(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월10일
(11) 등록번호 10-2714554
(24) 등록일자 2024년10월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 473/06 (2006.01) *A61K 31/522* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 473/06 (2013.01)
A61K 31/522 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7000260
(22) 출원일자(국제) 2018년07월06일
심사청구일자 2021년06월17일
(85) 번역문제출일자 2020년01월06일
(65) 공개번호 10-2020-0030048
(43) 공개일자 2020년03월19일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/068366
(87) 국제공개번호 WO 2019/011802
국제공개일자 2019년01월17일
(30) 우선권주장
17180721.7 2017년07월11일
유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자
베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
하이드라 바이오사이언시스, 엘엘씨
미국, 매사추세츠 02478, 벨몬트, 피.오.박스 147, 캉코드 애비뉴 405
(72) 발명자
겔라크, 카이
독일, 55216 인겔하임 암 라인, 빙거 슈트라쎄 173, 게엠베하 코포럿 패튼츠, 베링거 인겔하임 인터내셔날 내
아이크마이어, 크리스티안
독일, 55216 인겔하임 암 라인, 빙거 슈트라쎄 173, 게엠베하 코포럿 패튼츠, 베링거 인겔하임 인터내셔날 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인뉴코리아

전체 청구항 수 : 총 17 항 심사관 : 윤은영

(54) 발명의 명칭 **신규한 치환된 크산틴 유도체**

(57) 요 약

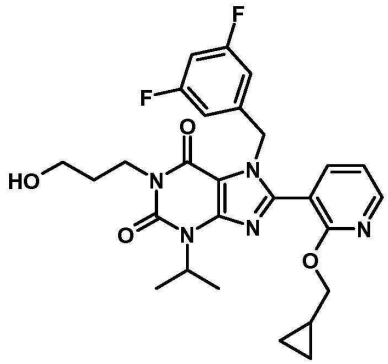
본 발명은 치환된 크산틴 유도체들, 이들을 포함하는 약제학적 조성물들 및 치료법, 특히 이온 통로들을 포함하는 TRPC5와의 연관을 갖는 상태들의 치료 또는 방지에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61P 25/00 (2018.01)
(72) 발명자
자우어, 아킴
독일, 55216 인겔하임 암 라인, 빙거 슈트라쎄 173, 게엠베하 코포럿 패튼츠, 베링거 인겔하임 인터내셔날 내
유스트, 슈테판
독일, 55216 인겔하임 암 라인, 빙거 슈트라쎄 173, 게엠베하 코포럿 패튼츠, 베링거 인겔하임 인터내셔날 내
체널드, 버트랜드 엘.
미국, 커네티컷 06385, 워터포드, 웨일링 드라이브 7

