황 원자의 수에 대한 언급은 단지 헤테로시클릭 고리의 일부를 형성하는 원자를 포함한다.
- [0332] 본원에 사용된 용어 "아실"은 H, 또는 본원에 정의된 바와 같은 카르보닐 기를 통해 모 분자 기에 부착된 알킬 기를 나타내고, 포르밀 (즉, 카르복스알데히드 기), 아세틸, 트리플루오로아세틸, 프로피오닐 및 부타노일로 예시된다. 예시적인 비치환된 아실 기는 1 내지 6개, 1 내지 11개, 또는 1 내지 21개의 탄소를 포함한다.
- [0333] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자 (예를 들어, 1 내지 16개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 3개의 탄소 원자)의 분지쇄 또는 직쇄 1가 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

- [0334] 알킬렌은 2가 알킬 기이다. 본원에 단독으로 또는 다른 기와 조합되어 사용된 용어 "알케닐"은 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 2 내지 20개의 탄소 원자 (예를 들어, 2 내지 16개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 6개의 탄소 원자 또는 2개의 탄소 원자)를 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 잔기를 지칭한다.
- [0335] 본원에 단독으로 또는 다른 기와 조합되어 사용된 용어 "알키닐"은 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고 2 내지 20개의 탄소 원자 (예를 들어, 2 내지 16개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 6개의 탄소 원자 또는 2개의 탄소 원자)를 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 잔기를 지칭한다.
- [0336] 본원에 사용된 용어 "아미노"는 $-N(R^{N1})_2$ 를 나타내고, 여기서 각각의 R^{N1} 은 독립적으로 H, OH, NO_2 , $N(R^{N2})_2$, SO_2OR^{N2} , SO_2R^{N2} , SOR^{N2} , N-보호기, 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 아실 (예를 들어, 아세틸, 트리플루오로아세틸 또는 본원에 기재된 다른 것)이고, 여기서 각각의 이들 언급된 R^{N1} 기는 임의로 치환될 수 있거나; 또는 2개의 R^{N1} 은 조합되어 알킬렌 또는 헤테로알킬렌을 형성하고, 여기서 각각의 R^{N2} 는 독립적으로 H, 알킬 또는 아릴이다. 본 발명의 아미노 기는 비치환된 아미노 (즉, $-NH_2$) 또는 치환된 아미노 (즉, $-N(R^{N1})_2$)일 수 있다.
- [0337] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 적어도 1개의 방향족 고리를 갖는, 6 내지 12개의 탄소 원자의 방향족 모노- 또는 폴리카르보시클릭 라디칼을 지칭한다. 폴리시클릭인 경우, 아릴 기는 2 또는 3개의 고리를 함유한다. 이러한 기의 예는 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 1,2-디히드로나프틸, 인다닐 및 1H-인데닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0338] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬"은 아릴 기로 치환된 알킬 기를 나타낸다. 비치환된 아릴알킬 기는 7 내지 30개의 탄소 (예를 들어, 7 내지 16개 또는 7 내지 20개의 탄소, 예컨대 C_1-C_6 알킬 C_6-C_{10} 아릴, C_1-C_{10} 알킬 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_1-C_{20} 알킬 C_6-C_{10} 아릴)를 함유하며, 예컨대 벤질 및 페네틸이다. 일부 실시양태에서, 알킬 및 아릴 각각은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은, 원자가가 허용하는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환된다.
- [0339] 본원에 사용된 용어 "아지도"는 $-N_3$ 기를 나타낸다.
- [0340] 본원에 사용된 용어 "가교된 폴리시클로알킬"은 1 내지 3개의 가교를 함유하는 5 내지 20개의 탄소의 가교된 폴리시클릭 기를 지칭한다. 가교된 폴리시클로알킬 기는 비치환되거나 또는 시클로알킬에 대해 본원에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.
- [0341] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 $-CN$ 기를 나타낸다.
- [0342] 본원에 사용된 용어 "카르보시클릴"은 고리가 탄소 원자에 의해 형성된 비-방향족 C_3-C_{12} 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 구조를 지칭한다. 카르보시클릴 구조는 시클로알킬 기 및 불포화 카르보시클릴 라디칼을 포함한다.
- [0343] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자의 포화, 비-방향족 및 1가 모노-, 디- 또는 트리시클릭 라디칼을 지칭한다. 시클로알킬 기는 완전 포화되거나 또는 1개 이상의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있으며, 단 고리는 방향족이 아니다. 이 용어는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 노르보르닐 및 아다만틸과 같은 라디칼에 의해 추가로 예시된다.
- [0344] 본원에 사용된 용어 "할로"는 플루오린 (플루오로), 염소 (클로로), 브로민 (브로모) 또는 아이오딘 (아이오도) 라디칼을 의미한다.
- [0345] 본원에 사용된 용어 "헤테로알킬"은 구성성분 탄소 원자의 1개 이상이 질소, 산소 또는 황에 의해 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 알킬 기에 대해 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환된다. 헤테로알킬 기의 예는, 본원에 사용된 알킬-O- (예를 들어, 메톡시 및 에톡시)를 지칭하는 "알콕시"이다. "헤테로알킬렌"은 2가 헤테로알킬 기이다. 본원에 사용된 용어 "헤테로알케닐"은 구성성분 탄소 원자의 1개 이상이 질소, 산소 또는 황에 의해 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알케닐 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 알케닐 기에 대해 본원에 기재된 바와 같은, 원자가가 허용하는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환된다. 헤테로알케닐 기의 예는 알케닐-O-를 지칭하는, 본원에 사용된 "알켄옥시"이다. 헤테로알케닐렌은 2가 헤테로알케닐 기이다. 본원에 사용된

용어 "헤테로알킬닐"은 구성성분 탄소 원자의 1개 이상이 질소, 산소 또는 황에 의해 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬닐 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 알킬닐 기에 대해 본원에 기재된 바와 같은, 원자가가 허용하는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환된다. 헤테로알킬닐 기의 예는 알킬닐-O-를 지칭하는, 본원에 사용된 "알킨옥시"이다. 헤테로알킬닐렌은 2가 헤테로알킬닐 기이다.

[0346] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 방향족 고리를 갖고 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 원자를 함유하며 나머지 고리 원자는 탄소인 5 내지 12개의 원자의 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴 기의 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 카르보닐 기로 대체될 수 있다. 헤테로아릴 기의 예는 피리딜, 피라조일, 벤조옥사졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴이다.

[0347] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴 기로 치환된 알킬 기를 나타낸다. 비치환된 헤테로아릴알킬 기는 7 내지 30개의 탄소 (예를 들어, 7 내지 16개 또는 7 내지 20개의 탄소, 예컨대 C₁-C₆ 알킬 C₂-C₉ 헤테로아릴, C₁-C₁₀ 알킬 C₂-C₉ 헤테로아릴 또는 C₁-C₂₀ 알킬 C₂-C₉ 헤테로아릴)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 알킬 및 헤테로아릴 각각은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은, 원자가가 허용하는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환된다.

[0348] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴시클로알킬"은 헤테로아릴 기로 치환된 시클로알킬 기를 나타낸다. 예시적인 비치환된 헤테로아릴시클로알킬 기는 5 내지 30개의 탄소 (예를 들어, 5 내지 17개의 탄소, 예컨대 C₂-C₉ 헤테로아릴 C₃-C₈ 시클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬 및 헤테로아릴 각각은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0349] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴에틸닐"은 화학식 -R^A-R^B-의 기를 나타내며, 여기서 R^A는 헤테로아릴이고, R^B는 에틸닐이다. 임의로 치환된 헤테로아릴에틸닐은 헤테로아릴 부분이 헤테로아릴에 대해 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환된 헤테로아릴에틸닐이다.

[0350] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴비닐"은 화학식 -R^A-R^B-의 기를 나타내며, 여기서 R^A는 헤테로아릴이고, R^B는 비닐이다. 임의로 치환된 헤테로아릴비닐은 헤테로아릴비닐이고, 여기서 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴에 대해 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0351] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 고리 원자를 함유하는 적어도 1개의 고리를 가지며, 어떠한 고리도 방향족이 아닌, 3 내지 12개의 원자를 갖는 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 라디칼을 지칭한다. 헤테로시클릴 기의 예는 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 푸릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 1,3-디옥사닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0352] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릴 기로 치환된 알킬 기를 나타낸다. 비치환된 헤테로시클릴알킬 기는 7 내지 30개의 탄소 (예를 들어, 7 내지 16개 또는 7 내지 20개의 탄소, 예컨대 C₁-C₆ 알킬 C₂-C₉ 헤테로시클릴, C₁-C₁₀ 알킬 C₂-C₉ 헤테로시클릴 또는 C₁-C₂₀ 알킬 C₂-C₉ 헤테로시클릴)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 알킬 및 헤테로시클릴 각각은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환된다.

[0353] 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬"은 -OH 기로 치환된 알킬 기를 나타낸다.

[0354] 본원에 사용된 용어 "히드록실"은 -OH 기를 나타낸다.

[0355] 본원에 사용된 용어 "N-보호기"는 합성 절차 동안 목적하지 않은 반응에 대해 아미노 기를 보호하기 위한 기를 나타낸다. 통상적으로 사용되는 N-보호기는 문헌 [Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)]에 개시되어 있다. N-보호기는 아실, 아릴로일 또는 카르바미기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일, 및 키랄 보조제, 예컨대 보호 또는 비보호된 D, L 또는 D, L-아미노산, 예컨대 알라닌, 류신 및 페닐알라닌; 술포닐-함유 기, 예컨대 벤젠술포닐 및 p-톨루엔술포닐; 카르바메이트 형성 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐, p-클로로벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐,

2-니트로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시카르보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 2,4-20 디메톡시벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메틸에톡시카르보닐, α, α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 벤즈히드릴옥시 카르보닐, t-부틸옥시카르보닐, 디이소프로필메톡시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐, 에톡시카르보닐, 메톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 2,2,2, -트리클로로에톡시카르보닐, 페녹시카르보닐, 4-니트로페녹시 카르보닐, 플루오레닐-9-메톡시카르보닐, 시클로펜틸 옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐 및 페닐티오카르보닐, 아릴알킬 기, 예컨대 벤질, 트리페닐메틸 및 벤질옥시메틸, 및 실릴 기, 예컨대 트리메틸실릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 N-보호기는 알록, 포르밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, t-부틸아세틸, 알라닐, 페닐술포닐, 벤질, t-부틸옥시카르보닐 (Boc) 및 벤질옥시카르보닐 (Cbz)이다.

[0356] 본원에 사용된 용어 "니트로"는 -NO_2 기를 나타낸다.

[0357] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 2가 산소 원자를 나타낸다 (예를 들어, 옥소의 구조는 $=\text{O}$ 로서 나타낼 수 있음). 예를 들어, 카르보닐 기는 옥소로 치환된 탄소 (예를 들어, 알킬 탄소, 알케닐 탄소, 알키닐 탄소, 헤테로알킬 탄소, 헤테로알케닐 탄소, 헤테로알키닐 탄소, 카르보시클릴 탄소 등)이다. 대안적으로, 황은 1 또는 2개의 옥소 기로 치환될 수 있다 (예를 들어, 치환된 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐 또는 헤테로시클릴 기 내의 -SO- 또는 $\text{-SO}_2\text{-}$).

[0358] 본원에 사용된 용어 "티올"은 -SH 기를 나타낸다.

[0359] 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴 (예를 들어, 시클로알킬), 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우에, 달리 명시되지 않는 한 원자가가 허용하는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기가 존재할 것이다. 1 내지 5개의 치환기는 각각 독립적으로 아실, 알킬 (예를 들어, 비치환 및 치환되고, 여기서 치환기는 본원에 기재된 임의의 기, 예를 들어 아릴, 할로, 히드록시를 포함함), 알케닐, 알키닐, 아릴 (예를 들어, 치환 및 비치환된 페닐), 카르보시클릴 (예를 들어, 치환 및 비치환된 시클로알킬), 할로 (예를 들어, 플루오로), 히드록실, 헤테로알킬 (예를 들어, 치환 및 비치환된 메톡시, 에톡시 또는 티오알콕시), 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 아미노 (예를 들어, NH_2 또는 모노- 또는 디알킬 아미노), 아지도, 시아노, 니트로, 티올 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된다. 각각의 치환기는 비치환되거나 또는 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 비치환된 치환기(들)로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐 및 헤테로알키닐은 아릴 (예를 들어, 치환 및 비치환된 페닐), 카르보시클릴 (예를 들어, 치환 및 비치환된 시클로알킬), 할로 (예를 들어, 플루오로), 히드록실, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 아미노 (예를 들어, NH_2 또는 모노- 또는 디알킬 아미노), 아지도, 시아노, 니트로, 티올 및 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환된다. 각각의 치환기는 비치환되거나 또는 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 비치환된 치환기(들)로 치환된다. 일부 실시양태에서, 치환기 그 자체는 비치환된다.

[0360] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 예컨대 예를 들어 라세미체, 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 라세미체, 또는 부분입체이성질체 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 광학 활성 형태는, 예를 들어 라세미체의 분해, 비대칭 합성 또는 비대칭 크로마토그래피 (키랄 흡착제 또는 용리액을 사용한 크로마토그래피)에 의해 수득될 수 있다. 즉, 특정 개시된 화합물은 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 입체이성질체는 그의 공간 배열만이 상이한 화합물이다. 거울상이성질체는 거울상이 겹쳐지지 않는 입체이성질체의 쌍인데, 그 이유는 가장 통상적으로 키랄 중심으로서 작용하는 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하기 때문이다. "거울상이성질체"는 서로 거울상이며 겹쳐지지 않는 한 쌍의 분자 중 하나를 의미한다. 부분입체이성질체는 가장 통상적으로 그들이 2개 이상의 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하고, 1개 이상의 키랄 탄소 원자의 주위의 치환기의 배위를 나타내기 때문에, 거울상과 관련되지 않는 입체이성질체이다. 화합물의 거울상이성질체는 예를 들어 1종 이상의 널리 공지된 기술 및 방법, 예컨대 예를 들어, 키랄 크로마토그래피 및 그에 기반한 분리 방법을 사용하여 라세미체로부터 거울상이성질체를 분리함으로써 제조될 수 있다. 라세미 혼합물로부터 본원에 기재된 화합물의 거울상이성질체를 분리하기 위한 적절한 기술 및/또는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. "라세미체" 또는 "라세미 혼합물"은 2종의 거울상이성질체를 함유하는 화합물을 의미하며, 여기서 이러한 혼합물은 광학 활성을 나타내지 않고; 즉, 이들은 편광면을 회전시키지 않는다. "기하 이성질체"는 탄소-탄소 이중 결합, 시클로알킬 고리, 또는 가교된

비시클릭 시스템과의 관계에서 치환기 원자의 배향이 상이한 이성질체를 의미한다. 탄소-탄소 이중 결합의 각 측 상의 원자 (H 이외의 것)는 E (치환기가 탄소-탄소 이중 결합의 반대 측 상에 있음) 또는 Z (치환기가 동일한 측 상에 배향됨) 배위일 수 있다. "R", "S", "S*", "R*", "E", "Z", "시스" 및 "트랜스"는 코어 분자에 대한 배위를 나타낸다. 특정한 개시된 화합물은 회전자에 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 회전자에 이성질체는 회전에 대한 입체 변형 장벽이 충분히 높아서 이형태체의 단리를 가능하게 하는, 단일 결합에 대한 장애 회전으로부터 생성된 입체 이성질체이다. 본 발명의 화합물은 또한 이성질체-특이적 합성에 의해 개별 이성질체로서 제조되거나 또는 이성질체 혼합물로부터 분해될 수 있다. 통상적인 분해 기술은 광학 활성 산을 사용하여 이성질체 쌍의 각각의 이성질체의 유리 염기의 염을 형성시키는 것 (뒤이어 분별 결정화 및 유리 염기의 재생), 광학 활성 아민을 사용하여 이성질체 쌍의 각각의 이성질체의 산 형태의 염을 형성시키는 것 (뒤이어 분별 결정화 및 유리 산의 재생), 광학적으로 순수한 산, 아민 또는 알콜을 사용하여 이성질체 쌍의 이성질체 각각의 에스테르 또는 아마이드를 형성시키는 것 (뒤이어 크로마토그래피 분리 및 키랄 보조제의 제거), 또는 다양한 널리 공지된 크로마토그래피 방법을 사용하여 출발 물질 또는 최종 생성물의 이성질체 혼합물을 분해하는 것을 포함한다. 개시된 화합물의 입체화학이 명명되거나 구조에 의해 도시되는 경우, 명명되거나 도시된 입체 이성질체는 다른 입체 이성질체에 대해 중량 기준으로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9%이다. 단일 거울상이성질체가 명명되거나 구조에 의해 도시되는 경우, 도시되거나 명명된 거울상이성질체는 적어도 60 중량%, 70 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 99 중량% 또는 99.9 중량% 광학적으로 순수하다. 단일 부분입체 이성질체가 명명되거나 구조에 의해 도시되는 경우, 도시되거나 명명된 부분입체 이성질체는 적어도 60 중량%, 70 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 99 중량% 또는 99.9 중량% 순수하다. 퍼센트 광학 순도는 거울상이성질체의 중량 + 그의 광학 이성질체의 중량에 대한 거울상이성질체의 중량의 비율이다. 중량 기준 부분입체 이성질체 순도는 모든 부분입체 이성질체의 중량에 대한 1종의 부분입체 이성질체의 중량의 비율이다. 개시된 화합물의 입체화학이 명명되거나 구조에 의해 도시되는 경우에, 명명되거나 도시된 입체 이성질체는 다른 입체 이성질체에 비해 몰 분율 기준으로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 순수하다. 단일 거울상이성질체가 명명되거나 구조에 의해 도시되는 경우, 도시되거나 명명된 거울상이성질체는 몰 분율 기준으로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 순수하다. 단일 부분입체 이성질체가 명명되거나 구조에 의해 도시되는 경우, 도시되거나 명명된 부분입체 이성질체는 몰 분율 기준으로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 순수하다. 몰 분율 기준 퍼센트 순도는 거울상이성질체의 몰 + 그의 광학 이성질체의 몰에 대한 거울상이성질체의 몰의 비율이다. 유사하게, 몰 분율 기준 퍼센트 순도는 부분입체 이성질체의 몰 + 그의 이성질체의 몰에 대한 부분입체 이성질체의 몰의 비율이다. 개시된 화합물이 입체화학의 명시 없이 명명되거나 구조에 의해 도시되고, 화합물이 적어도 1개의 키랄 중심을 갖는 경우, 명칭 또는 구조는 상응하는 광학 이성질체가 없는 화합물의 거울상이성질체, 화합물의 라세미 혼합물, 또는 1종의 거울상이성질체가 그의 상응하는 광학 이성질체에 비해 풍부한 혼합물을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 개시된 화합물이 입체화학의 명시 없이 명명되거나 구조에 의해 도시되고, 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 경우, 명칭 또는 구조는 다른 부분입체 이성질체가 없는 부분입체 이성질체, 다른 부분입체 이성질체 쌍이 없는 다수의 부분입체 이성질체, 부분입체 이성질체의 혼합물, 부분입체 이성질체 쌍의 혼합물, 1종의 부분입체 이성질체가 다른 부분입체 이성질체(들)에 비해 풍부한 부분입체 이성질체의 혼합물, 또는 1종 이상의 부분입체 이성질체가 다른 부분입체 이성질체에 비해 풍부한 부분입체 이성질체의 혼합물을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명은 모든 이들 형태를 포함한다.

[0361] 본 개시내용의 화합물은 또한 중간체 또는 최종 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함한다. "동위원소"는 동일한 원자 번호를 갖지만 핵 내 상이한 중성자 수로 인하여 상이한 질량수를 갖는 원자를 지칭한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다.

[0362] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한, 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하도록 의도된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 를 포함한다. 동위원소-표지된 화합물 (예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 로 표지된 것)은 화합물 또는 기질 조직 분포 검정에 유용할 수 있다. 삼중수소 (즉, ^3H) 및 탄소-14 (즉, ^{14}C) 동위원소는 그의 제조 용이성 및 검출감도로 인해 유용할 수 있다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^2H)로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특성의 치료 이점 (예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건)을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 수소 원자는 ^2H 또는 ^3H 에 의해 대체되거나, 또는 1개 이상의 탄소 원자는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소에 의해 대체된다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C 및

¹⁸F는 기질 수용체 점유율을 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용하다. 동위원소 표지된 화합물의 제조는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써 본원에 기재된 본 발명의 화합물에 대해 개시된 것과 유사한 하기 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0363] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 방법 및 물질은 본 개시내용에 사용하기 위해 본원에 기재되어 있고; 관련 기술분야에 공지된 다른 적합한 방법 및 물질이 또한 사용될 수 있다. 물질, 방법 및 예는 단지 예시적이며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 본원에 언급된 모든 공개 문헌, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 엔트리 및 다른 참고문헌은 그 전문이 참조로 포함된다. 상충되는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다.

[0364] 정의

[0365] 본 출원에서, 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, (i) 단수 용어는 "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해될 수 있고; (ii) 용어 "또는"은 "및/또는"을 의미하는 것으로 이해될 수 있고; (iii) 용어 "포함한" 및 "포함하는"은 항목화된 성분 또는 단계가 그 자체로 제시되든지 또는 하나 이상의 추가의 성분 또는 단계와 함께 제시되든지 간에 이를 포괄하는 것으로 이해될 수 있다.

[0366] 본원에 사용된 용어 "약" 및 "대략"은 기재된 값의 10% 초과 또는 미만 내에 있는 값을 지칭한다. 예를 들어, 용어 "약 5 nM"은 4.5 내지 5.5 nM의 범위를 나타낸다.

[0367] 본원에 사용된 용어 "투여"는 대상체 또는 시스템에 대한 조성물 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 포함하는 화합물 또는 제제)의 투여를 지칭한다. 동물 대상체 (예를 들어, 인간)에 대한 투여는 임의의 적절한 경로에 의한 것일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 투여는 기관지 (기관지 점적주입에 의한 것 포함), 협측, 경장, 피간, 동맥내, 피내, 위내, 수질내, 근육내, 비강내, 복강내, 척수강내, 종양내, 정맥내, 뇌실내, 점막, 비강, 경구, 직장, 피하, 설하, 국소, 기관 (기관내 점적주입에 의한 것 포함), 경피, 질 및 유리체 내일 수 있다.

[0368] 본원에 사용된 용어 "BAF 복합체"는 인간 세포 내의 BRG1- 또는 HBRM-연관 인자 복합체를 지칭한다.

[0369] 본원에 사용된 용어 "BAF 복합체-관련 장애"는 BAF 복합체의 활성 수준에 의해 유발되거나 또는 영향을 받는 장애를 지칭한다.

[0370] 본원에 사용된 용어 "BRG1 기능 상실 돌연변이"는 감소된 활성 (예를 들어, BRG1 활성의 적어도 1% 감소, 예를 들어 BRG1 활성의 2%, 5%, 10%, 25%, 50% 또는 100% 감소)을 갖는 단백질로 이어지는 BRG1에서의 돌연변이를 지칭한다. 예시적인 BRG1 기능 상실 돌연변이는 동형접합 BRG1 돌연변이 및 BRG1의 C-말단에서의 결실을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0371] 본원에 사용된 용어 "BRG1 기능 상실 장애"는 BRG1 활성의 감소 (예를 들어, BRG1 활성의 적어도 1% 감소, 예를 들어 BRG1 활성의 2%, 5%, 10%, 25%, 50% 또는 100% 감소)를 나타내는 장애 (예를 들어, 암)를 지칭한다.

[0372] 용어 "암"은 악성 신생물성 세포의 증식에 의해 유발된 상태, 예컨대 종양, 신생물, 암종, 육종, 백혈병 및 림프종을 지칭한다.

[0373] 본원에 사용된 "조합 요법" 또는 "조합하여 투여되는"은 2종 (또는 그 초과)의 상이한 작용제 또는 치료가 특정한 질환 또는 상태에 대해 정의된 치료 요법의 일부로서 대상체에게 투여되는 것을 의미한다. 치료 요법은 대상체에 대한 별개의 작용제의 효과가 중첩되도록 각각의 작용제의 투여 용량 및 사이클을 규정한다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 작용제의 전달은 동시 또는 공동이고, 작용제는 공동-제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 작용제는 공동-제제화되지 않고, 처방된 요법의 일부로서 순차적 방식으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 작용제 또는 치료를 조합하여 투여하는 것은 증상, 또는 장애와 관련된 다른 파라미터의 감소가 단독으로 또는 다른 것의 부재 하에 전달된 하나의 작용제 또는 치료에서 관찰될 것보다 더 크도록 한다. 2가지 치료의 효과는 부분적으로 상가적이거나, 전체적으로 상가적이거나, 또는 상가적인 것보다 더 클 수 있다 (예를 들어, 상승작용적). 각각의 치료제의 순차적 또는 실질적으로 동시 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로, 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 경로에 의해 수행될 수 있다. 치료제는 동일한 경로 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 조합물의 제1 치료제는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있는 반면, 조합물의 제2 치료제는 경구로 투여될 수 있다.

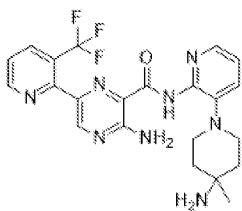
[0374] 단백질 또는 RNA의 "수준 결정"은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의한 단백질 또는 RNA의 직접 또는 간접 검출을 의미한다. "직접적으로 결정하는"은 물리적 실체 또는 값을 획득하기 위해 과정을 수행하는 것 (예를 들어, 그 용어가 본원에 정의된 바와 같이 샘플에 대해 검정 또는 시험을 수행하거나 또는 샘플을 "분석하는 것")을 의미한다. "간접적으로 결정하는"은 또 다른 당사자 또는 공급원 (예를 들어, 물리적 실체 또는 값을 직접 획득한 제3자 실험실)으로부터 물리적 실체 또는 값을 받는 것을 지칭한다. 단백질 수준을 측정하는 방법은 일반적으로 웨스턴 블롯팅, 면역노블롯팅, 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA), 방사선면역검정 (RIA), 면역침전, 면역형광, 표면 플라즈몬 공명, 화학발광, 형광 편광, 인광, 면역조직화학적 분석, 매트릭스-보조 레이저 탈착/이온화 비행 시간 (MALDI-TOF) 질량 분광측정법, 액체 크로마토그래피 (LC)-질량 분광측정법, 마이크로세포측정, 현미경검사, 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 및 유동 세포측정법뿐만 아니라 효소적 활성 또는 다른 단백질 파트너와의 상호작용을 포함하나 이에 제한되지는 않는 단백질의 특성에 기반한 검정을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. RNA 수준을 측정하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 정량적 폴리머라제 연쇄 반응 (qPCR) 및 노던 블롯 분석을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0375] 단백질 또는 RNA의 "감소된 수준" 또는 "증가된 수준"은 참조와 비교하여 각각 단백질 또는 RNA 수준의 감소 또는 증가 (예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 약 300%, 약 400%, 약 500% 또는 그 초과)의 감소 또는 증가; 참조와 비교하여 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 50%, 약 75%, 약 100% 또는 약 200% 초과)의 감소 또는 증가; 약 0.01배, 약 0.02배, 약 0.1배, 약 0.3배, 약 0.5배, 약 0.8배 또는 그 미만의 감소 또는 증가; 또는 약 1.2배, 약 1.4배, 약 1.5배, 약 1.8배, 약 2.0배, 약 3.0배, 약 3.5배, 약 4.5배, 약 5.0배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 30배, 약 40배, 약 50배, 약 100배, 약 1000배 또는 그 초과)의 증가)를 의미한다. 단백질의 수준은 질량/부피 (예를 들어, g/dL, mg/mL, µg/mL, ng/mL) 또는 샘플 내의 총 단백질에 대한 백분율로 표현될 수 있다.

[0376] "BAF 복합체의 활성을 감소시키는"은 BAF 복합체와 관련된 활성의 수준 또는 관련된 하류 효과를 감소시키는 것을 의미한다. BAF 복합체의 활성을 감소시키는 비제한적 예는 Sox2 활성화이다. BAF 복합체의 활성 수준은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 문헌 [Kadoch et al. Cell, 2013, 153, 71-85]에 기재된 방법을 사용하여 측정될 수 있으며, 이들 방법은 본원에 참조로 포함된다.

[0377] 본원에 사용된 용어 "BRM을 억제하는"은 단백질의 ATPase 촉매 결합 도메인 또는 브로모도메인의 수준 또는 활성을 차단하거나 감소시키는 것을 지칭한다. BRM 억제는 관련 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어 BRM ATPase 검정, 나노 DSF 검정 또는 BRM 루시페라제 세포 검정을 사용하여 결정될 수 있다.

[0378] IDE196으로도 공지된 본원에 사용된 용어 "LXS196"은 하기 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는 PKC 억제제를 지칭한다:



[0379]

[0380] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 제약상 허용되는 부형제와 함께 제제화되고 포유동물, 예를 들어 인간에게 투여하기에 적절한 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물을 나타낸다. 전형적으로, 제약 조성물은 포유동물에서의 질환의 치료를 위한 치료 요법의 일부로서 정부 규제 기관의 승인 하에 제조 또는 판매된다. 제약 조성물은, 예를 들어 경구 투여를 위해 단위 투여 형태 (예를 들어, 정제, 캡슐, 캐플릿, 젤캡 또는 시럽); 국소 투여를 위해 (예를 들어, 크림, 젤, 로션 또는 연고로서); 정맥내 투여를 위해 (예를 들어, 미립자 색전이 없는 멸균 용액으로서 및 정맥내 사용에 적합한 용매계 중에서); 또는 임의의 다른 제약상 허용되는 제제로 제제화될 수 있다.

[0381] 본원에 사용된 바와 같은 "제약상 허용되는 부형제"는 본원에 기재된 화합물 이외의 임의의 성분 (예를 들어, 활성 화합물을 현탁시키거나 용해할 수 있는 비히클)을 지칭하며 환자에게 실질적으로 비독성 및 비염증성인 특성을 가진다. 부형제는, 예를 들어 부착방지제, 향산화제, 결합제, 코팅, 압축 보조제, 붕해제, 염료 (착색제), 연화제, 유화제, 충전제 (희석제), 필름 형성제 또는 코팅, 향미제, 향료, 활택제 (유동 증진제), 윤활제,

보존제, 인쇄 잉크, 흡착제, 현탁화제 또는 분산제, 감미제, 및 수화수를 포함할 수 있다.

[0382] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 화합물의 임의의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 화학식 I의 임의의 화합물을 의미한다. 본원에 기재된 임의의 화합물의 제약상 허용되는 염은 타당한 의학적 판단의 범위 내에 있고, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 것들을 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 제약상 허용되는 염은 문헌 [Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 and in Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008]에 기재되어 있다. 염은 본원에 기재된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내에서 또는 유리 염기 기를 적합한 유기 산과 반응시킴으로써 개별적으로 제조될 수 있다.

[0383] 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 염으로 제조될 수 있도록 이온화 가능한 기를 가질 수 있다. 이들 염은 무기 또는 유기 산을 포함하는 산 부가염일 수 있거나, 또는 염은 본 발명의 화합물의 산성 형태인 경우에 무기 또는 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 빈번히, 화합물은 제약상 허용되는 산 또는 염기의 부가 생성물로서 제조된 제약상 허용되는 염으로서 제조되거나 사용된다. 적합한 제약상 허용되는 산 및 염기 및 적절한 염의 제조 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 염은 무기 및 유기 산 및 염기를 포함한 제약상 허용되는 비독성 산 및 염기로부터 제조될 수 있다.

[0384] "참조"는 단백질 또는 RNA 수준을 비교하는 데 사용되는 임의의 유용한 참조를 의미한다. 참조는 비교 목적으로 사용되는 임의의 샘플, 표준물, 표준 곡선, 또는 수준일 수 있다. 참조는 정상 참조 샘플 또는 참조 표준 또는 수준일 수 있다. "참조 샘플"은, 예를 들어 대조군, 예를 들어 미리 결정된 음성 대조군 값, 예컨대 "정상 대조군" 또는 동일한 대상체로부터 채취한 이전 샘플; 정상의 건강한 대상체, 예컨대 정상 세포 또는 정상 조직으로부터의 샘플; 질환을 갖지 않는 대상체로부터의 샘플 (예를 들어, 세포 또는 조직); 질환으로 진단되었지만 본 발명의 화합물로 아직 치료되지 않은 대상체로부터의 샘플; 본 발명의 화합물에 의해 치료된 대상체로부터의 샘플; 또는 공지된 정상 농도의 정제된 단백질 또는 RNA (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 것)의 샘플일 수 있다. "참조 표준 또는 수준"이란, 참조 샘플로부터 유래된 값 또는 수를 의미한다. "정상 대조군 값"은 비-질환 상태를 나타내는 미리 결정된 값, 예를 들어 건강한 대조군 대상체에서 예상되는 값이다. 전형적으로, 정상 대조군 값은 범위 ("X 내지 Y"), 높은 한계값 ("X" 이하), 또는 낮은 한계값 ("X" 이상)으로 표현된다. 특정한 바이오마커에 대한 정상 대조군 값 내의 측정된 값을 갖는 대상체는 전형적으로 그 바이오마커에 대해 "정상 한계 내"라고 지칭된다. 정상 참조 표준 또는 수준은 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)를 갖지 않는 정상 대상체; 본 발명의 화합물로 치료된 대상체로부터 유래된 값 또는 수일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 참조 샘플, 표준, 또는 수준은 하기 기준 중 적어도 하나에 의해 샘플 대상체 샘플에 적합하다: 연령, 중량, 성별, 질환 스테이지 및 전반적 건강. 정상 참조 범위 내의 정제된 단백질 또는 RNA, 예를 들어 본원에 기재된 임의의 것의 수준의 표준 곡선이 또한 참조로서 사용될 수 있다.

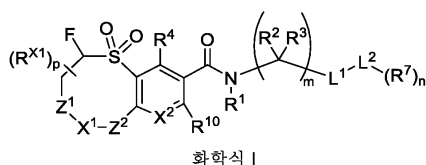
[0385] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 예를 들어 실험, 진단, 예방 및/또는 치료 목적을 위해 본 발명에 따른 조성물이 투여될 수 있는 임의의 생물을 지칭한다. 전형적인 대상체는 임의의 동물 (예를 들어, 포유동물, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 비-인간 영장류 및 인간)을 포함한다. 대상체는 치료를 추구 또는 필요로 할 수 있거나, 치료를 요구할 수 있거나, 치료를 받고 있을 수 있거나, 향후에 치료를 받을 수 있거나, 또는 특정한 질환 또는 상태에 대해 훈련된 전문가에 의한 관리 하에 있는 인간 또는 동물일 수 있다.

[0386] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료된" 또는 "치료하는"은 치유적 치료, 또는 바람직하지 않은 생리학적 상태, 장애 또는 질환을 둔화 (경감)시키거나, 또는 유익한 또는 목적하는 임상 결과를 얻는 것이 목적인 임의의 수단을 의미한다. 유익한 또는 목적하는 임상 결과는 증상의 완화; 상태, 장애, 또는 질환의 정도의 감소; 상태, 장애, 또는 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태; 상태, 장애, 또는 질환 진행의 발병 지연 또는 저속화; 상태, 장애, 또는 질환 상태의 호전 또는 완화 (부분적이든 전체적이든); 환자에 의해 반드시 식별가능한 것은 아닌 적어도 1종의 측정가능한 물리적 파라미터의 호전; 또는 상태, 장애, 또는 질환의 증진 또는 개선을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 치료는 과도한 수준의 부작용 없이 임상적으로 유의한 반응을 도출하는 것을 포함한다. 치료는 또한 치료를 받지 않을 경우에 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한, 예를 들어 장애가 발생할 위험이 증가된 대상체에서 장애를 "예방적으로 치료" 또는 "예방"하는 데 사용될 수 있다.

[0387] 본원에 사용된 용어 "변이체" 및 "유도체"는 상호교환가능하게 사용되고, 본원에 기재된 화합물, 펩티드, 단백질 또는 다른 물질의 자연 발생, 합성 및 반합성 유사체를 지칭한다. 본원에 기재된 화합물, 펩티드, 단백질

또는 다른 물질의 변이체 또는 유도체는 원래 물질의 생물학적 활성을 보유하거나 개선할 수 있다.

- [0388] 본 발명의 하나 이상의 실시양태의 세부사항이 하기 상세한 설명에 제시된다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 명세서 및 특허청구범위로부터 명백할 것이다.
- [0389] 도면의 간단한 설명
- [0390] 도 1은 BRG1/BRM 억제제 (화합물 A)에 의한 여러 암 세포주의 세포 증식의 억제를 예시하는 그래프이다.
- [0391] 도 2a는 BRG1/BRM 억제제 (화합물 A), MEK 억제제 (셀루메티닙) 및 PKC 억제제 (LXS196)에 의한 포도막 흑색종 세포주 92-1의 세포 증식의 억제를 예시하는 그래프이다.
- [0392] 도 2b는 BRG1/BRM 억제제 (화합물 A), MEK 억제제 (셀루메티닙) 및 PKC 억제제 (LXS196)에 의한 포도막 흑색종 세포주 MP41의 세포 증식의 억제를 예시하는 그래프이다.
- [0393] 도 3은 BRG1/BRM 억제제 (화합물 B)에 의한 여러 암 세포주의 세포 증식의 억제를 예시하는 그래프이다.
- [0394] 도 4는 BRG1/BRM 억제제로 처리된 암 세포주에 대한 용량-반응 곡선으로부터 계산된 곡선하 면적 (AUC)을 예시하는 그래프이다.
- [0395] 도 5는 BRG1/BRM 억제제 (화합물 B)에 의한 포도막 흑색종 및 비소세포 폐암 세포주의 세포 증식의 억제를 예시하는 그래프이다.
- [0396] 도 6a는 BRG1/BRM 억제제 (화합물 B), MEK 억제제 (셀루메티닙) 및 PKC 억제제 (LXS196)에 의한 포도막 흑색종 세포주 92-1의 세포 증식의 억제를 예시하는 그래프이다.
- [0397] 도 6b는 BRG1/BRM 억제제 (화합물 B), MEK 억제제 (셀루메티닙) 및 PKC 억제제 (LXS196)에 의한 포도막 흑색종 세포주 MP41의 세포 증식의 억제를 예시하는 그래프이다.
- [0398] 도 7a는 PKC 억제제 (LXS196)에 의한 모 및 PKC-억제제 불응성 포도막 흑색종 세포주의 세포 증식의 억제를 예시하는 그래프이다.
- [0399] 도 7b는 BRG1/BRM 억제제 (화합물 B)에 의한 모 및 PKC-억제제 불응성 포도막 흑색종 세포주의 세포 증식의 억제를 예시하는 그래프이다.
- [0400] 도 8a는 BRG1/BRM 억제제 (화합물 C)에 의한 포도막 흑색종 세포주가 생착된 마우스에서의 종양 성장의 억제를 예시하는 그래프이다.
- [0401] 도 8b는 포도막 흑색종 세포주가 생착되고 BRG1/BRM 억제제 (화합물 C)가 투여된 마우스로부터의 종양의 크기의 예시이다.
- [0402] 도 8c는 포도막 흑색종 세포주가 생착되고 BRG1/BRM 억제제 (화합물 C)가 투여된 마우스의 체중 변화를 예시하는 그래프이다.
- [0403] 상세한 설명
- [0404] 본 개시내용은 BRM 및 임의로 BRG1의 억제에 유용한 화합물을 특징으로 한다. 이들 화합물은, 예를 들어 BAF-관련 장애, 예컨대 암 (예를 들어, BRG1-기능 상실 장애)의 치료를 위해 BAF 복합체의 활성을 조정하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 예시적인 화합물은 하기 화학식 I에 따른 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:



- [0405]
- [0406] 여기서
- [0407] m은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0408] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

- [0409] p 는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0410] X^1 은 0, NR^5 또는 $(C(R^5)(R^6))$ 이고, 각각의 Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 부재하거나 또는 $(C(R^9)_2)$ 또는 0이며, 단 X^1 이 0인 경우에, 각각의 Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 부재하거나 또는 $(C(R^9)_2)$ 이고;
- [0411] X^2 는 N 또는 CR^8 이고;
- [0412] 각각의 R^{X1} 은 독립적으로 중수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 할로이거나, 또는 2개의 같은자리 R^{X1} 기는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 조합되어 카르보닐을 형성하고;
- [0413] L^1 은 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴, 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴, 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴비닐, 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴- C_3-C_8 -시클로알킬 또는 임의로 치환된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴에티닐이고;
- [0414] L^2 는 부재하거나, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴이고;
- [0415] R^1 은 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0416] 각각의 R^2 및 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고;
- [0417] R^4 는 수소, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬이고;
- [0418] R^5 는 수소, 중수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0419] R^6 은 수소, 중수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 할로이고, 각각의 R^9 는 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 할로이거나; 또는 R^6 및 1개의 이웃자리 R^9 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬을 형성하고, 나머지 R^9 기는, 존재하는 경우에, 독립적으로 중수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 할로이고;
- [0420] 각각의 R^7 은 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 할로, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, $-N(R^{7A})_2$ 또는 $-OR^{7A}$ 이고, 여기서 각각의 R^{7A} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴이거나, 또는 2개의 같은자리 R^{7A} 기는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴을 형성하고;
- [0421] R^8 은 수소, 할로, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알킬닐, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬이고;
- [0422] R^{10} 은 수소 또는 할로이다.
- [0423] 일부 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 표 1의 화합물 1-330 중 어느 하나의 구조를 갖는다.

- [0424] 다른 실시양태, 뿐만 아니라 이들 화합물의 제조 합성을 위한 예시적인 방법이 본원에 기재된다.
- [0425] 제약 용도
- [0426] 본원에 기재된 화합물은 본 발명의 방법에 유용하며, 이론에 얽매이지는 않지만, BAF 복합체의 수준, 상태 및/또는 활성을 조정하는, 즉 포유동물에서 BAF 복합체 내의 BRG1 및/또는 BRM 단백질의 활성을 억제하는 그의 능력을 발휘하는 것으로 여겨진다. BAF 복합체-관련 장애는 BRG1 기능 상실 돌연변이-관련 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0427] 본 발명의 한 측면은 BRG1 기능 상실 돌연변이와 관련된 장애, 예컨대 암 (예를 들어, 비소세포 폐암, 결장직장암, 방광암, 원인불명 원발성 암, 신경교종, 유방암, 흑색종, 비-흑색종 피부암, 자궁내막암 또는 음경암)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 (a) 종양 크기 감소, (b) 종양 성장 속도 감소, (c) 종양 세포 사멸 증가, (d) 종양 진행 감소, (e) 전이 수 감소, (f) 전이 속도 감소, (g) 종양 재발 감소, (h) 대상체의 생존 증가, (i) 대상체의 무진행 생존 증가 중 1개 이상 (예를 들어, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상)을 발생시키기에 효과적인 양으로 및 그러한 시간 동안 투여된다.
- [0428] 암을 치료하는 것은 종양의 크기 또는 부피를 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 치료 후, 종양 크기는 치료 전 그 크기에 비해 5% 이상 (예를 들어, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) 감소된다. 종양 크기는 임의의 재현가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 종양의 크기는 종양의 직경으로서 측정될 수 있다.
- [0429] 암을 치료하는 것은 추가로 종양 수의 감소를 유발할 수 있다. 예를 들어, 치료 후, 종양 수는 치료 전의 수에 비해 5% 이상 (예를 들어, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) 감소된다. 종양의 수는 임의의 재현가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있고, 예를 들어, 종양의 수는 육안으로 또는 명시된 배율 (예를 들어, 2x, 3x, 4x, 5x, 10x 또는 50x)에서 가시적인 종양을 계수함으로써 측정될 수 있다.
- [0430] 암을 치료하는 것은 원발성 종양 부위로부터 떨어진 다른 조직 또는 기관에서 전이성 결절의 수를 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 치료 후, 전이성 결절의 수는 치료 전의 수에 비해 5% 이상 (예를 들어, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) 감소된다. 전이성 결절의 수는 임의의 재현가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 전이성 결절의 수는 육안으로 또는 명시된 배율 (예를 들어, 2x, 10x, 또는 50x)에서 가시적인 전이성 결절을 계수함으로써 측정될 수 있다.
- [0431] 암을 치료하는 것은 비치료된 대상체의 집단과 비교하여 본 발명에 따라 치료된 대상체의 집단의 평균 생존 시간을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 평균 생존 시간은 30일 초과 (60일, 90일 또는 120일 초과) 증가된다. 집단의 평균 생존 시간에서의 증가는 임의의 재현가능한 수단에 의해 측정될 수 있다. 집단의 평균 생존 시간의 증가는, 예를 들어 본 발명의 화합물을 사용한 치료의 개시 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다. 집단의 평균 생존 시간의 증가는 또한, 예를 들어 본 발명의 제약상 허용되는 염을 사용한 치료의 제1 라운드의 완료 후 집단에 대한 평균 생존 기간을 계산함으로써 측정될 수 있다.
- [0432] 암을 치료하는 것은 또한 비치료된 집단과 비교하여 치료된 대상체의 집단의 사망률을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 사망률은 2% 초과 (예를 들어, 5%, 10%, 또는 25% 초과)만큼 감소된다. 치료된 대상체의 집단의 사망률의 감소는 임의의 재현가능한 수단에 의해, 예를 들어 본 발명의 제약상 허용되는 염을 사용한 치료의 개시 후 집단에 대한 단위 시간당 질환-관련 사망의 평균 수를 계산함으로써 측정될 수 있다. 집단의 사망률의 감소는 또한, 예를 들어 본 발명의 제약상 허용되는 염을 사용한 치료의 제1 라운드의 완료 후 집단에 대한 단위 시간당 질환-관련 사망의 평균 수를 계산함으로써 측정될 수 있다.
- [0433] 본 발명에 의해 치료될 수 있는 예시적인 암은 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 결장직장암, 방광암, 신경교종, 유방암, 흑색종, 비-흑색종 피부암, 자궁내막암, 식도위암, 췌장암, 간담도암, 연부 조직 육종, 난소암, 두경부암, 신세포 암종, 골암, 비-호지킨 림프종, 전립선암, 배아성 종양, 배세포 종양, 자궁경부암, 갑상선암, 타액선암, 위장 신경내분비 종양, 자궁 육종, 위장 기질 종양, CNS 암, 흉선 종양, 부신피질 암종, 충수암, 소장암 및 음경암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0434] 조합 제제 및 그의 용도
- [0435] 본 발명의 화합물은 1종 이상의 치료제와 조합될 수 있다. 특히, 치료제는 본원에 기재된 임의의 암을 치료 또는 예방적으로 치료하는 것일 수 있다.

[0436] 조합 요법

[0437] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 추가의 치료제, 예를 들어 암 또는 그와 연관된 증상을 치료하는 다른 작용제와 조합되어, 또는 암을 치료하기 위한 다른 유형의 치료와 조합되어 사용될 수 있다. 조합 치료에서, 1종 이상의 치료 화합물의 투여량은 단독으로 투여되는 경우의 표준 투여량보다 감소될 수 있다. 예를 들어, 용량은 약물 조합 및 순열로부터 실험적으로 결정될 수 있거나, 또는 이소볼로그래픽 분석 (예를 들어, 문헌 [Black et al., Neurology 65:S3-S6, 2005])에 의해 추론될 수 있다. 이 경우에, 조합하였을 때 화합물의 투여량은 치료 효과를 제공하여야 한다.

