



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년04월26일

(11) 등록번호 10-1972990

(24) 등록일자 2019년04월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7036372

(22) 출원일자(국제) 2013년05월28일

심사청구일자 2017년09월14일

(85) 번역문제출일자 2014년12월24일

(65) 공개번호 10-2015-0015527

(43) 공개일자 2015년02월10일

(86) 국제출원번호 PCT/CA2013/000513

(87) 국제공개번호 WO 2013/177668

국제공개일자 2013년12월05일

(30) 우선권주장

2,779,184 2012년05월31일 캐나다(CA)

2,813,299 2013년04월17일 캐나다(CA)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020090091115 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

파마사이언스 인크.

캐나다 몬트리올 스위트 100 로얄마운트 애비뉴
6111 (우: 에이치4피 2티4)

(72) 발명자

로랑, 알랭

캐나다 퀘벡 에이치4피 2티4 몬트리올 스위트 100
로얄마운트 애비뉴 6111 파마사이언스 인크. 내

로즈, 앤

캐나다 퀘벡 에이치4피 2티4 몬트리올 스위트 100
로얄마운트 애비뉴 6111 파마사이언스 인크. 내

재퀴스, 제임스 비.

캐나다 퀘벡 에이치4피 2티4 몬트리올 스위트 100
로얄마운트 애비뉴 6111 파마사이언스 인크. 내

(74) 대리인

특허법인아주

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 이민정

(54) 발명의 명칭 단백질 키나제 저해제

(57) 요약

본 발명은 단백질 키나제의 저해제의 신규한 패밀리에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 Tec 및 Src 단백질 키나제 패밀리의 구성원의 저해제에 관한 것이다.

명세서

청구범위

청구항 1

하기] 화학식 1의 화합물:



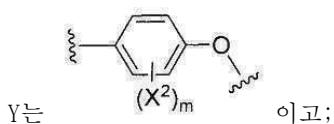
화학식 1

식 중, R^1 은

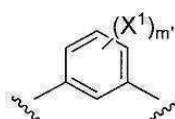
- 1) 수소,
- 2) 알킬,
- 3) 헤테로알킬,
- 4) 카보사이클릴,
- 5) 헤테로사이클릴 및
- 6) $-C(O)R^4$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

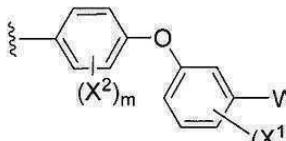
상기 알킬, 헤�테로알킬, 카보사이클릴 및 헤�테로사이클릴은

- 1) 하이드록시,
- 2) 알콕시,
- 3) 알킬,
- 4) $-OC(O)R^4$,
- 5) $-OC(O)NR^5R^6$,
- 6) $-C(O)R^4$,
- 7) $-C(O)NR^5R^6$,
- 8) $-NR^5R^6$,
- 9) $-NR^2C(O)R^4$,
- 10) $-NR^2S(O)_nR^4$ 및
- 11) $-NR^2C(O)NR^5R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 기에 의해 추가로 치환될 수 있고;



Y는 $(X2)m$ 이고;

Z는 이며;

Y-Z-W는 이고;

X¹ 및 X²는 수소, 할로겐 및 사이아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

n은 0 내지 2의 정수이고;

m은 0 내지 2의 정수이며;

m'은 0 내지 2의 정수이고;

W는

- 1) 아르알킬,
- 2) 헤테로아르알킬,
- 3) -OR³,
- 4) -CH₂O-(아릴) 및
- 5) -CH₂O-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되며;

상기 아르알킬 및 헤�테로아르알킬은 추가로 치환될 수 있고;

R²는 수소 또는 알킬이며;

R³은 비치환 아르알킬, 할로겐 치환된 아르알킬, 알콕실 치환된 아르알킬, 사이아노 치환된 아르알킬, 할로알킬 치환된 아르알킬, 비치환 헤테로아르알킬, 알킬 치환된 헤�테로아르알킬, 아르알킬 치환된 헤테로아르알킬, 카보사이클릭 치환된 헤�테로아르알킬, CH₃-O-CH₂-CH₂- 치환된 헤�테로아르알킬, C₆H₅-CH₂-O-CH₂-CH₂- 치환된 헤테로아르알킬, OH-CH₂-CH₂- 치환된 헤�테로아르알킬, OH-CH₂- 치환된 헤�테로아르알킬 및 O⁻ 치환된 헤테로아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

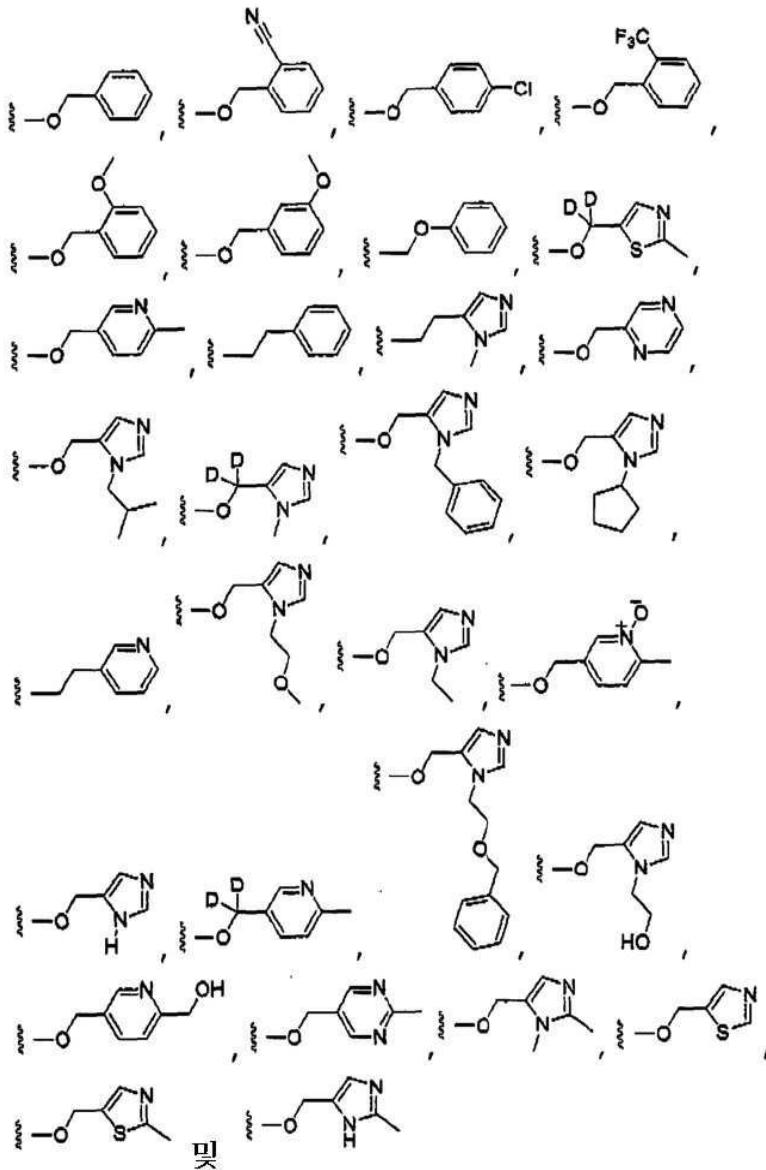
R⁴는 비치환 알킬 및 비치환 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R⁵ 및 R⁶은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

대안적으로 R⁵와 R⁶은 축합되어 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 고리 시스템을 형성한다.

청구항 2

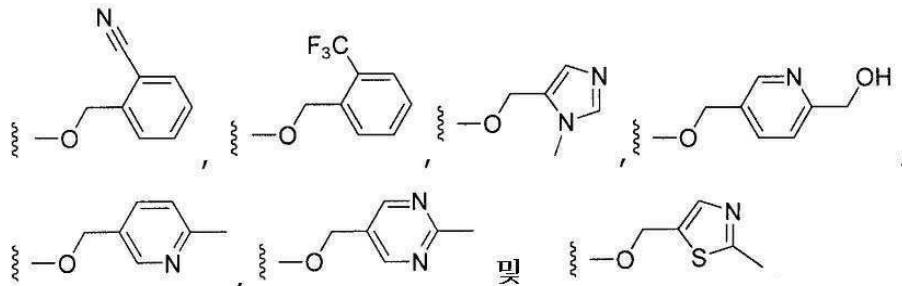
제1항에 있어서, W는



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 3

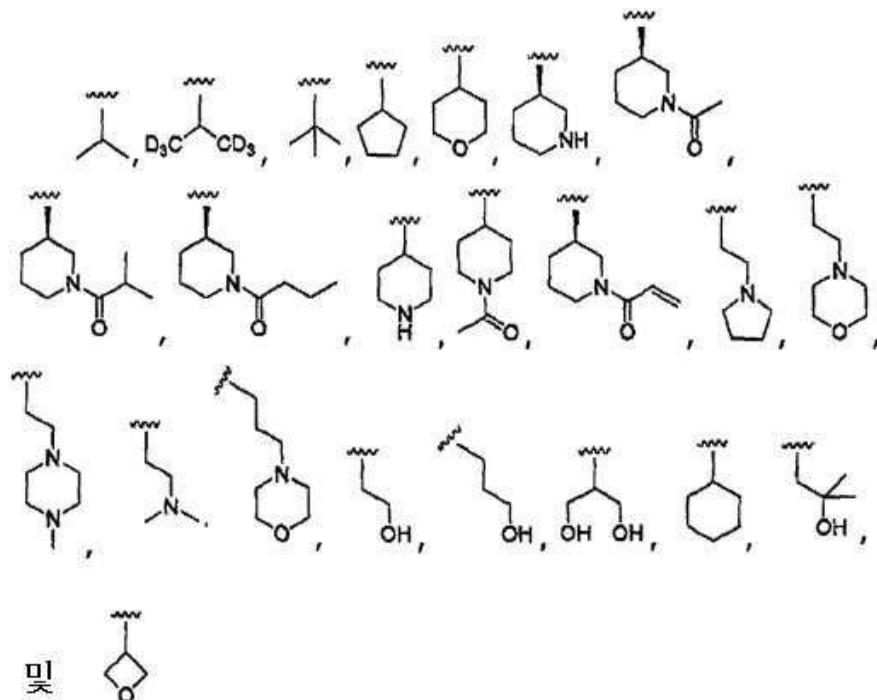
제1항에 있어서, W는



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 4

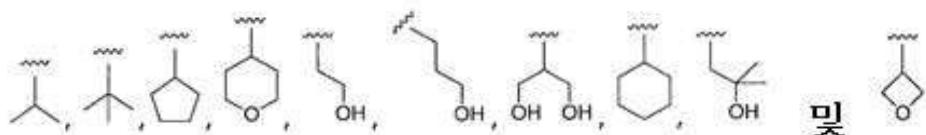
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 H, CH₃, 아세틸,



로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 5

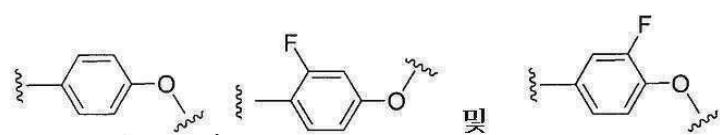
제4항에 있어서, R¹은



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 6

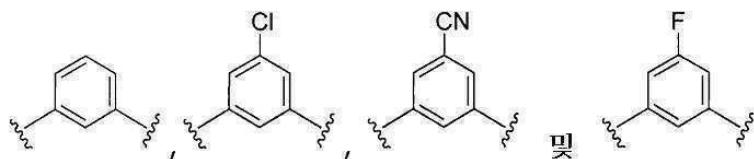
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y는



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

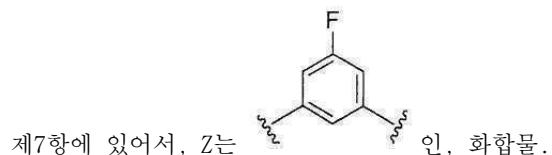
청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z는



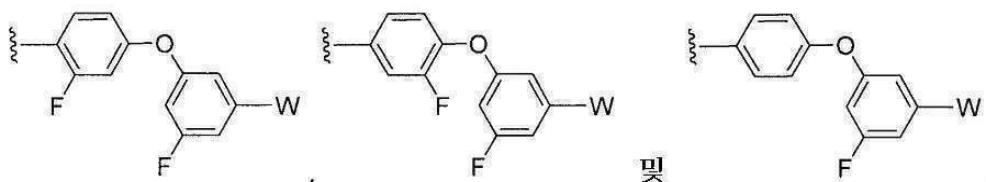
로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8



청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y-Z-W는

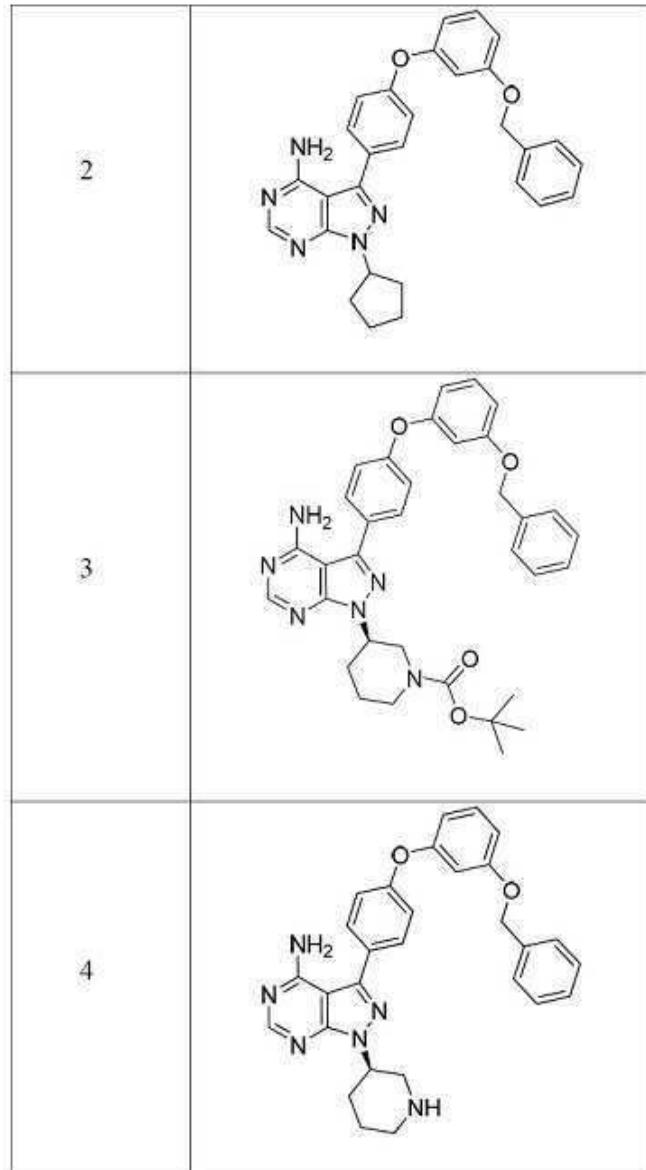


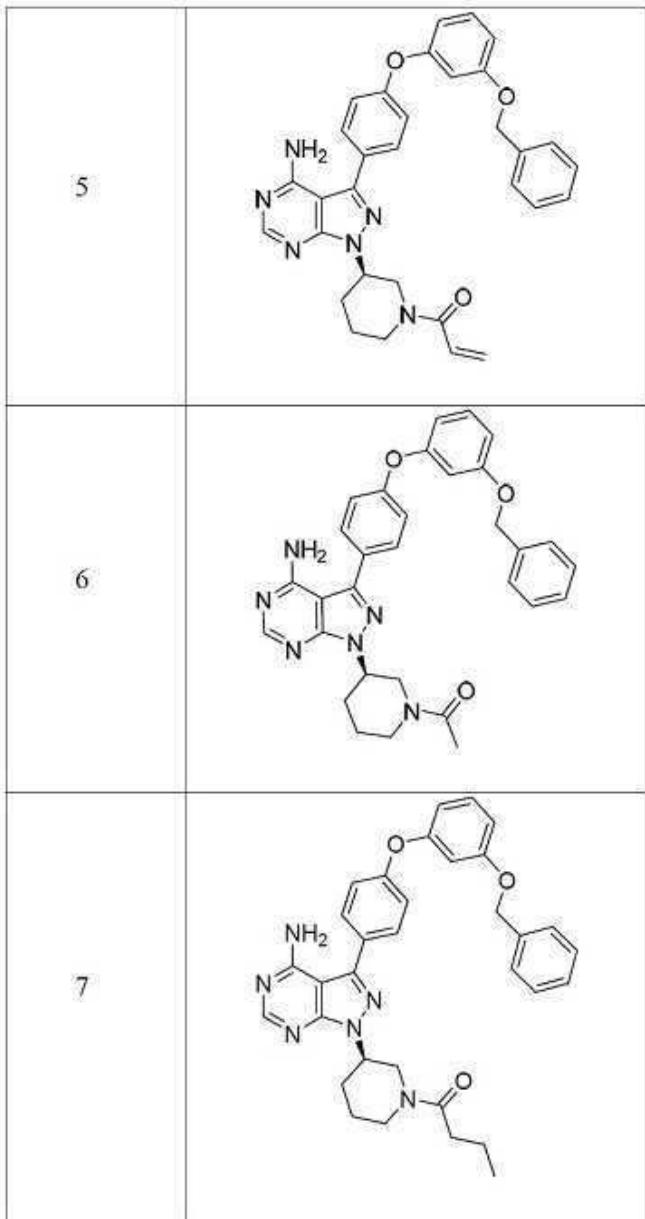
로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

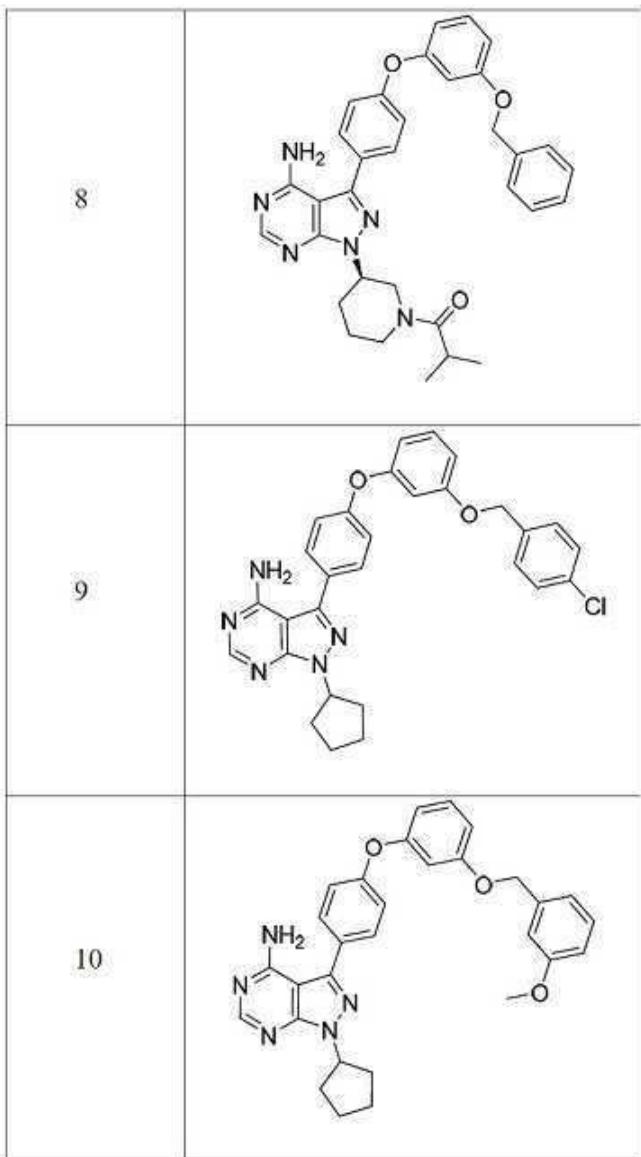
청구항 10

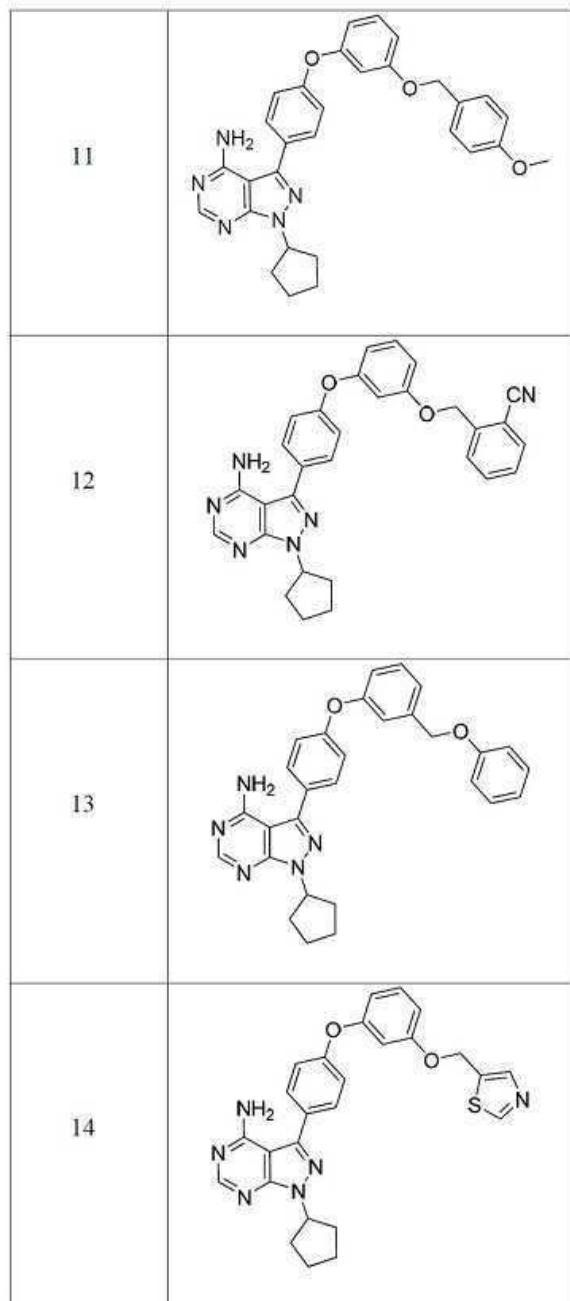
하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

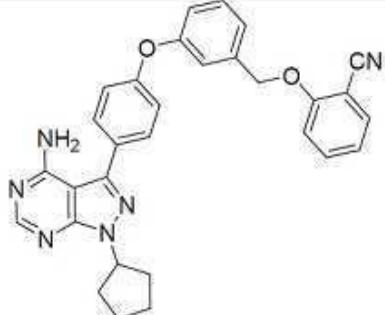
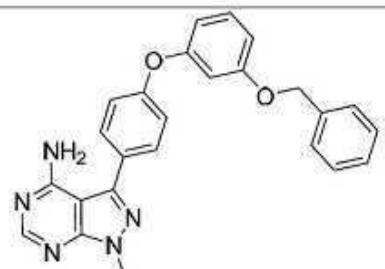
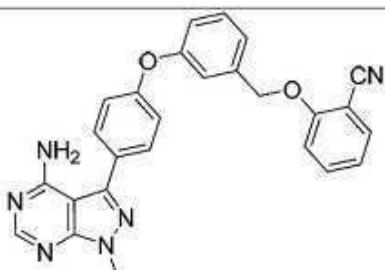
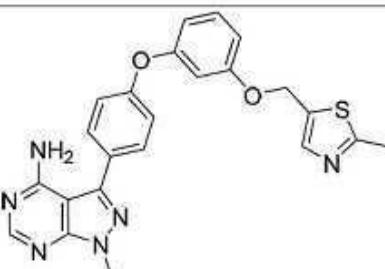
화합물	구조
1	

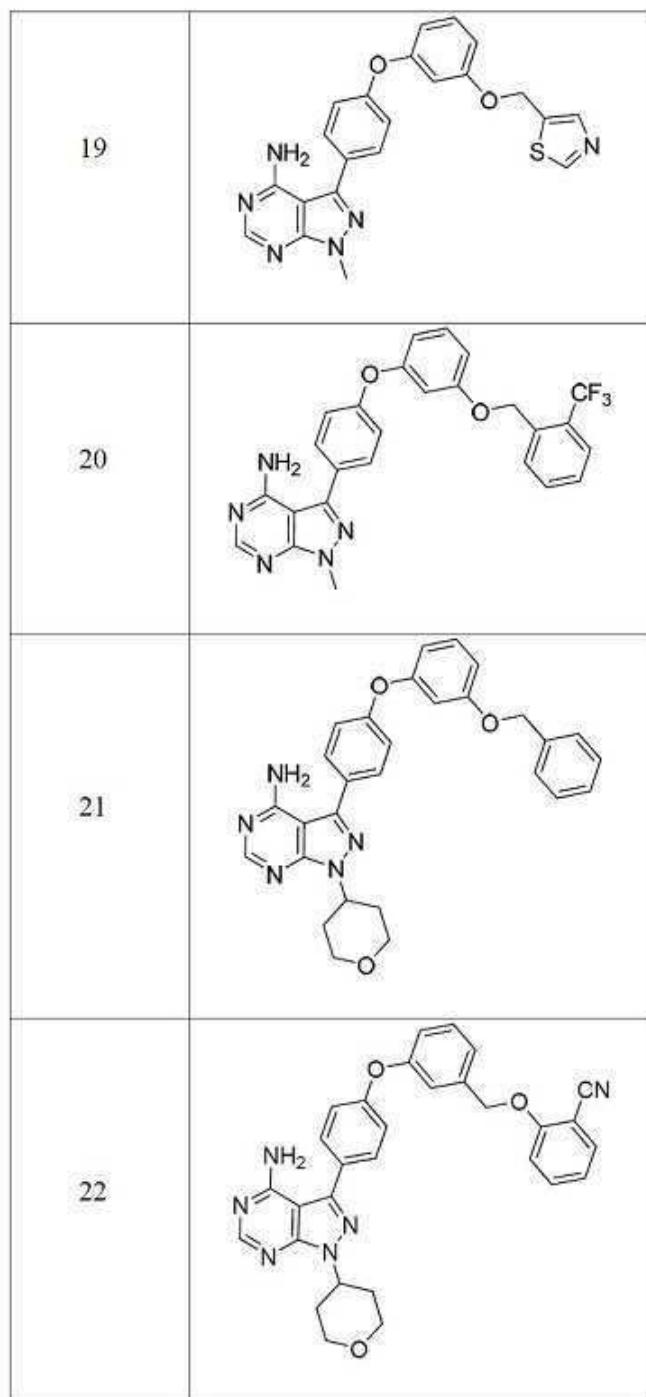


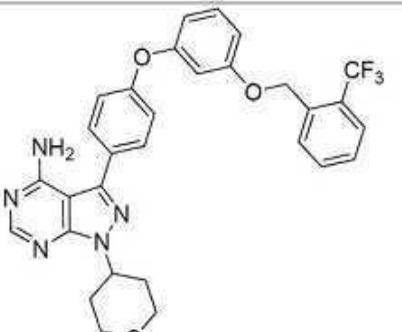
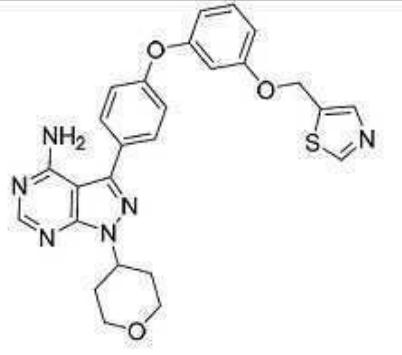
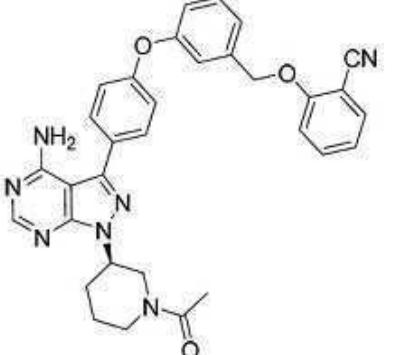




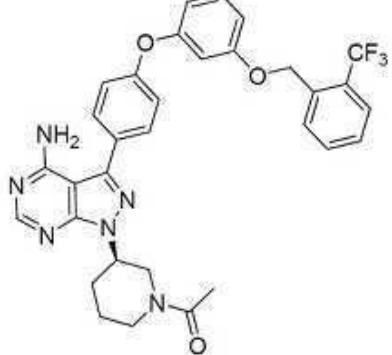


15	
16	
17	
18	

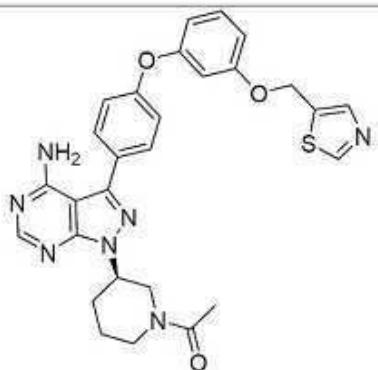


23	
24	
25	

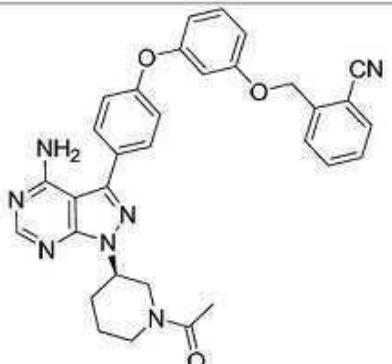
26



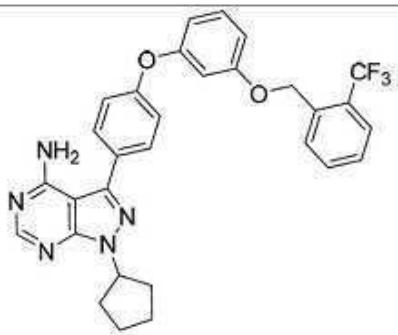
27



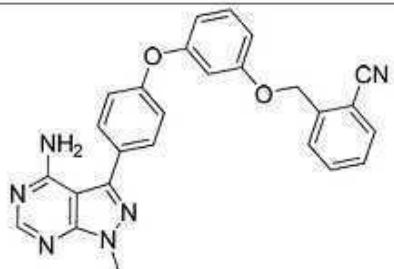
28



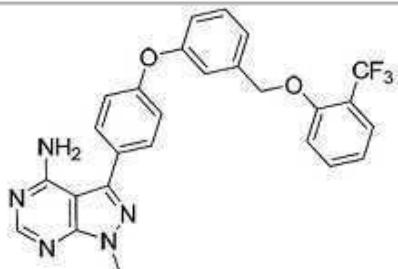
29



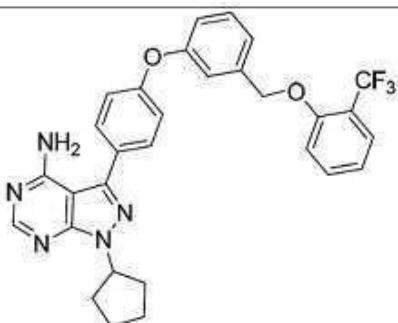
30

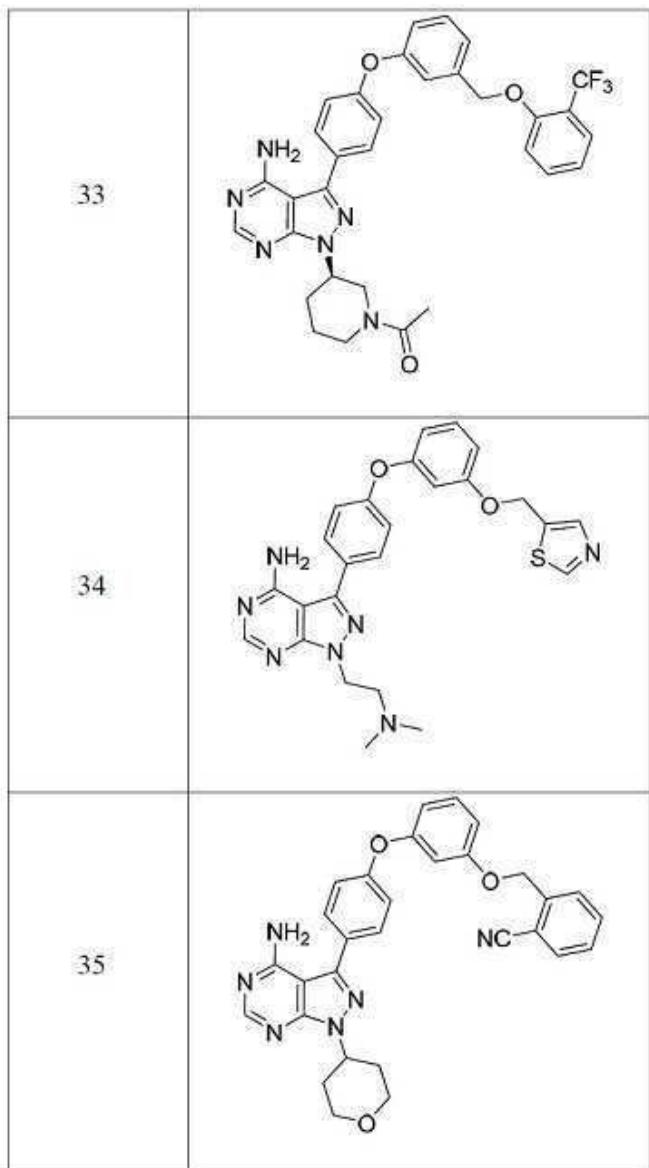


31

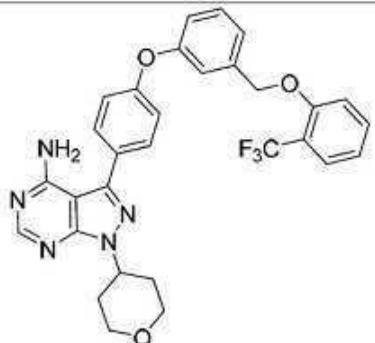


32

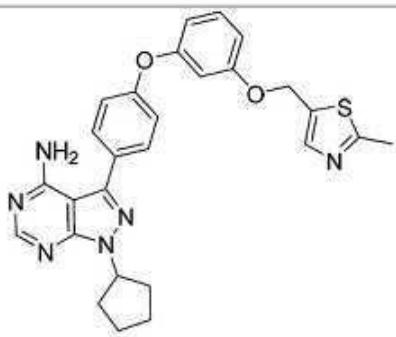




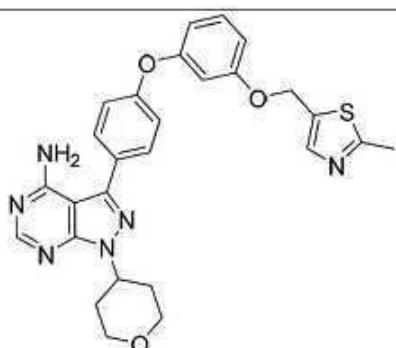
36



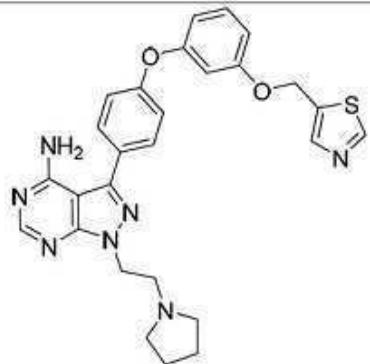
37



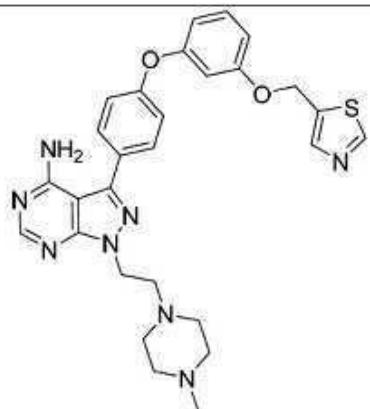
38



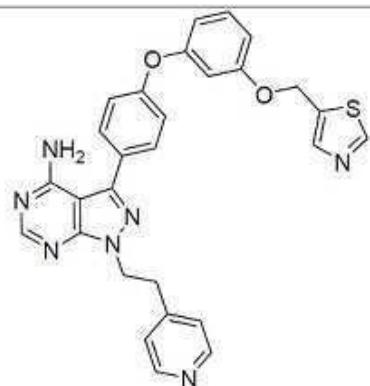
39

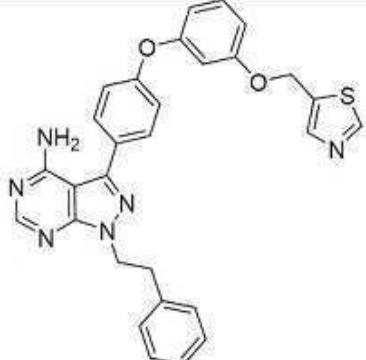
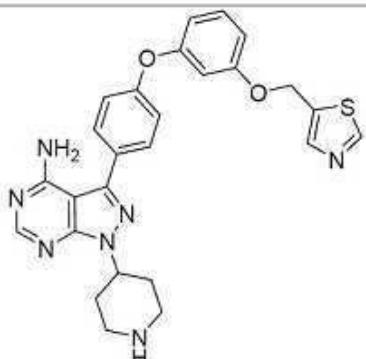
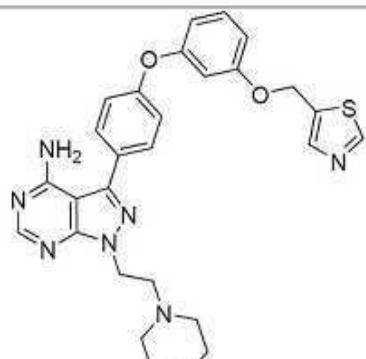


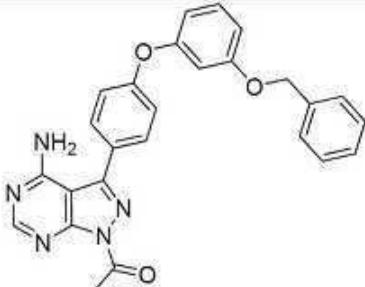
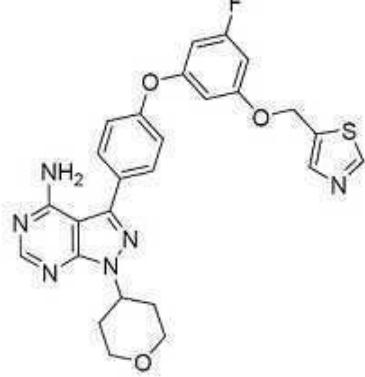
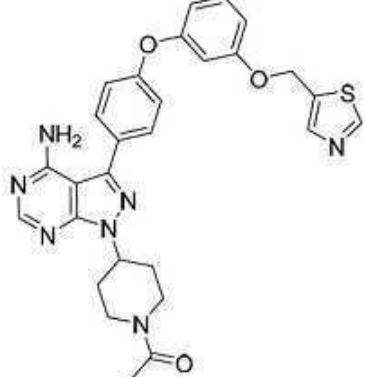
40

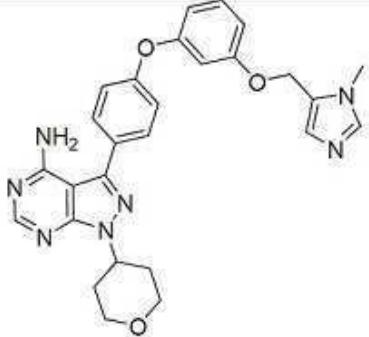
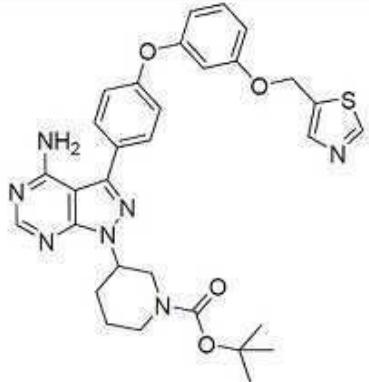
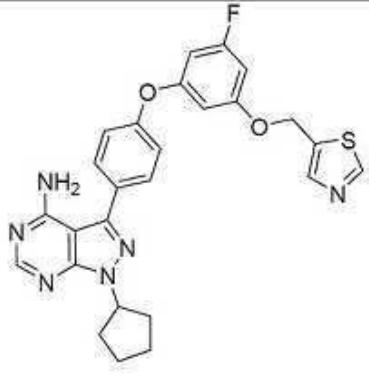


41

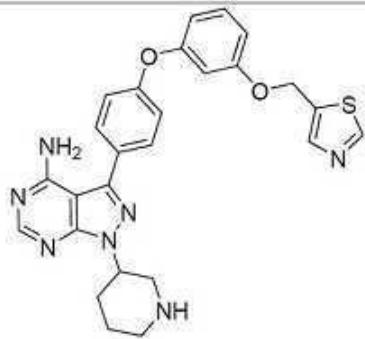


42	
43	
44	

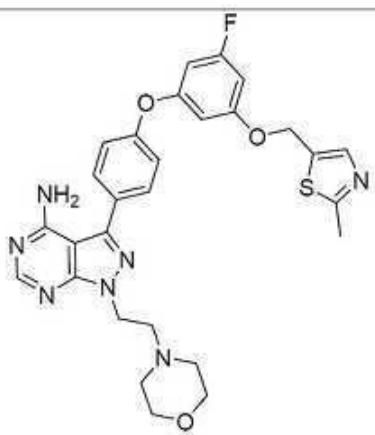
45	
46	
47	

48	
49	
50	

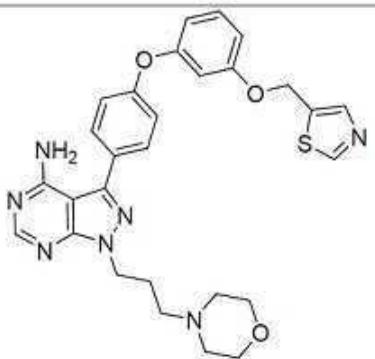
51

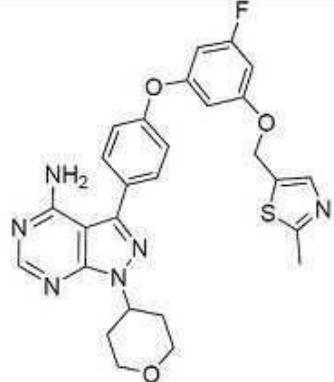
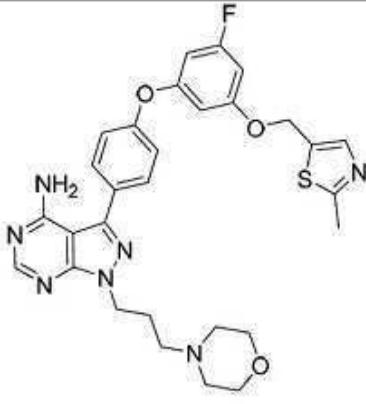
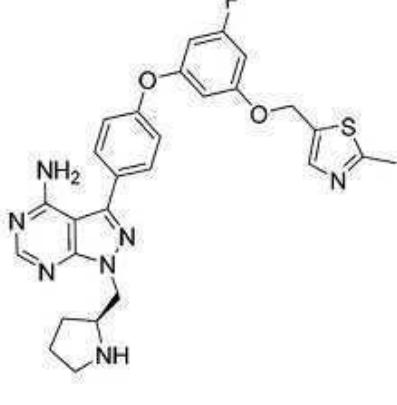


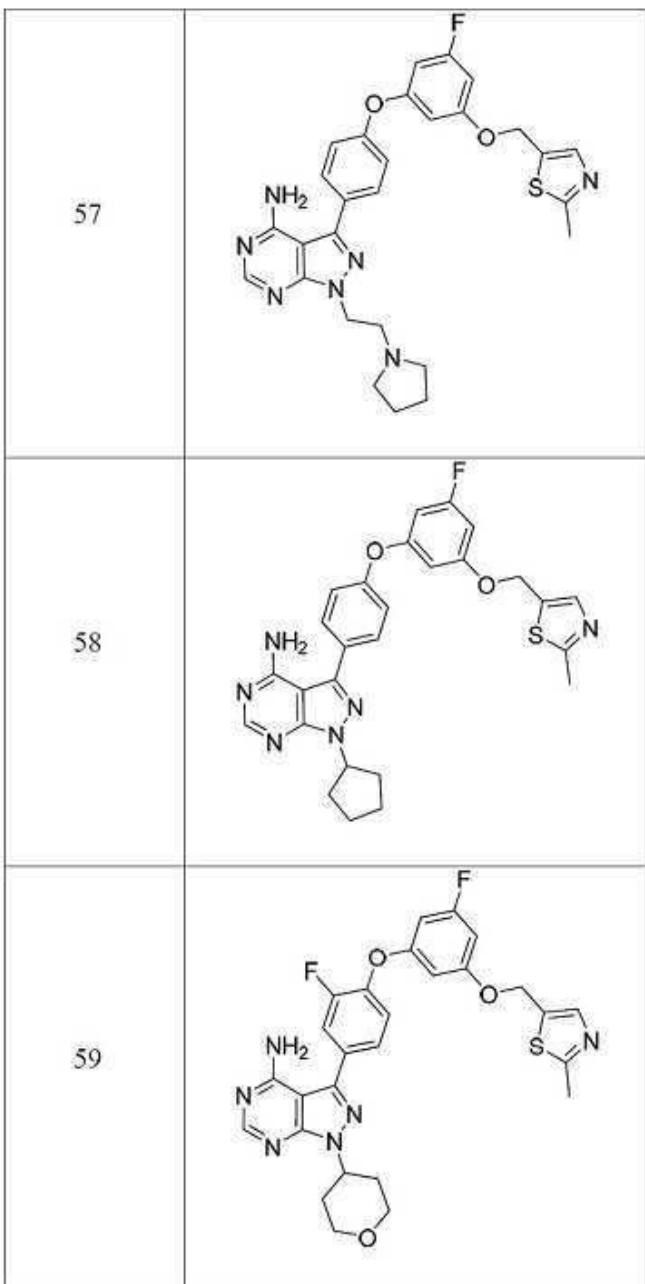
52

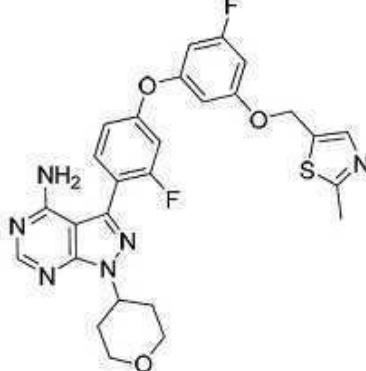
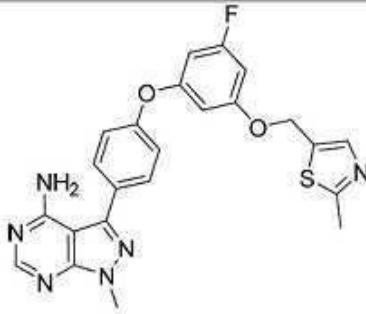
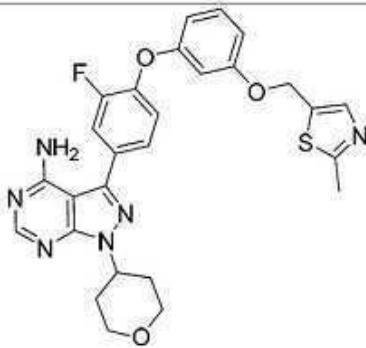