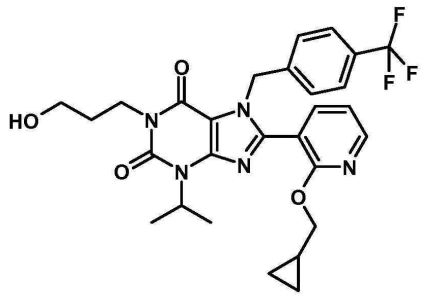
명 세 서

청구범위

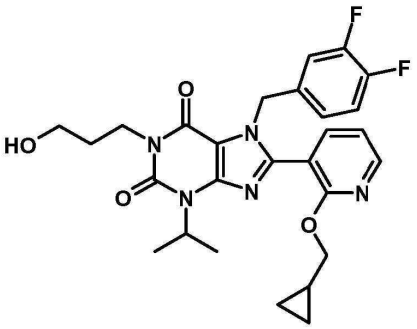
청구항 1



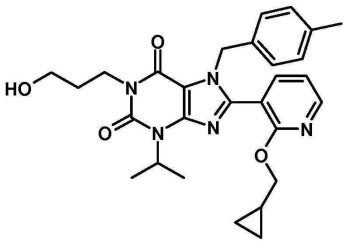
,



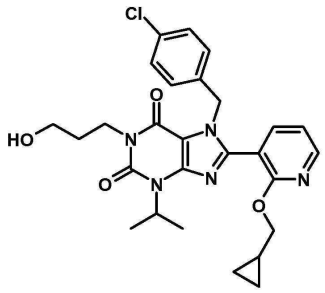
,



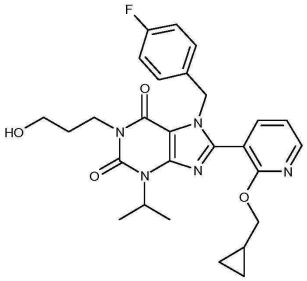
,



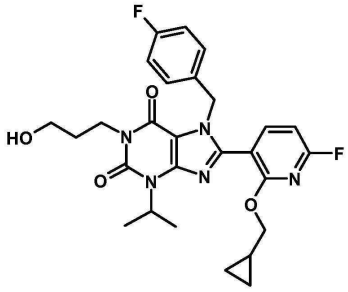
,



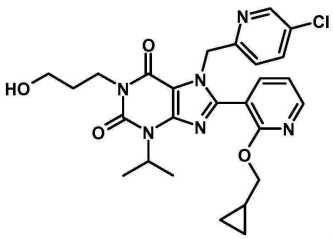
,



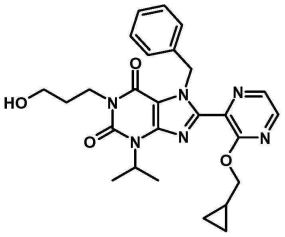
,



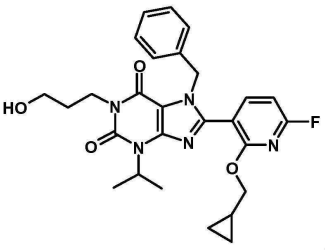
,



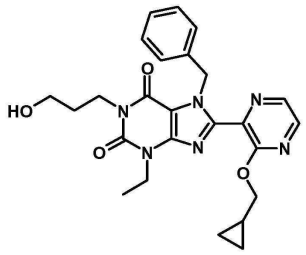
,



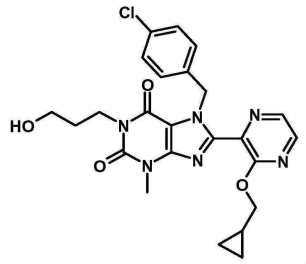
,



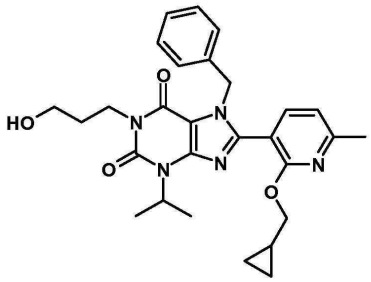
,



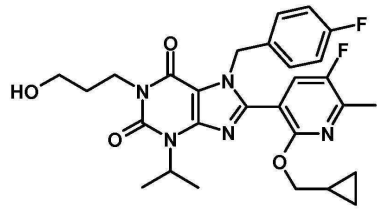
,



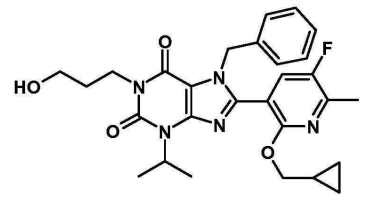
,



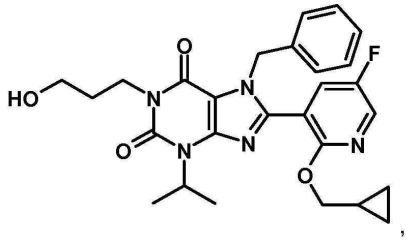
,



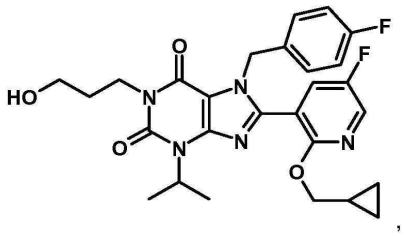
,



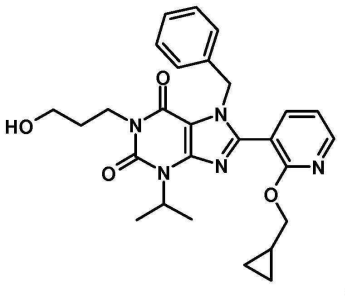
,



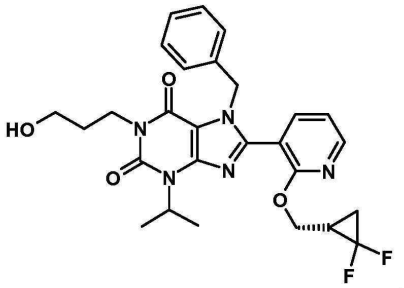
,



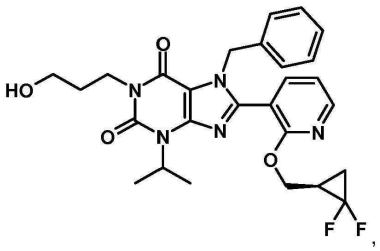
,



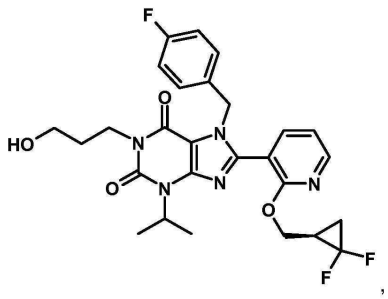
,



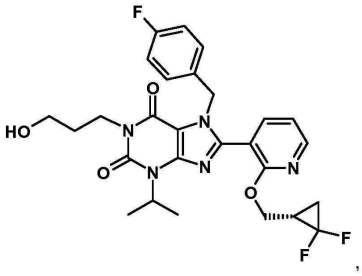
,



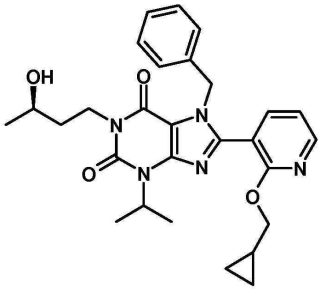
,

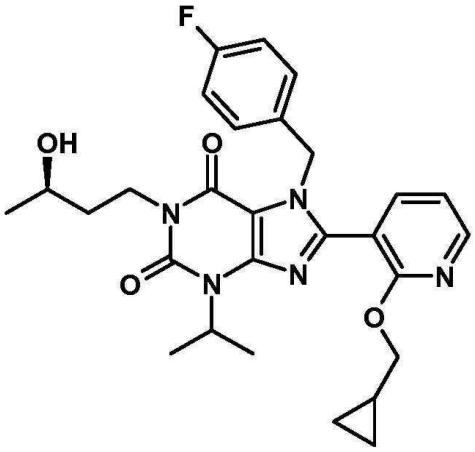


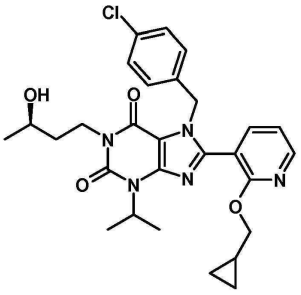
,



,


,

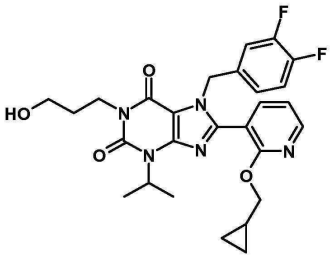

, 및


.

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 2

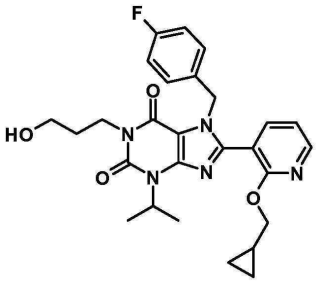
제1항에 있어서,



인 화합물.

청구항 3

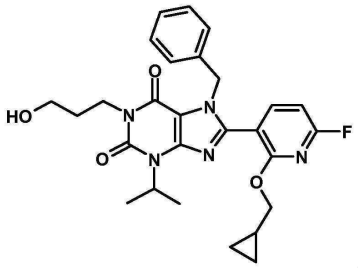
제1항에 있어서,



인 화합물.

청구항 4

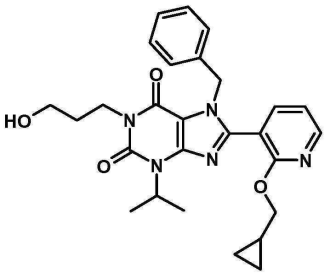
제1항에 있어서,



인 화합물.

청구항 5

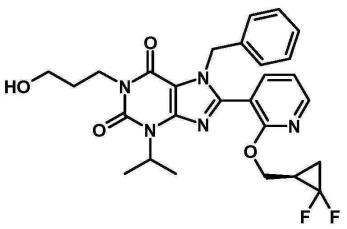
제1항에 있어서,



인 화합물.

청구항 6

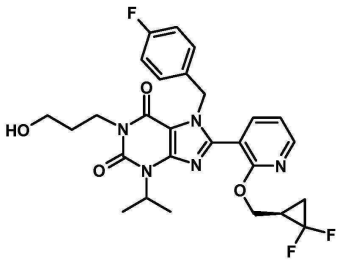
제1항에 있어서,



인 화합물.

청구항 7

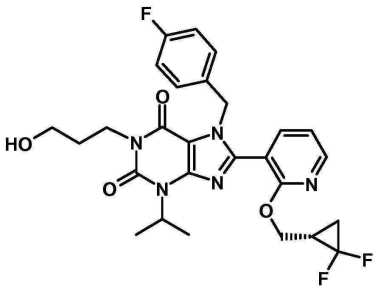
제1항에 있어서,



인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,



인 화합물.

청구항 9

제1항에 따른 화합물의 약제학적으로 수용가능한 염.

청구항 10

약물로서 사용하기 위한 제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제9항의 약제학적으로 수용가능한 염.

청구항 11

정신의학적(psychiatric), 신경학적(neurological) 또는 신경퇴화적(neurodegenerative) 상태(condition)의 치료에 사용하기 위한 제9항의 약제학적으로 수용가능한 염을 포함하고,

상기 정신의학적, 신경학적 또는 신경퇴화적 상태는 경계선 인격 장애, 주우울증, 주요우울장애, 정신적 우울증, 기분부정장애, 산후우울증, 조울증, 불안 및 공포-연관 장애, 기억 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성측색경화증, 및 손상된 충동 억제 및 중독과 연관된 장애로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 12

일시적 수용체 전위차 양이온 통로 TRPC5의 활성의 억제가 치료의 이점이 있는, 정신의학적(psychiatric), 신경학적(neurological) 또는 신경퇴화적(neurodegenerative) 상태(condition)의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제8항들 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제9항의 약제학적으로 수용가능한 염.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 정신의학적, 신경학적 또는 신경퇴화적 상태는, 경계선 인격 장애, 주우울증, 주요우울장애, 정신적 우울증, 기분부정장애, 산후우울증, 조울증, 불안 및 공포-연관 장애들, 기억 장애,

알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성측색경화증, 및 손상된 충동 억제 및 중독과 연관된 장애로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 약제학적으로 수용가능한 염.

청구항 14

대상체에 제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항의 화합물 또는 제9항의 약제학적으로 수용가능한 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 대상체에서 TRPC5 매개 장애 치료를 위하며,

상기 TRPC5 매개 장애는 경계선 인격 장애, 주우울증, 주요우울장애, 정신적 우울증, 기분부정장애, 산후우울증, 조울증, 불안 및 공포-연관 장애들, 기억 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성측색경화증, 및 손상된 충동 억제 및 중독과 연관된 장애로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

제12항에 있어서, 상기 정신의학적, 신경학적 또는 신경퇴화적 상태는, 경계선 인격 장애, 주우울증, 주요우울장애, 및 외상후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 약제학적으로 수용가능한 염.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 TRPC5 매개 장애는 경계선 인격 장애, 주우울증, 주요우울장애, 및 외상후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 약제학적으로 수용가능한 염.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 치환된 크산틴 유도체들, 이들을 포함하는 약제학적 조성물들 및 치료(therapy)를 위한 이들의 사용, 특히 이온 통로들을 포함하는 TRPC5와 연관된 상태들의 치료(treatment) 또는 예방에서 이들의 사용에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 세포막을 가로지르는 이온 흐름(ion flux)을 매개하는 다양한 이온 통로 단백질이 존재한다. 이온 통로 단백질의 적절한 발현 및 기능이 세포 기능의 유지 및 세포 내 통신(intracellular communication)에 필수적이다. 여러 질환들이 막 전위차(membrane potential)의 오-조절(mis-regulation) 또는 비정상적인 칼슘 조절의 결과이다. 세포에서의 막 전위차 및 이온 흐름을 조절함에 있어서의 이온 통로의 중심을 고려하면, 특정한 이온 통로를 촉진하거나 저해할 수 있는 약제의 동정은 연구 도구로서 그리고 가능한 치료학적 약제로서 관심이 많다.