[0438] 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 화학요법제 (예를 들어, 세포독성제 또는 암의 치료에 유용한 다른 화학적 화합물)이다. 이들은 알킬화제, 항대사물, 폴산 유사체, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 관련 억제제, 빈카 알칼로이드, 에피도포도필로톡신, 항생제, L-아스파라기나제, 토포이소머라제 억제제, 인터페론, 백금 배위 착물, 안트라센디온 치환된 우레아, 메틸 히드라진 유도체, 부신피질 억제제, 아드레노코르티코스테로이드, 프로게스틴, 에스트로겐, 항에스트로겐, 안드로겐, 항안드로겐 및 고나도트로핀-방출 호르몬 유사체를 포함한다. 또한, 5-플루오로우라실 (5-FU), 류코보린 (LV), 이레노테칸, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 파클리탁셀 및 도세탁셀이 포함된다. 화학요법제의 비제한적 예는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸올로멜라민; 아세토게닌 (특히 볼라타신 및 볼라타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 둘라스타틴; 두오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코덕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비진, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생제, 예컨대 에네디인 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마II 및 칼리케아미신 오메가II (예를 들어, 문헌 [Agnew, Chem. Intl. Ed Engl. 33:183-186 (1994)] 참조); 디네미신, 예컨대 디네미신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 에네디인 항생제 발색단), 아클라지노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(Adriamycin)® (모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신을 비롯한 독소루비신), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물, 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴산 유사체, 예컨대 테노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피리딘, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충제 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK® 폴리사카라이드 복합체 (제이에이치에스 내추럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 오레곤주 유진); 라죽산; 리죽신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라큐린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 탁솔(Taxol)® 파클리탁셀 (브리스톨-마이어스 스킵 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 뉴저지주 프린스턴), 아브락산(ABraxan)®, 파클리탁셀의 크레모포르-무함유, 알부민-조작된 나노입자 제제 (아메리칸 파마슈티칼 파트너스(American Pharmaceutical Partners), 일리노이주 샴버그), 및 탁소테레(Taxotere)® 도세탁셀 (룽-프랑 로러(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니); 클로란부실; 겐자르(Gemzar)® 겐시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토피리딘; 메토

트렉세이트; 백금 배위 착물, 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨빈(Navelbine)® 비노렐빈; 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 이리노테칸 (예를 들어, CPT-11); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 카페시타빈; 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 2종 이상의 화학요법제가 본원에 기재된 제1 치료제와 조합되어 투여될 각테일에 사용될 수 있다. 조합 화학요법의 적합한 투여 요법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Saltz et al. (1999) Proc ASCO 18:233a and Douillard et al. (2000) Lancet 355:1041-7]에 기재되어 있다.

[0439] 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 암 치료에 사용되는 생물제제 예컨대 시토카인 (예를 들어, 인터페론 또는 인터류킨 (예를 들어, IL-2))인 치료제이다. 일부 실시양태에서, 생물제제는 항혈관신생제, 예컨대 항-VEGF 작용제, 예를 들어 베바시주맵 (아바스틴(Avastin)®)이다. 일부 실시양태에서, 생물제제는 이뮤노글로불린-기반 생물제제, 예를 들어 항암 반응을 자극하는 표적에 대해 효능작용하거나 또는 암에 중요한 항원에 대해 길항작용하는 모노클로날 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 완전 인간 항체, Fc 융합 단백질 또는 그의 기능적 단편)이다. 이러한 작용제는 리툭산 (리툭시맵); 제나팍스 (다클리주맵); 시플렉트 (바실릭시맵); 시나기스 (팔리비주맵); 레미케이드 (인플릭시맵); 헤르셉틴 (트라스투주맵); 밀로타르그 (젬투주맵 오조가미신); 캄파트 (알렘투주맵); 제발린 (이브리투모맵 티옥세탄); 휴미라 (아달리주맵); 줄레어 (오말리주맵); 백사르 (토시투모맵-I-131); 랍티바 (에팔리주맵); 에르비투스 (세툽시맵); 아바스틴 (베바시주맵); 티사브리 (나탈리주맵); 악템라 (토실리주맵); 벡티빅스 (파니투무맵); 루센티스 (라니비주맵); 솔리리스 (에쿨리주맵); 심지아 (세르톨리주맵 페골); 심포니 (골리무맵); 일라리스 (카나키누맵); 스텔라라 (우스테키누맵); 아르제라 (오파투무맵); 프롤리아 (데노수맵); 누맥스 (모타비주맵); ABThrax (락시바쿠맵); 벤리스트 (벨리무맵); 예르보이 (이필리무맵); 애드세트리스(브렌투시맵 베도틴); 페르제타 (페르투주맵); 카드실라 (아도-트라스투주맵 엠탄신); 및 가지바 (오비누투주맵)를 포함한다. 또한, 항체-약물 접합체가 포함된다.

[0440] 제2 작용제는 비-약물 치료인 치료제일 수 있다. 예를 들어, 제2 치료제는 방사선 요법, 동결요법, 고온요법 및/또는 종양 조직의 외과적 절제이다.

[0441] 제2 작용제는 체크포인트 억제제일 수 있다. 한 실시양태에서, 체크포인트의 억제제는 억제 항체 (예를 들어, 단일특이적 항체, 예컨대 모노클로날 항체)이다. 항체는 예를 들어 인간화 또는 완전 인간 항체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 체크포인트의 억제제는 융합 단백질, 예를 들어 Fc-수용체 융합 단백질이다. 일부 실시양태에서, 체크포인트의 억제제는 체크포인트 단백질과 상호작용하는 작용제, 예컨대 항체이다. 일부 실시양태에서, 체크포인트의 억제제는 체크포인트 단백질의 리간드와 상호작용하는 작용제, 예컨대 항체이다. 일부 실시양태에서, 체크포인트의 억제제는 CTLA-4의 억제제 (예를 들어, 억제 항체 또는 소분자 억제제) (예를 들어, 항-CTLA4 항체, 예컨대 이필리무맵/예르보이 또는 트레멜리무맵)이다. 일부 실시양태에서, 체크포인트의 억제제는 PD-1의 억제제 (예를 들어, 억제 항체 또는 소분자 억제제) (예를 들어, 니볼루맵/옵디보(Opdivo)®; 켐브롤리주맵/키트루다(Keytruda)®; 피달리주맵/CT-011)이다. 일부 실시양태에서, 체크포인트의 억제제는 PDL1의 억제제 (예를 들어, 억제 항체 또는 소분자 억제제) (예를 들어, MPDL3280A/RG7446; MEDI4736; MSB0010718C; BMS 936559)이다. 일부 실시양태에서, 체크포인트의 억제제는 PDL2의 억제제 (예를 들어, 억제 항체 또는 Fc 융합체 또는 소분자 억제제) (예를 들어, PDL2/Ig 융합 단백질, 예컨대 AMP 224)이다. 일부 실시양태에서, 체크포인트의 억제제는 B7-H3의 억제제 (예를 들어, 억제 항체 또는 소분자 억제제) (예를 들어, MGA271), B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK1, CHK2, A2aR, B-7 패밀리 리간드, 또는 그의 조합이다.

[0442] 본원에 기재된 임의의 조합 실시양태에서, 제1 및 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 임의의 순서로 투여된다. 제1 치료제는 제2 치료제의 투여 직전 또는 직후, 1시간 이하, 2시간 이하, 3시간 이하, 4시간 이하, 5시간 이하, 6시간 이하, 7시간 이하, 8시간 이하, 9시간 이하, 10시간 이하, 11시간 이하, 12시간 이하, 13시간 이하, 14시간 이하, 16시간 이하, 17시간 이하, 18시간 이하, 19시간 이하, 20시간 이하, 21시간 이하, 22시간 이하, 23시간 이하, 24시간 이하 또는 1-7, 1-14, 1-21, 또는 1-30일 전 또는 후에 투여될 수 있다.

[0443] 제약 조성물

[0444] 본 발명의 화합물은 바람직하게는 생체내 투여에 적합한 생물학적으로 상용성인 형태로 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여하기 위한 제약 조성물로 제제화된다. 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 적합한 희석제, 담체 또는 부형제와 혼합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

- [0445] 본 발명의 화합물은 유리 염기 형태로, 염, 용매화물 형태로, 및 전구약물로서 사용될 수 있다. 모든 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의 방법에 따라, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 기재된 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 전구약물은 선택된 투여 경로에 따라 다양한 형태로 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은, 예를 들어 경구, 비경구, 협측, 실하, 비강, 직장, 패치, 펌프 또는 경피 투여로 투여될 수 있고, 제약 조성물은 그에 따라 제제화된다. 비경구 투여는 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 경상피, 비강, 폐내, 척수강내, 직장 및 국소 투여 방식을 포함한다. 비경구 투여는 선택된 기간에 걸쳐 연속적인 주입에 의해 이루어질 수 있다.
- [0446] 본 발명의 화합물은, 예를 들어 불활성 희석제 또는 동화성 식용 담체와 함께 경구로 투여될 수 있거나, 또는 경질- 또는 연질-셀 젤라틴 캡슐에 봉입될 수 있거나, 또는 정제로 압축될 수 있거나, 또는 식이 식품에 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료적 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 부형제와 함께 혼입될 수 있으며, 섭취가능한 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 비경구로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물의 용액은 계면활성제와 적합하게 혼합된 물 중에서 제조될 수 있다. 통상적인 저장 및 사용 조건 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 제제의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차 및 성분은, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20th ed.) and in The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), published in 1999]에 기재되어 있다. 주사 사용에 적합한 제약 형태는 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균성 수성 용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 형태는 멸균되어야 하고, 시린지를 통해 용이하게 투여될 수 있는 정도로 유체이어야 한다. 비강 투여를 위한 조성물은 편리하게는 에어로졸, 점적제, 젤 및 분말로서 제제화될 수 있다. 에어로졸 제제는 전형적으로, 생리학상 허용되는 수성 또는 비-수성 용매 중의 활성 물질의 용액 또는 미세 현탁액을 포함하며, 통상적으로 분무 장치와 함께 사용하기 위해 카트리지 또는 리필의 형태를 취할 수 있는, 밀봉된 용기 내에서 멸균 형태의 단일 용량 또는 다중 용량으로 존재한다. 대안적으로, 밀봉된 용기는 사용 후에 폐기되도록 의도된 단일 분배 장치, 예컨대 단일 용량 비강 흡입기 또는 계량 밸브가 장착된 에어로졸 분배기일 수 있다. 투여 형태가 에어로졸 분배기를 포함하는 경우, 이는 압축 기체, 예컨대 압축 공기 또는 유기 추진제일 수 있는 추진제를 함유할 것이다. 에어로졸 투여 형태는 또한 펌프-분무기의 형태를 취할 수 있다. 협측 또는 실하 투여에 적합한 조성물은 정제, 로젠지 및 파스틸을 포함하고, 여기서 활성 성분은 담체와 함께 제제화된다. 직장 투여를 위한 조성물은 편리하게는 통상적인 좌제 베이스를 함유하는 좌제의 형태이다. 본원에 기재된 화합물은 종양내로, 예를 들어 종양내 주사로서 투여될 수 있다. 종양내 주사는 종양 혈관계 내로 직접 주사되고, 특히 별개의, 고형, 접근가능한 종양에 대해 고려된다. 국부, 국소 또는 전신 투여가 또한 적절할 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 종양에, 예를 들어 대략 1 cm 간격으로 주사 또는 다중 주사를 투여함으로써 유리하게 접촉될 수 있다. 외과적 개입의 경우에, 본 발명은 수술전에, 예컨대 수술불가능한 종양 대상체가 절제되도록 하기 위해 사용될 수 있다. 연속 투여는 또한 적절한 경우에, 예를 들어 카테터를 종양 또는 종양 혈관계 내로 이식함으로써 적용될 수 있다.
- [0447] 본 발명의 화합물은 동물, 예를 들어 인간에게 단독으로 또는 본원에 언급된 바와 같은 제약상 허용되는 담체와 조합되어 투여될 수 있으며, 그의 비율은 화합물의 용해도 및 화학적 성질, 선택된 투여 경로, 및 표준 제약 실시예에 의해 결정된다.
- [0448] 투여량
- [0449] 본 발명의 화합물 및/또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 투여량은 다수의 요인, 예컨대 화합물의 약역학적 특성; 투여 방식; 수용자의 연령, 건강 및 체중; 증상의 특성 및 정도; 치료 빈도 및 존재하는 경우에 공동 치료의 유형; 및 치료될 동물에서의 화합물의 클리어런스율에 따라 달라질 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 요인에 기초하여 적절한 투여량을 결정할 수 있다. 본 발명의 화합물은 먼저 적합한 투여량으로 투여될 수 있고, 임상 반응에 따라 필요한 경우에 조절될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물이 인간에게 예를 들어 0.05 mg 내지 3000 mg의 1일 투여량으로 투여되는 경우에 만족스러운 결과가 얻어질 수 있다. 용량 범위는, 예를 들어 10-1000 mg를 포함한다.
- [0450] 대안적으로, 투여량은 환자의 체중을 사용하여 계산될 수 있다. 예를 들어, 환자에게 투여되는 화합물 또는 그의 제약 조성물의 용량은 0.1-100 mg/kg 범위일 수 있다.
- [0451] 실시예

[0452] 하기 반응식 및 본원의 다른 곳에서 사용된 정의는 다음과 같다.

MeCN 또는 ACN	아세토니트릴
AIBN	아조비스이소부티로니트릴
Boc	<i>tert</i> -부톡시카르보닐
t-BuOK	포타슘 <i>tert</i> -부톡시드
DAST	디에틸아미노황 트리플루오라이드
DCE	디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
DCPP-2HBF ₄	1,3-비스 (디시클로헥실포스피노)프로판 비스 (테트라플루오로보레이트)
DEA	N,N-디에틸아민
DMP	테스-마르틴 피아이오디난
DIAD	디이소프로필 아조디카르복실레이트
DIBAL-H	디이소부틸알루미늄 히드라이드
DIEA 또는 DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMA	디메틸아세트아미드
DMAP	4-(디메틸아미노)피리딘
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설폭시드
dppf	비스 (디페닐포스피노)페로센
EDCI	1-에틸-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드
ESI	전기분무 이온화
Et ₃ N 또는 TEA	트리에틸아민
EA	에틸 아세테이트
EtOH	에틸 알콜
FA	포름산
FCC	플래쉬 칼럼 크로마토그래피
g	그램

[0453]

HATU	2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄
HCl	염산
HOAc	아세트산
HOBt	히드록시벤조트리아졸
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
IPA	이소프로필 알콜
L	리터
LCMS	액체 크로마토그래피 / 질량 분광측정법
m-CPBA	3-클로로퍼옥시벤조산
MeCN	아세토니트릴
MeI	메틸 아이오다이드
MeOH	메틸 알콜
mL	밀리리터
mmol	밀리몰
mg	밀리그램
MHz	메가헤르츠
MS	질량 분광측정법
MTBE	메틸 tert-부틸 에테르
m/z	질량/전하 비
NBS	N-브로모숙신이미드
NIS	N-아이오도숙신이미드
nm	나노미터
NMR	핵 자기 공명
PE	석유 에테르
PhMe	톨루엔
ppm	백만분율
rt	실온
RT	체류 시간

[0454]

SFC	초임계 유체 크로마토그래피
SPhos Pd G3	(2-디시클로헥실포스피노노-2',6'-디메톡시비페닐) [2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트
TBS	tert-부틸디메틸실릴
TBSCI	tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
TBDMS	tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
TFA	트리플루오로아세트산
TFAA	트리플루오로아세트산 무수물
THF	테트라하드로푸란
TMSCN	트리메틸실릴 시아나이드
TosMIC	톨루엔술포닐메틸 이소시아나이드
지람	아연 디메틸디티오카르바메이트

[0455]

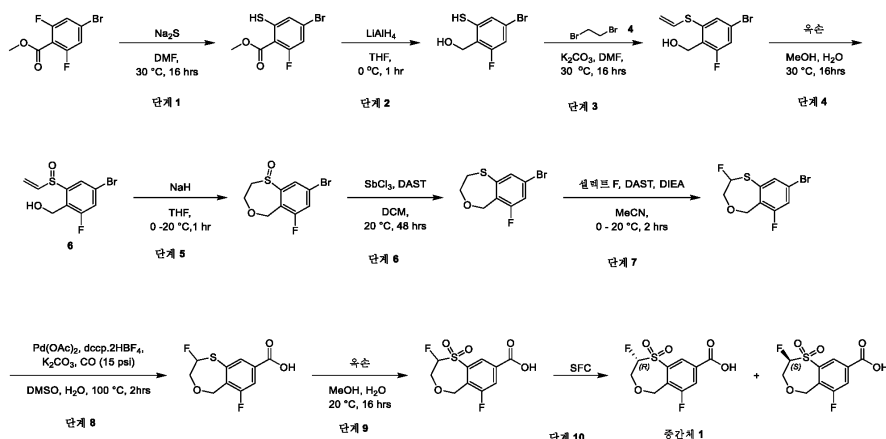
[0456] 표 1은 본원에 기재된 방법을 사용하여 제조된 본 발명의 화합물을 열거한다.

[0457] 물질

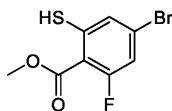
[0458] 달리 나타내지 않는 한, 모든 물질은 상업적 공급업체로부터 입수하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. 공기-또는 수분-민감성 시약을 포함하는 모든 반응은 질소 분위기 하에 수행하였다.

[0459] 실시예 1. 화합물의 제조

[0460] (2R)-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ6-벤조사티에핀-8-카르복실산.

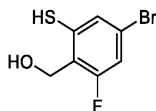


[0461] 단계 1: 2-메틸 4-브로모-2-플루오로-6-술파닐-벤조에이트의 제조



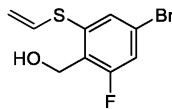
[0464] DMF (1000 mL) 중 메틸 4-브로모-2,6-디플루오로-벤조에이트 (100 g, 398.37 mmol)의 용액에 Na₂S (34.54 g, 398.37 mmol, 90% 순도)를 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (1500 mL)에 붓고, MTBE (1500 mL * 2)로 추출하였다. 수성 상을 1 N HCl을 사용하여 pH = 2로 조정하고, MTBE (1500 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (2000 mL * 2) 및 염수 (5000 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-메틸 4-브로모-2-플루오로-6-술파닐-벤조에이트 (105 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [Br⁷⁹M+H]⁺ = 232.9

[0465] 단계 2: 3-(4-브로모-2-플루오로-6-술파닐-페닐)메탄올의 제조



[0467] THF (1000 mL) 중 2-메틸 4-브로모-2-플루오로-6-술파닐-벤조에이트 (105 g, 396.08 mmol)의 용액에 N₂ 하에 0℃에서 LiAlH₄ (15.03 g, 396.08 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl (1000 mL)에 붓고, EtOAc (1000mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2000 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 3-(4-브로모-2-플루오로-6-술파닐-페닐)메탄올 (93 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

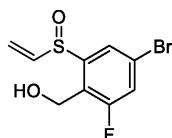
[0468] 단계 3: 5-(4-브로모-2-플루오로-6-비닐술파닐-페닐)메탄올의 제조



[0469]

[0470] DMF (1800 mL) 중 2-메틸 4-브로모-2-플루오로-6-술파닐-벤조에이트 (93 g, 392.26 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (162.64 g, 1.18 mol) 및 1,2-디브로모에탄 (221.07 g, 1.18 mol, 88.78 mL)을 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (2000 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2000 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=10:1-1:1)에 의해 정제하고, 용액을 농축시켜 5-(4-브로모-2-플루오로-6-비닐술파닐-페닐)메탄올 (56 g, 212.83 mmol)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.33 (s, 1H), 7.19 - 7.17(m, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 1H), 5.54 - 5.42 (m, 2H), 4.78 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 1H) ppm

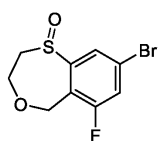
[0471] 단계 4: 4-브로모-2-플루오로-6-비닐술파닐-페닐)메탄올의 제조



[0472]

[0473] MeOH (100 mL) 및 H_2O (100 mL) 중 5-(4-브로모-2-플루오로-6-비닐술파닐-페닐) 메탄올 (10 g, 38.00 mmol)의 용액에 옥손 (11.68 g, 19.00 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (1 L)에 붓고, 용액을 EA (1 L * 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 Na_2SO_3 (1 L) 및 염수 (1 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 6-(4-브로모-2-플루오로-6-비닐술파닐-페닐)메탄올 (10.61 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: $[Br^{79}M+H]^+ = 263.0$

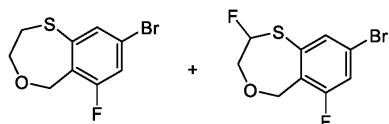
[0474] 단계 5: 8-브로모-6-플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1λ4-벤조사티에핀 1-옥시드의 제조



[0475]

[0476] THF (110 mL) 중 6-(4-브로모-2-플루오로-6-비닐술파닐-페닐) 메탄올 (10.6 g, 37.98 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (3.04 g, 75.95 mmol, 60% 순도)를 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (500 mL)에 붓고, 용액을 EA (500 mL * 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (1000 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황갈색 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=10:1-1:1)에 의해 정제하고, 용액을 농축시켜 8-브로모-6-플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1λ4-벤조사티에핀 1-옥시드 (5.5 g, 19.70 mmol, 51.89% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.96 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.50 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 2H) ppm

[0477] 단계 6: 8-브로모-6-플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1λ4-벤조사티에핀 1-옥시드 & 8-브로모-2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤조사티에핀의 제조



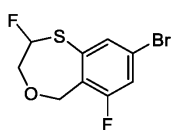
[0478]

[0479] DCM (40 mL) 중 8-브로모-6-플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1λ4-벤조사티에핀 1-옥시드 1.9 g, 6.81 mmol)의 용액에 $SbCl_3$ (46.58 mg, 204.21 μ mol)를 첨가한 다음, DAST (2.19 g, 13.61 mmol, 1.80 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 DAST (5.49 g, 34.03 mmol, 4.50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. $SbCl_3$ (1.55 g, 6.81 mmol) 및 DAST (10.97 g, 68.07 mmol, 8.99 mL)를 첨

가하고, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 용액 (200 mL)에 붓고, 용액을 EA (200 mL * 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=20:1-5:1)에 의해 정제하고, 피크 1 용리액을 농축시켜 8-브로모-6-플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1λ4-벤족사티에핀 1-옥시드 (1.2 g, 4.56 mmol, 67.00% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 4.91 - 4.89 (m, 2H), 4.17 - 4.14 (m, 2H), 2.89 - 2.86 (m, 2H) ppm

[0480] 피크 2 용리액을 농축시켜 8-브로모-2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤족사티에핀 (600 mg, 2.13 mmol, 31.36% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.55 - 7.54 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 5.63 - 5.51 (m, 1H), 5.25 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.65 (m, 1H), 4.43 - 4.41 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H) ppm

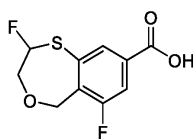
[0481] 단계 7: 8-브로모-2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤족사티에핀의 제조



[0482]

[0483] MeCN (25 mL) 중 8-브로모-6-플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1λ4-벤족사티에핀 1-옥시드 (상기 피크 1) (1.2 g, 4.56 mmol)의 용액에 셀렉트 F (2.02 g, 5.70 mmol)를 첨가한 다음, DAST (147.02 mg, 912.11 μmol , 120.51 μL)를 빙조 하에 첨가하였다. 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물에 0℃에서 DIEA (884.11 mg, 6.84 mmol, 1.19 mL)를 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 용액 (200 mL)에 붓고, EA (200 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=20:1-5:1)에 의해 정제하고, 용액을 농축시켜 8-브로모-2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤족사티에핀 (500 mg, 1.78 mmol, 39.00% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.54 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 5.63 - 5.51 (m, 1H), 5.25 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.66 (m, 1H), 4.43 - 4.42 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H) ppm

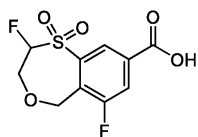
[0484] 단계 8: 2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤족사티에핀-8-카르복실산의 제조



[0485]

[0486] DMSO (20 mL) 및 H_2O (4 mL) 중 8-브로모-2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤족사티에핀 (1.3 g, 4.62 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (958.71 mg, 6.94 mmol), 디시클로헥실 (3-디시클로헥실포스포늄일프로필)포스포늄;디테트라플루오로보레이트 (283.13 mg, 462.44 μmol) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (103.82 mg, 462.44 μmol)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고, CO로 수회 퍼징하였다. 혼합물을 100℃에서 CO (15 psi) 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 용액 (100 mL)에 붓고, EA (100 mL * 2)로 추출하였다. 수성 상을 1 N HCl을 사용하여 pH =1로 조정하고, EA (50 mL * 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤족사티에핀-8-카르복실산 (1.1 g, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

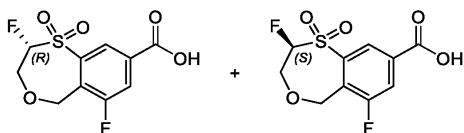
[0487] 단계 9: 2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ⁶-벤조사티에핀-8-카르복실산의 제조



[0488]

[0489] MeOH (12 mL) 및 H₂O (12 mL) 중 2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤조사티에핀-8-카르복실산 (1.1 g, 4.47 mmol)의 용액에 옥손 (5.49 g, 8.93 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 용액을 EA (100 mL * 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ⁶-벤조사티에핀-8-카르복실산 (1.1 g, 3.95 mmol, 88.50% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14.03 - 13.95 (m, 1H), 8.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H) ppm.

[0490] 단계 10: (2R)-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ⁶-벤조사티에핀-8-카르복실산 (중간체 1) 및 (2S)-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ⁶-벤조사티에핀-8-카르복실산의 제조



중간체 1

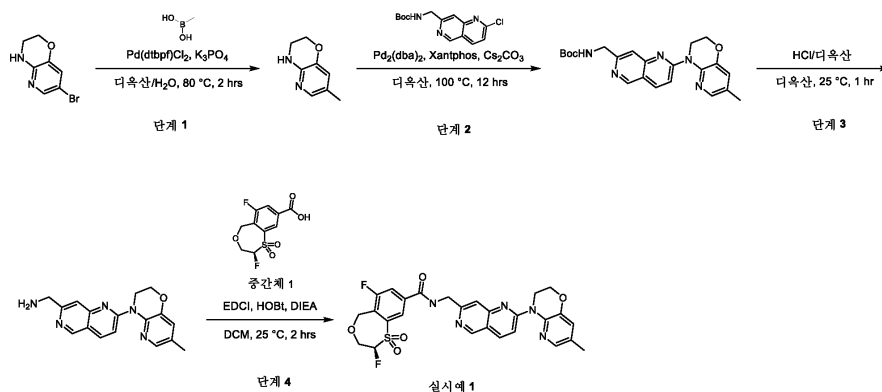
[0491]

[0492] 2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ⁶-벤조사티에핀-8-카르복실산 (1.1 g, 3.95 mmol)을 키랄 SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩(Daiceil ChiralPak) IG (250*30mm, 10 μm); 이동상: [0.1%NH₃H₂O MEOH];B%: 20%-20%,4.75;310분)에 의해 분리하여 2개의 피크를 수득하였다. 피크 1 용리액을 농축시켜 무색 잔류물을 수득하고, 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고, 4 N HCl 용액을 사용하여 pH =2로 조정하고, 용액을 EA (100 mL * 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2R)-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ⁶-벤조사티에핀-8-카르복실산 (중간체 1) (350 mg, 1.25 mmol, 31.69% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14.17 - 13.92 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 2H) ppm

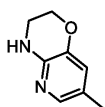
[0493] 키랄 SFC: IG-3_5CM_MEOH(DEA)_5_40_3ML_T35.M; Rt = 1.408분, ee %=98.14%.

[0494] 피크 2 용리액을 농축시켜 잔류물을 수득하고, 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고, 4 N HCl 용액을 사용하여 pH =2로 조정하고, 용액을 EA (100 mL * 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2S)-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ⁶-벤조사티에핀-8-카르복실산 (500 mg, 1.66 mmol, 41.94% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14.27 - 13.55 (m, 1H), 8.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 6.27 - 6.16(m, 1H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H) ppm. 키랄 SFC: IG-3_5CM_MEOH(DEA)_5_40_3ML

[0495] (R)-2,6-디플루오로-N-((2-(7-메틸-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-2,3-디히드로-5H-벤조[e][1,4]옥사티에핀-8-카르복사미드 1,1-디옥시드 (화합물 6)의 제조.

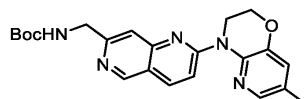


단계 1: 7-메틸-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진의 제조



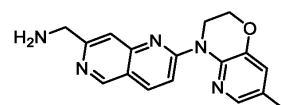
디옥산 (5.6 mL) 및 H₂O (1.4 mL) 중 7-브로모-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진 (350 mg, 1.63 mmol) 및 메틸보르산 (292.28 mg, 4.88 mmol)의 용액에 디tert부틸 (시클로헥틸)포스판;디클로로팔라듐;철 (106.07 mg, 162.76 μ mol) 및 K₃PO₄ (1.04 g, 4.88 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (5 mL)에 붓고, 용액을 EA (5 mL * 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (6 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 0→80% 에틸 아세테이트/석유의 구배를 사용하여 정제하였다. 목적 용리액을 진공 하에 농축시켜 7-메틸-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진 (200 mg, 1.33 mmol, 81.83% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 151.1.

단계 2: tert-부틸 ((2-(7-메틸-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트의 제조



디옥산 (4 mL) 중 tert-부틸 N-((2-클로로-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트 (200 mg, 680.86 μ mol) 및 7-메틸-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진 (122.70 mg, 817.03 μ mol)의 용액에 Cs₂CO₃ (1.11 g, 3.40 mmol) 및 Xantphos (78.79 mg, 136.17 μ mol) 및 Pd₂(dba)₃ (62.35 mg, 68.09 μ mol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코(ISCO)®; 12 g 세파플래쉬(SepaFlash)® 실리카 플래쉬 칼럼, 용리액: 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배 @ 36 mL/분)에 의해 정제하였다. 용리액을 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 ((2-(7-메틸-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트 (250 mg, 531.33 μ mol, 78.04% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 408.1.

단계 3: (2-(7-메틸-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민의 제조

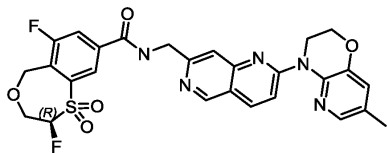


디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 ((2-(7-메틸-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트 (250 mg, 613.55 μ mol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 4 mL)을 첨가하였다. 반응물을 25°C

에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 (2-(7-메틸-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (150 mg, 조 물질, HCl)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 308.1$.

[0506]

단계 4: (R)-2,6-디플루오로-N-((2-(7-메틸-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-2,3-디히드로-5H-벤조[e][1,4]옥사티에핀-8-카르복스아미드 1,1-디옥시드 (화합물 6)의 제조



[0507]

[0508]

DCM (1 mL) 중 (2R)-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ6-벤조사티에핀-8-카르복실산 (중간체 1, 상기 기재됨) (40.46 mg, 145.43 μmol)의 용액에 (2-(7-메틸-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (50 mg, 145.43 μmol), DIEA (187.95 mg, 1.45 mmol, 253.31 μL) 및 EDCI (55.76 mg, 290.86 μmol), HOBt (39.30 mg, 290.86 μmol)를 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)에 붓고, 혼합물을 EtOAc (5 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (FA 조건; 칼럼: 페노메넥스 시너지(Phenomenex Synergi) C18 150*25mm* 10 μm ; 이동상: [물 (FA)-ACN]; B%: 17%-50%, 11분)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 동결건조시켜 (R)-2,6-디플루오로-N-((2-(7-메틸-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-2,3-디히드로-5H-벤조[e][1,4]옥사티에핀-8-카르복스아미드 1,1-디옥시드 (34.84 mg, 56.78 μmol , 39.04% 수율, FA)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 568.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.22 (m, 4H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.20 - 7.20 (m, 1H), 6.31 - 6.15 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 4.33 (s, 4H), 2.25 (s, 3H) ppm.

[0509]

표 2의 하기 실시예를 화합물 6의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조하였다.

[0510]

표 2. 본 발명의 화합물

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
326	596.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.74 - 9.73 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.68 - 8.59 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.59 - 6.45 (m, 1H), 4.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 3.94 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.82 - 3.80 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.33 (br s, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 4H), 1.65 - 1.62 (m, 1H) ppm
3	599.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.82 - 9.61 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 - 8.21 (m, 2H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61 - 5.80 (m, 1H), 4.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 4H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.74 - 0.67 (m, 2H) ppm
8	594.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 3H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.30 - 6.13 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.32 (s, 4H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.01 - 0.89 (m, 2H), 0.78 - 0.64 (m, 2H) ppm
9	593.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70-9.67 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.34(m, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 3H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.74 - 4.71 (m, 2H), 4.47 - 4.30 (m, 2H), 4.33 - 4.30 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 1.86 - 1.80 (m, 1H), 0.91 - 0.86 (m, 2H), 0.65 - 0.61 (m, 2H) ppm
11	598.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 3H), 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.88 (m, 1H), 4.74 - 4.73 (m, 2H), 4.47 - 4.31 (m, 6H), 4.16 - 4.11 (m, 2H), 1.37 - 1.34 (m, 3H) ppm
13	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.40 - 8.25 (m, 3H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.39 - 6.13 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 4H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.73 - 0.60 (m, 1H) ppm.
17	625.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.66 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 8.29 - 8.15 (m, 3H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 6.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.31 - 6.10 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.71 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.26 (m, 6H), 3.32 (br s, 4H), 1.10 - 1.07 (m, 6H) ppm

[0511]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
25	644.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.36 - 6.10 (m, 1H), 6.05 - 5.65 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.90 - 4.88 (mz, 1H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.34 (m, 6H), 1.19 - 1.11 (m, 2H), 1.03 (br s, 2H) ppm
26	644.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.69 (m, 1H), 9.15 - 9.12 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 - 5.73 (m, 2H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 4H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.16 - 1.13 (m, 2H) ppm
27	614.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.73 - 9.70 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 2H), 8.35 (br s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.74 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.49 - 4.32 (m, 6H), 4.16 - 4.13 (m, 2H), 1.37 - 1.34 (m, 3H) ppm
28	619.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.57 - 9.54 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.32 - 8.09 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.26 - 5.98 (m, 1H), 5.20 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.49 - 4.24 (m, 6H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm
30	627.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 - 8.16 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 5.55 - 5.42 (m, 1H), 5.26 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 4H), 4.20 - 3.89 (m, 2H) ppm
32	604.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.23 (m, 3H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 - 6.90 (m, 1H), 6.31 - 6.15 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 - 4.33 (m, 6H) ppm.
33	597.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.71 - 9.67 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.32 - 6.14 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.46 - 4.26 (m, 5H), 2.89 (s, 6H) ppm

[0512]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
39	576.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64-9.61(m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 2H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.18 - 6.07 (m, 1H), 5.08 - 4.97 (m, 2H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 4.28 (s, 4H), 2.02-1.98 (m, 1H), 0.87 - 0.85 (m, 2H), 0.79 - 0.77(m, 2H) ppm.
41	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 - 8.14 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.39 - 6.09 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.29 (s, 4H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.21 - 1.07 (m, 4H), 0.99 - 0.97 (m, 1H), 0.68 - 0.66 (m, 1H) ppm
48	609.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70 - 9.67 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 - 8.21 (m, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.68Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.29 - 6.15 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.90 - 4.87 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 2H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 4H), 2.36 - 2.30 (m, 2H) ppm.
50	659.00	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ = 8.95 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 5.44 - 5.27 (m, 3H), 5.01-5.00 (m, J = 2.2, 14.3 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.45 - 4.44 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 3H) ppm
56	632.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 - 8.15 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.28 - 6.12 (m, 1H), 5.59 - 5.37 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 4H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 3.99 - 3.84 (m, 2H) ppm
58	604.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ= 9.73 - 9.70 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 2H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.26 - 5.22 (m, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 6H) ppm
59	599.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.76 (m, 1H), 9.29 - 9.27 (m, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 2H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 7.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.16 (m, 1H), 4.81 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.34 (s, 4H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 0.90 - 0.79 (m, 4H) ppm

[0513]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
61	610.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42 - 8.39 (m, 1H), 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.09 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 4H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.02 - 0.89 (m, 2H), 0.77 - 0.60 (m, 2H) ppm
62	618.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.71 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.36 - 8.34 (m, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.74 - 5.70 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 2H), 4.82 - 4.75 (m, 3H), 4.48 - 4.40 (m, 2H), 4.39 - 4.36 (m, 4H) ppm.
63	627.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.47 - 8.42 (m, 2H), 8.29 - 8.24 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 2H), 5.54 - 5.35 (m, 1H), 5.24 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.90 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.74 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 6H), 3.96 - 3.90 (m, 2H) ppm
72	594.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.68 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.32 - 8.20 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.75 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 - 4.30 (m, 6H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 0.88 - 0.86 (m, 2H), 0.80 - 0.76 (m, 2H) ppm
74	630.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 - 8.22 (m, 3H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.34 - 6.10 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.96 - 4.83 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 2H) ppm
76	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 3H), 7.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.17 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 2.88 - 2.70 (m, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.71 - 0.62 (m, 2H) ppm
78	599.3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.01 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 4H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 0.89 - 0.84 (m, 4H) ppm.

[0514]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
88	612.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.71 - 9.368 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.47 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.00 - 4.83 (m, 2H), 4.75 - 4.73 (m, 2H), 4.58 - 4.53 (m, 1H), 4.45 - 4.44 (m, 3H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 2.29 - 2.27 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 1H) ppm
102	572.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.72 - 9.68 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.15 (m, 3H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 6.32 - 6.14 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 4H), 3.44 (s, 1H) ppm
112	689.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.32 - 6.14 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 4.72 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.33 - 4.30 (m, 4H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 2H) ppm
116	630.2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 3H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.47 - 4.34 (m, 6H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H) ppm
121	675.00	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 8.96 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.81 - 5.67 (m, 1H), 5.57 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.44 - 5.28 (m, 2H), 5.18 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 3H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 1H) ppm
132	612.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.71-9.68 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 - 8.41 (m, 1H), 8.33(d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26-6.16 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92-4.73 (m, 4H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 4H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 1H) ppm
140	606.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.77 - 9.63 (m, 1H), 9.18 - 9.13 (m, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.28 - 8.24 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.68 (m, 1H), 6.33 - 6.09 (m, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.49 - 4.37 (m, 6H) ppm

[0515]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
146	620.3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.02 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.12- 8.09 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.77-6.67 (m, 1H), 5.37(d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.84 (br s, 2H), 4.53 - 4.31 (m, 6H), 2.56 (s, 1H), 2.12 (s, 6H) ppm
163	609.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.72 – 9.70 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.27 – 8.25 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.72 (m, 1H), 6.26 - 6.16 (m, 1H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.41 - 4.39 (m, 4H)ppm
175	655.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.81-9.78 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 2H), 7.66 - 7.39 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.50-6.46 (m, 1H), 6.29 - 6.18 (m, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.72 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.39-2.36 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4Hz, 3H) ppm
199	607.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.74 - 9.71 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.68 (m, 1H), 6.34 - 6.09 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 - 4.33 (m, 4H) ppm
207	612.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.73 (m, 4H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 4.31 - 4.27 (m, 4H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 1.49 - 1.44 (m, 1H), 1.23 - 1.17 (m, 1H) ppm
208	620.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.74 - 9.72 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.70 (m, 1H), 6.33 - 6.14 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.76 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 6H) ppm
209	612.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.18 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 - 6.03 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.05 - 4.80 (m, 2H), 4.74 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 - 4.47 (m, 2H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.73 - 1.55 (m, 1H), 1.19 - 1.10 (m, 1H) ppm

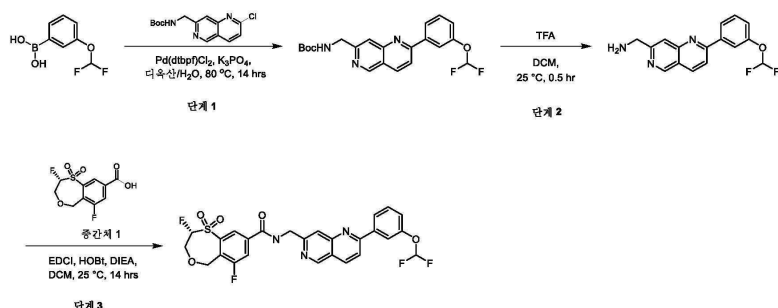
[0516]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
237	600.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.057 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.70 (m, 1H), 6.19 - 6.03 (m, 1H), 5.21 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 6H), 2.52 - 2.51 (m, 3H) ppm
239	592.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70-9.68 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 2H), 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.39 - 6.11 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.90 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.75 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.53 - 4.42 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 4H), 2.06 (s, 3H) ppm
260	618.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 2H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.72 (m, 1H), 6.27 - 6.13 (m, 1H), 5.37 - 5.33 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.89 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 6H), 1.63 (br d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm
272	620.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.65-9.62 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.69 (m, 1H), 6.34 - 6.17 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.62- 4.58 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 4H), 4.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.95 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H) ppm
278	608.0	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.45 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 3H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.38 - 5.96 (m, 1H), 5.33 - 5.31 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.49 - 4.26 (m, 6H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.01 - 0.89 (m, 2H), 0.76 - 0.65 (m, 2H) ppm
289	639.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.30 - 6.16 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.71 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 4H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.39 - 2.36 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm
309	617.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.71 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.30 - 6.15 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.50 - 4.33 (m, 6H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 2H), 0.78 - 0.73 (m, 2H) ppm

[0517]

[0518]

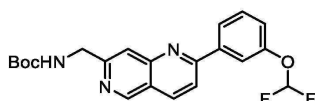
(2R)-N-[[2-[3-(디플루오로메톡시)페닐]-1,6-나프티리딘-7-일]메틸]-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ6-벤조사티에핀-8-카르복스아미드 (화합물 297)의 제조



[0519]

[0520]

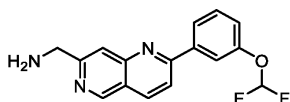
단계 1: tert-부틸 ((2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트의 제조



[0521]

[0522] 디옥산 (3 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 tert-부틸 N-[(2-클로로-1,6-나프티리딘-7-일)메틸]카르바메이트 (208.40 mg, 709.46 μ mol), [3-(디플루오로메톡시)페닐]보론산 (200 mg, 1.06 mmol), 디tert-부틸 (시클로펜틸)포스판;디클로로팔라듐;철 (46.24 mg, 70.95 μ mol) 및 K₃PO₄ (451.78 mg, 2.13 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (15mL)로 희석하고, EA (15 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0→1/2)에 의해 정제하고, 분획을 감압 하에 농축시켜 갈색 오일인 tert-부틸 ((2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트 (255 mg, 635.27 μ mol, 89.54% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 402.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.36 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.21 (m, 2H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm.

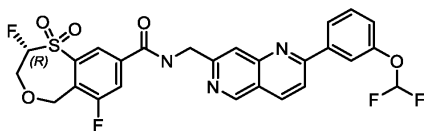
[0523] 단계 2: (2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민의 제조



[0524]

[0525] TFA (1 mL) 및 DCM (3 mL) 중 tert-부틸 ((2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트 (250 mg, 622.81 μ mol)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NaHCO₃ (10 mL)에 부은 다음, EA (10 mL * 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (185 mg, 614.03 μ mol, 98.59% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 302.1.

[0526] 단계 3: (2R)-N-[[2-[3-(디플루오로메톡시)페닐]-1,6-나프티리딘-7-일]메틸]-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ6-벤조사티에핀-8-카르복사미드의 제조



[0527]

[0528] DCM (1mL) 중 (2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (50 mg, 165.95 μ mol)의 용액에 (2R)-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ6-벤조사티에핀-8-카르복실산 (46.17 mg, 165.95 μ mol), EDCI (47.72 mg, 248.93 μ mol), HOBt (33.64 mg, 248.93 μ mol) 및 DIEA (107.24 mg, 829.76 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (5 mL)로 희석하고, DCM (5 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 HPLC (아세토니트릴 및 0.1% FA 조건을 갖는 물)에 의해 정제하였다. 이어서 용액을 감압 하에 농축시킨 다음, 동결건조시켜 (2R)-N-[[2-[3-(디플루오로메톡시)페닐]-1,6-나프티리딘-7-일]메틸]-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ6-벤조사티에핀-8-카르복사미드 (20.83 mg, 37.10 μ mol, 22.35% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 562.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.57 - 7.17 (m, 2H), 6.33 - 6.10 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.68 (m, 3H), 4.53 - 4.32 (m, 2H) ppm. 키랄 SFC: OJ-3-MeOH(DEA)-5-40-3mL-35T.1cm; Rt = 2.427분, ee% = 100.00%.

[0529] 표 3의 하기 실시예를 화합물 297의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조하였다.