53

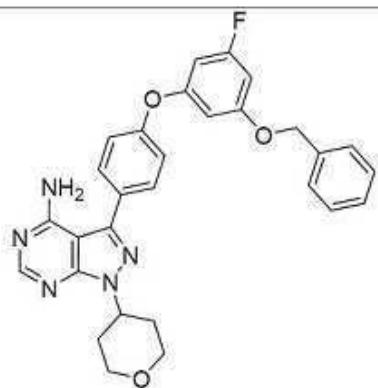


54	
55	
56	

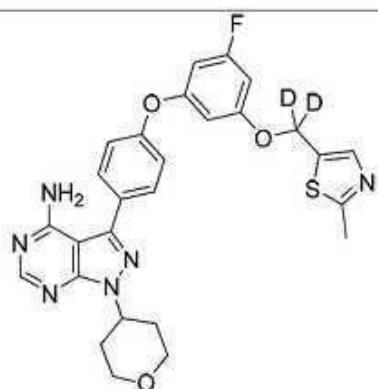


60	
61	
62	

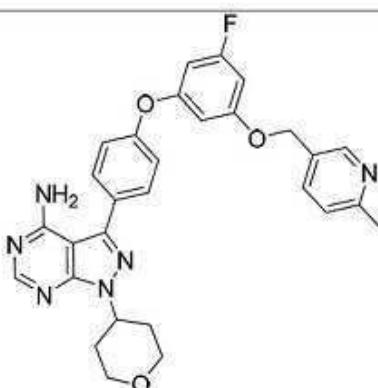
63



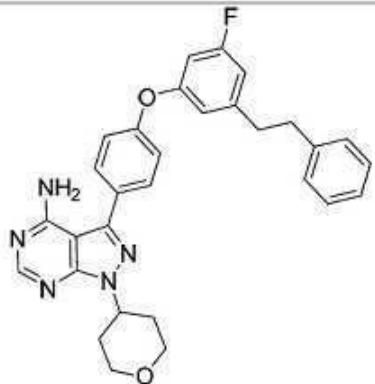
64



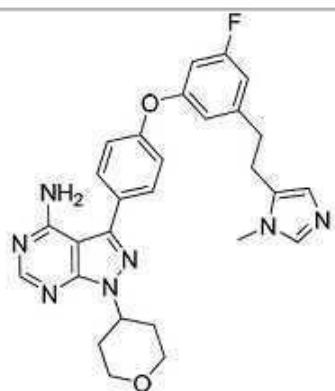
65



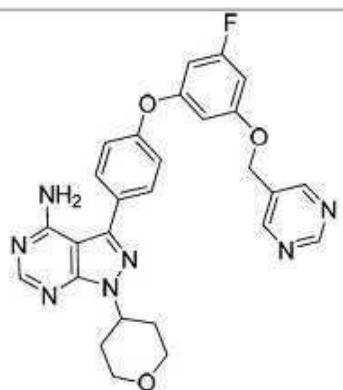
66



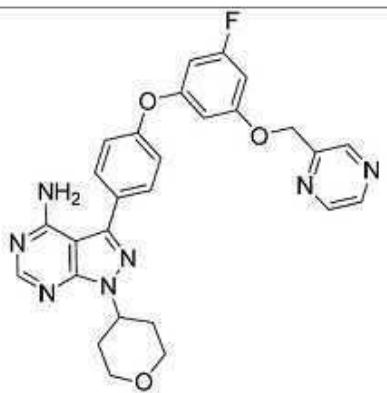
67



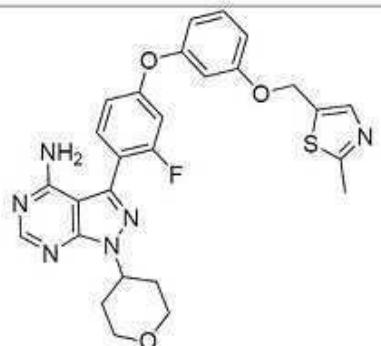
68



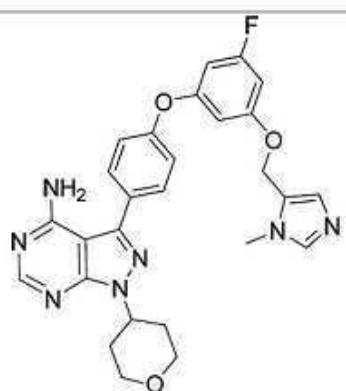
69



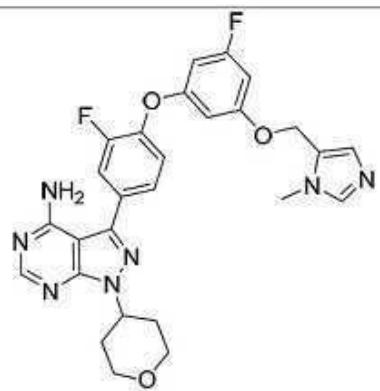
70



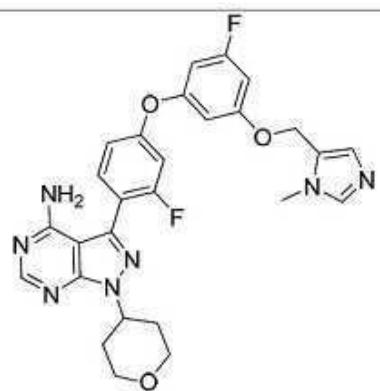
71



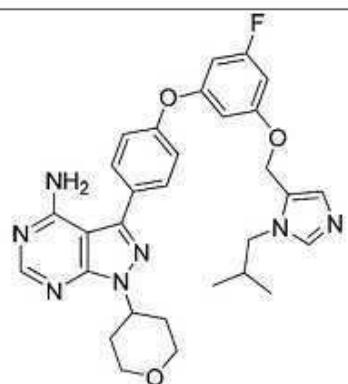
72

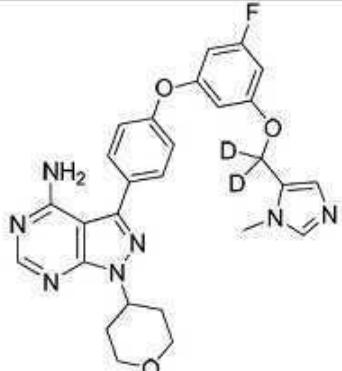
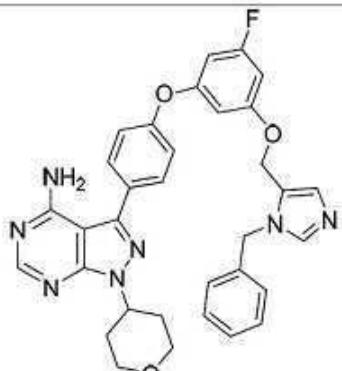
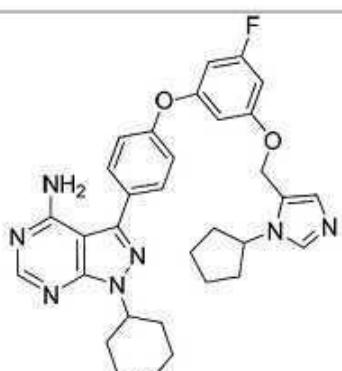


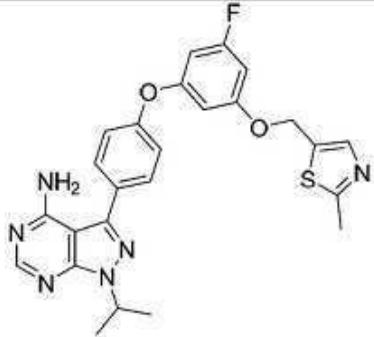
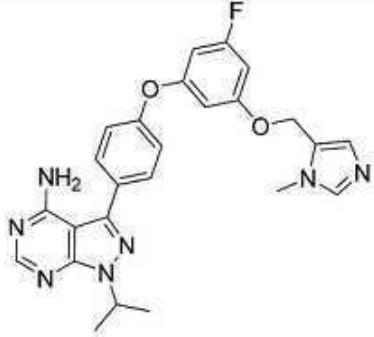
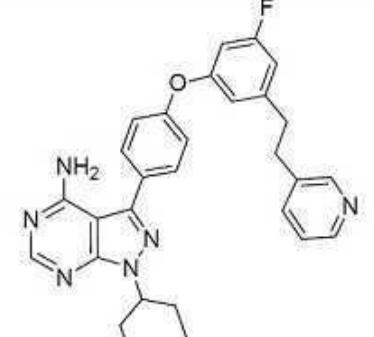
73



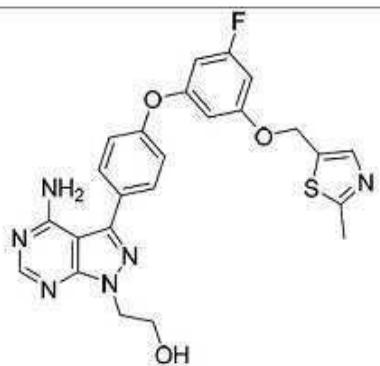
74



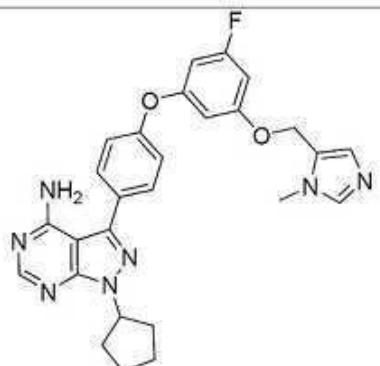
75	
76	
77	

78	
79	
80	

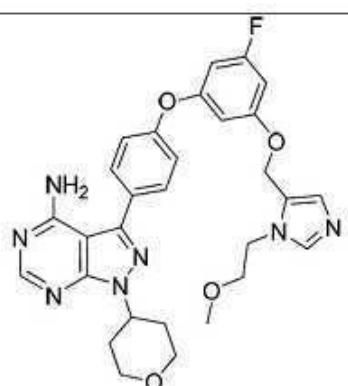
81

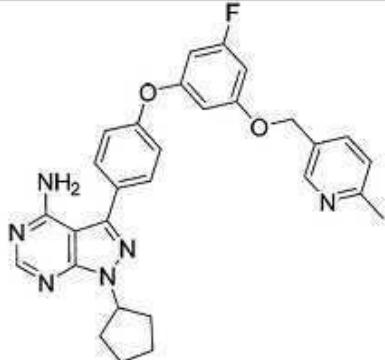
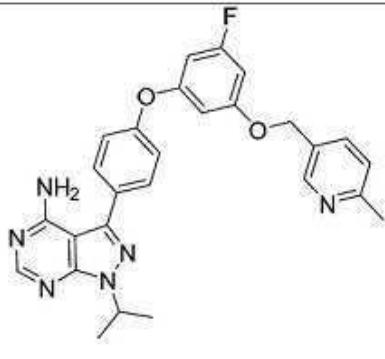
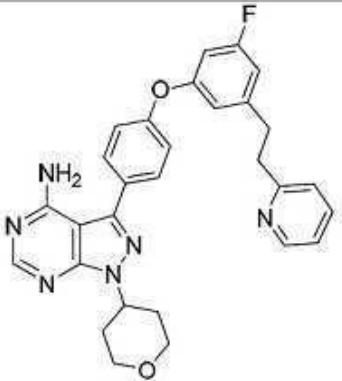


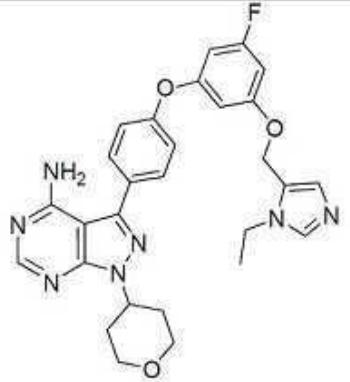
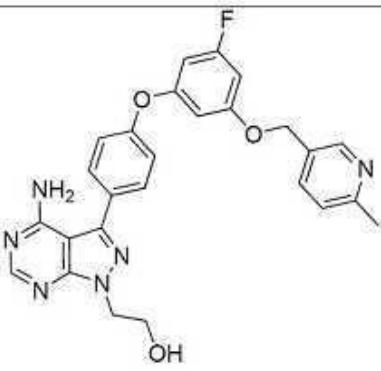
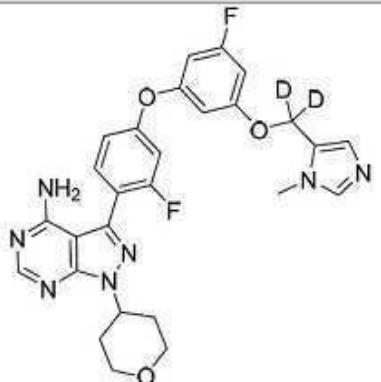
82

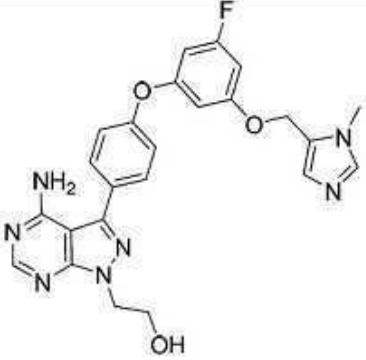
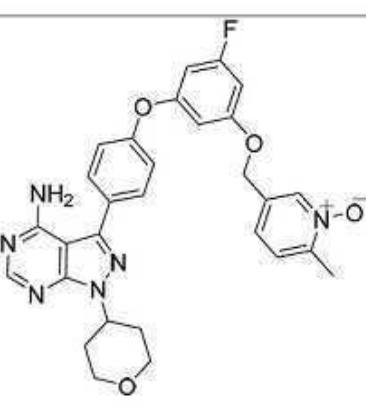
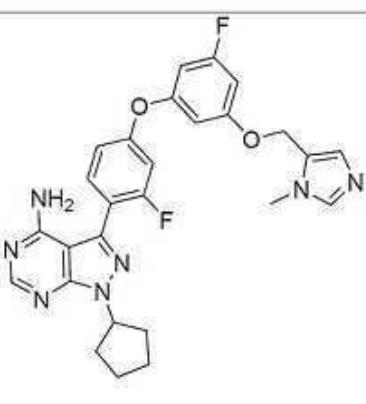


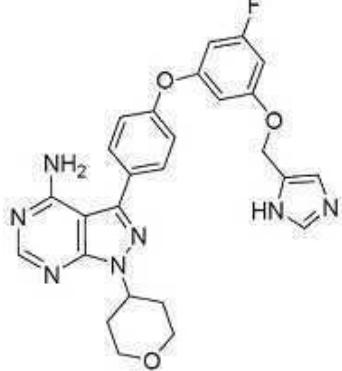
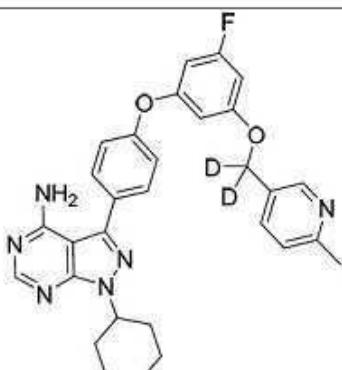
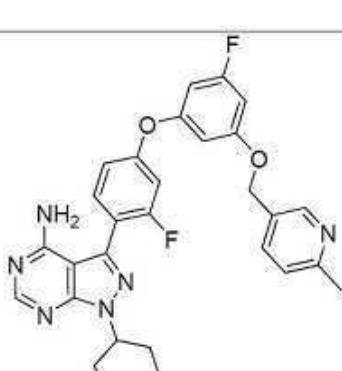
83

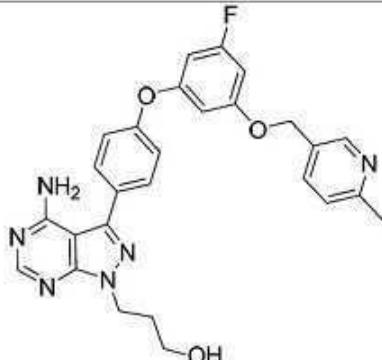
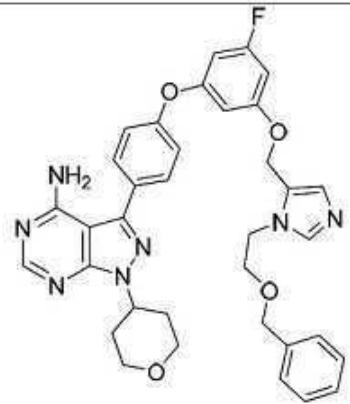
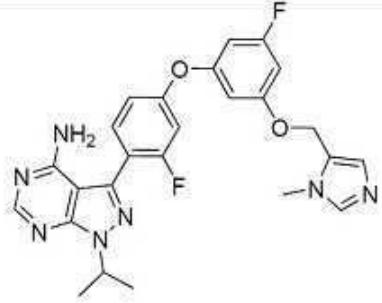


84	
85	
86	

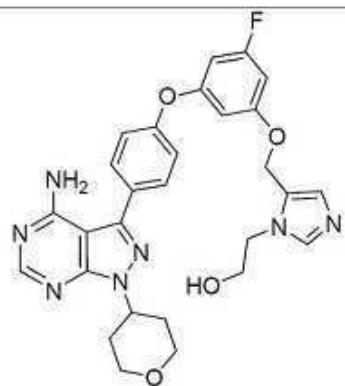
87	
88	
89	

90	
91	
92	

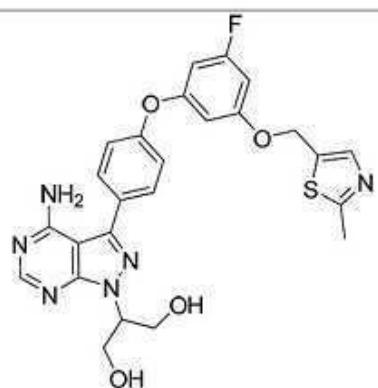
93	
94	
95	

96.	
97	
98	

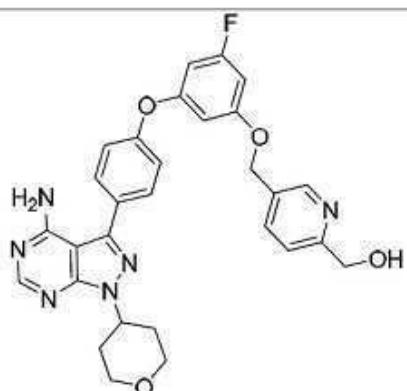
99

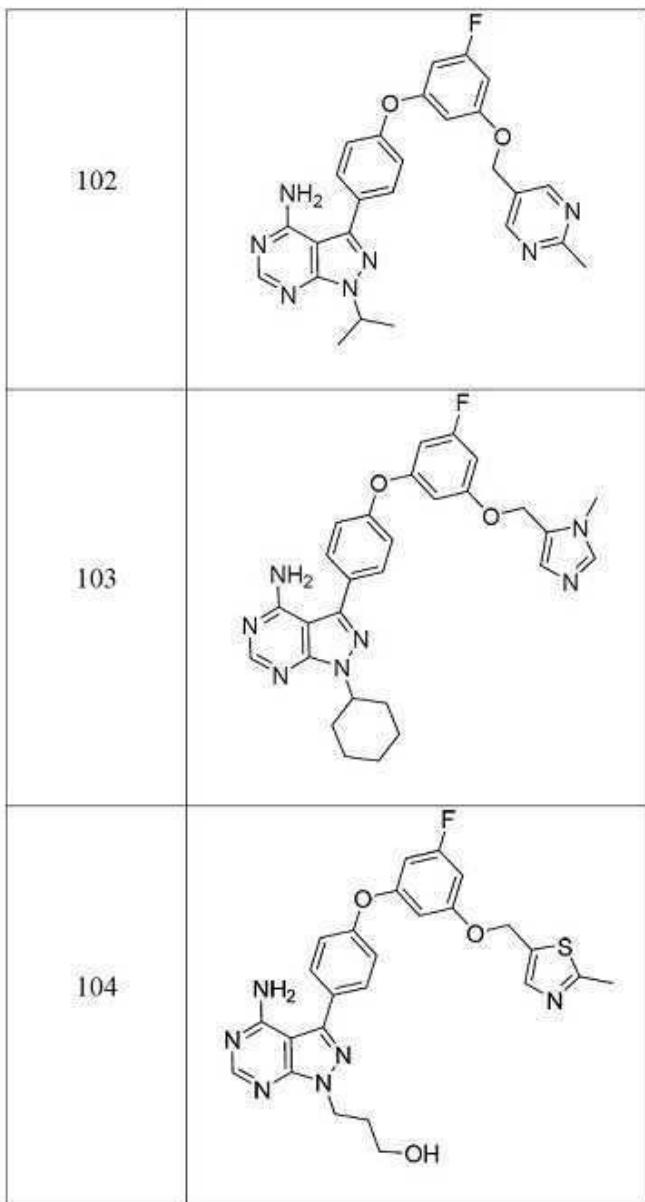


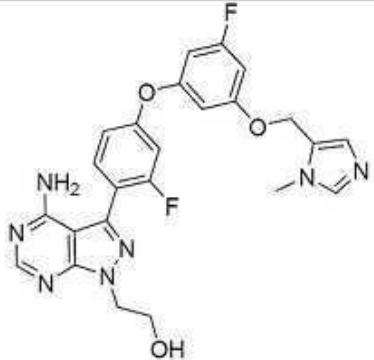
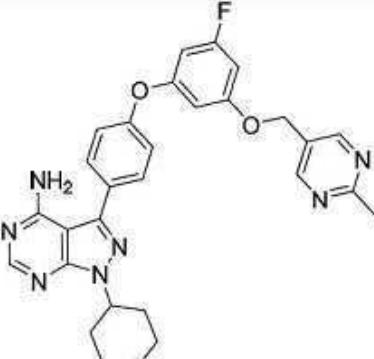
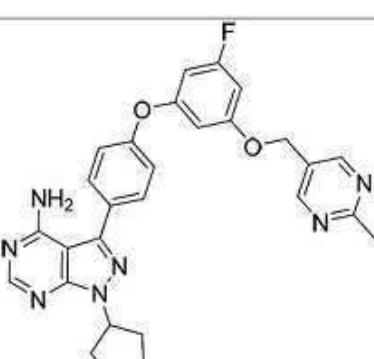
100

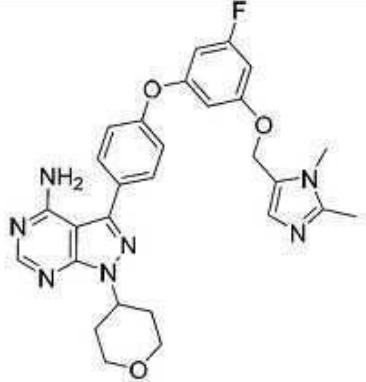
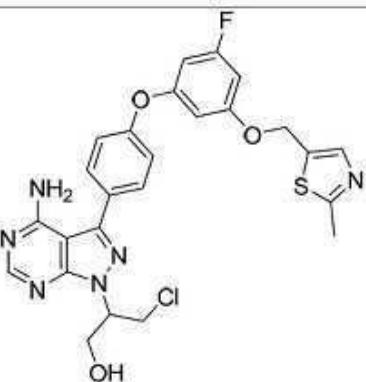
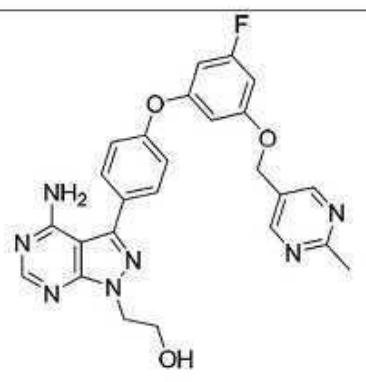


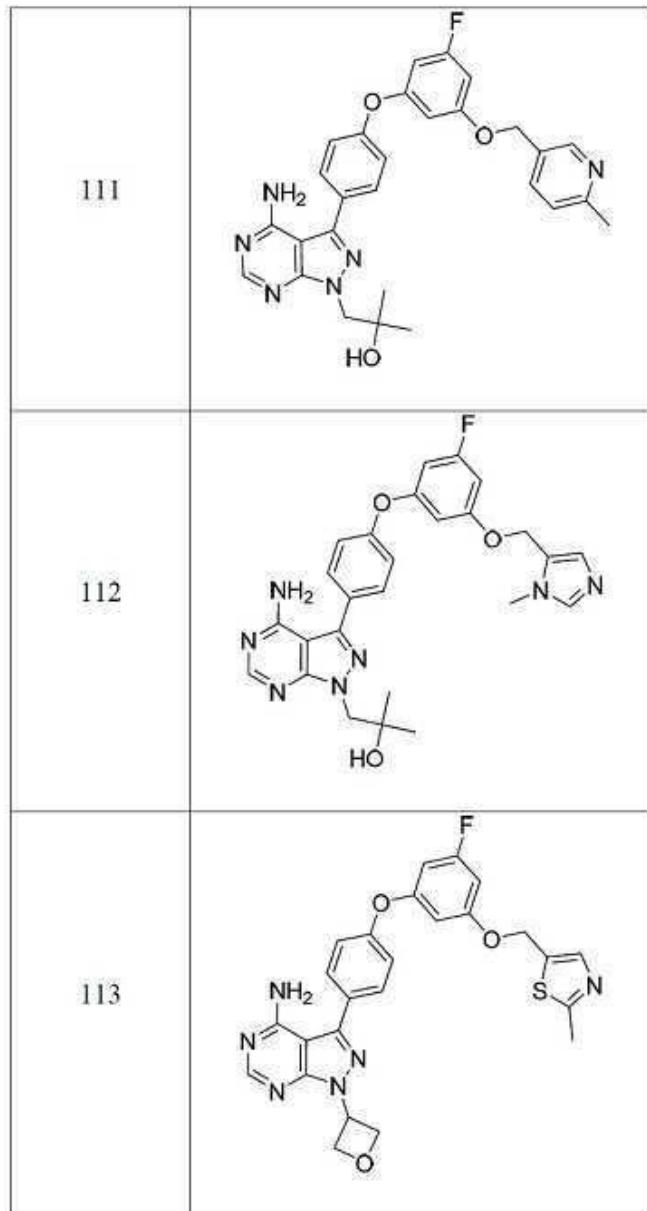
101

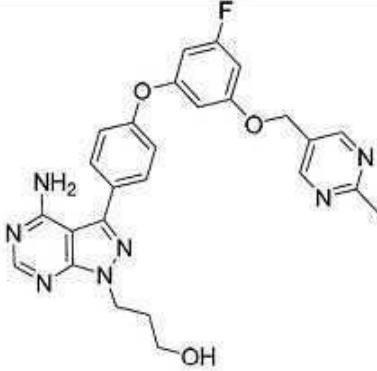
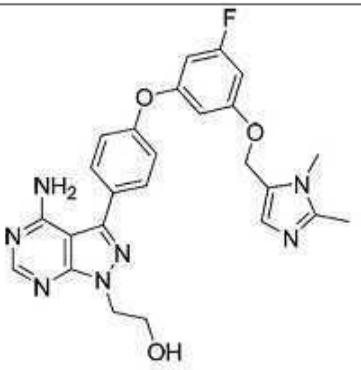
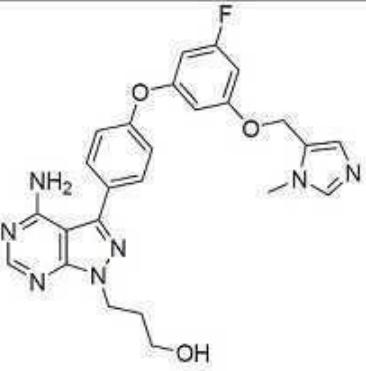




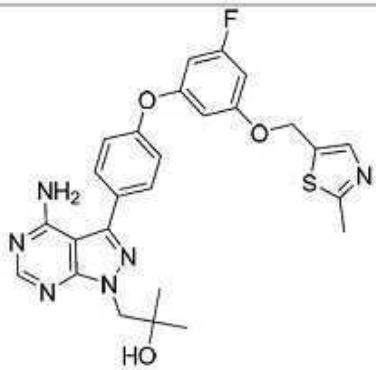
105	
106	
107	

108	
109	
110	

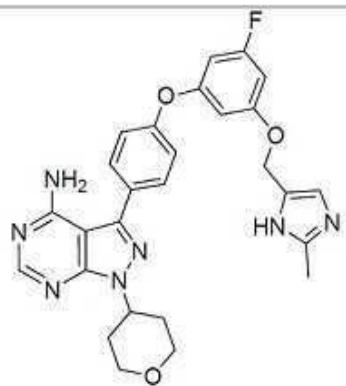


114	
115	
116	

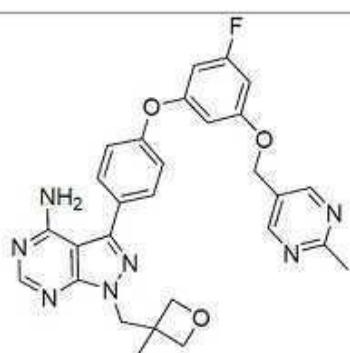
117



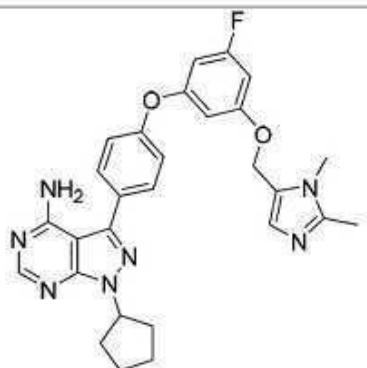
118



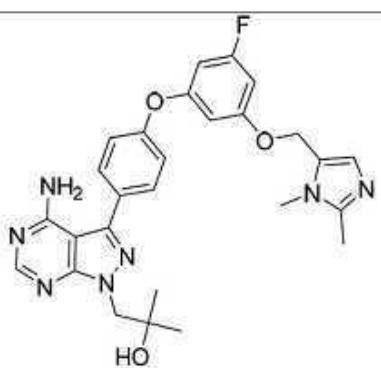
119



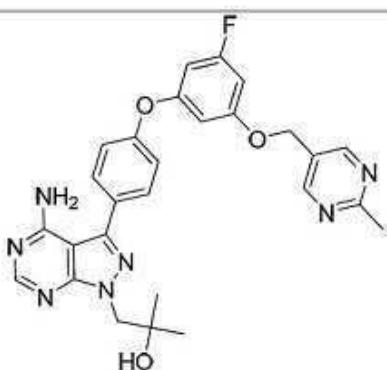
120

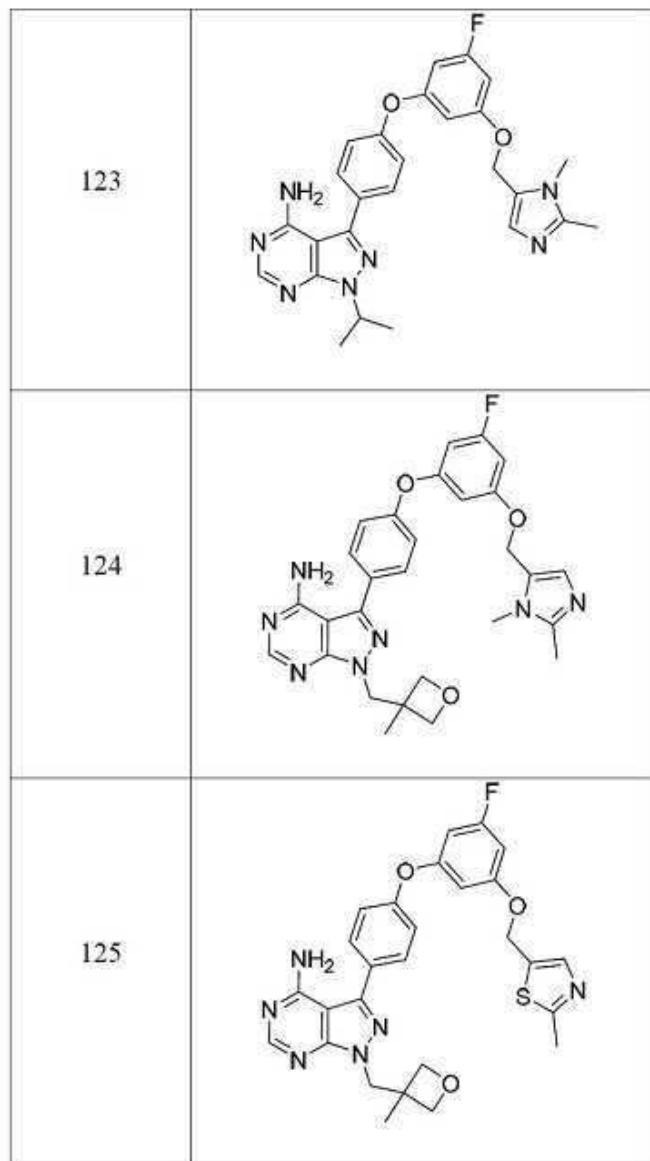


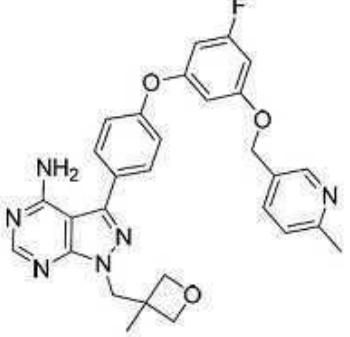
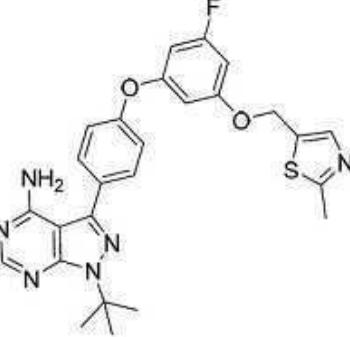
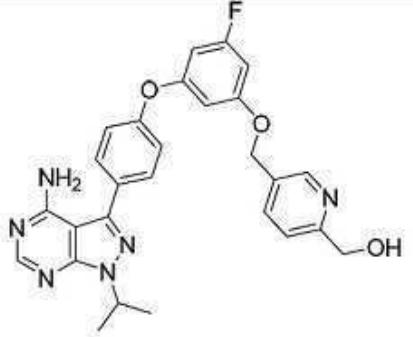
121

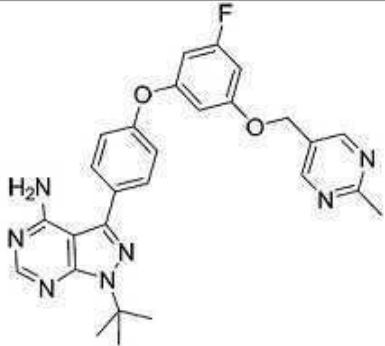
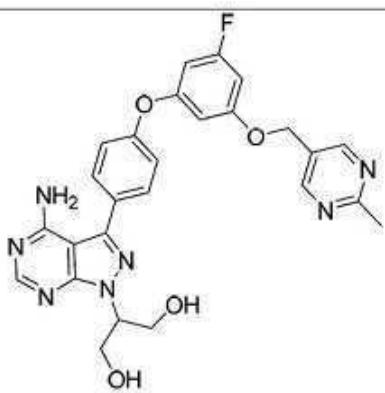
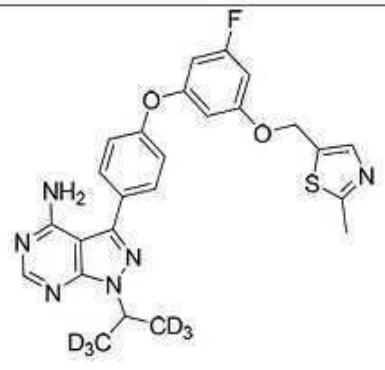


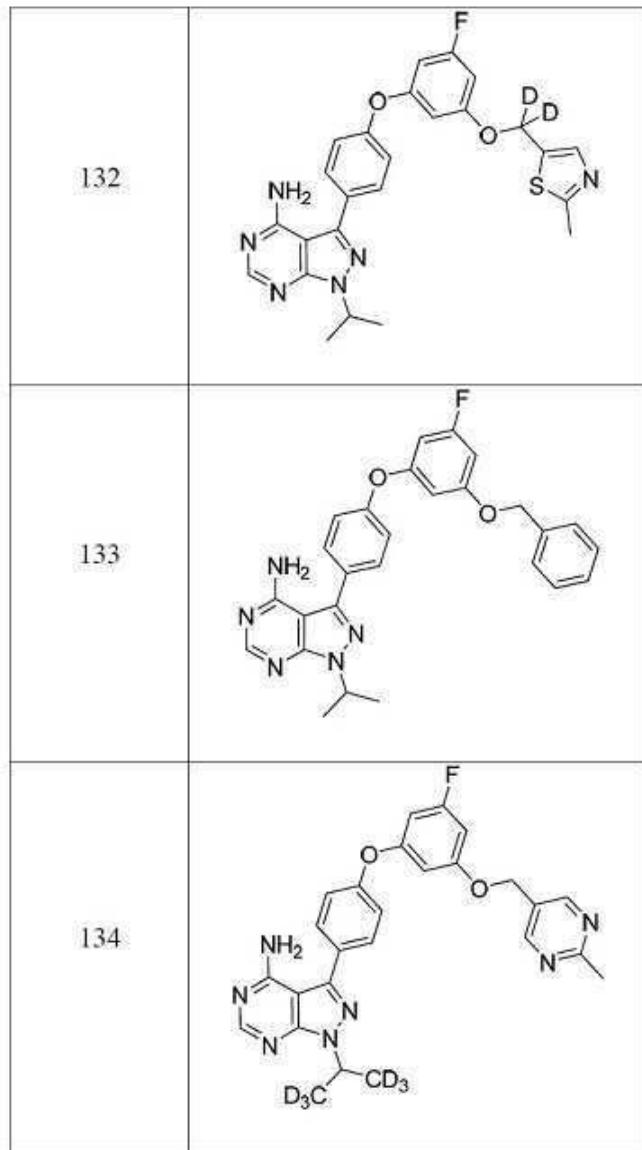
122





126	
127	
128	

129	
130	
131	

**청구항 11**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 염의 용매화물.

청구항 12

삭제

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는, 증식성 질환, 염증성 질환 및 자가면역 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병증은 Tec 및/또는 Src 키나제 패밀리 구성원들과 관련된 것인 약제학적 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병증은 BTK와 관련된 것인 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염 또는 화합물의 용매화물을 포함하는, 관절염 또는 면역 과민성을 치료하거나 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는, 자가 면역 질환을 치료하거나 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는, 염증을 치료하거나 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는, 염증 또는 세포 증식을 특징으로 하는 암, 장애 또는 질환 상태를 치료하거나 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 단백질 키나제의 저해제의 신규한 패밀리에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 Tec 및 Src 단백질 키나제 패밀리의 구성원의 저해제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 단백질 키나제는 진핵 세포에서 세포내 및 막관통 신호전달 단백질의 많은 군이다. 이 효소는 ATP로부터 표적 단백질의 특이적 아미노산 잔기로의 말단(감마) 포스페이트의 전달을 담당한다. 표적 단백질에서의 특이적 티로신, 세린 또는 트레오닌 아미노산 잔기의 인산화는 이의 활성을 조절하여 세포 신호전달 및 대사의 심오한 변화를 발생시킬 수 있다. 단백질 키나제는 세포막, 사이토줄 및 세포소기관, 예컨대 핵에서 발견될 수 있고, 대사, 세포 성장 및 분열, 세포 신호전달, 면역 반응의 조절 및 아폽토시스를 포함하는 다수의 세포 기능을 중재하는 것을 담당한다. 수용체 티로신 키나제는 세포외 신호에 반응하고 세포내 신호전달 캐스케이드를 활성화하는 단백질 티로신 키나제 활성을 갖는 세포 표면 수용체의 많은 패밀리이다(Plowman et al. (1994) DN&P, 7(6):334-339).

[0003] 다양한 단백질 키나제의 비정상적 활성화 또는 과도한 발현은 양성 및 악성 증식, 과도한 신생혈관생성을 특징으로 하는 다수의 질환 및 장애뿐만 아니라, 면역계의 부적절한 활성화로부터 생긴 질환의 기전에 연루된다.

따라서, 선택 키나제 또는 키나제 패밀리의 저해제는 고형 종양, 혈액학적 악성종양, 관절염, 이식편 대 숙주 질환, 홍반성 낭창, 건선, 대장염, 회장염, 다발성 경화증, 포도막염, 관상 동맥 맥관장애, 전신 경피증, 죽상 동맥경화증, 천식, 이식 거부, 알레르기, 피부근염, 천포창 등을 포함하는 암, 자가면역 질환 및 염증성 병증(이들로 제한되지는 않음)의 치료에 사용되는 것으로 예상된다.

[0004] 질환을 조절하도록 표적화될 수 있는 키나제의 예는 수용체 티로신 키나제, 예컨대 혈소판 유래 성장 인자 수용체(PDGFR), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR) 패밀리 및 세포내 단백질의 구성원, 예컨대 키나제의 Syk, SRC 및 Tec 패밀리의 구성원을 포함한다.

[0005] Tec 키나제는 혈액학적 기원의 세포에서 배타적이지는 않지만, 주로 발현되는 비수용체 티로신 키나제이다(Bradshaw JM. Cell Signal. 2010, 22:1175-84). Tec 패밀리는 Tec, 브루톤(Bruton)의 티로신 키나제(Btk), 유도성 T-세포 키나제(Itk), 휴식 림프구 키나제(Rlk/Txk) 및 골수 발현 키나제(Bmx/Etk)를 포함한다. Btk는 B-세포 수용체 신호전달에서 중요한 Tec 패밀리 키나제이다. Btk는 Src-패밀리 키나제에 의해 활성화되고 PLC 감마를 인산화하여 B-세포 기능 및 생존에 영향을 미친다. 추가로, Btk는 거대세포, 비만 세포 및 호중구에 의한 면역 복합체 인식에 반응하여 신호 전달에서 중요하다. Btk 저해는 또한 림프종 세포의 생존에 중요한 데(Herman, SEM. Blood 2011, 117: 6287-6289), 이는 Btk의 저해가 림프종의 치료에서 유용할 수 있다는 것을 제시한다.

[0006] cSRC는 Lyn, Fyn, Lck, Hck, Fgr, Blk, Syk, Yrk 및 Yes를 포함하는 티로신 키나제의 SRC 패밀리의 원형 구성원이다. cSRC는 암에 관여된 신호전달 경로에 중요하게 관여되고 대개 인간 악성종양에서 과발현된다(Kim LC, Song L, Haura EB. Nat Rev Clin Oncol. 2009 6(10):587-9). 세포 유착, 이동 및 골 개형에서의 cSRC의 역할은 골 전이의 발생 및 진행에서의 이 키나제를 강력히 보여준다. cSRC는 또한 성장 인자 수용체 티로신 키나제의 신호전달 하류에 포함되고 세포 사이클 진행을 조절하여 cSRC 저해가 암 세포 증식에 영향을 미친다는 것을 제시한다. 추가로, SRC 패밀리 구성원의 저해는 면역 기능을 조절하도록 설계된 치료에서 유용할 수 있다. Lck를 포함하는 SRC 패밀리 구성원은 사이토카인 방출, 생존 및 증식을 발생시키는 유전자 조절 사건을 발생시키는 T-세포 수용체 신호 전달을 조절한다. 따라서, Lck의 저해제는 이식편 거부 및 T-세포 조절 자가면역 질환에서 잠재적 적용을 갖는 면역억제 물질로서 강렬히 추구되었다(Martin et al. Expert Opin Ther Pat. 2010, 20:1573-93).

[0007] 소분자 저해제를 사용한 키나제의 저해는 인간 병증의 치료에서 사용되는 몇몇 승인된 치료학적 물질을 성공적으로 발생시켰다. 본원에, 본 발명자들은 키나제 저해제의 신규한 패밀리를 개시한다. 추가로, 본 발명자들은 화합물 치환의 변형이 키나제 선택도 및 이에 따라 이 물질의 생물학적 기능에 영향을 미칠 수 있다는 것을 입증한다.

[0008] PCT 공보 제 W002/080926호 및 제W002/76986호는 치료제로서의 피라졸로피리미딘을 개시한다. Btk는 생물학적 비연관 키나제의 긴 목록에 포함된다. 키나제 저해 또는 세포 활성의 증거가 W002/080926호에서 개시되지 않았고, 예시는 비치환 4-펜옥시페닐 유도체의 제한된 하위세트를 갖는 아마이드 및 살폰아마이드 유도체에 집중한다.

[0009] 미국 특허 제7,514,444호는 Btk의 저해제를 개시한다. 이 특허의 화합물 13(PCI-32765)은 Btk, Lck, Lyn, cSRC, Jak, EGFR, KDR 및 기타를 포함하는 광범위한 키나제에 대한 ATP 경쟁적 결합을 나타내는 것으로 보고되었다(Honigberg, L.A, et al, The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy, PNAS vol. 107 no. 29, 13075-13080). Btk의 경우 구체적으로, 화합물 13의 아크릴아마이드 작용기는 Btk의 ATP 결합 포켓에 인접하게 위치한 Cys481의 티올 모이어티와 공유 결합하여 Btk의 "지속적인" 저해를 유도하는 것으로 보고되어 있다. 그러나, 화합물 13은 또한 Bmx, Tec, Txk, Itk, EGFR, ErbB2, ErbB4, Jak3 및 Blk와 같은 ATP 결합 포켓에 인접한 Cys를 또한 특징으로 하는 다양한 키나제를 저해한다. 임의의 이 키나제에 대한 공유 결합은 이 접근법의 선택적 성질을 감소시킬 수 있다.

[0010] GDC-0834는 상당한 Btk 선택도를 나타내는 것으로 최근에 보고된 화합물의 구조적으로 비연관된 패밀리에 속한다(Liu L., et al, Antiarthritis effect of a novel Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor in rat collagen-induced arthritis and mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling: relationships between inhibition of BTK phosphorylation and efficacy. J Pharmacol Exp Ther. 2011 Jul;338(1):154-63). GDC-0834는 자가면역 질환의 몇몇 동물 모델에서 활성적이었다. 그러나, 이 화합물은 인간 특이적 대사의 결과로서 1상 임상 실험에서 실패하였다(Liu L, et al, Significant species difference in amide hydrolysis of

GDC-0834, a novel potent and selective Bruton's tyrosine kinase inhibitor, Drug Metab Dispos. 2011 Oct;39(10):1840-9.

[0011] EGFR의 저해는 다수의 임상 화합물에 의한 중증의 발진의 유도와 관련되었다(Tan AR, et al, Markers in the epidermal growth factor receptor pathway and skin toxicity during erlotinib treatment. Ann Oncol. 2008 Jan;19(1):185-90). 유사하게, KDR(VEGFR2)의 저해는 고혈압과 임상적으로 관련되었다(Howard R. Mellor, et al., Cardiotoxicity Associated with Targeting Kinase Pathways in Cancer, Toxicological Sciences 120(1), 14-32 (2011)). 따라서, 더 높은 키나제 선택도를 나타내는 Btk 저해제의 개발은 암, 염증성 및 자가면역 질환과 같은 급성 및/또는 만성 투약 섭생을 요하는 다양한 B-세포 연관 적응증에서 잠재적으로 유용할 수 있었다.

[0012] 본 발명은 세포 활성, 경구 노출 및 염증 및 자가면역 질환의 동물 모델에서의 활성을 나타내는 강력하고 선택적이며 비공유인 Btk 저해제의 패밀리에 관한 것이다. 키나제 선택도 및 세포 효력은 화합물에서 특이적 치환 패턴과 관련된다. 다중 그램 규모로 화합물을 제공하는 합성 방법이 개시되어 있다.

발명의 내용

[0013] 본 발명은 키나제 저해제의 신규한 패밀리에 관한 것이다. 이 유형의 화합물은 Tec 및 Src 단백질 키나제 패밀리의 구성원에 대해 저해 활성을 갖는 것으로 발견되었다.

[0014] 본 발명의 일 양태는 하기 화학식 1의 화합물에 관한 것이다:



[0015]

[0016] 화학식 1

[0017] 식 중,

[0018] R¹은

[0019] 1) 수소,

[0020] 2) 알킬,

[0021] 3) 헤테로알킬,

[0022] 4) 카보사이클릴,

[0023] 5) 헤테로사이클릴,

[0024] 6) -C(O)R⁴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0025] 상기 알킬, 헤테로알킬, 카보사이클릴 및 헤테로사이클릴은

[0026] 1) 하이드록시,

[0027] 2) 알록시,

[0028] 3) 알킬,

[0029] 4) -OC(O)R⁴,

[0030] 5) -OC(O)NR⁵R⁶,

[0031] 6) -C(O)R⁴,

[0032] 7) -C(O)NR⁵R⁶,

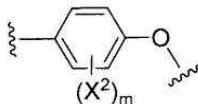
[0033] 8) -NR⁵R⁶,

[0034] 9) $-\text{NR}^2\text{C(O)R}^4$,

[0035] 10) $-\text{NR}^2\text{S(O)}_n\text{R}^4$,

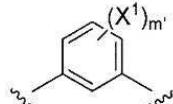
[0036] 11) $-\text{NR}^2\text{C(O)NR}^5\text{R}^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0037] Y는 하기로부터 선택되고;



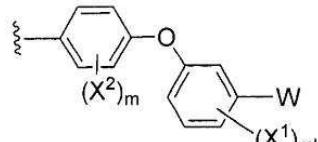
[0038]

[0039] Z는 하기로부터 선택되며;



[0040]

[0041] Y-Z-W는 하기로부터 선택되고;



[0042]

[0043] X¹ 및 X²는 수소, 할로겐 또는 사이아노로부터 독립적으로 선택되며;

[0044] n은 0 내지 2의 정수이고;

[0045] m은 0 내지 2의 정수이며;

[0046] m'은 0 내지 2의 정수이고;

[0047] W는

[0048] 1) 알킬,

[0049] 2) 아르알킬,

[0050] 3) 헤테로아르알킬,

[0051] 4) $-\text{OR}^3$,

[0052] 5) $-\text{OC(O)R}^4$,

[0053] 6) $-\text{OC(O)NR}^5\text{R}^6$,

[0054] 7) $-\text{CH}_2\text{O-R}^4$,

[0055] 8) $-\text{NR}^5\text{R}^6$,

[0056] 9) $-\text{NR}^2\text{C(O)R}^4$,

[0057] 10) $-\text{NR}^2\text{S(O)}_n\text{R}^4$,

[0058] 11) $-\text{NR}^2\text{C(O)NR}^5\text{R}^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0059] 상기 알킬, 아르알킬 및 헤�테로아르알킬은 추가로 치환될 수 있고;

[0060] R^2 는 수소 또는 알킬로부터 선택되며;

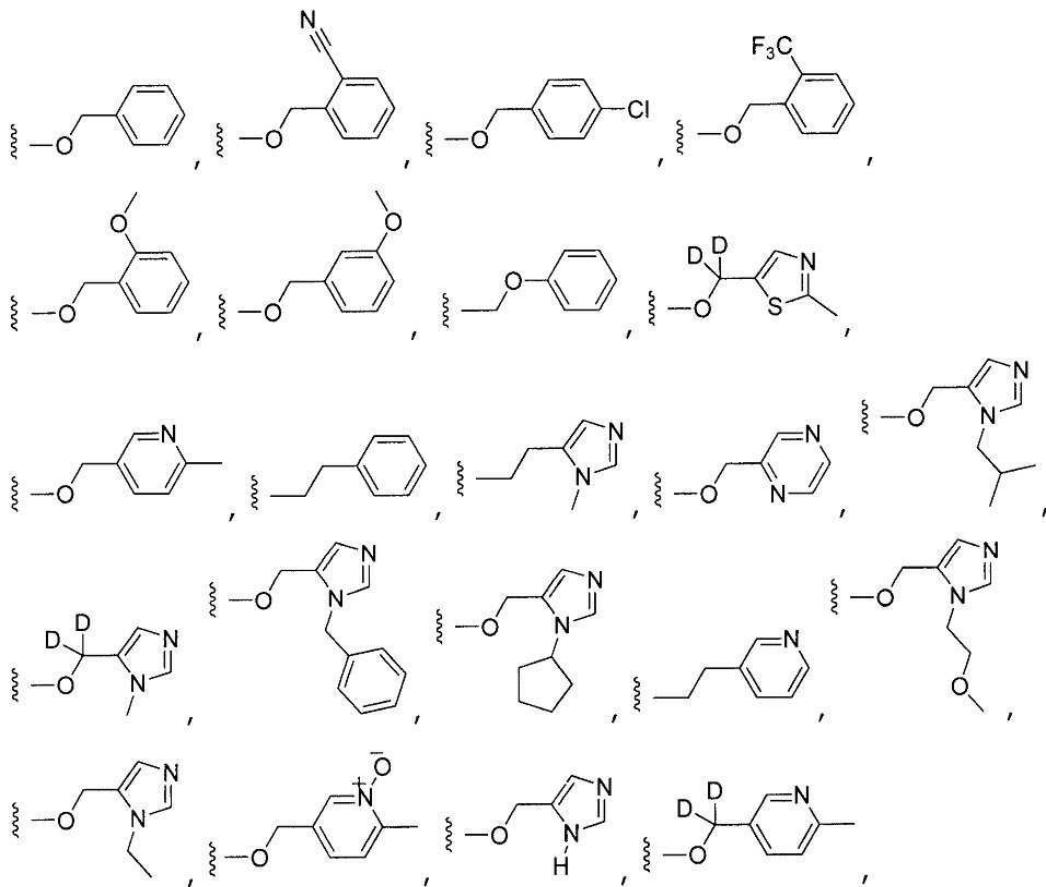
[0061] R^3 은 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 알키닐, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤�테로아릴, 치환 또는 비치환 아르알킬 또는 치환 또는 비치환 헤�테로아르알킬로부터 선택되고;

[0062] R^4 는 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 알키닐, 치환 또는 비치환 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤�테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤�테로아릴, 치환 또는 비치환 아르알킬 또는 치환 또는 비치환 헤�테로아르알킬로부터 선택되며;

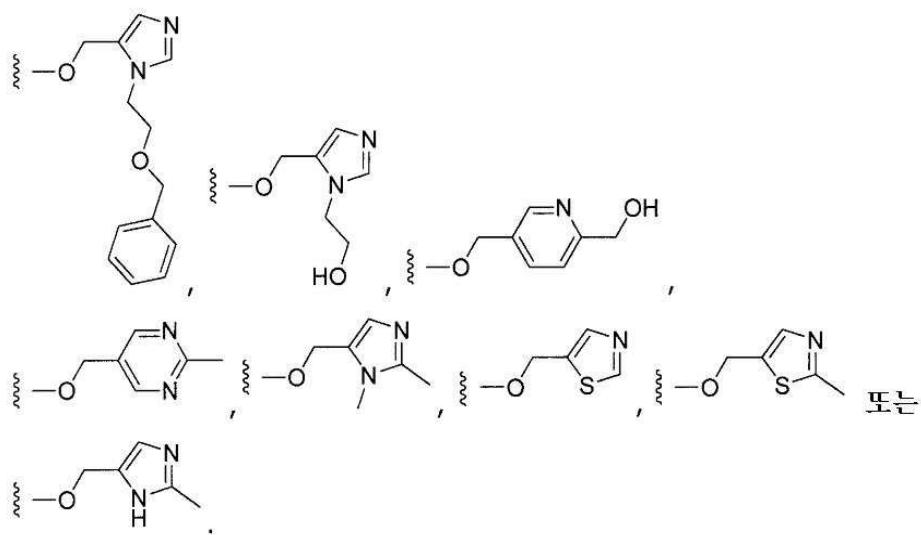
[0063] R^5 및 R^6 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 카보사이클릴, 헤�테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, R^5 와 R^6 은 축합되어 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 고리 시스템을 형성할 수 있다.