[0003] 일시적 수용체 전위차(TRP: transient receptor potential) 양이온 통로 아족(subfamily) C, 멤버 5(TRPC5)와 같은 양이온 통로는 세포막을 가로질러 칼슘 이온 및 나트륨 이온의 흐름을 조절한다. 나트륨 및 칼슘 유입은 세포의 탈분극(depolarization)을 유도한다. 이는 전압-개폐 이온 통로(voltage-gated ion channels)가 활성화를 위하여 요구되는 문턱값(threshold)에 도달할 수 있는 가능성을 증가시킨다. 그 결과, 비-선택적 양이온 통로의 활성화가 전기적 민감성(electrical excitability)을 증가시킬 수 있고 전압-의존성 사건(events)의 빈도를 증가시킬 수 있다. 전압-의존성 사건은 신경 세포 활동 전위(neuronal action potentials), 심장 활동 전위(cardiac action potentials), 민무늬근 수축(smooth muscle contraction), 심근 수축(cardiac muscle

contraction) 및 골격근 수축(skeletal muscle contraction)을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0004] TRPC5와 같은 비-선택적 양이온 통로의 활성에 의해 야기되는 칼슘 유입은 또한 세포 내 유리 칼슘 농도를 변화시킨다. 칼슘은 세포 내에 어디에나 존재하는 제2 전령 분자이고 세포 내 칼슘 수준에서의 변화는 신호 전달 및 유전자 발현에 지대한 영향을 끼친다. 따라서, TRPC5와 같은 비-선택적 양이온 통로의 활성화는 유전자 발현 및 세포 형질(cellular phenotype)에서의 변화를 야기할 수 있다. 유전자 발현 사건은 mRNA 인코딩 세포 표면 수용기, 이온 통로 및 키나아제의 생산을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 유전자 발현에서의 이들 변화들은 해당 세포에서의 과잉 민감성(hyperexcitability)을 야기할 수 있다.

[0005] 동종단량체성(homomeric) TRPC5 이온 통로는 신경 세포에서 주로 발현된 신호 전달 개폐의 Ca2+-투과가능 통로이다. TRPC5는 사량체(tetramer)(즉, TRPC5 동종다량체)와 같은 동종다량체성(homomultimeric) 구조 및 사량체(즉, TRPC5-TRPC1 이종다량체)와 같은 이종다량체성 구조를 형성한다. 달리 분명하게 언급되지 않는 한, 용어 TRPC5가 본 명세서에서 사용되는 경우, 예를 들어, TRPC5 길항제와 같은 TRPC5의 조절자(modulator)를 동정하는(identifying) 경우, 용어 TRPC5는 유전학적으로 TRPC5 동종다량체 또는 이종다량체(예를 들어 TRPC5-TPRC1 또는 TRPC5-TRPC4 이종다량체) 중의 어느 하나 또는 둘 모두를 포함하도록 사용된다. 문헌 중의 TRPC5의 예는 하기를 포함한다: Nature 2008 Jan. 3; 451 (7174):69-72; Mol Pharmacol. 2008 Jan.; 73 (1):42-9; J Biol Chem. 2007 Nov. 16; 282 (46):33868-78; Biochem Biophys Res Commun. 2008 Jan. 11; 365 (2):239-45; J Biol Chem. 2006 Nov. 3; 281 (44):33487-96; Eur J Pharmacol. 2005 Mar. 14; 510 (3):217- 22; J Biol Chem. 2006 Feb. 24; 281 (8):4977-82; Biochem Soc Trans. 2007 February; 35 (Pt.1):101-4; Handb Exp Pharmacol. 2007; (179):109-23; J Biol Chem. 2005 Mar. 25; 280 (12):10997-1006; J Physiol. 2006 Jan. 15; 570 (Pt 2):219-35, 및 Nat Neurosci. (2003) 6: 837- 45.

[0006] TRPC5 단백질의 기능을 조절하는 것이 칼슘 향상성, 나트륨 향상성, 막 분극 및/또는 세포 내 칼슘 수준을 조절하는 수단을 제공하고, TRPC5 기능을 조절할 수 있는 화합물은 칼슘 향상성 유지, 세포 내 칼슘 수준 조절, 막 분극 조절 및 칼슘 및/또는 나트륨 향상성 또는 향상성 장애와 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 방지하는 것을 포함하여 많은 양태들에서 유용하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0007] 이온 통로를 포함하는 TRPC5를 억제하는 화합물은 예를 들어 일시적 수용체 전위차 양이온 통로 아족 C, 멤버 5의 활성을 조절하는 것에 의하여 신경정신장애, 신경퇴화장애, 신경병증 및 경련 장애와 같은 상태를 치료하는데 유용하며, 이는 동종다량체성 형태와 마찬가지로 TRPC1 또는 TRPC3와 같은 다른 이온 통로와 함께 이종다량체성 형태(즉 TRPC5-TRPC1 및 TRPC 1-TRPC3-TRPC5)로 존재할 수 있다. WO 2014/143799는 TRPC5를 억제하는 크산틴 유도체를 기술하고 있다. 이는 TRPC5-매개 이온 흐름을 억제하는 것에 의하거나 또는 TRPC5에 의해 매개되는 내향 전류(inward current), 외향 전류 또는 두 전류 모두를 억제하는 것에 의하여 TRPC5의 기능을 조절한다.

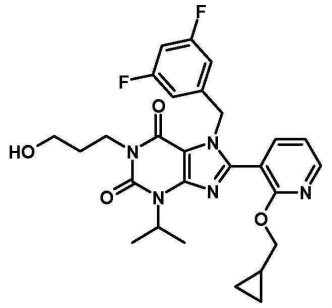
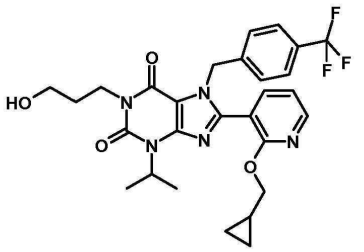
발명의 내용

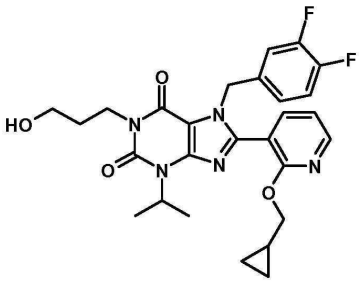
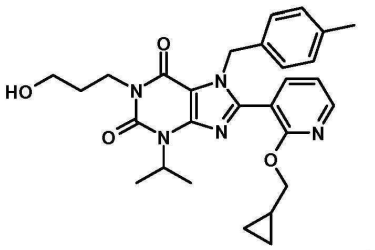
해결하려는 과제

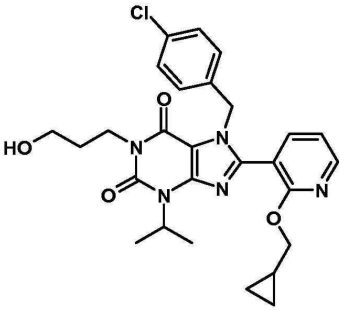
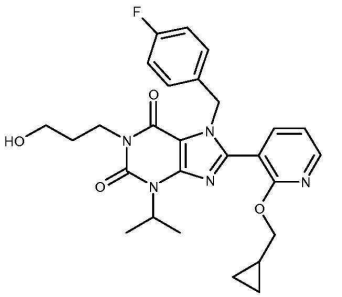
[0008] 본 발명은 예기치 않게도 강력한 TRPC5-억제제인 신규한 치환된 크산틴 유도체를 제공한다. 본 발명의 화합물들에서의 크산틴의 C8-위치가 페닐기로 치환되기 보다는 오히려 헤테로아릴기로 치환되었다는 점에서 본 발명의 화합물들은 WO 2014/143799에서 기술된 구조적으로 가장 근접한 화합물들과는 상이하다.