[0530]

표 3. 본 발명의 화합물

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
327	550.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.74 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 2H), 8.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 - 8.33 (m, 2H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 6.14 - 6.02 (m, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 2H), 4.84 - 4.83 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.43 - 3.42 (m, 1H), 2.52 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 1H), 1.12 - 1.05 (m, 5H) ppm
12	610.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.72 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 -7.68 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 - 6.12 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.80 (m, 3H), 4.51 - 4.34 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 6H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.14 - 1.10 (m, 3H) ppm
21	606.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63-9.60 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.68-8.61 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 - 6.05 (m, 1H), 5.21 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.45 - 4.38 (m, 2H), 4.32-4.30 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 1.21 (d, J = 4 Hz, 6H) ppm.
23	582.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ = 9.33 (s, 1H), 8.63 - 8.48 (m, 2H), 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (br d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.48 (m, 1H), 5.88 - 5.54 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.07 (s, 3H) ppm
29	591.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.85 - 9.65 (m, 1H), 9.53 - 9.28 (m, 1H), 8.72 - 8.58 (m, 1H), 8.47 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.59 - 7.38 (m, 1H), 7.16 - 6.77 (m, 1H), 6.45 - 6.01 (m, 1H), 5.41 - 5.12 (m, 1H), 4.90 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.52 - 4.40 (m, 4H), 1.40 - 1.34 (m, 3H) ppm
43	618.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.71 - 8.57 (m, 2H), 8.49 - 8.33 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 6.84 - 6.40 (m, 1H), 6.17 - 5.83 (m, 1H), 5.13 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.93 - 4.76 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 3H) ppm
44	591.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80 - 9.72 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 - 8.45 (m, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.12 (m, 1H), 6.06 - 5.80 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.09 - 4.86 (m, 3H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H) ppm

[0531]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
46	591.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.83 - 9.74 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 - 6.13 (m, 1H), 6.07 - 5.77 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.10 - 4.86 (m, 3H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.53 - 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H) ppm
53	577.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 2H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 6.84 (m, 1H), 6.21 - 6.15 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 3H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 4.01 (s, 3H) ppm
54	614.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.74 - 9.72 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.73 - 8.63 (m, 2H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 - 6.14 (m, 1H), 5.48 - 5.30 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.22 - 4.87 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.94 - 3.77 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.68 - 2.64 (m, 2H), 2.35 - 2.30 (m, 2H) ppm.
64	642.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.86-9.85 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.68 - 8.59 (m, 3H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.66-7.39 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.30 - 5.07 (m, 2H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.31 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.21 (d, J = 6.0Hz, 6H) ppm
73	577.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.74 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.61 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.44 - 6.07 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.77 (m, 3H), 4.54 - 4.31 (m, 2H), 2.53 (s, 3H) ppm
75	591.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.75 (m, 1H), 9.44 - 9.43 (m, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 3H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.01 - 2.00 (m, 3H) ppm
77	537.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.72 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.35 - 6.08 (m, 1H), 5.26 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 4H) ppm

[0532]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
79	626.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.74 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 2H), 8.57 - 8.49 (m, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 - 6.17 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 2H), 4.32 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 2.54 - 2.53 (m, 2H), 1.22 (d, J = 4.0 Hz, 6H) ppm
85	603.2	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.31 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 2H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 - 6.48 (m, 1H), 5.39 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 5.04 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.98 - 4.94 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 1.29 (br s, 2H), 1.14 - 1.11 (m, 2H) ppm
95	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80 - 9.77 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 2H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.19 (m, 1H), 6.29 - 6.17 (m, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 2H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 1.24 - 1.16 (m, 2H), 1.15 - 1.07 (m, 2H) ppm
103	580.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.74 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.47 - 8.44 (m, 2H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 6.84 (m, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.26 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 3H), 4.47 - 4.39 (m, 2H) ppm
111	552.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.73 (m, 1H), 9.39 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 8.69 - 8.57 (m, 2H), 8.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 6.30 - 6.13 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 4.08 - 4.04 (m, 4H), 2.41 - 2.36 (m, 2H) ppm
114	537.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 - 6.10 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 1.13 - 1.02 (m, 4H) ppm
118	536.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 - 6.14 (m, 1H), 5.26 - 5.23 (m, 1H), 4.90 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.09 - 1.06 (m, 2H), 1.04 - 0.98 (m, 2H) ppm

[0533]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
127	595.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80 - 9.72 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 2H), 8.30 - 8.19 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.13 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.80 (m, 3H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 4.03 (s, 3H) ppm
128	573.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.75 - 8.66 (m, 2H), 8.55 - 8.46 (m, 2H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29 - 6.17 (m, 1H), 5.26 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 - 4.37 (m, 2H), 3.42 - 3.40 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H) ppm
131	573.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 - 9.63 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 2H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 - 6.85 (m, 1H), 6.16 - 6.06 (m, 1H), 5.22 - 4.95 (m, 2H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.51 (br s, 3H) ppm
137	576.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 2H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 - 6.81 (m, 1H), 6.26 - 6.15 (m, 1H), 5.26 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.78 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 3.94 (s, 3H) ppm.
144	603.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.83 - 9.68 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.71 - 8.45 (m, 4H), 8.27 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 6.33 - 6.12 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.97 - 4.76 (m, 3H), 4.55 - 4.33 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.39 - 2.36 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H) ppm
158	544.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.73 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 2H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 6.94 - 6.93 (m, 1H), 6.32 - 6.11 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.51 - 4.35 (m, 2H), 3.89 (s, 3H) ppm.
167	595.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.73 - 8.71 (m, 1H), 8.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 - 6.81 (m, 1H), 6.27 - 6.13 (m, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 3H), 4.46 (br s, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.04 (s, 3H) ppm

[0534]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
170	541.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.76 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 - 6.07 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.83 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.56 - 4.47 (m, 3H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 1.43 - 1.39 (m, 3H) ppm
174	589.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 (br t, J = 5.7 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.66 - 8.54 (m, 2H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.08 (m, 1H), 5.84 - 5.59 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 - 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 3H) ppm
193	541.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.13 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.49 - 4.33 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.53 (s, 3H) ppm
195	574.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.76 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 - 8.45 (m, 2H), 8.41 - 8.39 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 3H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 1H) ppm
205	563.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.85 - 8.72 (m, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 2H), 8.32 - 7.85 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.32 - 6.16 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.80 (m, 3H), 4.53 - 4.34 (m, 2H) ppm
221	593.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.76 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 6.84 (m, 1H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 5.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.01 (s, 3H) ppm
225	579.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80 - 9.77 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.81 - 8.72 (m, 1H), 8.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 1H), 8.27 - 7.89 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 - 6.10 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.38 (m, 2H) ppm.

[0535]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
228	553.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.63 - 8.52 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.30 - 6.15 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 - 4.34 (m, 2H), 4.18 - 4.14 (m, 4H), 2.42 - 2.34 (m, 2H) ppm
234	609.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.90 - 9.86 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.66 - 8.59 (m, 2H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 2H), 7.12-6.84 (m, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.29-5.07 (m, 2H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 4.01 (s, 3H) ppm
238	538.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78- 9.76(m, 1H), 9.47 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 8.79 - 8.76 (m, 2H), 8.57 - 8.48 (m, 2H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.83 (m, 3H), 4.48 - 4.40 (m,2H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 1.16 - 1.14 (m, 4H) ppm
242	589.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 7.75 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 - 6.07 (m, 1H), 5.87 - 5.59 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.76 - 1.58 (m, 3H) ppm
251	623.00	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ = 9.34 (s, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 2H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 6.52 - 6.11 (m, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 5.35 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 4.44-4.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.86 - 1.77 (m, 3H) ppm
253	573.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.76 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.83 - 8.60 (m, 2H), 8.57 - 8.46 (m, 2H), 8.30 - 8.27 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 - 6.11 (m, 1H), 5.26 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.97 - 4.80 (m, 3H), 4.55 - 4.33 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 1H) ppm
270	527.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ =9.76 - 9.74 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.75 - 8.64 (m, 2H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.06 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.92 - 4.91 (m, 1H), 4.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.51 - 4.34 (m, 2H), 4.04 (s, 3H) ppm

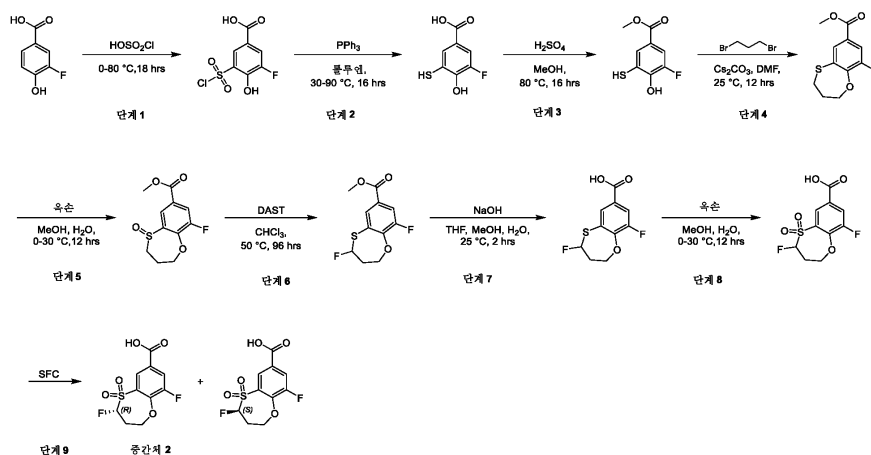
[0536]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
280	603.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.81 - 9.65 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.67 - 8.61 (m, 2H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.30 - 6.14 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.83 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 2.38 - 2.36 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H) ppm
290	564.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.81-9.79 (m, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29- 8.26 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.28- 6.17 (m, 1H), 5.27 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48-4.36(m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.26 (s, 6H) ppm
294	619.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.38 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 2H), 8.60 - 8.54 (m, 2H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.34 - 6.16 (m, 1H), 5.42 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H) ppm
297	562.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.57 - 7.17 (m, 2H), 6.33 - 6.10 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.68 (m, 3H), 4.53 - 4.32 (m, 2H) ppm
301	593.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80-9.77 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.77-8.67 (m, 2H), 8.58-8.51 (m, 2H), 8.34 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.15 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.29-7.02 (m, 1H), 6.28-6.18 (m, 1H), 5.43 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.07 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.84 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.49 - 4.38 (m, 2H), 4.14 (s, 3H) ppm
302	553.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.73 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.64 - 8.60 (m, 1H), 8.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 - 6.15 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.83- 4.82 (m, 2H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 1.12 - 1.03 (m, 4H) ppm
307	581.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80 - 9.77 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.51 - 8.49 (m, 2H), 8.29 - 8.22 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 3H), 4.48 - 4.39 (m, 2H) ppm

[0537]

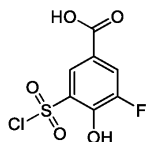
[0538]

중간체 2 (4R)-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5λ6-벤조사티에핀-7-카르복실산의 제조



[0539]

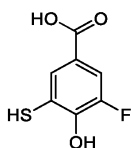
[0540] 단계 1: 3-클로로술폰닐-5-플루오로-4-히드록시-벤조산의 제조.



[0541]

[0542] HOSO₂Cl (175.00 g, 1.50 mol, 100 mL)의 용액에 3-플루오로-4-히드록시-벤조산 (12 g, 76.87 mmol)을 0℃에서 10 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 빙수 (100 mL)에 적가하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물 (3 * 10 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 3-클로로술폰닐-5-플루오로-4-히드록시-벤조산 (15 g, 55.97 mmol, 72.81% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.52-11.09 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H) ppm.

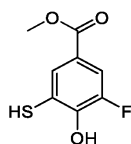
[0543] 단계 2: 3-플루오로-4-히드록시-5-술파닐-벤조산의 제조.



[0544]

[0545] 톨루엔 (300 mL) 중 3-클로로술폰닐-5-플루오로-4-히드록시-벤조산 (15 g, 58.91 mmol)의 용액에 30℃에서 PPh₃ (54.08 g, 206.19 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, MTBE (100 mL * 3)로 추출하였다. 수성 층을 12N HCl에 의해 pH = 3으로 조정하고, EA (100 mL * 3)로 추출하였다. EA 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-플루오로-4-히드록시-5-술파닐-벤조산 (8.5 g, 45.17 mmol, 76.68% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.96-12.89 (m, 1H), 11.57-11.51 (m, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 1H) ppm.

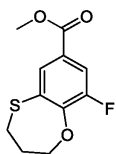
[0546] 단계 3: 메틸 3-플루오로-4-히드록시-5-술파닐-벤조에이트의 제조.



[0547]

[0548] MeOH (80 mL) 중 3-플루오로-4-히드록시-5-술파닐-벤조산 (8 g, 42.51 mmol)의 용액에 H₂SO₄ (14.72 g, 150.08 mmol, 8 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔류물을 H₂O (100 mL)로 희석하였다. 수성 NaHCO₃을 사용하여 pH를 3으로 조정하고, EA (100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 80 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 용리액 0~100% 에틸아세테이트/석유 에테르 구배 @ 100 mL/분)에 의해 정제하고, 용리액을 감압 하에 농축시켜 3-플루오로-4-히드록시-5-술파닐-벤조에이트 (8 g, 19.78 mmol, 93.06% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 202.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.27 - 11.29 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.65 - 7.43 (m, 1H), 3.81 (d, J = 8.4 Hz, 3H) ppm.

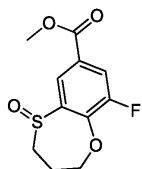
[0549] 단계 4: 메틸 9-플루오로-3,4-디히드로-2H-1,5-벤조사티에핀-7-카르복실레이트의 제조.



[0550]

[0551] DMF (350 mL) 중 메틸 3-플루오로-4-히드록시-5-술폰닐-벤조에이트 (7 g, 34.62 mmol) 및 1,3-디브로모프로판 (6.99 g, 34.62 mmol, 3.53 mL)의 용액에 Cs_2CO_3 (56.40 g, 173.09 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (200 mL)로 희석하고, MTBE (200 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0→5/1)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 메틸 9-플루오로-3,4-디히드로-2H-1,5-벤조사티에핀-7-카르복실레이트 (7.5 g, 30.96 mmol, 89.42% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 242.9$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.81 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 4.45 - 4.43 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.08 - 3.05 (m, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 2H) ppm.

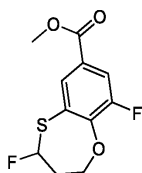
[0552] 단계 5: 메틸 9-플루오로-5-옥소-3,4-디히드로-2H-1,5λ4-벤조사티에핀-7-카르복실레이트의 제조.



[0553]

[0554] MeOH (140 mL) 및 H_2O (70 mL) 중의 메틸 9-플루오로-3,4-디히드로-2H-1,5-벤조사티에핀-7-카르복실레이트 (7 g, 28.89mmol)의 용액에 0℃에서 옥손 (9.77 g, 15.89mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (300 mL)로 희석하고, EA (300 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 Na_2SO_3 (300 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0→0/1)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 메틸 9-플루오로-5-옥소-3,4-디히드로-2H-1,5λ4-벤조사티에핀-7-카르복실레이트 (7 g, 27.10 mmol, 93.81% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258.9$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.19-8.18 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.40-2.39(m, 1H) ppm.

[0555] 단계 6: 메틸 4,9-디플루오로-3,4-디히드로-2H-1,5-벤조사티에핀-7-카르복실레이트의 제조.

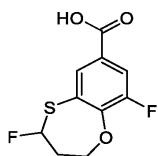


[0556]

[0557] CHCl_3 (5 mL) 중 메틸 9-플루오로-5-옥소-3,4-디히드로-2H-1,5λ4-벤조사티에핀-7-카르복실레이트 (500 mg, 1.94 mmol)의 용액에 DAST (6.10 g, 37.84 mmol, 5.00 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 96시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 후처리를 위해 또 다른 4개의 배치와 합하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (200 mL)에 0℃에서 첨가하고, DCM (200 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0→10/1)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 메틸 4,9-디플루오로-3,4-디히드로-2H-1,5-벤조사티에핀-7-카르복실레이트 (1.3 g, 5.00 mmol, 51.60% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0558] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.94-7.93 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 5.96-5.83 (m, 1H), 4.63-4.58(m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.64-2.57 (m, 2H) ppm.

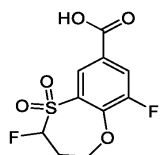
[0559] 단계 7: 4,9-디플루오로-3,4-디히드로-2H-1,5-벤조사티에핀-7-카르복실산의 제조.



[0560]

[0561] THF (10 mL), MeOH (5 mL) 및 H_2O (5 mL) 중 메틸 4,9-디플루오로-3,4-디히드로-2H-1,5-벤조사티에핀-7-카르복실레이트 (1.95 g, 7.49 mmol)의 혼합물에 NaOH (599.41 mg, 14.99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석하고, 1 N HCl을 첨가하여 pH =3으로 조정 한 다음, EA (50 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 4,9-디플루오로-3,4-디히드로-2H-1,5-벤조사티에핀-7-카르복실산 (1.8 g, 7.31 mmol, 97.57% 수율)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

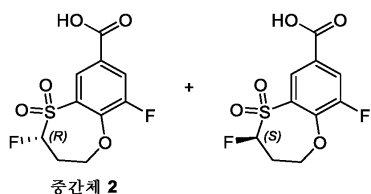
[0562] 단계 8: 4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5 λ 6-벤조사티에핀-7-카르복실산의 제조.



[0563]

[0564] MeOH (40 mL) 및 H_2O (20 mL) 중의 4,9-디플루오로-3,4-디히드로-2H-1,5-벤조사티에핀-7-카르복실산 (1.8 g, 7.31mmol)의 용액에 0°C 에서 옥손 (13.48 g, 21.93mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C 에서 12시간 동안 교반 하였다. 혼합물을 H_2O (100 mL)로 희석하고, DCM (100 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 Na_2SO_3 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5 λ 6-벤조사티에핀-7-카르복실산 (1.9 g, 6.83 mmol, 93.42% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.33-8.25 (m, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 6.33-6.20 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H) ppm.

[0565] 단계 9: 중간체 2 (4R)-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5 λ 6-벤조사티에핀-7-카르복실산 & (4S)-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5 λ 6-벤조사티에핀-7-카르복실산의 제조



[0566]

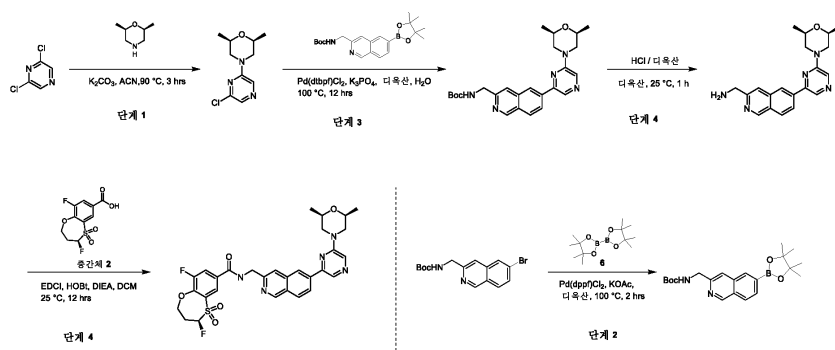
[0567] 4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5 λ 6-벤조사티에핀-7-카르복실산 (1.88 g, 6.76 mmol)을 키랄 SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 AD-H(250mm*30mm,5 μm); 이동상: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MEOH];B%: 15%- 15%,8.5분; 750분)에 의해 분리하였다.

[0568] 중간체 2: (4R)-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5 λ 6-벤조사티에핀-7-카르복실산. 피크 1의 용 리액을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 H_2O (50 mL)로 희석하고, 1 N HCl을 첨가하여 pH =2로 조정 한 다음, DCM (50 mL * 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (4R)-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5 λ 6-벤조사티에핀-7-카르복실산 (중간체 2) (850 mg,

2.99 mmol, 44.22% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.84-13.73 (m, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 6.34-6.21 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 2.75 - 2.71 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H)ppm. 키랄 SFC: AD-3-MeOH(DEA)-5-40-3ML-35T.1cm. R_t =1.304 mins, ee%=96.54%. 피크 2의 용리액을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 H_2O (50 mL)로 희석하고, 1 N HCl을 첨가하여 pH =2로 조정함 다음, DCM (50 mL * 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (4S)-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5 λ 6-벤조사티에핀-7-카르복실산 (800 mg, 2.81 mmol, 41.65% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.80-13.73(m, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 6.34-6.21 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H) ppm. 키랄 SFC: AD-3-MeOH(DEA)-5-40-3ML-35T.1cm. R_t =1.410 mins, ee%=99.25%.

[0569]

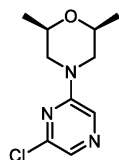
(4R)-N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피라진-2-일]-3-이소퀴놀릴]메틸]-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5 λ 6-벤조사티에핀-7-카르복사미드 (화합물 19)의 제조



[0570]

[0571]

단계 1: (2S,6R)-4-(6-클로로피라진-2-일)-2,6-디메틸-모르폴린의 제조



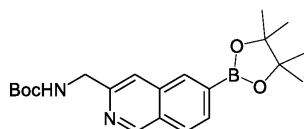
[0572]

[0573]

ACN (50 mL) 중 2,6-디클로로피라진 (1 g, 6.71 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.78 g, 20.14 mmol) 및 (2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린 (850.40 mg, 7.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, EA (100 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , PE:EA = 20:1-1:1)에 의해 정제하고, 분획을 감압 하에 농축시켜 (2S,6R)-4-(6-클로로피라진-2-일)-2,6-디메틸-모르폴린 (1.2 g, 5.27 mmol, 78.52% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.40 - 8.23 (m, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 3.67 - 3.52 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.17 - 1.14 (m, 6H) ppm.

[0574]

단계 2: tert-부틸 N-[[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-이소퀴놀릴]메틸]카르바메이트의 제조



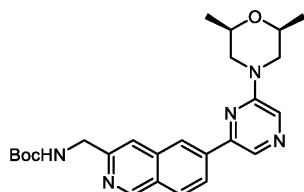
[0575]

[0576]

디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 N-[(6-브로모-3-이소퀴놀릴)메틸]카르바메이트 (200 mg, 593.10 μmol , 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (180.73 mg, 711.72 μmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (43.40 mg, 59.31 μmol) 및 KOAc (174.62 mg, 1.78 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N_2 로 3회 퍼징한

다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (30 mL)로 희석하고, EA (30 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 N-[[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-이소퀴놀릴]메틸]카르바메이트 (220 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

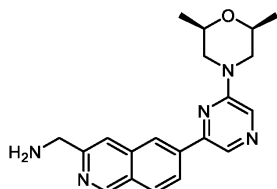
[0577] 단계 3: tert-부틸 N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피라진-2-일]-3-이소퀴놀릴]메틸]카르바메이트의 제조



[0578]

[0579] 디옥산 (2.5 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 (2S,6R)-4-(6-클로로피라진-2-일)-2,6-디메틸-모르폴린 (단계 1로부터) (100 mg, 439.19 μmol), N-[[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-이소퀴놀릴]메틸]카르바메이트 (202.53 mg, 527.03 μmol), K_3PO_4 (279.68 mg, 1.32 mmol) 및 디tert-부틸 (시클로헥틸)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (28.62 mg, 43.92 μmol)의 혼합물을 탈기하고, N_2 로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 100°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)에 붓고, EA (30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (60 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , PE:EA = 20:1-1:1)에 의해 정제하고, 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피라진-2-일]-3-이소퀴놀릴]메틸]카르바메이트 (150 mg, 333.67 μmol , 75.97% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 450.1$.

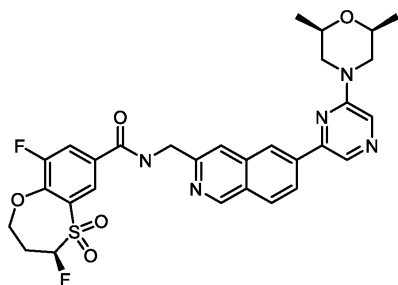
[0580] 단계 4: [6-[6-[(2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피라진-2-일]-3-이소퀴놀릴]메탄아민의 제조



[0581]

[0582] 디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피라진-2-일]-3-이소퀴놀릴]메틸]카르바메이트 (150 mg, 333.67 μmol)의 용액에 HCl /디옥산 (4 M, 4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 [6-[6-[(2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피라진-2-일]-3-이소퀴놀릴]메탄아민 (120 mg, 조 물질, HCl.염)을 담황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 350.2$

[0583] 단계 5: (4R)-N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피라진-2-일]-3-이소퀴놀릴]메틸]-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5λ6-벤조사티에핀-7-카르복사미드 (화합물 19)의 제조



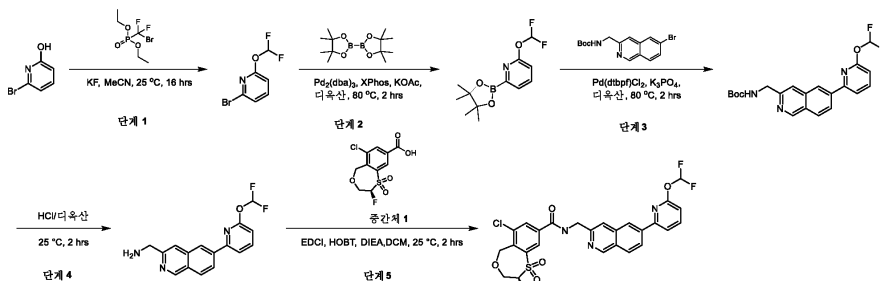
[0584]

[0585] DCM (2 mL) 중 [6-[6-[(2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피라진-2-일]-3-이소퀴놀릴]메탄아민 히드로클로라이드

(70 mg, 200.33 μ mol)의 용액에 (4R)-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5 λ 6-벤조사티에핀-7-카르복실산 (중간체 2) (55.74 mg, 200.33 μ mol), EDCI (76.81 mg, 400.65 μ mol), HOBt (54.14 mg, 400.65 μ mol) 및 DIEA (155.35 mg, 1.20 mmol, 209.36 μ L)를 첨가하였다. 혼합물을 25 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, EA (15 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스(Phenomenex) C18 75*30mm*3 μ m; 이동상: [물 (FA)-ACN];B%: 55%-8%, 5분)에 의해 정제하였다. 분획을 진공 하에 농축시켜 MeCN을 제거하고, 동결건조시켜 (4R)-N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피라진-2-일]-3-이소퀴놀릴]메틸]-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5 λ 6-벤조사티에핀-7-카르복사미드 (39.15 mg, 63.38 μ mol, 31.64% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 610.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.66 - 9.58 (m, 1H), 9.36 - 9.31 (m, 1H), 8.71 - 8.62 (m, 2H), 8.39 - 8.19 (m, 5H), 7.87 (s, 1H), 6.41 - 6.12 (m, 1H), 4.80 - 4.73 (m, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 4.13-4.15 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm. 키랄 SFC: OD-MeOH + CAN (DEA)-40-3mL-35T.1cm, T=0.904, ee%=100%.

[0586]

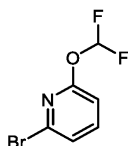
(2R)-6-클로로-N-[[6-[6-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-3-이소퀴놀릴]메틸]-2-플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1 λ 6-벤조사티에핀-8-카르복사미드 (화합물 235)의 제조



[0587]

[0588]

단계 1: 2-브로모-6-(디플루오로메톡시)피리딘의 제조



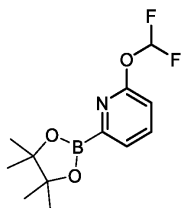
[0589]

[0590]

MeCN (20 mL) 중 1-[[브로모 (디플루오로)메틸]-에톡시-포스포릴]옥시에탄 (3.38 g, 12.64 mmol)의 용액에 6-브로모피리딘-2-올 (2.00 g, 11.49 mmol) 및 KF (1.34 g, 22.99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25 $^{\circ}$ C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득한 다음, 잔류물을 H₂O (100 mL*3)로 희석하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, PE/EA=50/1에서 5/1)에 의해 정제하였다. 용리액을 감압 하에 농축시켜 2-브로모-6-(디플루오로메톡시)피리딘 (1.2 g, 5.36 mmol, 46.61% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [81BrM+H]⁺ = 226.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.66 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ppm.

[0591]

단계 2: 2-(디플루오로메톡시)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘의 제조



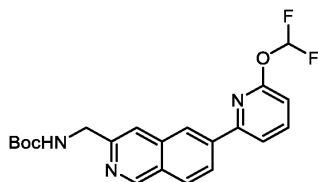
[0592]

[0593]

디옥산 (5 mL) 중 XPhos (106.41 mg, 223.21 μ mol)의 용액에 Pd₂(dba)₃ (81.76 mg, 89.28 μ mol)를 첨가한

다음, 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 2-브로모-6-(디플루오로메톡시)피리딘 (200 mg, 892.85 μ mol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (272.07 mg, 1.07 mmol) 및 KOAc (262.88 mg, 2.68 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EA (20 mL * 3)로 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시켜 2-(디플루오로메톡시)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (240 mg, 885.39 μ mol, 99.16% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다.

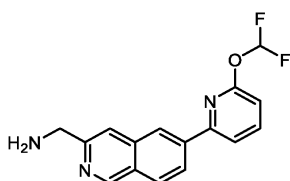
[0594] 단계 3: tert-부틸 N-[[6-[6-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-3-이소퀴놀릴]메틸]카르바메이트의 제조



[0595]

[0596] 디옥산 (2 mL) 및 H₂O (0.2 mL) 중 2-(디플루오로메톡시)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (240 mg, 885.39 μ mol)의 용액에 tert-부틸 N-[(6-브로모-3-이소퀴놀릴)메틸]카르바메이트 (149.28 mg, 442.69 μ mol), 디tert-부틸 (시클로펜틸)포스판;디클로로팔라듐;철 (28.85 mg, 44.27 μ mol) 및 K₃PO₄ (281.91 mg, 1.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (30 mL)로 희석하고, EA (50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL * 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, PE/EA=10/1에서 1/3)에 의해 정제하였다. 용리액을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[[6-[6-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-3-이소퀴놀릴]메틸]카르바메이트 (160 mg, 398.60 μ mol, 90.04% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 402.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.25 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.78 - 7.49 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm.

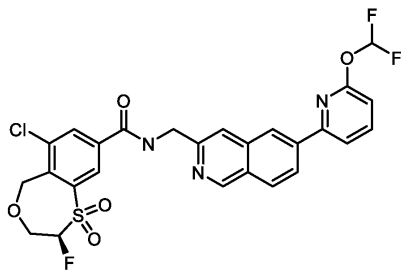
[0597] 단계 4: [6-[6-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-3-이소퀴놀릴]메탄아민의 제조



[0598]

[0599] HCl/디옥산 (4 M) 중 tert-부틸 N-[[6-[6-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-3-이소퀴놀릴]메틸]카르바메이트 (160 mg, 398.60 μ mol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 [6-[6-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-3-이소퀴놀릴]메탄아민 (130 mg, 384.90 μ mol, 96.56% 수율, HCl)을 희색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 302.1.

[0600] 단계 5: (2R)-6-클로로-N-[[6-[6-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-3-이소퀴놀릴]메틸]-2-플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1 λ 6-벤조사티에핀-8-카르복스아미드의 제조



[0601]

[0602]

DCM (1 mL) 중 [6-[6-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-3-이소퀴놀릴]메탄아민 (30 mg, 88.82 μmol) 및 (2R)-6-클로로-2-플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1 λ 6-벤조사티에핀-8-카르복실산 (중간체 1)(31.41 mg, 106.59 μmol)의 혼합물에 EDCI (22.14 mg, 115.47 μmol), HOBt (15.60 mg, 115.47 μmol) 및 DIEA (68.88 mg, 532.94 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)에 붓고, DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 플래쉬 (0.1% FA 조건)에 의해 정제하였다. 용리액을 감압 하에 농축시켜 MeCN을 제거하고, 잔류물을 동결건조시켜 (2R)-6-클로로-N-[[6-[6-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-3-이소퀴놀릴]메틸]-2-플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1 λ 6-벤조사티에핀-8-카르복사미드 (19.12 mg, 33.08 μmol , 37.24% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺=578.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 1H), 8.27 - 7.83 (m, 5H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 6.36 - 6.10 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 2H) ppm. 키랄 SFC: OD-3-MeOH+ACN(DEA)-40-3ML-35T.1cm, Rt = 0.853분, ee % = 97.36%.

[0603]

표 4의 하기 실시예를 화합물 235의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조하였다.

[0604]

표 4. 본 발명의 화합물

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
16	610.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64 - 9.62 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 - 8.32 (m, 3H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.77 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.68 - 4.60 (m, 3H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.59 - 2.56 (m, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
19	610.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 - 9.58 (m, 1H), 9.36 - 9.31 (m, 1H), 8.71 - 8.62 (m, 2H), 8.39 - 8.19 (m, 5H), 7.87 (s, 1H), 6.41 - 6.12 (m, 1H), 4.80 - 4.73 (m, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 4.13-4.15 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
196	579.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.91 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.71 - 8.64 (m, 1H), 8.62 - 8.55 (m, 2H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 - 7.87 (m, 4H), 7.28 - 7.09 (m, 1H), 6.40 - 6.10 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.18 - 5.02 (m, 3H), 4.51 - 4.36 (m, 2H) ppm
231	626.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 2H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 - 7.65 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 5.06 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.32 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 4.06 (br t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 2.95 - 2.73 (m, 1H), 2.59 (br d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm
231	626.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 2H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 - 7.65 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 5.06 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.32 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 4.06 (br t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 2.95 - 2.73 (m, 1H), 2.59 (br d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm
232	546.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.73 - 9.71 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 2H), 8.27 - 8.25 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 6.92 (m, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.79 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 2H) ppm
235	578.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 1H), 8.27 - 7.83 (m, 5H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 6.36 - 6.10 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 2H) ppm

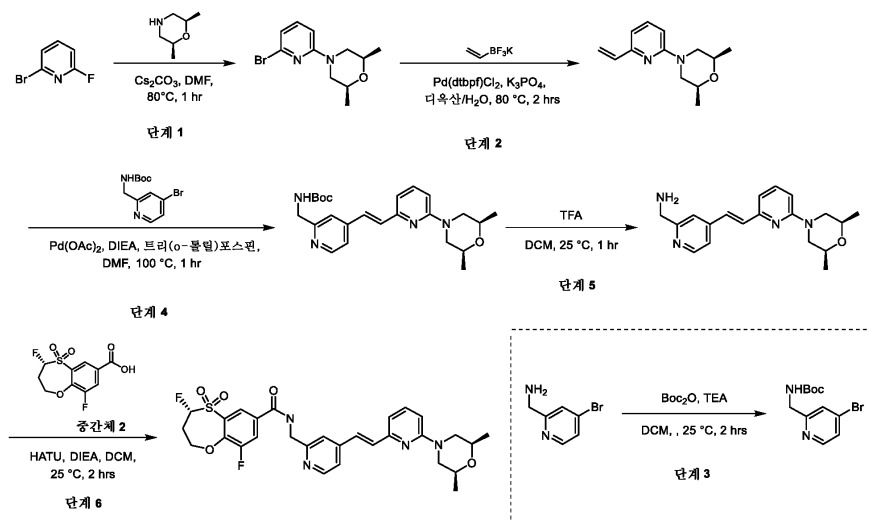
[0605]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
268	572.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 3H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 4.77 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.61 (br s, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H) ppm

[0606]

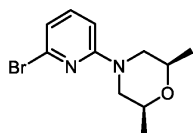
[0607]

(R)-N-((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)비닐)피리딘-2-일)메틸)-4,9-디플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에펜-7-카복스아미드 5,5-디옥시드 (화합물 52)의 제조



[0608]

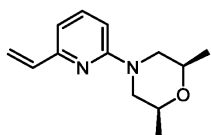
[0609] 단계 1: (2S,6R)-4-(6-브로모피리딘-2-일)-2,6-디메틸모르폴린의 제조



[0610]

[0611] DMF (20 mL) 중 2-브로모-6-플루오로-피리딘 (2 g, 11.36 mmol)의 용액에 (2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린 (1.96 g, 17.05 mmol) 및 Cs_2CO_3 (7.41 g, 22.73 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고, EA (50 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정상 플래쉬 (칼럼: SiO_2 , 40 g; PE: EA=1:0~0:1, RF=0.3)에 의해 정제하였다. 용리액을 진공 하에 농축시켜 (2S,6R)-4-(6-브로모피리딘-2-일)-2,6-디메틸모르폴린 (2.9 g, 10.30 mmol, 90.63% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 270.8 ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm.

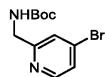
[0612] 단계 2: (2S,6R)-2,6-디메틸-4-(6-비닐피리딘-2-일)모르폴린의 제조



[0613]

[0614] 디옥산 (10 mL) 중 (2S,6R)-4-(6-브로모피리딘-2-일)-2,6-디메틸모르폴린 (1 g, 3.69 mmol)의 용액에 수소화칼륨;트리플루오로 (비닐)보론 (988.00 mg, 7.38 mmol), $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (240.36 mg, 368.80 μmol), K_3PO_4 (2.35 g, 11.06 mmol) 및 H_2O (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, N_2 로 3회 퍼징하고, 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, EA (30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정상 플래쉬 (칼럼: SiO_2 , 40 g, PE: EA=1:0~0:1, Rf=0.4)에 의해 정제하였다. 용리액을 진공 하에 농축시켜 (2S,6R)-2,6-디메틸-4-(6-비닐피리딘-2-일)모르폴린 (850 mg, 3.64 mmol, 98.81% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 218.9. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.47 - 7.43 (m, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 2H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.39 - 5.36 (m, 1H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm.

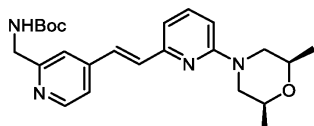
[0615] 단계 3: tert-부틸 ((4-브로모피리딘-2-일)메틸)카르바메이트의 제조



[0616]

[0617] DCM (20 mL) 중 (4-브로모-2-피리딜)메탄아민 (2 g, 10.69 mmol)의 용액에 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (4.20 g, 19.25 mmol, 4.42 mL), TEA (2.16 g, 21.39 mmol, 2.98 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, DCM (50 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정상 플래쉬 (칼럼: SiO₂, 80 g, PE: EA=1:0~1:1, RF=0.4)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 tert-부틸 ((4-브로모피리딘-2-일)메틸)카르바메이트 (3 g, 10.19 mmol, 95.28% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 230.8. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 5.51 (br s, 1H), 4.42 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm.

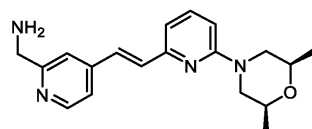
[0618] 단계 4: tert-부틸 ((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)비닐)피리딘-2-일)메틸)카르바메이트의 제조



[0619]

[0620] DMF (2 mL) 중 (2S,6R)-2,6-디메틸-4-(6-비닐피리딘-2-일)모르폴린 (100 mg, 458.10 μmol)의 용액에 tert-부틸 ((4-브로모피리딘-2-일)메틸)카르바메이트 (197.32 mg, 687.15 μmol), Pd(OAc)₂ (10.28 mg, 45.81 μmol), 트리 스-오-톨릴포스판 (34.86 mg, 114.52 μmol) 및 DIEA (177.61 mg, 1.37 mmol, 239.37 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, N₂로 퍼징하고, 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, EA (10 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정상 플래쉬 (칼럼: SiO₂, 12 g, PE: EA=1:0~0:1, Rf=0.4)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 tert-부틸 ((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)비닐)피리딘-2-일)메틸)카르바메이트 (190 mg, 399.62 μmol, 87.23% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 425.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.51 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.39 (m, 4H), 7.28 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.85 - 5.70 (m, 1H), 4.52 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.17 (br d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm.

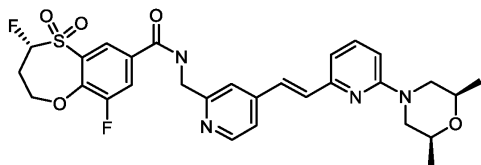
[0621] 단계 5: (4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)비닐)피리딘-2-일)메탄아민의 제조



[0622]

[0623] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 ((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)비닐)피리딘-2-일)메틸)카르바메이트 (100 mg, 235.55 μmol)의 혼합물에 TFA (0.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ (5 mL)에 붓고, DCM (5 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)비닐)피리딘-2-일)메탄아민 (75 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 325.0

[0624] 단계 6: (R)-N-((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)비닐)피리딘-2-일)메틸)-4,9-디플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복사미드 5,5-디옥시드 (화합물 52)의 제조



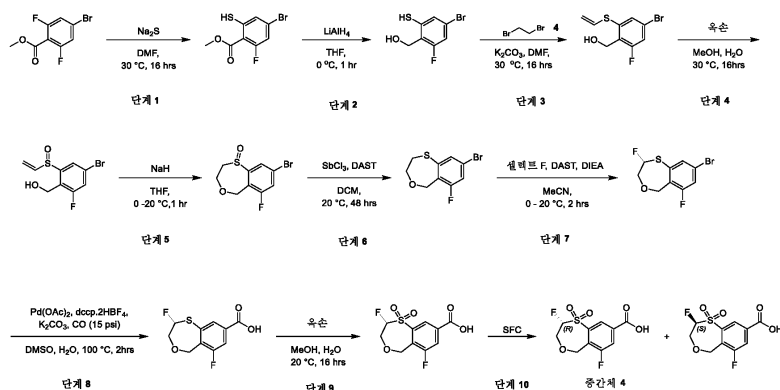
[0625]

[0626]

DCM (2 mL) 중 (4R)-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5λ6-벤조사티에핀-7-카르복실산 (중간체 2) (64.32 mg, 231.18 μmol)의 용액에 HATU (131.85 mg, 346.77 μmol) 및 DIEA (89.64 mg, 693.55 μmol, 120.80 μL)를 첨가하였다. 이어서 (4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)비닐)피리딘-2-일)메탄아민 (75 mg, 231.18 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EA (10 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메닉스 루나(Phenomenex luna) C18 150*25mm* 10 μm; 이동상: [물 (FA)- ACN]; B%: 30%-60%, 10분)에 의해 정제하였다. 이어서 용리액을 농축시키고, 동결건조시켜 (R)-N-((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)비닐)피리딘-2-일)메틸)-4,9-디플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복사미드 5,5-디옥시드 (28.28 mg, 43.20 μmol, 18.69% 수율, FA)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 585.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.30 - 8.26 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.76 - 5.38 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.67 - 4.65 (m, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 2H), 4.11 - 4.09 (m, 1H), 3.85 - 3.68 (m, 2H), 3.21 - 2.96 (m, 1H), 2.59 - 5.28 (m, 2H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 7H) ppm. 키랄 SFC: OJ-3-EtOH (DEA)-5-40-3ML-35T.1cm, Rt = 1.847분, ee % = 100%.

[0627]

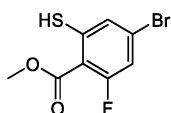
중간체 4 (2R)-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ6-벤조사티에핀-8-카르복실산의 제조



[0628]

[0629]

단계 1: 메틸 4-브로모-2-플루오로-6-술폰닐-벤조에이트의 제조

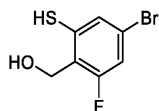


[0630]

[0631]

DMF (1000 mL) 중 메틸 4-브로모-2,6-디플루오로-벤조에이트 (100 g, 398.37 mmol)의 용액에 Na₂S (34.54 g, 398.37 mmol, 90% 순도)를 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (1500 mL)에 붓고, MTBE (1500 mL * 2)로 추출하였다. 수성 상을 1 N HCl을 사용하여 pH = 2로 조정하고, MTBE (1500 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (2000 mL * 2) 및 염수 (5000 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 4-브로모-2-플루오로-6-술폰닐-벤조에이트 (105 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [Br⁷⁹M+H]⁺ = 232.9

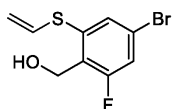
[0632] 단계 2: (4-브로모-2-플루오로-6-술폰닐-페닐)메탄올의 제조



[0633]

[0634] THF (1000 mL) 중 메틸 4-브로모-2-플루오로-6-술폰닐-벤조에이트 (105 g, 396.08 mmol)의 용액에 N_2 하에 $0^\circ C$ 에서 $LiAlH_4$ (15.03 g, 396.08 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 $0^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl (1000 mL)에 붓고, EtOAc (1000mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2000 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (4-브로모-2-플루오로-6-술폰닐-페닐)메탄올 (93 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하고, 직접 후속 단계에 사용하였다.

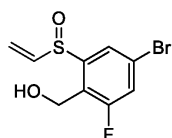
[0635] 단계 3: (4-브로모-2-플루오로-6-비닐술폰닐-페닐)메탄올의 제조



[0636]

[0637] DMF (1800 mL) 중 (4-브로모-2-플루오로-6-술폰닐-페닐)메탄올 (93 g, 392.26 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (162.64 g, 1.18 mol) 및 1,2-디브로모에탄 (221.07 g, 1.18 mol, 88.78 mL)을 첨가하고, 혼합물을 $30^\circ C$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (2000 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2000 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=10:1-1:1)에 의해 정제하고, 용액을 농축시켜 (4-브로모-2-플루오로-6-비닐술폰닐-페닐)메탄올 (56 g, 212.83 mmol)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.33 (s, 1H), 7.19 - 7.17(m, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 1H), 5.54 - 5.42 (m, 2H), 4.78 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 1H) ppm

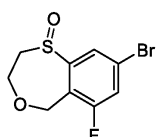
[0638] 단계 4: (4-브로모-2-플루오로-6-비닐술폰피닐-페닐)메탄올의 제조



[0639]

[0640] MeOH (100 mL) 및 H_2O (100 mL) 중 (4-브로모-2-플루오로-6-비닐술폰피닐-페닐)메탄올 (10 g, 38.00 mmol)의 용액에 옥손 (11.68 g, 19.00 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 $30^\circ C$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (1 L)에 붓고, 용액을 EA (1 L * 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 Na_2SO_3 (1 L) 및 염수 (1 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (4-브로모-2-플루오로-6-비닐술폰피닐-페닐)메탄올 (10.61 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: $[Br^{79}M+H]^+ = 263.0$

[0641] 단계 5: 8-브로모-6-플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1λ4-벤조사티에핀 1-옥시드의 제조



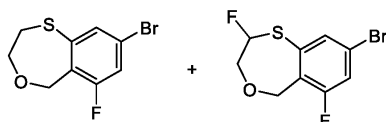
[0642]

[0643] THF (110 mL) 중 (4-브로모-2-플루오로-6-비닐술폰피닐-페닐)메탄올 (10.6 g, 37.98 mmol)의 용액에 $0^\circ C$ 에서 NaH (3.04 g, 75.95 mmol, 60% 순도)를 첨가한 다음, 혼합물을 $20^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (500 mL)에 붓고, 용액을 EA (500 mL * 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (1000 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석

유 에테르/에틸 아세테이트=10:1-1:1)에 의해 정제하고, 용액을 농축시켜 8-브로모-6-플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1λ4-벤조사티에핀 1-옥시드 (5.5 g, 19.70 mmol, 51.89% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.96 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.50 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 2H) ppm

[0644]

단계 6: 8-브로모-6-플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1λ4-벤조사티에핀 1-옥시드 & 8-브로모-2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤조사티에핀의 제조



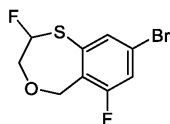
[0645]

[0646]

DCM (40 mL) 중 8-브로모-6-플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1λ4-벤조사티에핀 1-옥시드 (1.9 g, 6.81 mmol)의 용액에 SbCl_3 (46.58 mg, 204.21 μmol)를 첨가한 다음, DAST (2.19 g, 13.61 mmol, 1.80 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 DAST (5.49 g, 34.03 mmol, 4.50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. SbCl_3 (1.55 g, 6.81 mmol) 및 DAST (10.97 g, 68.07 mmol, 8.99 mL)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 용액 (200 mL)에 붓고, 용액을 EA (200 mL * 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=20:1-5:1)에 의해 정제하고, 피크 1 용리액을 농축시켜 8-브로모-6-플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1λ4-벤조사티에핀 1-옥시드 (1.2 g, 4.56 mmol, 67.00% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 4.91 - 4.89 (m, 2H), 4.17 - 4.14 (m, 2H), 2.89 - 2.86 (m, 2H) ppm. 피크 2 용리액을 농축시켜 8-브로모-2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤조사티에핀 (600 mg, 2.13 mmol, 31.36% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.55 - 7.54 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 5.63 - 5.51 (m, 1H), 5.25 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.65 (m, 1H), 4.43 - 4.41 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H) ppm

[0647]

단계 7: 8-브로모-2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤조사티에핀의 제조

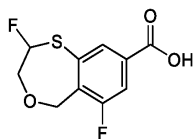


[0648]

[0649]

MeCN (25 mL) 중 8-브로모-6-플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1λ4-벤조사티에핀 1-옥시드 (1.2 g, 4.56 mmol)의 용액에 셀렉트 F (2.02 g, 5.70 mmol)에 이어서 DAST (147.02 mg, 912.11 μmol , 120.51 μL)를 빙조 하에 첨가하였다. 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물에 0℃에서 DIEA (884.11 mg, 6.84 mmol, 1.19 mL)를 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 용액 (200 mL)에 붓고, EA (200 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=20:1-5:1)에 의해 정제하고, 용액을 농축시켜 8-브로모-2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤조사티에핀 (500 mg, 1.78 mmol, 39.00% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.54 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 5.63 - 5.51 (m, 1H), 5.25 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.66 (m, 1H), 4.43 - 4.42 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H) ppm

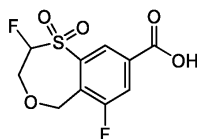
[0650] 단계 8: 2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤조사티에핀-8-카르복실산의 제조



[0651]

[0652] DMSO (20 mL) 및 H₂O (4 mL) 중 8-브로모-2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤조사티에핀 (1.3 g, 4.62 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (958.71 mg, 6.94 mmol), 디시클로헥실 (3-디시클로헥실포스파늄일프로필)포스포늄;디테트라플루오로보레이트 (283.13 mg, 462.44 μmol) 및 Pd(OAc)₂ (103.82 mg, 462.44 μmol)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고, CO로 수회 퍼징하였다. 혼합물을 100℃에서 CO (15 psi) 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ 용액 (100 mL)에 붓고, EA (100 mL * 2)로 추출하였다. 수성 상을 1 N HCl을 사용하여 pH =1로 조정하고, EA (50 mL * 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤조사티에핀-8-카르복실산 (1.1 g, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

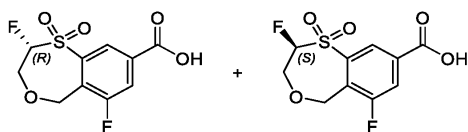
[0653] 단계 9: 2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ⁶-벤조사티에핀-8-카르복실산의 제조



[0654]

[0655] MeOH (12 mL) 및 H₂O (12 mL) 중 2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-4,1-벤조사티에핀-8-카르복실산 (1.1 g, 4.47 mmol)의 용액에 옥손 (5.49 g, 8.93 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 용액을 EA (100 mL * 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ⁶-벤조사티에핀-8-카르복실산 (1.1 g, 3.95 mmol, 88.50% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14.03 - 13.95 (m, 1H), 8.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H) ppm.