[0064] 바람직한 실시형태는 W가 R^3 으로부터 선택되고, R^3 이 치환 또는 비치환 아르알킬 또는 치환 또는 비치환 헤테로아르알킬로부터 선택되는 화학식 1의 화합물을 포함한다.

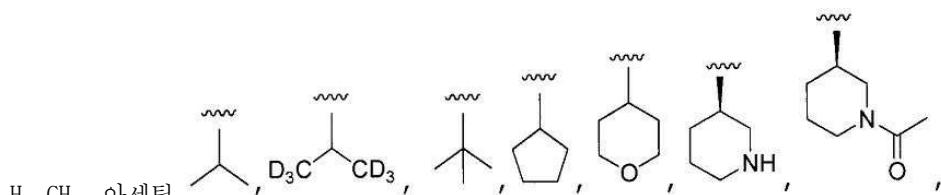
[0065] 바람직한 실시형태는 W가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 1의 화합물을 포함한다:



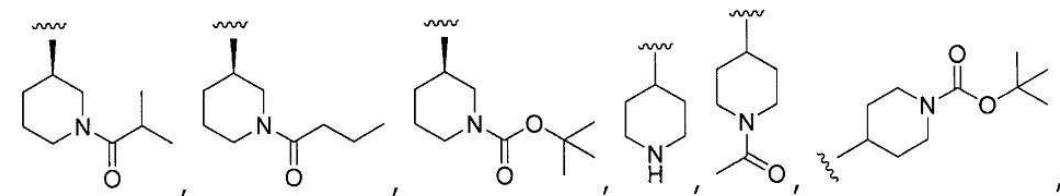
[0066]



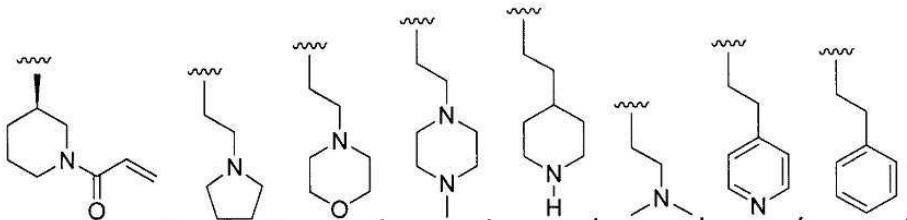
[0067]

[0068] 바람직한 실시형태는 R¹이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 1의 화합물을 포함한다:

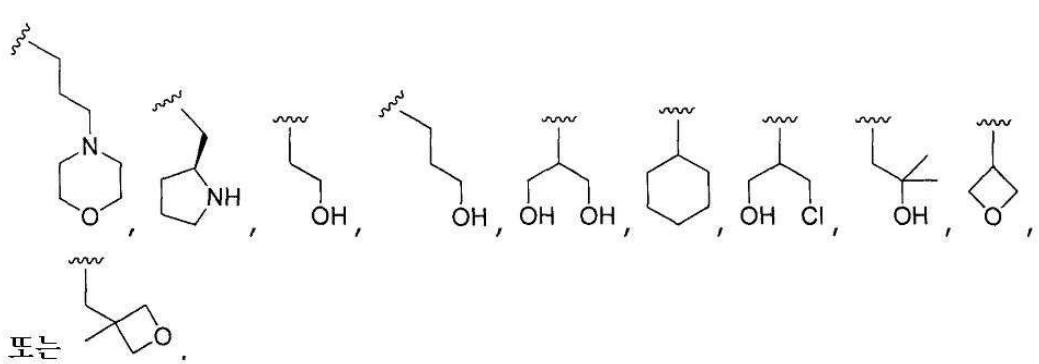
[0069]



[0070]

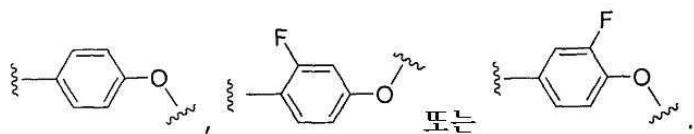


[0071]



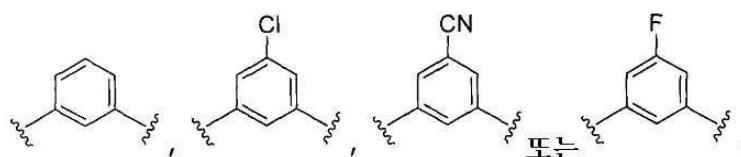
[0072]

바람직한 실시형태는 Y가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 1의 화합물을 포함한다:



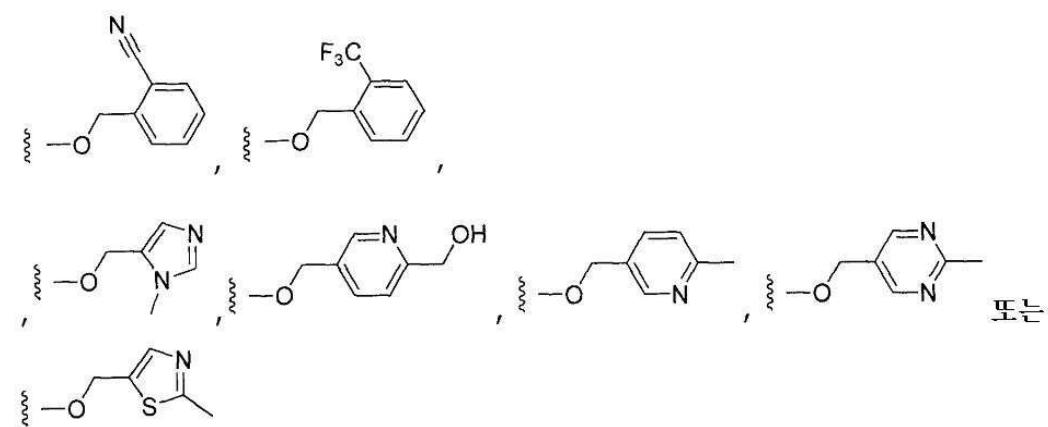
[0073]

바람직한 실시형태는 Z가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 1의 화합물을 포함한다:



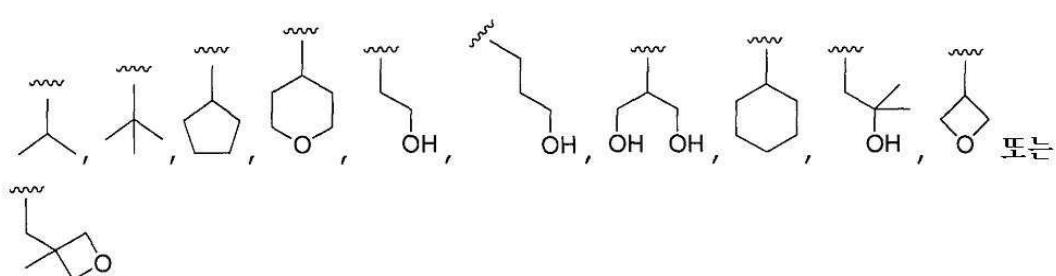
[0075]

더 바람직한 실시형태는 W가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 1의 화합물을 포함한다:



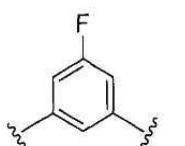
[0077]

더 바람직한 실시형태는 R¹이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 1의 화합물을 포함한다:



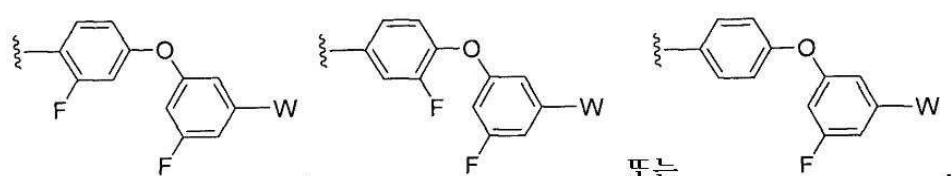
[0079]

더 바람직한 실시형태는 Z가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 1의 화합물을 포함한다:



[0081]

더 바람직한 실시형태는 Y-Z-W가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 1의 화합물을 포함한다:



[0083]

본 발명의 다른 양태는 유효량의 화학식 1의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함

하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0085] 본 발명의 다른 양태에서, 단백질 키나제의 저해제로서, 더 특히 Btk의 저해제로서의 화학식 1의 화합물의 용도가 제공된다.

[0086] 본 발명의 다른 양태는 키나제 기능을 조절하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 세포를 소정의 키나제 또는 키나제들, 예컨대 Btk의 효소 활성을 조절하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시켜 키나제 기능을 조절하는 단계를 포함한다.

[0087] 본 발명의 다른 양태는 표적 키나제 기능을 조절하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 a) 세포를 표적 키나제 기능을 조절하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시켜 b) 표적 키나제 활성 및 신호전달을 조절하는 단계를 포함한다.

[0088] 본 발명의 다른 양태는 검출 가능한 표지 또는 친화도 태그로 표지된 화학식 1의 화합물을 포함하는 프로브를 제공한다. 즉, 프로브는 검출 가능한 표지에 공유 접합된 화학식 1의 화합물의 잔기를 포함한다. 이러한 검출 가능한 표지는 형광 모이어티, 화학발광 모이어티, 상자성 조영제, 금속 퀄레이트, 방사성 동위원소 함유 모이어티 또는 바이오틴을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0089] 본 발명은 신규한 키나제 저해제에 관한 것이다. 이 화합물은 SRC(더 구체적으로 Lck) 및 Tec(더 구체적으로 Btk) 키나제 패밀리인 티로신 키나제 오로라(Aurora)의 구성원을 포함하는 단백질 키나제의 저해제로서 활성을 갖는 것으로 발견되었다.

[0090] 본 발명의 화합물은 유효량의 화학식 1의 화합물과 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 제제화될 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 경구 투여(예를 들어, 정제, 캡슐, 과립, 분말 및 시럽), 비경구 투여(예를 들어, 주사(정맥내, 근육내 또는 피하)), 방울 점액 제제, 흡입, 안약(eye lotion), 국소 투여(예를 들어, 연고) 또는 좌제에 적합한 종래의 약제학적 형태일 수 있다. 선택된 투여 경로와 무관하게, 화합물은 당해 분야의 당업자에게 공지된 종래의 방법에 의해 형성된 약학적으로 허용되는 용량으로 제제화될 수 있다.

[0091] "약학적으로 허용되는"이란 구문은, 합당한 의학 판단 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 유익/유해비에 비례한 리간드, 재료, 조성물 및/또는 용량 형태를 의미하도록 본원에 사용된다.

[0092] 본원에 사용되는 "약학적으로 허용되는 담체"란 구문은 약학적으로 허용되는 재료, 조성물 또는 비허클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 재료를 의미한다. 각각의 담체는 활성 성분을 포함하는 제제의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 손상을 주거나 해가 되지 않는다는 점에서 허용될 수 있어야 한다. 약학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 재료의 몇몇 예는 (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 및 치환 또는 비치환 β -사이클로덱스트린; (3) 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 흥화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글라이콜, 예컨대 프로필렌 글라이콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글라이콜; (12) 에스터, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알진산; (16) 발열원 비함유 물; (17) 등장성 식염수; (18) 렇거액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충 용액; 및 (21) 약제학적 제제에 사용되는 다른 비독성 상용성 물질을 포함한다.

[0093] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 화합물(들)의 비교적 비독성인, 무기산 및 유기산 부가염을 의미한다. 화합물(들)의 마지막 단리 및 정제 동안 인시츄로 또는 정제된 화합물(들)을 이의 유리 염기 형태로 적합한 유기산 또는 무기산과 분리하여 반응시키고 이렇게 형성된 염을 단리함으로써 이 염을 제조할 수 있다. 대표적인 염은 브롬산염, 염산염, 황산염, 황산수소염, 인산염, 질산염, 아세트산염, 빌레르산염, 올레산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우르산염, 벤조에이트, 락트산염, 인산염, 토실산염, 시트르산염, 말레산염, 푸마르산염, 숙신산염, 타르타르산염, 나프탈산염, 메실산염, 글루코헵토산염, 락토비온산염, 라우릴설폰산염 및 아미노산염 등을 포함한다(예를 들어, 문헌[Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19] 참조).

[0094] 다른 경우, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 산성 작용기를 포함할 수 있고, 따라서 약학적으로 허용되는 염기와 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이 경우 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 비교적 비독성의 화합물(들)의 무기 염기 부가염 및 유기 염기 부가염을 의미한다. 화합물(들)의 마지막 단리 및 정제 동안 인시추로 또는 정제된 화합물(들)을 이의 유리 산 형태로 적합한 염기, 예컨대 약학적으로 허용되는 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염, 암모니아 또는 약학적으로 허용되는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 분리하여 반응시킴으로써 이 염을 마찬가지로 제조할 수 있다. 대표적인 알칼리염 또는 알칼리 토금속염은 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염 및 알루미늄염 등을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 다이에틸아민, 에틸렌다이아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다(예를 들어, 상기 Berge 등의 문헌 참조).

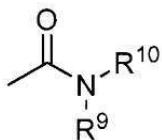
[0095] 본원에 사용되는 용어 "친화도 태그"는, 접합체가 용액으로부터 추출되게 하는, 본 발명의 화합물에 또는 단백질 키나제 도메인에 연결된, 리간드 또는 기를 의미한다.

[0096] 용어 "알킬"은 할로알킬기, 예컨대 트라이플루오로메틸 및 2,2,2-트라이플루오로에틸 등을 포함하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬기를 포함하는 치환 또는 비치환 포화 탄화수소기를 의미한다. 대표적인 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, t-부틸, 아이소부틸, sec-부틸, (사이클로헥실)메틸, 사이클로프로필메틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다. 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 상기 기재된 알킬에 대한 가능한 치환 및 길이가 유사하지만, 각각 적어도 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환 불포화 지방족 기를 의미한다. 대표적인 알케닐기는 비닐, 프로펜-2-일, 크로틸, 아이소펜텐-2-일, 1,3-부타다이엔-2-일), 2,4-펜타다이엔일 및 1,4-펜타다이엔-3-일을 포함한다. 대표적인 알키닐기는 에티닐, 1-프로피닐, 3-프로피닐 및 3-부티닐을 포함한다. 특정한 바람직한 실시형태에서, 알킬 치환기는 예를 들어 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬기이다. 유사하게, 알케닐 및 알키닐은 바람직하게는 예를 들어 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알케닐 및 알키닐기를 의미한다. 본원에 사용되는 "알킬렌"은 (단일 원자가보다는) 2개의 개방 원자가를 갖는 알킬기, 예컨대 $-(\text{CH}_2)_{1-10}-$ 및 이의 치환 변형을 의미한다.

[0097] 용어 "알콕시"는 산소가 부착된 알킬기를 의미하다. 대표적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로포록시, tert-부톡시 등을 포함한다. "에터"는 산소에 의해 공유 결합된 2개의 탄화수소이다. 따라서, 알킬이 에터가 되게 하는 알킬의 치환기는 알콕시이거나 이와 닮았다.

[0098] 용어 "알콕시알킬"은 알콕시기로 치환되어 에터를 형성하는 알킬기를 의미한다.

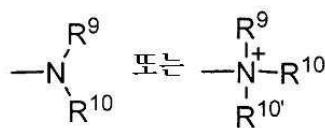
[0099] 용어 "아마이드" 및 "아마이도"는 아미노-치환 카보닐로서 당해 분야에서 인정되어 있고 하기 일반식으로 표시될 수 있는 모이어티를 포함한다:



[0100]

[0101] 식 중, R⁹, R¹⁰은 상기 정의한 바와 같다. 아마이드의 바람직한 실시형태는 불안정할 수도 있는 이미드를 포함하지 않을 것이다.

[0102] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당해 분야에서 인정되어 있고, 비치환 및 치환 아민 및 이의 염 둘 다, 예를 들어 하기 일반식으로 표시될 수 있는 모이어티를 의미한다:



[0103]

[0104] 식 중, R⁹, R¹⁰ 및 R^{10'}은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^8$ 을 나타내거나, R⁹와 R¹⁰은 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에서 4개 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성하고; R⁸은 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴 또는 폴리사이클릴을 나타내고; m은 0 또는 1 내지 8의 정수이다. 바람직한 실시형태에서, R⁹ 또는 R¹⁰ 중 오직 하나는 카보닐일 수 있고, 예를 들어 R⁹, R¹⁰ 및 질소는 함께 이미드를 형

성하지 않는다. 훨씬 더 바람직한 실시형태에서, R^9 및 R^{10} (및 임의로 $R^{10'}$)은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 $-(CH_2)_m-R^8$ 을 나타낸다. 특정한 실시형태에서, 아미노기는 염기성이고, 이는 양성자화 형태가 $pK_a \geq 7.00$ 을 갖는다는 것을 의미한다.

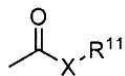
[0105] 본원에 사용되는 용어 "아르알킬"은 아릴기로 치환된 알킬기, 예를 들어 $-(CH_2)_n-Ar$ 을 의미한다.

[0106] 본원에 사용되는 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴기로 치환된 알킬기, 예를 들어 $-(CH_2)_n-Het$ 를 의미한다.

[0107] 본원에 사용되는 용어 "아릴"은 고리의 각각의 원자가 탄소인 5원, 6원 및 7원 치환 또는 비치환 단일 고리 방향족 기를 포함한다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 사이클릭 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 포함하되, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 예를 들어 다른 사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 아릴기는 벤젠, 나프탈렌, 폐난트렌, 폐놀, 아닐린, 안트라센 및 폐난트렌을 포함한다.

[0108] 본원에 사용되는 용어 "카보사이클" 및 "카보사이클릴"은 고리의 각각의 원자가 탄소인 비방향족 치환 또는 비치환 고리를 의미한다. 용어 "카보사이클" 및 "카보사이클릴"은 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 사이클릭 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 또한 포함하되, 여기서 적어도 하나의 고리는 카보사이클릭이고, 예를 들어, 다른 사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 대표적인 카보사이클릭기는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐 및 3-사이클로헥센-1-일, 사이클로헵틸을 포함한다.

[0109] 용어 "카보닐"은 당해 분야에서 인정되어 있고, 하기 일반식으로 표시될 수 있는 모이어티를 포함한다:



[0110] [0111] 식 중, X는 결합이거나 산소 또는 황을 나타내고, R^{11} 은 수소, 알킬, 알케닐, $-(CH_2)_m-R^8$ 또는 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다. X가 산소이고, R^{11} 이 수소가 아닌 경우, 화학식은 "에스터"를 나타낸다. X가 산소이고, R^{11} 이 수소인 경우, 화학식은 "카복실산"을 나타낸다.

[0112] 용어 "헤테로아릴"은 고리 구조가 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 치환 또는 비치환 방향족 5원 내지 7원 고리 구조, 더 바람직하게는 5원 내지 6원 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 사이클릭 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 또한 포함하되, 여기서 적어도 하나의 고리는 헤테로방향족이고, 예를 들어 다른 사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로아릴기는 예를 들어 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 아이소옥사졸, 옥사졸, 티아졸, 트라이아졸, 피리졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다.

[0113] 본원에 사용되는 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황이다.

[0114] 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭기"는 고리 구조가 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 치환 또는 비치환 비방향족 3원 내지 10원 고리 구조, 더 바람직하게는 3원 내지 7원 고리를 의미한다. 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭기"는 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 사이클릭 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 또한 포함하되, 여기서 적어도 하나의 고리는 헤테로사이클릭이고, 예를 들어 다른 사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로사이클릴기는 예를 들어 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 피페라진, 피리다진, 몰폴린, 락톤 및 락탐을 포함한다.

[0115] 본원에 사용되는 용어 "탄화수소"는, $=O$ 또는 $=S$ 치환기를 갖지 않고 통상적으로 적어도 하나의 탄소-수소 결합 및 주로 탄소 골격을 갖지만, 임의로 헤테로원자를 포함할 수 있는, 탄소 원자를 통해 결합된 기를 의미한다. 따라서, 메틸, 에톡시메틸, 2-피리딜 및 트라이플루오로메틸과 같은 기는 본 출원의 목적상 하이드로카빌인 것으로 생각되고, 아세틸(결합 탄소 상에 $=O$ 치환기를 가짐) 및 에톡시(탄소가 아닌 산소를 통해 연결됨)와 같은 치환기가 아니다. 하이드로카빌기는 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클, 헤테로사이클, 알킬, 알케닐, 알키닐 및

이들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0116] 용어 "폴리사이클릴" 또는 "폴리사이클릭"은 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 고리(예를 들어, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤�테로사이클릴)를 의미하고, 예를 들어 고리는 "축합 고리"이다. 폴리사이클의 각각의 고리는 치환 또는 비치환일 수 있다.

[0117] 본원에 사용되는 용어 "프로브"는 검출 가능한 표지 또는 친화도 태그로 표지되고 단백질 키나제 도메인에 대해 공유로 또는 비공유로 결합할 수 있는 본 발명의 화합물을 의미한다. 예를 들어, 프로브가 비공유 결합될 때, 이는 시험 화합물로 대체될 수 있다. 예를 들어, 프로브가 공유 결합될 때, 이는 가교 결합된 부가물을 형성하도록 사용될 수 있고, 이 부가물은 시험 화합물에 의해 정량화되고 억제될 수 있다.

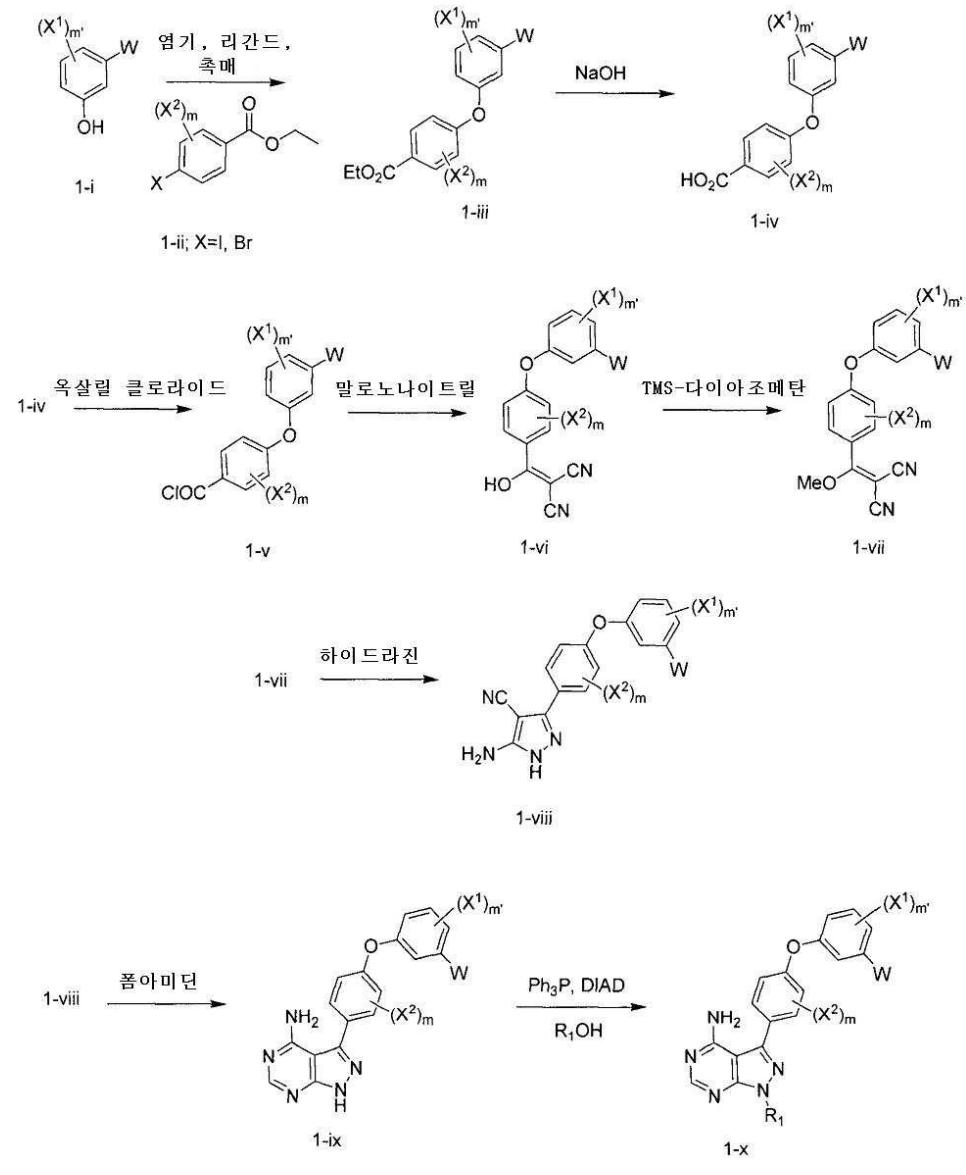
[0118] 용어 "치환된"은 골격의 하나 이상의 탄소 상에 수소를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 의미한다. "치환" 또는 "으로 치환된"은, 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용되는 원자가에 따르고, 치환이 예컨대 재배열, 고리화, 제거 등에 의해 자발적으로 변형을 겪지 않는 예를 들어 안정한 화합물을 생성시킨다는 암시적 조건을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 본원에 사용되는 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용되는 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 광의의 양태에서, 허용되는 치환기는 유기 화합물의 비사이클릭 및 사이클릭, 분자형 및 비분자형, 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 허용되는 치환기는 하나 이상이고 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 만족시키는 본원에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용되는 치환기를 가질 수 있다. 치환기는 예를 들어 할로겐, 하이드록실, 카보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카보닐, 폼일 또는 아크릴), 티오카보닐(예컨대, 티오에스터, 티오아세테이트 또는 티오폼에이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 사이아노, 나이트로, 아자이도, 셀프하이드릴, 알킬티오, 셀페이트, 셀포네이트, 셀파모일, 셀폰아미도, 셀포닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 당해 분야의 당업자라면 탄화수소 사슬 상에 치환된 모이어티는 그 자체가 적절한 경우 치환될 수 있는 것임을 이해할 것이다.

[0119] 본 발명의 화합물은 또한 중간체 및/또는 마지막 화합물에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 포함한다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다.

일반적인 합성 방법

일반적인 합성 방법 A:

[0122] 에스터 1-ii에 의한 폐놀 1-i의 울만 축합은 중간체 1-iii의 비누화는 중간체 1-iv를 생성시켰다. 예를 들어 옥살릴 클로라이드 및 DMF를 사용한 중간체 1-iv의 이의 산 클로라이드로의 전환은 중간체 1-v를 제공하였다. 말로노나이트릴에 의한 중간체 1-v의 축합은 중간체 1-vi를 생성시켰다. TMS-다이아조메탄에 의한 중간체 1-vi의 메틸화는 중간체 1-vii를 제공하였다. 하이드라진에 의한 1-vii의 축합은 중간체 1-viii를 생성시켰다. 폼아미딘에 의한 중간체 1-viii의 축합은 중간체 1-ix를 생성시켰다. 중간체 1-ix를 미츠노부 조건 하에 알코올 R¹OH로 처리하여, 일반식 1-x의 원하는 화합물 또는 중간체를 제공하였다.

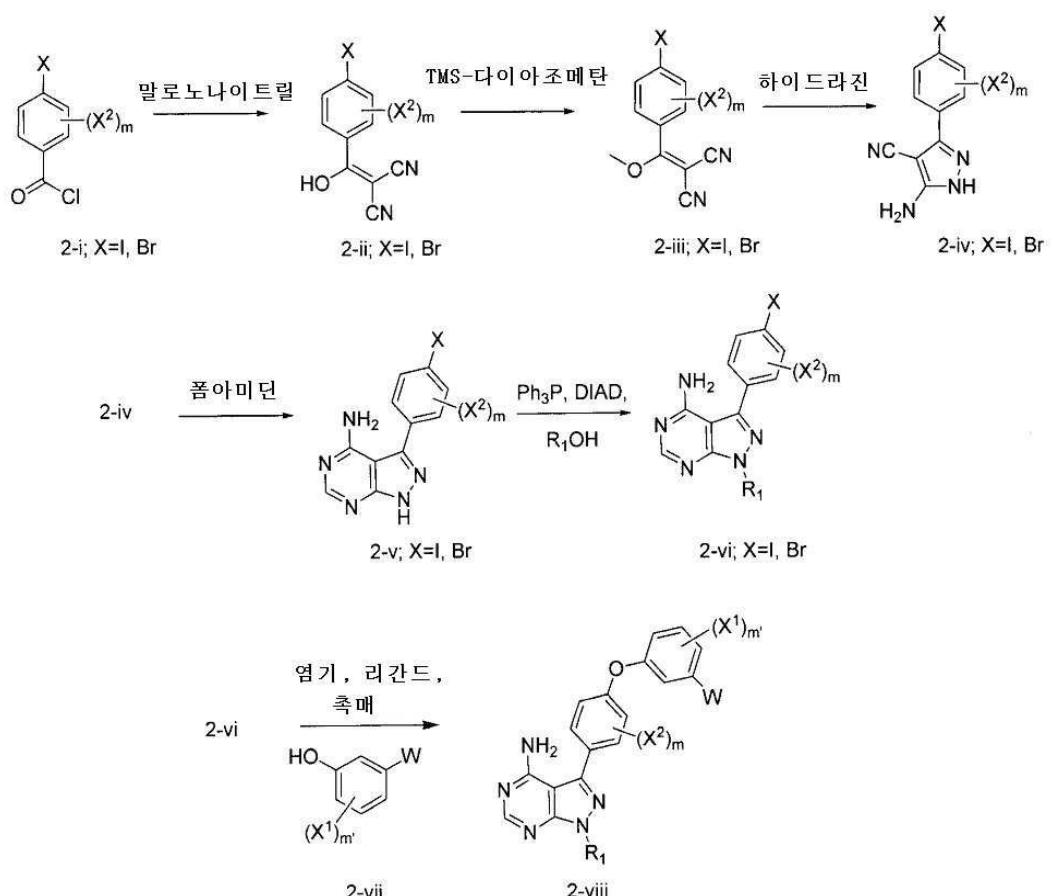


[0123]

반응식 1

일반적인 합성 방법 B:

화학식 2-i의 벤조일 클로라이드를 말로노나이트릴과 축합하여 중간체 2-ii를 제공하였다. TMS-다이아조메탄에 의한 중간체 2-ii의 메틸화는 중간체 2-iii를 제공하였다. 하이드라진에 의한 중간체 2-iii의 축합은 중간체 2-iv를 제공하였다. 폼아미딘에 의한 중간체 2-iv의 추가의 축합은 중간체 2-v를 제공하였다. 중간체 2-v를 미초노부 조건 하에 알코올 R^1OH 로 처리하여 중간체 2-vi을 제공하였다. 페놀성 중간체 2-vii에 의한 중간체 2-vi의 울만 축합은 일반식 2-viii의 원하는 화합물 또는 중간체를 제공하였다.

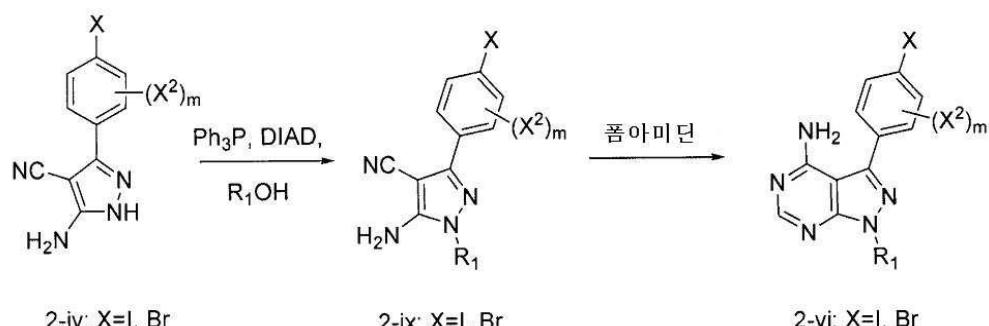


[0127]

반응식 2a

[0129]

대안적으로, 중간체 2-iv를 미츠노부 조건 하에 화학식 R₁OH의 알코올로 처리하여 중간체 2-ix를 제공하였다. 품아미딘에 의한 중간체 2-ix의 축합은 중간체 2-vi을 제공하였다.

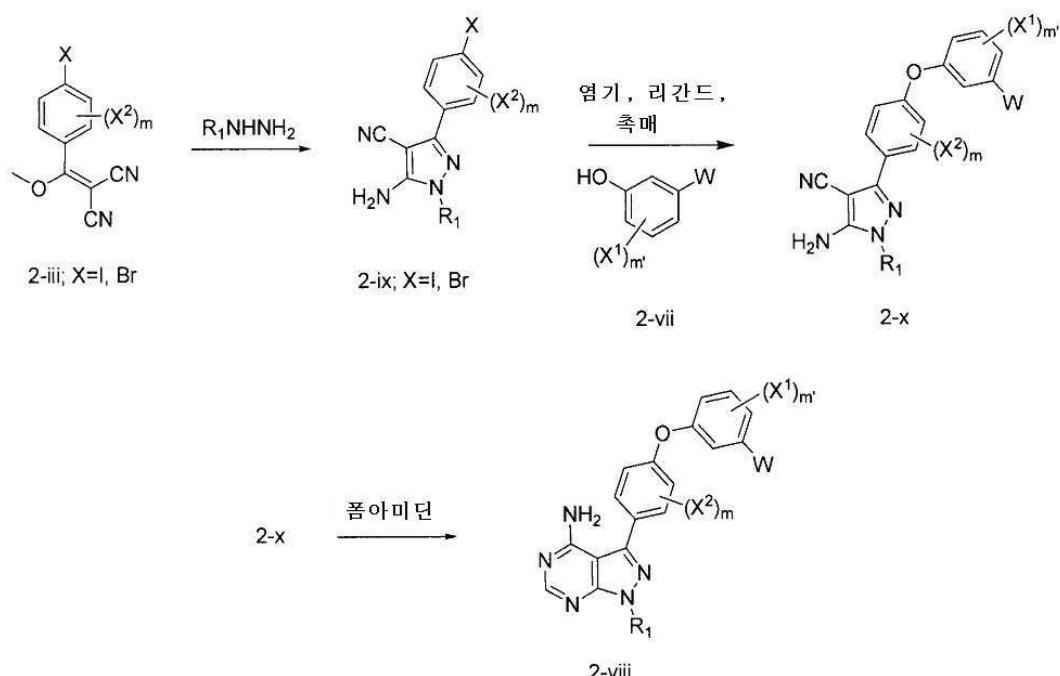


[0130]

방으신 2b

[0132]

유사한 방식으로, 화학식 R_1NNH_2 의 하이드라진에 의한 중간체 2-iii의 축합은 중간체 2-ix를 제공하였다. 폐놀 성 중간체 2-vii에 의한 중간체 2-ix의 울만 축합은 중간체 2-x를 제공하였다. 품아미딘에 의한 중간체 2-x의 축합은 일반식 2-viii의 원하는 화합물 또는 중간체를 제공하였다.



[0133]

[0134]

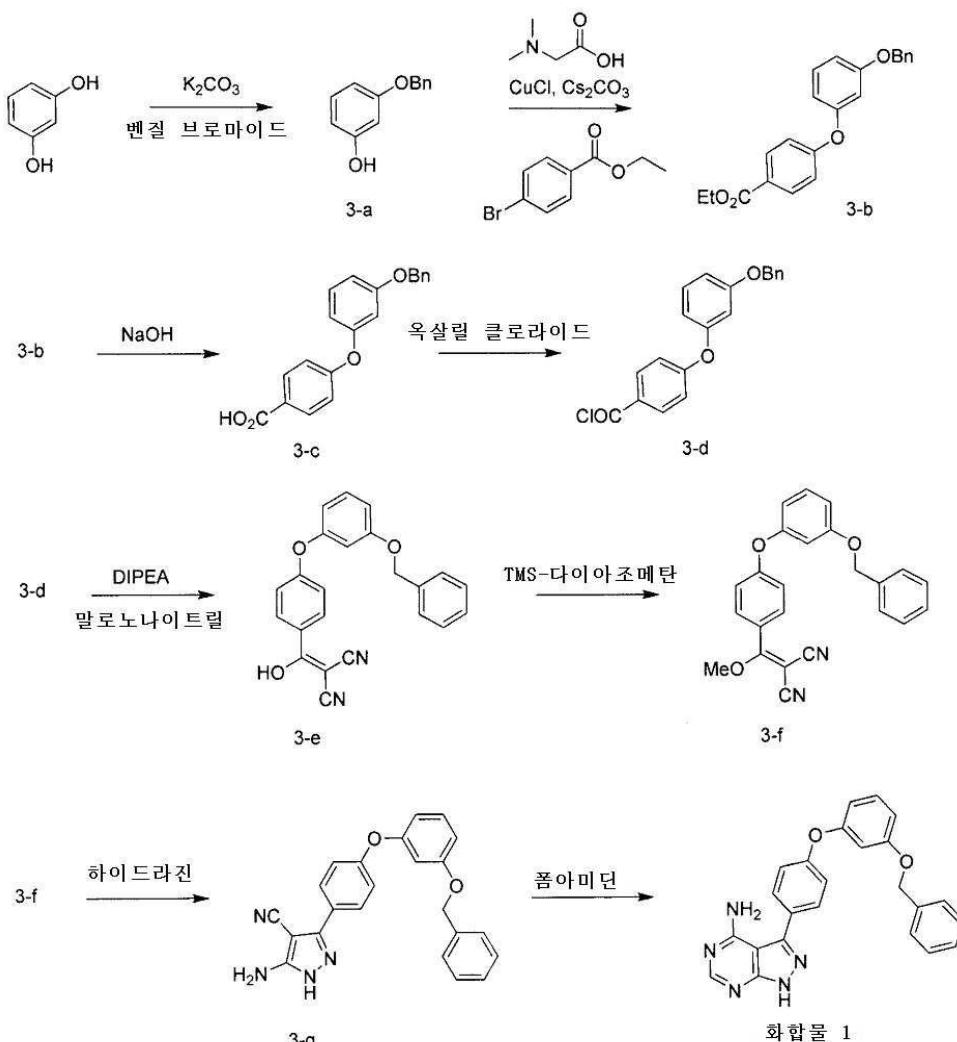
대안적으로, 예를 들어 화학식 2-viii의 화합물로의 중간체 2-x의 전환에서 품아미딘 대신에 트라이메틸 오쏘폼 에이트 및 암모니아를 사용할 수 있다.

[0136]

하기 합성 방법은 화학식 1의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 화학물질을 대표하도록 의도되고 제한인 것으로
인드디기 않는다.

[0138]

화합물 1의 합성:



[0139]

[0140] 반응식 3

[0141] 단계 1: 중간체 3-a

[0142] 벤질 브로마이드(27.0mL, 227mmol)를 아세톤(150mL) 중의 레졸시놀(25.0g, 227mmol) 및 탄산칼륨(31.4g, 227mmol)의 교반된 혼탁액에 적하하고 반응물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 오일로서 중간체 3-a를 제공하였다.

[0143] 단계 2: 중간체 3-b

[0144] 1,4-다이옥산(200mL) 중의 화합물 3-a(15.0g, 74.9mmol)의 용액에 에틸 4-브로모벤조에이트(20.59g, 90mmol), N,N-다이메틸글라이신(4.25g, 41.2mmol), 염화구리(I)(3.71g, 37.5mmol) 및 탄산세슘(61.0g, 187mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 포화 수성 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 3-b를 제공하였다.

[0145] 단계 3: 중간체 3-c

[0146] THF(200mL) 및 MeOH(100mL) 중의 중간체 3-b(17.5g, 50.2mmol)의 용액에 2N 수산화나트륨(100mL, 200mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 10% 수성 HCl 및 에틸 아세테이트를 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 베이지색 고체로서 중간체 3-c를 제공하였다.

단계 4: 중간체 3-d

다이클로로메탄(100mL) 중의 중간체 3-c(16.1g, 50.3mmol)의 혼탁액에 DMF(0.1mL, 1.29mmol) 및 옥살릴 클로라이드(4.4mL, 50.3mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하여 베이지색 고체로서 중간체 3-d를 제공하였다.

단계 5: 중간체 3-e

-10°C로 냉각된 툴루엔(50mL) 및 THF(7mL) 중의 중간체 3-d(16.5g, 48.9mmol)의 용액에, 30분의 기간에 걸쳐서 툴루엔(50mL) 중의 말로노나이트릴(3.19mL, 50.2mmol) 및 DIPEA(17.5mL, 100mmol)를 적하하였다. 첨가를 완료한 후, 반응물을 0°C에서 1시간 동안 및 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1M 수성 HCl 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 1M HCl 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 베이지색 고체로서 중간체 3-e를 제공하였다.

단계 6: 중간체 3-f

0°C로 냉각된 아세토나이트릴(177mL) 및 메탄올(19.0mL) 중의 중간체 3-e(18.1g, 49.1mmol)의 용액에, 헥산(27.0mL, 54.0mmol) 중의 DIPEA(10.3mL, 59.0mmol) 및 (다이아조메틸)트라이메틸실란의 2M 용액을 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 아세트산(0.56mL, 9.83mmol)을 첨가하고, 반응물을 이후 30분 동안 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. NaHCO_3 의 포화 수용액 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 중간체 3-f를 제공하였다.

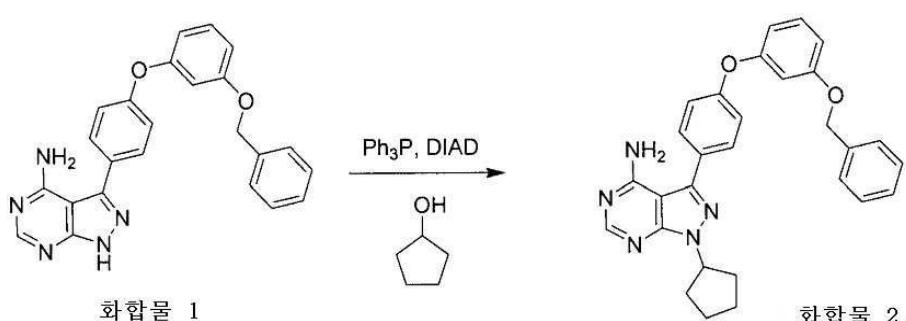
단계 7: 중간체 3-g

에탄올(10.5mL) 중의 중간체 3-f(8.05g, 21.1mmol)의 혼탁액에 하이드라진 1수화물(2.76mL, 56.8mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 100°C에서 1시간 동안 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물을 첨가한 바; 침전물이 형성되어 여과에 의해 수집하고, 다이에틸 에터로 세척하고 진공 하에 건조시켜 미백색 고체로서 중간체 3-g를 제공하였다.