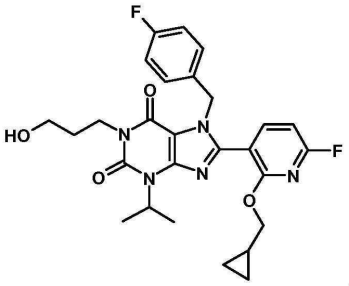
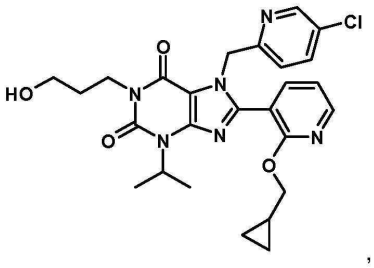
과제의 해결 수단

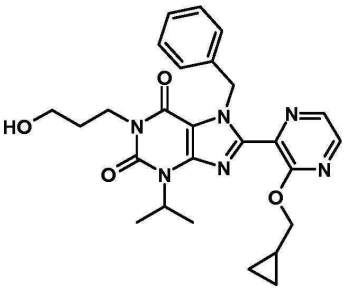
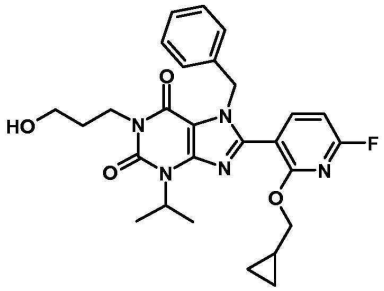
[0009] 특히, 본 발명은 하기의 화합물들 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염을 제공한다:

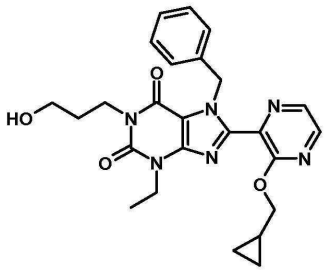
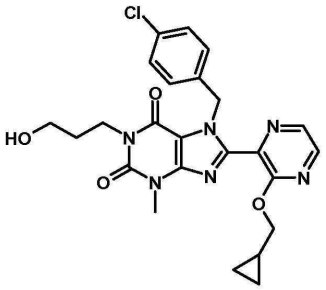
[0010]  ,  ,

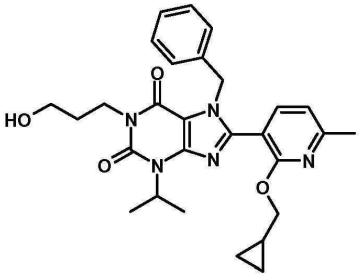
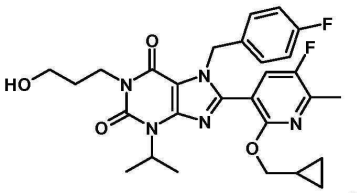
[0011]  ,  ,

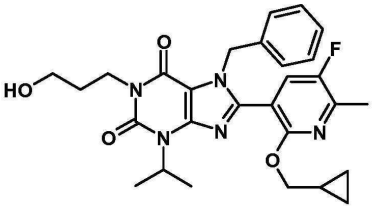
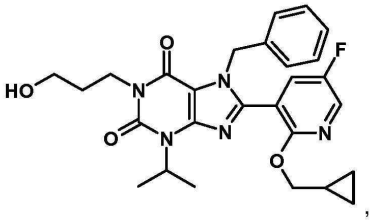
[0012]  ,  ,

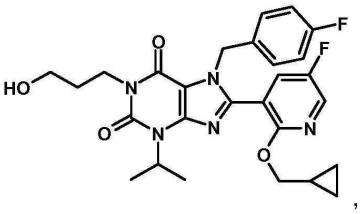
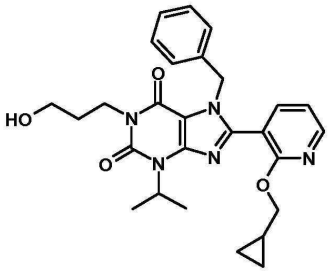
[0013]  ,  ,

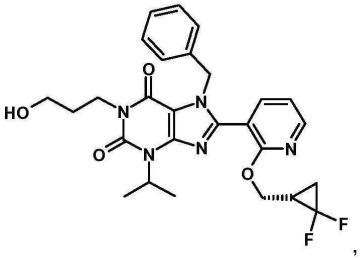
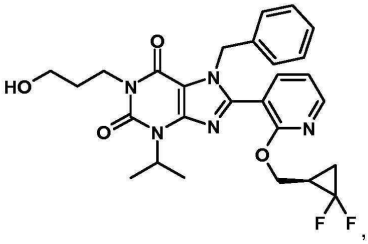
[0014]  ,  ,

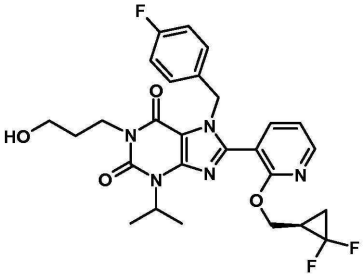
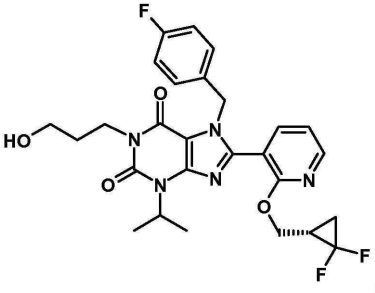
[0015]  ,  ,

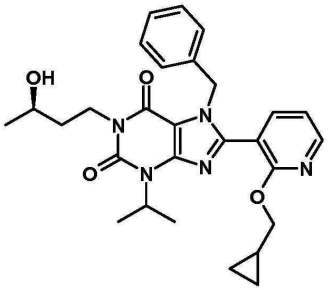
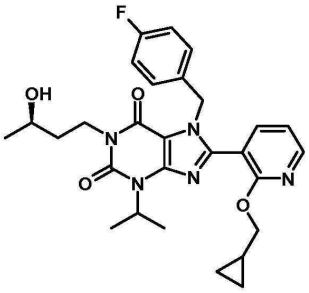
[0016]  ,  ,

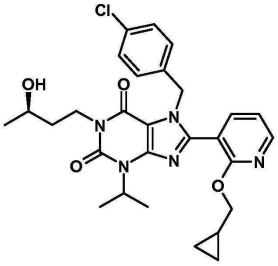
[0017]  ,  ,

[0018]  ,  ,

[0019]  ,  ,

[0020]  ,  ,

[0021]  ,  ,



[0022] .

[0023] 본 발명의 화합물들은 TRPC5-매개 이온 흐름을 억제하는 것에 의하거나 또는 TRPC5에 의해 매개되는 내향 전류, 외향 전류 또는 두 전류 모두를 억제하는 것에 의하여 TRPC5의 기능을 조절한다. 특히 hERG 통로와 관련하여 가장 근접한 WO 2014/143799의 선행 기술 화합물들과 비교할 때, 이들은 비-연관 수용체/통로에 비하여, 특히 hERG 통로에 비하여 TRPG5에 대하여 보다 높은 선택성을 특징으로 한다.

[0024] hERG 통로 및 후속하는 지연된 심장 재분극의 억제는 Sanguinetti et al. (1995, Cell, 81 (2): 299-307) 및 후속하는 증거로 인정된 바와 같이 특이적 다형성 심실성 빈맥(specific polymorphic ventricular tachyarrhythmia), 염전성 심실빈맥(torsade de pointes)의 위험의 증가와 연관된다. 이러한 위험을 최소화하기 위하여, hERG 통로의 비상동 발현(heterologous expression)을 사용하는 시험관 내 시스템(*in vitro* system)에서의 hERG 통로 억제에 대한 스크리닝이 상례이고 ICH 가이드라인 S 7 B(International Conference on Harmonization (2005): ICH Topic S 7 B; The nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals)에 의해 추천된 바와 같은 이후의 전임상 프로파일링(preclinical profiling)의 중요한 부분이다. 따라서, 본 발명의 화합물들에 의해 나타난 바와 같은 낮은 hERG 통로 억제 또는 상호작용이 매우 바람직하다. 따라서, 본 발명의 화합물들은 인간의 치료법에 보다 더 실현가능(viable) 하다.

[0025] 따라서 본 발명은 TRPC5 매개 장애의 치료에 유용한 화합물들을 제공한다.

[0026] 본 발명은 대상체에 본 발명의 화합물 또는 화합물의 조성물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 인간 대상체에서의 TRPC5 매개 장애를 치료하는 방법을 더 제공한다.