[0656] 단계 10: (2R)-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ⁶-벤조사티에핀-8-카르복실산 (중간체 4) 및 (2S)-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ⁶-벤조사티에핀-8-카르복실산의 제조



중간체 4

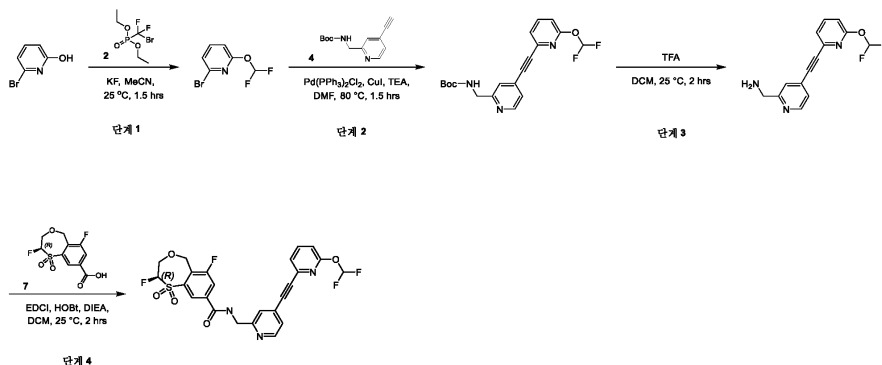
[0657]

[0658] 2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ⁶-벤조사티에핀-8-카르복실산 (1.1 g, 3.95 mmol)을 키랄 SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 IG (250*30mm, 10 μm); 이동상: [0.1%NH₃H₂O MEOH];B%: 20%-20%,4.75;310분)에 의해 분리하여 2개의 피크를 수득하였다. 피크 1 용리액을 농축시켜 잔류물을 수득하고, 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고, 4 N HCl 용액을 사용하여 pH =2로 조정하고, 용액을 EA (100 mL * 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2R)-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ⁶-벤조사티에핀-8-카르복실산 (중간체 4) (350 mg, 1.25 mmol, 31.69% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14.17 - 13.92 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 2H) ppm 키랄 SFC: IG-3_5CM_MEOH(DEA)_5_40_3ML_T35.M; Rt = 1.408분, ee %=98.14%. 피크 2 용리액을 농축시켜 잔류물을 수득하고,

잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고, 4 N HCl 용액을 사용하여 pH =2로 조정하고, 용액을 EA (100 mL * 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2S)-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ6-벤조사티에핀-8-카르복실산 (500 mg, 1.66 mmol, 41.94% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14.27 - 13.55 (m, 1H), 8.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 6.27 - 6.16(m, 1H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H) ppm. 키랄 SFC: IG-3_5CM_MEOH(DEA)_5_40_3ML_T35.M; Rt = 1.624분, ee %=98.96%

[0659]

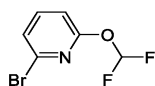
(R)-N-((4-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일) 에틸닐)피리딘-2-일) 메틸)-2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-벤조[e][1,4]옥사티에핀-8-카르복사미드 1,1-디옥시드 (화합물 184)의 제조



[0660]

[0661]

단계 1: 2-브로모-6-(디플루오로메톡시)피리딘의 제조



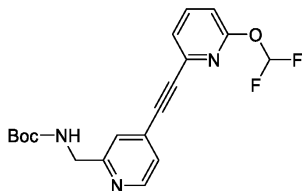
[0662]

[0663]

MeCN (20 mL) 중 6-브로모피리딘-2-올 (2 g, 11.49 mmol)의 용액에 KF (1.34 g, 22.99 mmol, 538.55 uL) 및 1-[[브로모 (디플루오로)메틸]-에톡시-포스포릴]옥시에탄 (3.38 g, 12.64 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, DCM (100 mL*3)으로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (칼럼: SiO₂, 80 g; PE/EA=1/0~0/1, 40 mL/분, Rf = 0.80)에 의해 정제하였다. 용리액을 진공 하에 농축시켜 2-브로모-6-(디플루오로메톡시)피리딘 (2.23 g, 9.59 mmol, 83.47% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 225.7 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 1H), 7.50 (d, J = 28.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ppm.

[0664]

단계 2: tert-부틸 ((4-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일) 에틸닐)피리딘-2-일) 메틸) 카르바메이트의 제조



[0665]

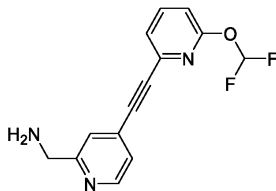
[0666]

DMF (1 mL) 중 2-브로모-6-(디플루오로메톡시)피리딘 (100 mg, 446.42 umol) 및 tert-부틸 N-[(4-에틸닐-2-피리딜)메틸]카르바메이트 (103.69 mg, 446.42 umol)의 용액에 TEA (451.73 mg, 4.46 mmol, 621.36 uL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (31.33 mg, 44.64 umol) 및 CuI (8.50 mg, 44.64 umol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, N₂로 퍼징하고, 80℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)에 붓고, EA (5 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (칼럼: SiO₂, 20 g; PE/EA=1/0~1/0, 40mL/분, Rf = 0.30)에 의해 정제하였다. 용리액을 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 ((4-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일) 에틸닐)피리딘-2-일) 메

틸) 카르바메이트 (116 mg, 289.24 μmol , 64.79% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0667] LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375.9$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ = 8.77 - 8.39 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 - 7.47 (m, 1H), 7.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.53 (br s, 1H), 4.47 (br s, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm.

[0668] 단계 3: (4-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일) 에틸닐)피리딘-2-일)메탄아민의 제조

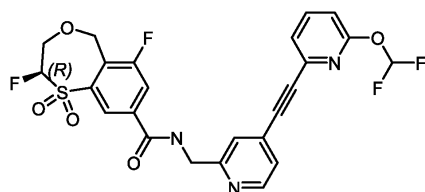


[0669]

[0670] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 ((4-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일) 에틸닐)피리딘-2-일) 메틸) 카르바메이트 (110 mg, 293.05 μmol)의 용액에 TFA (0.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO_3 (10 mL)에 붓고, EA (10 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 (4-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일) 에틸닐)피리딘-2-일)메탄아민 (80 mg, 257.81 μmol , 87.98% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0671] LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 275.8$

[0672] 단계 4: (R)-N-((4-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)에틸닐)피리딘-2-일)메틸)-2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-벤조[e][1,4]옥사티에핀-8-카르복스아미드 1,1-디옥시드 (화합물 184)의 제조

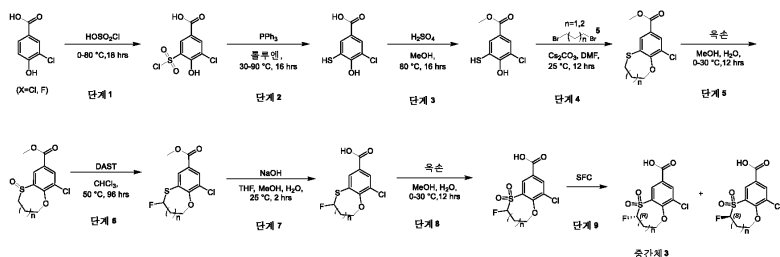


[0673]

[0674] DCM (1 mL) 중 (2R)-2,6-디플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1λ⁶-벤조사티에핀-8-카르복실산 (중간체 4) (80.86 mg, 290.64 μmol)의 용액에 EDCI (83.57 mg, 435.96 μmol), HOBt (58.91 mg, 435.96 μmol) 및 DIEA (112.69 mg, 871.93 μmol , 151.87 μL)를 첨가하였다. 이어서 (4-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일) 에틸닐)피리딘-2-일)메탄아민 (80 mg, 290.64 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10mL)에 붓고, EA (10 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메덱스 루나 C18 150*25mm* 10 μm ; 이동상: [물 (FA)-ACN]; B%: 42%-72%, 10분)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시키고, 동결건조시켜 (R)-N-((4-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)에틸닐)피리딘-2-일)메틸)-2,6-디플루오로-3,5-디히드로-2H-벤조[e][1,4]옥사티에핀-8-카르복스아미드 1,1-디옥시드 (13.44 mg, 25.10 μmol , 8.64% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

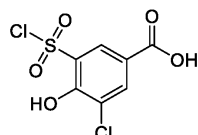
[0675] LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536.0$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ = 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.77 - 7.75(m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.44 - 5.29 (m, 2H), 4.99 - 4.95 (m, 1H), 4.83 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 4.48 - 4.44 (m, 1H) ppm. 키랄 SFC: OJ-3-MeOH (DEA)-5-40-3ML-35T.1cm, R_t = 1.676분, ee% = 100%.

[0676] 중간체 3 (R)-9-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드의 제조



[0677]

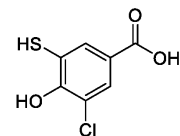
[0678] 단계 1: 3-클로로-5-(클로로술포닐)-4-히드록시벤조산의 제조



[0679]

[0680] HSO₃Cl (525.00 g, 4.51 mol, 300.00 mL)에 20℃에서 3-클로로-4-히드록시-벤조산 (60 g, 347.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (2000 mL)에 천천히 붓고, 많은 고체가 형성되었다. 이어서 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (1000 mL)로 세척하고, 필터 케이크를 EA (3000 mL)로 희석하고, 물 (1000 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3-클로로-5-(클로로술포닐)-4-히드록시벤조산 (78 g, 244.58 mmol, 70.34% 수율, 85% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.29 - 11.14 (m, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H) ppm.

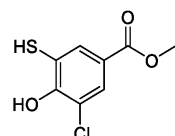
[0681] 단계 2: 3-클로로-4-히드록시-5-메르캅토벤조산의 제조



[0682]

[0683] 톨루엔 (1600 mL) 중 3-클로로-5-(클로로술포닐)-4-히드록시벤조산 (78 g, 287.74 mmol)의 용액에 PPh₃ (264.15 g, 1.01 mol, 3.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% NaOH (수성)의 첨가에 의해 pH =9까지 켄칭한 다음, DCM (1000 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 버리고, 수성 층을 1 N HCl을 사용하여 pH =3으로 조정한 다음, H₂O (8000 mL)로 희석하고, EtOAc (1000mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-클로로-5-(클로로술포닐)-4-히드록시벤조산 (70 g, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0684] 단계 3: 메틸 3-클로로-4-히드록시-5-메르캅토벤조에이트의 제조

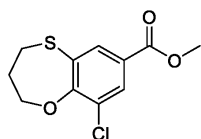


[0685]

[0686] MeOH (700 mL) 중 3-클로로-5-(클로로술포닐)-4-히드록시벤조산 (70 g, 342.08 mmol, 1 당량)의 용액에 H₂SO₄ (33.55 g, 342.08 mmol, 18.23 mL, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (2000 mL)로 희석하고, EtOAc (1000 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1000mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 3-클로로-4-히드록시-5-메르캅토벤조에이트 (61.4 g, 280.80 mmol, 82.09% 수율)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.00 - 7.69 (m, 2H), 3.78 (s, 3H) ppm.

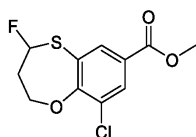
[0687] 단계 4: 메틸 9-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트의 제조



[0688]

[0689] DMF (1200 mL) 중 메틸 3-클로로-4-히드록시-5-메르캅토벤조에이트 (30 g, 137.20 mmol, 1 당량) 및 Cs_2CO_3 (223.51 g, 686.01 mmol, 5 당량)의 혼합물에 1,3-디브로모프로판 (30.47 g, 150.92 mmol, 15.39 mL, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (1500 mL)로 희석하고, MTBE (메틸 tert-부틸 에테르) (1500 mLx2)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 (1000 mL) 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (구배: 에틸 아세테이트 0-50%)를 사용하여 정제하고, 용리액을 진공 하에 농축시켜 9-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트 (43 g, 수율 56%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.90 - 7.76 (m, 2H), 4.38 - 4.22 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.26 - 2.15 (m, 2H) ppm.

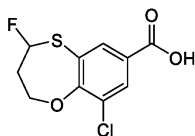
[0690] 단계 5: 메틸 9-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트의 제조



[0691]

[0692] MeCN (800 mL) 중 9-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트 (43 g, 166.20 mmol, 1 당량)의 용액에 DAST (5.36 g, 33.24 mmol, 4.39 mL, 0.2 당량)를 첨가한 다음, 셀렉트 F (73.60 g, 207.75 mmol, 1.25 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 (1000 mL)에 붓고, EA (1000 mL *2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (구배: 에틸 아세테이트 0-50%)를 사용하여 정제하여 메틸 9-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트 (27 g, 97.57 mmol, 58.71% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.20 (m, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.46 (m, 1H) ppm.

[0693] 단계 6: 9-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산의 제조

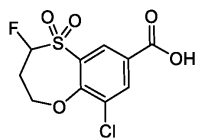


[0694]

[0695] THF (280 mL), MeOH (140 mL) 및 물 (70 mL) 중 메틸 9-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트 (27 g, 97.57 mmol, 1 당량)의 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8.19 g, 195.15 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉 NaHCO_3 (900mL)에 붓고, EA (300 mL *2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (구배: 에틸 아세테이트 0-50%)를 사용하여 정제하여 9-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 (25.6 g, 97.46 mmol, 99.88% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.38 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.43 - 6.12 (m, 1H), 4.61 - 4.57 (m,

1H), 4.09 - 3.92 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H) ppm.

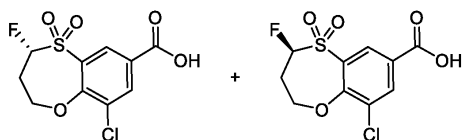
[0696] 단계 7: 9-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드의 제조



[0697]

[0698] MeOH (500 mL) 및 물 (200 mL) 중 9-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 (25.6 g, 97.46 mmol, 1 당량)의 용액에 옥손 (119.82 g, 194.91 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (1000 mL)로 희석하고, EA (1000 mLx2)로 추출하였다. 유기 층을 1 M, HCl (250 mL) 및 포화 Na₂SO₃ (250 mL)의 혼합 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (구매: 에틸 아세테이트 0-80%)를 사용하여 정제하여 9-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드 (16 g, 54.30 mmol, 55.71% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14.40 - 13.23 (m, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 - 6.10 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 2.93 - 2.60 (m, 2H). 키랄 SFC: AD-3-MeOH(DEA)-5-40-3ML-35T.1cm, Rt = 1.411분, 1.640분.

[0699] 단계 8: (R)-9-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드 (중간체 3) & (S)-9-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드의 제조

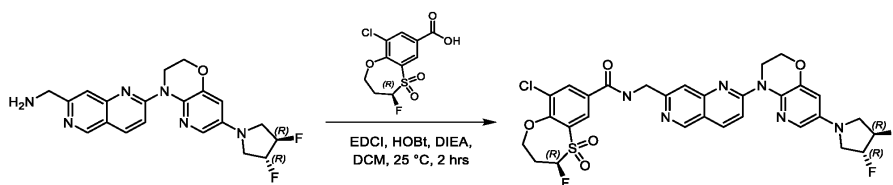


중간체 3

[0700]

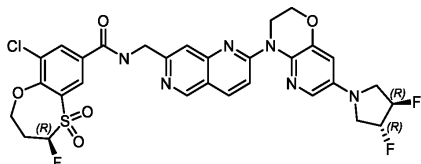
[0701] 9-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드 (1 g, 3.39 mmol)를 SFC 분리:(칼럼: 다이셀 키랄팩 AD-H(250mm*30mm, 5 μm); 이동상: [0.1%NH₃H₂O MeOH];B%: 35%-35%,2.4;80분)에 의해 분리하여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 피크 1의 용리액을 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔류물을 물 (30 mL)로 희석하고, 1M 수성 HCl을 사용하여 pH =4로 조정하고, EA (20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-9-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드 (중간체 3)(400 mg, 1.35 mmol, 39.64% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.16 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 2.94 - 2.72 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 1H) 키랄 SFC: AD-3-MeOH(DEA)-5-40-3ML-35T.1cm, Rt = 1.401분, ee % = 100%. 피크 2의 용리액을 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔류물을 물 (30 mL)로 희석하고, 1M 수성 HCl을 사용하여 pH =4로 조정하고, EA (20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-9-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 1H). 키랄 SFC: AD-3-MeOH(DEA)-5-40-3ML-35T.1cm, Rt = 1.626분, ee % = 99%.

[0702] (R)-9-클로로-N-((2-(7-((3R,4R)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일)-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복사미드 5,5-디옥시드 (화합물 258)의 제조



단계 1

단계 1: (R)-9-클로로-N-((2-(7-((3R,4R)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일)-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복사미드 5,5-디옥시드의 제조



DCM (1 mL) 중 (4R)-9-클로로-4-플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5λ6-벤조사티에핀-7-카르복실산 (중간체 2, 상기 기재됨) (24.41 mg, 82.83 μmol)의 용액에 EDCI (21.65 mg, 112.95 μmol), HOBT (15.26 mg, 112.95 μmol) 및 DIEA (29.20 mg, 225.90 μmol, 39.35 μL)를 첨가하였다. 이어서 [2-[7-[(3R,4R)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-2,3-디히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일]-1,6-나프티리딘-7-일]메탄아민 (실시예 1에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 제조함) (30 mg, 75.30 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EA (5 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메닉스 C18 150*25mm*10 μm; 이동상: [물 (NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 33%-63%, 8분)에 의해 정제하였다. 이어서 용리액을 농축시키고, 동결건조시켜 (R)-9-클로로-N-((2-(7-((3R,4R)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일)-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복사미드 5,5-디옥시드 (4.73 mg, 6.48 μmol, 8.61% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 675.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.17 (m, 1H), 5.58 - 5.42 (m, 2H), 4.71 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 4H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 3H), 2.94 - 2.75 (m, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 1H) ppm. 키랄 SFC: AS-3-MeOH+ACN (DEA)-50-3mL-35T.1cm, Rt = 0.805분, ee % = 100%.

표 5의 하기 실시예를 화합물 258의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조하였다.

[0708] 표 5. 본 발명의 화합물

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
4	596.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 8.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.35 - 6.21 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 5H), 2.91 - 2.72 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.38 (m, 3H) ppm
5	624.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.67 - 9.61 (m, 2H), 8.39 - 8.36 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.06 - 5.94 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 4H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 2.58 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm.
10	649.2	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ = 9.02 (s, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.99 - 5.75 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.47 - 3.45 (m, 3H), 3.03 - 2.86 (m, 1H), 2.66 - 2.48 (m, 1H) ppm
15	626.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.58 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 2H), 8.21 - 8.12 (m, 2H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.36 - 6.15 (m, 1H), 4.72 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.05 (m, 3H), 2.92 - 2.74 (m, 1H), 2.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H), 0.75 - 0.67 (m, 2H) ppm
20	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.40 - 8.25 (m, 3H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.39 - 6.13 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 4H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.73 - 0.60 (m, 1H) ppm
24	641.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62-9.59 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.24 (br d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.94 - 2.69 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm

[0709]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
31	641.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 2H), 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.20 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 5H), 4.33 - 4.28 (m, 5H), 3.89 - 3.60 (m, 1H), 2.63 - 2.61 (m, 1H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 2H) ppm
35	627.10	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ = 8.99 (s, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.22 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.68 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.95 - 5.80 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.16 (m, 1H), 4.06 - 4.03 (m, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 2H), 3.41 - 3.38 (m, 3H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H) ppm
36	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.61 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 3H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.16 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.54 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 4H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 2.95 - 2.70 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.21 - 1.07 (m, 4H), 0.98 - 0.96 (m, 1H), 0.68 - 0.66 (m, 1H) ppm
37	592.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 3H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.68 (m, 1H), 4.36 - 4.33 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.03 (s, 3H) ppm
38	576.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.57 - 9.54 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 - 8.33 (m, 1H), 8.31 - 8.2 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38 - 6.02 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.58 - 4.45 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.01 - 0.91 (m, 2H), 0.75 - 0.66 (m, 2H) ppm
40	594.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.59 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.36 - 8.19 (m, 4H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 1H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), 0.76 - 0.65 (m, 2H) ppm

[0710]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
45	624.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.35 (m, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 4H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38 - 6.13 (m, 1H), 4.72 - 4.71 (m, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.49 - 3.46 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.91 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.16 - 1.00 (m, 2H) ppm
47	623.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.73 - 9.45 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.39 - 8.26 (m, 2H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 - 6.15 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 4H), 4.22 - 4.02 (m, 2H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.94 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm
51	568.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.59 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.36 - 8.24 (m, 4H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm
55	594.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63-9.60 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 - 8.28(m, 2H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.73 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.29 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.85 - 2.59 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 0.87 - 0.85 (m, 2H), 0.79 - 0.77 (m, 2H) ppm
57	641.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 6.22 - 6.19 (m, 2H), 5.58 - 5.35 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.62 - 3.41 (m, 4H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.66 - 2.63 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 2H) ppm
65	609.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 - 8.19 (m, 4H), 7.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.34 - 6.32 (m, 1H), 6.23 - 6.15 (m, 1H), 4.71 - 4.70 (m, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.27 - 4.24 (m, 4H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 4H), 2.85 - 2.81 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 2H) ppm
66	659.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60-9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.38 - 6.19 (m, 1H), 5.63 - 5.35 (m, 2H), 4.70 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 4H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.76 - 3.56 (m, 4H), 2.91 - 2.79 (m, 2H) ppm

[0711]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
69	641.2	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ = 8.96 (br s, 1H), 8.39 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.98 - 5.80 (m, 1H), 5.38 - 5.20 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 5H), 4.17 - 4.16 (m, 1H), 4.10 - 3.89 (m, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 1.46 - 1.44 (m, 3H) ppm
70	644.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.64 (m, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.44 - 8.25 (m, 4H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 - 6.16 (m, 1H), 6.06 - 5.68 (m, 1H), 4.77 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.61 (m, 1H), 4.38 (s, 4H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.03 (br s, 2H) ppm
71	583.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.65 - 9.54 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.37 - 8.14 (m, 4H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.36 - 6.15 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 4H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.60 (s, 1H) ppm.
80	641.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 2H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.14 (m, 1H), 5.21 - 4.96 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 5H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
81	634.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 (br t, J = 5.7 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.41 - 8.19 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 - 6.78 (m, 1H), 6.47 - 6.16 (m, 1H), 4.72 (br d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.61 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 4H), 4.16 (br t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.93 - 2.71 (m, 1H), 2.67 (br s, 1H) ppm
82	582.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 - 9.57 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 5H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.92 - 2.68 (m, 4H), 1.96 - 1.91 (m, 2H) ppm.

[0712]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
83	550.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.58 - 9.55 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.38 - 8.24 (m, 3H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.09 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.32 (s, 4H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm
86	641.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.37 - 8.23 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.36 - 6.14 (m, 2H), 5.68 - 5.22 (m, 1H), 4.84 - 4.51 (m, 3H), 4.32 - 4.23 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.65 - 3.39 (m, 4H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 2H) ppm
87	630.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 4H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.39 - 6.16 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.35 (s, 4H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.02 - 3.00 (m, 1H), 2.91 - 2.68 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 2H) ppm
90	599.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.60 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 3H), 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (s, 4H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 2H), 0.75 - 0.69 (m, 2H) ppm
91	648.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.54 - 8.09 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.98 - 6.56 (m, 1H), 6.39 - 6.12 (m, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 4H), 4.26 - 4.10 (m, 3H), 2.92 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 1.39 - 1.35 (m, 3H) ppm
93	627.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.58 - 9.55 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 2H), 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 6.57 - 6.52 (m, 2H), 6.35 - 6.20 (m, 1H), 4.69 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H) ppm
94	614.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64 - 9.61 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 2H), 8.25 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.37 - 6.16 (m, 1H), 4.72 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.16 - 4.09 (m, 3H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.62 - 2.61 (m, 1H), 1.37 - 1.34 (m, 3H) ppm

[0713]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
96	576.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.58 - 9.55 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 2H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 - 6.14(m, 1H), 4.72 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.53 - 4.50 (m, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 0.87 - 0.77 (m, 4H) ppm
99	625.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 3H), 8.22 - 8.16 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 6.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.33 - 6.32 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 3H), 4.33 - 4.26 (m, 4H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 4H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 1.10 - 1.06 (m, 6H) ppm
105	647.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.59-9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.39 - 6.30 (m, 1H), 6.22 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.70 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 4H), 4.16 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.89 - 2.60 (m, 2H) ppm
108	612.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.37 - 8.26 (m, 4H), 7.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.43 - 6.15 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 4H), 4.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 2.85 - 2.82 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.22 - 1.18 (m, 3H) ppm
109	673.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.65 - 9.54 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 5.04 - 4.89 (m, 2H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 4H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.63 - 2.61 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 2H) ppm
110	578.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 - 9.64(m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 3H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 - 6.19 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 4H), 4.23 - 4.10 (m, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H) ppm

[0714]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
113	624.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 7.80 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.41 - 6.16 (m, 1H), 4.72 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.66 - 4.52 (m, 1H), 4.32 (br s, 4H), 4.25 - 4.08 (m, 1H), 3.92 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.91 - 2.73 (m, 1H), 2.60 (br s, 1H), 1.33 - 1.17 (m, 1H), 0.70 - 0.54 (m, 2H), 0.34 (q, J = 4.7 Hz, 2H) ppm
119	659.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.56 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.21 (m, 2H), 4.72 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 2H) ppm
123	644.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64 - 9.61 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 3H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 - 6.17 (m, 1H), 6.12 - 5.68 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.33 - 4.13 (m, 5H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.17 - 1.12 (m, 2H) ppm
124	659.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 2H), 8.24 - 8.16 (m, 2H), 7.43 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 5.54 - 5.32 (m, 2H), 4.70 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.61 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.70 - 3.69 (m, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 2.93 - 2.70 (m, 1H), 2.61 (br s, 1H) ppm
125	644.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 6.59 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 3H), 8.15 - 8.13 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 6.08 - 5.76 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.13 (s, 5H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 2.30 - 2.29 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.16 - 1.12 (m, 2H) ppm
126	620.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64 - 9.62 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.37 - 8.23 (m, 4H), 7.64 - 7.28 (m, 3H), 6.71 - 6.69 (m, 1H), 6.34 - 6.21 (m, 1H), 4.74 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.60 - 4.58 (m, 1H), 4.35 - 4.34 (m, 4H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 2H) ppm
129	598.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.33 - 8.14 (m, 4H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.32 - 6.20 (m, 1H), 4.72 - 4.70 (m, 2H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.16 - 4.12 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 1.37 - 1.33 (m, 3H) ppm

[0715]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
130	620.3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.01 (s, 1H), 8.51 - 8.41 (m, 1H), 8.38(s, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.93 - 5.81 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 4H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.12 (s, 6H) ppm
133	582.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.39 - 6.14 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.89 - 2.71 (m, 3H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 2H) ppm
138	659	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60-9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 8.23 - 8.16 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.19 (m, 1H), 5.60 - 5.40 (m, 2H), 4.71-4.69 (m, 2H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 3H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.60 (m, 1H) ppm
139	627.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.58 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 2H), 8.20 - 8.15 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 5.56 - 5.55 (m, 1H), 4.71 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 3H), 4.13 - 3.89 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H) ppm
141	593.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.59 - 9.56 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.35 - 8.23 (m, 2H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.41 - 6.15 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 4.14 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 0.93 - 0.84 (m, 2H), 0.68 - 0.58 (m, 2H) ppm
142	641.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.16 (m, 1H), 5.22 - 4.97 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 5H), 4.19 - 4.05 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm

[0716]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
145	618.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.58 (m, 1H), 9.20 - 9.05 (m, 1H), 8.38 - 8.26 (m, 4H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.57 - 5.97 (m, 2H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.35 (s, 4H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 2.93 - 2.71 (m, 1H), 2.57 (br s, 1H) ppm
147	598.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.34 - 8.32 (m, 2H), 8.28 (s, 2H), 7.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.34 - 6.21 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 4H), 4.16 - 4.13 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.86 - 2.82 (m, 1H), 2.73 - 2.71 (m, 1H) ppm
149	639.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.40 - 6.16 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.64 - 4.61 (m, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.89 - 2.71 (m, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 2H) ppm
152	624.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 4H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 4.72 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.32 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 4H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 1H), 1.08 - 1.07 (m, 1H) ppm
153	583.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.54 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.36 - 8.25 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.19 (m, 1H), 4.69 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.90 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H) ppm.
154	612.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 4H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.41 - 6.15 (m, 1H), 4.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.62 - 4.60 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.35 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 2.91 - 2.56 (m, 2H), 1.16 - 1.12 (m, 3H) ppm
156	612.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.60 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 3H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.93 - 4.76 (m, 1H), 4.73 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 - 4.59 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 4H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.23 - 1.17 (m, 1H) ppm

[0717]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
157	596.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.55 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.37 - 8.25 (m, 4H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.42 - 6.13 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 2.70 (m, 1H), 2.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm
159	604.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64 - 9.61 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 2H), 8.33 - 8.27 (m, 2H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 - 6.83 (m, 1H), 6.42 - 6.13 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 4.36 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.91 - 2.71 (m, 1H), 2.57 (s, 1H) ppm
160	619.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.56 - 9.37 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 2H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.25 - 6.06 (m, 1H), 4.69 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 4H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 2.93 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.40 - 2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm
164	612.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63-9.60 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 3H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33-6.20 (m, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.75 - 4.71 (m, 2H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 4H), 4.18-4.15 (m, 1H), 2.84- 2.75 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 1H) ppm
165	639.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.59 - 8.37 (m, 2H), 8.30 - 8.08 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.12 (m, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 4H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm

[0718]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
166	630.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 4H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H) ppm
168	657.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.59 - 9.56 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.36 - 6.19 (m, 1H), 5.60 - 5.53 (m, 1H), 5.45 - 5.42 (m, 1H), 4.70 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.77 - 3.56 (m, 4H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.76 (m, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 2H) ppm
169	618.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.59 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 2H), 8.22 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 2H), 6.93 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.79 - 2.76 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H) ppm
171	632.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 2H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.63 - 5.39 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.31 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 2H) ppm
172	637.1	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.93 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.66 - 5.50 (m, 1H), 4.88-4.87 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 4H), 3.18 - 3.14 (m, 4H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.88 - 2.84 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 3H) ppm
176	618.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 - 9.62 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 6.34 - 6.21 (m, 1H), 4.74 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.60 - 2.58 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 3H) ppm

[0719]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
178	598.4	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ = 8.93 (s, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.97 - 5.81 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.67 - 4.62 (m, 1H), 4.30 - 4.28 (m, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 1H), 2.86 - 2.83 (m, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 2H), 1.05 - 0.95 (m, 2H) ppm
180	620	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64 - 9.59 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 7.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 - 7.04 (m, 2H), 6.36 - 6.20 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 4H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.59 - 2.56 (m, 1H) ppm
182	641.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60-9.57 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.39 - 6.19 (m, 1H), 5.58 - 5.34 (m, 1H), 4.71 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 4H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.31 - 2.09 (m, 2H) ppm
183	641.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 8.21 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 6.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.19 (m, 1H), 5.55 - 5.36 (m, 1H), 4.71 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 4H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.31 - 2.13 (m, 2H) ppm
185	604.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.65 - 9.62 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.35 (s, 3H), 8.32 - 8.29 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.72 (m, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.41 - 4.38 (m, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H) ppm
187	591.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.58-9.55 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39-8.36(m, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.31 - 6.15 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 4H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.88-3.85(m, 4H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.36 (s, 2H) ppm

[0720]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
189	626.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61- 9.58 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.37 - 8.26 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.81 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.14 (m, 1H), 4.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.23 - 4.21 (m, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 3H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.94 - 2.73 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H) ppm
190	609.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.54 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.40 - 8.25 (m, 2H), 8.24 - 8.12 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.38 - 6.16 (m, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 4H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 4H), 2.67 (s, 2H), 2.34 - 2.30 (m, 2H) ppm
192	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 4H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.39 - 6.18 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.63 - 4.60 (m, 1H), 4.34 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.96 - 2.74 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.04 - 2.01 (m, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 1H), 1.03 - 0.93 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.70 - 0.69(m, 1H) ppm
194	596.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.38 - 8.25 (m, 4H), 7.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.38 - 6.20 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.57 - 2.55 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 0.94 - 0.91 (m, 3H) ppm
198	600.2	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.03 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.95 - 7.94 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.76 - 5.50 (m, 2H), 4.92 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.65 - 4.64 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 2H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.23 - 2.94 (m, 1H), 2.55 - 2.39 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 3H) ppm
201	612.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.51 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.39 - 8.19 (m, 4H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.38 - 6.18 (m, 1H), 4.73 - 4.72 (m, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.78 (m, 2H), 2.62 (s, 1H) ppm
203	609.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64-9.61 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.35-8.29 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.71 (m, 1H), 4.74 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.41 - 4.39 (m, 4H) ppm

[0721]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
204	655.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61-9.58 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 2H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.33 - 6.20 (m, 1H), 4.92 - 4.76 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 4H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H) ppm
212	635.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.60 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.37 - 8.19 (m, 4H), 7.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.36 - 6.15 (m, 2H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.29 - 4.28 (m, 4H), 4.16 (br s, 1H), 4.12 (s, 4H), 2.91 - 2.71 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 0.64 (s, 4H) ppm
213	634.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.37 - 8.19 (m, 4H), 7.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.56 - 6.19 (m, 2H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 6H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H) ppm
214	623.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.59 - 9.57 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 2H), 8.25 - 8.21 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.68 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 6H), 3.85 - 3.82 (m, 1H), 3.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 1H), 2.66 - 2.64 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm
216	610.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 2H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.36 - 6.16 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.32 (s, 4H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 2.95 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.01 - 0.90 (m, 2H), 0.74 - 0.67 (m, 2H) ppm
217	608.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 3H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.22 (m, 2H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 4.71 - 4.70 (m, 2H), 4.60 - 4.59 (m, 1H), 4.29 - 4.27 (m, 2H), 4.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.99 - 2.96 (m, 2H), 2.85 - 2.56 (m, 1H), 2.04 - 2.01 (m, 2H) ppm
218	637.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.44 - 8.25 (m, 2H), 8.24 - 8.10 (m, 2H), 7.54 - 7.28 (m, 2H), 6.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 - 6.14 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 4H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.91 - 3.72 (m, 2H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm

[0722]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
219	651.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 - 8.22 (m, 3H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.35 - 6.21 (m, 1H), 6.20 - 6.17 (m, 1H), 4.70 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.60 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.18 (br s, 5H), 3.77 - 3.74 (m, 2H), 3.49 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.91 - 2.70 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 1H) ppm
223	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.38 - 8.23 (m, 4H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38 - 6.15 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 1.64 - 1.60 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 3H), 1.11 - 1.02 (m, 1H), 0.95 - 0.87 (m, 1H), 0.77 - 0.70 (m, 1H) ppm.
224	598.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.38 - 8.26 (m, 4H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.36 (s, 4H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H) ppm
229	618	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 - 7.02 (m, 1H), 6.20 - 6.32 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 - 4.61 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 3H), 2.84 - 2.87 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 1.93 - 1.99 (m, 2H) ppm
233	623.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 2H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 4H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.89 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm.

[0723]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
236	621.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.58 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 2H), 8.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 4.70 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 4H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 3.54 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.75 (m, 2H), 2.61 (br s, 1H), 2.37 (br s, 1H), 2.06 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm
240	608.0	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 2H), 8.28 - 8.23 (m, 2H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.36 - 6.13 (m, 1H), 5.41 - 5.19 (m, 1H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 4H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), 0.76 - 0.65 (m, 2H) ppm
241	594.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.08 - 9.01 (m, 1H), 8.49 - 8.42 (m, 1H), 8.35 - 8.23 (m, 2H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 - 6.97 (m, 1H), 6.36 - 6.16 (m, 1H), 4.74 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.53 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 4.13 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.18 - 1.10 (m, 2H), 1.07 - 0.99 (m, 2H) ppm
243	637.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61-9.59 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.38 - 8.26 (m, 2H), 8.18 (s, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 - 6.19 (m, 1H), 4.69 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 4H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.93 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.09 - 1.88 (m, 3H), 1.67 (br s, 1H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ppm
244	645.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 8.26 - 8.15 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 - 6.19 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 8H), 4.15 - 4.13 (m, 1H), 2.91 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H) ppm

[0724]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
246	627.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 6.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.53 - 5.39 (m, 1H), 4.72 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 8H), 3.91 - 3.90 (m, 2H), 2.85 - 2.70 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H) ppm
247	598	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62-9.59 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 1H), 8.26-9.19 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.20 (m, 1H), 4.72 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.34 (br s, 4H), 4.16-4.15 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.34-1.31 (m, 3H) ppm
248	641.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 2H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.16 (m, 1H), 4.72 - 4.55 (m, 5H), 4.36 - 4.26 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.56 - 2.54 (m, 1H) ppm
254	645.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.42 - 8.33 (m, 2H), 8.33 - 8.26 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.19 (m, 2H), 4.73 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.61 (td, J = 3.6, 12.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 8H), 4.16 (br t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H) ppm
261	623.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.41 - 8.28 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 - 6.13 (m, 1H), 5.32 - 5.28 (m, 1H), 4.62 - 4.60 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 4H), 4.14 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 2.91 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm
262	626.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.58 - 9.55 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.41 - 8.25 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 6.34 - 6.17 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 4.02 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 3H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 2H), 0.71 - 0.63 (m, 2H) ppm
263	623.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 4H), 7.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 6.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.56 (m, 1H), 4.28 - 4.25 (m, 4H), 4.18 - 4.14 (m, 3H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 2.75 - 2.72 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm

[0725]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
264	609.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.37 - 8.23 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 - 6.15 (m, 1H), 6.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 5H), 3.87 - 3.83 (m, 4H), 2.86 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.61 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 2H) ppm
265	622.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.65 - 9.62 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.39 - 6.19 (m, 1H), 4.75 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.37 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.91 - 2.60 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H) ppm
269	659.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 2H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.41 - 6.17 (m, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 5H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
271	626.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 - 9.57 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 5H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.92 - 2.68 (m, 4H), 1.96 - 1.91 (m, 2H) ppm.
274	600.2	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.04 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.74 - 5.50 (m, 2H), 4.90 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 2H), 4.14 - 4.11 (m, 1H), 3.24 - 2.98 (m, 1H), 2.57 - 2.41 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 3H) ppm
276	635.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60-9.57 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 6.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.20 (m, 1H), 4.71-4.69 (m, 2H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.32 (m, 4H), 4.17 (m, 1H), 3.52 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 0.76 - 0.68 (m, 1H), 0.27-0.26 (m, 1H) ppm
277	612.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.34 - 8.24 (m, 4H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 5.01 - 4.81 (m, 1H), 4.73 - 4.72 (m, 2H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 4.19 - 4.07 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.19 - 1.10 (m, 1H) ppm

[0726]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
279	618.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 5H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 5.86 - 5.82 (m, 1H), 4.95 - 4.76 (m, 4H), 4.75 - 4.72 (m, 1H), 4.37 - 4.34 (m, 4H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 2.93 (d, J = 1.2 Hz, 2H) ppm.
281	578	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.08 (br s, 1H), 8.67 - 8.52 (m, 2H), 8.39 (br s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.62 - 5.43 (m, 1H), 5.01 (br d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.64 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.17 - 2.96 (m, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 1H) ppm
282	572.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.37 - 8.26 (m, 3H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 6.38 - 6.19 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.47 - 4.27 (m, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.92 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.59 (m, 1H) ppm
284	655.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.23 - 8.12 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 6.36 - 6.19 (m, 1H), 5.31 - 5.11 (m, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 4H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 3.70 - 3.49 (m, 3H), 3.44 - 3.13 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm
285	627.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.34 - 8.21 (m, 4H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.26 - 6.23 (m, 2H), 5.52 - 5.37 (m, 1H), 4.71 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 6H), 4.10 (s, 2H), 4.06 - 4.04 (m, 1H), 2.60 - 2.58 (m, 2H) ppm
286	655.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.40 - 6.14 (m, 1H), 4.89 - 4.56 (m, 4H), 4.36 - 4.25 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.93 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.60 - 1.55 (m, 1H) ppm

[0727]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
293	608.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.60 (m, 1H), 9.07 - 9.03 (m, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 6.43 - 6.16 (m, 1H), 4.93 - 4.91 (m, 2H), 4.75 - 4.69 (m, 2H), 4.67 - 4.63 (m, 2H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 3H), 2.88 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 2H) ppm
295	626.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 3H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.94 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.11 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.41 - 4.39 (m, 2H), 4.15 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.68 - 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.90 - 2.69 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H) ppm
296	597.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ = 8.99 (s, 1H), 8.53 - 8.50 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.94 - 5.81 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 4.39 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.05 - 2.98 (m, 6H), 2.60 - 2.58 (m, 1H) ppm
299	685.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.30 - 6.18 (m, 1H), 4.70 - 4.69 (m, 2H), 4.60 - 4.57 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 4H), 4.15 - 4.00 (m, 2H), 3.86 - 3.85 (m, 1H), 3.53 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 2.90 - 2.74 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 2.38 - 2.36 (m, 1H), 2.02 - 2.01 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm
300	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 4H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.18 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.22 - 1.08 (m, 1H), 1.00 - 0.97 (m, 1H), 0.81 - 0.79 (m, 3H), 0.70 - 0.69 (m, 1H) ppm
303	603.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 - 6.76 (m, 1H), 6.38 - 6.17 (m, 1H), 4.72 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.41 - 4.39 (m, 2H), 4.14 - 4.13 (m, 1H), 4.06 - 4.04 (m, 2H), 2.94 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H) ppm

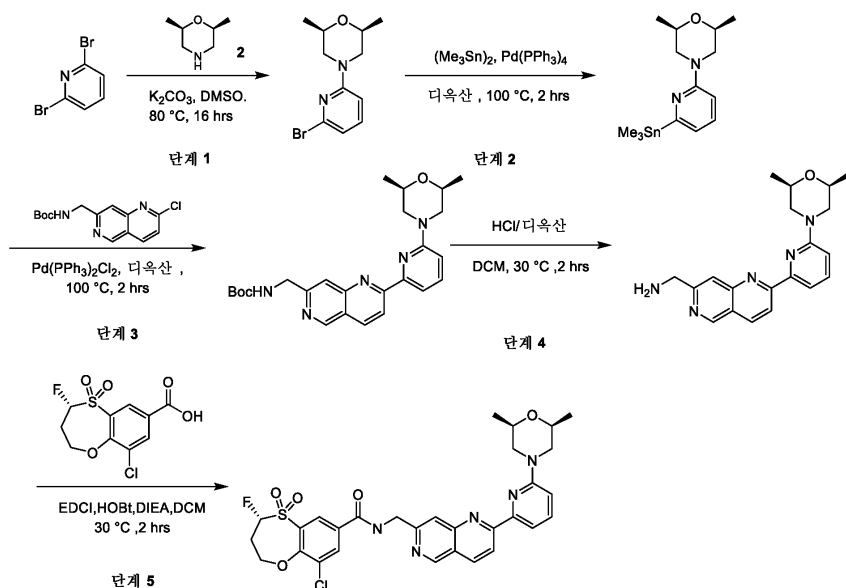
[0728]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
304	621.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.59 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.43 - 8.22 (m, 4H), 7.60 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.16 - 6.89 (m, 1H), 6.32 - 6.20 (m, 1H), 4.74 (br d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H) ppm
305	581	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.96 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.62 - 5.46 (m, 1H), 4.93 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.88 - 2.85 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 2H) ppm

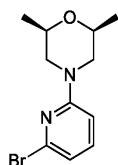
[0729]

[0730]

(R)-9-클로로-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-메틸)-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복스아미드 5,5-디옥시드 (화합물 148)의 제조

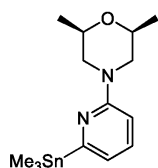


단계 1: (2S,6R)-4-(6-브로모-2-피리딜)-2,6-디메틸-모르폴린의 제조



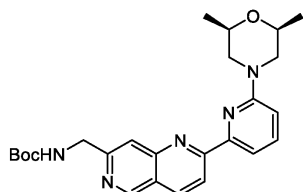
DMSO (500 mL) 중 2,6-디브로모피리딘 (50 g, 211.07 mmol) 및 (2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린 (36.46 g, 316.60 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (87.51 g, 633.20 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2 L)에 붓고, 용액을 EA (2 L*3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (2 L mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=10:1-1:1)에 의해 정제하고, 용액을 농축시켜 (2S,6R)-4-(6-브로모-2-피리딜)-2,6-디메틸-모르폴린 (54 g, 199.15 mmol, 94.35% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.69 - 3.66 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 5H) ppm

단계 2: [6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]-트리메틸-스탄난의 제조



디옥산 (200 mL) 중 (2S,6R)-4-(6-브로모-2-피리딜)-2,6-디메틸-모르폴린 (20 g, 73.76 mmol) 및 트리메틸 (트리메틸스탠닐)스탄난 (29.00 g, 88.51 mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$ (4.26 g, 3.69 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (500 mL)에 붓고, 용액을 EA (500 mL*3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (1000 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 [6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]-트리메틸-스탄난 (26.1 g, 조 물질)을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

단계 3: tert-부틸 N-[[2-[6-[(2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]-1,6-나프티리딘-7-일]메틸]카르바메이트의 제조



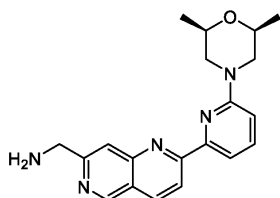
[0739]

[0740]

디옥산 (120 mL) 중 [6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]-트리메틸-스탄난 (26 g, 73.23 mmol) 및 tert 부틸N-[(2-클로로-1,6-나프티리딘-7-일)메틸]카르바메이트 (실시예 1에 기재됨) (10.76 g, 36.61 mmol)의 혼합물에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.57 g, 3.66 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1:1-0:1)에 의해 정제하고, 용액을 농축시켜 N-[[2-[6-[(2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]-1,6-나프티리딘-7-일]메틸]카르바메이트 (15 g, 32.78 mmol, 89.52% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [⁷⁹BrM+H]⁺ = 450.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.35 (s, 1H), 8.66 - 8.59 (m, 2H), 7.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.62 (7.63-7.61, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.32 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 2.52 (br s, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 9H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm

[0741]

단계 4: [2-[6-[(2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]-1,6-나프티리딘-7-일]메탄아민의 제조



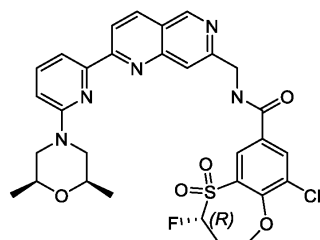
[0742]

[0743]

HCl/디옥산 (200 mL, 4M)에 DCM (200 mL) 중 N-[[2-[6-[(2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]-1,6-나프티리딘-7-일]메틸]카르바메이트 (15 g, 33.37 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 MTBE (100 mL)에 붓고, 용액을 여과하고, 필터 케이크를 진공 하에 건조시켜 [2-[6-[(2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]-1,6-나프티리딘-7-일]메탄아민 (15.5 g, 조 물질, HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 350.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.56 (s, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 5H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 4H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 1.22 - 1.16 (m, 6H) ppm

[0744]

단계 5: (R)-9-클로로-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에펜-7-카르복스아미드 5,5-디옥시드의 제조



[0745]

[0746]

DCM (1 mL) 중 중간체 3 (30 mg, 101.80 umol), [2-[6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린 -4-일]-2-피리딜]-1,6-나프티리딘-7-일]메탄아민 (46.71 mg, 101.80 umol), HOBt (17.88 mg, 132.35 umol) 및 EDCI (25.37 mg, 132.35 umol)의 용액에 DIEA (65.79 mg, 509.02 umol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고, DCM (10 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 역상 HPLC

(0.1% FA 조건)에 의해 정제하고, 용리액을 동결건조시켜 (R)-9-클로로-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복스아미드 5,5-디옥시드 (43.55 mg, 69.30 μ mol, 68.07% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 626.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.74 - 9.63 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.67 - 8.63 (m, 2H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.17 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.32 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.14-4.08 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 2.94 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.53 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H). 키랄 SFC: IG-3-MeOH+ACN(DEA)-60-3ML-5MIN-35T.1cm, Rt = 1.655분, ee% = 100%

[0747]

표 6의 하기 실시예를 실시예 8의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조하였다.