단계 8: 화합물 1

중간체 3-g(8.0g, 20.92mmol)를 폼아미딘(58.4mL, 1464mmol)의 용액에 첨가하고 반응물을 180 °C에서 2시간 동안 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고; 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 베이지색 고체로서 화합물 1을 제공하였다. MS (m/z)

한학물 2의 한서 :

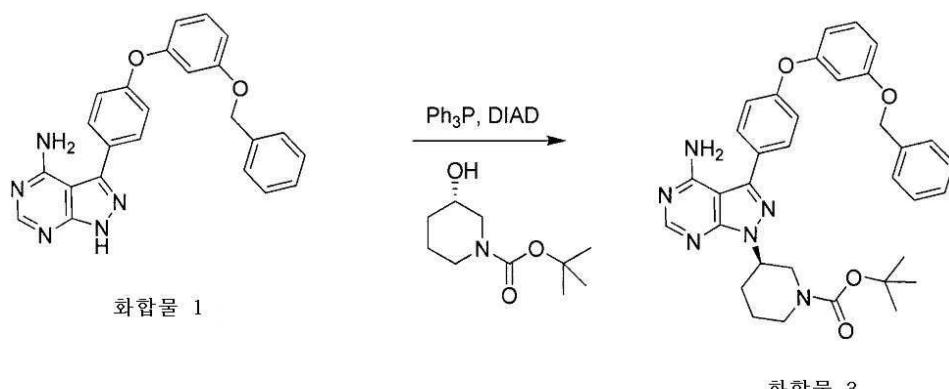


반응식 4

THF 중의 사이클로펜탄올(316mg, 3.66mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(961mg, 3.66mmol) 및 DIAD($712\mu\text{l}$, 3.66mmol)를 첨가하였다. 황색 용액을 5분 동안 교반하고, 화합물 1(1.0g, 2.44mmol)을 첨가하고 반응물을 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색 고체로서 화합물 2를 제공하였다. MS (m/z) $\text{M}+\text{H}=478.2$

[0161]

화합물 3의 합성:



[0162]

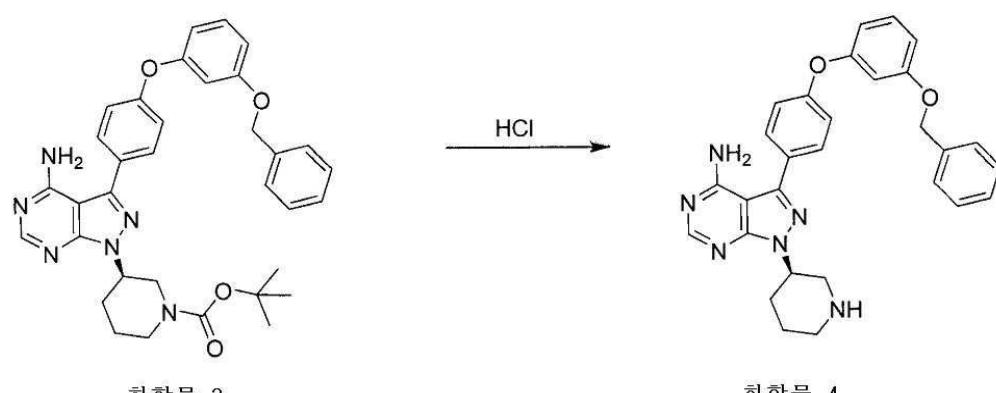
[0163] 반응식 5

[0164]

THF 중의 (S)-tert-부틸 3-하이드록시페리딘-1-카복실레이트(5.65g, 28.1mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(7.37g, 28.1mmol) 및 DIAD(5.46mL, 28.1mmol)를 첨가하였다. 황색 용액을 5분 동안 교반하고, 화합물 1(10.0g, 24.42mmol)을 첨가하고 반응물을 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 젠 크로마토그래피로 정제하여 백색 품으로서 화합물 3을 제공하였다. MS (m/z) $M+H=$ 593.1

[0165]

화합물 4의 합성:



[0166]

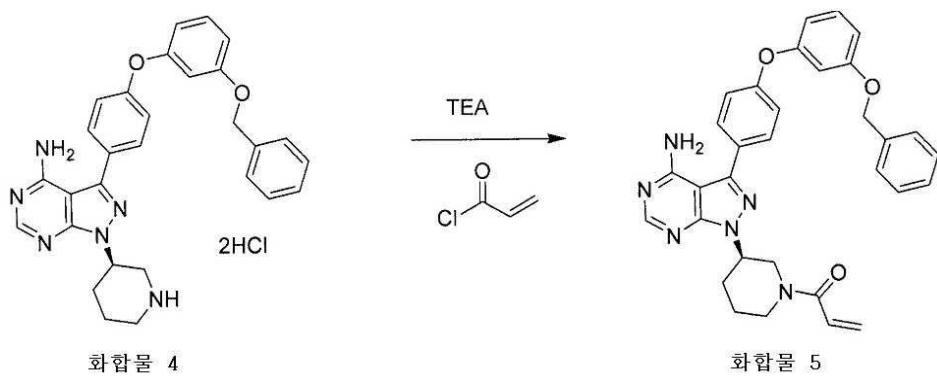
반응식 6

[0167]

다이클로로메탄 중의 화합물 3(1.88g, 3.17mmol)의 용액에 1,4-다이옥산(19.82mL, 79.0mmol) 중의 4N HCl을 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 4 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) $M+H=$ 493.1

[0169]

화합물 5의 합성



[0170]

화합물 4

화합물 5

[0171]

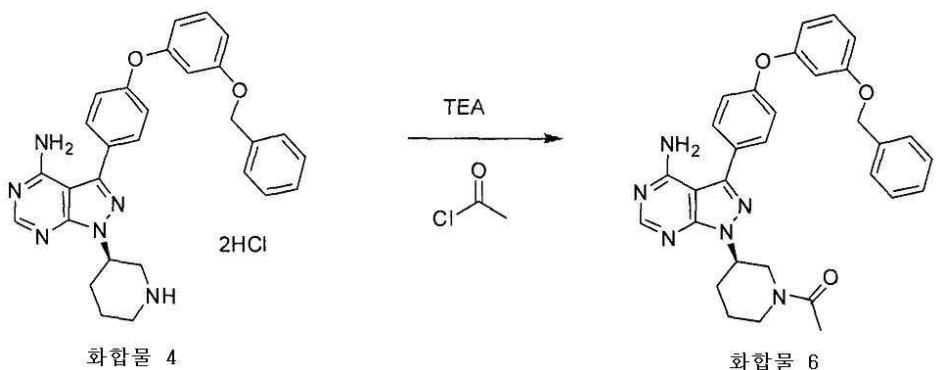
반응식 7

[0172]

0°C로 냉각된 다이클로로메탄(2ml) 중의 화합물 4·2HCl(100mg, 0.17mmol)의 용액에 TEA(99 μl , 0.70mmol) 및 아크릴로일 클로라이드(17.6mg, 0.19mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 화합물 5를 제공하였다. MS (m/z) $M+\text{H}^+$ = 547.1

[0173]

화합물 6의 합성



[0174]

화합물 4

화합물 6

[0175]

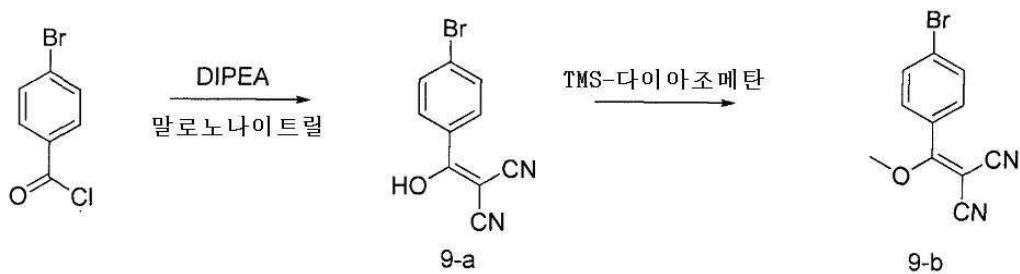
반응식 8

[0176]

0°C로 냉각된 다이클로로메탄(32ml) 중의 화합물 4·2HCl(1.8g, 3.18mmol)의 용액에 TEA(1.77ml, 12.73mmol) 및 아세틸 클로라이드(249 μl , 3.50mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 및 실온에서 밤새 교반하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 6·HCl을 제공하였다. MS (m/z) $M+\text{H}^+$ = 535.1

[0177]

중간체 9-d의 합성



[0178]

반응식 9

[0179]

단계 1: 중간체 9-a

[0180]

-10°C로 냉각된 툴루엔(200mL) 및 THF(30mL) 중의 4-브로모벤조일 클로라이드(25.0g, 114mmol)의 용액에 1시간의 기간에 걸쳐서 툴루엔(50mL) 중의 말로노나이트릴(7.60mL, 120.0mmol) 및 DIPEA(39.8mL, 228mmol)를 순차적으로 적하하였다. 첨가를 완료한 후, 반응물을 0°C에서 1시간 동안 및 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1N HCl 및 에틸 아세테이트를 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 1N HCl 및 염수로 2회 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 황색 고체로서 중간체 9-a를 제공하였다.

[0181]

단계 2: 중간체 9-b

[0182]

0°C로 냉각된 아세토나이트릴(300mL) 및 메탄올(35.0mL) 중의 중간체 9-a(26.4g, 106mmol)의 용액에 헥산(58.3mL, 117mmol) 중의 DIPEA(22.2mL, 127mmol) 및 디아이아조메틸트라이메틸실란의 2M 용액을 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 아세트산(1.21mL, 21.2mmol)을 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. NaHCO₃의 포화 수용액 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 중간체 9-b를 제공하였다.

[0183]

단계 3: 중간체 9-c

[0184]

에탄올(8.5mL) 중의 중간체 9-b(4.49g, 17.07mmol)의 혼탁액에 하이드라진 1수화물(2.23mL, 46.1mmol)의 용액을 첨가하고 반응물을 100°C에서 1시간 동안 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 휘발물을 감압 하에 제거하여 황색 고체로서 중간체 9-c를 제공하였다.

[0185]

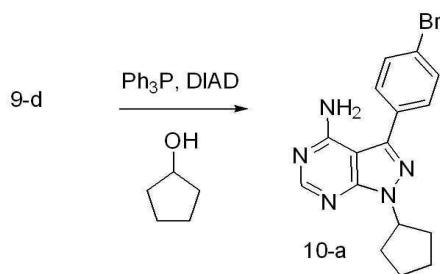
단계 4: 중간체 9-d

[0186]

중간체 9-c(4.49g, 17.07mmol)를 폼아미딘(40.8mL, 1024mmol)의 용액에 첨가하고 반응물을 180°C에서 3시간 동안 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 에탄올을 첨가한 바; 침전물이 형성되어 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 베이지색 고체로서 중간체 9-d를 제공하였다.

[0188]

중간체 10-a의 합성



[0189]

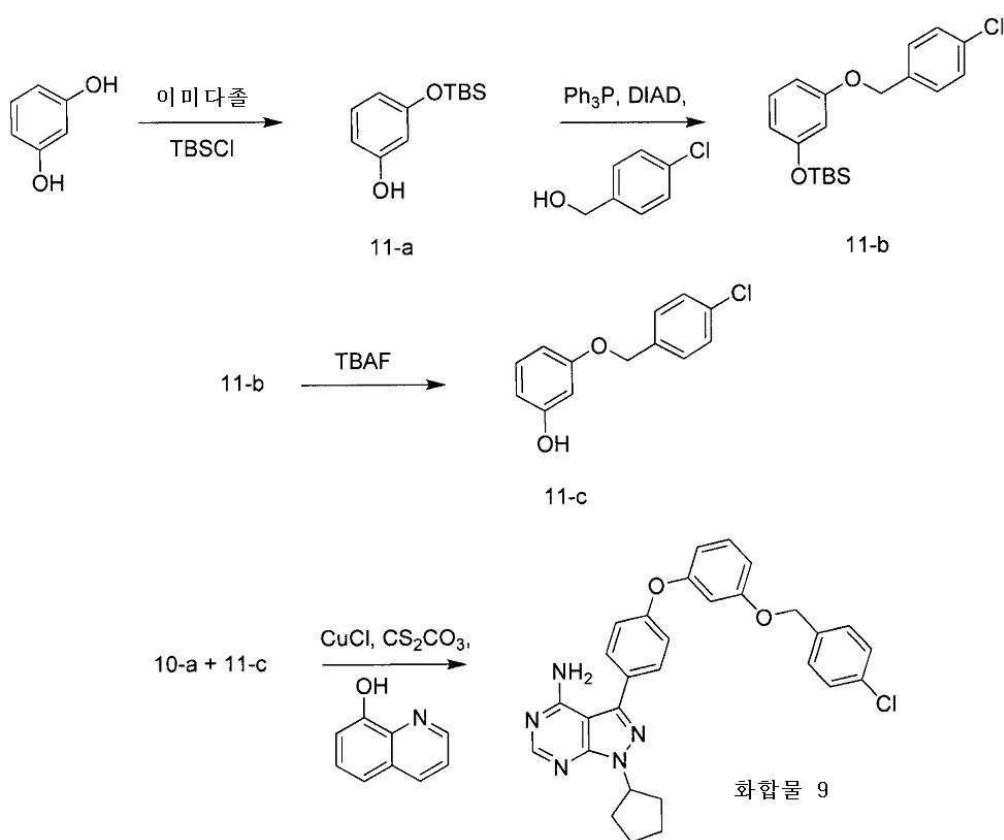
[0190] 반응식 10

[0191]

THF 중의 중간체 9-d(1.0g, 3.45mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(1.35g, 5.17mmol), 사이클로펜탄올(0.47ml, 5.17mmol) 및 DIAD(1.0ml, 5.17mmol)를 첨가하고 반응물을 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 10-a를 제공하였다. MS (*m/z*) M+H= 359.6

[0192]

화합물 9의 합성



[0193]

[0194] 반응식 11

[0195] 단계 1: 중간체 11-a

[0196]

0°C로 냉각된 DMF(100ml) 중의 레졸시놀(15.0g, 136mmol)의 용액에 이미다졸(19.48g, 286mmol) 및 테르-부틸클로로다이메틸실란(21.56g, 143mmol)을 첨가하였다. 반응물을 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고; 유기층을 분리하고, 염화암모늄의 포화 수용액 및 염수로 3회 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 11-a를 제공하였다.

[0197]

단계 2: 중간체 11-b

[0198] THF(20mℓ) 중의 (4-클로로페닐) 메탄올(1.52g, 10.70mmol)의 용액에 중간체 11-a(2.88g, 12.84mmol), 트라이페닐포스핀(3.37g, 12.84mmol) 및 DIAD(2.53mℓ, 12.84mmol)를 실온에서 순차적으로 적하하고 반응물을 이후 1시간 동안 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 11-b를 제공하였다.

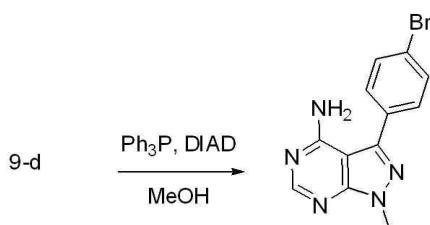
[0199] 단계 3: 중간체 11-c

[0200] 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3수화물(3.93g, 12.47mmol)을 THF(15mℓ) 중의 중간체 11-b(2.9g, 8.31mmol)의 용액에 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 11-c를 제공하였다.

[0201] 단계 4: 화합물 9

[0202] 다이메틸아세트아마이드(1mℓ) 중의 중간체 10-a(200mg, 0.56mmol), 중간체 11-c(229mg, 0.977mmol), 퀴놀린-8-올(16.21mg, 0.112mmol), 염화구리(I)(11.05mg, 0.11mmol) 및 탄산세슘(546mg, 1.67mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140℃에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 황색 고체로서 화합물 9·HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 512.2

[0203] 중간체 12-a의 합성



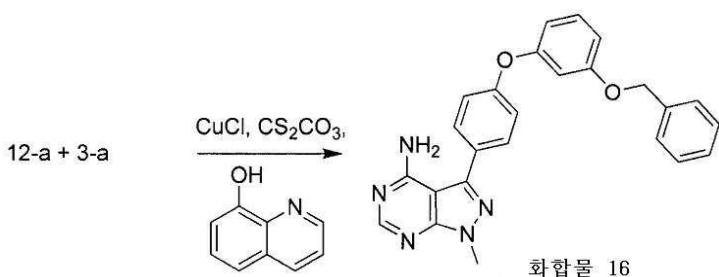
[0204]

[0205] 반응식 12

[0206] THF(8.6mℓ) 중의 중간체 9-d(500mg, 1.72mmol)의 용액에 메탄올(105μl, 2.59mmol), 트라이페닐포스핀(678mg, 2.59mmol) 및 DIAD(503μl, 2.59mmol)를 실온에서 순차적으로 적하하였다. 용액을 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물이 형성되어 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 백색 고체로서 중간체 12-a를 제공하였다.

[0207]

화합물 16의 합성



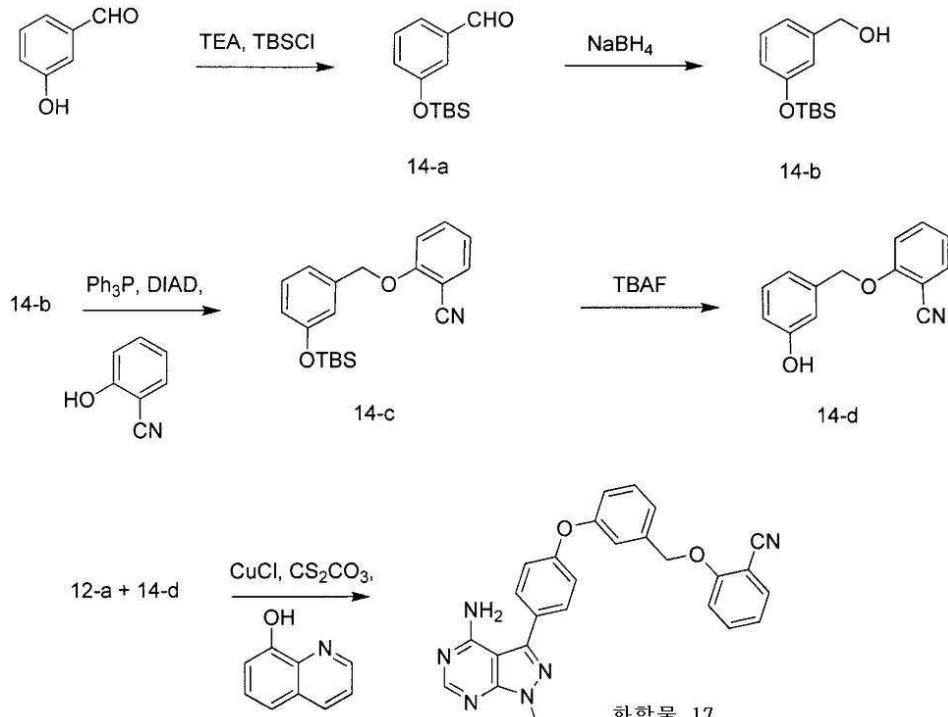
[0208]

[0209] 반응식 13

[0210] 다이메틸아세트아마이드(1mℓ) 중의 중간체 12-a(235mg, 0.77mmol), 중간체 3-a(271mg, 1.35mmol), 퀴놀린-8-올

(22.4mg, 0.15mmol), 염화구리(I)(15.3mg, 0.15mmol) 및 탄산세슘(755mg, 2.31mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140°C에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 16·HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 424.2

[0211] 화합물 17의 합성



[0212]

[0213] 반응식 14

[0214] 단계 1: 중간체 14-a

다이클로로메탄(100mL) 중의 3-하이드록시벤즈알데하이드(14.73g, 121mmol)의 용액에 트라이에틸아민(25.08mL, 181mmol), tert-부틸클로로다이메틸실란(20.0g, 133mmol)을 순차적으로 분액으로 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 10% 수성 시트르산을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 중간체 14-a를 제공하였다.

[0216]

단계 2: 중간체 14-b

0°C로 냉각된 메탄올(100mL) 중의 중간체 14-a(16.0g, 67.7mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(1.28g, 33.8mmol)를 분액으로 첨가하였다. 첨가를 완료한 후 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 희발물을 감압 하에 제거하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 황색 오일로서 중간체 14-b를 제공하였다.

[0218]

단계 3: 중간체 14-c

THF(42mL) 중의 중간체 14-b(1.0g, 2.09mmol)의 용액에 2-하이드록시벤조나이트릴(600mg, 5.03mmol), 트라이페닐 포스핀(1.32g, 5.03mmol) 및 DIAD(991μL, 5.03mmol)를 실온에서 순차적으로 적하하고; 반응물을 환류에서 2시간 동안 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 14-c를 제공하였다.

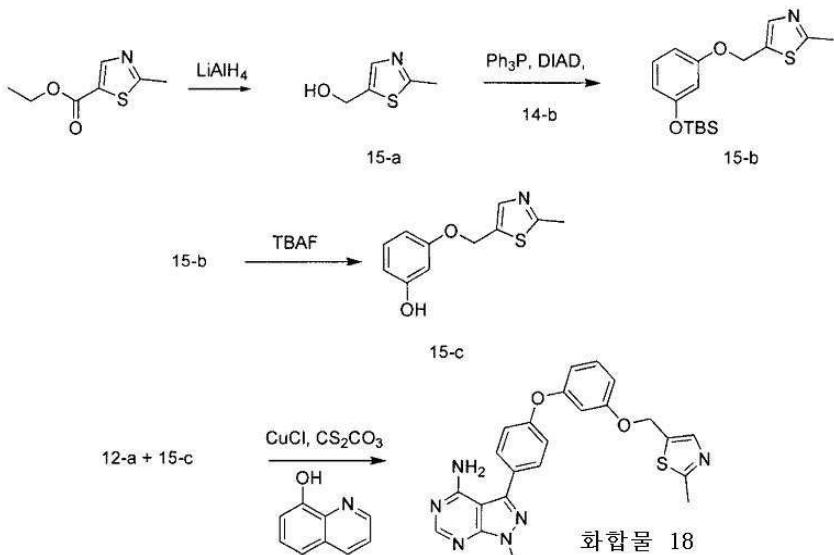
[0220] 단계 2: 중간체 14-d

[0221] THF(36.0ml) 중의 중간체 14-c(1.22g, 3.62mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3수화물(946mg, 3.62mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 14-d를 제공하였다.

[0222] 단계 2: 화합물 17

[0223] 다이메틸아세트아마이드(3.0ml) 중의 중간체 12-a(200mg, 0.6mmol), 중간체 14-d(259mg, 1.15mmol), 퀴놀린-8-올(19.0mg, 0.13mmol), 염화구리(I)(13.0mg, 0.13mmol) 및 탄산세슘(643mg, 1.97mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 화합물 17을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 449.3

[0224] 화합물 18의 합성:



[0225]

[0226] 반응식 15

[0227] 단계 1: 중간체 15-a

[0228] 0°C로 냉각된 THF(170ml) 중의 에틸 2-메틸티아졸-5-카복실레이트(5.82g, 34.0mmol)의 용액에 THF 중의 LiAlH₄의 1.0M 용액(34.0ml, 34.0mmol)을 첨가하고 반응을 실온으로 천천히 가온하고 밤새 교반하였다. 물(1.3ml), 이어서 15% NaOH(1.3ml)를 천천히 첨가하였다. 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하고 이후 셀라이트 위에서 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하여 황색 오일로서 중간체 15-a를 제공하였다.

[0229] 단계 2: 중간체 15-b

[0230] THF(33ml) 중의 중간체 15-a(7.75g, 34.5mmol) 및 중간체 11-a(4.25g, 32.9mmol)의 용액에, 트라이페닐포스핀(10.35g, 39.5mmol) 및 DIAD(7.68ml, 39.5mmol)를 실온에서 순차적으로 적하하였다. 반응물을 이후 18시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 15-b를 제공하였다.

[0231] 단계 3: 중간체 15-c

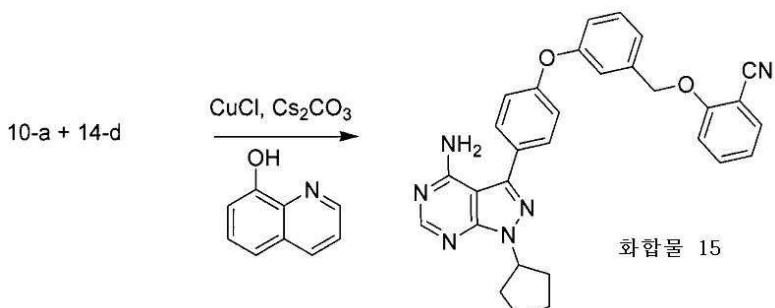
[0232] THF(82.0ml) 중의 중간체 15-b(5.5g, 16.39mmol)의 용액에, THF 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1.0M 용액(16.4ml, 16.4mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의

포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체로서 중간체 15-c를 제공하였다.

[0233] 단계 4: 화합물 18

[0234] 다이메틸아세트아마이드(6.5m ℓ) 중의 중간체 12-a(200mg, 0.65mmol), 중간체 15-c(146mg, 0.65mmol), 퀴놀린-8-올(19.0mg, 0.13mmol), 염화구리(I)(13.0mg, 0.13mmol) 및 탄산세슘(643mg, 1.97mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140°C에서 2시간 동안 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 18 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 445.1

[0235] 화합물 15의 합성:

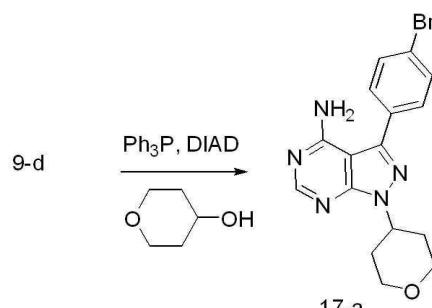


[0236]

[0237] 반응식 16

[0238] 다이메틸아세트아마이드(5.5m ℓ) 중의 중간체 10-a(200mg, 0.56mmol), 중간체 14-d(156mg, 0.68mmol), 퀴놀린-8-올(16.2mg, 0.11mmol), 염화구리(I)(11.0mg, 0.11mmol) 및 탄산세슘(546mg, 1.67mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140°C에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 15 · HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 503.3

[0239] 중간체 17-a의 합성



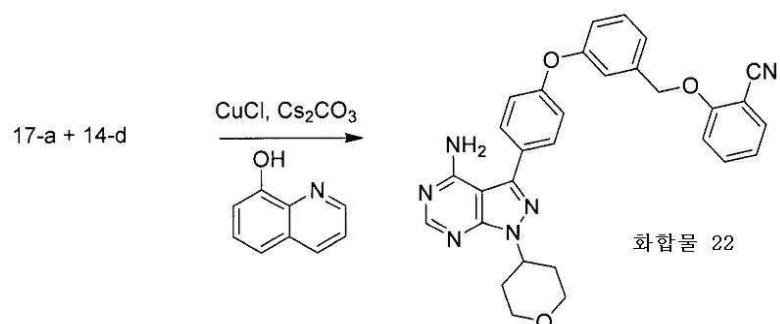
[0240]

[0241] 반응식 17

[0242] THF(22.0m ℓ) 중의 중간체 9-d(650mg, 2.24mmol)의 용액에, 테트라하이드로-2H-페란-4-올(320 μ l, 3.36mmol), 트라이페닐포스핀(881mg, 3.36mmol) 및 DIAD(653 μ l, 3.36mmol)를 실온에서 순차적으로 적하하였다. 용액을 이후 50°C에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 17-a를 제공하였다.

[0243]

화합물 22의 합성:



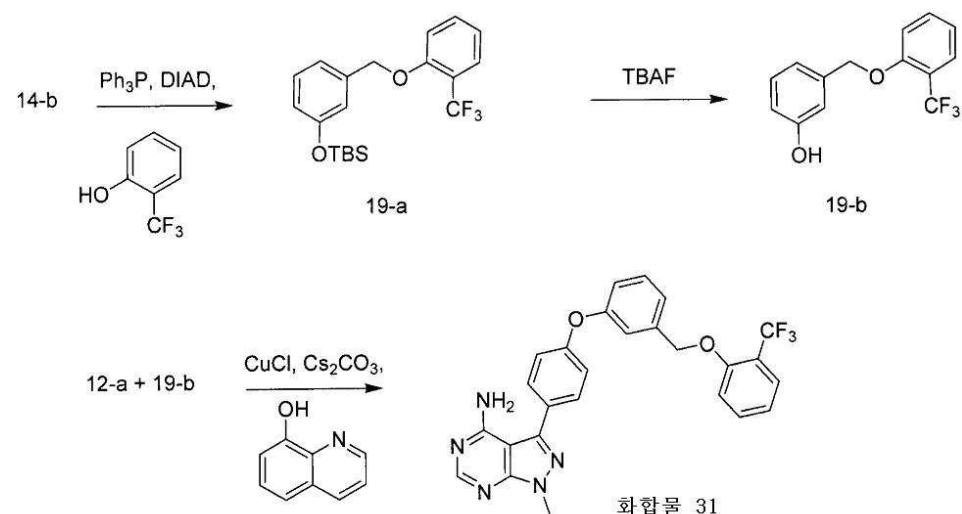
[0244]

[0245] 반응식 18

[0246] 다이메틸아세트아마이드(5.3mℓ) 중의 중간체 17-a(200mg, 0.53mmol), 중간체 14-d(181mg, 0.80mmol), 퀴놀린-8-올(15.5mg, 0.11mmol), 염화구리(I)(11.5mg, 0.11mmol) 및 탄산세슘(348mg, 1.07mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140℃에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 22 · HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 519.2

[0247]

화합물 31의 합성:



[0248]

반응식 19

[0249] 단계 1: 중간체 19-a

[0250]

[0251] THF(210mℓ) 중의 중간체 14-b(10.0g, 41.9mmol)의 용액에 2-(트라이플루오로메틸)페놀(6.80g, 41.9mmol), 트라이페닐포스핀(13.2g, 50.33mmol) 및 DIAD(9.79mℓ, 50.3mmol)를 실온에서 순차적으로 적하하였다. 반응물을 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 19-a를 제공하였다.

[0252]

단계 2: 중간체 19-b

[0253]

[0253] THF(182.0mℓ) 중의 중간체 19-a(13.9g, 36.3mmol)의 용액에 THF 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1.0M 용액(36.3mℓ, 36.3mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 19-b를 제공하였다.

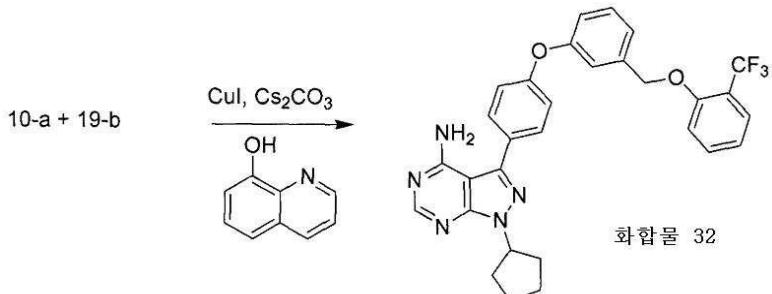
[0254]

단계 3: 화합물 31

다이메틸아세트아마이드(6.5㎖) 중의 중간체 12-a(200mg, 0.66mmol), 중간체 19-b(265mg, 0.98mmol), 퀴놀린-8-올(19.0mg, 0.13mmol), 염화구리(I)(25.5mg, 0.13mmol) 및 탄산세슘(429mg, 1.31mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140℃에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 31 · HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 492.1

[0256]

화합물 32의 합성:



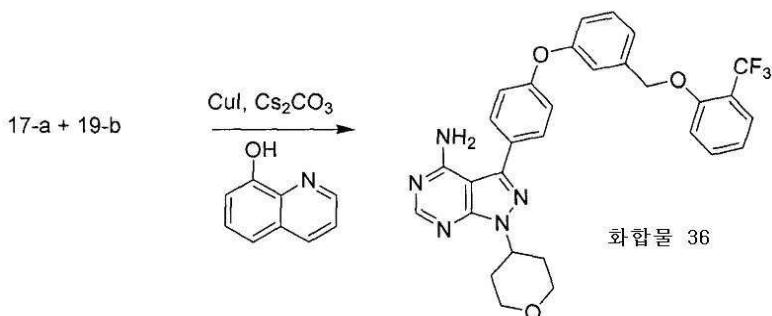
[0257]

반응식 20

다이메틸아세트아마이드(5.5㎖) 중의 중간체 10-a(200mg, 0.55mmol), 중간체 19-b(225mg, 0.83mmol), 퀴놀린-8-올(16.2mg, 0.11mmol), 요오드화구리(I)(22.0mg, 0.11mmol) 및 탄산세슘(364mg, 1.17mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140℃에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 32 · HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 546.1

[0260]

화합물 36의 합성:



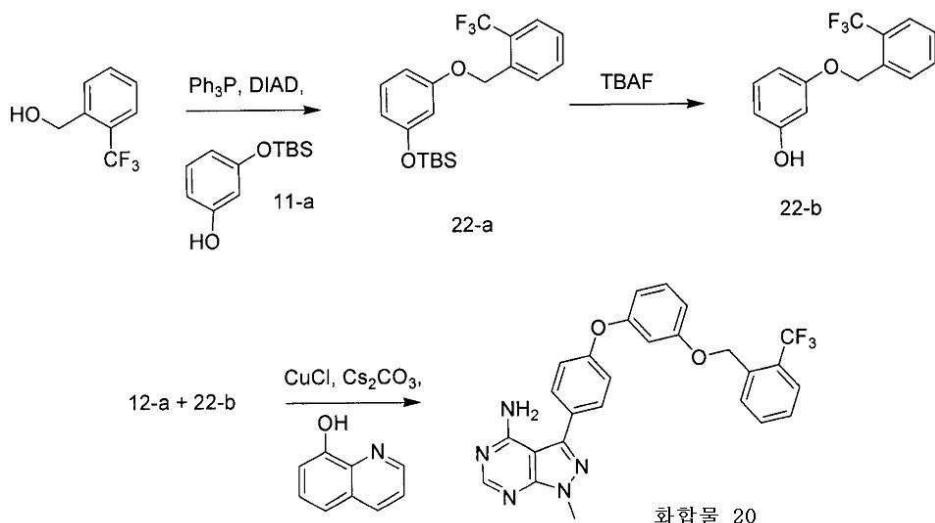
[0261]

반응식 21

다이메틸아세트아마이드(5.3㎖) 중의 중간체 17-a(200mg, 0.53mmol), 중간체 19-b(215mg, 0.80mmol), 퀴놀린-8-올(15.5mg, 0.11mmol), 요오드화구리(I)(20.3mg, 0.11mmol) 및 탄산세슘(348mg, 1.06mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140℃에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 36 · HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 562.2

[0264]

화합물 20의 합성:



[0265]

반응식 22

[0266]

단계 1: 중간체 22-a

[0267]

THF(8.10mℓ) 중의 2-(트라이플루오로메틸)페닐메탄올(1.43g, 8.10mmol)의 용액에 중간체 11-a(2.0g, 8.91mmol), 트라이페닐포스핀(2.55g, 9.72mmol) 및 DIAD(1.89mℓ, 9.72mmol)를 실온에서 순차적으로 적하하였다. 반응물을 이 후 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 22-a를 제공하였다.

[0268]

단계 2: 중간체 22-b

[0269]

테트라부틸암모늄 플루오라이드 3수화물(1.81g, 5.75mmol)을 THF(23mℓ) 중의 중간체 22-a(2.2g, 5.75mmol)의 용액에 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 22-b를 제공하였다.

[0270]

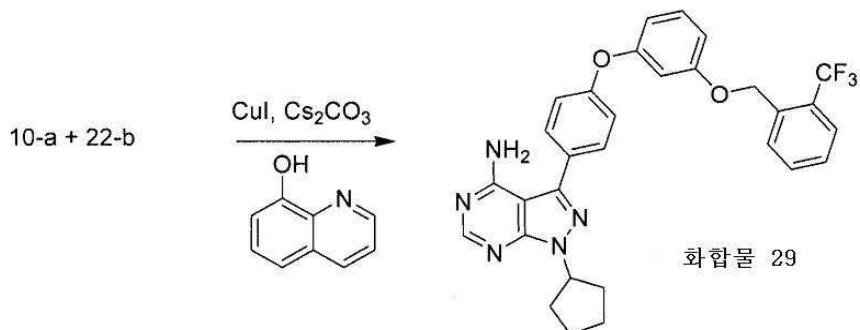
단계 3: 화합물 20

[0271]

다이메틸아세트아마이드(6.5mℓ) 중의 중간체 12-a(200mg, 0.65mmol), 중간체 22-b(309mg, 1.15mmol), 퀴놀린-8-올(19.1mg, 0.13mmol), 염화구리(I)(13.0mg, 0.13mmol) 및 탄산세슘(429mg, 1.31mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140℃에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 20 · HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 492.1

[0273]

화합물 29의 합성:



[0274]

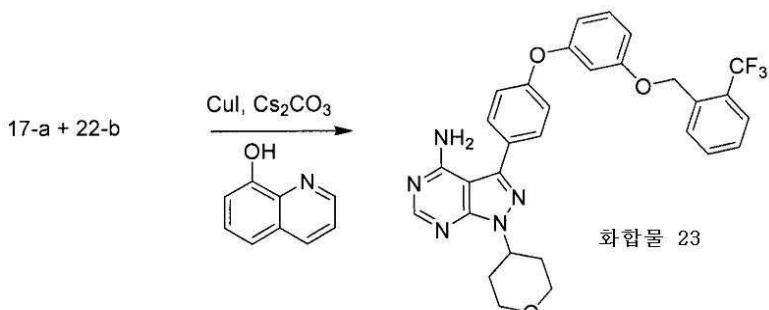
반응식 23

[0275]

다이메틸아세트아마이드(5.5mℓ) 중의 중간체 10-a(200mg, 0.55mmol), 중간체 22-b(225mg, 0.83mmol), 퀴놀린-8-올(16.2mg, 0.11mmol), 요오드화구리(I)(21.2mg, 0.11mmol) 및 탄산세슘(364mg, 1.11mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140℃에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 29 · HC1을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 546.2

[0277]

화합물 23의 합성:



[0278]

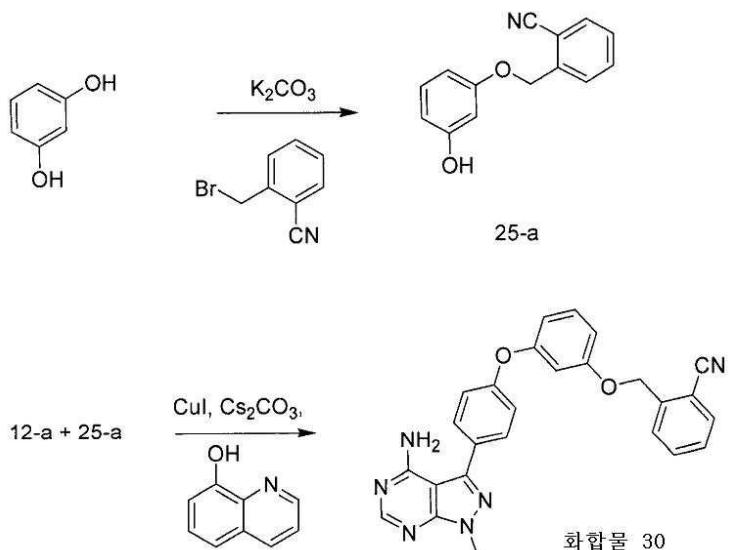
반응식 24

[0279]

다이메틸아세트아마이드(5.3mℓ) 중의 중간체 17-a(200mg, 0.53mmol), 중간체 22-b(215mg, 0.80mmol), 퀴놀린-8-올(15.5mg, 0.11mmol), 요오드화구리(I)(20.4mg, 0.11mmol) 및 탄산세슘(348mg, 1.07mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140℃에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 23 · HC1을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 562.1

[0281]

화합물 30의 합성:



[0282]

반응식 25

[0283]

단계 1: 중간체 25-a

[0284]

아세톤(51.0ml) 중의 2-(브로모메틸)벤조나이트릴(1.0g, 5.10mmol) 및 레졸시놀(2.81g, 25.5mmol)의 용액에 탄산세슘(3.32g, 10.20mmol)을 첨가하고 반응물을 이후 환류에서 2시간 동안 교반하였다. 회발물을 감압 하에 제거하였다. 포화 수성 염화암모늄 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 25-a를 제공하였다.

[0285]

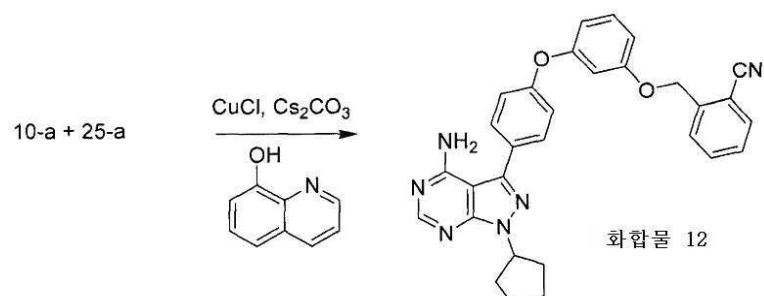
단계 2: 화합물 30

[0286]

다이메틸아세트아마이드(6.5ml) 중의 중간체 12-a(200mg, 0.65mmol), 중간체 25-a(222mg, 0.98mmol), 퀴놀린-8-올(19.1mg, 0.13mmol), 요오드화구리(I)(25.0mg, 0.13mmol) 및 탄산세슘(429mg, 1.31mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140°C에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 30 · HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 449.4

[0287]

화합물 12의 합성:



[0288]

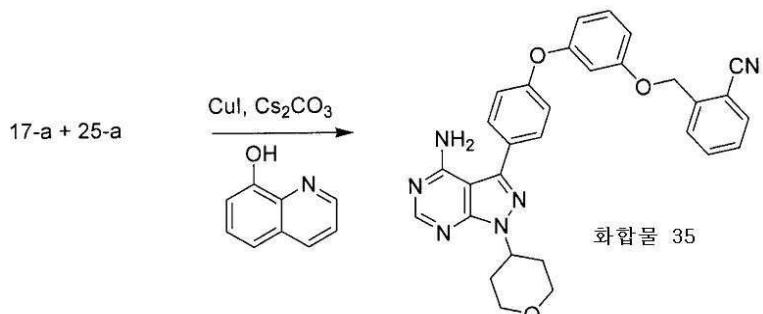
반응식 26

[0289]

다이메틸아세트아마이드(5.5ml) 중의 중간체 10-a(200mg, 0.55mmol), 중간체 25-a(220mg, 0.98mmol), 퀴놀린-8-올(16.2mg, 0.11mmol), 염화구리(I)(11.0mg, 0.11mmol) 및 탄산세슘(546mg, 1.67mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140°C에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세

척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 12 · HCl을 제공하였다. MS (m/z) $M+H= 503.2$

[0292] 화합물 35의 합성:

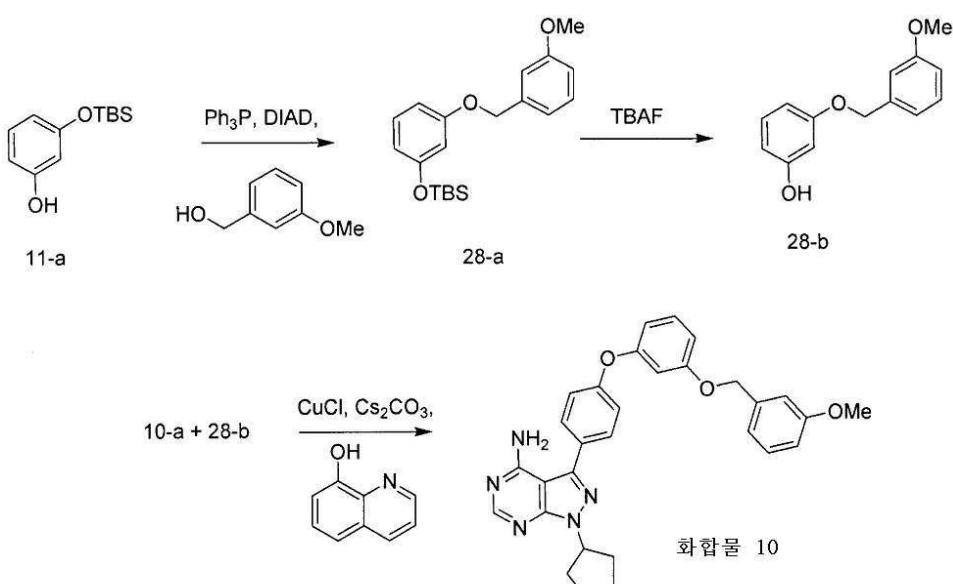


[0293]

[0294] 반응식 27

다이메틸아세트아마이드(5.3ml) 중의 중간체 17-a(200mg, 0.55mmol), 중간체 25-a(181.0mg, 0.80mmol), 퀴놀린-8-올(15.5mg, 0.11mmol), 요오드화구리(I)(20.3mg, 0.11mmol) 및 탄산세슘(348mg, 1.07mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140°C에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 35 · HCl을 제공하였다. MS (m/z) $M+H= 519.2$

[0296] 화합물 10의 합성:



[0297]

[0298] 반응식 28

[0299] 단계 1: 중간체 28-a

THF(20.0ml) 중의 (3-메톡시페닐)메탄올(1.38g, 10.0mmol)의 용액에 중간체 11-a(2.69g, 12.0mmol), 트라이페닐포스핀(3.15g, 12.0mmol) 및 DIAD(2.36ml, 12.0mmol)를 실온에서 순차적으로 적하하고 반응물을 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 28-a를 제공하였다.

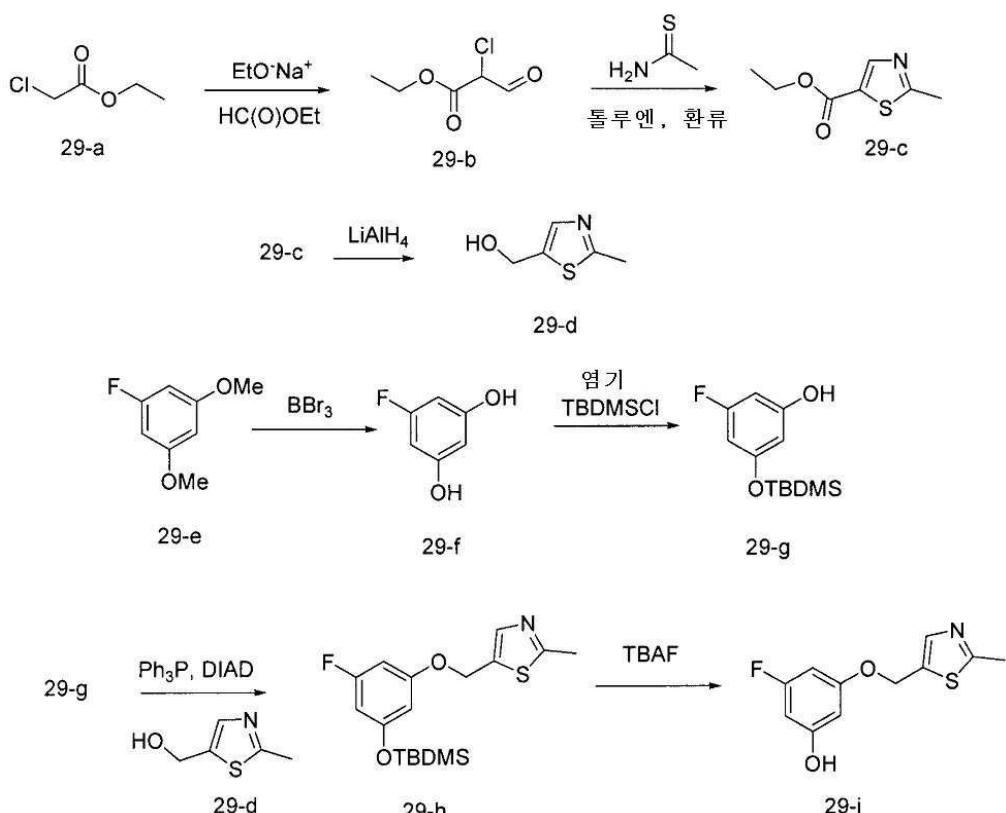
[0301] 단계 2: 중간체 28-b

[0302] 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3수화물(2.88g, 9.14mmol)을 THF(10mL) 중의 중간체 28-a(2.1g, 6.10mmol)의 용액에 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 28-b를 제공하였다.

[0303] 단계 3: 화합물 10

[0304] 다이메틸아세트아마이드(5.5mL) 중의 중간체 10-a(200mg, 0.65mmol), 중간체 28-b(225mg, 0.97mmol), 퀴놀린-8-올(16.2mg, 0.11mmol), 염화구리(I)(11.0mg, 0.1mmol) 및 탄산세슘(546mg, 1.67mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 판 내에서 140°C에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 황색 고체로서 화합물 10 · HCl을 제공하였다. MS (*m/z*) M⁺= 508.1

[0305] 중간체 29-i의 합성



[0306]

[0307] 반응식 29

[0308] 단계 1: 중간체 29-b

[0309] 에틸 클로로아세테이트, 29-a(50.0g, 0.41mol), 및 에틸 폼에이트(30.2g, 0.41mol)를 무수 톨루엔(500mL) 중에 취하고 0°C로 냉각시켰다. 나트륨 에톡사이드(35.1g, 0.49mol)를 분액으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 5동안 교반하고 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(250mL)로 급랭시키고 다이에틸 에터로 2회 세척하였다. 수성 층을 0°C로 냉각하고 1 N HCl을 사용하여 pH 4-5로 산성화시켰다. 수성 층을 다이에틸 에터로 2회 추출하고; 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고 여과하고 감압 하에 농축하여 베이지색 오일로서 중간체 29-b를 제공하였다.

[0310]

단계 2: 중간체 29-c

[0311] 톨루엔(250mℓ) 중의 에틸 2-클로로-3-옥소프로파노에이트, 29-b(34.7g, 230mmol)의 용액에 티오아세트아마이드(26.0g, 346.0mmol)를 첨가하고, 반응물을 90℃에서 밤새 교반하고 이후 실온으로 냉각시키고, 물(300mℓ)로 희석하고 이후 NaHCO₃의 포화 수용액으로 pH 7로 중화시켰다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 오일로서 중간체 29-c를 제공하였다.

[0312] 단계 4: 중간체 29-d

[0313] 0℃로 냉각된 THF(430mℓ) 중의 중간체 29-c(22.2g, 130.0mmol)의 용액에 THF 중의 LiAlH₄의 1.0M 용액(91.0mℓ, 91.0mmol)을 첨가하고, 용액을 실온으로 천천히 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 물(3.5mℓ), 이어서 3.5mℓ의 15% NaOH(3.5mℓ) 및 물(10.5mℓ)을 천천히 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 위에서 여과하고 휘발물을 진공 하에 제거하여 황색 오일로서 중간체 29-d를 제공하였다.

[0314] 단계 5: 중간체 29-f

[0315] 0℃로 냉각된 다이클로로메탄(80mℓ) 중의 1-플루오로-3,5-다이메톡시벤젠(12.5g, 80mmol)의 용액에 다이클로로메탄 중의 삼요오드화붕소의 1.0M 용액(200mℓ, 200mmol)을 30분의 기간에 걸쳐서 적하하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고 이후 실온으로 천천히 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고 MeOH 및 물을 천천히 첨가하여 급랭시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고 휘발물을 진공 하에 제거하였다. 에틸 아세테이트를 잔류물에 첨가한 바; 침전물이 형성되어 여과에 의해 수집하여 오렌지색 고체로서 중간체 29-f를 제공하였다.

[0316] 단계 6: 중간체 29-g

[0317] 0℃로 냉각된 DMF(50mℓ) 중의 중간체 29-f(10.25g, 80.0mmol)의 용액에 이미다졸(5.99g, 88.0mmol) 및 tert-부틸 클로로다이메틸실란(13.27g, 88.0mmol)을 첨가하였다. 반응물을 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염화암모늄의 포화 수용액 및 염수로 3회 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 중간체 29-g를 제공하였다.

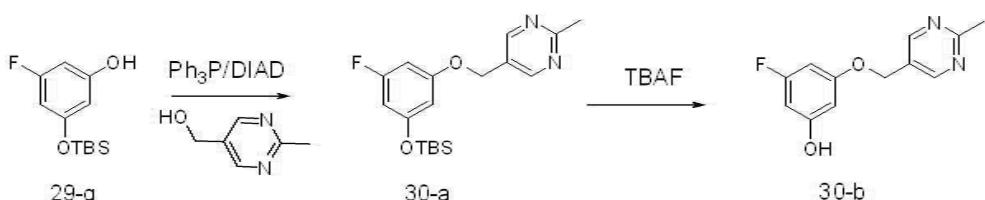
[0318] 단계 7: 중간체 29-h

[0319] THF(20mℓ) 중의 중간체 29-g(8.0g, 33.1mmol) 및 중간체 29-d(4.70g, 36.4mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(12.15g, 46.3mmol) 및 DIAD(9.0mℓ, 46.3mmol)를 실온에서 순차적으로 첨가하고 반응물을 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 중간체 29-h를 제공하였다.