[0027] 하나의 양태에서, 본 발명은 TRPC5-매개 전류 및/또는 TRPC5-매개 흐름을 억제하는, 본 명세서에서 기술되는 바와 같은 화합물들과 같은 TRPC5 길항제를 투여하는 것에 의하여 감소된 TRPC5 활성이 상태의 중증도를 감소시킬 수 있는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 10 나노몰(nanomolar) 또는 그 이하의 TRPC5에 대하여 측정된 IC50을 갖는 TRPC5 길항제인 화합물들이 본 명세서에서 기술된다. 특정한 구현예에서, TRPC5 길항제인 본 명세서에서 기술되는 화합물들은 내향 TRC5-매개 전류 및 외향 TRC5-매개 전류들 중의 하나 또는 둘 다를 10 나노몰 또는 그 이하로 억제한다. 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기술되는 화합물들은 1 마이크로몰(micromolar) 또는 그 이하로 투여될 때 적어도 95%의 TRPC5-매개 전류 또는 TRPC5-매개 이온 흐름을 억제한다. 동시에, 본 명세서에서 기술되는 화합물들은 실질적으로 hERG 통로와 상호작용하지 않는다. TRPC5 길항제이고 hERG의 억제에 대하여 1 마이크로몰 또는 그 이상, 바람직하게는 5 마이크로몰 또는 그 이상 그리고 특히 바람직하게는 10 마이크로몰 또는 그 이상의 측정된 IC50을 갖는 화합물들이 본 명세서에서 기술된다.

[0028] 다른 양태에 있어서, TRPC5 길항제인 본 명세서에서 기술되는 화합물들은 TRPC5의 기능, 예를 들어 TRPC5-매개 전류 및/또는 TRPC5-매개 이온 흐름을 억제하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예들에 있어서, 본 명세서에서 기술되는 화합물들은 시험관 내, 예를 들어 배양 중의 세포 내에서의 TRPC5 전류를 억제하는 데 사용될 수 있다. 다른 구현예들에 있어서, 본 명세서에서 기술되는 화합물들은 생체 내 TRPC5 매개 전류를 억제하는 데 사용될

수 있다. 특정한 구현예들에 있어서, 본 명세서에서 기술되는 화합물들은 내향 TRPC5-매개 전류 및 외향 TRPC5-매개 전류 둘 다를 억제한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] **정의**

[0030] 본 명세서에서 특별히 정의되지 않은 용어들은 상세한 설명 및 문맥에 비추어 당업자에 의해 상기 용어들에 주어지는 의미들로 주어져야 한다.

[0031] 용어 "길항제(antagonist)" 및 "억제제(inhibitor)"는 TRPC5와 같은 이온 통로의 활성을 억누르는것과 같이 생물학적 활성을 감소시키거나 억제하는 약제를 의미하는 것으로 상호호환적으로 사용된다. 본 명세서에서 기술되는 바와 같은 TRPC5 이온 통로들은 동종다량체성 및 이종다량체성 구조(예를 들어 동종다량체성 TRPC5 및 이종다량체성 TRPC5-TRPC1 또는 TRPC5-TRPC4)를 포함한다. TRPC5 길항제는 본 명세서에서 기술되는 구조적 및/또는 기능적 특성들의 임의의 조합을 갖는 억제제들을 포함한다.

[0032] 예를 들어 대상체 억제 또는 치료의 방법에 대한 TRPC5 길항제의 "유효량(effective amount)"은 소정의 용량 용법(dosage regimen) 요법의 일부로서 적용되는 경우에 소정의 임상학적 또는 기능적 결과를 가져오는 제제 중의 길항제의 양을 의미한다. 이론에 구애됨이 없이, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 TRPC5 길항제의 유효량은 하나 이상의 TRPC5 통로의 시험관 내 또는 생체 내 기능을 감소시키기에 유효한 TRPC5 길항제의 양을 포함한다. 예시적인 기능은 막 분극화(예를 들어 길항제는 세포의 과분극화를 촉진할 수 있음), 이온 흐름, 세포 중의 이온 농도, 외향 전류 및 내향 전류를 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. TRPC5 기능을 길항하는 화합물들은 TRPC5의 시험관 내 또는 생체 내 기능적 활성을 길항하는 화합물들을 포함한다. 특정한 기능적 활성이 단지 쉽게 시험관 내 분석에서 관측가능한 경우, 그 시험관 내 분석에서의 TRPC5 기능을 억제하는 화합물의 능력은 그 화합물의 활성에 대한 타당한 대용물(proxy)로 기능한다. 특정한 구현예들에 있어서, 유효량은 TRPC5-매개 전류를 억제하기에 충분한 양 또는 TRPC5-매개 이온 흐름을 억제하기에 충분한 양이다.

[0033] 본 발명의 방법들에 사용하기 위한 TRPC5 길항제들은 하나 이상의 다른 이온 통로들에 대한 이들의 활성 또는 활성의 결여에 따라 특정될 수 있다. 다른 이온 통로들이 언급되는 경우, 그러한 다른 이온 통로들의 기능의 억제가 유사하게 정의된다. 예를 들어, 하나의 이온 통로의 억제 또는 하나의 이온 통로의 활성은 그 길항제가 다른 이온 통로의 하나 이상의 기능적 활성을 억제하는 것을 의미한다. 이러한 기능들은 특정한 이온 통로, 이온 흐름 또는 막 분극화에 의해 매개된 전류를 포함한다.

[0034] 용어 "화합물(compound)" 및 "약제(agent)"는 본 발명의 억제제들/길항제들을 의미하는 것으로 상호호환적으로 사용된다.

[0035] 본 명세서에서 기술되는 화합물들은 비대칭(예를 들어, 하나 이상의 입체중심을 가짐)일 수 있다. 달리 언급되지 않는 한 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체와 같은 모든 입체이성질체들이 의도된다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자들을 포함하는 본 발명의 화합물들은 광학적으로 활성 또는 라세미 형태로 단리될(isolated) 수 있다. 어떻게 광학적으로 활성인 출발 물질로부터 광학적으로 활성인 형태들을 제조하는 지에 대한 방법들은 라세미 혼합물의 분리에 의하거나 입체선택적인 합성에 의하는 것과 같이 당해 기술분야에서 공지되어 있다.

[0036] 화합물들의 라세미 혼합물들의 분리는 당해 기술분야에서 공지된 여러 방법들 중의 임의의 방법에 의해 실행될 수 있다. 하나의 예시적인 방법은 광학적으로 활성인, 염-형성 유기산인 "키랄 분리 산(chiral resolving acid)"을 사용하는 분별 재결정(fractional recrystallizaion)을 포함한다. 분별 재결정 방법을 위한 적절한 분리 시약들은, 예를 들어, 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 젖산의 D 및 L 형태들과 같은 광학적으로 활성인 산들 또는 β-캠퍼술포산(β-camphorsulfonic acid)과 같은 여러 광학적으로 활성인 캠퍼술폰산이다. 분별 결정 방법들에 적절한 다른 분리 시약들은 α-메틸벤질아민(예를 들어, *S*-형태들 및 *R*-형태들, 또는 부분입체 이성질학적으로(diastereomerically) 순수한 형태들), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 및 1,2-디아미노사이클로헥산의 입체이성질학적으로 순수한 형태들을 포함한다.

[0037] 라세미 혼합물들의 분리는 또한 광학적으로 활성인 분리제(resolving agent)(예를 들어, 디니트로벤조일페닐글리신)로 충진된 컬럼에서의 용리에 의하여 실행될 수 있다. 적절한 용리 용제 조성물은 당해 기술분야에서 숙련된 자(one skilled in the art)에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 화합물들은 또한 케토-엔올 호변이성질체들(keto-enol tautomers)과 같은 호변이성질체 형태들을 포함한다.

[0038] 명확하게 표시하지 않는 한, 상세한 설명 및 첨부된 특허청구범위 전체를 통하여, 주어진 화학식 또는 명칭은 호변이성질체들 및 모든 입체적, 광학적 그리고 기하학적 이성질체들(예를 들어, 거울상 이성질체들, 부분입체 이성질체들, *E/Z* 이성질체들) 및 이들의 라세미체들과 마찬가지로 개별 거울상 이성질체들의 서로 다른 비율들로의 혼합물들, 부분입체 이성질체들의 혼합물들 또는 이러한 이성질체들 및 거울상 이성질체들이 존재하는 앞서의 형태들 중의 임의의 것들의 혼합물들과 마찬가지로 이들의 약제학적으로 수용가능한 염들을 포함할 수 있다.