[0748]

표 6. 본 발명의 화합물

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
328	605.00	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ = 9.32 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.41 - 8.38 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21-6.20 (m, 1H), 5.96 - 5.79 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.09 - 2.84 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm
329	615.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.20 (m, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.75 (m, 3H), 4.47 - 4.29 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 1.19 - 1.18 (m, 2H), 1.12 - 1.10 (m, 2H) ppm
330	541.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.66 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.69 - 8.61 (m, 2H), 8.35 - 8.30 (m, 2H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 1.42 - 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm
2	607.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33-8.30 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.35 - 6.20 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.22 - 3.20 (m, 3H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.48 (s, 3H) ppm
5	624.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.67 - 9.61 (m, 2H), 8.39 - 8.36 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.06 - 5.94 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 4H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 2.58 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm.

[0749]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
14	610.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68-9.66 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.67-8.61 (m, 2H), 8.35 - 8.30 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.33 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.69 - 4.53 (m, 1H), 4.32 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm.
22	592.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.66 - 8.65 (m, 2H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.35 - 6.08 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.32 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.08 - 4.05 (m, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 2.88 - 2.70 (m, 2H), 2.61 - 2.58 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
60	586.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66-9.65 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 - 8.29 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64-7.37 (m, 1H), 6.32-6.20 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.41 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.16 - 1.09 (m, 2H) ppm
67	610.1	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.29 (s, 1H), 8.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 - 8.05 (m, 3H), 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.47 (m, 1H), 5.08 - 4.99 (m, 2H), 4.68-4.64 (m,1H), 4.10 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 3H), 3.29-3.26 (m,1H), 3.21 - 2.97 (m, 1H), 2.53 - 2.44 (m, 2H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm
68	581.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66-9.63 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.91 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.46 (s, 3H) ppm
84	582.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.66 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 6.80 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H) ppm

[0750]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
89	603.2	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.29 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83-6.47 (m, 1H), 5.67 - 5.48 (m, 1H), 5.00 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.20 - 2.98 (m, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 2H) ppm
92	610.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 9.26 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.50 (m, 1H), 4.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.68 - 4.65 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.14 - 4.11 (m, 1H), 3.83 - 3.55 (m, 6H), 3.21 - 2.99 (m, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 1H), 2.22 - 2.17 (m, 2H), 1.26 - 1.23 (m, 3H) ppm
97	614.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 - 9.63 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.37 - 8.29 (m, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.19 (m, 1H), 5.46 - 5.29 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.94 - 3.70 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.92 - 2.71 (m, 2H) ppm
98	591.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.67 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 2H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39 - 6.18 (m, 1H), 6.07 - 5.81 (m, 1H), 5.12 - 4.86 (m, 2H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.68 - 4.53 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.93 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 1H) ppm
100	606.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.56 - 9.54 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.71 - 8.58 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.38 - 8.24 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.04 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.31 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.99 - 3.97 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 2.89 - 2.68 (m, 1H), 2.54 (br s, 3H), 2.37 - 2.33 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm

[0751]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
104	610.1	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.27 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.68 - 7.64 (M, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.65 - 5.51 (m, 1H), 5.00 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.65 - 3.64 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.00 (m, 1H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm
117	552.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.67 - 9.65 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.69 - 8.64 (m, 1H), 8.62 - 8.56 (m, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 2H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.36 - 6.17 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 4H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 2H) ppm
120	577.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 3H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.60 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.17 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.53 (s, 3H) ppm
135	580.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.68 - 9.67 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.34 - 8.30 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 - 6.84 (m, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H) ppm
136	595.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.58 - 9.55 (m, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 - 8.11 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 6.80 (m, 1H), 6.46 - 6.06 (m, 1H), 4.86 (br s, 2H), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.94 - 2.69 (m, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 1H) ppm
143	577.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.80 - 8.73 (m, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 1H), 8.41 - 8.27 (m, 3H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 - 6.90 (m, 1H), 6.46 - 6.11 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.69 - 4.56 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.93 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H) ppm

[0752]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
150	591.2	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 – 9.67 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.42 - 6.14 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.16 - 4.14 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.89 - 2.74 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 3H) ppm
151	591.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 2H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 - 6.78 (m, 1H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 2.93 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 1.38 - 1.35 (m, 3H) ppm
155	569	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.64 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.71 - 7.33 (m, 1H), 5.62 - 5.48 (m, 1H), 5.04-5.03 (m, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.17 - 2.98 (m, 1H), 2.52 - 2.44 (m, 1H) ppm
161	563.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66-9.65 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 2H), 8.24-8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75-7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.36 - 6.19 (m, 1H), 4.83-4.81 (m, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.61 - 2.59 (m, 1H), 2.48 (s, 3H) ppm
173	573.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.67 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 - 8.29 (m, 3H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 3H) ppm
177	577.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 6.84 (m, 1H), 6.32 - 6.20 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H) ppm

[0753]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
181	567.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.39 - 8.29 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 - 6.10 (m, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 2H), 4.70 - 4.53 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.92 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.13 - 1.11 (m, 2H), 1.06 - 0.98 (m, 2H) ppm
186	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.73 - 9.61 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.73 - 8.65 (m, 1H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 2H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.65 - 7.11 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 1.22 - 1.16 (m, 2H), 1.14 - 1.07 (m, 2H) ppm
188	567.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 4.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 4H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 4H) ppm
191	549.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64-9.61 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H) ppm
202	591.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.67 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 2H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 6.07 - 5.80 (m, 1H), 5.09 - 4.87 (m, 2H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 - 4.58 (tm, 1H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 1H) ppm
206	559.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.65 - 9.62 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 - 8.46 (m, 2H), 8.28 - 7.85 (m, 4H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 - 5.93 (m, 1H), 5.21 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.83 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.56 - 4.24 (m, 2H), 2.52 (br s, 3H) ppm

[0754]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
211	596.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ = 9.27 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.96 - 5.81 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.66 - 4.62 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 - 2.86 (m, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 1.26 - 1.20 (m, 1H), 1.00 - 0.91 (m, 1H) ppm
215	596.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70 - 9.63 (m, 1H), 9.44 - 9.38 (m, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.41 - 8.26 (m, 2H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 - 6.10 (m, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 2H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.22 - 3.18 (m, 3H), 2.91 - 2.74 (m, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.27 - 1.19 (m, 1H), 0.98 - 0.80 (m, 1H) ppm
220	567.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.71 - 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.35 - 6.21 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.58 (br s, 4H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 4H) ppm
226	535.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.63 (m, 2H), 9.37 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.35 - 6.21 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.64 - 2.61 (m, 2H) ppm
227	591.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70 - 9.68 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.71 - 8.64 (m, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 3H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.40 - 6.18 (m, 1H), 6.17 - 5.89 (m, 1H), 4.95 - 4.70 (m, 4H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.94 - 2.70 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H) ppm
230	537.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66-9.64 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.70 - 8.65 (m, 2H), 8.35 - 8.31 (m, 3H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.35 - 6.22 (m, 1H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.33 - 2.29 (m, 1H), 1.13 - 1.10 (m, 4H) ppm

[0755]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
245	541.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.66 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 - 8.44 (m, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 2H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.58 (s, 3H) ppm
249	573.0	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64 - 9.61 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 - 8.44 (m, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 6.34 - 6.09 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.43 (m, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 4H), 2.89 - 2.71 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 3H) ppm
250	573.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.67 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.75 - 8.65 (m, 2H), 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 2H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 - 6.19 (m, 1H), 4.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.61 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.39 (br s, 1H), 2.87 (br s, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 1H) ppm
252	537.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.70 - 8.59 (m, 2H), 8.37 - 8.29 (m, 3H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.18 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 1.13 - 1.08 (m, 2H), 1.07 - 1.02 (m, 2H) ppm.
255	672.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.67 - 8.63 (m, 3H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 - 6.18 (m, 1H), 4.82 - 4.81 (m, 2H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.33 - 4.30 (m, 2H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.60 - 2.59 (m, 1H), 2.42 - 2.38 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
256	564.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.67-9.64 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.87-4.83 (m, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.59 (m, 1H), 1.43 - 1.40 (m, 3H) ppm

[0756]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
257	570.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.63 - 8.52 (m, 2H), 8.38 - 8.30 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.80 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 1.05 - 0.99 (m, 2H) ppm
259	573.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70-9.67 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 3H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 3H) ppm
266	544.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.43 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 - 8.26 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.94 - 6.93 (m, 1H), 6.37 - 6.14 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.92 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 1H) ppm
267	564.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.67 - 9.64 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 4H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.33 - 6.20 (m, 1H), 4.83 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.18 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.52 (br s, 3H) ppm
273	603.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.67 - 9.64 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 2H), 8.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.60 (m, 1H), 2.38 - 2.36 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H) ppm
275	581.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.68 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.70 - 8.59 (m, 2H), 8.37 - 8.31 (m, 3H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.76 - 2.57 (m, 1H), 1.38 - 1.35 (m, 2H), 1.05 - 1.01 (m, 2H) ppm

[0757]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
283	551.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70 - 9.60 (m, 1H), 9.41 - 9.32 (m, 1H), 9.28 - 9.21 (m, 1H), 8.81 - 8.74 (m, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 1H), 8.47 - 8.42 (m, 1H), 8.41 - 8.38 (m, 1H), 8.37 - 8.25 (m, 3H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 6.39 - 6.18 (m, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 2H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 2.92 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.43 (br d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H) ppm.
287	609	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.38 - 9.26 (m, 1H), 8.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (br s, 2H), 8.11 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.46 - 6.13 (m, 1H), 5.66 - 5.47 (m, 2H), 5.01 (br d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.20 - 3.00 (m, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 1H) ppm
288	533.1	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.65 - 9.43 (m, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 - 8.22 (m, 2H), 8.10 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.90 - 7.63 (m, 1H), 5.66 - 5.50 (m, 1H), 4.98 (br s, 2H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.10 (br t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.18 - 2.99 (m, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 1H) ppm
291	536.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.61 (m, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 3H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 - 6.20 (m, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 2.96 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 1.12 - 0.98 (m, 4H) ppm
292	591	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ = 9.42 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 2H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 - 6.20 (m, 1H), 5.94 - 5.81 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.65 - 4.61 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 3.07 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H) ppm
298	609.1	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.31 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 2H), 8.11 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.31 - 6.28 (m, 1H), 5.67 - 5.46 (m, 2H), 5.00 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.69 - 4.65 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.20 - 3.00 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 1H) ppm

[0758]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
306	593.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70 - 9.67 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 - 8.43 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 6.84 (m, 1H), 6.31 - 6.18 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H) ppm
308	589.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69- 9.67 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.13 (m, 1H), 5.88 - 5.57 (m, 1H), 4.80 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.68 - 4.53 (m, 1H), 4.12 - 4.10 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.95 - 2.70 (m, 1H), 2.59 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.75 - 1.55 (m, 3H) ppm
310	633.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.67 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.70 - 8.59 (m, 2H), 8.58 - 8.49 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.10 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 2.92 - 2.74 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.44 - 1.40 (m, 3H) ppm
311	593.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66-9.63 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 1H), 8.33-8.30 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.17 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.43-4.40 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H) ppm
312	633.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69-9.66 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.63-8.60 (m, 2H), 8.54 - 8.51 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 1H), 6.33-6.20 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.44-1.41 (m, 3H) ppm

[0759]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
313	617	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.66-9.63 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 2H), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.62-2.61 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 3H) ppm
314	616.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.66 - 9.65 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 2H), 8.53 - 8.46 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.13 (m, 1H), 4.80 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.31 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.09 - 4.08 (m, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 3H), 1.21 (br d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm
315	616.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69 - 9.59 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.66 - 8.61 (m, 2H), 8.52 - 8.45 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.11 (m, 1H), 4.80 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.33 - 4.30 (m, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 2.92 - 2.71 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
316	658.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.74 - 9.71 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.68 - 8.62 (m, 2H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.52 - 7.13 (m, 1H), 7.03 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.17 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.58 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.32 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 3H), 1.21 (br d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm
322	543.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69 (br t, J = 5.7 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.77 - 8.63 (m, 2H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.98 - 7.79 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.37 - 6.16 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.97 - 2.80 (m, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H) ppm

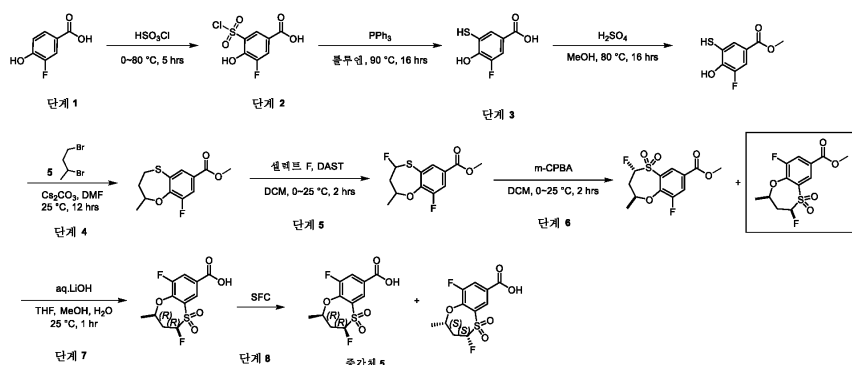
[0760]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
324	599.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.52 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.67 - 8.52 (m, 1H), 8.54 - 8.52(m, 1H), 8.39 - 8.37(m, 1H), 8.32 - 8.31(m, 1H), 8.27 - 8.26(m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.72(m, 1H), 7.57 - 7.20 (m, 1H), 6.20 - 6.08 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m,2H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.56 (br s, 1H), 2.42 - 2.39 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.17 - 1.15(m, 2H), 1.10 - 1.06 (m, 2H) ppm

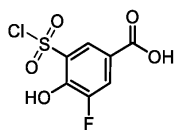
[0761]

[0762]

중간체 5 (2S,4S)-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복스아미드 5,5-디옥시드의 제조

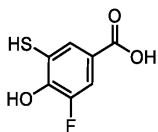


단계 1: 3-(클로로술포닐)-5-플루오로-4-히드록시벤조산의 제조



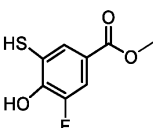
HSO₃Cl (33.25 g, 285.35 mmol, 19 mL)의 용액에 3-플루오로-4-히드록시-벤조산 (4 g, 25.62 mmol)을 0℃에서 10 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (100 mL)에 부었다. 고체를 침전시키고, 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 건조시켜 3-(클로로술포닐)-5-플루오로-4-히드록시벤조산 (6.3 g, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.89 (s, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H) ppm.

단계 2: 3-플루오로-4-히드록시-5-메르캅토벤조산의 제조



톨루엔 (80 mL) 중 3-(클로로술포닐)-5-플루오로-4-히드록시벤조산 (4.3 g, 16.89 mmol)의 용액에 PPh₃ (15.50 g, 59.11 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (100 mL)에 붓고, MTBE (100 mL * 3)로 추출하였다. MTBE 층을 버렸다. 수성 층을 12N 수성 HCl에 의해 pH =3으로 조정하고, EA (100 mL * 3)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-플루오로-4-히드록시-5-메르캅토벤조산 (3 g, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ = 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H) ppm.

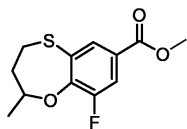
단계 3: 메틸 3-플루오로-4-히드록시-5-메르캅토벤조에이트의 제조



MeOH (30 mL) 중 3-(클로로술포닐)-5-플루오로-4-히드록시벤조산 (3 g, 15.94 mmol)의 용액에 H₂SO₄ (5.52 g, 56.28 mmol, 3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하고, H₂O (100 mL)로 희석하였다. 수성 층을 포화 NaHCO₃를 사용하여 pH =3으로 조정하고, EA (500 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정상 플래쉬 (칼럼 SiO₂, 20 g, PE/EA=1/0~9/1, Rf=0.5)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 3-플루오로-4-히드록시-5-메르캅토벤조에이트 (2.4 g, 11.87 mmol, 74.45% 수율)를 백색 고체로서 수

특하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 2H) ppm.

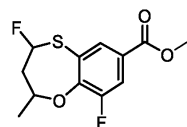
[0773] 단계 4: 메틸 9-플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트의 제조



[0774]

[0775] DMF (50 mL) 중 4 메틸 3-플루오로-4-히드록시-5-메르캅토벤조에이트 (1.2 g, 5.93 mmol) 및 1,3-디브로모부탄 (1.28 g, 5.93 mmol, 719.87 μL)의 용액에 Cs_2CO_3 (9.67 g, 29.67 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (200 mL)로 희석하고, MTBE (200 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 플래쉬 (칼럼 SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 $\rightarrow$ 0/1, R_f =0.4)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 메틸 9-플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트 (1.5 g, 5.54 mmol, 93.43% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256.8$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.31 - 3.15 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm.

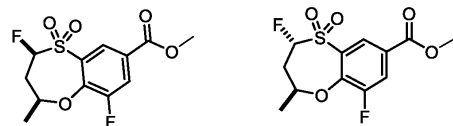
[0776] 단계 5: 메틸 4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트의 제조



[0777]

[0778] ACN (13 mL) 중 메틸 9-플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트 (1.3 g, 5.07 mmol)의 용액에 0°C 에서 셀렉트 F (2.70 g, 7.61 mmol) 및 DAST (163.52 mg, 1.01 mmol, 134.03 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 DIEA (983.34 mg, 7.61 mmol, 1.33 mL)를 0°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NaHCO_3 (100 mL)에 0°C 에서 첨가하고, DCM (40 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트 (1.3 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 274.9$.

[0779] 단계 6: 메틸 (트랜스)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트 5,5-디옥시드 및 메틸 (시스)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트 5,5-디옥시드의 제조

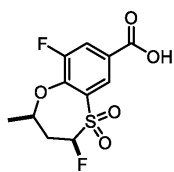


[0780]

[0781] DCM (33 mL) 중 메틸 4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트 (1.3 g, 4.74 mmol)의 용액에 0°C 에서 m-CPBA (3.37 g, 16.59 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, EA (50 mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정상 플래쉬 (칼럼 SiO_2 , PE/EA=1/0 $\rightarrow$ 0/1)에 의해 정제하였다. 용리액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 (0.1% FA 조건)에 의해 정제하였다. 용리액을 진공 하에 농축시켜 MeCN을 제거하고, EA (50 mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 정상 플래쉬 (칼럼 SiO_2 , PE/EA=1/0 $\rightarrow$ 0/1, R_f = 0.3, 0.2)

에 의해 정제하였다. 용리액을 진공 하에 농축시켜 황색 오일로서의 (트랜스)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트 5,5-디옥시드 (390 mg, 1.27 mmol, 26.87% 수율) LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 306.9$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.24 - 8.16$ (m, 2H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.80 - 2.60 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm 및 무색 오일로서의 (시스)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트 5,5-디옥시드 (60 mg, 195.90 μ mol, 4.13% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 306.8$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.25 - 8.18$ (m, 2H), 6.21 - 6.05 (m, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

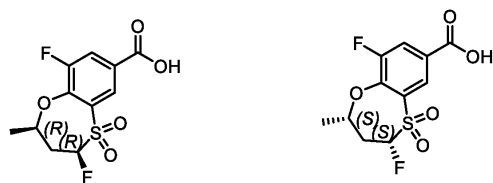
[0782] 단계 7: (시스)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드의 제조



[0783]

[0784] THF (0.8 mL) 및 MeOH (0.8 mL) 중 (시스)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실레이트 5,5-디옥시드 (60.00 mg, 195.90 μ mol)의 혼합물에 LiOH (14.08 mg, 587.69 μ mol) 및 H₂O (0.4 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 HCl (1N)에 의해 pH =3~4로 조정하고, EA (5 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (시스)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드 (60 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.29 - 8.12$ (m, 2H), 6.24 - 6.04 (m, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.80 - 2.55 (m, 2H), 1.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm.

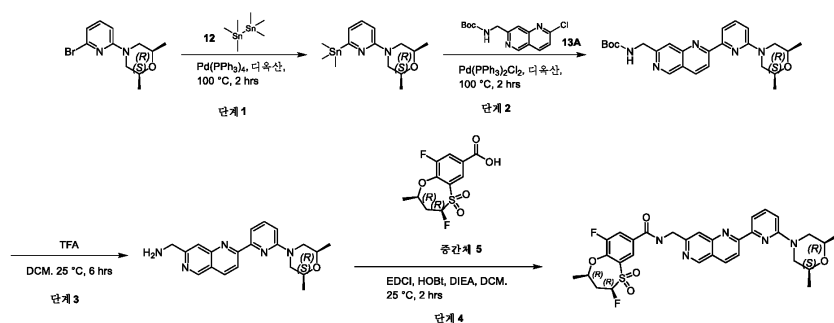
[0785] 단계 8: (2R,4R)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드 및 (2S,4S)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드의 제조



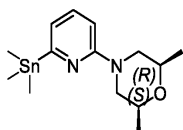
[0786]

[0787] (시스)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 (60 mg, 조 물질)을 SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 IG (250mm*30mm, 10 μ m); 이동상: [MeOH (0.1%IPAm)]; B%: 20%-20%, A5.4; 54분)에 의해 분리하였다. 용리액을 진공 하에 농축시켜 불순한 (2S,4S)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드 및 순수한 (2R,4R)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드 (중간체 5) (23 mg, 77.30 μ mol, 37.65% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.29 - 8.12$ (m, 2H), 6.24 - 6.04 (m, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.80 - 2.55 (m, 2H), 1.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm. 키랄 SFC: G-3-MeOH (DEA)-5-40-3mL-35T.1cm, Rt = 1.313분, ee % = 100%.

[0788] (2R,4R)-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복사미드 5,5-디옥시드의 제조

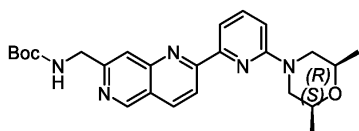


단계 1: (2S,6R)-2,6-디메틸-4-(6-(트리메틸스탄닐)피리딘-2-일)모르폴린의 제조



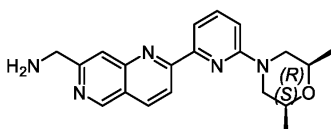
디옥산 (7 mL) 중 (2R,6S)-4-(6-브로모-2-피리딜)-2,6-디메틸-모르폴린 (실시예 6에서의 방법에 따라 제조됨) (600 mg, 2.21 mmol) 및 트리메틸 (트리메틸스탄닐)스탄난 (869.96 mg, 2.66 mmol, 550.60 μ L)의 용액에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (127.85 mg, 110.64 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, N_2 로 퍼징하고, 100 $^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, EA (30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (2S,6R)-2,6-디메틸-4-(6-(트리메틸스탄닐)피리딘-2-일)모르폴린 (780 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 356.7$.

단계 2: tert-부틸 ((2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트의 제조



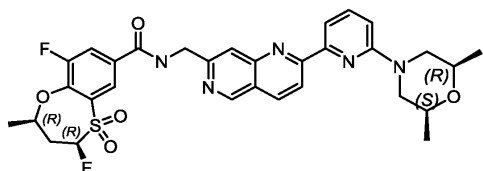
디옥산 (5 mL) 중 (2S,6R)-2,6-디메틸-4-(6-(트리메틸스탄닐)피리딘-2-일)모르폴린 (779.63 mg, 2.20 mmol) 및 tert-부틸 N-[(2-클로로-1,6-나프티리딘-7-일)메틸]카르바메이트 (430 mg, 1.46 mmol)의 용액에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (102.75 mg, 146.38 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, N_2 로 퍼징하고, 100 $^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, EA (30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정상 플래쉬 (칼럼: SiO_2 , PE: EA=1:0~0:1, RF=0.2)에 의해 정제하였다. 용리액을 진공 하에 농축시켜 ((2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트 (600 mg, 1.27 mmol, 86.62% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450.0$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.35$ (s, 1H), 8.71 - 8.55 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.45 (br d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.31 (br d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.76 - 3.57 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H) ppm.

단계 3: (2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민의 제조



[0798] DCM (2 mL) 중 ((2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트 (200 mg, 444.90 μmol)의 용액에 TFA (0.6 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 (20 mL)에 붓고, DCM (10 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (160 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 350.0$

[0799] 단계 4: (2S,4S)-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복스아미드 5,5-디옥시드 (화합물 34)의 제조



[0800]

[0801] DCM (1 mL) 중 (2R,4R)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복실산 5,5-디옥시드 (중간체 5) (18.40 mg, 62.96 μmol)의 용액에 EDCI (16.46 mg, 85.86 μmol), HOBT (11.60 mg, 85.86 μmol) 및 DIEA (36.99 mg, 286.20 μmol , 49.85 μL)를 첨가하였다. 이어서 (2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (20 mg, 57.24 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EA (5 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메덱스 루나 C18 150*25mm* 10 μm ; 이동상: [물 (FA)- ACN]; B%: 50%-80%, 10분)에 의해 정제하였다. 이어서 용리액을 농축시키고, 동결건조시켜 (2S,4S)-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-4,9-디플루오로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복스아미드 5,5-디옥시드 (7.23 mg, 11.35 μmol , 19.83% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 623.9$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.68 - 9.66 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.71 - 8.58 (m, 2H), 8.40 - 8.30 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.24 - 6.01 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.32 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 2.80 - 2.56 (m, 4H), 1.49 (br d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm.

[0802] 키랄 SFC: (S,S) 웰크-O1-IPA+ACN(DEA)-40-3mL-35T.1cm, R_t = 2.237분, ee % = 97.69%.

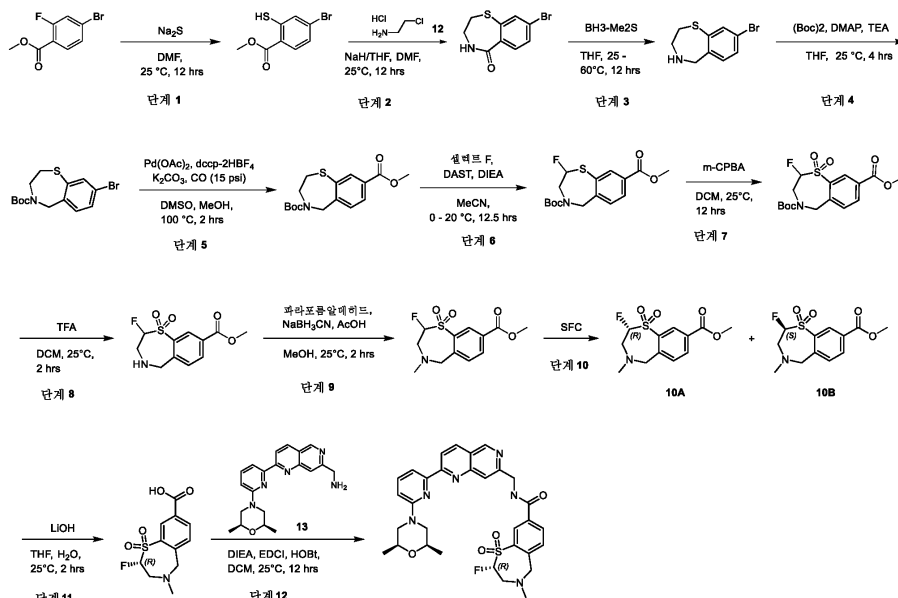
[0803] 표 7의 하기 실시예를 화합물 34의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조하였다.

[0804] 표 7. 본 발명의 화합물

#	LCMS (ESI/ M+H)	¹ HNMR
134	623.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.72 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.69 - 8.62 (m, 2H), 8.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.47 - 8.45 (m, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 - 6.03 (m, 1H), 5.54 - 5.49 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.69 - 4.50 (m, 1H), 4.32 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.03 - 3.82 (m, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm
162	590.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.65 - 9.62 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 - 8.33 (m, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.17 - 5.90 (m, 1H), 5.32 - 5.27 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 - 0.89 (m, 2H), 0.76 - 0.66 (m, 2H) ppm
197	573.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.69 - 8.61 (m, 2H), 8.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.38 - 8.36 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 - 6.78 (m, 1H), 6.21 - 5.98 (m, 1H), 5.36 - 5.33 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 - 4.34 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm.
200	606.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 3H), 8.38 - 8.36 (m, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.08 - 5.93 (m, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 4.83 - 4.80 (m, 2H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.30 - 4.29 (m, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 2.53 - 2.52 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm
222	624.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.73 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.70 - 8.59 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.48 - 8.39 (m, 1H), 8.26 - 8.23 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 - 6.03 (m, 1H), 5.53 - 5.48 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 4H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 2H), 1.63 - 1.61 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm

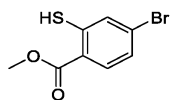
[0805]

[0806] (S)-N-((2-((6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-2-플루오로-4-메틸-2,3,4,5-테트라하드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복스아미드 1,1-디옥시드 (화합물 1)의 제조



[0807]

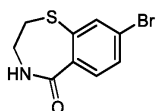
[0808] 단계 1: 메틸 4-브로모-2-메르캅토벤조에이트의 제조



[0809]

[0810] DMF (50 mL) 중 메틸 4-브로모-2-플루오로-벤조에이트 (5 g, 21.46 mmol)의 용액에 Na₂S (1.95 g, 22.53 mmol, 90% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. DMF (50 mL) 중 갈색 액체로서의 메틸 4-브로모-2-메르캅토벤조에이트 (5.3 g, 조 물질)의 혼합물을 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI) m/z: [Br⁸¹M+H]⁺ = 204.0.

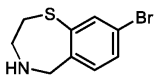
[0811] 단계 2: 8-브로모-3,4-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-5(2H)-온의 제조



[0812]

[0813] DMF (50 mL) 및 THF (50 mL) 중 메틸 4-브로모-2-메르캅토벤조에이트 (5.3 g, 21.45 mmol)의 용액에 2-클로로에탄아민 (4.98 g, 42.90 mmol)에 이어서 NaH (2.57 g, 64.34 mmol, 60% 순도)를 0℃에서 N₂ 분위기 하에 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH₄Cl 용액 (500 mL)으로 희석하고, EA (500 mL * 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (300 mL * 2)로 세척하였다. 이어서 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 MTBE로 희석하고, 여과하였다. 여과된 케이크를 진공 하에 건조시켜 8-브로모-3,4-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-5(2H)-온 (1 g, 3.87 mmol, 18.06% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [Br⁸¹M+H]⁺ = 260.2

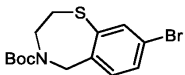
[0814] 단계 3: 8-브로모-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀의 제조



[0815]

[0816] THF (10 mL) 중 8-브로모-3,4-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-5(2H)-온 (1 g, 3.87 mmol)의 용액에 25℃에서 BH₃-Me₂S (10 M, 774.79 uL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (2 mL)로 희석하고, 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 8-브로모-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀 (945 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [Br⁸¹M+H]⁺ = 246.0.

[0817] 단계 4: tert-부틸 8-브로모-2,3-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-4(5H)-카르복실레이트의 제조

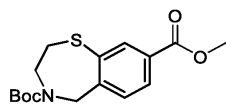


[0818]

[0819] THF (10 mL) 중 8-브로모-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀 (945 mg, 3.87 mmol)의 용액에 (Boc)₂O (1.69 g, 7.74 mmol) 및 DMAP (47.29 mg, 387.06 umol) 및 TEA (1.17 g, 11.61 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EA (20 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸아세테이트/석유 에테르의 용리액)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 tert-부틸 8-브로모-2,3-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-4(5H)-카르복실레이트 (600 mg, 1.74 mmol, 45.03% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [Br⁸¹M+H]⁺ = 290.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 1.33 (s, 9H) ppm.

[0820] 단계 5: 4-(tert-부틸) 8-메틸 2,3-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-4,8(5H)-디카르복실레이트의 제조

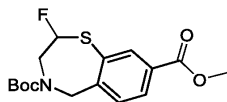
[0821]



[0822] DMSO (6 mL) 및 MeOH (279.22 mg, 8.71 mmol) 중 tert-부틸 8-브로모-2,3-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-4,8(5H)-카르복실레이트 (600 mg, 1.74 mmol)의 용액에 디시클로헥실 (3-디시클로헥실포스파늄일프로필)포스포늄;디테트라플루오로보레이트 (106.71 mg, 174.28 μ mol), K_2CO_3 (361.32 mg, 2.61 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (39.13 mg, 174.28 μ mol)를 첨가하였다. 이어서 혼합물을 탈기하고, CO로 3회 퍼징하고, CO (15 psi) 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과된 케이크를 EA (100 mL) 및 물 (100 mL)로 세척하였다. 이어서 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EA (100 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켜 생성물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸아세테이트/헥산 에테르의 용리액)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 4-(tert-부틸) 8-메틸 2,3-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-4,8(5H)-디카르복실레이트 (450 mg, 1.39 mmol, 79.84% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 224.1$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 5H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 1.34 - 1.29 (m, 9H) ppm.

[0823] 단계 6: 4-(tert-부틸) 8-메틸 (S)-2-플루오로-2,3-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-4,8(5H)-디카르복실레이트의 제조

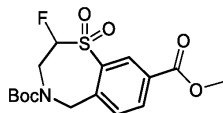
[0824]



[0825] ACN (6 mL) 중 4-(tert-부틸) 8-메틸 2,3-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-4,8(5H)-디카르복실레이트 (450 mg, 1.39 mmol)의 용액에 셀렉트 F (985.86 mg, 2.78 mmol)를 첨가한 다음, DAST (44.86 mg, 278.29 μ mol)를 빙조 (0°C) 하에 첨가하였다. 용액을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 DIEA (269.75 mg, 2.09 mmol)를 빙조 (0°C) 하에 첨가하고, 용액을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, DCM (30 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 흑색 고체로서의 4-(tert-부틸) 8-메틸 (S)-2-플루오로-2,3-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-4,8(5H)-디카르복실레이트 (475 mg, 조 물질)로 농축시키고, 이를 정제 없이 사용하였다.

[0826] 단계 7: 4-(tert-부틸) 8-메틸 (S)-2-플루오로-2,3-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-4,8(5H)-디카르복실레이트 1,1-디옥시드의 제조

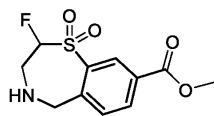
[0827]



[0828] DCM (6 mL) 중 4-(tert-부틸) 8-메틸 (S)-2-플루오로-2,3-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-4,8(5H)-디카르복실레이트 (475 mg, 1.39 mmol)의 용액에 0°C에서 m-CPBA (1.41 g, 6.96 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, DCM (30 mL * 2)으로 추출하였다. 이어서 합한 유기 층을 포화 Na_2SO_3 (30 mL * 2) 및 포화 $NaHCO_3$ 용액 (30 mL * 2)으로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 20 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸아세테이트/헥산 에테르의 용리액)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 4-(tert-부틸) 8-메틸 (S)-2-플루오로-2,3-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-4,8(5H)-디카르복실레이트 1,1-디옥시드 (180 mg, 448.32 μ mol, 32.22% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 318.0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 1H), 6.28 - 6.10 (m, 1H), 4.91 - 4.79 (m, 1H), 4.69 - 4.49 (m, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 4H), 1.35

- 1.26 (m, 9H) ppm.

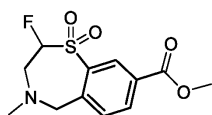
[0829] 단계 8: 메틸 2-플루오로-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복실레이트 1,1-디옥시드의 제조



[0830]

[0831] DCM (2 mL) 중 4-(tert-부틸) 8-메틸 (S)-2-플루오로-2,3-디히드로벤조[f][1,4]티아제핀-4,8(5H)-디카르복실레이트 1,1-디옥시드 (180 mg, 482.06 μmol)의 용액에 TFA (1.10 g, 9.64 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (10 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO_3 용액을 사용하여 pH = 8로 조정하였다. 이어서 혼합물을 DCM (10 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켜 메틸 2-플루오로-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복실레이트 1,1-디옥시드 (130 mg, 475.70 μmol , 98.68% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 274.0$

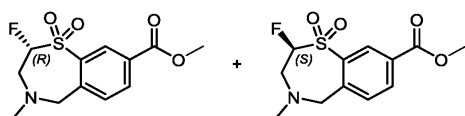
[0832] 단계 9: 메틸 2-플루오로-4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복실레이트 1,1-디옥시드의 제조



[0833]

[0834] MeOH (2 mL) 중 메틸 2-플루오로-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복실레이트 1,1-디옥시드 (130 mg, 475.70 μmol)의 용액에 HCHO (115.83 mg, 1.43 mmol, 37% 순도) 및 AcOH (2.86 mg, 47.57 μmol)를 첨가한 다음, NaBH_3CN (89.68 mg, 1.43 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, EA (10 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 20 g 세파 플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸아세테이트/석유 에테르의 용리액)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 메틸 2-플루오로-4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복실레이트 1,1-디옥시드 (120 mg, 417.67 μmol , 87.80% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288.1$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.12 - 6.08 (m, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 2.52 (s, 3H) ppm.

[0835] 단계 10: 메틸 (R)-2-플루오로-4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복실레이트 1,1-디옥시드 및 메틸 (S)-2-플루오로-4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복실레이트 1,1-디옥시드의 제조



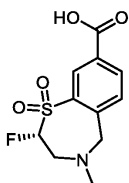
[0836]

[0837] 메틸 2-플루오로-4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복실레이트 1,1-디옥시드 (120 mg, 417.67 μmol)를 SFC로 분리하였다. 고체를 SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 AD(250mm*30mm, 10 μm); 이동상: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]:B%: 25%-25%, 6.8분)에 의해 분리하였다. 피크 1의 용리액을 농축시켜 (R)-2-플루오로-4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복실레이트 1,1-디옥시드 및 메틸 (30 mg, 104.42 μmol , 25.00% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 키랄 SFC: AD-3-MeOH(DEA)-5-40-3mL-35T.1cm; R_t = 1.127분, ee% = 100%.

[0838] 피크 2의 용리액을 농축시켜 (S)-2-플루오로-4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복실레이트 1,1-디옥시드 (35 mg, 118.17 μmol , 28.29% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 키랄 SFC: AD-3-

MeOH(DEA)-5-40-3mL-35T.1cm; Rt = 1.957분, ee% = 99.49%.

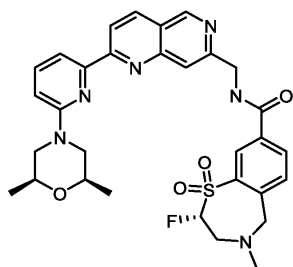
[0839] 단계 11: (R)-2-플루오로-4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복실산 1,1-디옥시드의 제조



[0840]

[0841] THF (0.2 mL) 및 물 (0.1 mL) 중 (R)-2-플루오로-4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복실레이트 1,1-디옥시드 및 메틸 (20 mg, 69.61 μmol)의 용액에 LiOH $\cdot$ H₂O (8.76 mg, 208.84 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl에 의해 pH =5로 조정 한 후, 혼합물을 NaHCO₃ 고체에 의해 pH =9로 조정하였다. 이어서 혼합물을 농축시켜 (R)-2-플루오로-4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복실산 1,1-디옥시드 (19 mg, 69.53 μmol , 99.88% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 274.1.

[0842] 단계 12: (R)-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-2-플루오로-4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복스아미드 1,1-디옥시드 (화합물 1)의 제조



[0843]

[0844] DMF (0.5 mL) 중 (R)-2-플루오로-4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복실산 1,1-디옥시드 (19 mg, 69.53 μmol) 및 2-[6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (26.83 mg, 69.53 μmol) (실시예 9에서의 방법에 따라 제조됨)의 용액에 HOBt (14.09 mg, 104.29 μmol), EDCI (19.99 mg, 104.29 μmol) 및 DIPEA (26.96 mg, 208.58 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, DCM (10 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 HPLC (0.1% NH₃ $\cdot$ H₂O)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 ACN을 제거하고, 동결건조시켜 (R)-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-2-플루오로-4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]티아제핀-8-카르복스아미드 1,1-디옥시드 (2.65 mg, 4.38 μmol , 6.30% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 605.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.70 - 9.61 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.11 - 5.94 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm. 키랄 SFC: IA-3-ETOH(DEA)-40_1ML_T35.M; Rt = 4.133분, ee% = 100%.

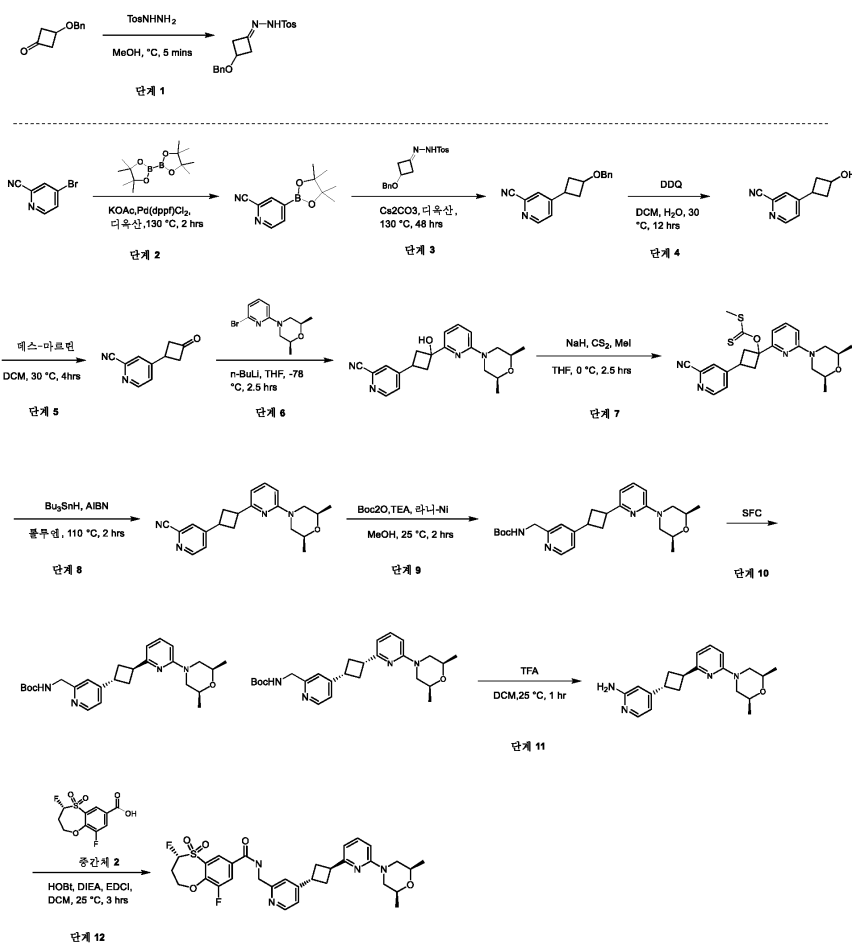
[0845] 표 8의 하기 실시예를 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조하였다.

[0846] 표 8. 본 발명의 화합물

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
317	605.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.67 - 9.65 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.68 - 8.58 (m, 3H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.09 - 5.97 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.47 (br d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.31 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.08 (br d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 3H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 2.54 (br s, 2H), 2.29 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
318	605.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.41 - 9.39 (m, 2H), 8.67 - 8.60 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.05 - 5.92 (m, 1H), 4.78 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.31 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.58 (br s, 2H), 2.39 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
319	605.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.51 - 9.29 (m, 2H), 8.76 - 8.57 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.64 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.12 - 5.80 (m, 1H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.31 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.25 (br s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.52 (br s, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm

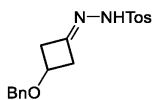
[0847]

[0848] (R)-9-브로모-4-플루오로-N-((2-(7-((S)-2-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복스아미드 5,5-디옥시드 (화합물 210)의 제조



[0849]

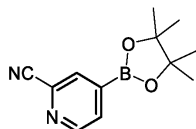
[0850] 단계 1: N'-(3-(벤질옥시)시클로부틸리덴)-4-메틸벤젠술포노히드라이드의 제조.



[0851]

[0852] MeOH (100 mL) 중 3-벤질옥시시클로부타논 (10 g, 56.75 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠술포노히드라이드 (10.57 g, 56.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (20 mL)로 세척하고, 감압 하에 건조시켜 N'-(3-(벤질옥시)시클로부틸리덴)-4-메틸벤젠술포노히드라이드 (13.88 g, 40.30 mmol, 71.01% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.34 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.34 - 7.30 (m, 5H), 4.39 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.16 - 4.13 (m, 1H), 3.12 - 2.98 (m, 3H), 2.38 (s, 4H) ppm.

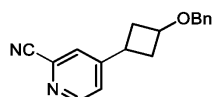
[0853] 단계 2: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리노니트릴의 제조.



[0854]

[0855] 디옥산 (200 mL) 중 4-브로모피리딘-2-카르보니트릴 (20 g, 109.29 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (83.26 g, 327.86 mmol)의 용액에 KOAc (32.18 g, 327.86 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (8.00 g, 10.93 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 130℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, PE: EA=1:0-3:1)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리노니트릴 (20 g, 86.93 mmol, 79.54% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ = 231.4. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.75 - 8.74 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 1.37 (s, 12H) ppm.

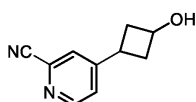
[0856] 단계 3: 4-(3-(벤질옥시)시클로부틸)피콜리노니트릴의 제조.



[0857]

[0858] 디옥산 (260 mL) 중 N'-(3-(벤질옥시)시클로부틸리덴)-4-메틸벤젠술포노히드라이드 (12.88 g, 37.40 mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리노니트릴 (12.91 g, 56.09 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (36.55 g, 112.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, PE: EA=1:0-3:1)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 4-(3-(벤질옥시)시클로부틸)피콜리노니트릴 (1.53 g, 5.79 mmol, 15.48% 수율)을 적색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ = 265.2;

[0859] 단계 4: 4-(3-히드록시시클로부틸)피콜리노니트릴의 제조.

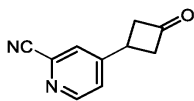


[0860]

[0861] DCM (45 mL) 및 H₂O (4.5 mL) 중 4-(3-(벤질옥시)시클로부틸)피콜리노니트릴 (1.53 g, 5.79 mmol)의 용액에 DDQ (7.23 g, 31.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 Na₂SO₃ (100 mL)로 희석하고, DCM (100 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, PE: EA=1:0-0:1)에

의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 4-(3-히드록시시클로부틸)피콜리노니트릴 (670 mg, 3.85 mmol, 66.45% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 175.1$.

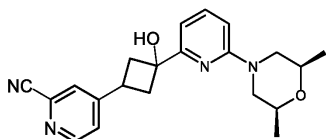
[0862] 단계 5: 4-(3-옥소시클로부틸)피콜리노니트릴의 제조.



[0863]

[0864] DCM (7 mL) 중 4-(3-히드록시시클로부틸)피콜리노니트릴 (670 mg, 3.85 mmol)의 용액에 0℃에서 데스-마르틴 (4.89 g, 11.54 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NaHCO_3 에 첨가하여 pH =9로 조정하고, DCM (50 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , PE: EA=10:1)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 4-(3-옥소시클로부틸)피콜리노니트릴 (576 mg, 3.35 mmol, 86.98% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 173.2$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 - 7.46 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.59 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 2H) ppm.