[0320] 단계 8: 중간체 29-i

[0321] THF(85mℓ) 중의 중간체 29-h(6.0g, 16.97mmol)의 용액에 THF 중의 TBAF의 1.0M 용액(16.97mℓ, 16.97mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 다이에틸 에터를 잔류물에 첨가한 바; 침전물이 형성되어 여과에 의해 수집하여 백색 고체로서 중간체 29-i를 제공하였다.

[0322] 중간체 30-b의 합성



[0324] 반응식 30

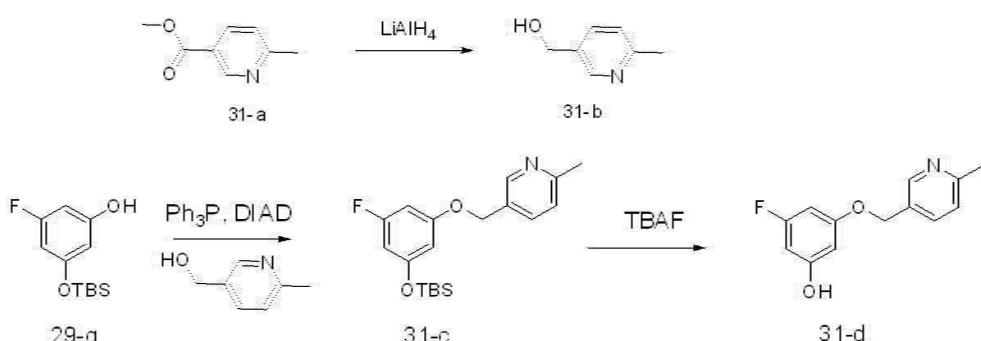
[0325] 단계 1: 중간체 30-a

[0326] THF(37mℓ) 중의 중간체 29-g(9.0g, 37.1mmol) 및 2-(메틸파리미딘-5-일)메탄올(4.61g, 37.1mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(11.69g, 44.6mmol) 및 DIAD(9.39mℓ, 48.3mmol)를 실온에서 순차적으로 첨가하고 반응물을 이후 실온에서 4일 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 중간체 30-a를 제공하였다.

[0327] 단계 2: 중간체 30-b

[0328] THF(72mℓ) 중의 중간체 30-a(12.5g, 35.9mmol)의 용액에 THF 중의 TBAF의 1.0M 용액(35.9mℓ, 35.9mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 30-b를 제공하였다.

[0329] 중간체 31-d의 합성



[0330]

[0331] 반응식 31

[0332] 단계 1: 중간체 31-b

[0333] 0℃로 냉각된 THF(90mℓ) 중의 메틸 6-메틸니코티네이트 31-a(20.10g, 133mmol)의 용액에 THF 중의 LiAlH₄의 1.0M 용액(100mℓ, 100mmol)을 적하하고 반응물을 이후 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물(3.8mℓ), 이어서 15% NaOH(3.5mℓ) 및 물(11.4mℓ)을 천천히 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 위에서 여과하고 휘발물을 진공 하에 제거하여 황색 오일로서 중간체 31-b를 제공하였다.

[0334] 단계 2: 중간체 31-c

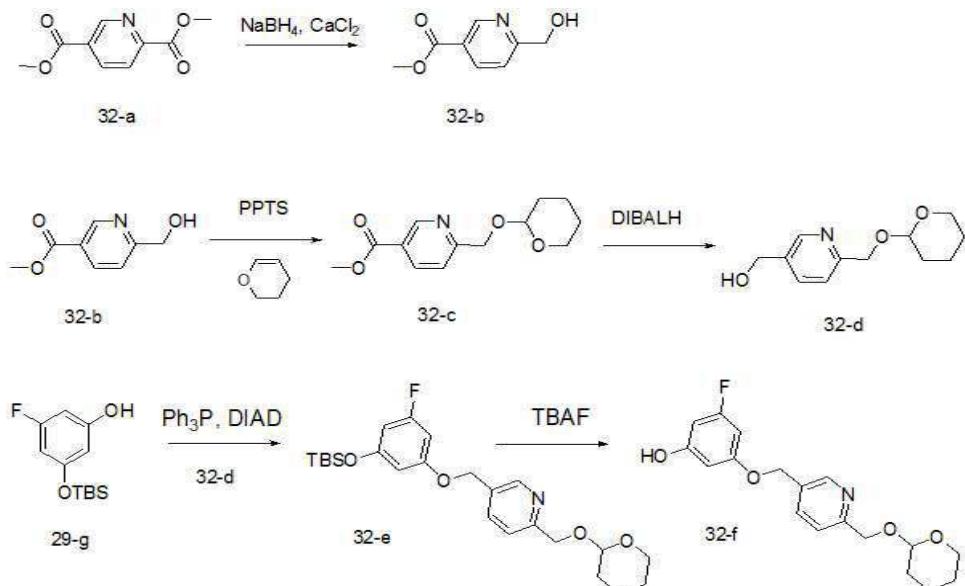
[0335] THF(50mℓ) 중의 중간체 29-g(13.2g, 54.5mmol) 및 중간체 31-b(7.38g, 59.9mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(21.43g, 82.0mmol) 및 DIAD(17.10mℓ, 87.0mmol)를 실온에서 순차적으로 첨가하고 반응물을 이후 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 31-c를 제공하였다.

[0336] 단계 3: 중간체 31-d

[0337] THF(44mℓ) 중의 중간체 31-c(7.6g, 21.87mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3수화물(5.72g, 21.87m mol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 31-d를 제공하였다.

[0338]

중간체 32-f의 합성



[0339]

[0340] 반응식 32

[0341] 단계 1: 중간체 32-b

[0342] THF(110ml) 및 에탄올(110ml)의 혼합물 중의 다이메틸 피리딘-2,5-다이카복실레이트(13.0g, 66.6mmol)의 용액에 염화칼슘(29.6g, 266mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응물을 0°C로 냉각하고 수소화붕소나트륨(3.78g, 100mmol)을 분액으로 첨가하였다. 첨가를 완료한 후 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 염화암모늄의 포화 수용액 및 다이클로로메탄을 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 다이클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 황색 고체로서 중간체 32-b를 제공하였다.

[0343] 단계 2: 중간체 32-c

[0344] 다이클로로메탄(203ml) 중의 중간체 32-b(1.70g, 10.17mmol) 용액에 3,4-다이하이드로-2H-페란(4.28g, 50.8mmol) 및 PPTS(2.56g, 10.17mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 중간체 32-c를 제공하였다.

[0345] 단계 3: 중간체 32-d

[0346] 0°C로 냉각된 THF(51ml) 중의 중간체 32-c(2.56g, 10.17mmol)의 용액에 헥산 중의 DIBALH의 1.0M 용액(23.39ml, 23.39mmol)을 적하하고 반응물을 이후 0°C에서 1.5시간 동안 및 실온에서 밤새 교반하였다. 물(1.0ml), 이어서 15% NaOH(3.5ml) 및 물(2.3ml)을 천천히 첨가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 위에서 여과하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 중간체 32-d를 제공하였다.

[0347] 단계 4: 중간체 32-e

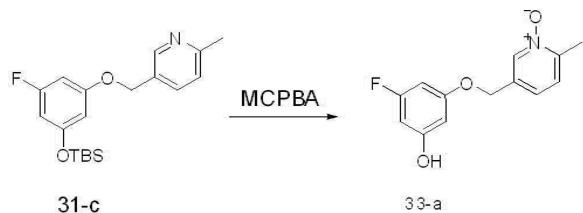
[0348] THF(7ml) 중의 중간체 29-g(1.57g, 6.51mmol) 및 중간체 32-d(2.56g, 7.17mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(2.56g, 9.77mmol) 및 DIAD(2.04ml, 10.42mmol)를 실온에서 순차적으로 첨가하고 반응물을 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 중간체 32-e를 제공하였다.

[0349] 단계 5: 중간체 32-f

[0350] THF(9.8ml) 중의 중간체 32-e(2.2g, 4.91mmol)의 용액에 THF 중의 TBAF의 1.0M 용액(4.91ml, 4.91mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마-

토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 32-f를 제공하였다.

중간체 33-a의 합성

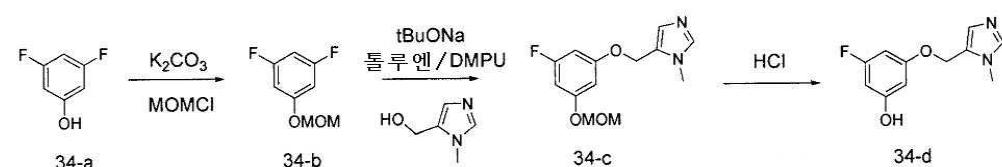


[0352]

반응식 33

다이클로로메탄(9.0mL) 중의 중간체 31-c(424mg, 1.82mmol)의 용액에 m-CPBA(538mg, 2.18mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. NaHCO_3 및 다이클로로메탄의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 33-a를 제공하였다.

중간체 34-d의 합성



[0356]

반응식 34

단계 1: 중간체 34-b

아세톤(200ml) 중의 3,5-다이플루오로페놀(15.0g, 115mmol)의 용액에 K_2CO_3 (23.90g, 173mmol) 및 브로모메틸 메틸 에터(15.85g, 127mmol)를 첨가하였다. 반응물을 이후 실온에서 밤새 교반하고 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하여 무색의 오일로서 중간체 34-b를 제공하였다.

[0360]

단계 2: 중간체 34-c

[0361] 툴루엔(25.0mℓ) 및 DMPU(25.0mℓ) 중의 (1-메틸-1H-이미다졸-5-일) 메탄올(3.1g, 27.6mmol) 및 중간체 34-b(4.01g, 23.04mmol)의 용액에 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트(4.43g, 46.1mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 밤새 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염화암모늄의 포화 수용액 및 염수로 2회 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 놓축하였다. 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 오일로서 중간체 34-c를 제공하였다.

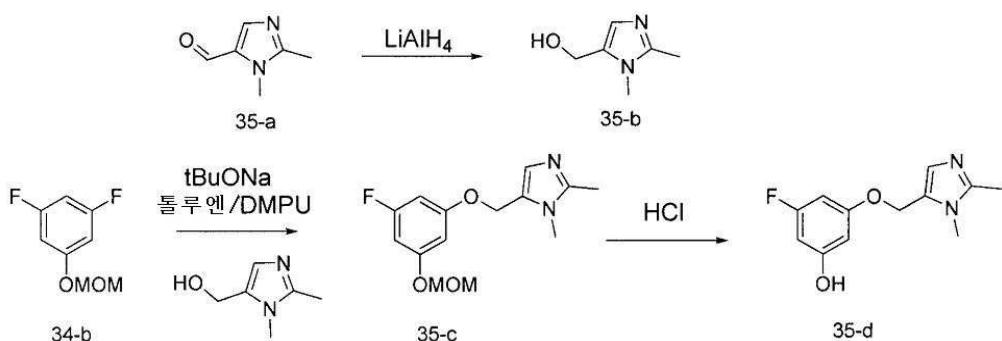
[0362]

답계 3: 중간체 34-d

[0363] MeOH(25.0mℓ) 중의 중간체 34-c(3.2g, 12.02mmol)의 용액에 다이옥산 중의 4N HCl(10.95mℓ, 361.0mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 회발물을 진공 하에 제거하였다. 다이에틸 에터를 잔류물에 첨가한 바; 침전물이 혼성되어 여과에 의해 수집하여 백색 고체로서 중간체 34-d · HCl을 제공하였다.

[0364]

중간체 35-d의 합성



[0365]

반응식 35

[0367]

단계 1: 중간체 35-b

[0368]

0°C로 냉각된 THF(40.3mL) 중의 1,2-다이메틸-1H-이미다졸-5-카브알데하이드(1.0g, 8.06mmol)의 용액에 THF 중의 LiAlH₄의 1.0M 용액(6.04mL, 6.04mmol)을 적하하고 반응물을 이후 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(250µL), 이어서 15% NaOH(250µL) 및 물(750µL)을 천천히 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 위에서 여과하고 희발물을 진공 하에 제거하여 백색 고체로서 중간체 35-b를 제공하였다.

[0369]

답례 2: 중간체 35-c

[0370]

DMPU(11.89mL) 및 톨루엔(11.89mL) 중의 중간체 35-b(1.50g, 11.89mmol) 및 중간체 34-b(2.07g, 11.89mmol)의 용액에 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트(3.43g, 35.7mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 밤새 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 중간체 35-c를 제공하였다.

[0371]

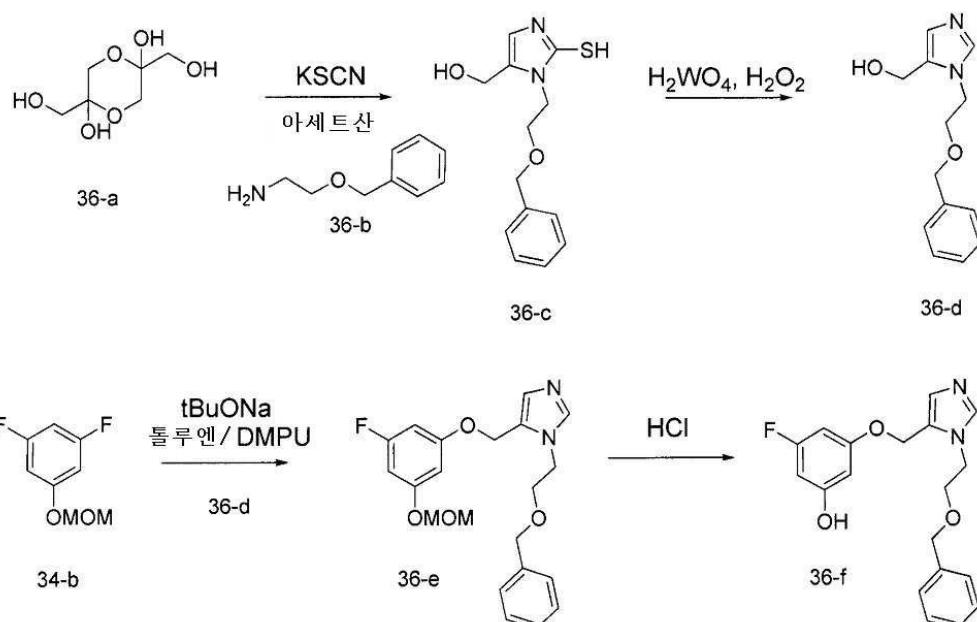
단계 3: 중간체 35-d

[0372]

MeOH(36.2mL) 중의 중간체 35-c(3.30g, 11.77mmol)의 용액에 다이옥산 중의 4N HCl(10.7mL, 353mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 다이에틸 에터를 잔류물에 첨가한 바; 침전물이 형성되어 여과에 의해 수집하여 백색 고체로서 중간체 35-d · HCl을 제공하였다.

[0373]

중간체 36-f의 합성



[0374]

반응식 36

[0375]

단계 1: 중간체 36-c

[0376]

iPrOH(8mℓ) 중의 2-(벤질옥시)에탄아민 HCl, 36-b(2.08g, 11.10mmol) 및 2,5-비스(하이드록시메틸)-1,4-다이옥산-2,5-다이올 36-a(2.00g, 11.10mmol)의 혼탁액에 칼륨 티오시아네이트(1.62g, 16.7mmol) 및 아세트산(2.03 mℓ, 35.5mmol)을 순차적으로 적하하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가한 바; 침전물이 형성되어 여과에 의해 수집하여 백색 고체로서 중간체 36-c를 제공하였다.

[0377]

단계 2: 중간체 36-d

[0378]

40℃에서의 MeOH(22.7mℓ) 중의 중간체 36-c(1.5g, 5.67mmol) 및 H_2WO_4 (14mg, 0.057mmol)의 용액에 H_2O_2 (1.85 mℓ, 18.16mmol)를 적하하였다. 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 36-d를 제공하였다.

[0379]

단계 3: 중간체 36-e

[0380]

DMPU(11.48mℓ) 및 툴루엔(11.48mℓ) 중의 중간체 36-d(1.46g, 6.32mmol) 및 중간체 34-b(1.0g, 5.74mmol)의 용액에 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트(1.10g, 11.48mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 밤새 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 36-e를 제공하였다.

[0381]

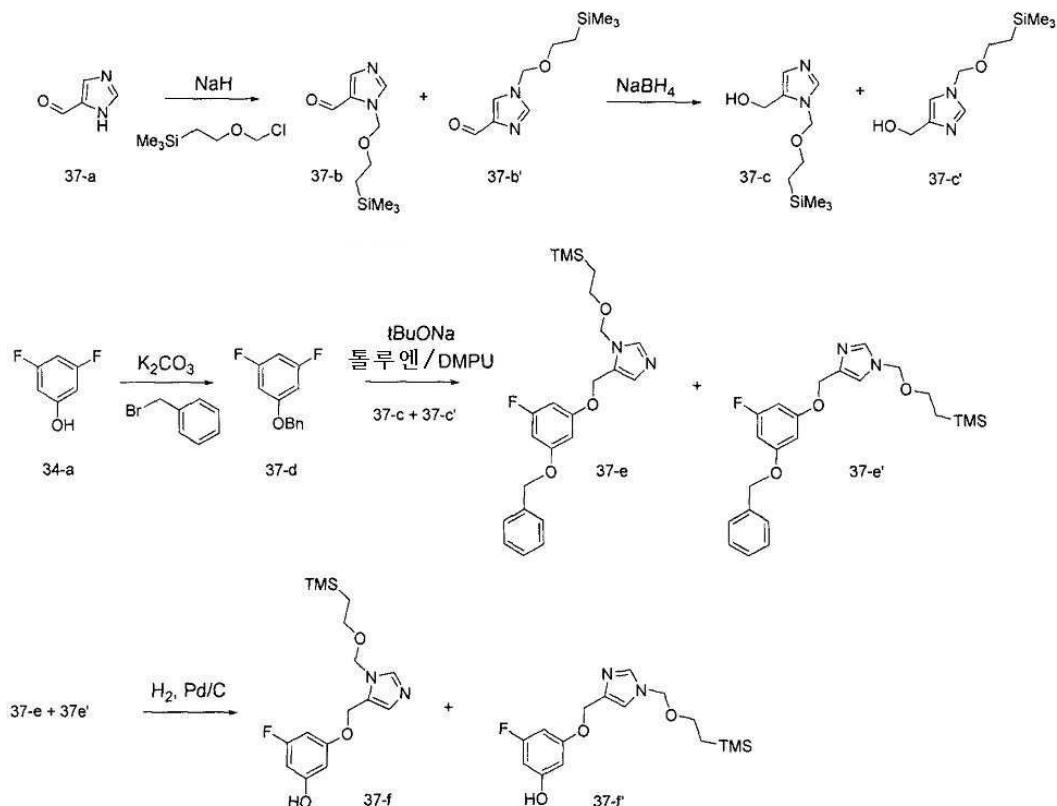
단계 4: 중간체 36-f

[0382]

MeOH(10.4mℓ) 중의 중간체 36-e(400mg, 1.03mmol)의 용액에 다이옥산 중의 4N HCl(2.50mℓ, 10.0mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하여 백색 고체로서 중간체 36-f · HCl를 제공하였다.

[0384]

중간체 37-f 및 37-f'의 합성



[0385]

[0386] 반응식 37

[0387] 단계 1: 중간체 37-b 및 37-b'

[0388] DMF(20mℓ) 중의 1H-이미다졸-5-카브알데하이드, 37-a(3.0g, 31.2mmol)의 용액에 광유 중의 NaH 의 60% 분산액(1.25g, 31.2mmol)을 분액으로 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, (2-(클로로메톡시)에틸)트라이메틸실란(5.73g, 34.3mmol)을 첨가하고 반응물을 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 분리할 수 없는 혼합물로서 중간체 37-b 및 37-b'을 제공하였다.

[0389] 단계 2: 중간체 37-c 및 37-c'

[0390] THF(56.6mℓ) 중의 중간체 37-b 및 37-b'(3.2 g, 14.14 mmol)의 용액에 NaBH_4 (535mg, 14.14mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고 이후 0°C로 냉각하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 분리할 수 없는 혼합물로서 중간체 37-c 및 37-c'을 제공하였다.

[0391] 단계 3: 중간체 37-d

[0392] 아세톤(100mℓ) 중의 3,5-다이플루오로페놀(8.0g, 61.4mmol)의 용액에 탄산칼륨(17.0g, 123.0mmol) 및 요오드화칼륨(1.021g, 6.15mmol)을 첨가하였다. 반응물을 65°C로 가열하고 벤질 브로마이드(8.03g, 67.6mmol)를 첨가하였다. 반응물을 이후 65°C에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 37-d를 제공하였다.

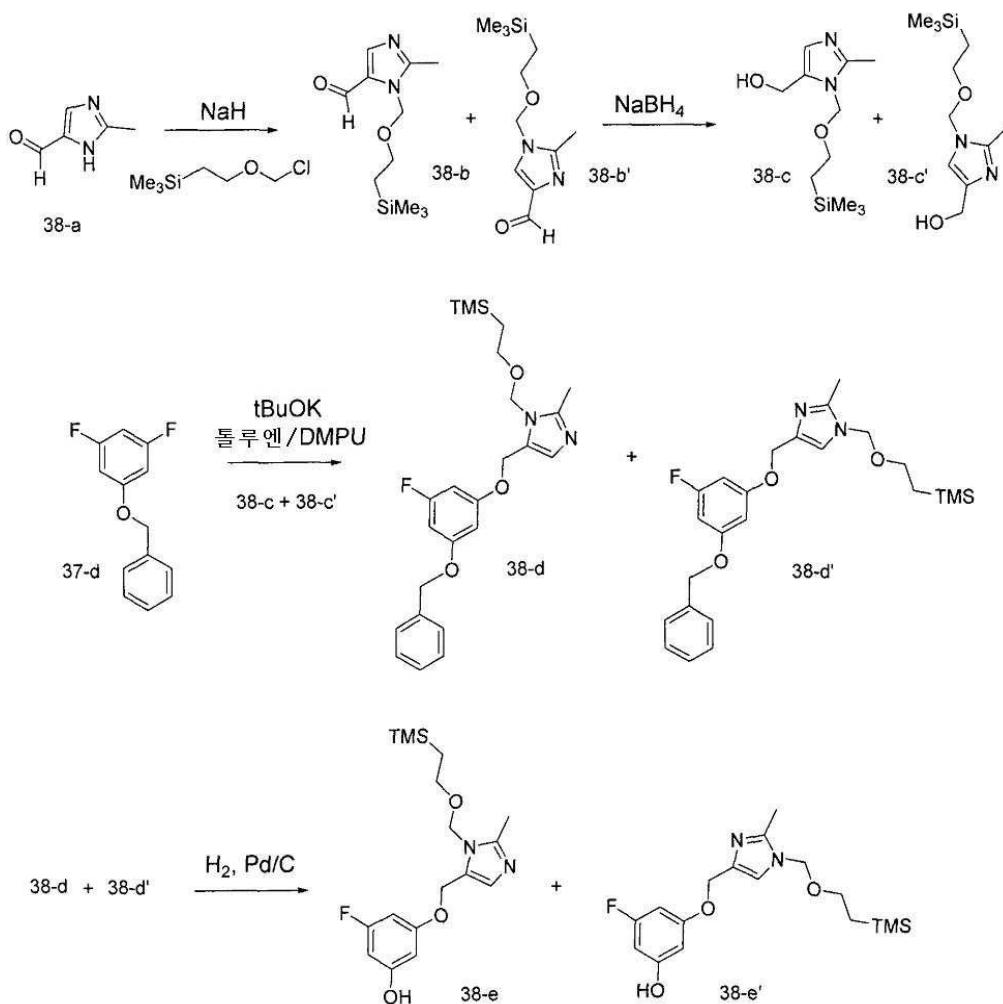
[0393] 단계 4: 중간체 37-e 및 37-e'

[0394] DMPU(7.96mℓ) 및 툴루엔(7.96mℓ) 중의 중간체 37-c 및 37-c'(1.0 g, 4.38 mmol) 및 중간체 37-d(877mg, 3.98mmol)의 용액에 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트(765mg, 3.98mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 밤새 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 분리할 수 없는 혼합물로서 중간체 37-e 및 37-e'을 제공하였다.

[0395] 단계 5: 중간체 37-f 및 37-f'

[0396] 중간체 37-e 및 37-e'(140mg, 0.32mmol)의 메탄올 용액을 10% 탄소 상 팔라듐(70mg, 0.045mmol)으로 처리하고 H₂로 폐징하였다. 용액을 H₂(1 atm) 하에 2시간 동안 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축하여 분리할 수 없는 혼합물로서 중간체 37-f 및 37-f'을 제공하였다.

[0397] 중간체 38-e 및 38-e'의 합성



[0398]

[0399] 반응식 38

[0400] 단계 1: 중간체 38-b 및 38-b'

[0401] DMF(20mℓ) 중의 1H-이미다졸-5-카브알데하이드(5.0g, 45.4mmol)의 용액에 NaH 광유의 60% 분산액(1.81g, 45.4mmol)을 분액으로 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, (2-(클로로메톡시)에틸)트라이메틸실란(9.08g, 54.5mmol)을 첨가하고 반응물을 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 분리할 수 없는 혼합물로서 중간체 38-b 및 38-b'을 제공하였다.

[0402] 단계 2: 중간체 38-c 및 38-c'

THF(116.0ml) 중의 중간체 38-b 및 38-b'(7.0g, 29.1mmol)의 용액에 NaBH₄(1.10g, 29.1mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고 이후 0°C로 냉각하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 분리할 수 없는 혼합물로서 중간체 38-c 및 38-c'을 제공하였다.

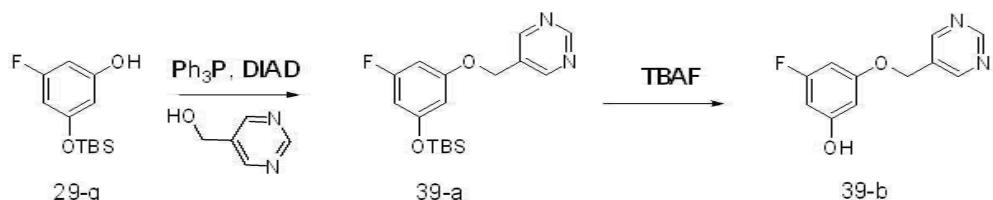
[0403] 단계 3: 중간체 38-d 및 38-d'

DMPU(7.50ml) 및 툴루엔(7.50ml) 중의 중간체 38-c 및 38-c'(1.0g, 4.13mmol) 및 중간체 37-d(826mg, 3.75mmol)의 용액에 나이트륨 2-메틸프로판-2-올레이트(721mg, 7.50mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 밤새 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 분리할 수 없는 혼합물로서 중간체 38-d 및 38-d'을 제공하였다.

[0404] 단계 4: 중간체 38-e 및 38-e'

중간체 38-d 및 38-d'(200mg, 0.45mmol)의 메탄올 용액을 10% 탄소 상 팔라듐(96mg, 0.045mmol)으로 처리하고 H₂로 퍼징하였다. 용액을 H₂(1 atm) 하에 2시간 동안 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축하여 분리할 수 없는 혼합물로서 중간체 38-e 및 38-e'을 제공하였다.

[0405] 중간체 39-b의 합성



[0406] 반응식 39

[0407] 단계 1: 중간체 39-a

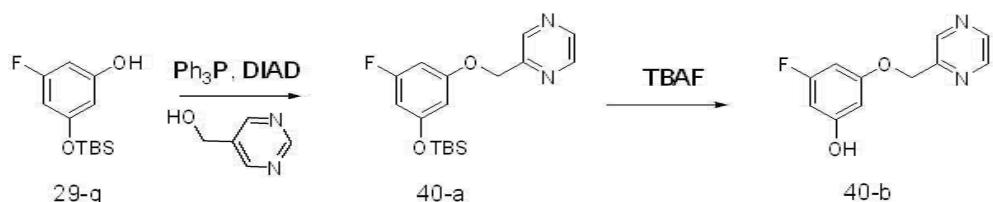
THF(35ml) 중의 중간체 29-g(4.20g, 17.3mmol) 및 피리미딘-5-일메탄올(1.90g, 17.3mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(5.91g, 22.5mmol) 및 DIAD(4.38 ml, 22.5mmol)를 실온에서 순차적으로 첨가하고 반응물을 이후 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 39-a를 제공하였다.

[0408] 단계 2: 중간체 39-b

THF(35ml) 중의 중간체 39-a(5.80g, 17.3mmol)의 용액에 THF 중의 TBAF의 1.0M 용액(17.3ml, 17.3mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 39-b를 제공하였다.

[0415]

중간체 40-b의 합성



[0416]

반응식 40

[0418]

단계 1: 중간체 40-a

[0419]

THF(38mℓ) 중의 중간체 29-g(4.62g, 19.1mmol) 및 피라진-2-일메탄올(2.10g, 19.1mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(7.50g, 28.6mmol) 및 DIAD(5.19mℓ, 26.7mmol)를 실온에서 순차적으로 첨가하고 반응물을 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 40-a를 제공하였다.

[0420]

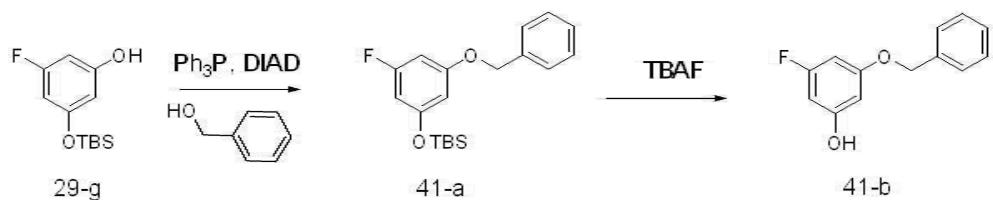
단계 2: 중간체 40-b

[0421]

THF(20mℓ) 중의 중간체 40-a(3.40g, 10.2mmol)의 용액에 THF 중의 TBAF의 1.0M 용액(10.2mℓ, 10.2mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 40-b를 제공하였다.

[0422]

중간체 41-b의 합성



[0423]

반응식 41

[0425]

단계 1: 중간체 41-a

[0426]

THF(20mℓ) 중의 중간체 29-g(2.60g, 10.7mmol) 및 벤질 알코올(1.39g, 12.9mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(3.94g, 15.02mmol) 및 DIAD(2.92mℓ, 15.0mmol)를 실온에서 순차적으로 첨가하고 반응물을 이후 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 41-a를 제공하였다.

[0427]

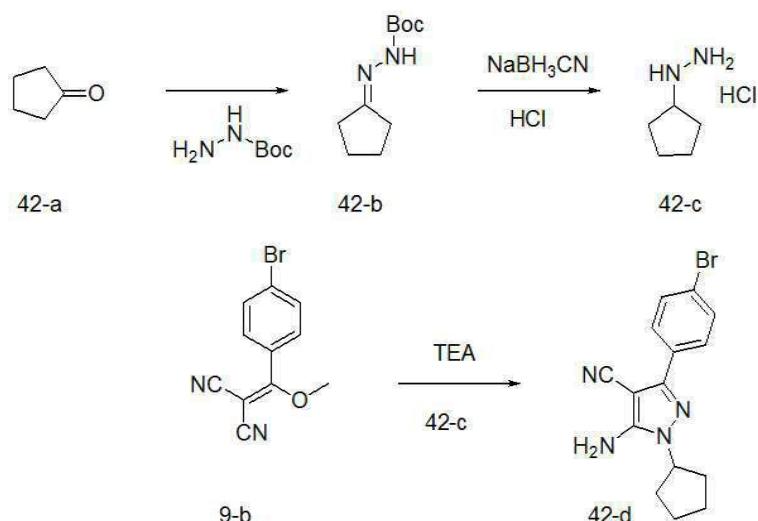
단계 2: 중간체 41-b

[0428]

THF(10mℓ) 중의 중간체 41-a(1.40g, 4.21mmol)의 용액에 THF 중의 TBAF의 1.0M 용액(4.63mℓ, 4.63mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 중간체 41-b를 제공하였다.

[0429]

중간체 42-d의 합성



[0430]

반응식 42

[0431]

단계 1: 중간체 42-b

[0432]

MeOH(594mL) 중의 사이클로펜타논(10.00g, 119.0mmol)의 용액에 tert-부틸 하이드라진카복실레이트(16.50g, 125.0mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하여 백색 고체로서 중간체 42-b를 제공하였다.

[0433]

단계 2: 중간체 42-c

[0434]

THF(50.4mL) 및 MeOH(50.4mL) 중의 중간체 42-b(10.00g, 50.40mmol)의 용액에 나트륨 사이아노보로하이드라이드(3.80g, 60.5mmol)를 분액으로 첨가하였다. 반응물을 이르곤 하에 10분 동안 환류시키고 이후 실온으로 냉각시켰다. 6N HCl(25mL)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고 밤새 교반하였다. 반응물을 여과하여 무기 불용성 물질을 제거하고 여과액을 감압 하에 농축하고 톨루엔으로 3회 공비시켰다. 잔류물을 뜨거운 아이소프로판을 중에 용해시키고, 실온으로 냉각시키고, 에터로 회석하고 이후 0°C로 냉각시켰다. 침전물이 형성되어 여과에 의해 수집하여 백색 고체로서 중간체 42-c · HCl를 제공하였다.

[0435]

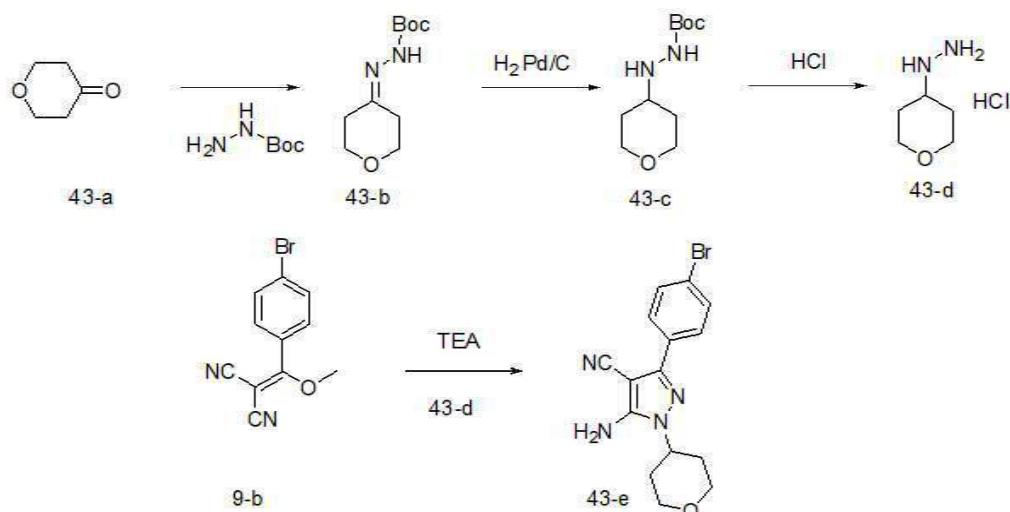
단계 3: 중간체 42-d

[0436]

EtOH(11.4mL) 중의 중간체 9-b(3.00g, 11.4mmol) 및 TEA(3.50mL, 25.1mmol)의 용액에 중간체 42-c · HCl(1.86g, 13.7mmol)을 첨가하고 반응물을 이후 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 42-d를 제공하였다.

[0438]

중간체 43-e의 합성



[0439]

[0440] 반응식 43

[0441] 단계 1: 중간체 43-b

[0442]

MeOH(749mℓ) 중의 다이하이드로-2H-페란-4-(3H)-온(15.0g, 150.0mmol)의 용액에 tert-부틸 하이드라진카복실레이트(20.79g, 157.0mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하여 백색 고체로서 중간체 43-b를 제공하였다.

[0443] 단계 2: 중간체 43-c

[0444]

중간체 43-b(32.1g, 150.0mmol)의 메탄올 용액을 10% 탄소 상 팔라듐 (6.39g, 3.00mmol), 아세트산(100μℓ)으로 처리하고 H₂로 펴징하였다. 용액을 H₂(1 atm) 하에 밤새 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축하여 백색 고체로서 중간체 43-c를 제공하였다.

[0445] 단계 3: 중간체 43-d

[0446]

MeOH(300mℓ) 중의 중간체 43-c(32.4g, 150mmol)의 용액에 4N HCl(300mℓ, 1200mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 다이에틸 에터를 첨가한 바 침전물이 형성되었고, 이를 여과에 의해 수집하여 백색 고체로서 중간체 43-d · HCl을 제공하였다.

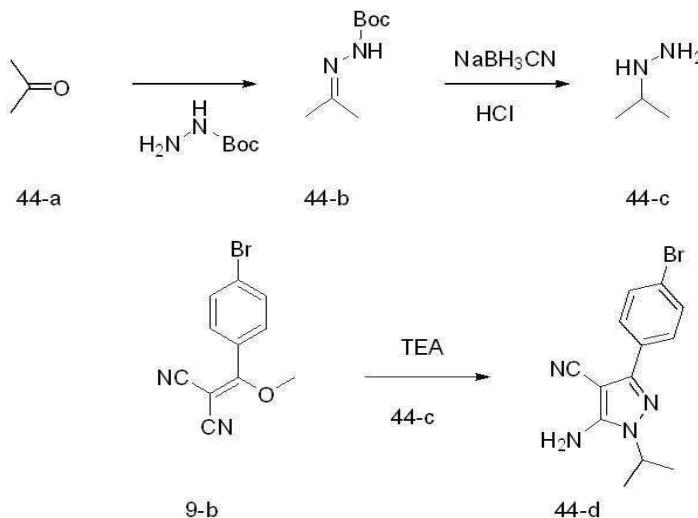
[0447] 단계 4: 중간체 43-e

[0448]

EtOH(19.0mℓ) 중의 중간체 9-b(5.00g, 19.0mmol) 및 TEA(5.30mℓ, 38.0mmol)의 용액에 중간체 43-c.HCl(.3.48g, 22.81mmol)을 첨가하고 반응물을 이후 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 황색 고체로서 중간체 43-e를 제공하였다.

[0449]

중간체 44-d의 합성



[0450]

반응식 44

[0452]

단계 1: 중간체 44-b

[0453]

tert-부틸 하이드라진카복실레이트(7.60g, 57.5mmol)를 아세톤(50mℓ)에 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하여 백색 고체로서 중간체 44-b를 제공하였다.

[0454]

단계 2: 중간체 44-c

[0455]

THF(57.5mℓ) 및 MeOH(57.5mℓ)중의 중간체 44-b(9.90g, 57.5mmol)의 용액에 나트륨 사이아노보로하이드라이드(4.34g, 69.0mmol)를 분액으로 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 10분 동안 환류시키고 이후 실온으로 냉각시켰다. 6N HCl(30mℓ)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고 밤새 교반하였다. 반응물을 여과하여 무기 불용성 물질을 제거하고 여과액을 감압 하에 농축하고 완전한 물 제거를 위해 틀루엔으로 3회 공비하였다. 잔류물을 뜨거운 아이소프로판올 중에 용해시키고, 실온으로 냉각시키고, 에터로 희석하고 이후 0°C로 냉각시켰다. 침전물이 형성되어 여과에 의해 수집하여 백색 고체로서 중간체 44-c · HCl를 제공하였다.

[0456]

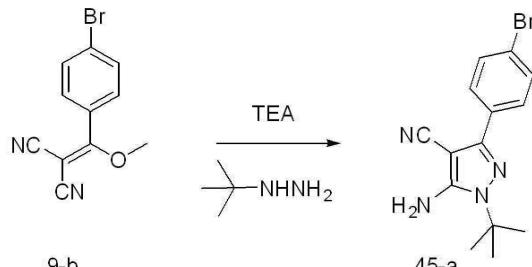
단계 3: 중간체 44-d

[0457]

EtOH(96.0mℓ) 중의 중간체 9-b(12.61g, 47.9mmol) 및 TEA(14.70mℓ, 105.0mmol)의 용액에 중간체 44-c · HCl(6.36g, 57.5mmol)을 첨가하고 반응물을 이후 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 44-d를 제공하였다.

[0458]

중간체 45-a의 합성



[0459]

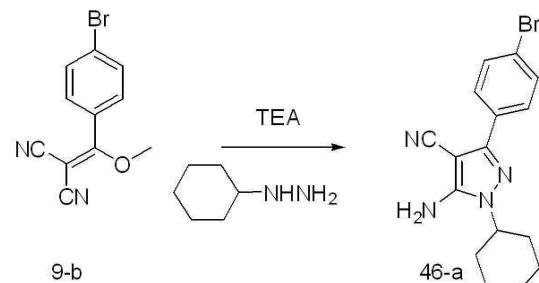
반응식 45

[0461]

EtOH(7.60mℓ) 중의 중간체 9-b(2.0g, 7.60mmol) 및 TEA(2.12mℓ, 15.2mmol)의 용액에 tert-부틸하이드라진 하이드

로클로라이드(1.13g, 9.12mmol)를 첨가하고 반응물을 이후 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 황색 고체로서 중간체 45-a를 제공하였다.

중간체 46-a의 합성

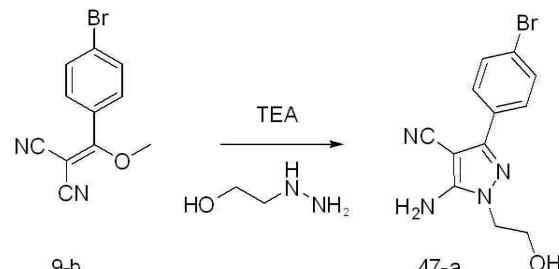


[0463]

박웅식 46

EtOH(15.0mℓ) 중의 중간체 9-b(1.45g, 5.53mmol) 및 TEA(1.54 mℓ, 11.1mmol)의 용액에 사이클로헥실하이드라진 하이드로클로라이드(1.00g, 6.64mmol)를 첨가하고 반응물을 이후 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 황색 고체로서 중간체 46-a를 제공하였다.

중간체 47-a의 합성



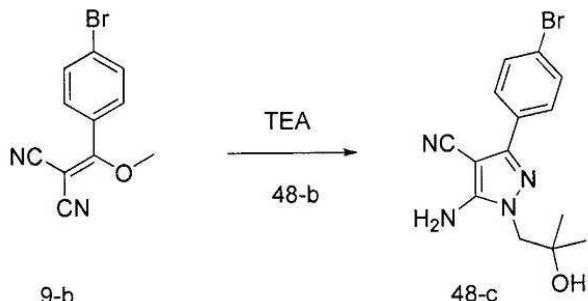
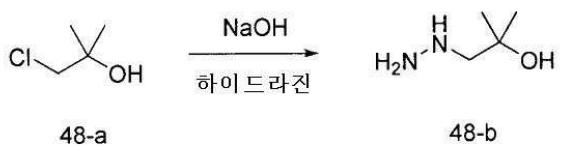
[0467]

반응식 47

EtOH(7.60mℓ) 중의 중간체 9-b(2.00g, 7.60mmol) 및 TEA(1.27mℓ, 9.12mmol)의 용액에 2-하이드록시에틸하이드라진(618μl, 9.12mmol)을 첨가하고 반응물을 이후 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 중간체 47-a를 제공하였다.

[0470]

중간체 48-c의 합성



[0471]

[0472]

[0473]

[0474] 95°C로 가열된 수산화나트륨(7.37g, 184.0mmol) 및 하이드라진 1수화물(46.10g, 921.0mmol)의 혼합물에 1-클로로-2-메틸프로판-2-올(20.00g, 184.0mmol)을 첨가하였다. 반응물을 95°C에서 밤새 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. THF(40mL) 및 다이에틸 에터(40mL)를 잔류물에 첨가한 바; 침전물이 형성되어 이를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 감압 하에 농축하여 무색의 오일로서 중간체 48-b를 제공하였다.

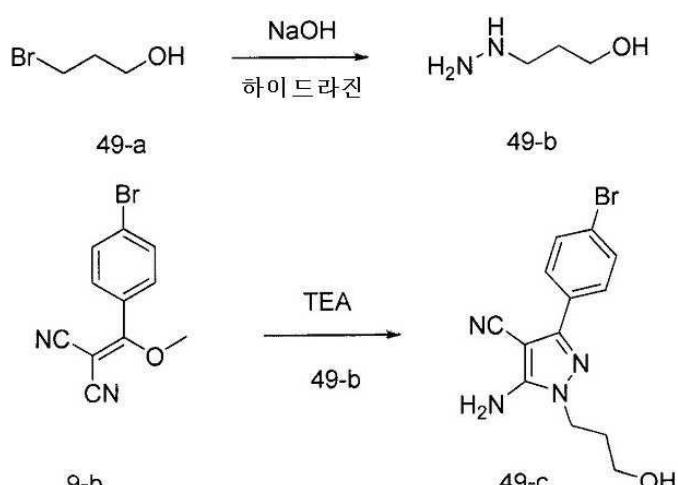
[0475]

단계 2: 중간체 48-c

[0476] EtOH(15.0mL) 중의 중간체 9-b(4.45g, 16.9mmol) 및 TEA(4.71 mL, 33.8mmol)의 용액에 중간체 48-b(1.76g, 16.9mmol)를 첨가하고 반응물을 이후 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 중간체 48-c를 제공하였다.

[0477]

중간체 49-c의 합성



[0478]

[0479]

[0480]

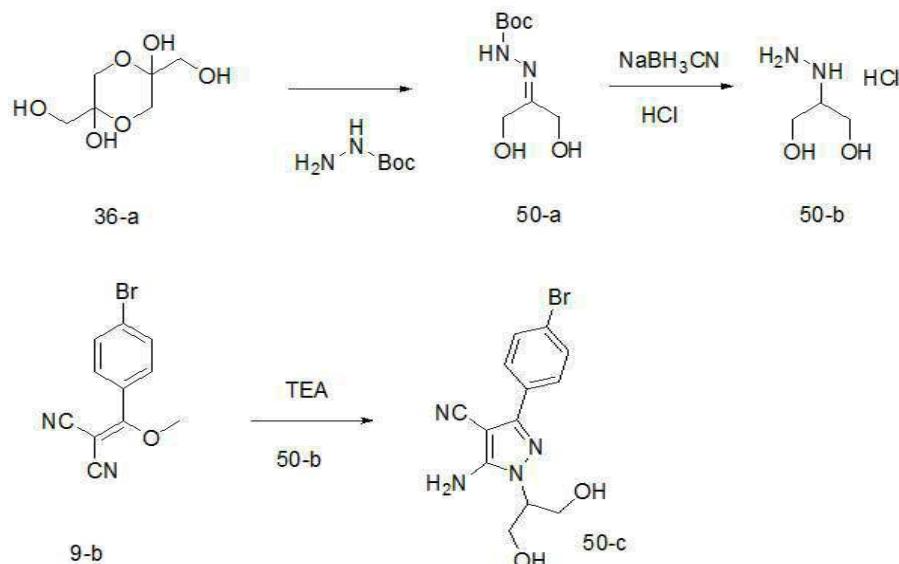
[0481] 95°C로 가열된 수산화나트륨(1.15g, 28.8mmol) 및 하이드라진 1수화물(7.20g, 144.0mmol)의 혼합물에 3-브로모-1-프로판올(4.00g, 28.8mmol)을 첨가하고 반응물을 95°C에서 밤새 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 휘발물을 강약 화에 제거하였다. 에탄올을 자류물에 첨가한 바; 침전물이 혼성되고 연과에 의해 제거하였다. 연과액을 강

암 하에 농축하고 다이에틸 중의 1M HCl을 잔류물에 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 침전물이 형성되어 여과에 의해 수집하여 백색 고체로서 중간체 49-b · HCl을 제공하였다.

[0482] 단계 2: 중간체 49-c

EtOH(10.0ml) 중의 중간체 9-b(1.12g, 4.28mmol) 및 TEA(1.19 ml, 8.56mmol)의 용액에 중간체 49-b · HCl(650mg, 5.13mmol)을 첨가하고 반응물을 이후 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 중간체 49-c를 제공하였다.

[0484] 중간체 50-c의 합성



[0485]

[0486] 반응식 50

[0487] 단계 1: 중간체 50-a

다이하이드록시아세톤 이합체(15.0g) 및 tert-부틸 하이드라진카복실레이트(22.01g)를 에탄올(500ml) 중에 용해시키고 이 용액을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축한 후, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 백색 고체로서 중간체 50-a를 제공하였다.

[0489]

[0489] 단계 2: 중간체 50-b

THF(49.0ml) 및 MeOH(49.0ml) 중의 중간체 50-a(10.0g, 49.0mmol)의 용액에 나트륨 사이아노보로하이드라이드(3.69g, 58.8mmol)를 분액으로 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 10분 동안 환류시키고 이후 실온으로 냉각시켰다. 6N HCl(40ml)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고 범색 교반하였다. 반응물을 여과하여 무기 불용성 물질을 제거하고 여과액을 감압 하에 농축하고 톨루엔으로 3회 공비하여 백색 고체로서 중간체 50-b · HCl을 제공하였다.

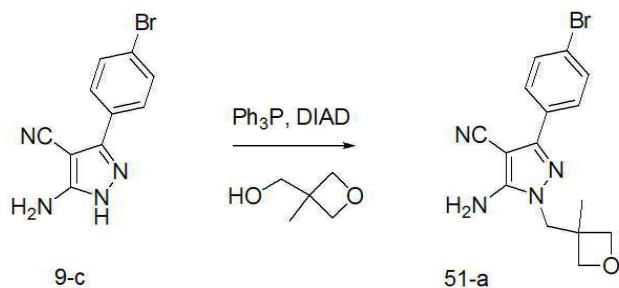
[0491]

[0491] 단계 3: 중간체 50-c

EtOH(40.9ml) 중의 중간체 9-b(10.70g, 40.9mmol) 및 TEA(12.5ml, 90.0mmol)의 용액에 중간체 50-b · HCl(7.00g, 49.1mmol)을 첨가하고 반응물을 이후 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체로서 중간체 50-c를 제공하였다.