[0039] 본 발명의 화합물들은 또한 중간체들 또는 최종 화합물들 중에서 발생하는 원자들의 모든 동위원소들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물들은 예를 들어 삼중수소(^{3}H) 또는 탄소-14(^{14}C)와 같은 방사성 동위원소들로 방사선표지(radiolabeled)될 수 있다. 방사선활성이거나 그렇지 않거나 간에, 모든 동위원소 변형들은 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0040] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 "약제학적으로 수용가능한 염들(pharmaceutically acceptable salts)"은 부모 화합물들이 산 또는 염기와 함께 염을 형성하는 경우의 기술된 화합물들의 유도체들을 의미한다.

[0041] 염기성 부분(basic moiety)을 포함하는 부모 화합물(parent compound)과 함께 약제학적으로 수용가능한 염을 형성하기 위한 산들에 대한 예들은 벤젠술폰산, 벤조산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 겐티스산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄술폰산, 4-메틸-벤젠술폰산, 인산, 살리실산, 숙신산, 황산 또는 타르타르산과 같은 무기산들 또는 유기산들을 포함한다. 알긴산염과 같은 아미노산들의 염들 및 글루콘산들 또는 갈락투론산들(galactunoric acids) 같은 유기산들의 염들이 또한 포함된다(예를 들어, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19를 참조).

[0042] 산성 부분을 포함하는 부모 화합물과 함께 약제학적으로 수용가능한 염을 형성하는 양이온들 및 염기들에 대한 예들은 Na^{+}, K^{+}, Ca^{2+}, Mg^{2+}, NH_4^{+}, L-아르기닌, 2,2'-이미노비스에탄올, L-라이신, *N*-메틸-D-글루카민 또는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄을 포함한다.

[0043] 본 발명의 화합물들의 중성 형태는 바람직하게도 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 통상의 방법으로 부모 화합물을 단리하는 것에 의하여 재생된다. 화합물의 부모 형태는 극성 용매들 중에서의 용해도와 같은 특정한 물리적 특성들에서 여러 염 형태들과 상이하나, 달리 그 염들은 본 발명의 목적들에 대하여 화합물의 부모 형태와 등가이다.

[0044] 용어 "TRPC5", "TRPC5 단백질" 및 "TRPC5 통로"들은 본 출원 전체를 통하여 상호호환적으로 사용된다. 명백하게 언급하지 않는 한, 용어 TRPC5는 동종다량체성 구조들(예를 들어 동종다량체성 TRPC5) 및 이종다량체성 구조들(예를 들어, 이종다량체성 TRPC5-TRPC1)을 포함한다.

[0045] **생물학적 분석**

[0046] 화합물들의 생물학적 활성은 하기 방법들로 결정된다:

[0047] **분석 A: TRPC5-억제의 결정**

[0048] 패치고정 실험들(patch clamp experiments)이 세포주 중에서의 TRP5 통로를 통한 전류의 검출을 허용한다. 정상의 전-세포 패치고정 기록(normal whole-cell patch clamp recordings)에 있어서, 유리 전극이 단일의 세포와 접촉하고 고-저항(기가오옴(gigaohm)) 밀봉체가 세포막에 대하여 구축된다. 계속해서 막이 파괴되어 세포막의 전압의 제어 및 전극에 부착된 증폭기(amplifier)를 사용하여 막을 가로질러 흐르는 전류의 측정을 허용하고 그리고 세포질의 피펫 용액(pipette solution)으로의 대체에서의 결과를 가져오는 전-세포 구성을 달성하도록 한다. 관류 시스템(perfusion system)이 전류의 차단제들(blockers) 및 활성화제들(activators)의 첨가를 포함하여 세포외 용액의 제어를 허용한다. 피펫(세포내) 용액 중의 1.4 μM 유리 Ca2+ 및 세포외 용액 중의 80 μM $LaCl_3$를 포함하는 것에 의하여 전류가 활성화될 수 있다.

[0049] TRPC5 세포가 20 내자 48 시간 동안 유발되고, 성장 플레이트들로부터 제거되고, 그리고 측정을 위하여 유리 커버슬립들(coverslips) 상에 낮은 밀도로(양호한 단일-세포 물리적 분리를 획득하도록) 재식재되었다(replated). 일부 경우들에 있어서, 세포들은 낮은 밀도로 밤새도록 유리 커버슬립들 상에서 성장되었다. 전-세포 모드에서 -40 mV의 고정 전압으로 패치고정 기록이 이루어졌다. 매 5 초 마다, 400 밀리초(ms)의 지속시간 동안 -120 내지 +100 mV의 전압 경사가 적용되었다. 여기된 전류를 80 mV 및 +80 mV에서 정량하였다. 내부 용액은 1,400 nM

의 산출 유리 Ca2+를 수반하여 140 mM 아스파르트산 세슘(cesium aspartate), 10 mM HEDTA, 2 mM $CaCl_2$, 2.27 mM $MgCl_2$ 및 10 mM HEPES, pH 7.2로 이루어졌다. 외부 용액은 150 mM NaCl, 4.5 mM 15 KCl, 1 mM $MgCl_2$, 2 mM $CaCl_2$, 10 mM HEPES, 10 mM 글루코스, 1 mM EGTA, pH 7.4로 이루어졌다. $LaCl_3$의 첨가에 의하여, TRPC5 전류가 오직 TRPC5-발현 세포들 중에서만 유도되고 부모 HEK293 TREx 세포들 중에서는 유도되지 않았다. 그 LaCh 자극의 제거는 전류의 대부분이 사라지는 원인이 된다. 잠재적인 전압 차단제들이 $LaCl_3$의 지속되는 존재 중에서의 내향 전류 및 외향 전류 둘 다를 차단하는 능력에 대하여 시험되었다.

[0050] 본 발명의 화합물의 IC50은 화합물 500 nM을 시험하는 것에 의하여 추산되었다. 500 nM의 화합물이 차단을 나타내지 않는 경우, IC50은 > 1 μM로 추산되었다.

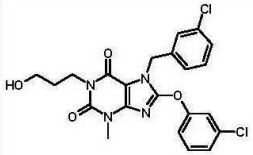
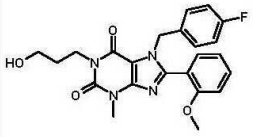
[0051] 500 nM에서 50% 또는 그 이상을 차단하는 화합물들을 다중 농도들에서 재시험하고, 차단 백분율(% block)을 표준식으로 교정하여 5/6 포인트 농도-반응 실험을 사용하여 IC50을 정확하게 결정하였다.

[0052] **분석 B: hERG-억제의 결정**

[0053] Rast G, Guth BD, Solubility assessment and on-line exposure confirmation in a patch-clamp assay for hERG (human ether-a-go-go-related gene) potassium channel inhibition, J Pharmacol Toxicol Methods. 2014 Sep.-Oct.; 70(2):182-7. 에서 기술된 바에 따라 hERG-통로 억제가 결정되었다.

[0054] **생물학적 데이터**

[0055] [표 1]: 분석 A 및 분석 B(상기에 기술된)에서 결정된 WO2014/143799의 화합물들의 시험관 내 효능(in vitro potencies)

화합물	구조	분석 A TRPC5 억제	분석 B hERG 억제
WO2014/143799 에서의 화합물 식별번호 260		< 10 nM	1.9 μM
WO2014/143799 에서의 화합물 식별번호 415		작용제	> 10 μM

[0056]

[0057] WO2014/143799에서의 화합물 식별번호(compound ID) 260이 강력한 TRPC5-억제를 나타내는 한편으로, 이는 또한 낮은 μM 범위에서 hERG 억제를 나타낸다. 구조적으로 가장 근접한 선행기술 화합물인 WO2014/143799에서의 화합물 식별번호 415는 보다 높은 농도(> 10 μM)에서 hERG를 억제하나, 이는 TRPC5 길항제들(억제제들)인 본 발명의 특허청구된 화합물들에 비하여 완전히 반대되는 TRPC5 활성인 TRPC5에서 작용성(agonism)(활성화)을 나타낸다.