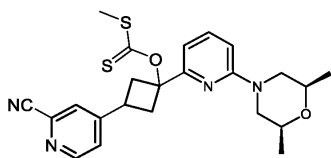
[0865] 단계 6: 4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-3-히드록시시클로부틸)피콜리노니트릴의 제조.



[0866]

[0867] THF (4 mL) 중 (2S,6R)-4-(6-브로모-2-피리딜)-2,6-디메틸-모르폴린 (629.92 mg, 2.32 mmol) (EW9303-1833-P1)의 용액에 N_2 하에 -78℃에서 n-BuLi (2.5 M, 929.24 μL)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 THF (4 mL) 중 4-(3-옥소시클로부틸)피콜리노니트릴 (200 mg, 1.16 mmol)의 용액에 N_2 하에 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NH_4Cl (50 mL)에 부은 다음, EA (50 mL * 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , PE: EA=1:0-1:1)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-3-히드록시시클로부틸)피콜리노니트릴 (455 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 365.1$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm.

[0868] 단계 7: O-(3-(2-시아노피리딘-4-일)-1-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸) S-메틸 카르보노디티오에이트의 제조.



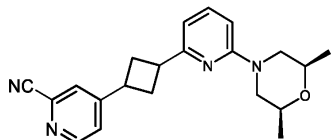
[0869]

[0870] THF (4 mL) 중 NaH (111.12 mg, 2.78 mmol, 60% 순도)의 용액에 THF (4 mL) 중 4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)-3-히드록시시클로부틸)피콜리노니트릴 (405 mg, 1.11 mmol)의 용액을 N_2 하에 0℃에서 적가하고, 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, CS_2 (359.27 μL , 5.95 mmol)를 0℃에서 적가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 MeI (179.88 μL , 2.89 mmol)를 혼합물에 0℃에서 적가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NH_4Cl (50 mL)에 붓고, EA (50 mL * 2)로 추출하

였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , PE: EA=1:0-3:1)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 O-(3-(2-시아노피리딘-4-일)-1-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸) S-메틸 카르보노디티오에이트 (490 mg, 1.08 mmol, 96.99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0871] LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455.0$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.42 (m, 1H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.77 - 3.76 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.43 - 3.40 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 5H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm.

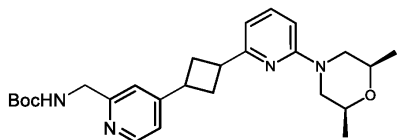
[0872] 단계 8: 4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸)피콜리노니트릴의 제조.



[0873]

[0874] 톨루엔 (7.5 mL) 중 O-(3-(2-시아노피리딘-4-일)-1-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸) S-메틸 카르보노디티오에이트 (300 mg, 659.91 μmol)의 용액에 Bu_3SnH (663.64 μL , 2.51 mmol)를 첨가한 다음, AIBN (21.67 mg, 131.98 μmol)을 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 KF 50 mL로 켄칭하고, EA (50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , PE: EA=1:0-3:1)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸)피콜리노니트릴 (150 mg, 430.49 μmol , 65.23% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349.2$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.65 - 8.61 (m, 1H), 7.65 - 7.64 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 6.56 - 6.47 (m, 2H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 3.77 - 3.74 (m, 2H), 2.78 - 2.75 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 4H), 1.31 - 1.28 (m, 6H) ppm.

[0875] 단계 9: tert-부틸 ((4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸)피리딘-2-일)메틸)카르바메이트의 제조.

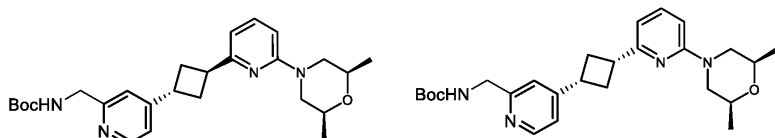


[0876]

[0877] MeOH (3 mL) 중 4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸)피콜리노니트릴 (150 mg, 430.49 μmol)의 용액에 Boc_2O (197.80 μL , 860.98 μmol), TEA (179.76 μL) 및 라니-Ni (100 mg, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고, H_2 로 수회 퍼징하였다. 혼합물을 25°C에서 H_2 (15 psi) 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH (10mL)로 희석하고, 10분 동안 정치시킨 다음, 상청액을 제거하고, 여과하였다. 이 후처리를 3회 반복하였다. 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , PE: EA=1:0-1:1)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축시켜 tert-부틸 ((4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸)피리딘-2-일)메틸)카르바메이트 (140 mg, 309.33 μmol , 71.86% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453.3$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.48 - 8.44 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.57 - 6.45 (m, 2H), 5.59 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.43 (m, 2H), 4.14 - 4.10 (m, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 2.77 - 2.72 (m, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 4H), 1.31 - 1.27 (m, 6H) ppm. 키랄 SFC: AD-3_5CM_ETOH (DEA)_5_40_3ML_T35.M, R_t = 1.198분, 1.504분.

[0878] 단계 10: tert-부틸 ((4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸)피리딘-2-일)메틸)카르바메이트 및 tert-부틸 ((4-((1S,3s)-3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸)

피리딘-2-일)메틸)카르바메이트의 제조.



[0879]

[0880]

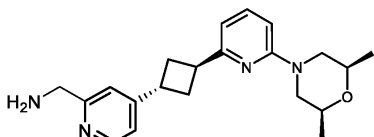
4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸)피콜리노니트릴 (140 mg, 309.33 μmol)을 키랄 SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 AD(250mm*30mm, 10 μm); 이동상: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH]; B%: 30%-30%, 4.3분)에 의해 분리하였다. 피크 1의 용리액을 농축시켜 tert-부틸 ((4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸)피리딘-2-일)메틸)카르바메이트 및 tert-부틸 (40 mg, 88.38 μmol , 28.57% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453.3$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.57 - 6.48 (m, 2H), 5.58 (br s, 1H), 4.45 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.16 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.75 (m, 3H), 2.81 - 2.77 (m, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm. 키랄 SFC: AD-3_5CM_ETOH (DEA)_5_40_3ML_T35.M; R_t = 1.177분, ee% = 98.82%.

[0881]

피크 2의 용리액을 농축시켜 tert-부틸 ((4-((1S,3s)-3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸)피리딘-2-일)메틸)카르바메이트 (86 mg, 189.11 μmol , 61.13% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453.3$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.53 - 6.45 (m, 2H), 5.57 (br s, 1H), 4.43 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.13 - 4.10 (m, 2H), 3.75 - 3.73 (m, 2H), 2.74 - 2.71 (m, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm. 키랄 SFC: AD-3_5CM_ETOH (DEA)_5_40_3ML_T35.M; R_t = 1.505분, ee% = 100%.

[0882]

단계 11: 4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸)피리딘-2-메타민의 제조.



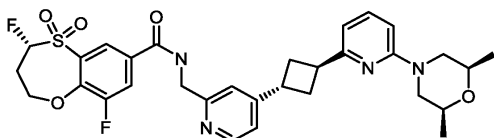
[0883]

[0884]

HCl/디옥산 (4 M, 1 mL) 중 ((4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸)피리딘-2-일)메틸)카르바메이트 및 tert-부틸 (40 mg, 88.38 μmol)의 용액. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸)피리딘-2-메타민 (35 mg, 조 물질, HCl)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353.3$.

[0885]

단계 12: 화합물 210 (R)-9-브로모-4-플루오로-N-((2-(7-((S)-2-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복사미드 5,5-디옥시드의 제조.



[0886]

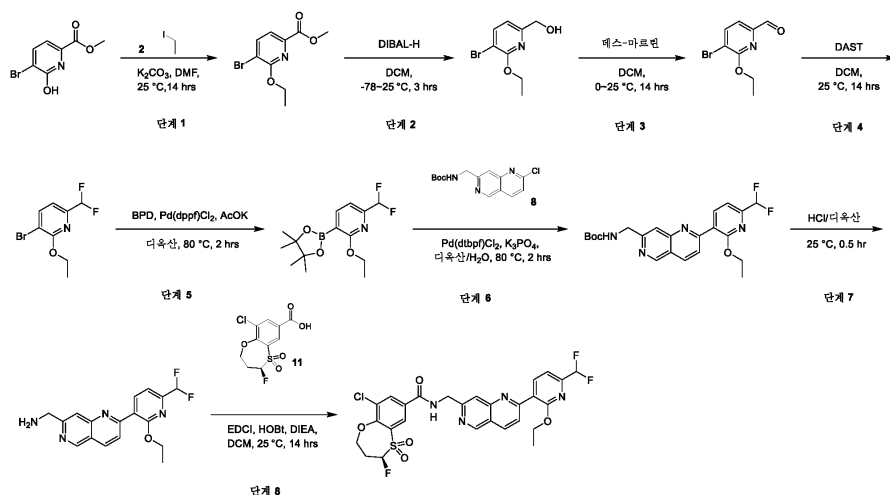
[0887]

DCM (1 mL) 중 4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)시클로부틸)피리딘-2-아민 (35 mg, 89.99 μmol) 및 (4R)-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5 λ^6 -벤조사티에핀-7-카르복실산 (25 mg, 89.85 μmol) (중간체 2)의 용액에 HOBt (18.21 mg, 134.78 μmol), DIEA (78.25 μL , 449.27 μmol) 및 EDCI (25.84 mg, 134.78 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NaHCO_3 (5 mL)로 희석하고, DCM (5 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 (0.1% FA 조건)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축

시켜 ACN을 제거하고, 동결건조시켜 (R)-9-브로모-4-플루오로-N-((2-(7-((S)-2-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복사미드 5,5-디옥시드 (14.02 mg, 21.95 μ mol, 24.43% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 613.2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.50 - 9.47 (m, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.32 - 6.21 (m, 1H), 4.61 - 4.58 (m, 3H), 4.20 - 4.16 (m, 3H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 2.61 (br s, 4H), 2.46 - 2.34 (m, 3H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm. 키랄 SFC: IC-3-MeOH/ACN (DEA)-40-3ML-35T.1cm; Rt = 1.113분, ee% = 100%.

[0888]

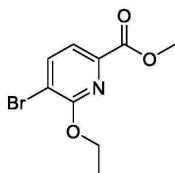
(R)-9-클로로-N-((2-(6-(디플루오로메틸)-2-에톡시피리딘-3-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복사미드 5,5-디옥시드 (화합물 331)의 제조



[0889]

[0890]

단계 1: 메틸 5-브로모-6-에톡시피콜리네이트의 제조



[0891]

[0892]

DMF (1000 mL) 중 메틸 5-브로모-6-히드록시-피리딘-2-카르복실레이트 (100 g, 430.98 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (119.13 g, 861.95 mmol) 및 아이오도에탄 (73.94 g, 474.07 mmol, 37.92 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (1000 mL)로 희석하고, MTBE (1000 mL) 및 EA (1000 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (800 mL * 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1 → 10/1)에 의해 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 메틸 5-브로모-6-에톡시피콜리네이트 (54 g, 140.44 mmol, 48.17% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0893]

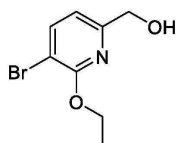
LCMS (ESI) m/z: $[^{81}Br M+H]^+ = 262.1$.

[0894]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.43 - 1.28 (m, 3H) ppm

[0895]

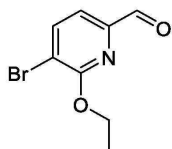
단계 2: (5-브로모-6-에톡시피리딘-2-일)메탄올의 제조



[0896]

[0897] DCM (550 mL) 중 메틸 5-브로모-6-에톡시피콜리네이트 (54 g, 207.63 mmol)의 용액에 DIBAL-H (1 M, 415.25 mL)를 -78℃에서 적가하였다. 적가가 완결된 후, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl (1 M) (1500 mL)에 부은 다음, 포화 NaHCO₃을 사용하여 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 DCM (2000 mL * 3)으로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (5-브로모-6-에톡시피리딘-2-일)메탄올 (46 g, 130.01 mmol, 62.62% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.66 - 5.12 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 2H), 1.33 - 1.30 (m, 3H) ppm.

[0898] 단계 3: 5-브로모-6-에톡시피콜린알데히드의 제조

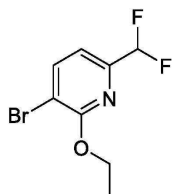


[0899]

[0900] DCM (460 mL) 중 (5-브로모-6-에톡시피리딘-2-일)메탄올 (46 g, 198.21 mmol)의 용액에 0℃에서 테스-마르틴 (100.88 g, 237.86 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 백색 고체를 제거하였다. 이어서 여과물을 포화 NaHCO₃ (1000 mL)으로 희석하고, DCM (1000 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1→10/1)에 의해 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 5-브로모-6-에톡시피콜린알데히드 (35 g, 152.14 mmol, 76.75% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0901] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.84 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49. 4.44 (m, 2H), 1.40 - 1.36 (m, 3H) ppm

[0902] 단계 4: 3-브로모-6-(디플루오로메틸)-2-에톡시피리딘의 제조



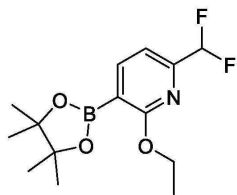
[0903]

[0904] DCM (350 mL) 중 5-브로모-6-에톡시피콜린알데히드 (35 g, 152.14 mmol)의 용액에 DAST (60.30 mL, 456.41 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (500 mL)에 붓고, DCM (500 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1→3/1)에 의해 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 3-브로모-6-(디플루오로메틸)-2-에톡시피리딘 (29 g, 100.21 mmol, 65.87% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0905] LCMS (ESI) m/z: [⁸¹Br M+H]⁺ = 252.1.

[0906] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.66 (m, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 1.37 - 1.33 (m, 3H) ppm.

[0907] 단계 5: 6-(디플루오로메틸)-2-에톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘의 제조

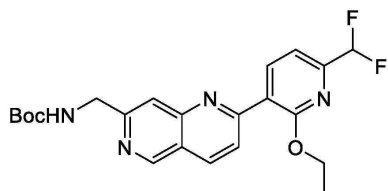


[0908]

[0909] 디옥산 (400 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (BPD) (34.96 g, 137.66 mmol) 및 3-브로모-6-(디플루오로메틸)-2-에톡시피리딘 (29 g, 115.05 mmol)의 용액에 N₂ 하에 AcOK (33.77 g, 344.15 mmol) 및 시클로헥틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (4.20 g, 5.74 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA (100 mL)로 희석한 다음, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 6-(디플루오로메틸)-2-에톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (33.5 g, 111.99 mmol, 97.63% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0910] LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 300.3.

[0911] 단계 6: tert-부틸 ((2-(6-(디플루오로메틸)-2-에톡시피리딘-3-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트의 제조



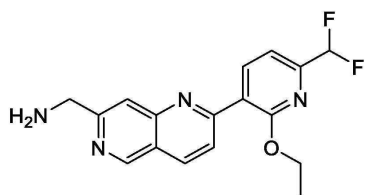
[0912]

[0913] 디옥산 (400 mL) 및 H₂O (40 mL) 중 (2-클로로-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (25 g, 85.11 mmol), 6-(디플루오로메틸)-2-에톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (33.09 g, 110.64 mmol), K₃PO₄ (54.20 g, 255.32 mmol) 및 디tert-부틸(시클로헥틸)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (2.77 g, 4.26 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (300 mL)로 희석하고, EA (300 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0→1/3)에 의해 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다. 이어서 PE (100 mL)를 갈색 고체에 첨가한 다음, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 수득하였다. 고체를 PE (40 mL * 2)로 세척하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 ((2-(6-(디플루오로메틸)-2-에톡시피리딘-3-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트 (21 g, 41.77 mmol, 49.08% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0914] LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 431.3.

[0915] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.37 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 6.80 (m, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 2H), 4.47 - 4.43 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.38 - 1.35 (m, 3H) ppm.

[0916] 단계 7: (2-(6-(디플루오로메틸)-2-에톡시피리딘-3-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민의 제조

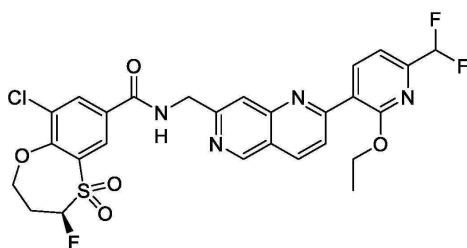


[0917]

[0918] HCl/디옥산 (4 M, 180 mL) 중 tert-부틸 ((2-(6-(디플루오로메틸)-2-에톡시피리딘-3-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트 (21 g, 48.79 mmol)의 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (2-(6-(디플루오로메틸)-2-에톡시피리딘-3-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (17.5 g, 47.71 mmol, 97.80% 수율, HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0919] LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 331.3$.

[0920] 단계 8: (R)-9-클로로-N-((2-(6-(디플루오로메틸)-2-에톡시피리딘-3-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복스아미드 5,5-디옥시드의 제조



[0921]

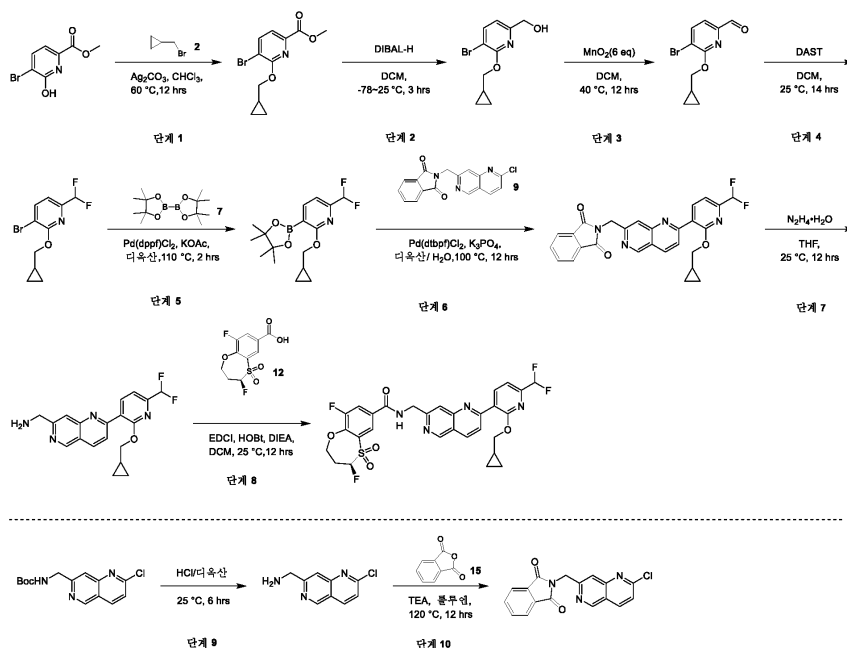
[0922] DCM (30 mL) 중 (4R)-9-클로로-4-플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5벤조사티에핀-7-카르복실산 (15.47 g, 52.48 mmol)의 용액에 (2-(6-(디플루오로메틸)-2-에톡시피리딘-3-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (17.5 g, 47.71 mmol), EDCI (13.72 g, 71.57 mmol), HOBt (9.67 g, 71.57 mmol) 및 DIEA (41.55 mL, 238.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (100 mL)로 희석하고, DCM (100 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 330 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~80% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액, 200 mL/분)에 의해 정제하였다. 이어서 분획을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 MeCN (20 mL) 및 H₂O (200 mL) 중에 용해시킨 다음, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 MeCN을 제거한 다음, 동결건조시켜 화합물 331, (R)-9-클로로-N-((2-(6-(디플루오로메틸)-2-에톡시피리딘-3-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)-4-플루오로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사티에핀-7-카르복스아미드 5,5-디옥시드 (21.37 g, 35.21 mmol, 73.79% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0923] LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 607.2$.

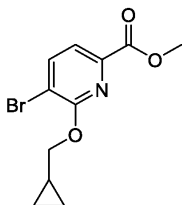
[0924] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 - 8.42 (m, 2H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 6.78 (m, 1H), 6.34 - 6.14 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 2.93 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.38 - 1.34 (m, 3H) ppm.

[0925] 키랄 SFC: OJ-3-IPA (DEA)-5-40-3ML-35T.1cm, Rt = 2.084분, ee% = 100%.

[0926] (4R)-N-[[2-[2-(시클로프로필메톡시)-6-(디플루오로메틸)-3-피리딜]-1,6-나프티리딘-7-일]메틸]-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5벤조사티에핀-7-카르복스아미드 (화합물 332)의 제조



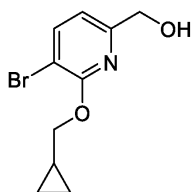
단계 1: 메틸 5-브로모-6-(시클로프로필메톡시)피리딘-2-카르복실레이트의 제조



CHCl₃ (1500 mL) 중 메틸 5-브로모-6-히드록시-피리딘-2-카르복실레이트 (146 g, 629.23 mmol) 및 브로모메틸시클로프로판 (254.84 g, 1.89 mol, 180.23 mL)의 용액에 Ag₂CO₃ (208.21 g, 755.07 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EA (200 mL * 2)로 세척하여 황색 여과물을 수득하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, PE/EA=20:1)에 의해 정제하고, 용리액을 감압 하에 농축시켜 메틸 5-브로모-6-(시클로프로필메톡시) 피콜리네이트 (166 g, 580.17 mmol, 92.20% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다.

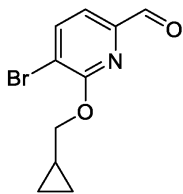
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.30 - 1.28 (m, 1H), 0.64 - 0.50 (m, 2H), 0.47 - 0.31 (m, 2H) ppm.

단계 2: 5-브로모-6-(시클로프로필메톡시)-2-피리딘]메탄올의 제조



DCM (850 mL) 중 메틸 5-브로모-6-(시클로프로필메톡시)피콜리네이트 (83000 mg, 290.09 mmol)의 용액에 DIBAL-H (1 M, 638.19 mL)를 N₂ 하에 -60°C에서 첨가하고, 혼합물을 0°C로 2시간에 걸쳐 가온하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl (1600 mL)에 천천히 붓고, DCM (500 mL * 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켜 (5-브로모-6-(시클로프로필메톡시)피리딘-2-일)메탄올 (140 g, 조 물질)을 담황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다.

[0935] 단계 3: 5-브로모-6-(시클로프로필메톡시)피콜린알데히드의 제조

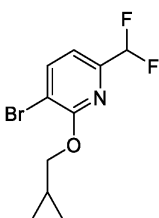


[0936]

[0937] DCM (1500 mL) 중 (5-브로모-6-(시클로프로필메톡시)피리딘-2-일)메탄올 (140 g, 542.40 mmol)의 용액에 MnO_2 (398.92 g, 4.59 mol)를 첨가하고, 혼합물을 40℃로 12시간 동안 가온하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM (2 L)으로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 5-브로모-6-(시클로프로필메톡시)피콜린알데히드 (144 g, 조 물질)를 담황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다.

[0938] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.84 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 - 1.21 (m, 1H), 0.65 - 0.35 (m, 4H) ppm.

[0939] 단계 4: 3-브로모-2-(시클로프로필메톡시)-6-(디플루오로메틸)피리딘의 제조



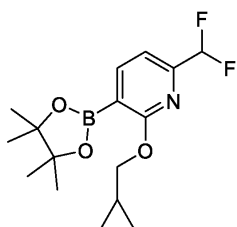
[0940]

[0941] DCM (1500 mL) 중 5-브로모-6-(시클로프로필메톡시)피콜린알데히드 (144 g, 562.29 mmol)의 용액에 0℃에서 DAST (226.59 g, 1.41 mol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (2L)에 천천히 붓고, DCM (500 mL*2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , PE)에 의해 정제하고, 용리액을 감압 하에 농축시켜 3-브로모-2-(시클로프로필메톡시)-6-(디플루오로메틸)피리딘 (130 g, 466.39 mmol, 82.95% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0942] LCMS (ESI) m/z: $[\text{}^{79}\text{BrM+H}]^+ = 278.0$.

[0943] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.64 (m, 1H), 4.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 1H), 0.63 - 0.50 (m, 2H), 0.44 - 0.29 (m, 2H) ppm.

[0944] 단계 5: 2-(시클로프로필메톡시)-6-(디플루오로메틸)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘의 제조

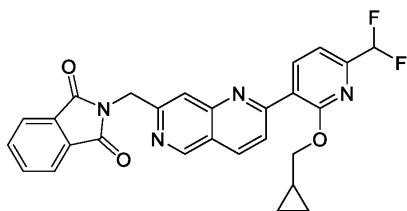


[0945]

[0946] 디옥산 (400 mL) 중 3-브로모-2-(시클로프로필메톡시)-6-(디플루오로메틸)피리딘 (20 g, 71.92 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (21.92 g, 86.30 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (5.26 g, 7.19 mmol) 및 KOAc (21.17 g, 215.76 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, N_2 로 3회 퍼징하고, 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EA (30 mL * 3)로 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시켜 2-(시클로프로필메톡시)-6-(디플루오로메

틸)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (23.38 g, 조 물질)을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다.

[0947] 단계 6: 2-[[2-[2-(시클로프로필메톡시)-6-(디플루오로메틸)-3-피리딜]-1,6-나프티리딘-7-일]메틸]이소인돌린-1,3-디온의 제조



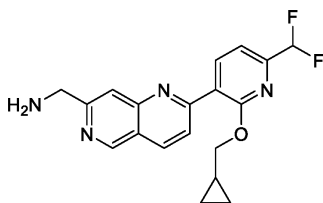
[0948]

[0949] 디옥산 (300 mL) 및 H₂O (30 mL) 중 2-(시클로프로필메톡시)-6-(디플루오로메틸)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (22.60 g, 69.50 mmol)의 용액에 4,2-[(2-클로로-1,6-나프티리딘-7-일)메틸]이소인돌린-1,3-디온 (15 g, 46.33 mmol), 디tert-부틸(시클로헥실)포스판;디클로로팔라듐;철 (3.02 g, 4.63 mmol) 및 K₃PO₄ (29.51 g, 139.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하고, 혼합물을 N₂ 하에 80 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 H₂O (200 mL)로 희석하고, EA (300 mL * 2)로 추출하였다. 합한 층을 염수 (500 mL * 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1→1/1)에 의해 정제하고, 용리액을 감압 하에 농축시켜 2-((2-(2-(시클로프로필메톡시)-6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 (16.31 g, 33.53 mmol, 72.36% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0950] LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =487.2.

[0951] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.35 (s, 1H), 8.64 - 8.62 (m, 1H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.29- 8.26 (m, 1H), 8.02 - 7.84 (m, 5H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 6.78 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.31- 4.29 (m, 2H), 1.34 - 1.26 (m, 1H), 0.60 - 0.50 (m, 2H), 0.42 - 0.35 (m, 2H)ppm.

[0952] 단계 7: [2-[2-(시클로프로필메톡시)-6-(디플루오로메틸)-3-피리딜]-1,6-나프티리딘-7-일]메탄아민의 제조



[0953]

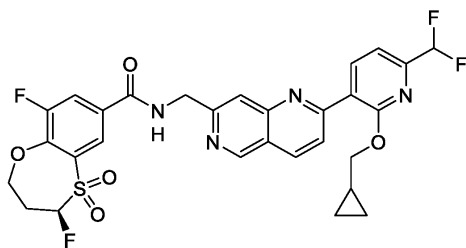
[0954] THF (200 mL) 중 2-((2-(2-(시클로프로필메톡시)-6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 (16.31 g, 33.53 mmol)의 용액에 NH₂NH₂·H₂O (35.62 g, 697.31 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (300 mL)에 붓고, EA (200 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL * 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (2-(2-(시클로프로필메톡시)-6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (11.71 g, 32.86 mmol, 98.01% 수율)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다.

[0955] LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =357.1.

[0956] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.36 (s, 1H), 8.63 - 9.61 (m, 1H), 8.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.21 - 6.77 (m, 1H), 4.32 - 4.30 (m, 2H), 4.09 -3.98 (m, 2H), 2.23 - 2.00 (m, 2H), 1.41 - 1.24 (m, 1H), 0.67 - 0.49 (m, 2H), 0.40 - 0.39 (m, 2H) ppm.

[0957] 단계 8: (4R)-N-[[2-[2-(시클로프로필메톡시)-6-(디플루오로메틸)-3-피리딜]-1,6-나프티리딘-7-일]메틸]-4,9-디

플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5벤조사티에핀-7-카르복스아미드의 제조



[0958]

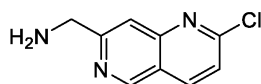
DCM (150 mL) 중 (4R)-9-플로로-4-플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5벤즈사티에핀-7-카복실산 (9.14 g, 32.86 mmol)의 용액에 EDCI (8.19 g, 42.72 mmol), HOBt (5.77 g, 42.72 mmol) 및 DIEA (12.74 g, 98.58 mmol)에 이어서 (2-(2-(시클로프로필메톡시)-6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (11.71 g, 32.86 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (200 mL)로 희석하고, DCM (100 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL * 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, PE/EA=10/1→1/2)에 의해 정제하고, 용리액을 감압 하에 농축시켜 황색 겔을 수득하였다. 겔을 MeCN (100 mL) 및 H₂O (300 mL) 중에 용해시킨 다음, 용액을 감압 하에 농축시켜 MeCN을 제거하고, 동결건조시켜 표제 화합물, 화합물 332 (16.34 g, 26.37 mmol, 80.24% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0960] LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 617.3$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.69 – 9.67 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 – 8.23 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.17 – 6.76 (m, 1H), 6.41 – 6.16 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 – 4.59 (m, 1H), 4.31 – 4.29 (m, 2H), 4.19 – 4.16 (m, 1H), 2.93 – 2.71 (m, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 1H), 1.39 – 1.22 (m, 1H), 0.59 – 0.51 (m, 2H), 0.40 – 0.37 (m, 2H) ppm.

[0962] 키랄 SFC: AD-3-IPA+ACN(DEA)-40-3ML-35T.1cm, Rt=0.836분, ee%=100.00%

단계 9: (2-클로로-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민의 제조



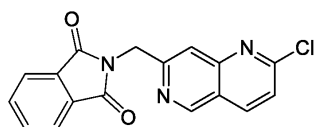
[0964]

HCl/디옥산 (4 M, 100 mL) 중 tert-부틸 ((2-클로로-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트 (30 g, 102.13 mmol)의 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (2-클로로-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (23.5 g, 102.13 mmol, 100.00% 수율, HCl 염)을 갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다.

[0966] LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 294.1$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.53 (s, 1H), 8.73 – 8.70 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H) ppm.

[0968] 단계 10: 중간체 4, 2-[(2-클로로-1,6-나프티리딘-7-일)메틸]이소인돌린-1,3-디온의 제조



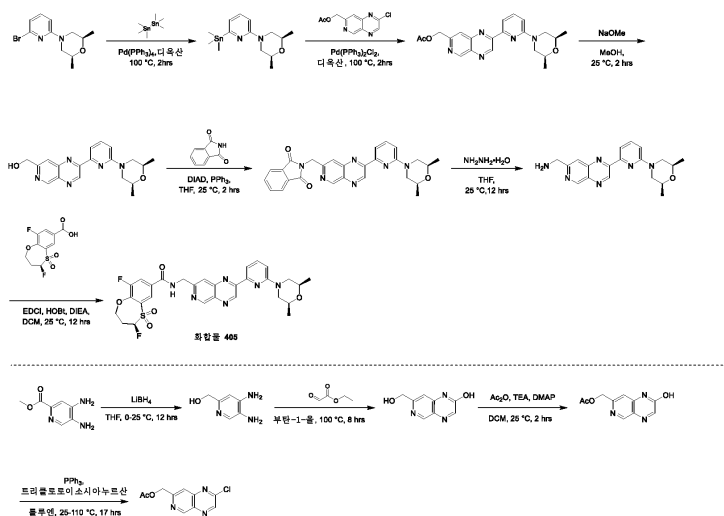
[0969]

톨루엔 (700 mL) 중 (2-클로로-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (23.5 g, 102.13 mmol)의 용액에 TEA (31.00 g,

306.40 mmol) 및 이소벤조푸란-1,3-디온 (15.13 g, 102.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 톨루엔을 제거하고, 잔류물을 H₂O (100 mL)로 희석하고, EA (200 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, PE/EA=10/1→1/1)에 의해 정제하였다. 용리액을 감압 하에 농축시켜 9 (25.35 g, 78.31 mmol, 76.67% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 324.1.

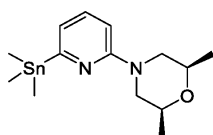
[0971] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.35 (s, 1H), 8.62 - 8.60 (m, 1H), 8.06 - 7.83 (m, 5H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 5.10 (s, 2H) ppm.

[0972] (4R)-N-[[2-[6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]피리도[3,4-b]피라진-7-일]메틸]-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5λ6-벤조사티에핀-7-카르복사미드 (화합물 405)의 제조.



[0973]

[0974] 단계 1: [6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]-트리메틸-스탄난의 제조.

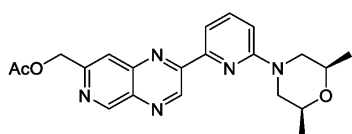


[0975]

[0976] 디옥산 (5 mL) 중 (2R,6S)-4-(6-브로모-2-피리딜)-2,6-디메틸-모르폴린 (FG-A4398에서의 방법에 따라 제조됨) (500 mg, 1.84 mmol) 및 트리메틸(트리메틸스탄닐)스탄난 (0.94 g, 2.87 mmol)의 용액에 Pd(PPh₃)₄ (106.54 mg, 92.20 μmol)를 첨가하고, 반응물을 N₂ 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 EA (10 mL)를 여과한 다음, 여과물을 농축시켜 [6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]-트리메틸-스탄난 (650 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0977] LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 357.0.

[0978] 단계 2: [2-[6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]피리도[3,4-b]피라진-7-일]메틸 아세테이트의 제조.



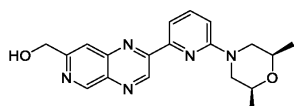
[0979]

[0980] 디옥산 (6 mL) 중 4 (650 mg, 1.83 mmol)의 용액에 (2-클로로피리도[3,4-b]피라진-7-일)메틸 아세테이트 (290.03 mg, 1.22 mmol) 및 디클로로팔라듐;트리페닐포스판 (85.66 mg, 122.04 μmol)을 첨가하고, 반응물을 N₂

하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, 용액을 EA (10 mL * 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10:1-5:1)에 의해 정제하고, 용액을 농축시켜 2-[6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]피리도[3,4-b]피라진-7-일]메틸 아세테이트 (160 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0981] LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 294.1.

[0982] 단계 3: 2-[6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]피리도[3,4-b]피라진-7-일]메탄올의 제조.

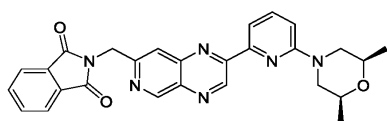


[0983]

[0984] MeOH (3 mL) 중 5 (160 mg, 406.67 μmol)의 용액에 NaOMe (43.94 mg, 813.34 μmol)를 첨가하고, 반응물을 N₂ 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, 용액을 EA (10 mL * 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10:1-5:1)에 의해 정제하고, 용액을 농축시켜 2-[6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]피리도[3,4-b]피라진-7-일]메탄올 (100 mg, 284.57 μmol, 69.98% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0985] LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 352.2.

[0986] 단계 4: 2-[2-[6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]피리도[3,4-b]피라진-7-일]메틸]이소인돌린-1,3-디온의 제조.

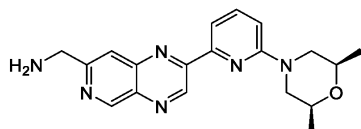


[0987]

[0988] THF (2 mL) 중 6 (100 mg, 284.57 μmol) 및 이소인돌린-1,3-디온 (46.06 mg, 313.03 μmol)의 용액에 PPh₃ (89.57 mg, 341.49 μmol)를 첨가한 다음, DIAD (86.31 mg, 426.86 μmol)를 혼합물에 0℃에서 첨가하고, 반응물을 N₂ 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 용액을 EA (20 mL * 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (20 mL * 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10:1-5:1)에 의해 정제하고, 용액을 농축시켜 2-[2-[6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]피리도[3,4-b]피라진-7-일]메틸]이소인돌린-1,3-디온 (90 mg, 187.30 μmol, 65.82% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0989] LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 481.0.

[0990] 단계 5: 2-[6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]피리도[3,4-b]피라진-7-일]메탄아민의 제조.



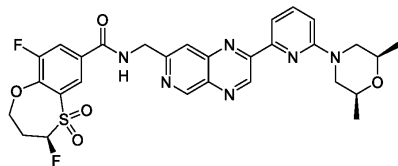
[0991]

[0992] THF (0.5 mL) 중 8 (50 mg, 104.05 μmol)의 용액에 25℃에서 히드라진;수화물 (0.14 g, 2.74 mmol)을 첨가하고, 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, 용액을 EA (10 mL * 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-[6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]피리도[3,4-b]피라진-7-일]메탄아민 (35 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0993] LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 351.1$.

[0994] 단계 6: 화합물 405의 제조

[0995] (4R)-N-[[2-[6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-2-피리딜]피리도[3,4-b]피라진-7-일]메틸]-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5λ6-벤조사티에핀-7-카르복사미드.



화합물 405

[0996]

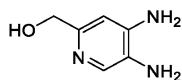
[0997] DCM (1.5 mL) 중 9 (35 mg, 99.88 μmol)의 용액에 (4R)-4,9-디플루오로-5,5-디옥소-3,4-디히드로-2H-1,5λ6-벤조사티에핀-7-카르복실산 (FG-A5321A에서의 방법에 따라 제조됨) (27.79 mg, 99.88 μmol), EDCI (28.72 mg, 149.82 μmol), HOBt (20.24 mg, 149.82 μmol) 및 DIEA (64.54 mg, 499.41 μmol)를 첨가하고, 반응물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석하고, 용액을 EA (10 mL * 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 HPLC (0.1% FA 조건)에 의해 정제하였다. 용액을 동결건조시켜 화합물 405 (12.96 mg, 19.74 μmol , 19.76% 수율, FA)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0998] LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 611.4$.

[0999] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.96 (s, 1H), 9.75 - 9.69 (m, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.85 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.35 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 2H), 2.92 - 2.73 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 3H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm.

[1000] 키랄 SFC: OJ-3-IPA(DEA)-5-40-3ML-35T.1cm, R_t = 2.121분, ee% = 100%.

[1001] 단계 7: (4,5-디아미노피리딘-2-일)메탄올의 제조



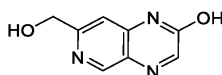
[1002]

[1003] THF (80 mL) 중 메틸 4,5-디아미노피리딘-2-카르복실레이트 (8 g, 47.86 mmol)의 용액에 LiBH_4 (2 M, 103.98 mL)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO_3 (300 mL)에 천천히 부었다. 현탁액을 여과하였다. 여과물을 농축시켜 THF를 제거한 다음, 동결건조시켜 조 물질을 수득하였다.

[1004] 조 물질을 칼럼 (Al_2O_3 , DCM / MeOH=10:1→2:1)에 의해 세척하여 (4,5-디아미노피리딘-2-일)메탄올 (12 g, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1005] LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 140.4$

[1006] 단계 8: 7-(히드록시메틸)피리도[3,4-b]피라진-2-올의 제조



[1007]

[1008] n-BuOH (50 mL) 중 2A (5 g, 35.93 mmol)의 용액에 에틸 2-옥소아세테이트 (7.70 g, 37.73 mmol, 톨루엔 중 50%)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 8시간 동안 교반하였다.

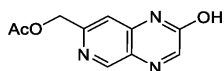
[1009] 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 MeOH (50 mL)로 세척하여 여과물 A 및 필터 케이크 B를 수득하였다.

여과물 A를 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 PE: EA (1:1, 100 mL)에 이어서 MeOH (20 mL)로 연화처리하여 7-(히드록시메틸)피리도[3,4-b]피라진-2-올 (3.3 g, 18.63 mmol, 51.84% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1010] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.81 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.79 - 5.46 (m, 1H), 4.62 (s, 2H) ppm.

[1011] 단계 9: (2-히드록시피리도[3,4-b]피라진-7-일)메틸 아세테이트의 제조

[1012]

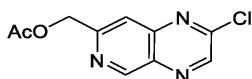


[1013] DCM (3 mL) 중 4A (150 mg, 846.69 μmol) 및 DMAP (51.72 mg, 423.35 μmol)의 용액에 Ac_2O (259.31 mg, 2.54 mmol) 및 TEA (128.51 mg, 1.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=2/1→1/1)에 의해 정제하여 (2-히드록시피리도[3,4-b]피라진-7-일)메틸 아세테이트 (100 mg, 456.21 μmol , 53.88% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1014] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.65 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm.

[1015] 단계 10: (2-클로로피리도[3,4-b]피라진-7-일)메틸 아세테이트의 제조

[1016]

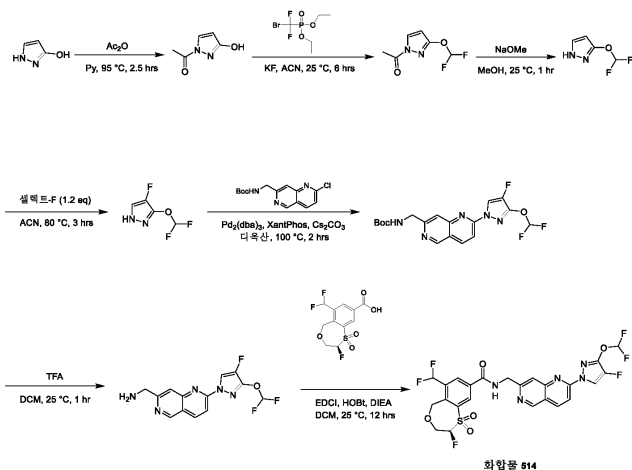


[1017] 톨루엔 (4 mL) 중 PPh_3 (344.62 mg, 1.31 mmol)의 용액에 트리클로로이소시아누르산 (101.79 mg, 437.96 μmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에, 5A (60 mg, 273.73 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1→5/1)에 의해 정제하여 (2-클로로피리도[3,4-b]피라진-7-일)메틸 아세테이트 (40 mg, 164.95 μmol , 60.26% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1018] LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238.1$

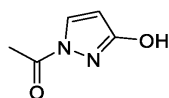
[1019] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.52 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.18 (s, 3H) ppm.

[1020] (2R)-N-[[2-[3-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-피라졸-1-일]-1,6-나프티리딘-7-일]메틸]-6-(디플루오로메틸)-2-플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1벤조사티에펜-8-카르복사미드 (화합물 514)의 제조.



[1021]

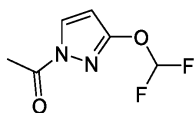
[1022] 단계 1: 1-(3-히드록시-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 제조.



[1023]

[1024] 피리딘 (50 mL) 중 1H-피라졸-3-올 (3 g, 35.68 mmol)의 용액에 피리딘 (20 mL) 중 Ac₂O (3.82 g, 37.47 mmol)의 용액을 95℃에서 30분 동안 첨가한 다음, 혼합물을 95℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 MeOH (100 mL)로 연화처리하고, 여과하였다. 필터 케이크를 MeOH (20 mL * 3)로 세척하고, 건조시켜 1-(3-히드록시-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온 (4 g, 31.72 mmol, 88.89% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1025] 단계 2: 1-(3-(디플루오로메톡시)-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 제조.

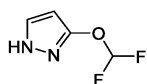


[1026]

[1027] ACN (20 mL) 중 1-(3-히드록시-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온 (2 g, 15.86 mmol)의 용액에 1-[[브로모(디플루오로)메틸]-에톡시-포스포릴]옥시에탄 (8.47 g, 31.72 mmol) 및 KF (1.84 g, 31.72 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)로 희석하고, EA (20 mL * 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1→3/1)에 의해 정제하여 1-(3-(디플루오로메톡시)-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온 (860 mg, 4.88 mmol, 30.79% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1028] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.28 (m, 1H), 6.48 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H) ppm.

[1029] 단계 3: 3-(디플루오로메톡시)-1H-피라졸의 제조.

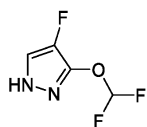


[1030]

[1031] MeOH (10 mL) 중 1-(3-(디플루오로메톡시)-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온 (700 mg, 3.97 mmol)의 용액에 NaOMe (429.44 mg, 7.95 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)로 희석하고, EA (50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3-(디플루오로메톡시)-1H-피라졸 (460 mg, 3.43 mmol, 86.32% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ = 12.49 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 - 7.04 (m, 1H), 5.97 (s, 1H) ppm.

[1032] 단계 4: 3-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1H-피라졸의 제조.

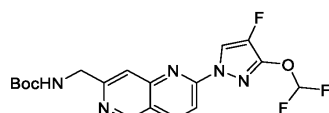


[1033]

[1034] ACN (10 mL) 중 3-(디플루오로메톡시)-1H-피라졸 (400 mg, 2.98 mmol)의 용액에 셀렉트 F (1.27 g, 3.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 여과물을 수득하였다. 여과물을 역상 HPLC (0.1% FA 조건)에 의해 정제하였다. 분획을 농축시켜 MeCN을 제거하였다. 액체를 EA (20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1H-피라졸 (180 mg, 1.18 mmol, 39.68% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1035] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.56 (br s, 1H), 7.91 - 7.90 (m, 1H), 7.41 - 7.05 (m, 1H) ppm.

[1036] 단계 5: tert-부틸 ((2-(3-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트의 제조.

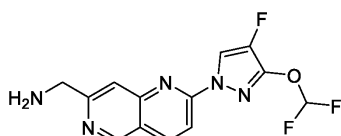


[1037]

[1038] 디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 N-[(2-클로로-1,6-나프티리딘-7-일)메틸]카르바메이트 (FG-A3432C에서의 방법에 따라 제조됨) (120 mg, 408.51 μ mol), 3-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1H-피라졸 (68.34 mg, 449.36 μ mol), Pd₂(dba)₃ (37.41 mg, 40.85 μ mol), Xantphos (47.27 mg, 81.70 μ mol) 및 Cs₂CO₃ (399.30 mg, 1.23 mmol)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 희석하고, EA (5 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 C18 150*25mm* 10 μ m; 이동상: [물 (FA)-ACN]; B%: 47%-77%, 10분)에 의해 정제하였다. 분획을 농축시켜 MeCN을 제거하였다. 액체를 DCM (5 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 ((2-(3-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트 (120 mg, 293.14 μ mol, 71.76% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1039] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.33 (s, 1H), 9.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.36 (m, 3H), 4.42 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

[1040] 단계 6: (2-(3-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민의 제조.



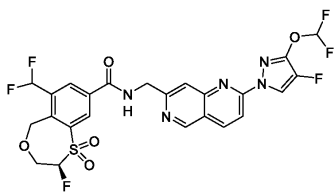
[1041]

[1042] TFA (0.2 mL) 및 DCM (1 mL) 중 tert-부틸 ((2-(3-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메틸)카르바메이트 (80 mg, 195.43 μ mol)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃ (5 mL)로 희석하고, EA (3 mL * 5)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2-(3-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-1,6-나프티리딘-7-일)메탄아민 (60 mg, 194.02 μ mol, 99.28% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1043] LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 310.0

[1044] 단계 7: (2R)-N-[[2-[3-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-피라졸-1-일]-1,6-나프티리딘-7-일]메틸]-6-(디플루오로

메틸)-2-플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1벤조사티에핀-8-카르복스아미드의 제조.



화합물 514

[1045]

[1046]

DCM (1 mL) 중 (2R)-6-(디플루오로메틸)-2-플루오로-1,1-디옥소-3,5-디히드로-2H-4,1벤조사티에핀-8-카르복실산 (60.19 mg, 194.02 μmol)의 용액에 EDCI (37.19 mg, 194.02 μmol), HOBt (26.22 mg, 194.02 μmol) 및 DIEA (62.69 mg, 485.05 μmol)에 이어서 [2-[3-(디플루오로메톡시)-4-플루오로피라졸-1-일]-1,6-나프티리딘-7-일] 메탄아민 (50 mg, 161.68 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 PE (1 mL * 3)로 세척하였다. 생성된 고체를 감압 하에 여과하여 화합물 514 (54.32 mg, 90.31 μmol , 55.86% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1047]

LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 602.1$.