[0493]

중간체 51-a의 합성



[0494]

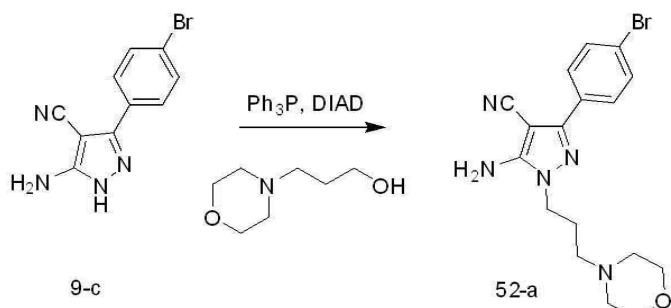
[0495]

[0496]

THF(5.3mℓ) 중의 중간체 9-c(1.40g, 5.32mmol) 및 3-메틸옥세탄-3-일)메탄올(1.08g, 10.64mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(1.67g, 6.39mmol) 및 DIAD(1.13mℓ, 5.85mmol)를 실온에서 순차적으로 첨가하고 반응물을 이후 실온에서 4일 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 51-a를 제공하였다.

[0497]

중간체 52-a의 합성



[0498]

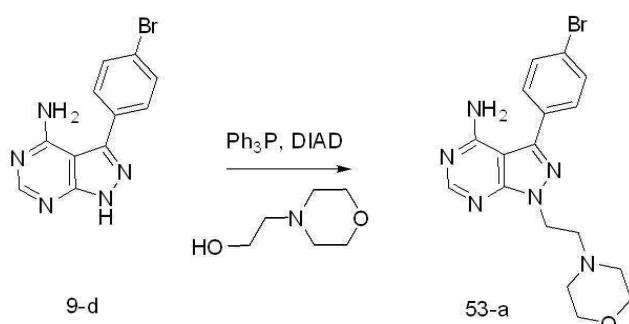
[0499]

[0500]

0°C로 냉각된 THF(19.0mL) 중의 중간체 9-c(500mg, 1.90mmol) 및 3-몰폴리노프로판-1-올(263μL, 1.90mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(498mg, 1.90mmol) 및 DIAD(370μL, 1.90mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 및 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 백색 풀으로서 중간체 52-a를 제공하였다.

[0501]

중간체 53-a의 합성



[0502]

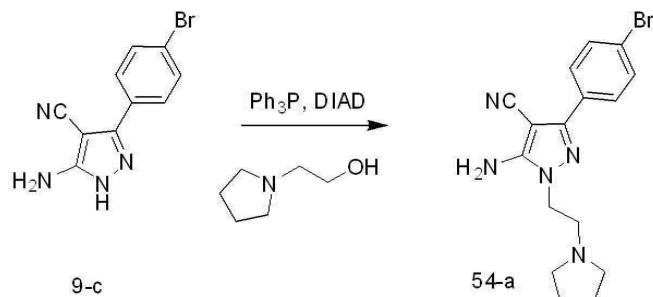
[0503]

[0504]

0°C로 냉각된 THF(103mL) 중의 중간체 9-d(3.00g, 10.3mmol) 및 N-(2-하이드록시에틸)몰폴린(1.88mL, 15.1mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(4.07mg, 15.1mmol) 및 DIAD(3.02mL, 15.5mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 강약 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로

서 중간체 53-a를 제공하였다.

[0505] 중간체 54-a의 합성



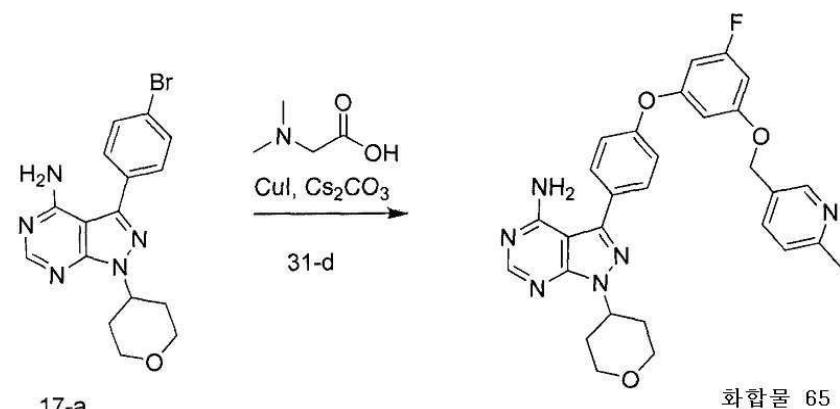
[0506]

[0507] 반응식 54

[0508] 0°C로 냉각된 THF(9.5mℓ) 중의 중간체 9-c(500mg, 1.90mmol) 및 2-(피롤리딘-1-일)에탄올(219mg, 1.90mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(498mg, 1.90mmol) 및 DIAD(370μℓ, 1.90mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 및 실온에서 30분 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 중간체 54-a를 제공하였다.

[0509]

화합물 65의 합성:



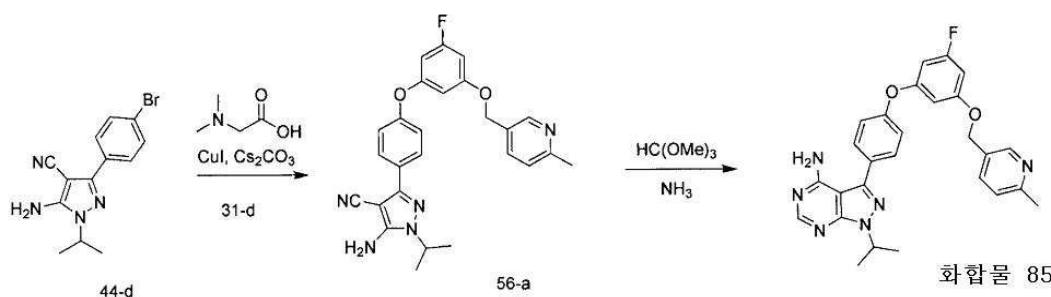
[0510]

[0511] 반응식 55

[0512] 1,4-다이옥산(4.30mℓ) 중의 중간체 17-a(321mg, 0.85mmol) 및 중간체 31-d(200mg, 0.85mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(265mg, 2.57mmol), 요오드화구리(I)(163mg, 0.85mmol) 및 탄산세슘(1.12g, 3.43mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀레이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 65 · 2HCl을 제공하였다.

[0513]

화합물 85의 합성



[0514]

반응식 56

[0516]

단계 1: 중간체 56-a

[0517]

1,4-다이옥산(54.6mL) 중의 중간체 44-d(5.00g, 16.4mmol) 및 중간체 31-d(4.20g, 18.0mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(3.80g, 36.9mmol), 요오드화구리(I)(2.34g, 12.29mmol) 및 탄산세슘(21.35g, 65.5mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 중간체 56-a · HCl을 제공하였다.

[0518]

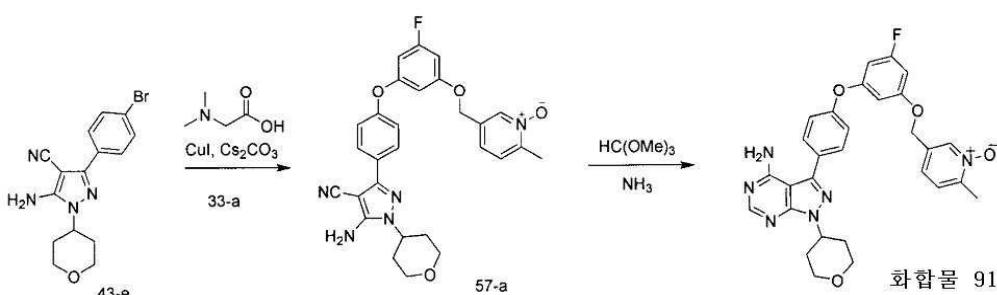
단계 2: 화합물 85

[0519]

중간체 56-a · HCl(3.13g, 6.84mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(48.7mL, 445.0mmol)를 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 전공 하에 제거하고 잔류물을 암모니아(MeOH 중의 7.0N)(48.9mL, 342.0mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 85 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) $M+H= 485.2$

[0520]

화합물 91의 합성:



[0521]

반응식 57

[0523]

단계 1: 중간체 57-a

[0524]

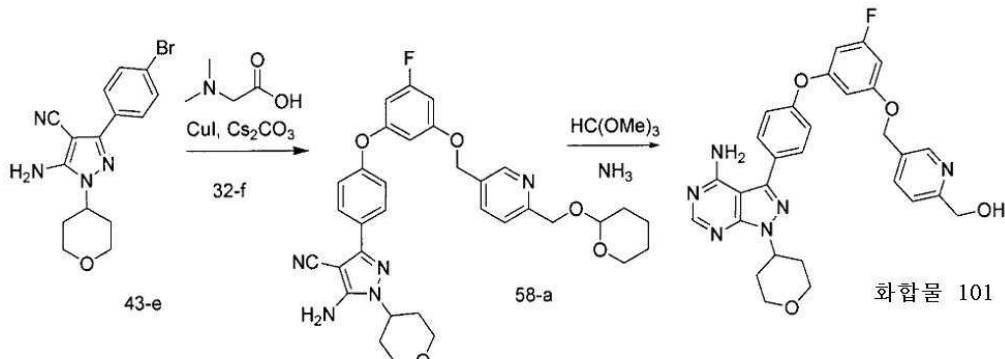
1,4-다이옥산(2.8mL) 중의 중간체 43-e(192mg, 0.55mmol) 및 중간체 33-a(190mg, 0.66mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(129mg, 1.24mmol), 요오드화구리(I)(79mg, 0.42mmol) 및 탄산세슘(722mg, 2.21mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 황색 품으로서 중간체 57-a를 제공하였다.

[0525]

단계 2: 화합물 91

[0526] 중간체 57-a(286mg, 0.55mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(3.94ml, 36.0mmol)를 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 전공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(3.96ml, 27.7mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 91·HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 543.1

[0527] 화합물 101의 합성:



[0528]

[0529] 반응식 58

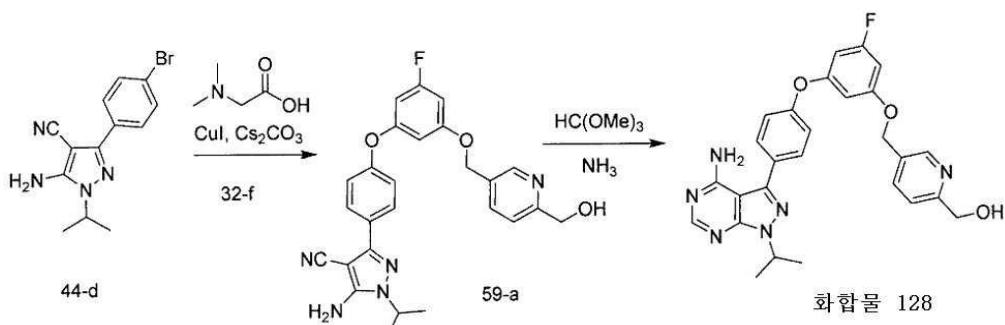
[0530] 단계 1: 중간체 58-a

[0531] 1,4-다이옥산(2.8ml) 중의 중간체 43-e(400mg, 1.15mmol) 및 중간체 32-f(384mg, 1.15mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(267mg, 2.59mmol), 요오드화구리(I)(165mg, 0.86mmol) 및 탄산세슘(1.50g, 4.61mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 회석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 베이지색 폼으로서 중간체 58-a를 제공하였다.

[0532] 단계 2: 화합물 101

[0533] 중간체 58-a(690mg, 1.15mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(8.18ml, 74.8mmol)를 110°C에서 4일 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 전공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(8.21ml, 57.5mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 101·2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 543.1

[0534] 화합물 128의 합성:



[0535]

[0536] 반응식 59

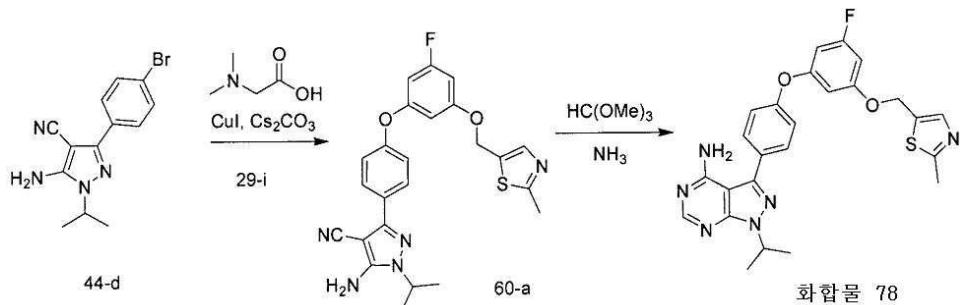
[0537] 단계 1: 중간체 59-a

[0538] 1,4-다이옥산(2.8ml) 중의 중간체 44-d(261mg, 0.85mmol) 및 중간체 32-f(285mg, 0.85mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(198mg, 1.92mmol), 요오드화구리(I)(122mg, 0.64mmol) 및 탄산세슘(1.11g, 3.42mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 회석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 제공하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리하는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 품으로서 중간체 59-a · HCl을 제공하였다.

[0539] 단계 2: 화합물 128

[0540] 중간체 59-a(405mg, 0.85mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(6.08ml, 55.6mmol)를 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 진공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(6.11ml, 42.8mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 128 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 501.1

[0541] 화합물 78의 합성:



[0542]

반응식 60

[0543] 단계 1: 중간체 60-a

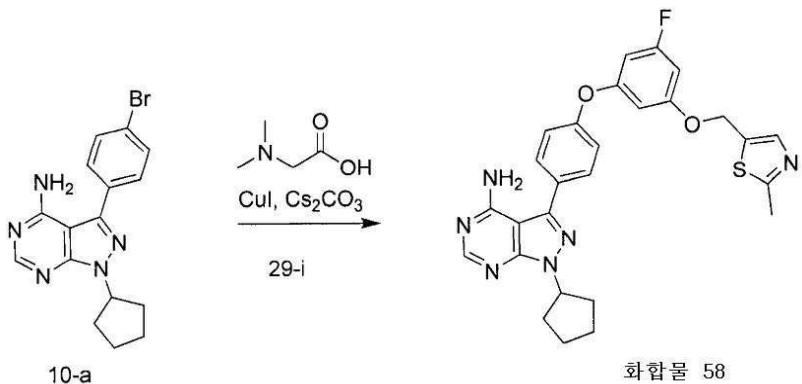
[0544] [0545] 1,4-다이옥산(3.9ml) 중의 중간체 44-d(300mg, 0.98mmol) 및 중간체 29-i(259mg, 1.08mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(304mg, 2.95mmol), 요오드화구리(I)(187mg, 0.98mmol) 및 탄산세슘(961mg, 2.95mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 회석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 품으로서 중간체 60-a · HCl을 제공하였다.

[0546] 단계 2: 화합물 78

[0547] 중간체 60-a(265mg, 0.57mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(1.87ml, 17.16mmol)를 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 진공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(5.7ml, 11.44mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 78 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 491.2

[0548]

화합물 58의 합성:



[0549]

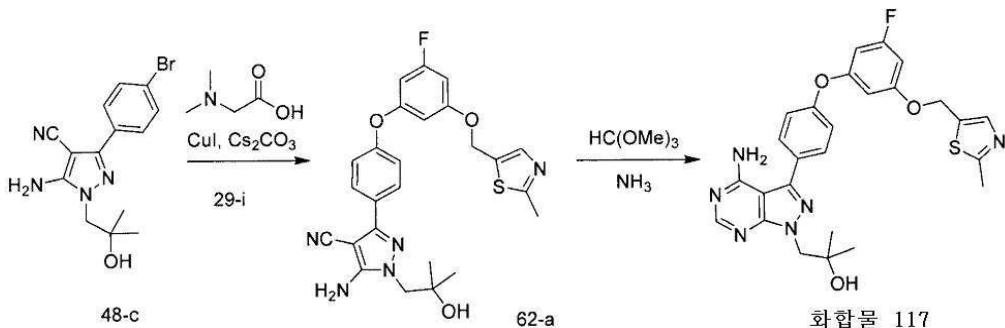
[0550] 반응식 61

[0551]

1,4-다이옥산(55.3ml) 중의 중간체 10-a(3.96g, 11.1mmol) 및 중간체 29-i(2.91g, 12.2mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(3.42g, 33.2mmol), 요오드화구리(I)(2.10g, 11.07mmol) 및 탄산세슘(10.82g, 33.2mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 58 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 517.2

[0552]

화합물 117의 합성:



[0553]

[0554] 반응식 62

[0555] 단계 1: 중간체 62-a

[0556]

1,4-다이옥산(1.50ml) 중의 중간체 48-c(200mg, 0.59mmol) 및 중간체 29-i(157mg, 0.65mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(92mg, 0.89mmol), 요오드화구리(I)(57mg, 0.29mmol) 및 탄산세슘(583mg, 1.79mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 폼으로서 중간체 62-a · HCl을 제공하였다.

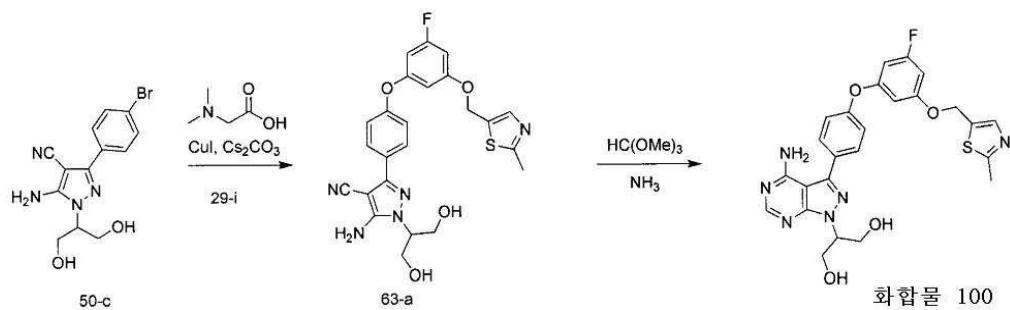
[0557] 단계 2: 화합물 117

[0558]

중간체 62-a · HCl(322mg, 0.65mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(3.0ml, 19.57mmol)를 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 진공 하에 제거하고 잔류물을 암모니아(MeOH 중의 7.0N)(1.85ml, 13.0mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 희발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 117 · 2HCl을 제공하였다. MS

(m/z) M+H= 521.1

화합물 100의 합성:



50-c

방웅식 63

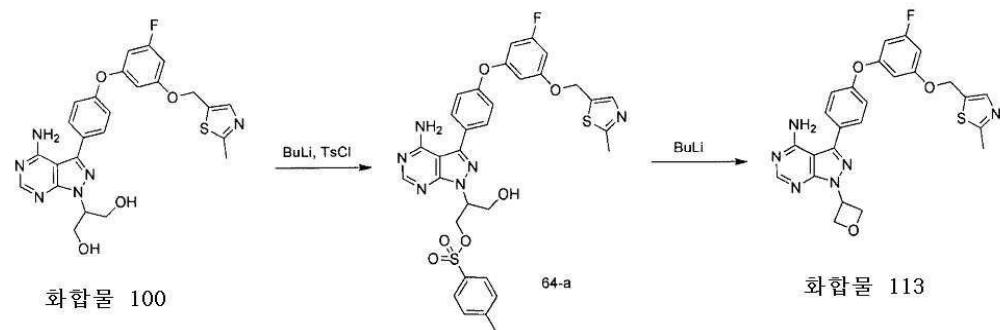
답례 1: 중간체 63-a

1,4-다이옥산(16.8mℓ) 중의 중간체 50-c(1.42g, 4.21mmol) 및 중간체 29-i(1.10g, 4.63mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(1.30g, 12.6mmol), 요오드화구리(I)(802mg, 4.21mmol) 및 탄산세슘(4.12g, 12.63mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 냉새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 중간체 63-a · HCl을 제공하였다.

단계 2: 화합물 100

중간체 63-a · HCl(577mg, 1.16mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(3.82mL, 35.0mmol)를 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 전공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(3.30mL, 23.32mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 100 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) $M+H^+$ = 523.2

화합물 113의 합성:



반응식 64

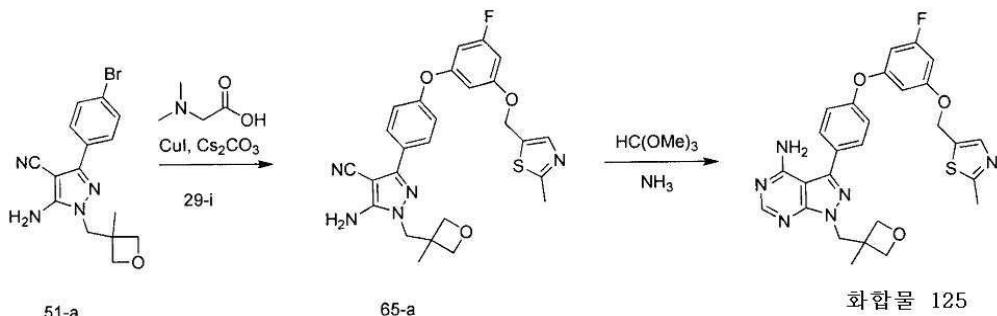
단계 1: 중간체 64-a

리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 품으로서 중간체 64-a를 제공하였다.

[0571] 단계 2: 화합물 113

-10°C로 냉각된 THF 중의 중간체 64-a(85.0mg, 0.12mmol)의 용액에 THF 중의 n-부틸리튬의 2.5M 용액(110.0μl, 0.27mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 밤새 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 담황색 품으로서 화합물 113을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 505.2

[0573] 화합물 125의 합성:



[0574]

[0575] 반응식 65

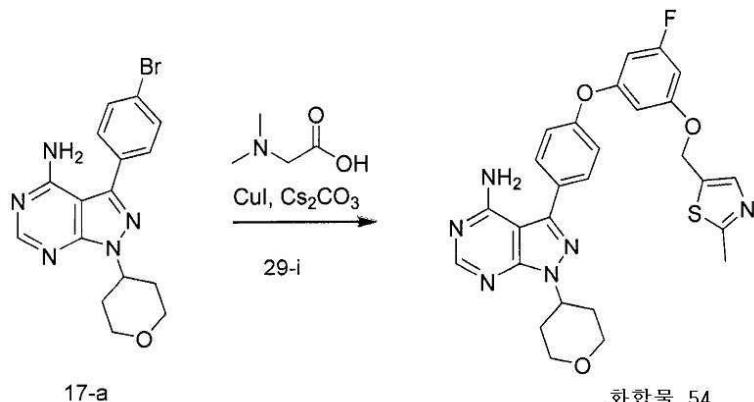
[0576] 단계 1: 중간체 65-a

1,4-다이옥산(1.50ml) 중의 중간체 51-a(300mg, 0.86mmol) 및 중간체 29-i(262mg, 0.95mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(267mg, 2.59mmol), 요오드화구리(I)(165mg, 0.86mmol) 및 탄산세슘(845mg, 2.59mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 품으로서 중간체 65-a를 제공하였다.

[0577] 단계 2: 화합물 125

중간체 65-a(120mg, 0.23mmol), 트라이메틸 오쏘폼에이트(260μl, 2.3mmol) 및 PTS(촉매)를 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 진공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(652μl, 4.6mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고 휘발물은 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 화합물 125를 제공하였다. MS (m/z) M+H= 533.2

[0580] 화합물 54의 합성:

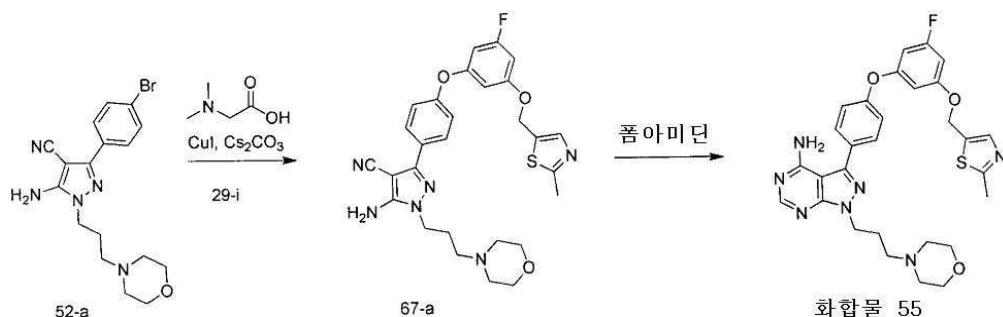


[0581]

[0582] 반응식 66

DMF(16.0ml) 중의 중간체 17-a(1.20g, 3.21mmol) 및 중간체 29-i(844mg, 3.53mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(992mg, 9.62mmol), 요오드화구리(I)(611mg, 3.21mmol) 및 탄산세슘(4.18g, 12.83mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 황색 고체로서 화합물 54 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 533.1

[0584] 화합물 55의 합성:



[0585]

[0586] 반응식 67

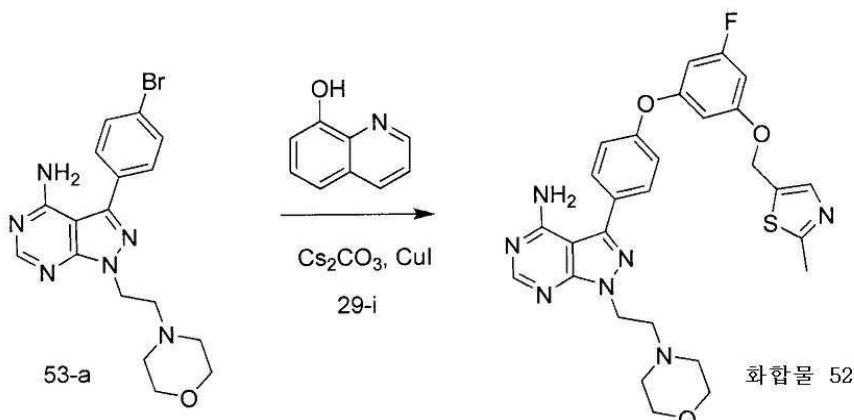
[0587] 단계 1: 중간체 67-a

1,4-다이옥산(5.0ml) 중의 중간체 52-a(397.0mg, 1.00mmol) 및 중간체 29-i(268mg, 1.12mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(157mg, 1.53mmol), 요오드화구리(I)(97.0mg, 050mmol) 및 탄산세슘(995mg, 3.05mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 베이지색 폼으로서 중간체 67-a를 제공하였다.

[0588] 단계 2: 화합물 55

폼아마이드(2.84ml, 71.3mmol)를 중간체 67-a(559mg, 1.0mmol)에 첨가하고 반응물을 180°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 55 · 3HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 576.2

[0589] 화합물 52의 합성:

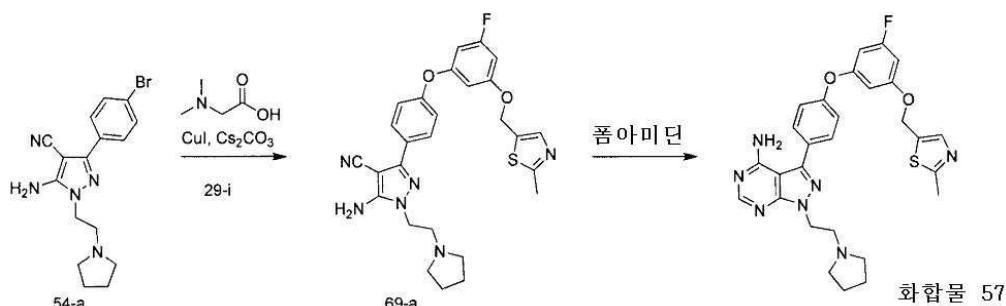


[0590]

[0591] 반응식 68

[0594] DMAC(12.4ml) 중의 중간체 53-a(1.0g, 2.48mmol) 및 중간체 29-i(771mg, 3.22mmol)의 용액에 퀴놀린-8-올(36.0mg, 0.24mmol), 요오드화구리(I)(47.0mg, 0.24mmol) 및 탄산세슘(808mg, 2.48mmol)을 순차적으로 첨가하고 반응물을 140°C에서 2시간 동안 가열하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 52·3HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 562.1

[0595] 화합물 57의 합성:



[0596]

[0597] 반응식 69

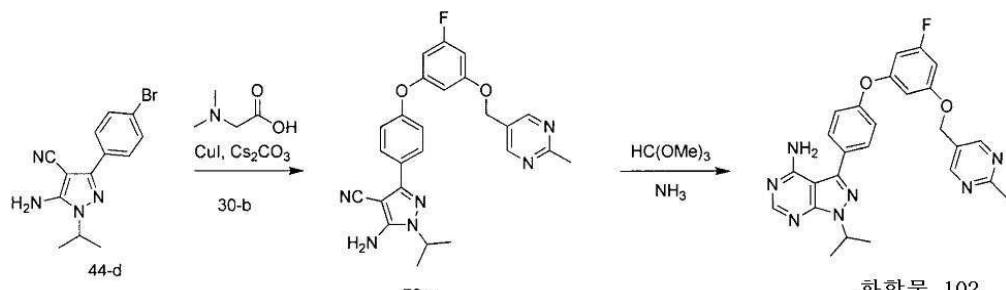
[0598] 단계 1: 중간체 69-a

[0599] 1,4-다이옥산(5.9ml) 중의 중간체 54-a(425.0mg, 1.18mmol) 및 중간체 29-i(282mg, 1.18mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(182mg, 1.77mmol), 요오드화구리(I)(112mg, 0.59mmol) 및 탄산세슘(1.15g, 3.54mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 베이지색 폼으로서 중간체 69-a를 제공하였다.

[0600] 단계 2: 화합물 57

[0601] 폼아마이드(5.53ml, 139.0mmol)를 중간체 69-a(600mg, 1.15mmol)에 첨가하고 반응물을 180°C에서 4시간 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 57·3HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 546.2

[0602] 화합물 102의 합성:



[0603]

[0604] 반응식 70

[0605] 단계 1: 중간체 70-a

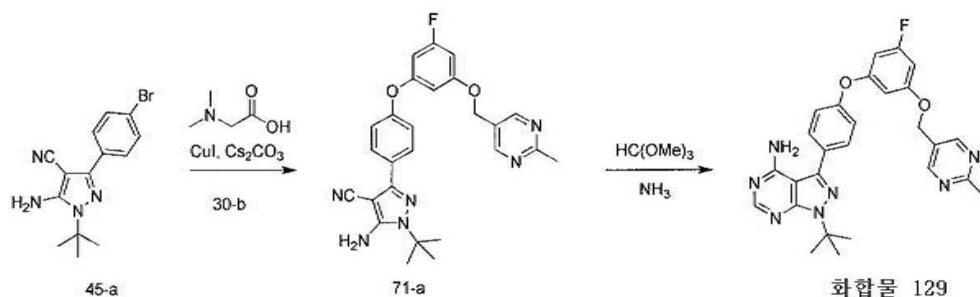
[0606] 1,4-다이옥산(43.7ml) 중의 중간체 44-d(4.00g, 13.1mmol) 및 중간체 30-b(3.38g, 14.4mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(3.04g, 29.5mmol), 요오드화구리(I)(1.87g, 9.83mmol) 및 탄산세슘(17.08g, 52.4mmol)을 순차적으로

첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 품으로서 중간체 70-a · HCl을 제공하였다.

[0607] 단계 2: 화합물 102

[0608] 중간체 70-a · HCl(3.80g, 7.68mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(54.6ml, 499.0mmol)를 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 진공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(54.8ml, 384.0mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 102 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 486.2

[0609] 화합물 129의 합성:



[0610] 45-a → 71-a → 화합물 129

[0611] 반응식 71

[0612] 단계 1: 중간체 71-a

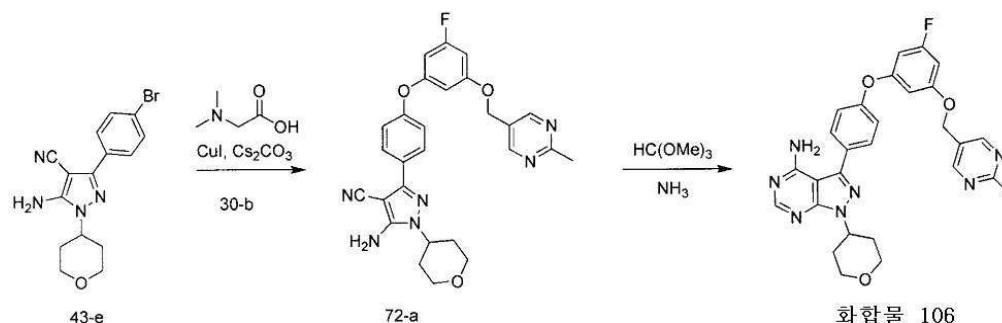
[0613] 1,4-다이옥산(4.3ml) 중의 중간체 45-a(350mg, 1.10mmol) 및 중간체 30-b(283mg, 1.20mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(1.07g, 3.29mmol), 요오드화구리(I)(209mg, 1.10mmol) 및 탄산세슘(985mg, 3.02mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 품으로서 중간체 71-a · HCl을 제공하였다.

[0614] 단계 2: 화합물 129

[0615] 중간체 71-a · HCl(403.0mg, 0.85mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(6.07ml, 55.5mmol)를 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 진공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(6.07ml, 42.7mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 129 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 500.1

[0616]

화합물 106의 합성:



[0617]

반응식 72

[0619]

단계 1: 중간체 72-a

[0620]

1,4-다이옥산(4.0mℓ) 중의 중간체 43-e(350mg, 1.00mmol) 및 중간체 30-b(260mg, 1.10mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(312mg, 3.02mmol), 요오드화구리(I)(192mg, 1.00mmol) 및 탄산세슘(985mg, 3.02mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 폼으로서 중간체 72-a · HCl을 제공하였다.

[0621]

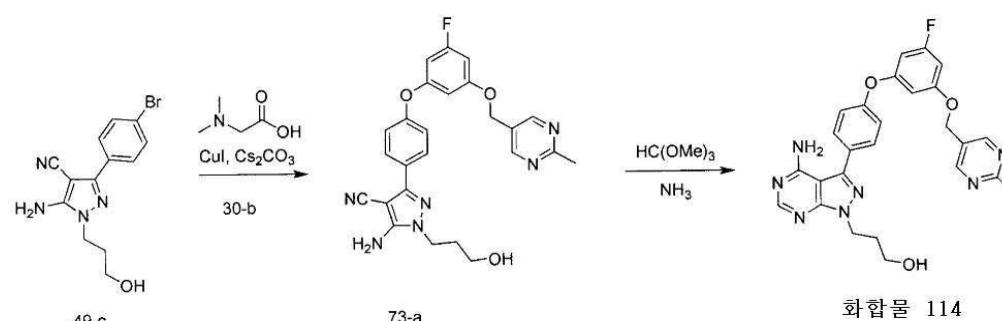
단계 2: 화합물 106

[0622]

중간체 72-a · HCl(263mg, 0.52mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(1.72mℓ, 15.8mmol)를 110℃에서 2시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 진공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(46.2mℓ, 324mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 106 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) $M+H=$ 528.1

[0623]

화합물 114의 합성:



[0624]

반응식 73

[0626]

단계 1: 중간체 73-a

[0627]

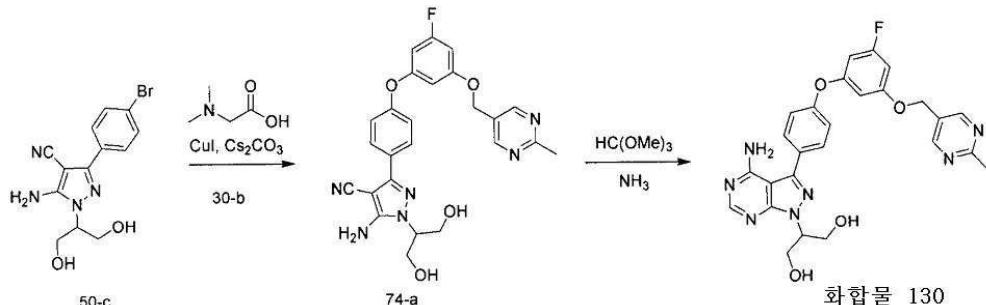
1,4-다이옥산(3.1mℓ) 중의 중간체 49-c(250mg, 0.78mmol) 및 중간체 30-b(201mg, 0.85mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(241mg, 2.33mmol), 요오드화구리(I)(148mg, 0.78mmol) 및 탄산세슘(761mg, 2.33mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 폼으로서 중간체 73-a · HCl을 제공하였다.

간체 73-a · HCl을 제공하였다.

[0628] 단계 2: 화합물 114

[0629] 중간체 73-a · HCl(106mg, 0.22mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(737 μ l, 6.74mmol)를 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 진공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(2.24ml, 4.49mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 114 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 502.2

[0630] 화합물 130의 합성:



[0631]

[0632] 반응식 74

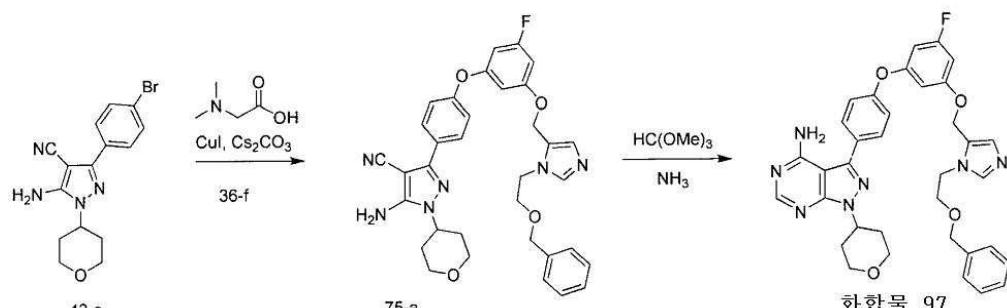
[0633] 단계 1: 중간체 74-a

[0634] 1,4-다이옥산(890 μ l) 중의 중간체 50-c(300mg, 0.89mmol) 및 중간체 30-b(229mg, 0.97mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(275mg, 2.67mmol), 요오드화구리(I)(169mg, 0.89mmol) 및 탄산세슘(870mg, 2.67mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 폼으로서 중간체 74-a · HCl을 제공하였다.

[0635] 단계 2: 화합물 130

[0636] 중간체 74-a(125mg, 0.25mmol), 트라이메틸 오쏘폼에이트(836 μ l, 7.65mmol) 및 PTSA(촉매)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 진공 하에 제거하고 잔류물을 암모니아(MeOH 중의 7.0N)(2.55ml, 5.10mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 130 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 518.1

[0637] 화합물 97의 합성:



[0638]

[0639] 반응식 75

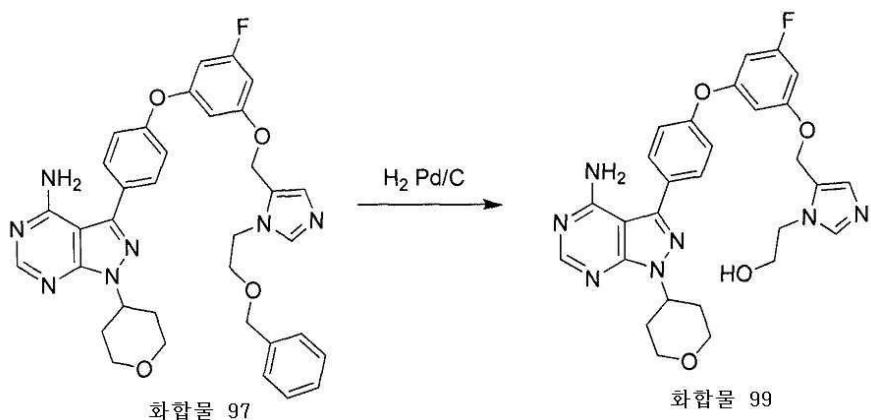
[0640] 단계 1: 중간체 75-a

1,4-다이옥산(1.4mL) 중의 중간체 43-e(101mg, 0.29mmol) 및 중간체 36-f(110mg, 0.32mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(90mg, 0.87mmol), 요오드화구리(I)(56mg, 0.29mmol) 및 탄산세슘(381mg, 1.17mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체로서 중간체 75-a를 제공하였다.

단계 2: 화합물 97

중간체 75-a(160mg, 0.26mmol), 트라이메틸 오쏘폼에이트(1.86mℓ, 17.09mmol) 및 TFA(촉매)를 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 전공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(1.87mℓ, 13.14mmol)로 처리하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 97 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H $=$ 636.1

화합물 99의 합성:

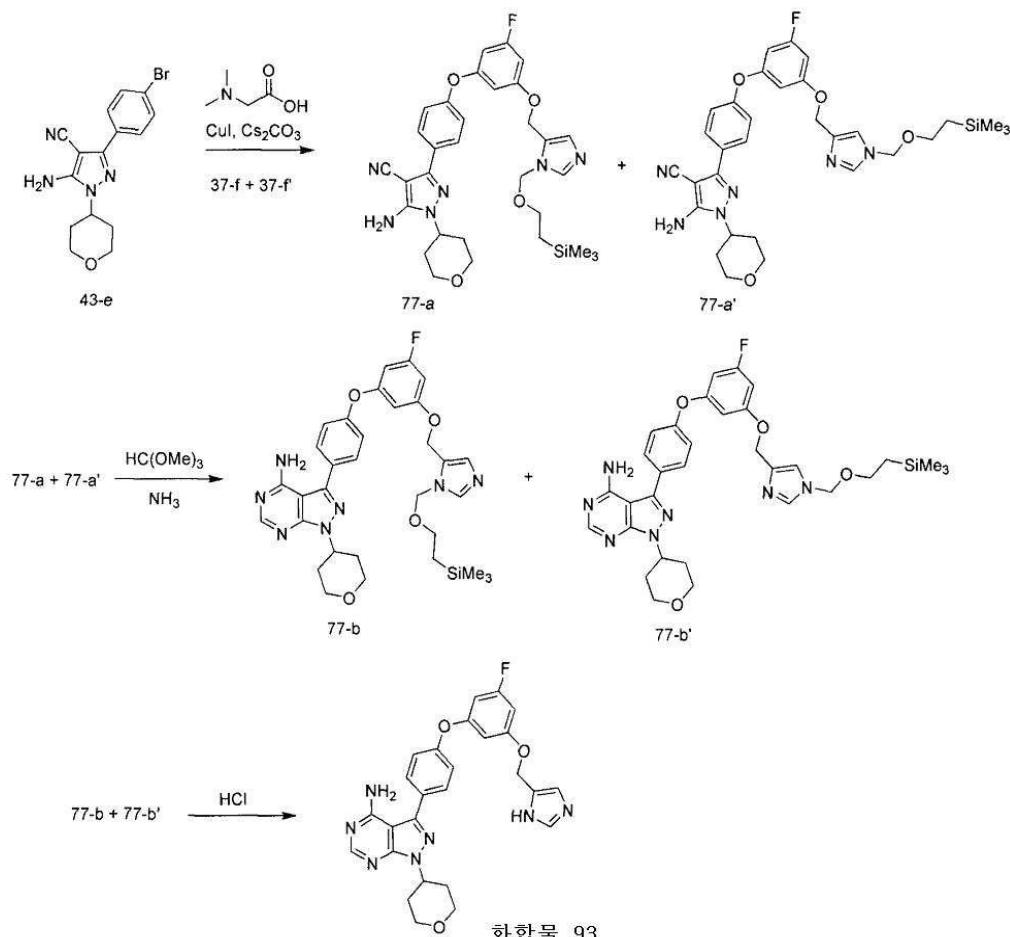


반응식 76

에틸 아세테이트 중의 화합물 97·2HCl(100mg, 0.15mmol)의 용액을 10% 탄소 상 팔라듐(32mg, 0.015mmol)으로 처리하고 H₂로 폐징하였다. 용액을 H₂(1 atm) 하에 1시간 동안 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 99·2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H⁺ = 546.2

[0648]

화합물 93의 합성:



[0649]

반응식 77

단계 1: 중간체 77-a 및 77-a'

[0650]

1,4-다이옥산(1.6ml) 중의 중간체 43-e(115mg, 0.33mmol) 및 중간체 37-f 및 37-f'(123mg, 0.36mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(102mg, 0.99mmol), 요오드화구리(I)(63mg, 0.33mmol) 및 탄산세슘(431mg, 1.32mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 분리할 수 없는 혼합물로서 중간체 77-a 및 77-a'을 제공하였다.

[0651]

단계 2: 중간체 77-b 및 77-b'

[0652]

중간체 77-a 및 77-a'(100mg, 0.16mmol), 트라이메틸 오쏘폼에이트(2.0ml, 18.28mmol) 및 PTSA(촉매)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 전공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(2.0ml, 14.1mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 분리할 수 없는 혼합물로서 중간체 77-b 및 77-b'을 제공하였다.

[0653]

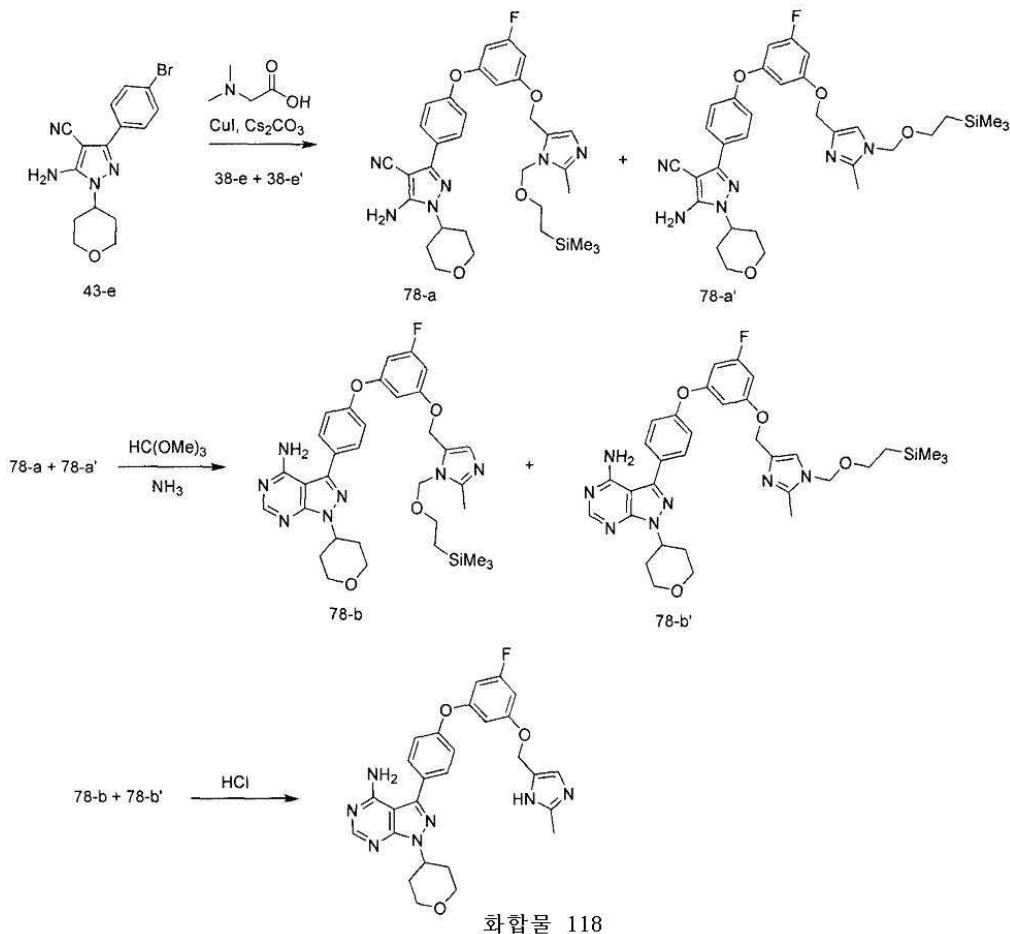
단계 3: 화합물 93

[0654]

1,4-다이옥산(2ml) 중의 4N HCl을 중간체 77-b 및 77-b'(60mg, 0.09mmol)에 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 93 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 502.2

[0657]

화합물 118의 합성:



[0658]

반응식 78

[0659]

단계 1: 중간체 78-a 및 78-a'

[0660]

1,4-다이옥산($795\mu\text{l}$) 중의 중간체 43-e(276.0mg, 0.79mmol) 및 중간체 38-e 및 38-e'(340mg, 0.87mmol)의 용액에 $\text{N,N-다이메틸글라이신}(246\text{mg}, 2.38\text{mmol})$, $\text{요오드화구리(I)}(151\text{mg}, 0.79\text{mmol})$ 및 탄산세슘($1.03\text{g}, 3.18\text{mmol}$)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 분리할 수 없는 혼합물로서 중간체 78-a 및 78-a'을 제공하였다.

[0662]

단계 2: 중간체 78-b 및 78-b'

[0663]

중간체 78-a 및 78-a'(90mg, 0.14mmol), 트라이메틸 오쏘폼에이트($1.03\text{mL}, 9.45\text{mmol}$) 및 TFA(촉매)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 진공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아($1.03\text{mL}, 7.27\text{mmol}$)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하여 분리할 수 없는 혼합물로서 중간체 78-b 및 78-b'을 제공하였다.