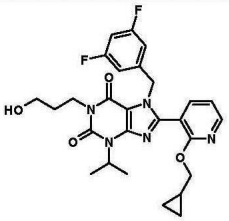
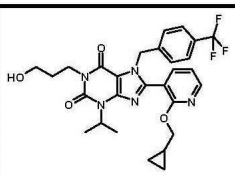
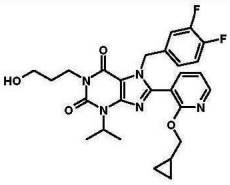
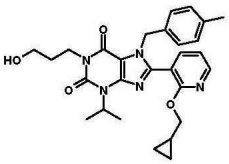
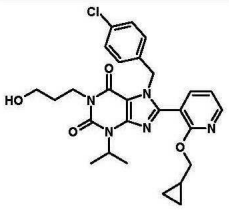
[0058] 본 발명의 화합물들은 WO2014/143799에서의 실시예 145, 즉 가장 근접한 선행기술 화합물과는 구조적으로 상이하고, 여기에서 본 발명의 특허청구된 화합물들에서의 C8-위치가 WO2014/143799의 실시예 415에서의 페닐기로 치환되기 보다는 오히려 3-피리딜 및 2-피라지닐을 포함하는 헤테로아릴기로 치환된다. 더욱이, 현재 특허청구된 화합물들 중의 헤테로아릴기가 WO2014/143799의 실시예 415에서의 메톡시기로 치환되기 보다는 오히려 사이클로프로필메틸-O- 또는 디플루오로사이클로프로필메틸-O- 기로 치환된다. 이들 구조적 차이점들은 예기치 못하게 hERG 통로 억제에 대하여 개선된 선택성 프로파일과 함께 강력한 TRPC5-억제의 결과를 가져온다(표 2).

[0059] 이들 결과들은, 예기치 못하게도, 본 발명의 화합물들이 TRPC5의 높은 억제 효능 및 감소된 hERG 통로 억제의 조합에 대하여 WO2014/143799에서 기술된 구조적으로 가장 유사한 실시예(가장 근접한 선행기술 화합물)에 비하여 뛰어나다는 것을 입증하고 있다. 따라서, 본 발명의 화합물들은 인간 사용에 대하여 보다 실현가능(more

viable) 하다.

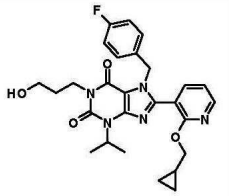
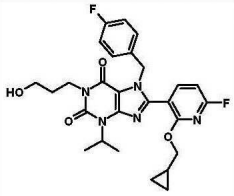
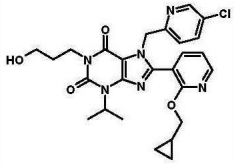
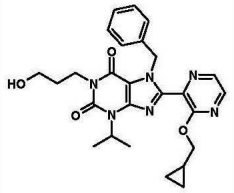
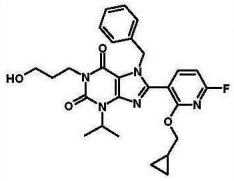
[0060] [표 2]

분석 A 및 분석 B(상기 기술된)에서 결정된 본 발명의 화합물들의 시험관 내 효능

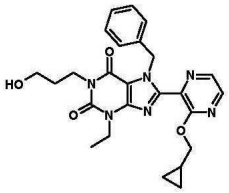
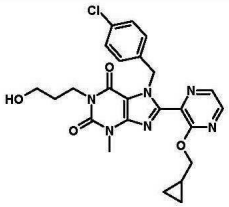
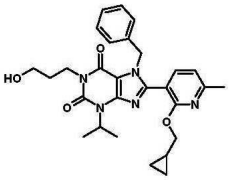
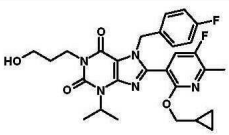
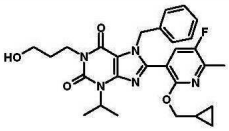
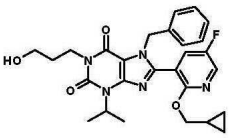
실시예	구조	분석 A TRPC5 억제	분석 B hERG 억제
1		< 10 nM	> 10 μM
2		< 10 nM	8.3 μM
3		< 10 nM	> 10 μM
4		< 10 nM	> 10 μM
5		< 10 nM	> 10 μM

[0061]

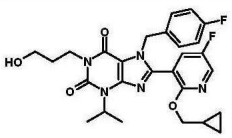
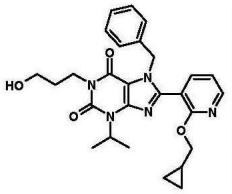
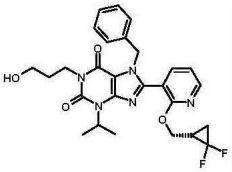
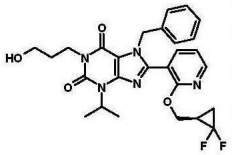
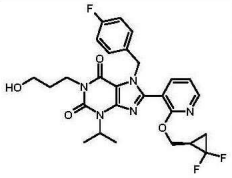
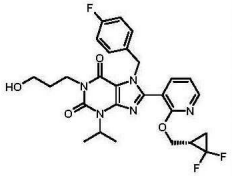
[0062]

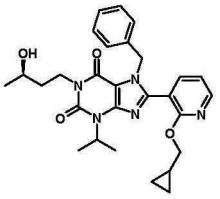
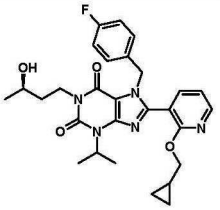
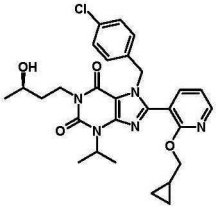
실시예	구조	분석 A TRPC5 억제	분석 B hERG 억제
6		< 10 nM	> 10 μM
7		< 10 nM	> 10 μM
8		< 10 nM	> 10 μM
9		< 10 nM	> 10 μM
10		< 10 nM	> 10 μM

[0063]

실시예	구조	분석 A TRPC5 억제	분석 B hERG 억제
11		< 10 nM	> 10 μM
12		< 10 nM	> 10 μM
13		< 10 nM	> 10 μM
14		< 10 nM	5.8 μM
15		< 10 nM	5.8 μM
16		< 10 nM	> 10 μM

[0064]

실시예	구조	분석 A TRPC5 억제	분석 B hERG 억제
17		< 10 nM	> 10 μM
18		< 10 nM	> 10 μM
19		< 10 nM	> 10 μM
20		< 10 nM	> 10 μM
21		< 10 nM	> 10 μM
22		< 10 nM	> 10 μM

실시예	구조	분석 A TRPC5 억제	분석 B hERG 억제
23		< 10 nM	> 10 μM
24		< 10 nM	> 10 μM
25		< 10 nM	7.6 μM

[0065]

[0066] **치료에서의 용도/사용의 방법(USE In Treatment/ method of use)**

[0067] 본 발명은 일시적 수용체 전위차 양이온 통로 TRPC5의 활성의 억제가 치료적 도움인 질환, 장애 및 상태의 치료에서 유용한 화합물들에 관련된다. 이는 정신의학적 상태들, 신경학적 상태들 또는 신경퇴화적 상태들, 통증, 발작, 비-신경학적 상태들 및 암의 치료 및/또는 방지를 포함하나 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0068] **정신의학적 상태들은** 조절되지 않은 감정 처리와 연관된 질환들(예를 들어 경계선 인격 장애 또는 주우울증, 주요우울장애, 정신적 우울증, 기분부정장애 및 산후우울증과 같은 우울 장애 및 조울증), 불안 및 공포-연관 장애들(예를 들어 외상후 스트레스 장애, 공황 장애, 광장공포증, 사회 불안장애, 범불안장애, 공황 장애, 사회 불안 장애, 강박 장애 및 분리 불안), 기억 장애(예를 들어 알츠하이머병, 기억상실증, 실어증, 뇌손상, 뇌종양, 만성 피로 증후군, 크로이펠츠-야곱병, 해리성 기억상실증, 둔주 기억상실증, 헌팅턴병, 학습 장애, 수면 장애, 다중 인격 장애, 통증, 외상후 스트레스 장애, 정신분열증, 스포츠 손상, 뇌졸증 및 베르니케-코르사코프 증후군), 손상된 충동 억제 및 중독과 연관된 장애들을 포함한다.

[0069] **신경의학적 상태들 또는 신경퇴화적 상태들**은 예를 들어 알츠하이머병(AD), 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성측색경화증(ALS) 및 노화를 포함하여 외상 또는 다른 손상에 의해 야기되는 다른 뇌 장애를 포함한다.

[0070] **통증 장애**는 통각수용통증, 암 통증 및 신경병증적 통증(예를 들어 암 통증, 골관절염성 통증, 류마티즘 관절염 통증, 대상포진 후 신경통, 화상으로 인한 통증 및 다른 적응증들)을 포함한다. 통증은 만성 또는 급성일 수 있다.