[1048]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.91 - 9.88 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.83 - 8.71 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.77 - 7.33 (m, 3H), 6.35 - 6.12 (m, 1H), 5.31 - 5.27 (m, 1H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.83 - 4.82 (m, 2H), 4.58 - 4.41 (m, 2H) ppm.

[1049]

키랄 SFC: OJ-3-EtOH(DEA)-5-40-3ML-35T.1cm, R_t = 2.043분, ee % = 100%.

[1050]

표 9의 하기 실시예를 본원에 기재된 것과 유사한 표준 화학적 조작 및 절차를 사용하여 제조하였다.

[1051]

표 9. 본 발명의 화합물

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
317	605.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.67 - 9.65 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.68 - 8.58 (m, 3H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.09 - 5.97 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.47 (br d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.31 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.08 (br d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 3H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 2.54 (br s, 2H), 2.29 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
318	605.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.41 - 9.39 (m, 2H), 8.67 - 8.60 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.05 - 5.92 (m, 1H), 4.78 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.31 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.58 (br s, 2H), 2.39 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
319	605.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.51 - 9.29 (m, 2H), 8.76 - 8.57 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.64 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.12 - 5.80 (m, 1H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.31 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.25 (br s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.52 (br s, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm
521	704.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.64 - 8.60 (m, 2H), 8.32 - 8.16 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.11 (m, 1H), 5.37 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.38 (m, 2H), 4.34 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 2H), 3.53 - 3.49 (m, 2H), 1.15 - 1.11 (m, 3H) ppm.
520	634.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.53 - 8.45 (m, 2H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.40 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.30 - 6.13 (m, 1H), 5.30 - 5.08 (m, 2H), 4.94 - 4.81 (m, 3H), 4.52 - 4.29 (m, 4H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm.
366	605.00	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ = 9.32 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.41 - 8.38 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21-6.20 (m, 1H), 5.96 - 5.79 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.09 - 2.84 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm

[1052]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
358	541.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.66 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.69 - 8.61 (m, 2H), 8.35 - 8.30 (m, 2H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 1.42 - 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm
523	586.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75-9.73 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.63 - 8.57 (m, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 2H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.31 - 6.12 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.81(d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.54 - 4.29 (m, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 2H) ppm.
522	632.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75-9.73 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 - 8.58 (m, 2H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39 - 6.08 (m, 1H), 5.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.33 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 2H), 1.03-1.01 (m, 2H) ppm.
513	637.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.71 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 6.35 - 6.17 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.60 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.13 - 4.10 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 3H), 2.92 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H) ppm.
512	594.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.76 (m, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.85 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.29 - 6.18 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.79 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 4H), 3.74 - 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H) ppm.
511	610.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.90 - 9.87 (m, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 - 8.43 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 6.29 - 6.18 (m, 1H), 5.28 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.80 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.44 (m, 4H), 3.74 - 3.72 (m, 2H), 3.32 (br s, 3H) ppm.

[1053]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
508	578.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 4.77 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.49 - 4.47 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.74 - 3.72 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.62 - 2.59 (m, 1H) ppm.
507	622.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.67 - 8.61 (m, 2H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.16 (m, 1H), 5.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 1H)
506	622.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.66 - 8.61 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 - 6.19 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.82 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 2H), 3.30 (br s, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H) ppm.
504	621.40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.66 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 6.35 - 6.18 (m, 1H), 4.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.90 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H) ppm.
503	608.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.88 - 9.84 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.83 - 8.71 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 - 7.36 (m, 3H), 6.32 - 6.14 (m, 1H), 5.35 - 5.03 (m, 2H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.59 - 4.38 (m, 2H) ppm.
502	639.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.76 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.14 (m, 1H), 5.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 4.01 (s, 3H) ppm.

[1054]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
501	580.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.88 - 9.86 (m, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.73 - 7.35 (m, 2H), 6.39 - 6.12 (m, 1H), 5.28 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 3H), 1.43 - 1.39 (m, 3H) ppm.
500	667.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.82 - 9.80 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.31 - 5.26 (m, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.34 - 4.32 (m, 4H) ppm.
499	626.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.76 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.65 - 8.63 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 2H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 6.35 - 6.14 (m, 1H), 5.42 - 5.39 (m, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.82 (m, 2H), 4.55 - 4.36 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 3H) ppm.
498	632.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.81 - 9.73 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.61 - 8.42 (m, 4H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 3H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.40 - 6.08 (m, 1H), 5.40 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.85 - 3.63 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm.
497	632.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70 - 9.67 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.56 - 8.52 (m, 2H), 8.44 - 8.42 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 2H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.30 - 6.18 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 2.89 - 2.73 (m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm.
496	616.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.56 - 8.42 (m, 3H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.26 - 6.15 (m, 1H), 5.23 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 3H), 4.47 - 4.28 (m, 3H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm.

[1055]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
495	612.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 - 8.42 (m, 2H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 6.79 (m, 1H), 6.35 - 6.16 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 2.94 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 1H) ppm.
494	674.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.81 - 9.79 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.37 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.11 (m, 1H), 5.30 - 5.26 (m, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 4.34 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 1.15 - 1.11 (m, 3H) ppm.
493	668.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.74 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.69 - 8.60 (m, 4H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.36 - 6.14 (m, 1H), 5.39 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.56 - 4.37 (m, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 1H) ppm.
492	681.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.76 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.75 - 8.59 (m, 4H), 8.46 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.81 - 6.42 (m, 2H), 6.24 (br d, J = 42.0 Hz, 1H), 5.39 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.18 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.84 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.09 - 1.08 (m, 2H) ppm.
491	635.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.80 - 6.42 (m, 2H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 2.95 - 2.74 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 2H), 1.13 - 1.04 (m, 2H) ppm.
490	651.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.89 - 9.86 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.63 - 8.58 (m, 2H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 1H), 6.80 - 6.43 (m, 2H), 6.33 - 6.17 (m, 1H), 5.29 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.86 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.58 - 4.40 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 1.33 - 1.18 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H) ppm.

[1056]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
489	672.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.74 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.66 - 8.58 (m, 3H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.32 - 6.15 (m, 1H), 6.03 - 5.79 (m, 1H), 5.37 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 - 4.85 (m, 2H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 2H) ppm.
488	617.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.76 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 2H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 - 6.76 (m, 1H), 6.33 - 6.10 (m, 1H), 5.26 - 5.23 (m, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.31 - 4.30 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 0.59 - 0.52 (m, 2H), 0.40 - 0.38 (m, 2H) ppm.
487	627.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.72 (m, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62 - 8.58 (m, 2H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 - 6.14 (m, 1H), 5.37 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.53 - 4.37 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 1.16 - 1.07 (m, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 2H) ppm.
486	658.00	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 3H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 6.82 (m, 1H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 5.37 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 2H) ppm.
485	672.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.75 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 3H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 6.02 - 5.81 (m, 1H), 5.37 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 5.06 - 4.90 (m, 2H), 4.82 - 4.79 (m, 2H), 4.50 - 4.36 (m, 2H) ppm.
484	663.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.83 - 9.80 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.28 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.15 - 4.13 (m, 2H), 3.66 - 3.64 (m, 2H) ppm.

[1057]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
483	681.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.76 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 - 8.58 (m, 2H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.77 - 6.41 (m, 2H), 6.36 - 6.14 (m, 1H), 5.39 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 2H), 1.10 - 1.08 (m, 2H) ppm.
482	635.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 - 8.45 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.81 - 6.41 (m, 2H), 6.36 - 6.17 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 2.93 - 2.73 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 1.26 - 1.20 (m, 2H), 1.10 - 1.08 (m, 2H) ppm.
481	621.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.11 (m, 1H), 6.03 - 5.78 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.19 - 4.75 (m, 5H), 4.55 - 4.36 (m, 4H), 1.38 - 1.34 (m, 3H) ppm.
480	668.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77-9.74 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.63 (d, J = 15.6 Hz, 4H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 - 6.14 (m, 1H), 5.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.56 - 4.38 (m, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 1H) ppm.
479	642.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.89 - 9.84 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 - 8.57 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 - 6.15 (m, 1H), 6.05 - 5.77 (m, 1H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 5.17 - 5.02 (m, 2H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.43 (m, 2H) ppm.
478	642.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.87 - 9.85 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.63 - 8.59 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 - 7.43 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.28 - 6.16 (m, 1H), 6.02 - 5.79 (m, 1H), 5.27 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 - 4.83 (m, 5H), 4.54 - 4.39 (m, 2H) ppm.

[1058]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
477	614.10	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.07 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 - 8.44 (m, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.97 - 5.79 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 4H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 3.10 - 2.90 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 1.43 - 1.39 (m, 3H) ppm.
476	651.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.89 - 9.86 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 - 7.40 (m, 1H), 6.81 - 6.43 (m, 2H), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 5.30 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.59 - 4.42 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H) ppm.
475	621.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77-9.74 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.16 (m, 1H), 6.03 - 5.78 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.12 - 4.79 (m, 5H), 4.53 - 4.37 (m, 4H), 1.38-1.34 (m, 3H) ppm.
474	586.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.82 - 9.79 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.60 - 8.48 (m, 2H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.34 (m, 2H), 6.25 (br d, J = 41.6 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 2H) ppm.
473	570.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.35 (m, 2H), 6.35 - 6.23 (m, 1H), 4.79 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H) ppm.
472	564.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.83 - 9.71 (m, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.42 - 6.08 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.79 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 4H), 1.43 - 1.39 (m, 3H) ppm.

[1059]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
471	605.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.30 (m, 2H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 3H), 1.40 - 1.36 (m, 3H) ppm.
470	616.30	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 - 8.30 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 2H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.35 - 6.18 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm.
469	576.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80 - 9.77 (m, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.35 - 6.14 (m, 1H), 5.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 4.35 - 4.34(m, 1H), 0.87 - 0.80 (m, 4H) ppm.
468	605.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.52 - 8.41 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.09 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.96 - 4.78 (m, 3H), 4.59 - 4.31 (m, 4H), 2.08 - 1.98 (m, 3H), 1.39 - 1.36 (m, 3H) ppm.
467	623.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.86 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 2H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.30 - 5.07 (m, 2H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 3H) ppm.

[1060]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
466	592.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76-9.73 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 2H), 8.29 - 7.87 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 - 6.02 (m, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.77 - 3.49 (m, 2H), 2.36 (s, 3H) ppm.
465	636.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.89 - 9.86 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 - 7.35 (m, 3H), 6.32 - 6.13 (m, 1H), 5.28 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 1.25 - 1.19 (m, 4H) ppm.
464	622.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.67 - 8.58 (m, 2H), 8.55 - 8.46 (m, 2H), 8.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 - 6.15 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.34 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H) ppm.
463	622.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.72 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.69 - 8.57 (m, 2H), 8.54 - 8.47 (m, 2H), 8.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.35 - 6.07 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.33 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H) ppm.
462	724.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.41 - 6.09 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 4.13 - 3.97 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.93 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 3H) ppm.
461	667.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.74 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.71 - 8.54 (m, 3H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 - 6.12 (m, 1H), 6.02 - 5.80 (m, 1H), 5.37 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.07 - 4.76 (m, 4H), 4.55 - 4.34 (m, 4H), 1.38 - 1.34 (m, 3H) ppm.

[1061]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
460	637.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.87 - 9.84 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 - 8.55 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 - 6.12 (m, 1H), 6.05 - 5.77 (m, 1H), 5.28 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.14 - 4.80 (m, 5H), 4.58 - 4.39 (m, 4H), 1.38 - 1.34 (m, 3H) ppm.
459	638.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.87 - 9.84 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 - 8.59 (m, 3H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 - 7.39 (m, 2H), 6.34 - 6.12 (m, 1H), 5.29 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.17 - 5.03 (m, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.38 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 1H) ppm.
458	576.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68-9.67 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.34 (m, 2H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 6.33 - 6.20 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.19-4.13(m, 1H), 2.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.50(m, 1H) ppm
457	637.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.87-8.84 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 - 6.10 (m, 1H), 6.04 - 5.76 (m, 1H), 5.28 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.12 - 4.80 (m, 5H), 4.55 - 4.42 (m, 4H), 1.38-1.34 (m, 3H) ppm.
456	666.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77-9.74 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.69 - 8.56 (m, 3H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 - 6.15 (m, 1H), 6.02 - 5.78 (m, 1H), 5.38 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 5.09 - 4.79 (m, 4H), 4.57 - 4.37 (m, 4H), 1.38-1.35 (m, 3H) ppm.
455	638.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.86 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 - 7.38 (m, 2H), 6.31 - 6.16 (m, 1H), 5.29 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H) ppm.

[1062]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
454	626.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 - 6.17 (m, 1H), 6.02 - 5.79 (m, 1H), 5.09 - 4.84 (m, 2H), 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 1H), 2.95 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H) ppm.
453	619.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.67 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 - 8.29 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.81 - 6.42 (m, 2H), 6.38 - 6.20 (m, 1H), 4.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (m, 2H), 1.13 - 1.05 (m, 2H) ppm.
452	580.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.82 - 9.79 (m, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 - 7.85 (m, 2H), 6.36 - 6.12 (m, 1H), 5.44 - 5.40 (m, 1H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H) ppm.
451	671.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.89 - 9.86 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 - 8.71 (m, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 3H), 7.91 - 7.89 (m, 2H), 7.65 - 7.28 (m, 2H), 6.29 - 6.18 (m, 1H), 5.29 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 3.38 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H) ppm.
450	651.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 3H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 5.85 - 5.84 (m, 1H), 5.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.07 - 4.89 (m, 2H), 4.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 4.01 (s, 3H) ppm.
449	655.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80 - 9.70 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.71 - 8.67 (m, 1H), 8.64 - 8.61 (m, 1H), 8.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 - 7.80 (m, 2H), 7.71 - 7.18 (m, 1H), 6.35 - 6.08 (m, 1H), 5.40 - 5.36 (m, 1H), 5.06 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.38 (m, 1H), 3.38 - 3.36 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 1H) ppm.

[1063]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
448	700.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70 - 9.68 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.74 - 8.70 (m, 1H), 8.68 - 8.59 (m, 3H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 1H), 8.03 - 7.84 (m, 2H), 7.77 - 7.17 (m, 1H), 6.39 - 6.15 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.47 (m, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H) ppm.
447	655.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.77 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 1H), 8.68 - 8.59 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.70 - 7.22 (m, 1H), 6.36 - 6.07 (m, 1H), 5.42 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 2.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 1H) ppm.
446	628.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.88 - 9.85 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 - 7.36 (m, 2H), 7.11 - 6.82 (m, 1H), 6.29 - 6.16 (m, 1H), 5.28 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.56 - 4.40 (m, 2H) ppm.
445	621.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 7.60 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 - 8.41 (m, 2H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 - 6.14 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.83 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 - 4.40 (m, 4H), 2.08 - 1.99 (m, 3H), 1.40 - 1.36 (m, 3H) ppm.
444	596.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.86 - 9.73 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 2H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 2H), 7.68 - 7.04 (m, 3H), 6.33 - 6.08 (m, 1H), 5.40 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.53 - 4.38 (m, 2H) ppm.
443	636.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.74 - 9.73 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 2H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.13 (m, 1H), 5.68 - 5.42 (m, 1H), 5.38 - 5.33 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m,

[1064]

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
		2H), 2.91 - 2.73 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.47 (s, 2H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm.
442	647.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.74 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.25 - 8.17 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.30 - 5.13 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.56 - 4.42 (m, 2H), 4.38 - 4.25 (m, 4H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm.
441	620.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.75 - 8.67 (m, 1H), 8.66 - 8.59 (m, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 2H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.34 - 6.95 (m, 1H), 6.38 - 6.18 (m, 1H), 5.70 - 5.39 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.49 (m, 3H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H) ppm.
440	654.30	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.85 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.63 - 8.59 (m, 3H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 2H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.28 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.55 - 4.40 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H) ppm.
439	658.40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80 - 9.78 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.33 - 6.14 (m, 1H), 5.27 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.56 - 4.43 (m, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 4H), 3.67 - 3.65 (m, 2H), 3.36 - 3.35 (m, 3H), 2.81 - 2.78 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H) ppm.
437	660.40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.82 - 9.79 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31 - 8.17 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.35 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.12 (m, 1H), 5.30 - 5.26 (m, 1H), 5.09 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 4.34 (s, 4H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.31 (s, 3H) ppm.

[1065]

[1066]

[1067]

실시예 2. BRM 및 BRG-1의 ATPase 촉매 활성에 대한 검정

BRM 또는 BRG-1의 ATPase 촉매 활성을 ADP-글로(ADP-Glo)TM (프로메가(Promega), V9102)를 사용하여 시험관내 생화학적 검정에 의해 측정하였다. 반응이 완료되면 ADP-글로TM 키나제 검정을 2 단계로 수행하였다. 제1 단계는 반응에서 임의의 소비되지 않은 ATP를 고갈시키는 것이다. 제2 단계는 반응 생성물 ADP를 ATP로 전환시키는 것이며, 이는 루시페라제에 의해 사용되어 발광을 생성하고, 발광 판독기, 예컨대 엔비전(Envision)에 의해 검출될 것이다.

[1068]

검정 반응 혼합물 (10 μL)은 20 mM 트리스, pH 8, 20 mM MgCl₂, 50 mM NaCl, 0.1% 트윈-20, 및 1 mM 신선한 DTT (피어스(Pierce)TM DTT (디티오프레이톨), cat# 20290)를 포함하는 ATPase 검정 완충제 중 30 nM의 BRM 또는 BRG-1, 20 nM 연어 정자 DNA (인비트로젠(Invitrogen)으로부터, 울트라퓨어(UltraPure)TM 연어 정자 DNA 용액, cat# 15632011), 및 400 μM의 ATP를 함유하였다. 2.5 μL ATPase 용액을 저부피 백색 프로시플레이트-384 플러스 플레이트 (퍼킨엘머, cat#6008280) 상의 2.5 μL ATP/DNA 용액에 첨가하여 반응을 개시하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서 키트에 제공된 ADP-글로TM 시약 5 μL을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 키트에 제공된 키나제 검출 시약 10 μL을 첨가하여 ADP를 ATP로 전환시키고, 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 마지막으로, 발광 측정을 플레이트-판독 발광측정기, 예컨대 엔비전으로 수집하였다.

[1069] BRM 및 BRG-1을 하이 파이브(high five) 곤충 세포주로부터 90% 초과로 합성하였다. 본원에 기재된 ATPase 촉매 활성 검정으로부터의 IC₅₀ 데이터를 하기 표 10에 나타내었다.

[1070] 표 10. 본 발명의 화합물에 대한 BRM 및 BRG-1 억제 데이터

cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	비율*	cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	비율*
1	0.0029	0.0214	7.29	164	0.0052	0.1723	32.00
2	0.0006	0.0105	18.80	165	0.0053	0.1434	22.18
3	0.0008	0.0252	27.70	166	0.0053	0.0838	15.93
4	0.0011	0.0169	12.99	167	0.0053	0.0567	10.82
5	0.0011	0.0109	9.64	168	0.0053	0.0795	15.00
6	0.0012	0.0213	18.28	169	0.0053	0.0583	10.91
7	0.0012	0.0179	12.72	170	0.0053	0.1224	24.59
8	0.0013	0.0223	14.89	171	0.0055	0.0891	16.27
9	0.0013	0.0302	23.22	172	0.0055	0.0741	13.09
10	0.0013	0.0157	11.90	173	0.0055	0.1783	30.21
11	0.0014	0.0142	9.50	174	0.0056	0.1582	28.19
12	0.0014	0.0162	11.63	175	0.0056	0.0493	12.83
13	0.0015	0.0243	14.77	176	0.0056	0.1225	17.02
14	0.0015	0.0160	9.92	177	0.0056	0.1131	22.67
15	0.0015	0.0166	11.06	178	0.0056	0.2069	34.29
16	0.0015	0.0178	10.27	179	0.0056	0.0599	10.62
17	0.0015	0.0234	12.76	180	0.0057	0.1035	18.29
18	0.0015	0.0240	15.43	181	0.0057	0.1456	29.09
19	0.0016	0.0207	13.20	182	0.0057	0.0839	16.19
20	0.0016	0.0447	26.66	183	0.0057	0.0899	12.89
21	0.0016	0.0283	16.50	184	0.1429	3.4163	23.91
22	0.0016	0.0162	9.93	185	0.0057	0.1103	21.73
23	0.0016	0.0379	19.69	186	0.0057	0.1019	16.18
24	0.0017	0.0311	18.65	187	0.0058	0.0766	13.32
25	0.0017	0.0439	21.51	188	0.0058	0.1319	20.95
26	0.0017	0.0391	21.77	189	0.0058	0.1069	16.84
27	0.0018	0.0195	11.52	190	0.0058	0.1267	20.33
28	0.0018	0.0422	22.66	191	0.0058	0.0621	10.64

[1071]

cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	비율*	cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	비율*
29	0.0018	0.0350	22.36	192	0.0059	0.0665	11.37
30	0.0018	0.0391	19.40	193	0.0059	0.1098	16.06
31	0.0018	0.0330	18.05	194	0.0059	0.0692	11.72
32	0.0019	0.0367	18.96	195	0.0059	0.1681	24.88
33	0.0019	0.0189	11.17	196	0.0998	3.8430	38.53
34	0.1204	1.4650	12.17	197	0.0060	0.0846	14.25
35	0.0019	0.0233	13.74	198	0.0060	0.1029	17.01
36	0.0019	0.0399	21.51	199	0.0061	0.0664	10.91
37	0.0020	0.0319	15.93	200	0.0061	0.1009	16.77
38	0.0020	0.0339	16.77	201	0.0061	0.0640	10.41
39	0.0020	0.0246	13.44	202	0.0061	0.1252	15.85
40	0.0020	0.0385	16.70	203	0.0061	0.0920	14.89
41	0.0020	0.0464	20.00	204	0.0061	0.0717	11.71
42	0.0020	0.0270	13.35	205	0.0061	0.1283	23.40
43	0.0020	0.0406	19.89	206	0.0062	0.1971	31.39
44	0.0021	0.0641	23.96	207	0.0062	0.1132	18.77
45	0.0021	0.0258	12.59	208	0.0063	0.2386	36.06
46	0.0023	0.0477	20.83	209	0.0063	0.1030	21.93
47	0.0023	0.0543	16.31	210	0.0063	0.0853	13.52
48	0.0023	0.0341	13.42	211	0.0063	0.0616	9.76
49	0.0024	0.0440	14.43	212	0.0064	0.1356	21.18
50	0.0025	0.0387	15.78	213	0.0064	0.0903	14.08
51	0.0025	0.0421	18.72	214	0.0064	0.0720	11.03
52	0.0025	0.0560	22.78	215	0.0065	0.0893	13.76
53	0.0025	0.0543	19.48	216	0.0065	0.1484	21.18
54	0.0025	0.0279	9.72	217	0.0065	0.0634	9.68
55	0.0025	0.1237	35.69	218	0.0067	0.0906	11.41
56	0.0025	0.0582	23.00	219	0.0067	0.1667	19.94
57	0.0025	0.0368	17.61	220	0.0068	0.1482	21.81
58	0.0025	0.0644	23.60	221	0.0069	0.1785	27.18
59	0.0025	0.0725	28.47	222	0.0070	0.0798	11.79
60	0.0026	0.0531	18.66	223	0.0070	0.1020	13.44
61	0.0026	0.0485	21.08	224	0.0071	0.1154	15.91
62	0.0026	0.0797	28.84	225	0.0071	0.4609	49.95
63	0.0026	0.0587	23.13	226	0.0071	0.1056	14.90
64	0.0026	0.0298	11.59	227	0.0071	0.0705	9.91

[1072]

cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	비율*	cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	비율*
65	0.0026	0.0462	21.94	228	0.0071	0.1082	14.53
66	0.0026	0.0785	24.64	229	0.0072	0.0723	10.03
67	0.0027	0.0462	17.37	230	0.0072	0.1534	18.99
68	0.0027	0.0362	13.58	231	0.0072	0.1015	14.03
69	0.0027	0.0375	13.99	232	0.0073	0.1399	19.46
70	0.0027	0.0396	12.79	233	0.0073	0.0762	10.41
71	0.0027	0.0483	17.64	234	0.0073	0.0830	15.92
72	0.0028	0.0666	21.76	235	0.0074	0.1632	23.91
73	0.0028	0.0571	20.62	236	0.0074	0.1602	21.61
74	0.0028	0.0267	9.59	237	0.0076	0.1725	25.36
75	0.0028	0.0801	26.00	238	0.0076	0.1323	17.11
76	0.0028	0.0451	16.02	239	0.0076	0.0932	12.22
77	0.0028	0.0670	23.82	240	0.0076	0.1852	19.83
78	0.0029	0.0949	24.83	241	0.0077	0.0824	11.31
79	0.0030	0.0344	12.12	242	0.0077	0.2457	34.12
80	0.0030	0.0484	16.24	243	0.0077	0.1107	14.29
81	0.0030	0.0467	14.31	244	0.0078	0.2454	25.74
82	0.0031	0.0680	22.96	245	0.0078	0.1662	17.91
83	0.0031	0.0496	19.36	246	0.0078	0.2172	23.74
84	0.0031	0.0957	25.97	247	0.0078	0.0985	13.39
85	0.0031	0.0699	20.37	248	0.0078	0.1281	16.34
86	0.0032	0.0512	17.70	249	0.0079	0.0845	10.70
87	0.0032	0.0783	20.66	250	0.0080	0.2198	26.90
88	0.0032	0.0889	21.33	251	0.0080	0.1261	15.83
89	0.0032	0.1315	28.75	252	0.0080	0.2187	23.94
90	0.0032	0.0512	15.80	253	0.0080	0.1710	22.99
91	0.0032	0.0467	14.38	254	0.0080	0.1900	21.58
92	0.0033	0.0390	11.88	255	0.0081	0.2065	23.96
93	0.0033	0.0423	14.45	256	0.0081	0.1120	13.83
94	0.0033	0.0586	16.88	257	0.0082	0.1079	13.20
95	0.0033	0.0337	10.07	258	0.0082	0.1021	12.41
96	0.0034	0.0864	22.86	259	0.0083	0.2736	27.15
97	0.0034	0.0657	17.66	260	0.0085	0.2878	34.05
98	0.0035	0.1225	31.77	261	0.0085	0.2421	25.34
99	0.0035	0.0427	12.19	262	0.0085	0.1660	19.49
100	0.0035	0.0448	13.01	263	0.0085	0.0897	10.51

[1073]

cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	비율*	cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	비율*
101	0.0035	0.0834	23.62	264	0.0086	0.1770	21.59
102	0.0036	0.0954	26.75	265	0.0087	0.1005	11.56
103	0.0036	0.0434	12.05	266	0.0087	0.1535	18.84
104	0.0036	0.0427	10.21	267	0.0088	0.0918	10.49
105	0.0037	0.0367	9.68	268	0.0088	0.1988	22.51
106	0.0038	0.0353	10.13	269	0.0089	0.1105	11.77
107	0.0038	0.0990	25.68	270	0.0089	0.1740	22.02
108	0.0039	0.0644	16.69	271	0.0089	0.2939	29.78
109	0.0039	0.0872	17.52	272	0.0089	0.1990	23.60
110	0.0039	0.0694	15.35	273	0.0089	0.2099	23.61
111	0.0039	0.0791	19.81	274	0.0089	0.1921	22.22
112	0.0039	0.0572	14.50	275	0.0091	0.1280	14.02
113	0.0040	0.0839	21.12	276	0.0091	0.1316	14.41
114	0.0040	0.1179	29.13	277	0.0091	0.0900	19.61
115	0.0040	0.1055	22.17	278	0.0092	0.0755	9.67
116	0.0040	0.0483	12.04	279	0.0092	0.1642	18.19
117	0.0040	0.0871	21.61	280	0.0092	0.1060	11.58
118	0.0040	0.0630	19.47	281	0.0093	0.0943	10.16
119	0.0041	0.0422	10.33	282	0.0094	0.1628	17.58
120	0.0041	0.0983	24.03	283	0.0094	0.3849	28.86
121	0.0041	0.0567	13.86	284	0.0095	0.1048	11.05
122	0.0042	0.0459	10.93	285	0.0095	0.0946	9.97
123	0.0042	0.0506	12.84	286	0.0096	0.1964	20.51
124	0.0043	0.0749	15.93	287	0.0096	0.1131	11.77
125	0.0043	0.0815	19.09	288	0.0096	0.2030	26.09
126	0.0044	0.0889	20.36	289	0.0096	0.1152	11.49
127	0.0044	0.0725	17.26	290	0.0096	0.1872	17.27
128	0.0044	0.1233	23.54	291	0.0097	0.2063	21.54
129	0.0045	0.1107	18.60	292	0.0098	0.2258	23.12
130	0.0045	0.0711	15.94	293	0.0098	0.1680	17.20
131	0.0045	0.0708	17.91	294	0.0098	0.3443	35.16
132	0.0045	0.0772	17.90	295	0.0098	0.1743	16.68
133	0.0045	0.0942	18.45	296	0.0099	0.1141	11.58
134	0.0046	0.0986	20.63	297	0.0099	0.2663	29.64
135	0.0046	0.1100	23.88	298	0.0099	0.1428	14.40
136	0.0046	0.0749	13.12	299	0.0099	0.2950	29.29

[1074]

cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	비율*	cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	비율*
137	0.0047	0.0997	21.45	300	0.0099	0.1181	11.89
138	0.0047	0.0882	18.95	301	0.0100	0.1754	18.66
139	0.0047	0.1470	24.09	302	0.0100	0.3479	30.11
140	0.0047	0.0831	17.66	303	0.0101	0.1076	10.70
141	0.0047	0.0763	16.19	304	0.0101	0.1584	15.65
142	0.0047	0.0891	19.04	305	0.0103	0.1250	12.14
143	0.0047	0.0985	21.43	306	0.0103	0.3597	32.74
144	0.0048	0.1088	25.02	307	0.0104	0.1611	20.42
145	0.0048	0.0772	16.05	308	0.0104	0.3291	28.69
146	0.0048	0.0729	15.71	309	0.0105	0.1151	11.01
147	0.0048	0.0581	11.98	313	0.0130	0.5538	36.05
148	0.0049	0.0826	17.59	314	0.5468	4.1269	7.55
149	0.0049	0.0677	13.78	315	0.0249	1.0849	43.60
150	0.0049	0.1190	21.42	316	0.0183	0.3251	17.77
151	0.0049	0.0766	16.49	317	0.2268	1.7642	7.78
152	0.0050	0.0530	11.35	318	0.0123	0.1046	8.51
153	0.0050	0.0695	13.92	319	0.1925	4.9919	25.94
154	0.0050	0.0680	15.21	322	0.0322	1.1769	30.39
155	0.0050	0.0880	19.80	323	0.0118	0.1638	13.90
156	0.0050	0.0970	23.13	324	0.0161	0.3566	22.15
157	0.0051	0.0968	18.45	325	0.0297	0.3880	13.06
158	0.0051	0.0867	17.08	326	0.1219	3.5059	28.75
159	0.0051	0.1000	14.72	327	0.0035	0.0407	11.57
160	0.0051	0.0760	17.82	328	0.0241	0.7232	29.97
161	0.0051	0.0493	9.63	329	0.0407	1.3463	29.14
162	0.0113	0.2210	17.63	330	0.0153	0.3508	27.40
163	0.0052	0.1158	22.36				

[1075]

[1076]

* 비율은 BRG1 IC₅₀ (μM)을 BRM IC₅₀ (μM)으로 나눔으로써 생성된 수치이다.

[1077]

실시예 3. BRG1 및 BRM-의존성 전사에 대한 억제 효과에 대한 검정

[1078]

BRG1 및 BRM 의존성 전사에 대한 화합물의 잠재적 억제 효과는 BRG1 돌연변이체 폐암 세포주 A549 및 CRISPR에 의해 제거된 BRM을 갖는 MDA 세포주에 대한 활성을 시험함으로써 연구하였다. 세포주 둘 다를 BRG1 또는 BRM-의존성 마우스 유방 종양 바이러스 루시페라제 리포터로 유전자 조작하였다. 루시페라제 전사를 상이한 농도의 화합물의 존재 하에 텍사메타손에 의해 유도하고, 자극 6시간 후에 플레이트 판독기를 사용하여 발광을 측정하였다.

[1079]

본원에 기재된 검정으로부터의 IC₅₀ 데이터는 하기 표 11에 나타내었다.

[1080]

표 11. 본 발명의 화합물에 대한 BRM 및 BRG-1 억제 데이터

[1081] * 비율은 MDA-MMTV IC₅₀ (μM)을 A549-MMTV IC₅₀ (μM)으로 나눔으로써 생성된 수치이다.

cpd #	BRM IC50 (μM)	비율*	cpd #	BRM IC50 (μM)	비율*
331	0.0169	33.18	427	0.0206	32.84
332	0.0210	28.13	428	0.0203	26.26
333	0.0154	31.11	429	0.0169	32.94
334	0.0190	26.38	430	0.0081	40.24
335	0.0163	30.32	431	0.0095	31.77
336	0.0153	22.47	432	0.0130	25.93
337	0.0201	30.81	433	0.0030	27.74
338	0.0141	21.68	434	0.0087	41.19
339	0.0194	40.09	435	0.0230	25.82
340	0.0158	26.04	436	0.0131	43.58
341	0.1220	28.75	437	0.0058	35.93
342	0.0179	23.62	439	0.0133	27.20
343	0.0111	24.93	440	0.0161	53.01
344	0.0186	25.42	441	0.0089	21.14
345	0.0156	21.59	442	0.0085	25.83
346	0.0199	44.98	443	0.0152	27.83
347	0.0172	25.03	444	0.0226	24.79
348	0.0139	30.79	445	0.0212	22.07
349	0.0130	34.91	446	0.0135	29.71
350	0.0170	25.08	447	0.0138	22.11
351	0.0200	25.07	448	0.0190	37.60
352	0.0163	23.28	449	0.0074	37.87
353	0.0155	21.63	450	0.0154	35.43
354	0.0172	26.53	451	0.0056	25.86
355	0.0131	23.10	452	0.0204	28.85
356	0.0146	23.98	453	0.0088	28.72
357	0.0124	22.68	454	0.0142	29.67

[1082]

cpd #	BRM IC50 (μM)	비율*		cpd #	BRM IC50 (μM)	비율*
358	0.0153	27.40		455	0.0104	45.81
359	0.0188	29.73		456	0.0097	40.89
360	0.0199	23.20		457	0.0072	33.28
361	0.0179	22.13		458	0.0156	23.65
362	0.0222	31.16		459	0.0153	27.87
363	0.0169	22.45		460	0.0100	41.47
364	0.0019	22.21		461	0.0259	56.88
365	0.0213	24.82		462	0.0081	25.94
366	0.0241	29.97		463	0.0062	35.00
367	0.0030	17.70		464	0.0071	39.23
368	0.0022	17.34		465	0.0226	55.20
369	0.0171	26.85		466	0.0246	48.16
370	0.0205	27.27		467	0.0170	24.85
371	0.0079	21.86		468	0.0042	25.28
372	0.0076	21.84		469	0.0215	21.59
373	0.0149	23.16		470	0.0041	29.42
374	0.0178	54.50		471	0.0082	25.44
375	0.0065	36.69		472	0.0110	39.75
376	0.0153	22.09		473	0.0171	22.61
377	0.0132	46.76		474	0.0186	42.97
378	0.0111	43.63		475	0.0071	37.21
379	0.0200	22.55		476	0.0224	21.45
380	0.0091	33.44		477	0.0074	52.71
381	0.0068	29.06		478	0.0104	33.55
382	0.0096	40.88		479	0.0062	35.46
383	0.0218	24.64		480	0.0094	38.09
384	0.0064	29.60		481	0.0102	50.79
385	0.0209	22.49		482	0.0120	25.21
386	0.0260	23.22		483	0.0111	28.21
387	0.0173	34.06		484	0.0054	28.00
388	0.0073	26.43		485	0.0120	49.42
389	0.0032	26.77		486	0.0133	33.87
390	0.0074	22.68		487	0.0134	53.94
391	0.0021	24.21		488	0.0079	26.53
392	0.0047	24.22		489	0.0118	35.95
393	0.0203	36.31		490	0.0079	26.59

[1083]

cpd #	BRM IC50 (μM)	비율*	cpd #	BRM IC50 (μM)	비율*
394	0.0092	24.90	491	0.0182	23.59
395	0.0047	21.65	492	0.0166	24.09
396	0.0138	25.74	493	0.0194	49.65
397	0.0053	29.48	494	0.0057	28.82
398	0.0053	26.52	495	0.0151	32.03
399	0.0129	24.67	496	0.0016	21.18
400	0.0251	47.75	497	0.0124	29.41
401	0.0185	33.01	498	0.0059	38.20
402	0.0217	26.98	499	0.0150	24.97
403	0.0140	27.49	500	0.0077	21.12
404	0.0156	36.02	501	0.0130	30.55
405	0.0028	22.10	502	0.0096	38.00
406	0.0059	27.42	503	0.0173	33.25
407	0.0117	29.00	504	0.0075	24.06
408	0.0165	32.34	505	0.0106	21.63
409	0.0141	25.36	506	0.0102	42.09
410	0.0143	27.39	507	0.0135	30.86
411	0.0086	24.27	508	0.0115	21.72
412	0.0119	21.10	509	0.0202	25.33
413	0.0062	27.54	510	0.0146	22.06
414	0.0151	22.34	511	0.0131	21.48
415	0.0076	35.99	512	0.0100	23.26
416	0.0199	50.12	513	0.0137	27.47
417	0.0275	39.11	514	0.0210	32.01
418	0.0239	52.60	515	0.0167	23.82
419	0.0174	28.69	516	0.0121	31.51
420	0.0257	24.69	517	0.0204	35.51
421	0.0080	23.62	518	0.0210	35.47
422	0.0244	23.20	519	0.0226	28.12
423	0.0104	32.08	520	0.0034	20.93
424	0.0237	31.82	521	0.0078	21.02
425	0.0023	24.38	522	0.0214	29.68
426	0.0102	25.72	523	0.0162	26.20

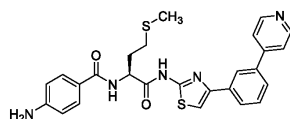
[1084]

[1085]

실시예 4. 화합물 A의 합성

[1086]

BRG1/BRM 억제제 화합물 A는 하기 구조를 갖는다.



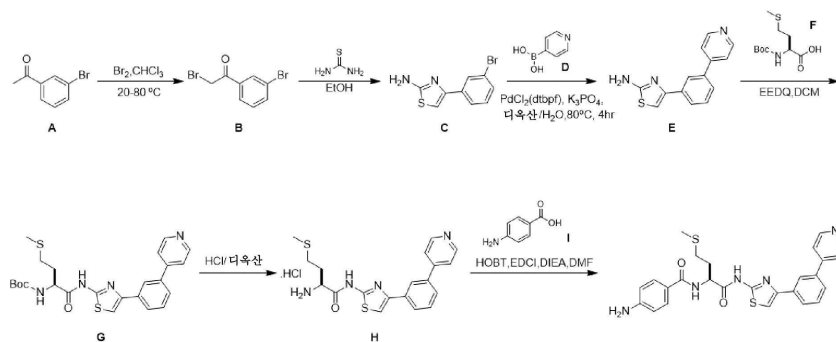
화합물 A

[1087]

[1088]

화합물 A를 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 합성하였다.

[1089] 반응식 1. 화합물 A의 합성



[1090]

[1091] 화합물 A의 존재 하에 BRM 또는 BRG-1의 ATPase 촉매 활성을 상기 기재된 ADP-글로™ (프로메가, V9102)를 사용하여 시험관내 생화학적 검정에 의해 측정하였다. 화합물 A는 검정에서 BRM에 대해 10.4 nM 및 BRG1에 대해 19.3 nM의 IC₅₀을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[1092] 실시예 5. 포도막 흑색종 및 혈액암 세포주의 성장에 대한 BRG1/BRM ATPase 억제제의 효과

[1093] 절차: 포도막 흑색종 세포주 (92-1, MP41, MP38, MP46), 전립선암 세포주 (LNCAP), 폐암 세포주 (NCI-H1299), 및 불멸화 배아 신장 세포주 (HEK293T)를 성장 배지를 함유한 96 웰 플레이트에 플레이트하였다 (표 9 참조). BRG1/BRM ATPase 억제제인 화합물 A를 DMSO 중에 용해시키고, 플레이트 시점에 0 마이크로몰에서 10 마이크로몰로의 농도 구배로 세포에 첨가하였다. 세포를 37°C에서 3일 동안 인큐베이션하였다. 3일 처리 후, 배지를 세포로부터 제거하고, 30 마이크로리터의 TrypLE (김코(Gibco))를 10분 동안 세포에 첨가하였다. 세포를 플레이트로부터 탈착시키고, 170 마이크로리터의 성장 배지를 첨가하여 재현탁시켰다. 2개의 DMSO-처리된 대조군 웰로부터의 세포를 계수하고, 실험 시작 시에 플레이트된 세포의 초기 수를 37°C에서 추가의 4일 동안 신선한-화합물 함유 플레이트에 재플레이트하였다. 제7일에, 세포를 상기 기재된 바와 같이 수거하였다. 제3일 및 제7일에, 상대 세포 성장을 셀-타이터 글로(Cell-titer glo) (프로메가)의 첨가에 의해 측정하고, 발광을 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) 상에서 측정하였다. 각각의 세포주의 성장이 50% 억제된 화합물의 농도 (GI₅₀)를 그래프패드 프리즘을 사용하여 계산하고, 하기 플롯팅하였다. 다발성 골수종 세포주 (OPM2, MM1S, LP1), ALL 세포주 (TALL1, JURKAT, RS411), DLBCL 세포주 (SUDHL6, SUDHL4, DB, WSUDLCL2, PFEIFFER), AML 세포주 (OCIAML5), MDS 세포주 (SKM1), 난소암 세포주 (OV7, TYKNU), 식도암 세포주 (KYSE150), 횡문근양종양 세포주 (RD, G402, G401, HS729, A204), 간암 세포주 (HLF, HLE, PLCRPF5), 및 폐암 세포주 (SW1573, NCIH2444)에 대해, 상기 방법을 다음의 변형과 함께 수행하였다: 세포를 96 웰 플레이트에 플레이트하고, 다음날, BRG1/BRM ATPase 억제제, 화합물 A를 DMSO 중에 용해시키고, 세포에 0 마이크로몰에서 10 마이크로몰로의 농도 구배로 첨가하였다. 제3일 및 제7일에 세포 분할 시, 세포를 새로운 96 웰 플레이트로 분할하고, 새로운 화합물을 재-플레이트 4시간 후에 첨가하였다.

[1094] 표 12는 시험된 세포주 및 사용된 성장 배지를 열거한다.

[1095] 표 12. 세포주 및 성장 배지

세포주	공급원	성장 배지
92-1	SIGMA	RPMI1640 + 20% FBS
A204	ATCC	맥코이 5A +10% FBS
DB	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
G401	ATCC	맥코이 5A +10% FBS
G402	ATCC	맥코이 5A +10% FBS
HEK293T	ATCC	DMEM + 10% FBS
HLE	JCRB	DMEM + 10% FBS
HLF	JCRB	DMEM + 10% FBS
HS729	ATCC	DMEM + 10% FBS
JURKAT	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
KYSE150	DSMZ	RPMI1640/렘 F12 + 10% FBS
LNCAP	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
LP1	DSMZ	IMDM + 20% FBS
MM1S	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
MP38	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
MP41	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
MP46	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
NCIH1299	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
NCIH2444	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
OCIAML5	DSMZ	알파-MEM + 20% FBS +10ng/ml GM-CSF
OPM2	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS
OV7	ECACC	DMEM/렘 F12 (1:1) + 2mM 글루타민 + 10% FBS + 0.5 ug/ml 히드로코르티손 + 10ug/ml 인슐린
PFEIFFER	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
PLCPRF5	ATCC	EMEM + 10% FBS
RD	ATCC	DMEM + 10% FBS
RS411	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
SKM1	JCRB	RPMI1640 + 10% FBS
SUDHL4	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS
SUDHL6	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
SW1573	ATCC	DMEM + 10% FBS
TALL1	JCRB	RPMI1640 + 10% FBS
TYKNU	JCRB	EMEM + 20% FBS
WSUDLCL2	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS

[1096]

[1097] 결과: 도 1에 나타난 바와 같이, 포도막 흑색종 및 혈액암 세포주는 다른 시험된 세포주보다 BRG1/BRM 억제에 더 감수성이었다. 포도막 흑색종 및 혈액암 세포주의 억제는 제7일까지 유지되었다.

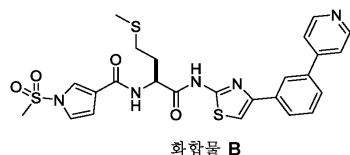
[1098] 실시예 6. 포도막 흑색종 세포주에서의 BRG1/BRM 억제제와 임상 PKC 및 MEK 억제제의 비교

[1099] 절차: 포도막 흑색종 세포주, 92-1 또는 MP41을 성장 배지의 존재 하에 96 웰 플레이트에 플레이팅하였다 (표 12 참조). BAF ATPase 억제제 (화합물 A), PKC 억제제 (LXS196; 메드캠익스프레스(MedChemExpress)), 또는 MEK 억제제 (셀루메티닙; 셀렉 케미칼스(Selleck Chemicals))를 DMSO 중에 용해시키고, 플레이팅 시점에 0 마이크로몰에서 10 마이크로몰로의 농도 구배로 세포에 첨가하였다. 세포를 37℃에서 3일 동안 인큐베이션하였다. 3일 처리 후, 세포 성장을 셀-타이터 글로우 (프로메가)로 측정하고, 발광을 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머) 상에서 판독하였다.

[1100] 결과: 도 2a 및 도 2b에 나타난 바와 같이, 화합물 A는 임상 PKC 및 MEK 억제제와 유사한 포도막 흑색종 세포의 성장 억제를 나타냈다. 추가로, 화합물 A는 임상 PKC 및 MEK 억제제보다 더 빠른 억제 개시를 일으키는 것으로 밝혀졌다.

[1101] 실시예 7. 화합물 B의 합성

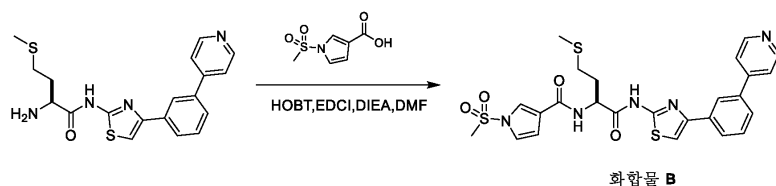
[1102] BRG1/BRM 억제제 화합물 B는 하기 구조를 갖는다.



[1103]

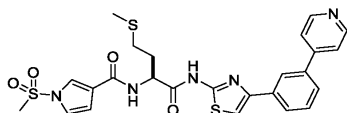
[1104] 화합물 B를 하기 반응식 2에 제시된 바와 같이 합성하였다.