[0664]

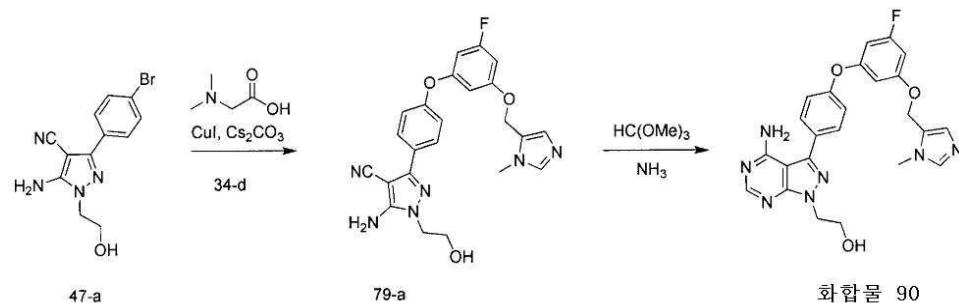
단계 3: 화합물 118

[0665]

1,4-다이옥산(2.82mL) 중의 4N HCl 을 중간체 78-b 및 78-b'(60mg, 0.09mmol)에 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 $\text{HCl}/\text{메탄}$ 을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 $118 \cdot 2\text{HCl}$ 을 제공하였다. MS (m/z) $M+H= 516.2$

[0666]

화합물 90의 합성:



[0667]

반응식 79

[0669]

단계 1: 중간체 79-a

[0670]

1,4-다이옥산(2.5mL) 중의 중간체 79-a(310mg, 1.0mmol) 및 중간체 34-d(313mg, 1.21mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(156mg, 1.51mmol), 요오드화구리(I)(96.0mg, 0.50mmol) 및 탄산세슘(1.31g, 4.04mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 중간체 79-a를 제공하였다.

[0671]

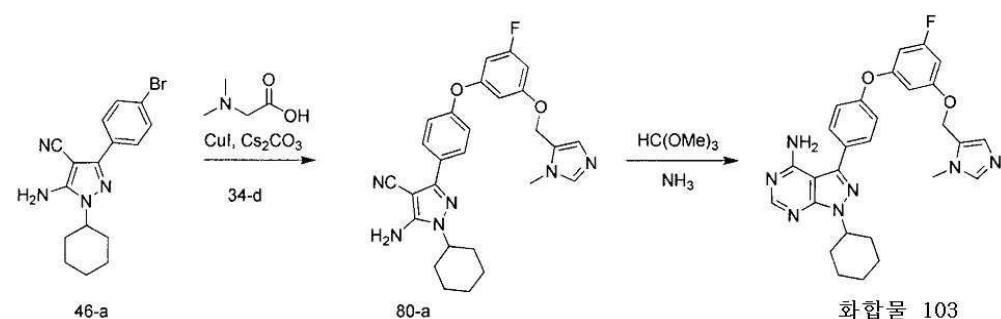
단계 2: 화합물 90

[0672]

중간체 79-a(280mg, 0.62mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(2.05mL, 18.7mmol)를 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 진공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(1.78mL, 12.5mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 90 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 476.2

[0673]

화합물 103의 합성:



[0674]

반응식 80

[0676]

단계 1: 중간체 80-a

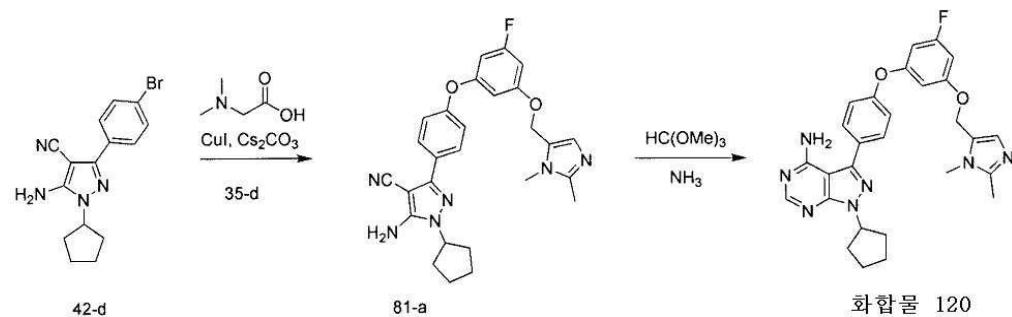
[0677]

1,4-다이옥산(2.1mL) 중의 중간체 46-a(300mg, 0.87mmol) 및 중간체 34-d(247mg, 0.95mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(134mg, 1.30mmol), 요오드화구리(I)(83mg, 0.43mmol) 및 탄산세슘(1.13g, 3.48mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 폼으로서 중간체 80-a · HCl을 제공하였다.

[0678] 단계 2: 화합물 103

[0679] 중간체 80-a · HCl(65.0mg, 0.13mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(3.0ml, 4.01mmol)를 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 전공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(378μl, 2.65mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 103 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 514.2

[0680] 화합물 120의 합성:



[0681]

반응식 81

[0683] 단계 1: 중간체 81-a

[0684] 1,4-다이옥산(3.5ml) 중의 중간체 42-d(176mg, 0.53mmol) 및 중간체 35-d(145mg, 0.53mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(123mg, 1.19mmol), 요오드화구리(I)(76mg, 0.40mmol) 및 탄산세슘(693mg, 2.13mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 폼으로서 중간체 81-a · HCl을 제공하였다.

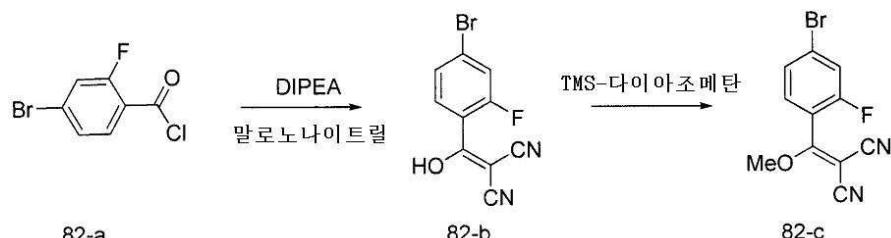
[0685]

단계 2: 화합물 120

[0686] 중간체 81-a · HCl(259mg, 0.53mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(3.78ml, 34.6mmol)를 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 전공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(3.80ml, 26.6mmol)로 처리하였다. 혼합물을 60°C에서 5시간 동안 가열하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 120 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 514.2

[0687]

화합물 82-c의 합성:



[0688]

반응식 82

[0689] 단계 1: 중간체 82-b

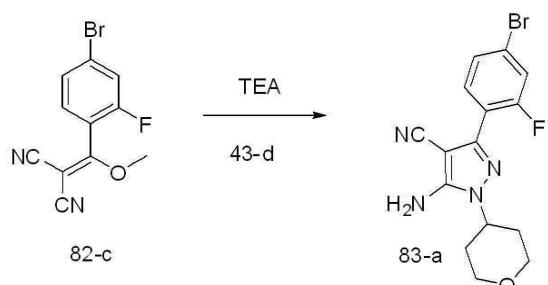
[0691] -10°C로 냉각된 툴루엔(85ml) 및 THF(8.5ml) 중의 4-브로모-2-플루오로벤조일 클로라이드(16.27g, 68.5mmol)의

용액에 톨루엔(25mL) 중의 말로노나이트릴(4.75g, 71.9mmol) 및 DIPEA(23.93mL, 137.0mmol)를 1시간의 기간에 걸쳐서 순차적으로 적하하였다. 첨가를 완료한 후, 반응물을 0°C에서 2시간 동안 교반하고 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1N HCl 및 에틸 아세테이트를 잔류물에 첨가하고; 유기층을 분리하고, 1N HCl 및 염수로 2회 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 황색 고체로서 중간체 82-b를 제공하였다.

단계 2: 중간체 82-c

0°C로 냉각된 아세토나이트릴(247mL) 및 메탄올(27.4mL) 중의 중간체 82-b(18.29g, 68.5mmol)의 용액에 헥산(37.7mL, 75.0mmol) 중의 DIPEA(14.36mL, 82.0mmol) 및 다이아조메틸)트라이메틸실란의 2M 용액을 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 아세트산(1.17mL, 20.5mmol)을 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. NaHCO₃의 포화 수용액 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 중간체 82-c를 제공하였다.

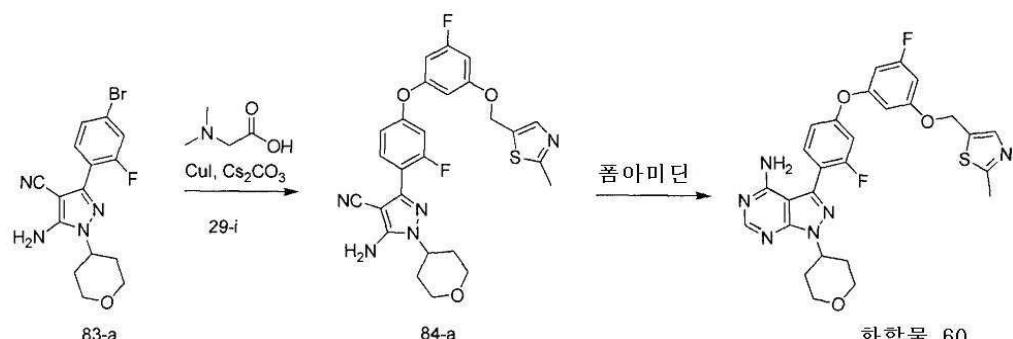
중간체 83-a의 합성:



반응식 83

EtOH(3.50mL) 중의 중간체 82-c(2.0g, 7.12mmol) 및 TEA(1.98mL, 14.23mmol)의 용액에 중간체 43-d · HCl(1.30g, 8.54mmol)을 첨가하고 반응물을 이후 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에 서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 황색 고체로서 중간체 83-a를 제공하였다.

화합물 60의 합성:



방응식 84

답례 1: 중간체 84-a

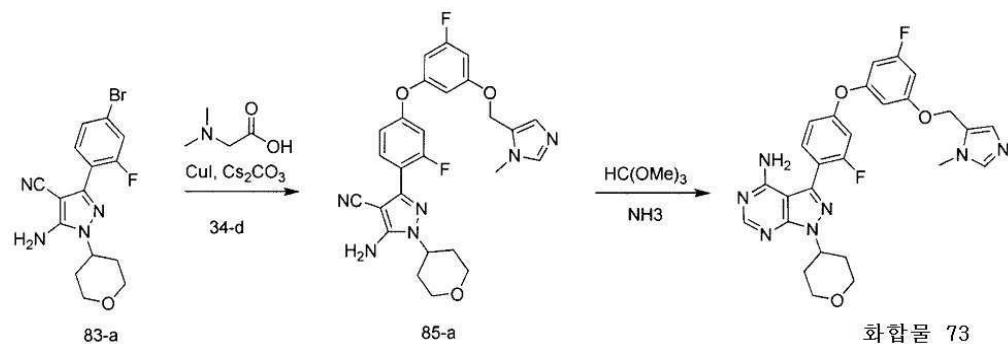
1,4-다이옥산(20.9mL) 중의 중간체 83-a(2.60g, 7.12mmol) 및 중간체 29-i(1.00g, 4.18mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(646mg, 6.27mmol), 요오드화구리(I)(398mg, 2.09mmol) 및 탄산세슘(4.09g, 12.5mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 후 환물을 화류에서 밝색 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이

트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체로서 중간체 84-a를 제공하였다.

[0703] 단계 2: 화합물 60

폼아마이드(11.7mL, 293mmol)를 중간체 84-a(2.18g, 4.18mmol)에 첨가하고 반응물을 180°C에서 밤새 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 60 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 551.2

[0705] 화합물 73의 합성:



[0706]

[0707] 반응식 85

[0708] 단계 1: 중간체 85-a

[0709] 1,4-다이옥산(20.9mL) 중의 중간체 83-a(2.60g, 7.12mmol) 및 중간체 34-d(1.0g, 4.18mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(646mg, 6.27mmol), 요오드화구리(I)(398mg, 2.09mmol) 및 탄산세슘(4.09g, 12.5mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 회석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체로서 중간체 85-a를 제공하였다.

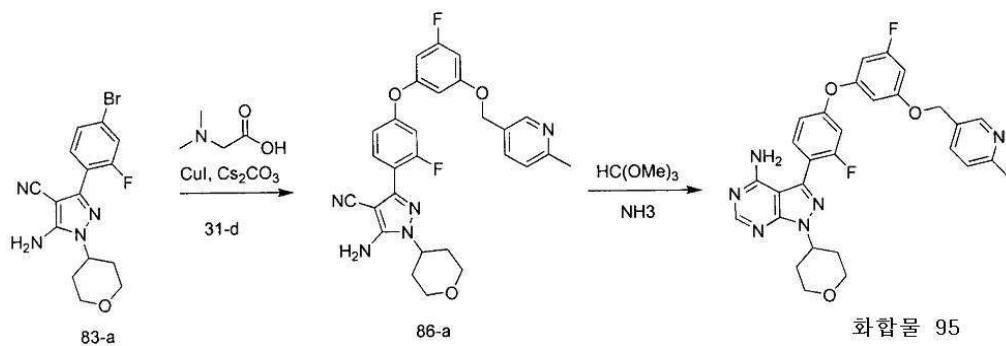
[0710] 1,4-다이옥산(20.9mL) 중의 중간체 83-a(2.60g, 7.12mmol) 및 중간체 34-d(1.0g, 4.18mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(646mg, 6.27mmol), 요오드화구리(I)(398mg, 2.09mmol) 및 탄산세슘(4.09g, 12.5mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 회석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체로서 중간체 85-a를 제공하였다.

[0711] 단계 2: 화합물 73

[0712] 중간체 85-a(195.0mg, 0.38mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(1.26mL, 11.59mmol)를 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 전공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(3.86mL, 7.72mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 73 · HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 534.1

[0713]

화합물 95의 합성:



[0714]

반응식 86

[0716]

단계 1: 중간체 86-a

[0717]

1,4-다이옥산(3.65mℓ) 중의 중간체 83-a(200mg, 0.54mmol) 및 중간체 31-d(177mg, 0.65mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(127mg, 1.23mmol), 요오드화구리(I)(7.8mg, 0.41mmol) 및 탄산세슘(714mg, 2.19mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 품으로서 중간체 86-a · HCl을 제공하였다.

[0718]

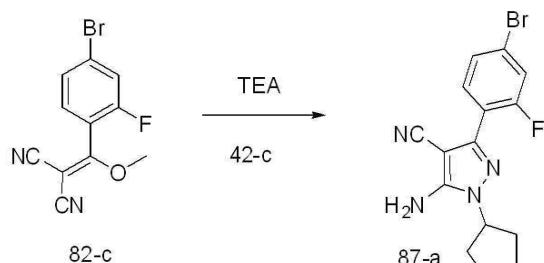
단계 2: 화합물 95

[0719]

중간체 86-a · HCl(284mg, 0.54mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(3.90mℓ, 35.6mmol)를 110℃에서 1시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 전공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(3.91mℓ, 27.4mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 95 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 545.2

[0720]

중간체 87-a의 합성:



[0721]

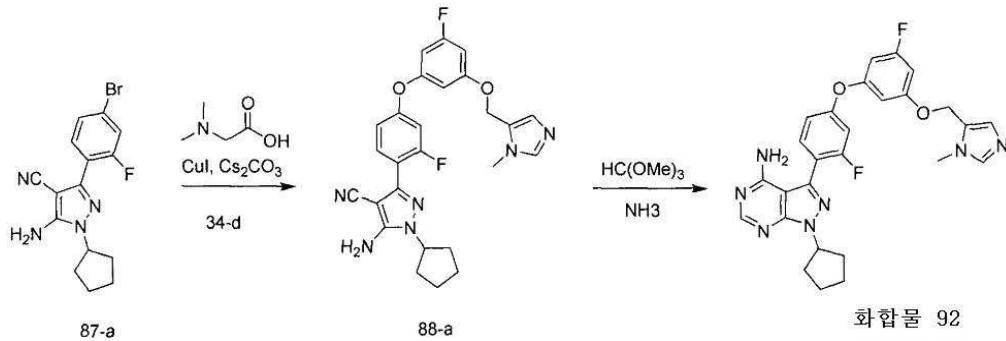
반응식 87

[0723]

EtOH(3.50mℓ) 중의 중간체 82-c(1.00g, 3.56mmol) 및 TEA(1.09mℓ, 7.83mmol)의 용액에 중간체 42-c(583mg, 4.27m mol)를 첨가하고 반응물을 이후 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체로서 중간체 87-a를 제공하였다.

[0724]

화합물 92의 합성:



[0725]

반응식 88

[0727]

단계 1: 중간체 88-a

[0728]

1,4-다이옥산(5.20mℓ) 중의 중간체 87-a(452mg, 1.29mmol) 및 중간체 34-d(368mg, 1.42mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(400mg, 3.88mmol), 요오드화구리(I)(247mg, 1.29mmol) 및 탄산세슘(1.26g, 3.88mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 품으로서 중간체 88-a · HCl을 제공하였다.

[0729]

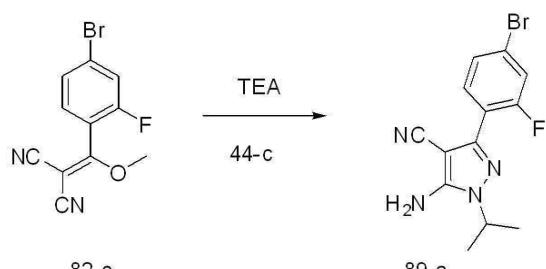
단계 2: 화합물 92

[0730]

중간체 88-a · HCl(124.0mg, 0.25mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(935 μ l, 7.63mmol)를 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 진공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(2.54mℓ, 5.09mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 92 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 518.2

[0731]

중간체 89-a의 합성:



[0732]

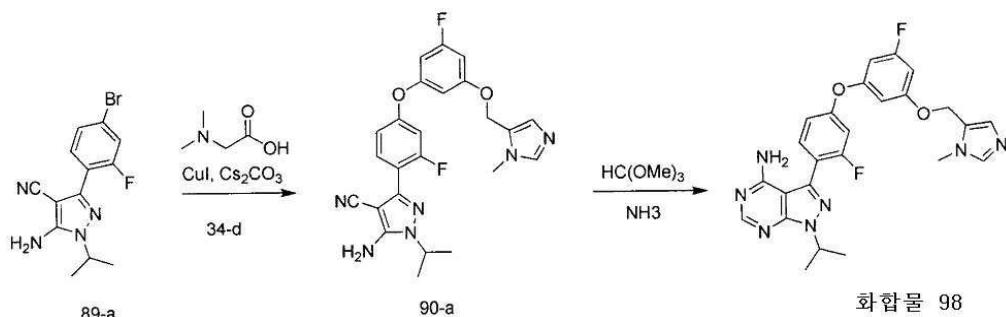
반응식 89

[0734]

EtOH(7.12mℓ) 중의 중간체 82-c(2.0g, 7.12mmol) 및 TEA(2.18mℓ, 15.65mmol)의 용액에 중간체 아이소프로필하이드라진 하이드로클로라이드(944mg, 8.54mmol)를 첨가하고 반응물을 이후 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체로서 중간체 89-a를 제공하였다.

[0735]

화합물 98의 합성:



[0736]

[0737]

[0738]

[0739]

1,4-다이옥산(4.9mL) 중의 중간체 89-a(400mg, 1.24mmol) 및 중간체 34-d(352mg, 1.36mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(383mg, 3.71mmol), 요오드화구리(I)(236mg, 1.24mmol) 및 탄산세슘(1.21g, 3.71mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 폼으로서 중간체 90-a · HCl을 제공하였다.

[0740]

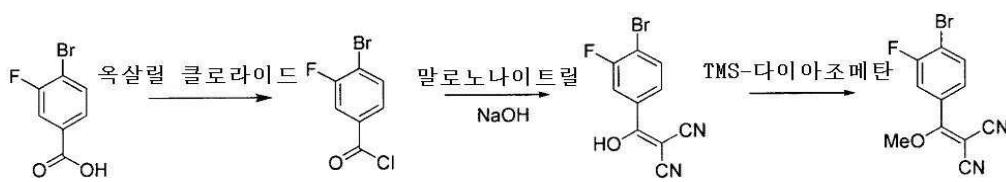
단계 2: 화합물 98

[0741]

중간체 90-a · HCl(208mg, 0.45mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(1.47mL, 13.4mmol)를 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 진공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(4.48mL, 8.96mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 98 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M $+H^+$ = 492 ?

[0742]

중간체 91-nd의 학성:



[0743]

방우식 91

[0745]

단계 1: 증가체 91-b

[0746]

다이클로로메탄(342.0mℓ) 중의 4-브로모-3-플루오로벤조산(15.0g, 68.5mmol)의 혼탁액에 DMF(106.0μℓ, 1.37mmol) 및 옥살릴일 클로라이드(8.99mℓ, 103.0mmol)를 첨가하였다. 용액을 이후 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발물을 강제 하에 제거하여 황색 고체로서 중간체 91-h를 제공하였다.

[0747]

단계 2· 증가체 91-6

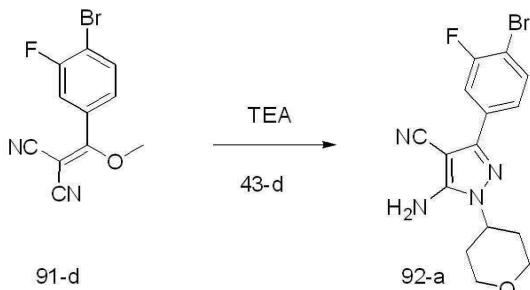
[0748]

-10°C로 냉각된 툴루엔(85.0mL) 및 THF(8.5mL) 중의 중간체 91-b(16.27g, 68.5mmol)의 용액에 말로노나이트릴(4.75g, 71.9mmol) 및 DIPEA(23.93mL, 137mmol)를 15분의 기간에 걸쳐서 순차적으로 적하하였다. 반응물을 0°C에서 2시간 동안 교반하고 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 휘발물은 감압 하에 제거하였다. 에틸 아세테이트 및 1N HCl을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축하여 황색 고체로서 중간체 91-c를 제공하였다.

[0749] 단계 3: 중간체 91-d

[0750] 0°C로 냉각된 아세토나이트릴(247.0mℓ) 및 MeOH(27.4mℓ) 중의 중간체 91-c(18.29g, 68.5mmol)의 용액에 DIPEA(14.36mℓ, 82.0mmol) 및 헥산 중의 TMS-다이아조메탄의 2M 용액(37.7mℓ, 75.0mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 이후 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 아세트산(1.17mℓ, 20.55mmol)을 이후 첨가하고 반응물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. NaHCO₃의 포화 수용액 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체로서 중간체 91-d를 제공하였다.

[0751] 중간체 92-a의 합성:

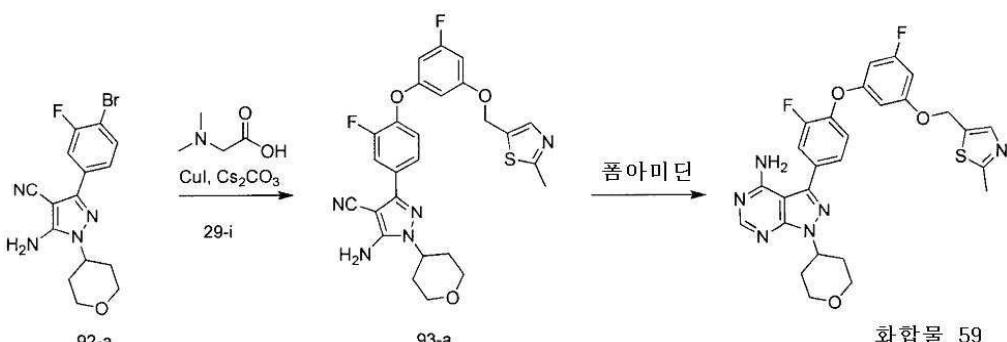


[0752]

[0753] 반응식 92

[0754] EtOH(3.50mℓ) 중의 중간체 91-d(2.0g, 7.12mmol) 및 TEA(1.98mℓ, 14.23mmol)의 용액에 중간체 43-d(HCl(1.30g, 8.54mmol)을 첨가하고 반응물을 이후 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체로서 중간체 92-a를 제공하였다.

[0755] 화합물 59의 합성:



[0756]

[0757] 반응식 93

[0758] 단계 1: 중간체 93-a

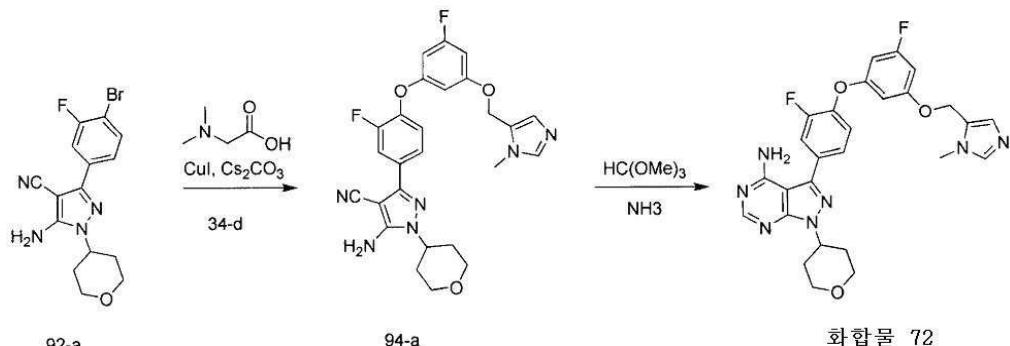
[0759] 1,4-다이옥산(20.90mℓ) 중의 중간체 92-a(2.60g, 7.12mmol) 및 중간체 29-i(1.0g, 4.18mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(646mg, 6.27mmol), 요오드화구리(I)(398mg, 2.09mmol) 및 탄산세슘(4.09g, 12.54mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀레이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체로서 중간체 93-a를 제공하였다.

[0760]

단계 2: 화합물 59

[0761] 폼아마이드(11.67mL, 293.0mmol)를 중간체 93-a(2.18g, 4.18mmol)에 첨가하고 반응물을 180°C에서 밤새 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 황색 고체로서 화합물 59 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 551.1

[0762] 화합물 72의 합성:



[0763]

92-a

94-a

화합물 72

[0764] 반응식 94

[0765] 단계 1: 중간체 94-a

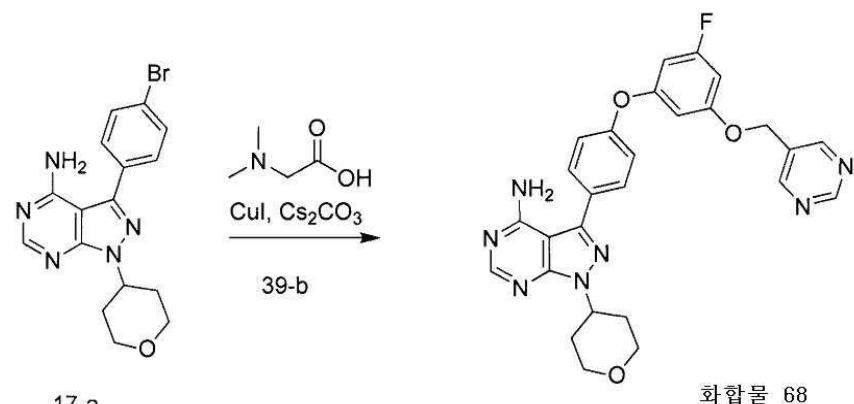
[0766] 1,4-다이옥산(3.2mL) 중의 중간체 92-a(291.0mg, 0.79mmol) 및 중간체 34-d(227.0mg, 0.87mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(247.0mg, 2.39mmol), 요오드화구리(I)(152.0mg, 0.79mmol) 및 탄산세슘(780mg, 2.39mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 폼으로서 중간체 94-a · HCl을 제공하였다.

[0767] 단계 2: 화합물 72:

[0768] 중간체 94-a · HCl(56.0mg, 0.11mmol) 및 트라이메틸 오쏘폼에이트(363μL, 3.32mmol)를 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 과량의 트라이메틸 오쏘폼에이트를 진공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 중의 7.0N 암모니아(1.10mL, 2.21mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 화합물 72 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 534.2

[0769]

화합물 68의 합성:



[0770]

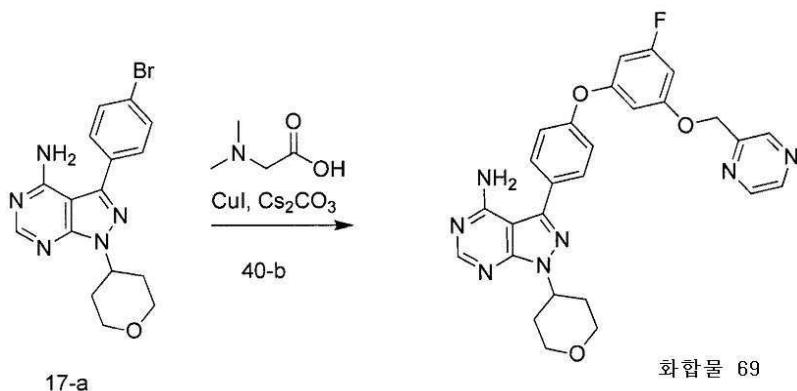
[0771]

반응식 95

[0772] 1,4-다이옥산(3.6ml) 중의 중간체 17-a(300.0mg, 0.80mmol) 및 중간체 39-b(177.0mg, 0.80mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(372.0mg, 3.61mmol), 요오드화구리(I)(229.0mg, 1.20mmol) 및 탄산세슘(1.04g, 3.21mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 68 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 514.2

[0773]

화합물 69의 합성:



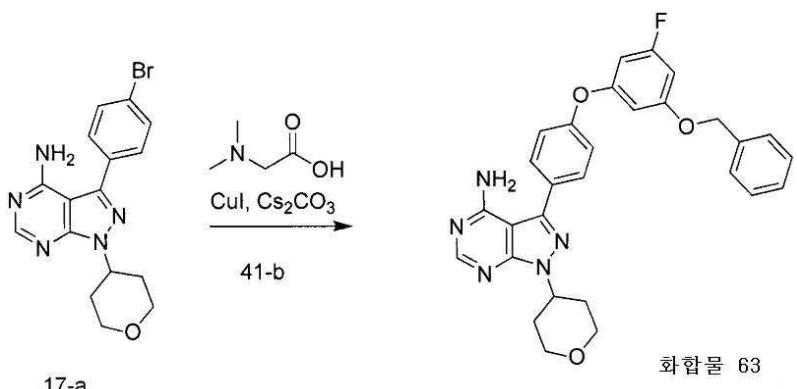
[0774]

반응식 96

[0776] 1,4-다이옥산(3.6ml) 중의 중간체 17-a(300.0mg, 0.80mmol) 및 중간체 40-b(177.0mg, 0.80mmol)의 용액에 N,N-다이메틸글라이신(372.0mg, 3.61mmol), 요오드화구리(I)(229.0mg, 1.20mmol) 및 탄산세슘(1.04g, 3.21mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% 수성 HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 베이지색 고체로서 화합물 69 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 514.2

[0777]

화합물 63의 합성:



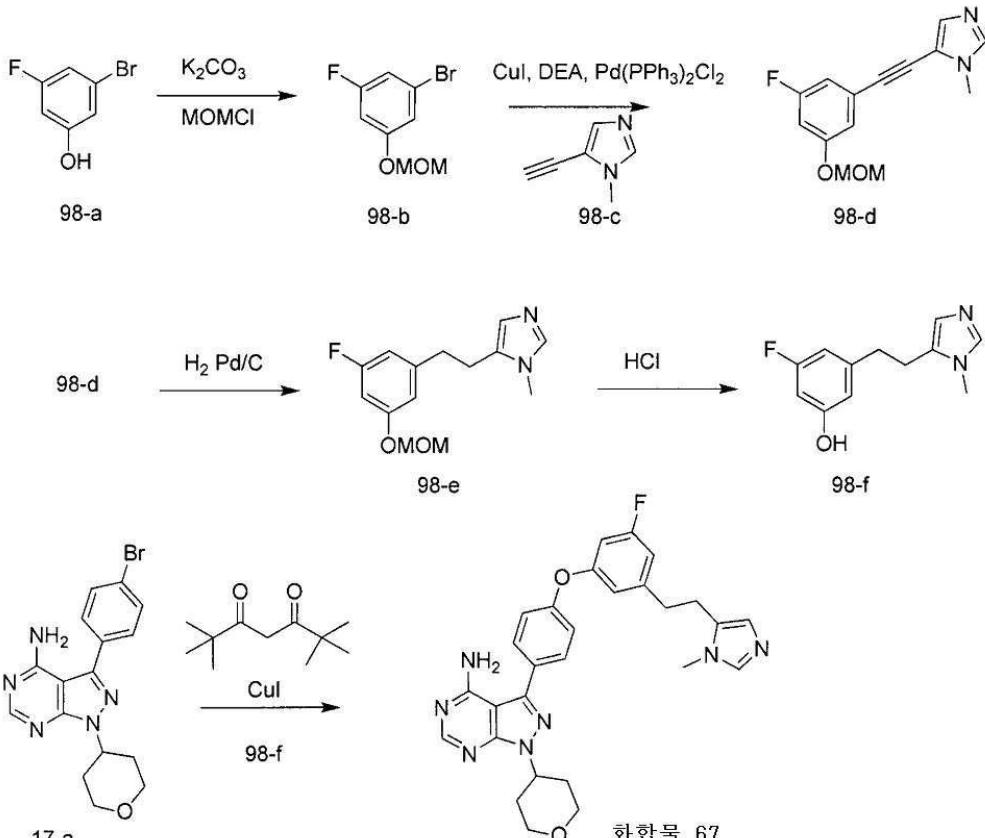
[0778]

반응식 97

[0780] 다이메틸아세트아마이드(1.2ml) 중의 중간체 17-a(437mg, 1.17mmol), 중간체 11-c(255mg, 1.17mmol), 퀴놀린-8-올(34mg, 0.23mmol), 요오드화구리(I)(44.0mg, 0.23mmol) 및 탄산세슘(761mg, 2.33mmol)의 용액을 아르곤으로

10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 140°C에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄올 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 황색 고체로서 화합물 63·HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 512.2

[0781] 화합물 67의 합성:



[0782]

[0783] 반응식 98

[0784] 단계 1: 중간체 98-b

[0785]

아세톤(654mL) 중의 3-브로모-5-플루오로페놀, 98-a(25.00g, 131.0mmol)의 용액에 K₂CO₃(27.10g, 196.0mmol) 및 클로로(메톡시)메탄(11.59g, 144.0mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 이후 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하여 황색 오일로서 중간체 98-b를 제공하였다.

[0786]

단계 2: 중간체 98-d

[0787]

DMF(17.02mL) 중의 중간체 98-b(2.00g, 8.51mmol)의 용액에 다이에틸아민(975μL, 9.36mmol), 요오드화구리(I)(65mg, 0.34mmol) 및 5-에티닐-1-메틸-1H-이미다졸 98-c(948mg, 8.93mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 요오드화구리(I)를 완전히 용해시킨 후, 디클로로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)(119mg, 0.17mmol)을 첨가하고 반응물을 이후 100°C에서 밤새 교반하고 이후 실온으로 냉각시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체로서 중간체 98-d를 제공하였다.

[0788]

단계 3: 중간체 98-e

[0789]

메탄올 중의 중간체 98-d(600.0mg, 2.3mmol)의 용액을 10% 탄소 상 팔라듐(245.0mg, 0.01mmol)으로 처리하고 H₂로 페징하였다. 용액을 H₂(1 atm) 하에 밤새 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축하여

황색 오일로서 중간체 98-e를 제공하였다.

[0790] 단계 4: 중간체 98-f

[0791] MeOH(17ml) 중의 중간체 98-e(2.4g, 9.08mmol)의 용액에 다이옥산 중의 4N HCl(2.76ml, 91mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 다이에틸 에터를 잔류물에 첨가한 바; 침전물이 형성되어 여과에 의해 수집하여 백색 고체로서 중간체 98-f · HCl을 제공하였다.

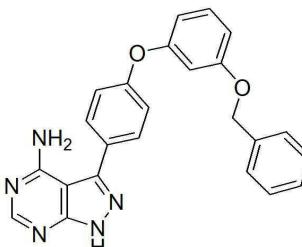
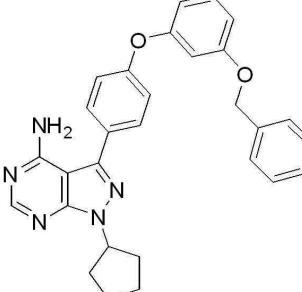
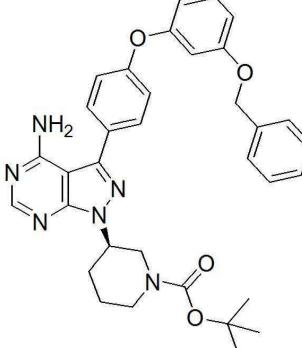
[0792] 단계 5: 화합물 67

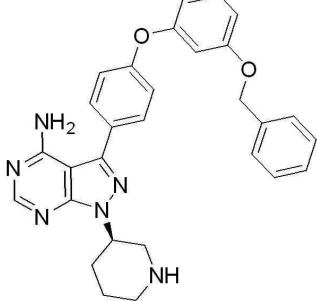
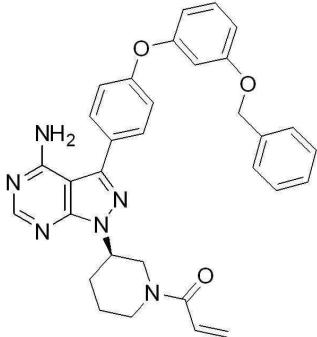
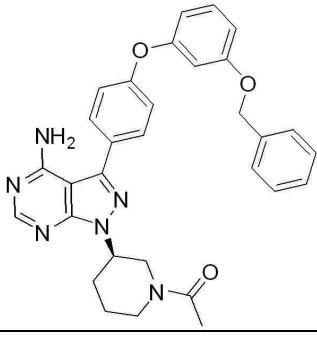
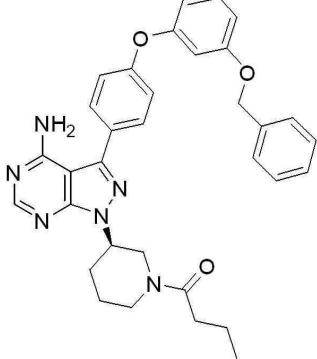
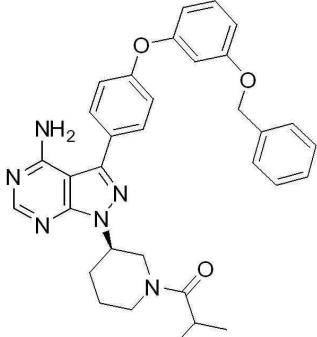
[0793] NMP(3.9ml) 중의 중간체 17-a(292mg, 0.78mmol), 중간체 98-f · HCl(200mg, 0.78mmol), 테트라메틸헵탄-3,5-다이온(287mg, 1.56mmol), 요오드화구리(I)(148mg, 0.78mmol) 및 탄산세슘(762mg, 2.33mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉 관 내에서 120°C에서 밤새 가열하고 이후 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 위에서 여과하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 여과액에 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 1% HCl/메탄을 구배로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 황색 고체로서 화합물 67 · 2HCl을 제공하였다. MS (m/z) M+H= 514.3

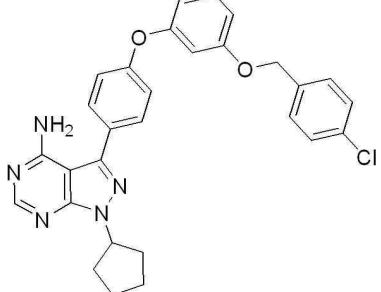
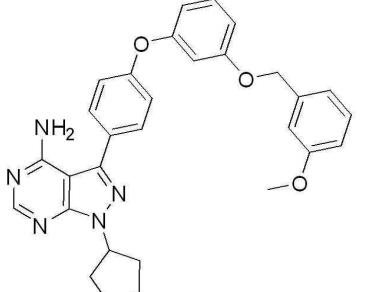
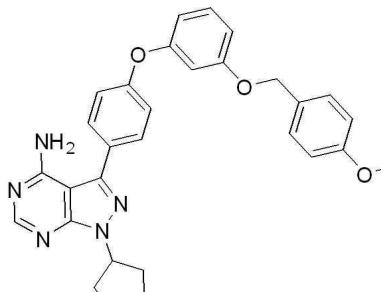
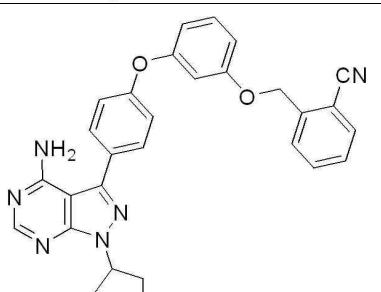
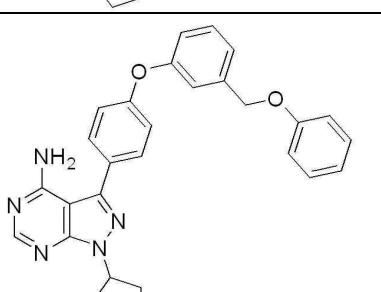
[0794] 상기 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 화합물 7, 8, 11, 13, 14, 19, 21, 24 내지 28, 33, 34, 37 내지 51, 53, 56, 61, 62, 64, 66, 70, 71, 74 내지 77, 79 내지 84, 86 내지 89, 94, 96, 104, 105, 107 내지 112, 115, 116, 119, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 131, 132 및 133을 제조하였다.

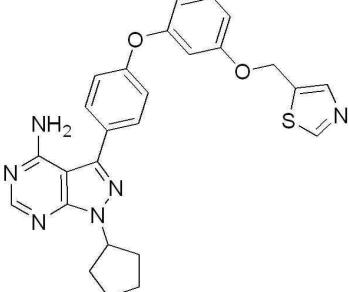
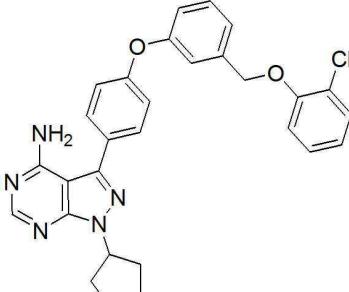
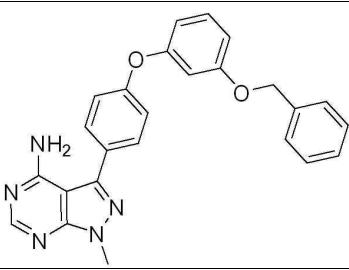
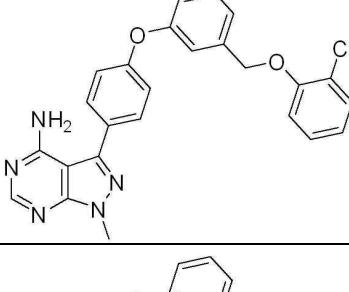
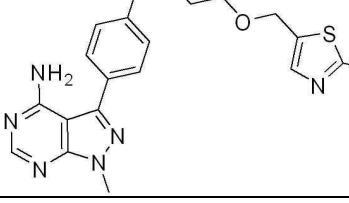
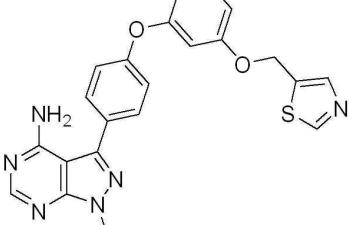
[0795] 표 1은 대표적인 화학식 1의 화합물을 요약한 것이다.