[1105] 반응식 2. 화합물 B의 합성



[1106]

[1107] (S)-1-(메틸술포닐)-N-(4-(메틸티오)-1-옥소-1-((4-(3-(피리딘-4-일)페닐)티아졸-2-일)아미노)부탄-2-일)-1H-피롤-3-카르복스아미드 (화합물 B)의 제조



[1108]

[1109] DMF (20 mL) 중 (2S)-2-아미노-4-메틸술포닐-N-[4-[3-(4-피리딜)페닐]티아졸-2-일]부탄아미드 (2 g, 4.75 mmol, HCl 염) 및 1-메틸술포닐피롤-3-카르복실산 (898.81 mg, 4.75 mmol)의 혼합물에 EDCI (1.37 g, 7.13 mmol), HOBt (962.92 mg, 7.13 mmol), 및 DIEA (2.46 g, 19.00 mmol, 3.31 mL)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (100 mL)에 붓고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 MeOH (20 mL)로 연화처리하고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 DMSO (10 mL) 중에 용해시킨 다음, 혼합물을 MeOH (50 mL)에 붓고, 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 동결건조시켜 화합물 B (2.05 g, 3.66 mmol, 77.01% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z [M+H]⁺=555.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.49 (s, 1H), 8.68-8.66 (m, 2H), 8.46 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73-7.74 (m, 3H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.67-2.53 (m, 2H), 2.13-2.01 (m, 5H). SFC: AS-3-MeOH (DEA)-40-3 mL-35T.1cm, t = 0.932분, ee%=100%.

[1110] 실시예 8. 포도막 흑색종, 혈액암, 전립선암, 유방암 및 유잉 육종 세포주의 성장에 대한 BRG1/BRM ATPase 억제제의 효과

[1111] 절차: 실시예 4에서 상기 기재된 모든 세포주를 또한 화합물 B로 상기 기재된 바와 같이 시험하였다. 또한, 하기 세포주를 또한 하기와 같이 시험하였다. 간략하게, 유잉 육종 세포주 (CADOES1, RDES, SKES1), 망막모세포종 세포주 (WERIRB1), ALL 세포주 (REH), AML 세포주 (KASUMI1), 전립선암 세포주 (PC3, DU145, 22RV1), 흑색종 세포주 (SH4, SKMEL28, WM115, COLO829, SKMEL3, A375), 유방암 세포주 (MDAMB415, CAMA1, MCF7, BT474, HCC1419, DU4475, BT549), B-ALL 세포주 (SUPB15), CML 세포주 (K562, MEG01), 버킷 림프종 세포주 (RAMOS2G64C10, DAUDI), 외투 세포 림프종 세포주 (JEK01, REC1), 방광암 세포주 (HT1197) 및 폐암 세포주 (SBC5)에 대해, 상기 방법을 다음의 변형으로 수행하였다: 세포를 96 웰 플레이트에 플레이팅하고, 다음날, BRG1/BRM ATPase 억제제, 화합물 B를 DMSO 중에 용해시키고, 0 마이크로몰에서 10 마이크로몰로의 농도 구배로 세포에 첨가하였다. 제3일 및 제7일에 세포 분할 시, 세포를 새로운 96 웰 플레이트로 분할하고, 새로운 화합물을 재-플레이팅 4시간 후에 첨가하였다.

[1112] 표 13은 시험된 세포주 및 사용된 성장 배지를 열거한다.

[1113] 표 13. 세포주 및 성장 배지

세포주	공급원	성장 배지
22RV1	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
A375	ATCC	DMEM + 10% FBS
BT474	ATCC	하이드로콜로이드 배지 + 1.5 g/L 중탄산나트륨 + 10% FBS
BT549	ATCC	RPMI1640 + 0.023 IU/ml 인슐린 + 10% FBS
CADOES1	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS
CAMA1	ATCC	EMEM + 10% FBS
COLO829	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
DAUDI	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
DJ145	ATCC	EMEM + 10% FBS
DJ4475	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
HCC1419	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
HT1197	ATCC	EMEM + 10% FBS
JEKO1	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
K562	ATCC	IMDM + 10% FBS
KASUMI1	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
MCF7	ATCC	EMEM + 0.01 mg/ml 소 인슐린 + 10% FBS
MDAMB415	ATCC	라이보비츠 L-15 + 2mM L-글루타민 + 10 mcg/ml 인슐린 + 10 mcg/ml 글루타민 + 15% FBS
MEG01	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
PC3	ATCC	F-12K + 10% FBS
RAMOS2G64C10	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
RDE5	ATCC	RPMI1640 + 15% FBS
REC1	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
REH	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
SBC5	JCRB	EMEM + 10% FBS
SH4	ATCC	DMEM + 10% FBS
SKES1	ATCC	백로이 5A + 15% FBS
SKMEL28	ATCC	EMEM + 10% FBS
SKMEL3	ATCC	백로이 5A + 15% FBS
SUPB15	ATCC	IMDM + 4 mM L-글루타민 + 1.5 g/L 중탄산나트륨 + 0.05 mM 2-메르캅토에탄올 + 20% FBS
WERIRB1	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
WM115	ATCC	EMEM + 10% FBS

[1114]

[1115] 결과: 도 3에 나타난 바와 같이, 포도막 흑색종, 혈액암, 전립선암, 유방암 및 유잉 육종 세포주는 다른 시험된 세포주보다 BRG1/BRM 억제에 더 감수성이었다. 포도막 흑색종, 혈액암, 전립선암, 유방암 및 유잉 육종 세포주의 억제를 제7일까지 유지하였다.

[1116] 실시예 9. 암 세포주의 성장에 대한 BRG1/BRM ATPase 억제제의 효과.

[1117] 절차: 풀링된 세포 생존을 검정을 이전에 기재된 바와 같이 (문헌 ["High-throughput identification of genotype-specific cancer vulnerabilities in mixtures of barcoded tumor cell lines", Yu et al., Nature Biotechnology 34, 419-423, 2016]) PRISM (혼합물 내 동시적인 상대 억제 프로파일링(Profiling Relative Inhibition Simultaneously in Mixtures))을 사용하여 하기 변형과 함께 수행하였다. 세포주를 암 세포주 백과사전 (CCLE) 컬렉션으로부터 획득하고, 10% 열-불활성화 태아 소 혈청 (FBS)으로 보충된 페놀 레드 무함유 RPMI-1640 배지에 적응시켜 이러한 방대한 일람의 세포주에 고유한 감염 및 풀링 프로토콜을 적용하였다. 렌티 바이러스 스핀-감염 프로토콜을 실행하여, 선택 마커로서 블라스티시딘을 사용해 모든 세포주에 대해 추정된 감염 다중도 (MOI) 1로 각각의 세포주에 24개 뉴클레오티드-바코드를 도입하였다. 이어서 안정하게 바코딩된 750 개 초과 PRISM 암 세포주를 25개의 풀에서 배가 시간에 따라 함께 풀링하였다. 스크린 실행을 위해, 이전에 기재된 바와 같이 (문헌 [Yu et al.]) 각각의 웰에 25개 세포주의 풀을 플레이팅하는 대신에, 모든 부착 세포주 또는 모든 현탁 세포주 풀을 각각 T25 플라스크 (100,000개 세포/플라스크) 또는 6-웰 플레이트 (50,000개 세포/웰)를 사용하여 함께 플레이팅하였다. 세포를 DMSO 또는 화합물로 8-지점 3배 용량 반응으로 10 μ M의 최고 농도로부터 출발하여 삼중으로 처리하였다. 검정 강건성에 대한 대조군으로서, 세포를 2종의 이전에 검증된 화합물인 범-Raf 억제제 AZ-628 및 프로테아솜 억제제 보르테오미드로 각각 2.5 μ M 및 0.039 μ M의 최고 농도를 사용하여 병행 처리하였다.

[1118] 화합물로 3일 처리한 후, 세포를 용해시키고, 게놈 DNA를 추출하고, 바코드를 PCR에 의해 증폭시키고, 차세대 서열분석으로 검출하였다. 처리된 샘플 내의 세포주 특이적 바코드의 계수를 DMSO-대조군 및 제0일 대조군 내의 것과 비교함으로써 세포 생존율을 결정하였다. 용량-반응 곡선을 각각의 세포주에 대해 피팅하고, 상응하는 곡선하 면적 (AUC)을 계산하고, 모든 세포주의 중앙값 AUC와 비교하였다 (도 4). 중앙값 미만의 AUC를 갖는 세포주가 가장 감수성이므로 간주되었다.

[1119] 실시예 10. 포도막 흑색종 세포주의 성장에 대한 BRG1/BRM ATPase 억제제의 효과.

[1120] 절차: 포도막 흑색종 세포주 (92-1, MP41, MP38, MP46) 및 비소세포 폐암 세포 (NCIH1299)를 성장 배지를 갖는 96 웰 플레이트에 플레이팅하였다 (표 9 참조). BRG1/BRM ATPase 억제제인 화합물 67을 DMSO 중에 용해시키고, 플레이팅 시점에 0 마이크로몰에서 10 마이크로몰의 농도 구배로 세포에 첨가하였다. 세포를 37°C에서 3일 동안 인큐베이션하였다. 3일 처리 후, 세포 성장을 셀-타이터 글로우 (프로메가)로 측정하고, 발광을 엔비전 플레이트 판독기 (피킨 엘머) 상에서 판독하였다.

[1121] 결과: 도 5에 나타난 바와 같이, 화합물 B는 포도막 흑색종 세포주에서 강력한 성장 억제를 일으켰다.

[1122] 실시예 11. 포도막 흑색종 세포주에서의 BRG1/BRM 억제제와 임상 PKC 및 MEK 억제제의 비교

[1123] 절차: 포도막 흑색종 세포주, 92-1 또는 MP41을 성장 배지의 존재 하에 96 웰 플레이트에 플레이트팅하였다 (표 9 참조). BAF ATPase 억제제 (화합물 B), PKC 억제제 (LXS196; 메드켄익스프레스), 및 MEK 억제제 (셀루메티닙; 셀렉 케미칼스)를 DMSO 중에 용해시키고, 플레이트팅 시점에 0 마이크로몰에서 10 마이크로몰로의 농도 구배로 세포에 첨가하였다. 세포를 37°C에서 3일 동안 인큐베이션하였다. 3일 처리 후, 세포 성장을 셀-타이터 글로우 (프로메가)로 측정하고, 발광을 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머) 상에서 판독하였다.

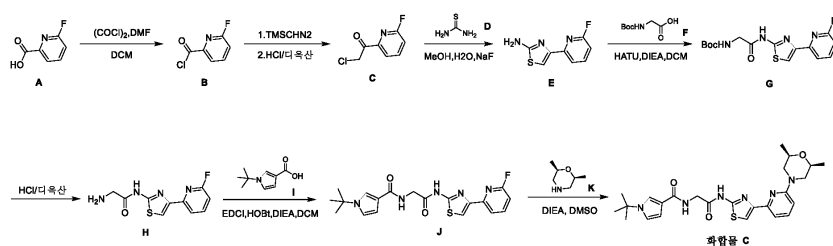
[1124] 결과: 도 6a 및 도 6b에 나타난 바와 같이, 화합물 B는 임상 PKC 및 MEK 억제제와 비교하여 포도막 흑색종 세포의 성장 억제에 대해 보다 강력한 효과를 나타내었다. 추가로, 화합물 B는 임상 PKC 및 MEK 억제제보다 빠른 성장 억제 개시를 일으키는 것으로 밝혀졌다.

[1125] 실시예 12. BRG1/BRM ATPase 억제제는 PKC 억제제-저항성 세포의 성장을 억제하는 데 효과적임.

[1126] 절차: MP41 포도막 흑색종 세포를 최대 1 마이크로몰까지 증가하는 농도의 화합물을 함유하는 성장 배지(표 9 참조)에서의 장기간 배양에 의해 PKC 억제제 (LXS196; 메드켄익스프레스)에 저항성으로 만들었다. 3개월 후, PKC 억제제 (LXS196) 또는 BRG1/BRM ATPase 억제제 (화합물 B)에 대한 모 MP41 세포 및 PKC 억제제 (PKCi)-저항성 세포의 감수성을 상기 실시예 6에 기재된 바와 같이 7-일 성장 억제 검정에서 시험하였다.

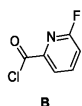
[1127] 결과: PKCi-저항성 세포는 모 MP41 세포주보다 높은 농도의 LXS196에서 성장을 견딜 수 있었지만 (도 7a), BRG1/BRM ATPase 억제제 (화합물 B)는 여전히 PKCi-저항성 및 모 세포주 둘 다의 강한 성장 억제를 유발하였다 (도 7b). PKCi-저항성 세포는 모 MP41 세포보다 화합물 B에 대해 더 감수성이었다 (도 7b).

[1128] 실시예 13. 화합물 C의 합성



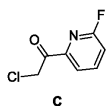
[1129]

[1130] 단계 1. 6-플루오로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 (중간체 B)의 제조



[1132] 디클로로메탄 (500 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 (0.26 mL, 3.54 mmol) 중 6-플루오로피리딘-2-카르복실산 (50.00 g, 354.36 mmol)의 냉각된 (0℃) 용액에 옥살릴 클로라이드 (155.10 mL, 1.77 mol)를 첨가하였다. 옥살릴 클로라이드의 완전한 첨가 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 B (56.50 g)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

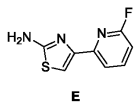
[1133] 단계 2. 2-클로로-1-(6-플루오로-2-피리딜)에테논 (중간체 C)의 제조



[I135] 1,4-디옥산 (800 mL) 중 중간체 B (56.00 g, 351.00 mmol)의 냉각된 (0℃) 혼합물에 핵산 중 2 M 트리메틸실릴디아조메탄의 용액 (351 mL)을 적가 방식으로 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 후속적으로 1,4-디옥산 중 4 M HCl의 용액 (500 mL)으로 켄칭하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃ (500 mL)로 희석하고, 에

틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 C (35.50 g)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173.8$.

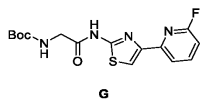
[1136] 단계 3. 4-(6-플루오로-2-피리딜)티아졸-2-아민 (중간체 E)의 제조



[1137]

[1138] 실온에서 MeOH (250 mL) 및 H_2O (250 mL)의 혼합물 중 중간체 C (35.50 g, 204.53 mmol) 및 티오우레아 (14.01 g, 184.07 mmol)의 용액에 NaF (3.56 g, 84.82 mmol)를 첨가하였다. 0.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 부분적으로 농축시켜 MeOH를 제거하고, 생성된 용액을 수성 2 M HCl을 사용하여 pH ~3으로 산성화시켰다. 15분 후, 용액을 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하고, 유기 층을 버리고, 수성 상을 NaHCO_3 (500 mL)로 알칼리화시키고, 30분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (325 mL*3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (225 mL * 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르 (300 mL)로 연화처리하고, 25°C에서 10분 동안 교반하고, 여과하였다. 생성된 고체를 진공 하에 건조시켜 중간체 E (28.00 g, 143.43 mmol, 70.13% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 195.8$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00-7.96 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

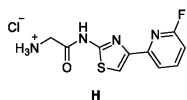
[1139] 단계 4. tert-부틸 N-[2-[[4-(6-플루오로-2-피리딜)티아졸-2-일]아미노]-2-옥소-에틸]카르바메이트 (중간체 G)의 제조



[1140]

[1141] 디클로로메탄 (100 mL) 중 N-Boc-글리신 (5.92 g, 33.81 mmol), HATU (12.86 g, 33.81 mmol), 및 DIEA (15.89 g, 122.94 mmol, 21.41 mL)의 용액에 중간체 E (6.00 g, 30.74 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 후속적으로 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (60 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 석유 에테르 및 MeOH의 1:1 혼합물 (40 mL)로 연화처리하였다. 25°C에서 20분 동안 교반한 후, 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 MTBE (20 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 G (7.7 g, 21.63 mmol, 70.4% 수율, 99.0% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353.1$.

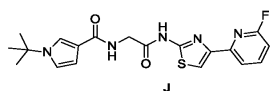
[1142] 단계 5. 2-((4-(6-플루오로피리딘-2-일)티아졸-2-일)아미노)-2-옥소에탄-1-아미늄 클로라이드 (중간체 H)의 제조



[1143]

[1144] 1,4-디옥산 중 4 M HCl (35 mL) 중 중간체 G (5.40 g, 15.32 mmol)의 용액을 25°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 H (4.42 g)를 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 직접 사용하였다. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 252.9$.

[1145] 단계 6. 1-tert-부틸-N-[2-[[4-(6-플루오로-2-피리딜)티아졸-2-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤-3-카르복사미드 (중간체 J)의 제조



[1146]

[1147] 디클로로메탄 (40 mL) 중 중간체 H (3.00 g, 10.39 mmol), 1-tert-부틸피롤-3-카르복실산 (1.74 g, 10.39 mmol), 및 DIEA (6.71 g, 51.95 mmol, 9.05 mL)의 용액에 HOBt (1.68 g, 12.47 mmol) 및 EDCI (2.39 g, 12.47 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (250 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 MTBE/에틸 아세테이트의 1:1 혼합물 (400 mL)로 연화처리하고, 30분 후, 현탁액을 여과하였다. 고체를 MTBE (85 mL x 3)로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켜 중간체 J (3.10 g, 7.64 mmol, 73.6% 수율, 99.0% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1148]

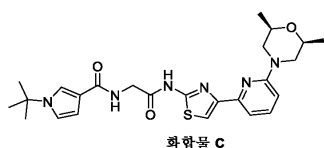
LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 402.3.

[1149]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.10 (d, J=5.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

[1150]

단계 7. 1-(tert-부틸)-N-(2-((4-(6-(시스-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-일)티아졸-2-일)아미노)-2-옥소에틸)-1H-피롤-3-카르복사미드 (화합물 C)의 제조



[1151]

[1152] DMSO (1 mL) 중 중간체 J (0.100 g, 0.249 mmol)의 용액에 DIEA (0.130 mL, 0.747 mmol) 및 시스-2,6-디메틸모르폴린 (0.057 g, 0.498 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 120°C에서 교반하였다. 12시간 후, 용액을 실온으로 냉각시키고, 반응 혼합물을 MeOH (3 mL)로 희석하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (0.1% TFA; 칼럼: 루나 C18 150*25 5 u; 이동상: [물 (0.075% TFA) - ACN]; B%: 30%-60%, 2분)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 수집하고, 동결건조시켜 화합물 C (0.079 g, 0.129 mmol, 51.94% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 497.5.

[1153]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.27 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.24 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.18 (d, J = 5.6 Hz, 6H).

[1154]

실시예 14. BRG1/BRM ATPase 억제제는 생체내 포도막 흑색종 종양 성장 억제를 유발함.

[1155]

절차: 누드 마우스 (엔비고(Envigo))에게 50% 매트릭셀 중 5x10⁶ 92-1 포도막 흑색종 세포를 액와 영역에 피하 이식하였다. 종양을 평균 ~200 mm³로 성장시키고, 이 시점에 마우스를 그룹화하고, 투여를 개시하였다. 마우스에게 비히클 (20% 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린) 또는 증가하는 용량의 화합물 C를 경구 위관영양에 의해 1일 1회 투여하였다. 종양 부피 및 체중을 3주의 과정에 걸쳐 측정하고, 용량을 체중에 의해 조정하여 mg/kg의 관점에서 적절한 용량을 달성하였다. 이 때, 동물을 희생시키고, 종양을 절개하고 영상화하였다.

[1156]

결과: 화합물 C로의 처리는 용량-의존성 방식으로 종양 성장 억제를 유도하였으며, 종양 퇴행은 최고 (50 mg/kg) 용량에서 관찰되었다. (도 8a 및 도 8b). 모든 처리는 체중 감소가 관찰되지 않으면서 내약성이 우수하였다 (도 8c).

[1157]

다른 실시양태

[1158]

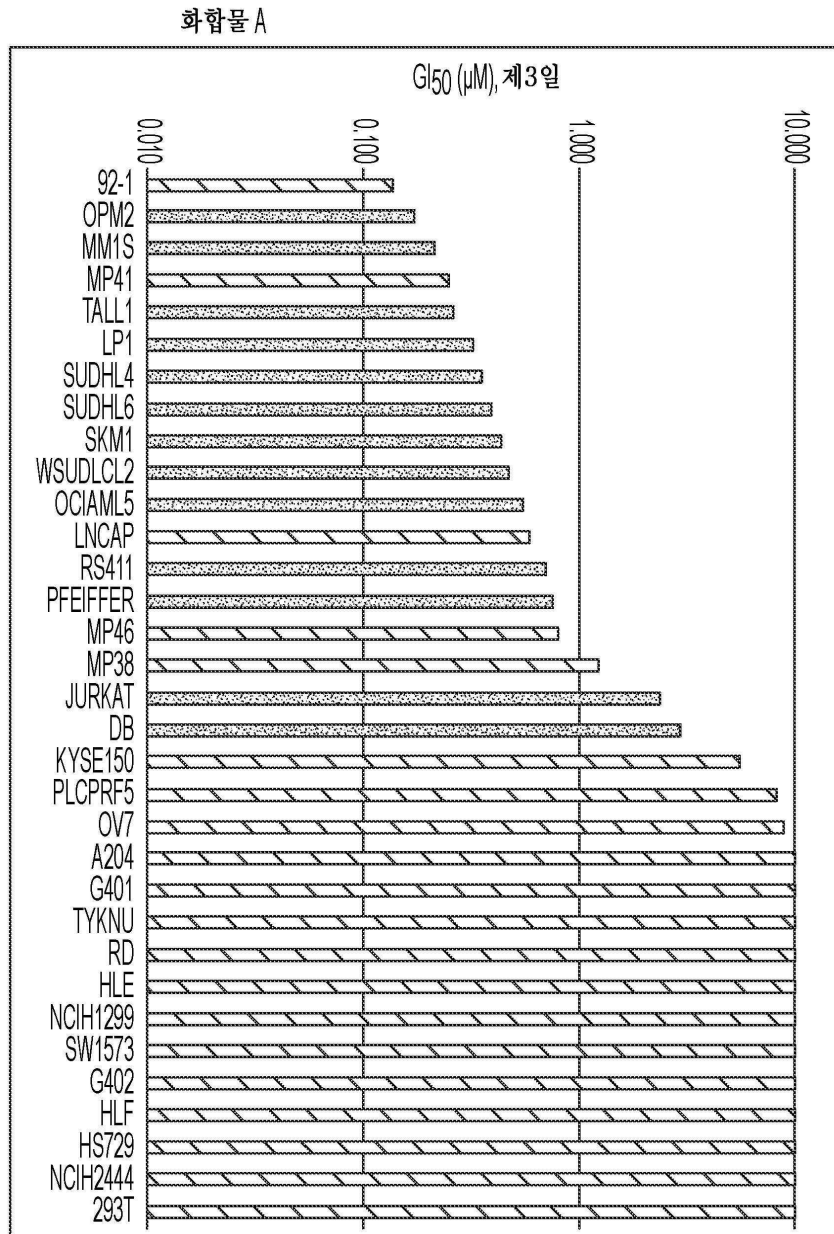
본 발명이 그의 구체적 실시양태와 관련하여 기재되었지만, 본 발명은 추가의 변형이 가능하고, 본 출원은 일반 적으로 본 발명의 원리를 따르고, 본 발명이 속하는 기술 분야 내에서 공지되거나 통상의 실시 내에 속하고 상

기 제시된 본질적인 특징에 적용될 수 있는 본 개시내용으로부터의 이탈을 포함하는 본 발명의 임의의 변경, 사용, 또는 개조를 포함하도록 의도되고, 청구범위의 범주 내에 따름이 이해된다.

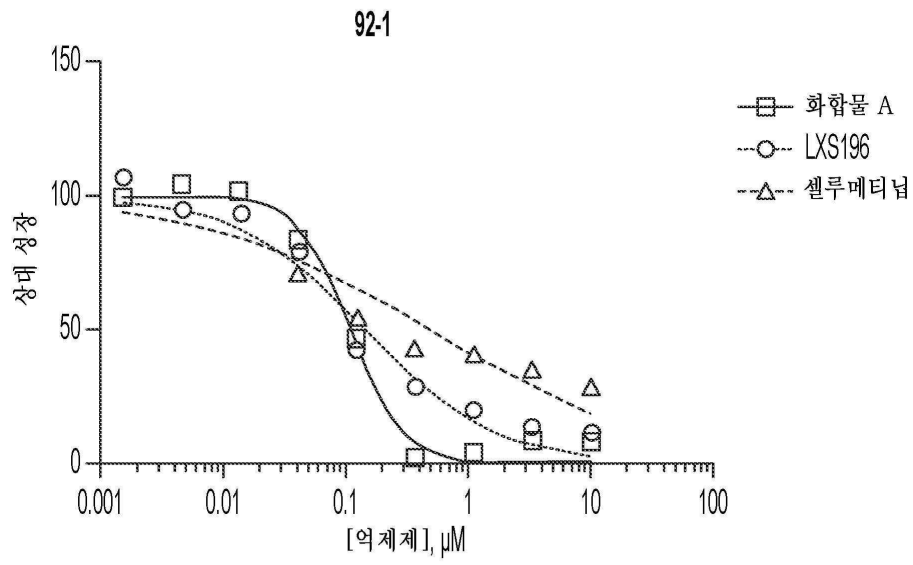
[1159] 다른 실시양태는 청구범위에 있다.

도면

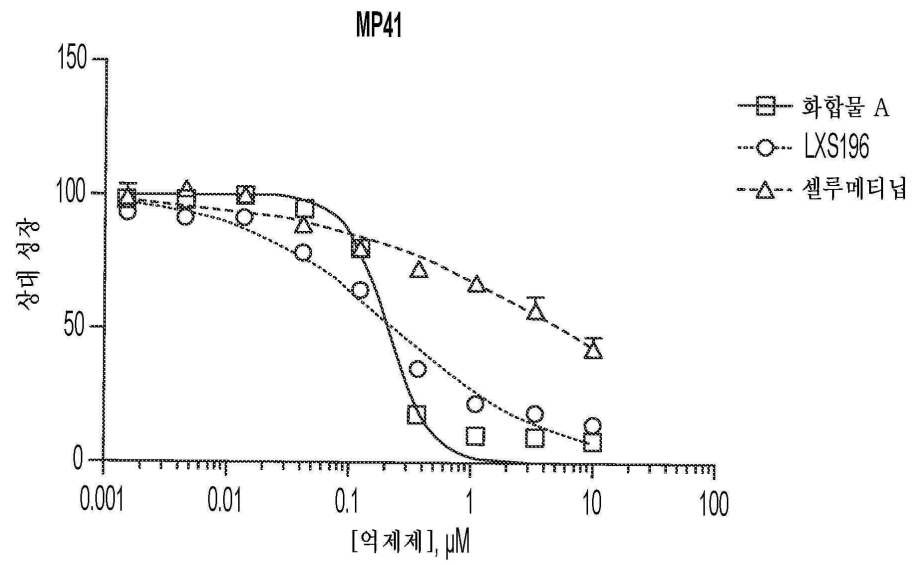
도면1



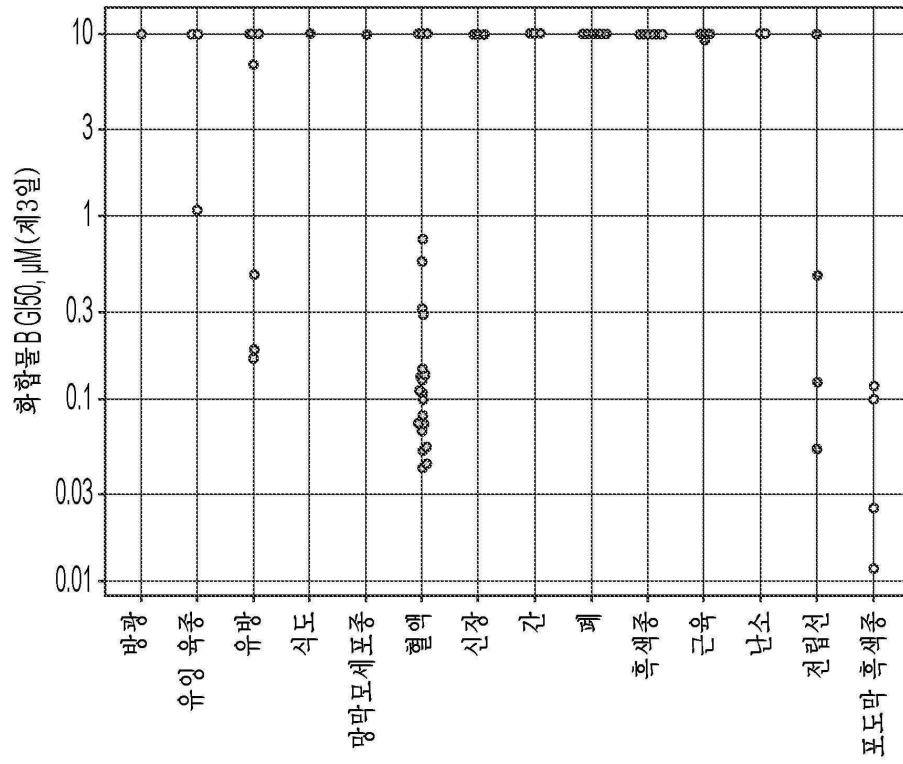
도면2a



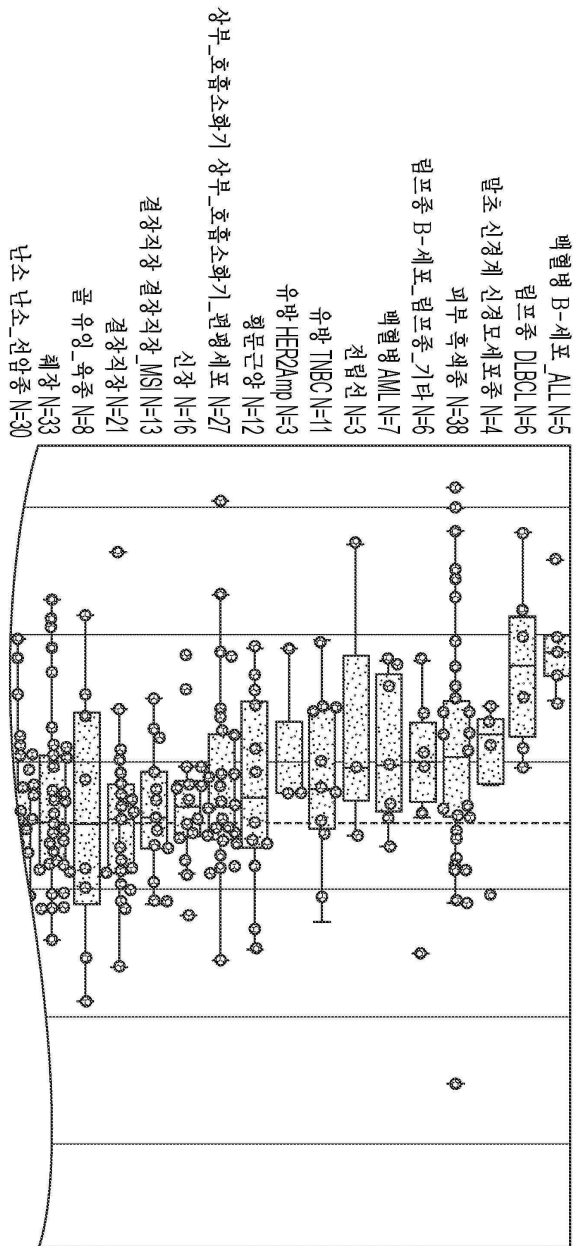
도면2b



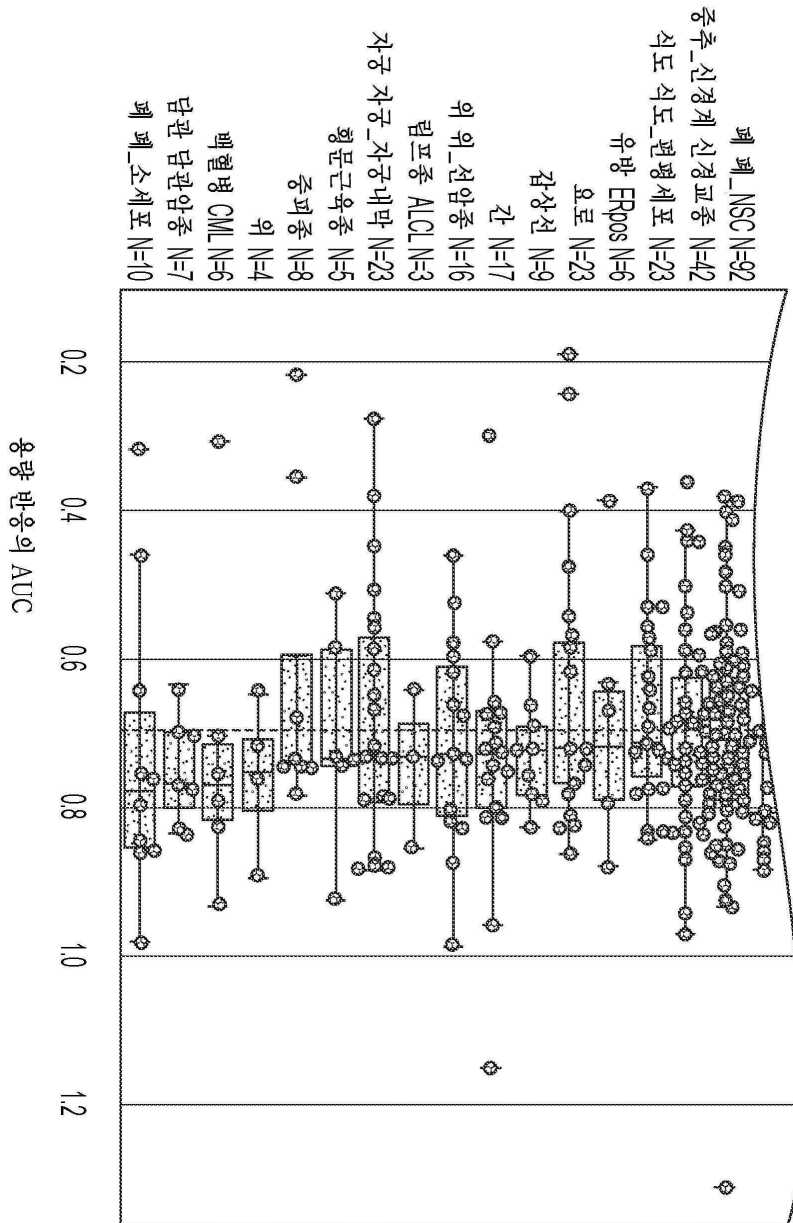
도면3



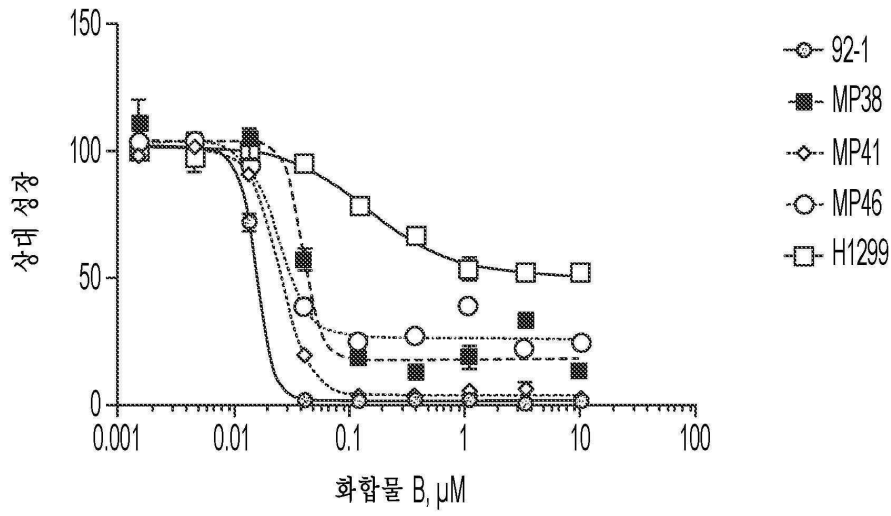
도면4i



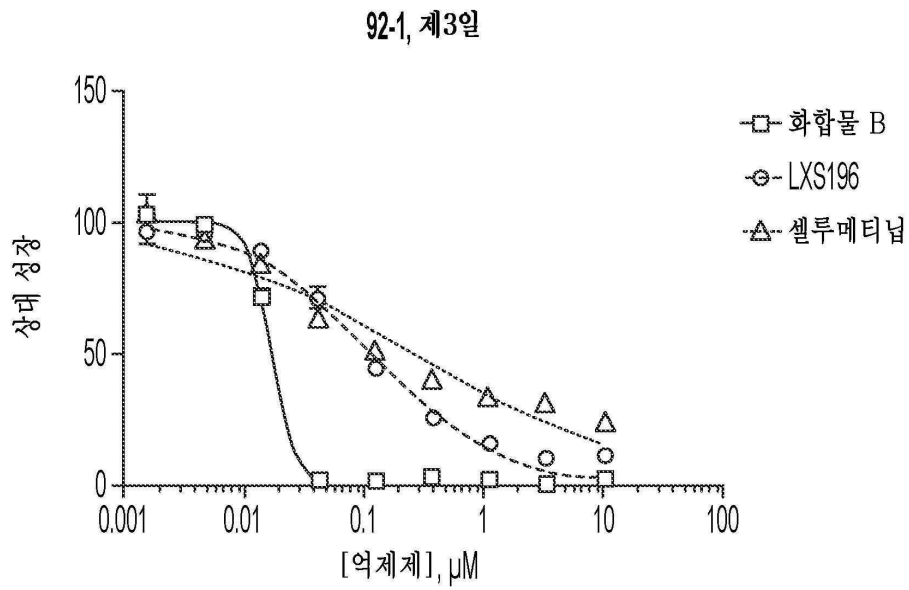
도면4ii



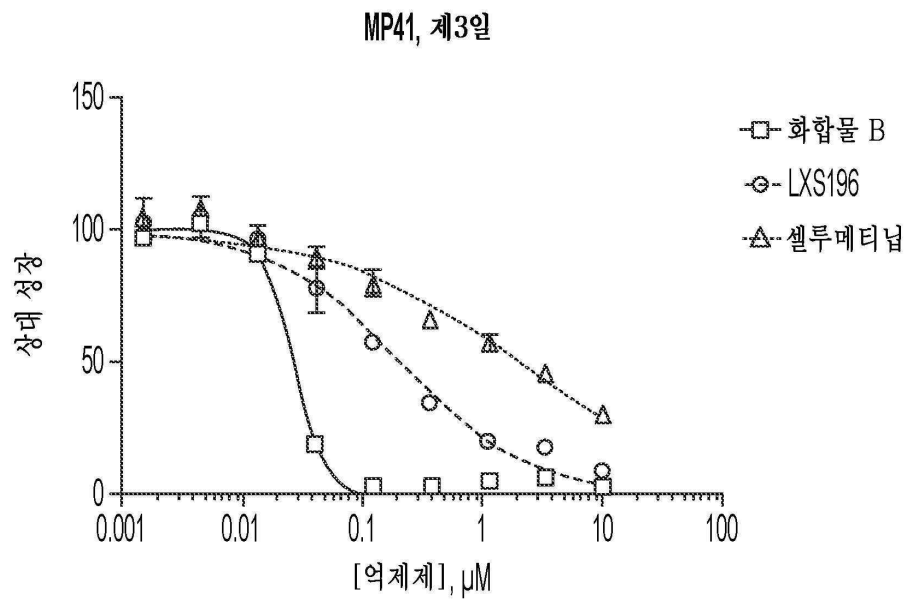
도면5



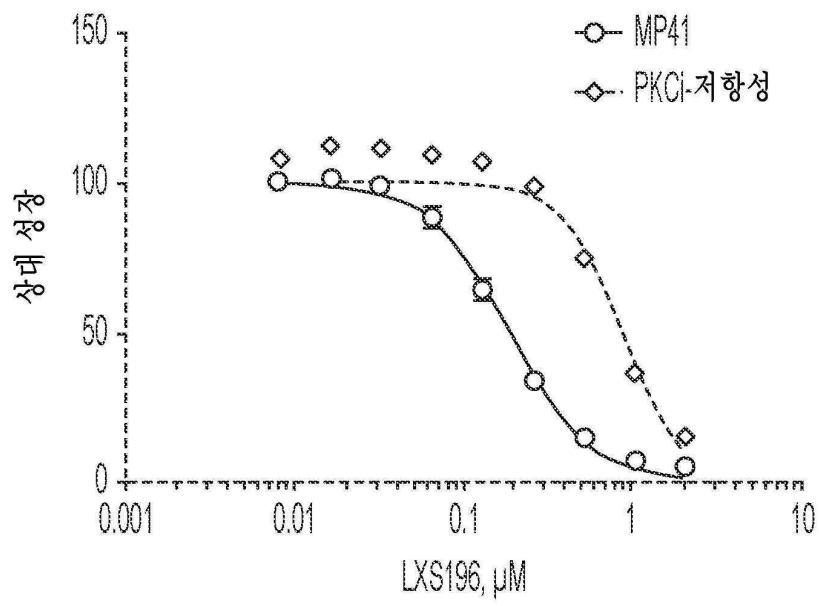
도면6a



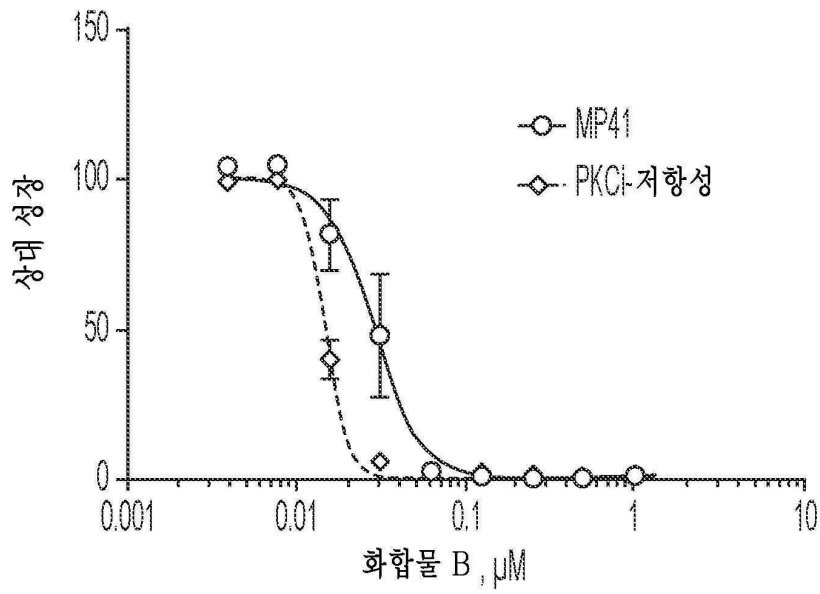
도면6b



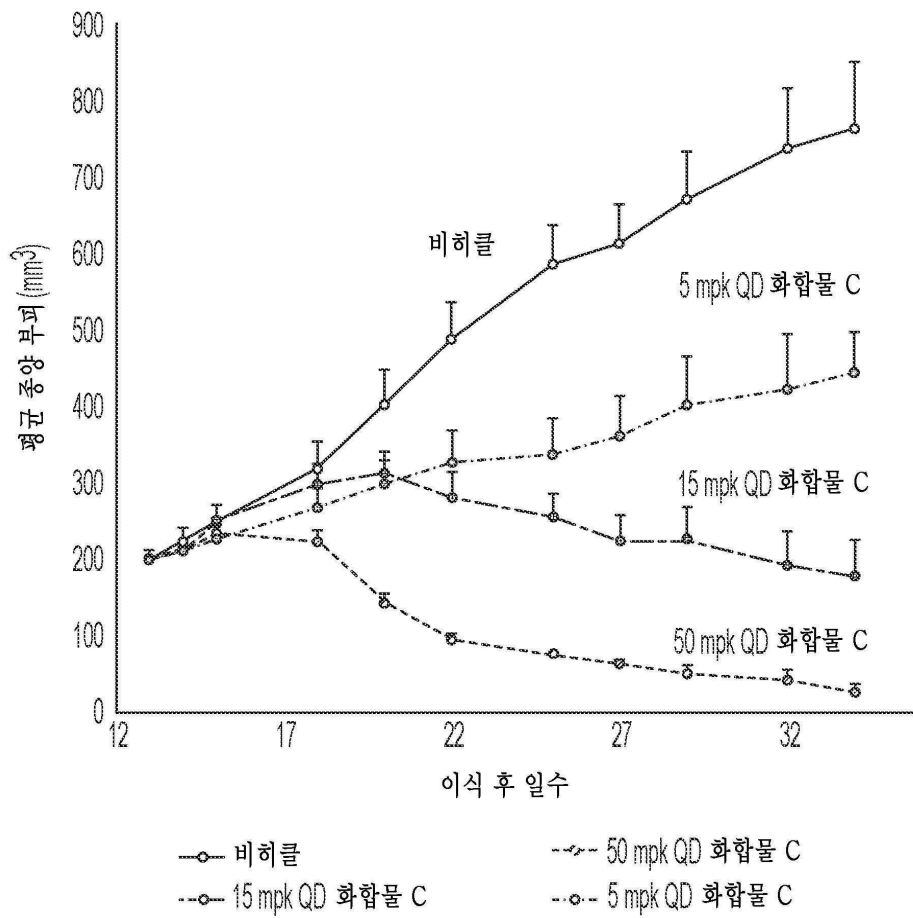
도면7a



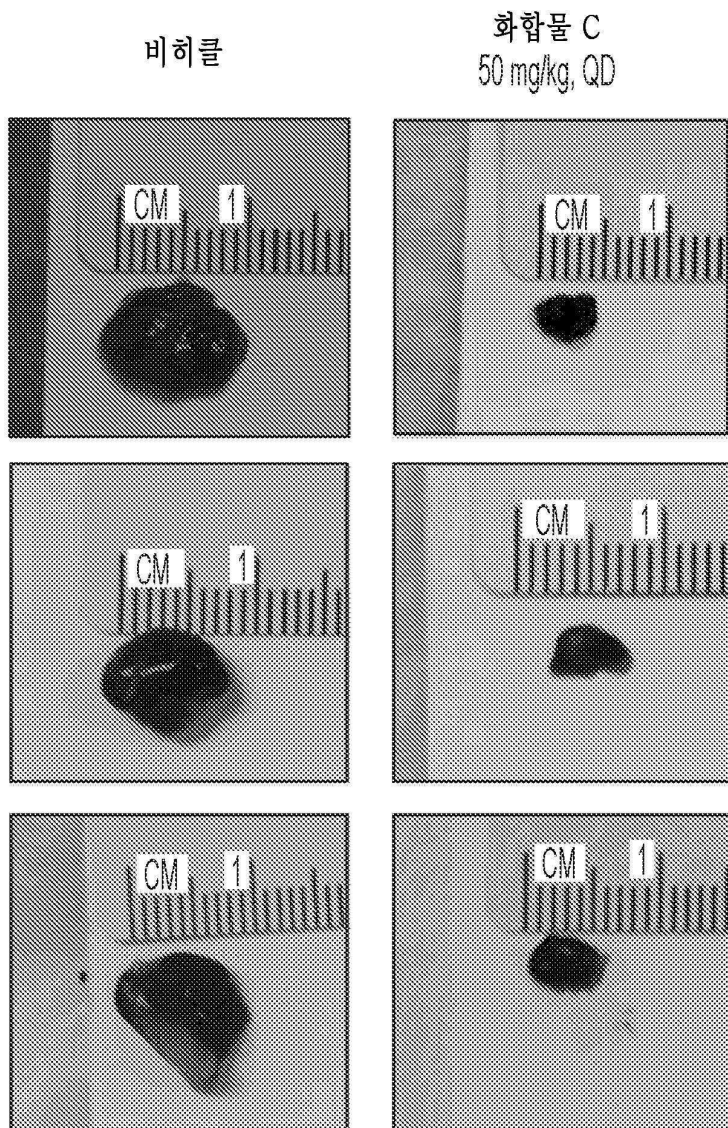
도면7b



도면8a



도면 8b



도면8c