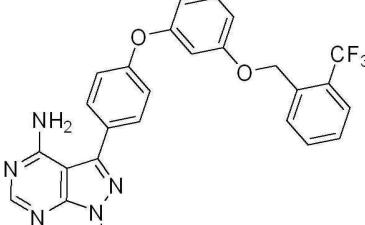
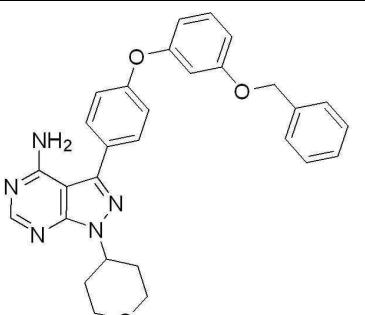
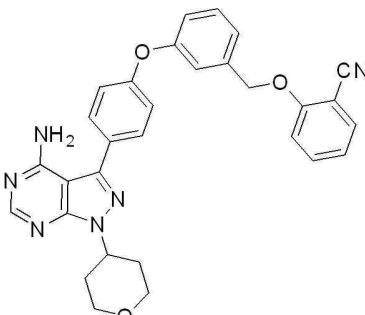
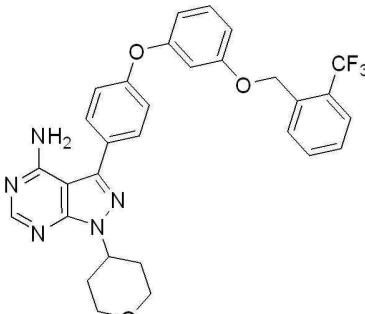
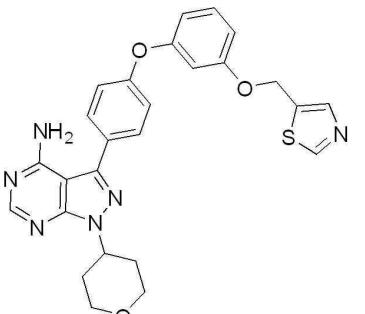
표 1

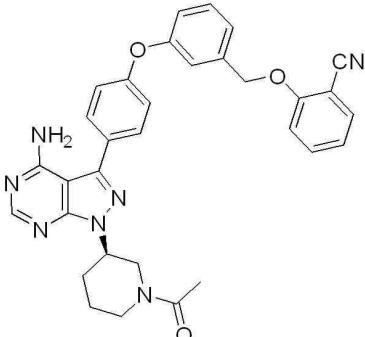
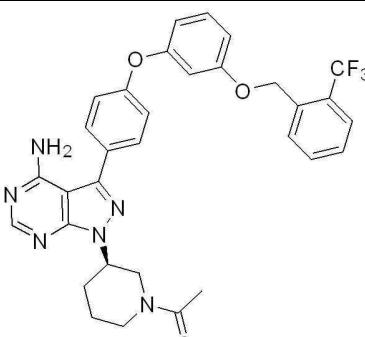
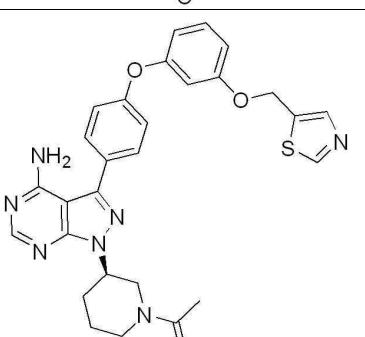
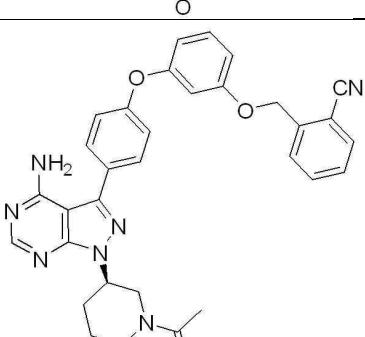
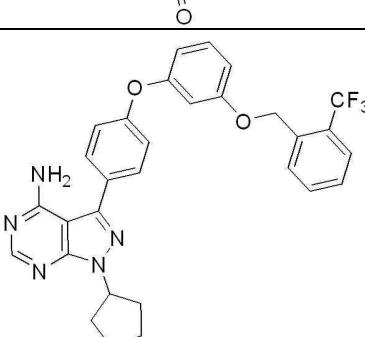
화학식 1의 화합물 예		
화합물	구조	MS (m/z)
1		[M+H] ⁺ =410.2
2		[M+H] ⁺ =478.2
3		[M+H] ⁺ =593.1

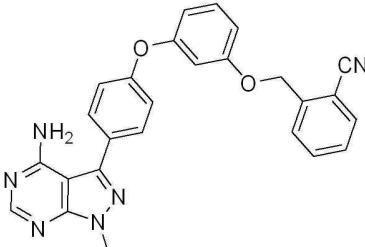
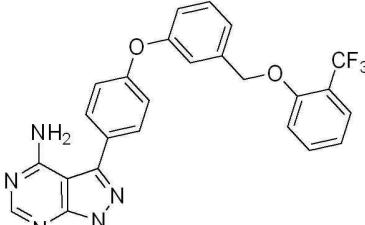
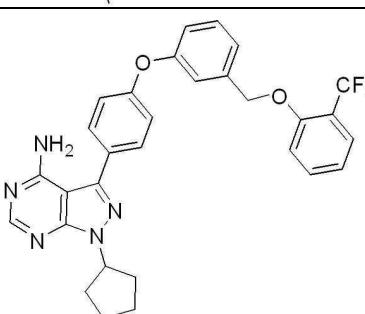
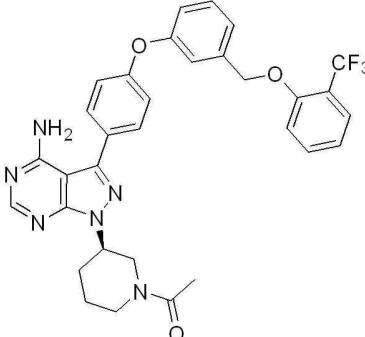
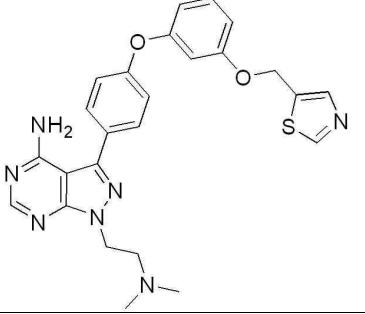
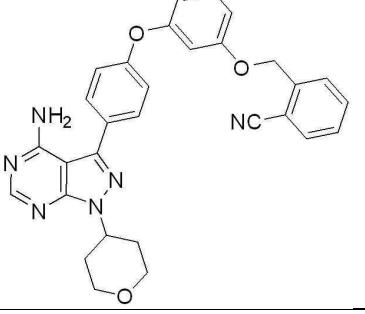
4		$[M+H]^+ = 493.1$
5		$[M+H]^+ = 547.1$
6		$[M+H]^+ = 535.1$
7		$[M+H]^+ = 563.1$
8		$[M+H]^+ = 563.1$

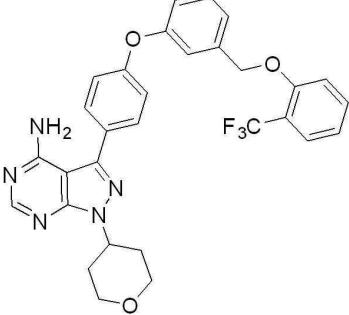
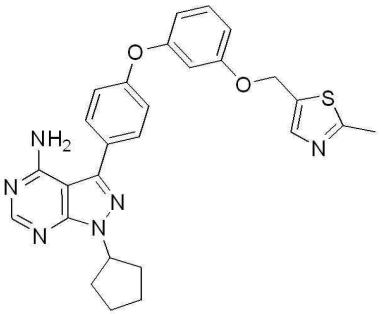
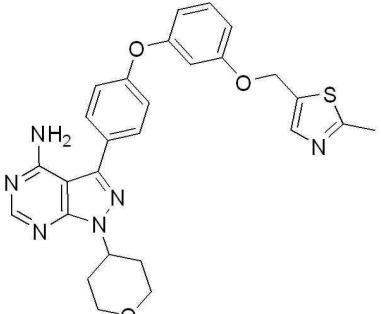
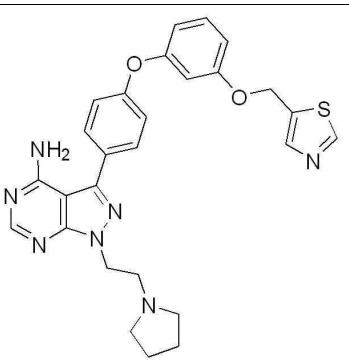
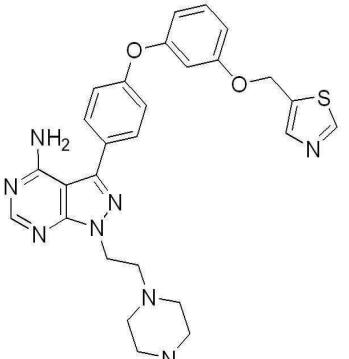
9		[M+H] ⁺ =512.2
10		[M+H] ⁺ =508.1
11		[M+H] ⁺ =508.2
12		[M+H] ⁺ =503.2
13		[M+H] ⁺ =478.2

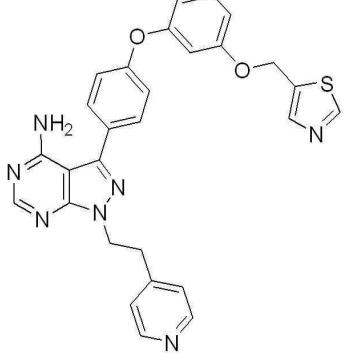
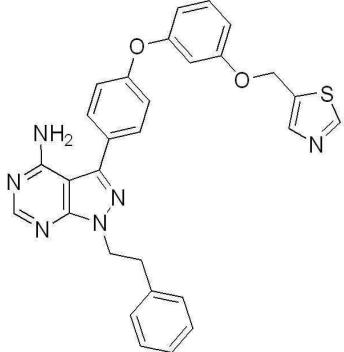
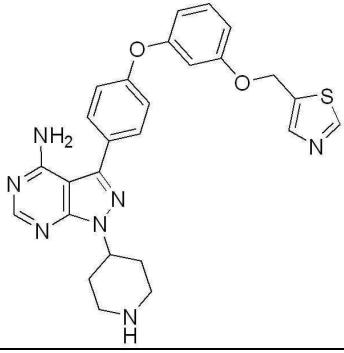
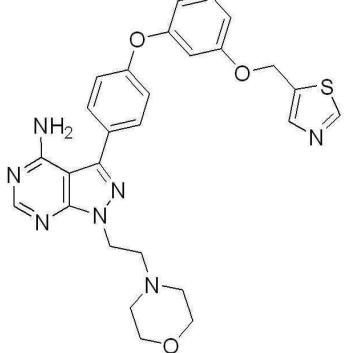
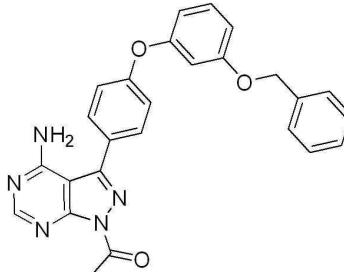
14		[M+H] ⁺ =485.2
15		[M+H] ⁺ =503.3
16		[M+H] ⁺ =424.2
17		[M+H] ⁺ =449.3
18		[M+H] ⁺ =445.1
19		[M+H] ⁺ =431.4

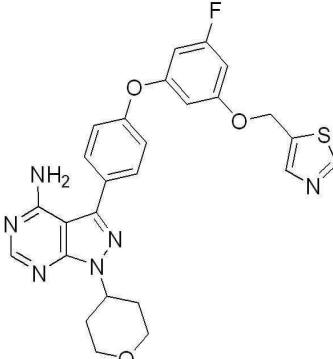
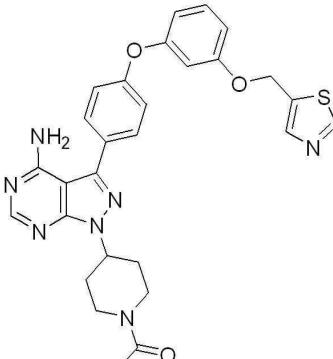
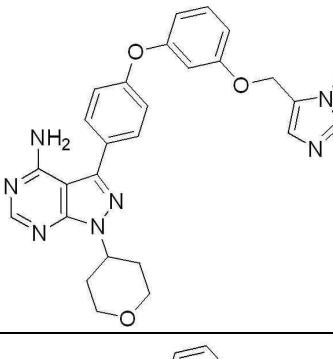
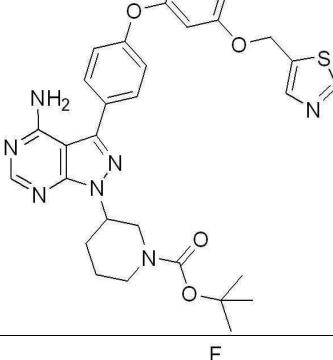
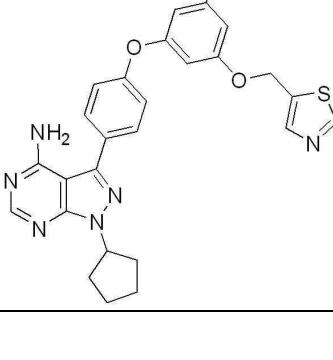
20		$[M+H]^+ = 492.1$
21		$[M+H]^+ = 494.2$
22		$[M+H]^+ = 519.2$
23		$[M+H]^+ = 562.1$
24		$[M+H]^+ = 501.2$

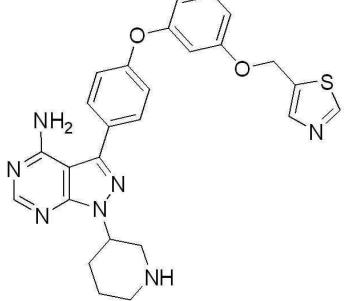
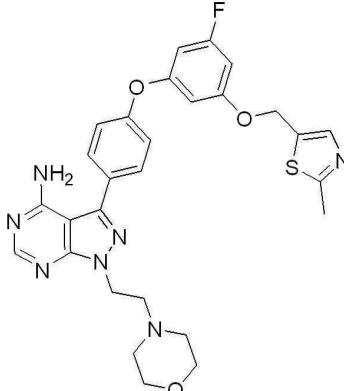
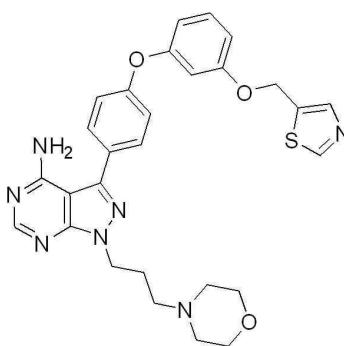
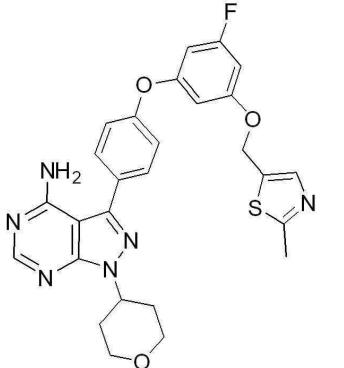
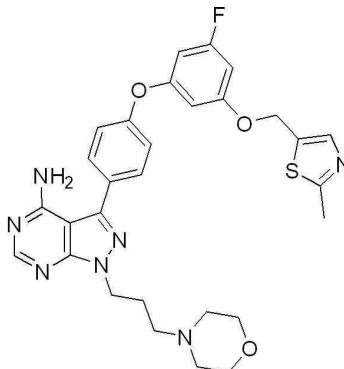
25		$[M+H]^+ = 560.2$
26		$[M+H]^+ = 603.1$
27		$[M+H]^+ = 542.2$
28		$[M+H]^+ = 560.2$
29		$[M+H]^+ = 546.2$

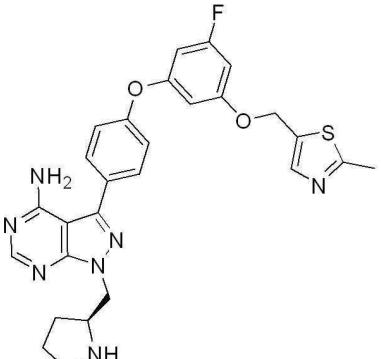
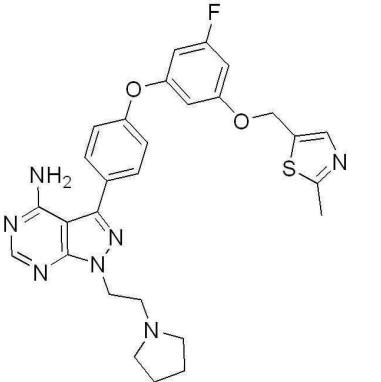
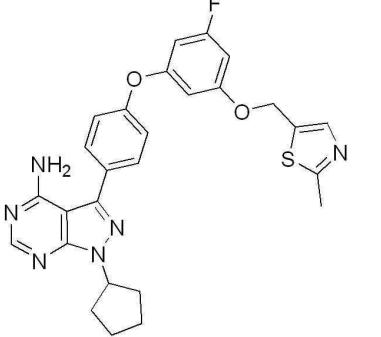
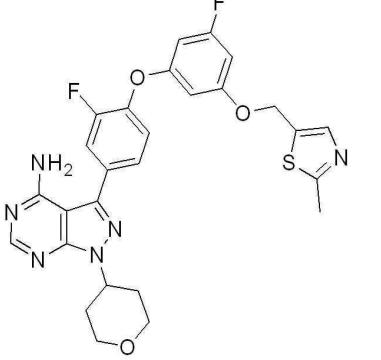
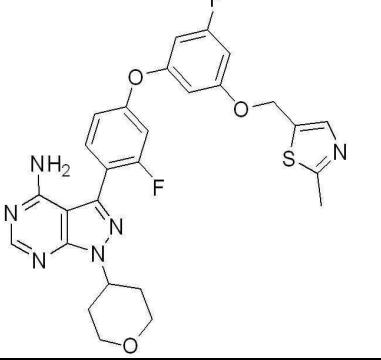
30		$[M+H]^+ = 449.4$
31		$[M+H]^+ = 492.1$
32		$[M+H]^+ = 546.1$
33		$[M+H]^+ = 603.1$
34		$[M+H]^+ = 488.3$
35		$[M+H]^+ = 519.2$

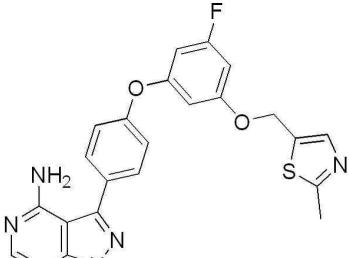
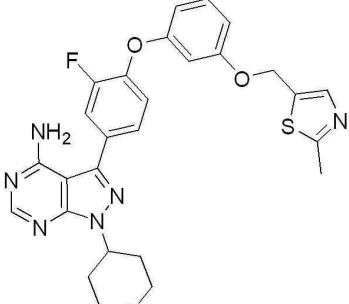
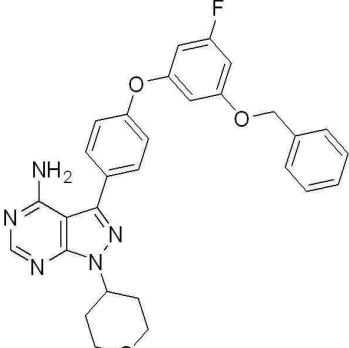
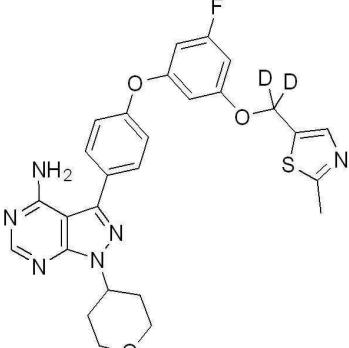
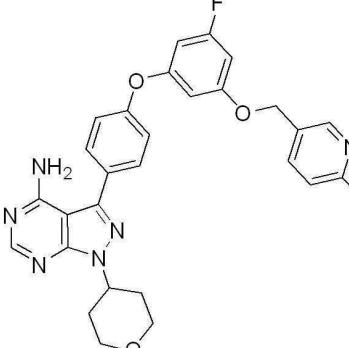
36		$[M+H]^+ = 562.2$
37		$[M+H]^+ = 499.1$
38		$[M+H]^+ = 515.1$
39		$[M+H]^+ = 514.2$
40		$[M+H]^+ = 543.1$

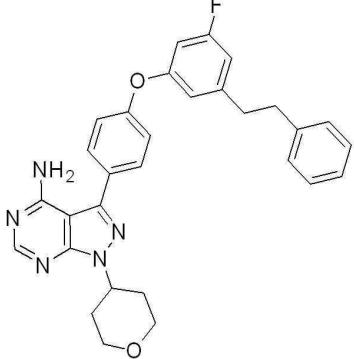
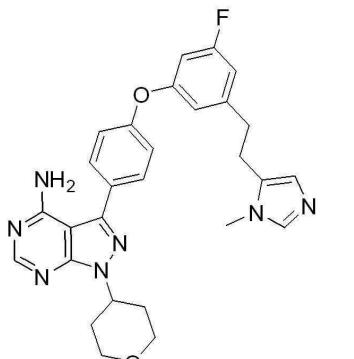
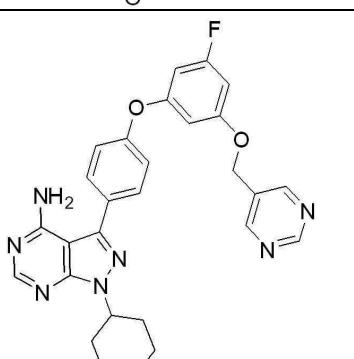
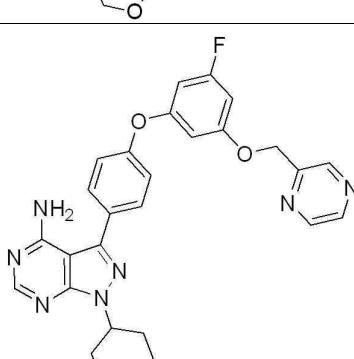
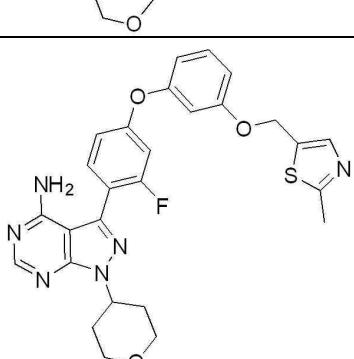
41		$[M+H]^+ = 522.1$
42		$[M+H]^+ = 521.2$
43		$[M+H]^+ = 500.2$
44		$[M+H]^+ = 530.1$
45		$[M+H]^+ = 452.1$

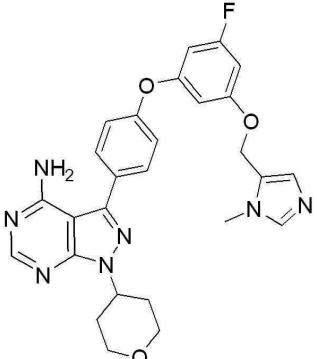
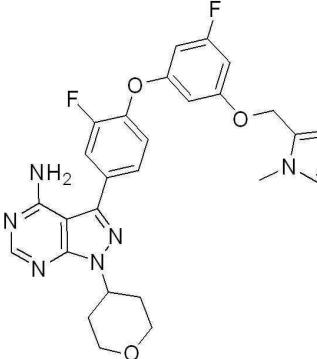
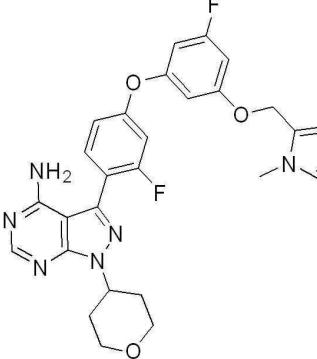
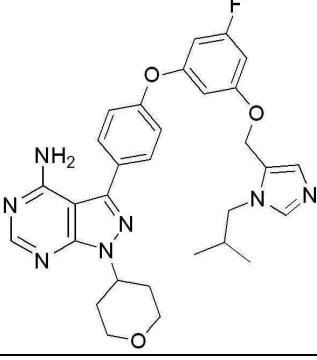
46		$[M+H]^+ = 519.1$
47		$[M+H]^+ = 542.1$
48		$[M+H]^+ = 498.2$
49		$[M+H]^+ = 600.1$
50		$[M+H]^+ = 503.2$

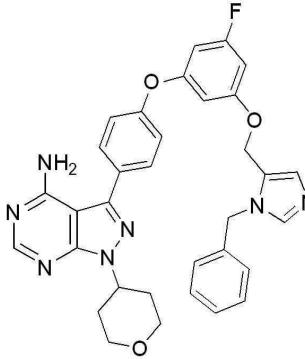
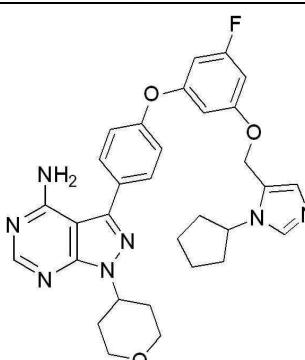
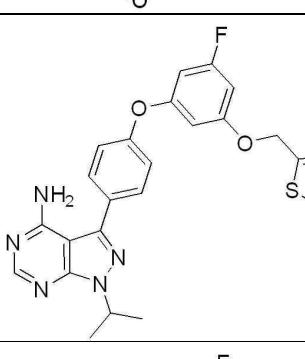
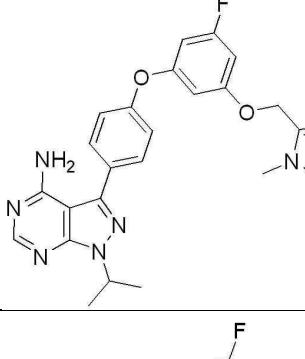
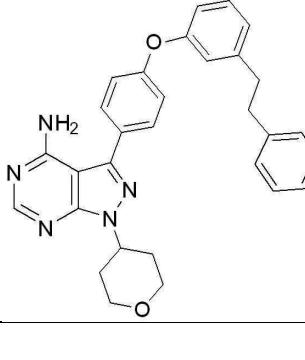
51		$[M+H]^+ = 500.2$
52		$[M+H]^+ = 562.1$
53		$[M+H]^+ = 544.2$
54		$[M+H]^+ = 533.1$
55		$[M+H]^+ = 576.2$

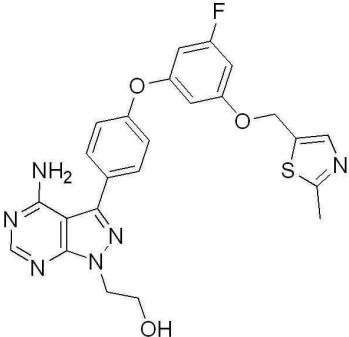
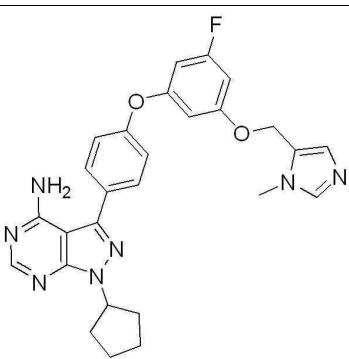
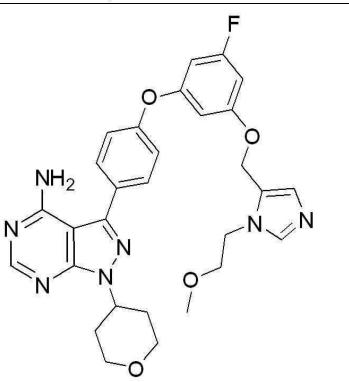
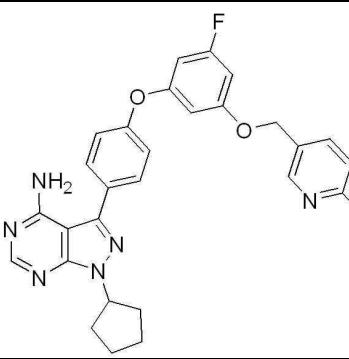
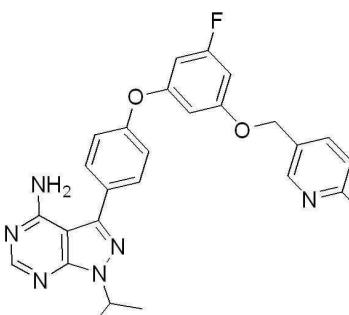
56		[M+H] ⁺ =532.2
57		[M+H] ⁺ =546.2
58		[M+H] ⁺ =517.2
59		[M+H] ⁺ =551.1
60		[M+H] ⁺ =551.2

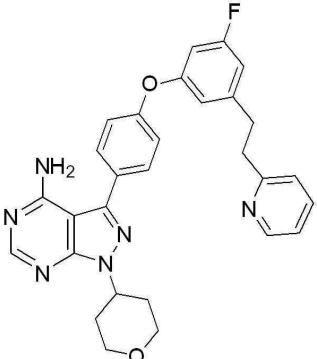
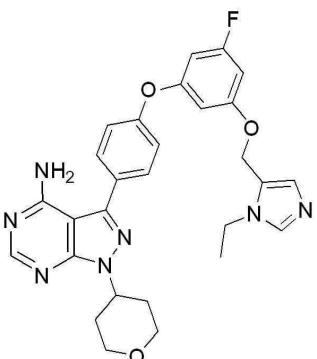
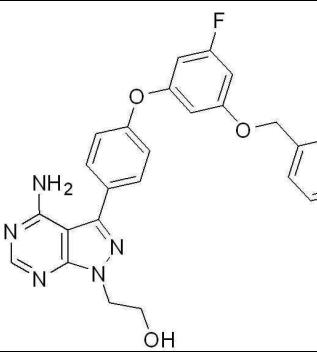
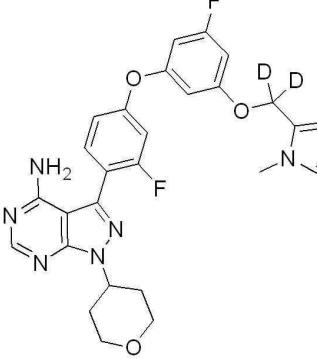
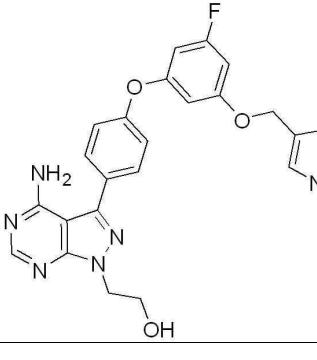
61		$[M+H]^+ = 463.2$
62		$[M+H]^+ = 533.2$
63		$[M+H]^+ = 512.2$
64		$[M+H]^+ = 535.2$
65		$[M+H]^+ = 527.2$

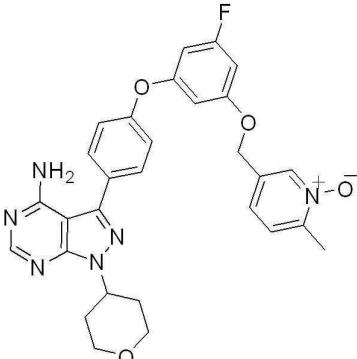
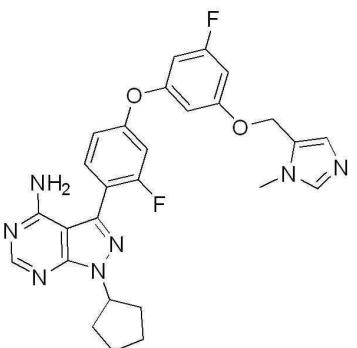
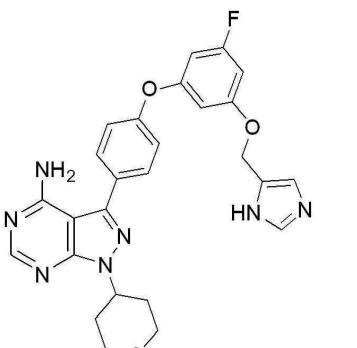
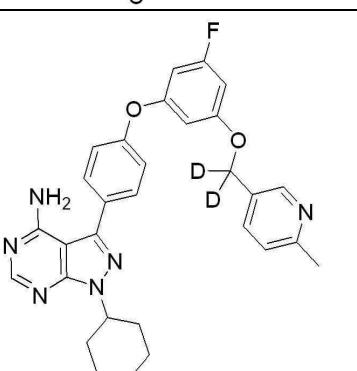
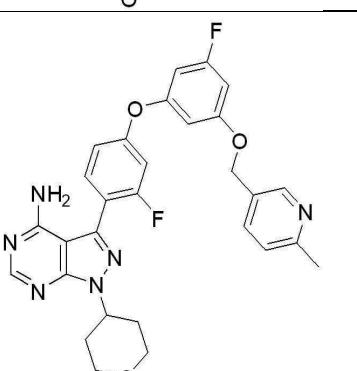
66		$[M+H]^+ = 510.2$
67		$[M+H]^+ = 514.3$
68		$[M+H]^+ = 514.2$
69		$[M+H]^+ = 514.2$
70		$[M+H]^+ = 533.2$

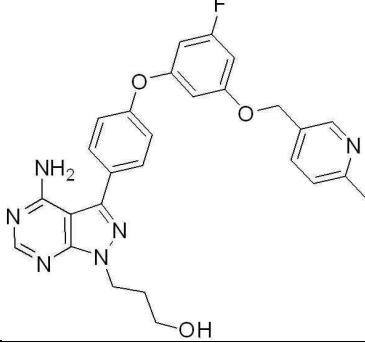
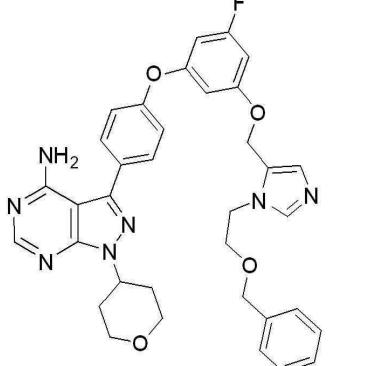
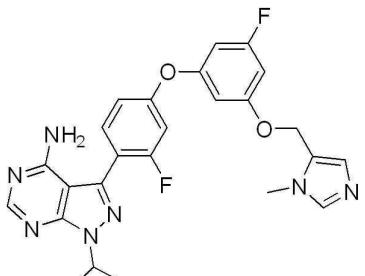
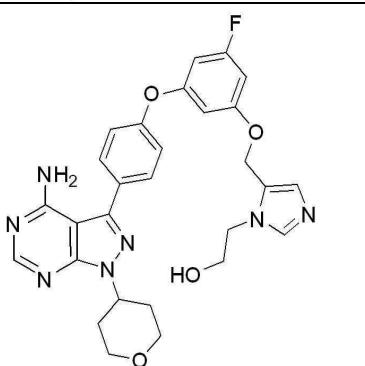
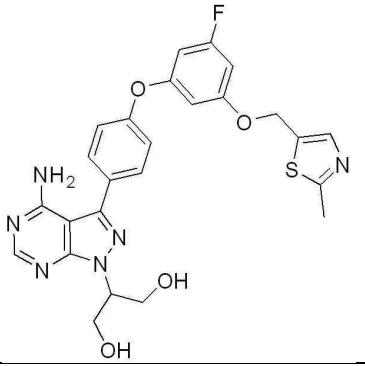
71		$[M+H]^+ = 516.1$
72		$[M+H]^+ = 534.2$
73		$[M+H]^+ = 534.1$
74		$[M+H]^+ = 558.2$
75		$[M+H]^+ = 518.1$

76		$[M+H]^+ = 592.1$
77		$[M+H]^+ = 570.2$
78		$[M+H]^+ = 491.2$
79		$[M+H]^+ = 474.2$
80		$[M+H]^+ = 511.2$

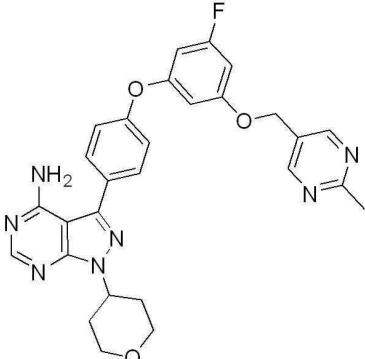
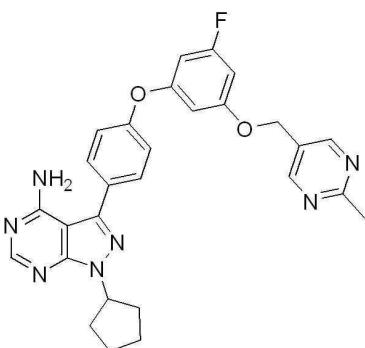
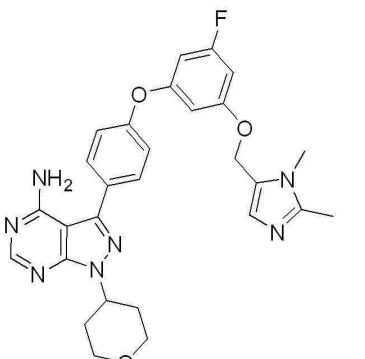
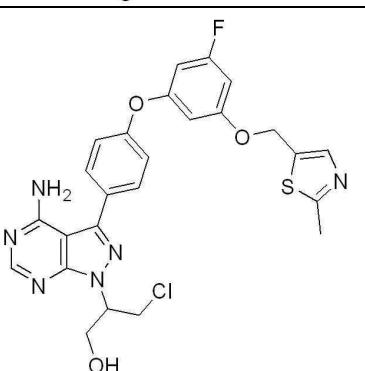
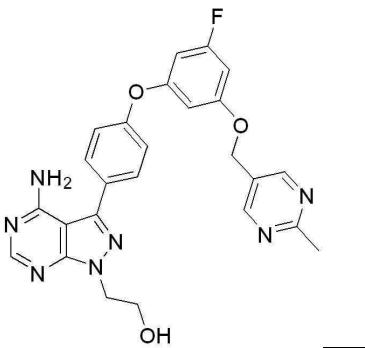
81		$[M+H]^+ = 493.2$
82		$[M+H]^+ = 500.2$
83		$[M+H]^+ = 560.2$
84		$[M+H]^+ = 511.2$
85		$[M+H]^+ = 485.2$

86		$[M+H]^+ = 511.2$
87		$[M+H]^+ = 530.2$
88		$[M+H]^+ = 487.2$
89		$[M+H]^+ = 536.1$
90		$[M+H]^+ = 476.2$

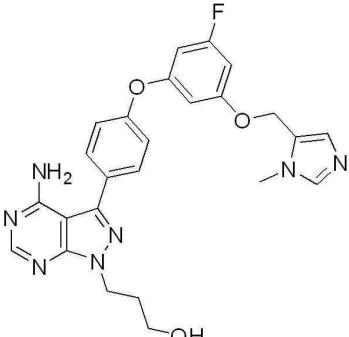
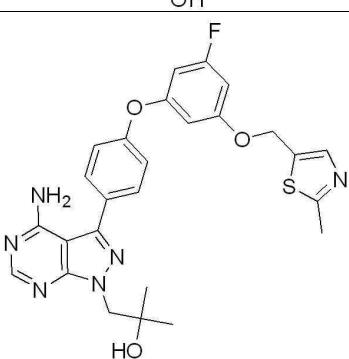
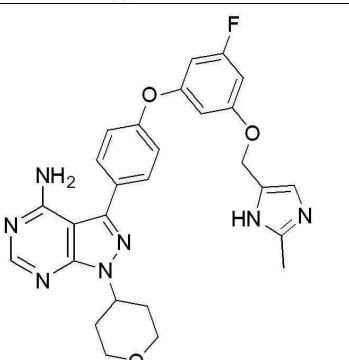
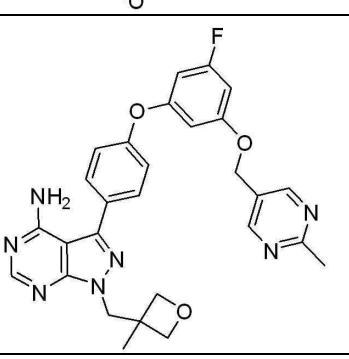
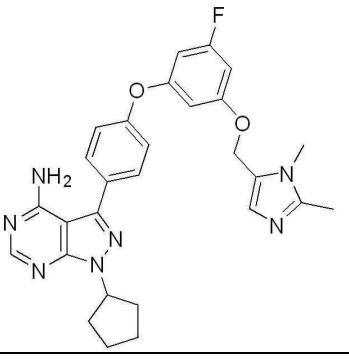
91		$[M+H]^+ = 543.1$
92		$[M+H]^+ = 518.2$
93		$[M+H]^+ = 502.2$
94		$[M+H]^+ = 529.2$
95		$[M+H]^+ = 545.2$

96		$[M+H]^+ = 501.2$
97		$[M+H]^+ = 636.1$
98		$[M+H]^+ = 492.2$
99		$[M+H]^+ = 546.2$
100		$[M+H]^+ = 523.2$

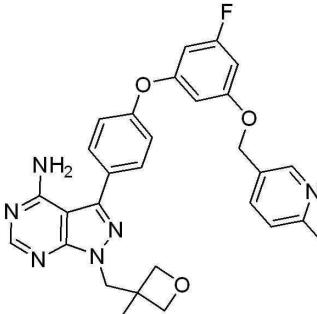
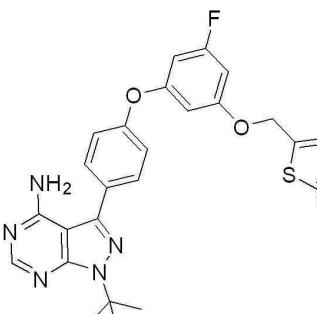
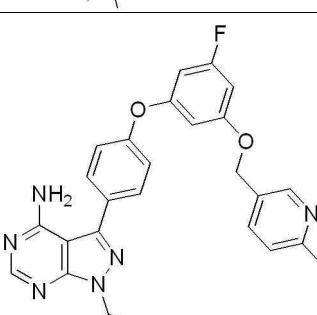
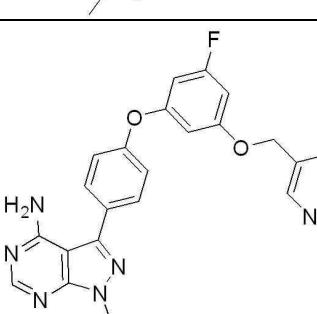
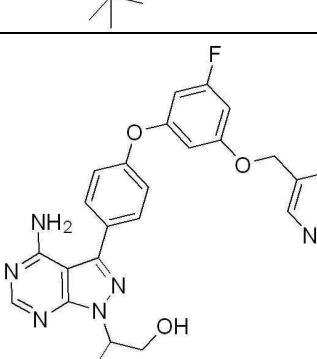
101		$[M+H]^+ = 543.1$
102		$[M+H]^+ = 486.2$
103		$[M+H]^+ = 514.2$
104		$[M+H]^+ = 507.2$
105		$[M+H]^+ = 494.1$

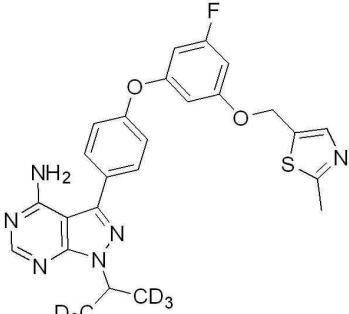
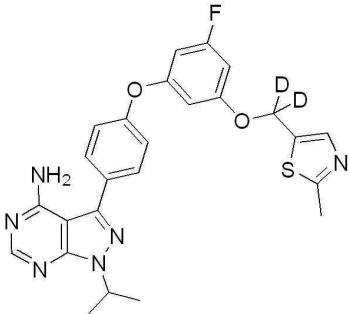
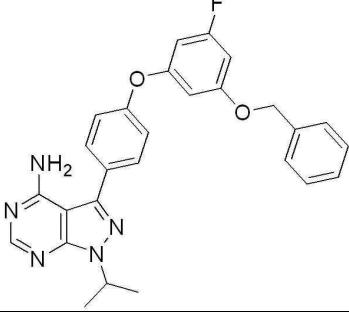
106		[M+H] ⁺ =528.1
107		[M+H] ⁺ =512.2
108		[M+H] ⁺ =530.2
109		[M+H] ⁺ =541.3
110		[M+H] ⁺ =488.1

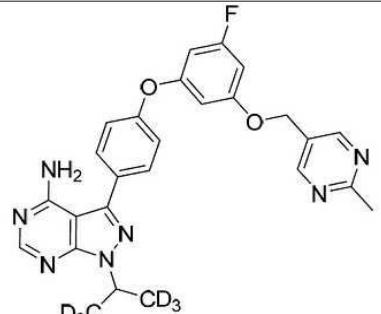
111		$[M+H]^+ = 515.1$
112		$[M+H]^+ = 504.1$
113		$[M+H]^+ = 505.2$
114		$[M+H]^+ = 502.2$
115		$[M+H]^+ = 490.1$

116		$[M+H]^+ = 490.2$
117		$[M+H]^+ = 521.1$
118		$[M+H]^+ = 516.2$
119		$[M+H]^+ = 528.2$
120		$[M+H]^+ = 514.2$

121		[M+H] ⁺ =518.1
122		[M+H] ⁺ =516.1
123		[M+H] ⁺ =488.2
124		[M+H] ⁺ =530.1
125		[M+H] ⁺ =533.2

126		[M+H] ⁺ = 527.2
127		[M+H] ⁺ = 505.2
128		[M+H] ⁺ = 501.1
129		[M+H] ⁺ = 500.1
130		[M+H] ⁺ = 518.1

131		[M+H] ⁺ =497.2
132		[M+H] ⁺ =493.2
133		[M+H] ⁺ =470.1

134		[M+H] ⁺ =492.1
-----	---	---------------------------

[0797]

키나제 결합

Btk 키나제 저해 검정

히스티딘 태그화 재조합 인간 전장 브루톤 무감마글로불린혈증(Brutan Agammaglobulinemia) 티로신 키나제(Btk) 및 밀리포어(Millipore)로부터 공급받은 KinEASE™ FP Fluorescein Green Assay의 변형 프로토콜을 이용하여 384웰 플레이트 포맷에서 형광 편광 기반 키나제 검정을 수행하였다. 250 μM 기질, 10 μM ATP 및 가변 시험 물품 농도의 존재 하에 실온에서 60분 동안 키나제 반응을 수행하였다. 반응을 EDTA/키나제 검출 시약으로 중단하고 편광을 테칸(Tecan) 500 기계에서 측정하였다. 얻은 용량-반응 곡선으로부터, 비선형 맞춤 곡선을 이용하여 그래프 패드 프리즘스(Graph Pad Prisms)(등록상표)를 사용하여 IC₅₀을 계산하였다. 각각의 효소에서의 ATP에 대한 Km을 실험적으로 결정하고, Ki 값을 Cheng-Prusoff 식을 이용하여 계산하였다(문현[Cheng Y, Prusoff WH.

(1973) Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I_{50}) of an enzymatic reaction". *Biochem Pharmacol* 22 (23): 3099-108] 참조).

[0801] k_i 값은 표 2에 기록되어 있다:

표 2

Btk의 저해									
화합물	k_i (nM)	화합물	k_i (nM)	화합물	k_i (nM)	화합물	k_i (nM)	화합물	k_i (nM)
1	a	31	a	61	a	91	a	121	a
2	a	32	a	62	a	92	a	122	a
3	a	33	a	63	a	93	a	123	a
4	a	34	a	64	a	94	-	124	a
5	a	35	a	65	a	95	a	125	a
6	a	36	a	66	a	96	a	126	a
7	a	37	a	67	a	97	a	127	a
8	a	38	a	68	a	98	a	128	a
9	a	39	a	69	a	99	a	129	a
10	a	40	a	70	a	100	a	130	a
11	a	41	a	71	a	101	a	131	-
12	a	42	a	72	a	102	a	132	-
13	a	43	a	73	a	103	a	133	-
14	a	44	a	74	a	104	a	134	-
15	a	45	b	75	a	105	a		
16	a	46	a	76	a	106	a		
17	a	47	a	77	a	107	a		
18	a	48	a	78	a	108	a		
19	a	49	a	79	a	109	a		
20	a	50	a	80	a	110	a		
21	a	51	a	81	a	111	a		
22	a	52	a	82	a	112	a		
23	a	53	a	83	a	113	a		
24	a	54	a	84	a	114	a		
25	a	55	a	85	a	115	a		
26	a	56	-	86	a	116	a		
27	a	57	a	87	a	117	a		
28	a	58	a	88	a	118	a		
29	a	59	a	89	-	119	a		
30	a	60	a	90	a	120	a		

a - $K_i < 100\text{nM}$; b - $100\text{nM} < K_i < 1000\text{nM}$, c - $K_i > 1000\text{nM}$

[0803] 비장 세포 증식 검정

[0804] 비장세포를 6주령 수컷 CD1 마우스(Charles River Laboratories Inc.)로부터 얻었다. 마우스 비장을 PBS 중에서 수동으로 과과하고 $70\mu\text{m}$ 세포 염색기를 사용하여 여과하고 이후 염화암모늄 적혈구 용해시켰다. 세포를 세척하고, 비장세포 배지(10% 혈액 불활화 FBS, 0.5X 비필수 아미노산, 10mM HEPES, 50uM 베타 면역고글로불린(HyClone) RPMI) 중에 재현탁하고 2시간 동안 37°C , 5% CO_2 에서 항온처리하여 유착 세포를 제거하였다.

현탁액 세포를 96웰 플레이트에서 웰당 50,000개 세포로 시딩하고 1시간 동안 37°C , 5% CO_2 에서 항온처리하였다. 비장세포를 화학식 1 화합물의 10,000nM 곡선으로 1시간 동안 3회 예비 처리하고, 이후 72시간 동안 2.5ug/ml의 항-IgM F(ab')₂(Jackson ImmunoResearch)로 B 세포 증식을 자극하였다. 세포 증식을 세포 역가-글루 빌광 검정(Cell Titer-Glo Luminescent Assay)(Promega)에 의해 측정하였다. 그레프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 용량 반응 화합물 곡선으로부터 EC_{50} 값(비히를 치료군과 비교하여 화합물의 존재 하의 50% 증식)을 계산하였다.

[0805]

EC_{50} 값은 표 3에 기록되어 있다:

표 3

[0806]

비]장 세포 증식의 저해									
화합물	EC_{50} (nM)	화합물	EC_{50} (nM)	화합물	EC_{50} (nM)	화합물	EC_{50} (nM)	화합물	EC_{50} (nM)
1	b	31	b	61	b	91	a	121	b
2	b	32	a	62	a	92	a	122	b
3	b	33	a	63	a	93	b	123	a
4	b	34	b	64	a	94	a	124	b
5	a	35	a	65	a	95	a	125	a
6	a	36	a	66	b	96	a	126	b
7	b	37	a	67	b	97	b	127	a
8	a	38	a	68	a	98	a	128	a
9	b	39	b	69	a	99	b	129	a
10	b	40	b	70	a	100	a	130	b
11	b	41	b	71	a	101	a	131	-
12	b	42	a	72	b	102	a	132	-
13	a	43	b	73	a	103	a	133	-
14	a	44	a	74	b	104	a	134	-
15	a	45	b	75	a	105	b		
16	b	46	a	76	b	106	a		
17	b	47	a	77	a	107	a		
18	a	48	a	78	a	108	a		
19	b	49	a	79	a	109	a		
20	a	50	a	80	b	110	b		
21	a	51	a	81	a	111	b		
22	a	52	a	82	a	112	b		
23	a	53	a	83	b	113	a		
24	a	54	a	84	a	114	b		
25	a	55	a	85	a	115	b		
26	a	56	b	86	b	116	a		
27	a	57	b	87	a	117	a		
28	a	58	a	88	a	118	b		
29	a	59	a	89	a	119	b		
30	a	60	a	90	b	120	a		

a - $EC_{50} < 100\text{nM}$; b - $100\text{nM} \leq EC_{50} < 1000\text{nM}$, c - $EC_{50} \geq 1000\text{nM}$

[0807]

방법: 마우스 아르투스(Arthus)

[0808]

마우스 아르투스 연구를 문헌[Braselmann S, Taylor V, Zhao H, Wang S, Sylvain C, Baluom M, Qu K, Herlaar E, Lau A, Young C, Wong BR, Lovell S, Sun T, Park G, Argade A, Jurcevic S, Pine P, Singh R, Grossbard EB, Payan DG, Masuda ES: R406 an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune-complex mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 319:998-1008]에 보고된 바대로 수행하였다.

[0809]

요약하면, 암컷 Balb/c 마우스(도착 시 6-7주령)를 적어도 4일 동안 동물 시설에 있게 하였다. 시험 일에, 경구 영양법(PO)에 의해 동물을 화합물 또는 비히를 단독으로 예비 처리하였다($t = -1$ 시간). $t = 0$ 에, 동물에 닦 난백알부민 및 에반스 블루(Evan's blue)를 포함하는 식염수(각각 $10\text{mg}/\text{mL}$)로 정맥내(IV; $0.1\text{mL}/\text{마우스}$) 주사하였다. 10분($t = 10$ 분) 후, 동물을 아이소플루란으로 마취시키고, 배측 표면을 면도하고, 토끼 헉-닭 난백알부민 항체를 이후 동물의 오른쪽 상의 한 부위에서 피부 내 주사하였다($30\mu\text{l}$ 중의 $25\mu\text{g}$). 동일한 양의 아이소타입 대조군 항체를 이후 왼쪽에 주사하였다.

[0810]

동물을 이후 그의 집 우리로 복귀시키고 4시간 후 각각의 주사 부위로부터 피부 편치(8mm)를 수집하였다. 샘플을 80°C 에서 밤새 1mL 폼아마이드 중에 배치시켰다(유리 관 내 1mL 폼아마이드마다 1개의 피부 생검). 폼아마이

드 용액 중의 에반스 블루의 양을 이후 진피로의 혈청 유출의 측정치로서 분광법(630nm)에 의해 평가하였다.

[0811] 화합물 14, 15, 24, 46, 50, 54, 58, 59, 62, 71, 78, 79, 82, 85, 90, 100, 102, 103, 106, 107, 108, 117 및 125는 30mg/kg으로 경구 영양법에 의해 투여될 때 효능을 나타내었다.

[0812] 마우스 CIA 모델을 문헌[Trentham DE, Townes AS, Kang AH. Autoimmunity to Type II Collagen: An Experimental Model of Arthritis. J Exp Med 1977; 857-868, and Bendele AM. Animal Models of Rheumatoid Arthritis. J Musculoskel Interact 2001; 377-385]에 기재된 방법을 이용하여 수행하였다.

[0813] 요약하면, 수컷 B10R111 마우스(도착 시 7-9주령)를 적어도 4일 동안 동물 시설에 있게 하였다. 시험 0일에, 마우스를 아이소플루란으로 마취시키고 배측 표면을 면도하였다. 추가의 마이코박테리움 투베르클로시스 (*mycobacterium tuberculosis*)(TB) H37Ra가 보충된 프로인트 완전 보강제(CFA) 중에 유화된 콜라겐을 꼬리의 기저에서 진피 내로 주사하였다(0.15mL/동물; CFA 중의 2mg/mL 콜라겐 및 2.5mg/mL TB). 이 CFA 치료를 15일에 반복하였다.

[0814] 15일로부터 연구 종료까지, 관절염 징후에 대해 매일 동물을 점수 매겼다. 질환 제1 일(RA 1일)에, 동물을 연구에 등록시키고 관절염 점수에 기초해서 균형 설계를 이용하여 그룹화하였다. 일단 등록되었으면, 동물은 체중을 재고, 경구영양법에 의해 1일 2회 투약하였다(PO, BID). 등록된 동물을 이후 RA 1일, 5일, 8일 및 12일에 주마다 2회 점수 매겼다. 연구 종료(RA 12일) 시, 동물은 체중을 재고, 점수 매겼다. 화합물 14, 58, 78, 85 및 102는 30mg/kg(BID)에서 경구 영양법에 의해 투여될 때 효능을 나타내었다.