[0071] **발작**은 여러 기관들의 흥분독성(excitotoxicity)에 의해 유도될 수 있다. 통상적으로 과도한 신경 발화(neuronal firing)가 발작 활성을 구동할 수 있다. 연관 신경 개체군들(neuronal populations)의 과잉 민감성을 감소시키는 화합물들이 발작 활성을 감소시키는 데 유의미한 가능성을 갖는다. TRPC5를 억제하는 본 발명의 화합물들은 과잉 민감성을 감소시킬 수 있고 따라서 발작 활성을 감소시킬 수 있다.

[0072] **비-신경학적 상태들**은 신장병증, 단백뇨성 신장병, 간장병(예를 들어 담즙울혈과 연관된 간 이상지질혈증), 심장혈관-혈관계 또는 혈관 투과성의 기능부전과 연관된 장애(예를 들어 폐동맥 고혈압, 급성 호흡곤란 증후군(ARDS), 부적응 심장 재형성(maladaptive cardiac remodeling)) 및 고혈압이나 저혈압 같은 부적응 혈압 조절과 연관된 장애를 포함한다.

[0073] 본 발명의 다른 양태는 유효량의 본 명세서에서 기술되는 화합물(또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염) 및 하나 이상의 약제학적으로 수용가능한 부형제(들)를 포함하는 인간 환자에서의 사용을 위한 약제학적 조성물에 관

한 것이다. 본 발명은 상세한 설명에서 제공된 질환들 또는 상태들 중의 임의의 증후군들을 치료하거나 감소시키기 위한 약품(medicament) 또는 약제학적 조성물의 제조에서의 본 명세서에서 기술되는 화합물의 사용을 추가로 고려한다. 본 명세서에서 기술되는 화합물들은 특정한 질환 또는 상태를 치료하는 데 사용될 수 있으며, 특정한 질환 또는 상태에 대하여 적절한 경로를 통한 투여를 위하여 제형화될 수 있다.

[0074] 본 발명의 화합물들의 적용가능한 일일 투여량은 0.1 내지 2000 ㎎에서 변할 수 있다.

[0075] 실제의 약제학적 유효량 또는 치료학적 투여량은 환자의 연령 및 체중, 투여의 경로 및 질환의 중증도와 같이 당해 기술분야에서 숙련된 자에게 공지된 인자들에 의존적일 수 있다. 어떠한 경우에도, 약물(drug substance)은 일정한 투여량으로 그리고 환자의 상태에 적절한 약제학적으로 유효한 양이 전달되도록 하는 방법으로 투여되어야 한다.

[0076] **약제학적 조성물**

[0077] 본 발명의 화합물들을 투여하기 위한 적절한 조성물들은 당해 기술분야에서 숙련된 자에게는 명백할 수 있으며, 예를 들어 정제(tablets), 알약(pills), 캡슐(capsules), 좌약(suppositories), 로젠지(lozenges), 트로키(troches), 용액, 시럽, 엘릭서(exlixirs), 사체(sachets), 주사제(injectables), 흡입제(inhalatives) 및 분말을 포함한다. 약제학적으로 활성인 화합물(들)의 함량은 전체로서의 조성물의 0.1 내지 95중량%, 바람직하게는 5.0 내지 90중량%의 범위 이내에서 변할 수 있다.

[0078] 적절한 정제는, 예를 들어, 본 발명의 화합물을 공지의 부형제들, 예를 들어 비활성 희석제들, 담체들, 붕해제들, 보조제들, 계면활성제들, 결합제들 및/또는 윤활제들을 혼합하고 그리고 그 결과의 혼합물을 정제들로 압축하는 것에 의하여 수득될 수 있다.

[0079] **조합 요법**

[0080] 본 발명의 화합물들은 단독으로 또는 다른 활성의 약제학적 성분들과 조합으로 사용될 수 있다. 특히, 본 발명에 따른 화합물들은 그의 치료가 본 발명의 초점인 적응증들 중의 임의의 것의 치료와 관련하여 당해 기술분야에서 사용되어야 하는 것으로 알려진 다른 치료 옵션들과 결합될 수 있다.

[0081] 본 발명에 따른 화합물들 및 치료와의 조합에 적절한 것으로 고려되는 이러한 활성의 약제학적 성분들 또는 치료 옵션들 중에서도 항우울제들(antidepressants), 기분 안정제들(mood stabilizers), 전형적인 그리고 이례적인 항정신병약(typical and atypical antipsychotics), 항불안제(anxiolytics), 간질약물들(antiepileptic drugs), 수면제들(sleeping agents), 항정신제(cognitive enhancers), 흥분제들(stimulants), 부가적 정신병약들(additional psychoactive drugs), 항염증약들(anti-inflammatory drugs), 진통제들(analgesic drugs) 및 화학요법제들(chemotherapeutic drugs)이 있다.

[0082] **실험부**

[0083] 약어들의 목록

[0084]	ACN	아세토니트릴
[0085]	aq	수성(aqueous)
[0086]	conc	진한(concentrated)
[0087]	d	일(day)
[0088]	DCM	디클로로메탄
[0089]	DIPEA	N-에틸-디이소프로필아민
[0090]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[0091]	DMSO	디메틸술폭사이드
[0092]	equiv	등량(Equivalent)
[0093]	h	시간(Hour(s))
[0094]	HPLC	고성능액체크로마토그래피

[0095] HOAc 아세트산

[0096] MeOH 메탄올

[0097] min 분(Minute(s))

[0098] mℓ 밀리리터

[0099] N 노말(Normal)

[0100] PE 석유에테르(Petroleum ether)

[0101] rt 실온(Room temperature)(20 to 25° C)

[0102] tBME 3차-부틸메틸에테르

[0103] TEA 트리에틸아민

[0104] TFA 트리플루오로아세트산

[0105] THF 테트라하이드로퓨란

[0106] RT 체류 시간(분)

[0107] ㎕ 마이크로리터

[0108] **HPLC-방법들:**

[0109] 방법명: A

[0110] 컬럼: Sunfire C18, 2.1 x 30 ㎜, 2.5 ㎛

[0111] 컬럼 공급업자: Waters

[0112]

경사/용매 시간 [분]	% 용매 [H_2O, 0.1% TFA]	% 용매 [ACN]	유속 [mL/분]	온도 [℃]
0.00	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

[0113] 방법명: B

[0114] 컬럼: XBridge BEH Phenyl, 2.1 x 30 ㎜, 1.7 ㎛

[0115] 컬럼 공급업자: Waters

[0116]

경사/용매 시간 [분]	% 용매 [H_2O, 0.1% NH_3]	% 용매 [아세토니트릴]	유속 [mL/분]	온도 [℃]
0.00	95	5	1.3	60
0.02	95	5	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

[0117] 방법명: C

[0118] 컬럼: XBridge C18, 4.6 x 30 ㎜, 3.5 ㎛

[0119] 컬럼 공급업자: Waters

경사/용매 시간 [분]	% 용매 [H_2O, 0.1% NH_3]	% 용매 [ACN]	유속 [mL/분]	온도 [℃]
0.00	97	3	5	60
0.02	97	3	5	60
1.60	0	100	5	60
1.70	0	100	5	60

[0120]

[0121] 방법명: D

[0122] 컬럼: XBridge BEH C18, 2.1 x 30 ㎜, 1.7 ㎛

[0123] 컬럼 공급업자: Waters

경사/용매 시간 [분]	% 용매 [H_2O, 0.1% NH_3]	% 용매 [ACN]	유속 [mL/분]	온도 [℃]
0.00	95	5	1.3	60
0.02	95	5	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

[0124]

[0125] 방법명: E

[0126] 컬럼: Chiralpak® AD-H, 4.6 x 250 ㎜, 5 ㎛

[0127] 컬럼 공급업자: Agilent

경사/용매 시간 [분]	% 용매 [$scCO_2$]	% 용매 [IPA 20mM NH_3]	유속 [mL/분]	온도 [℃]	백압 (PSI)
0.0	90.0	10.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	90.0	10.0	4.0	40.0	2175.0

[0128]

[0129] 방법명: F

[0130] 컬럼: Sunfire C18, 3.0 x 30 ㎜, 2.5 ㎛

[0131] 컬럼 공급업자: Waters

경사/용매 시간 [분]	% 용매 [H_2O, 0.1% TFA (v/v)]	% 용매 [ACN]	유속 [mL/분]	온도 [℃]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
1.3	0.0	100.0	1.5	60.0
1.5	0.0	100.0	1.5	60.0

[0132]

[0133] 방법명: G

[0134] 컬럼: XBridge BEH C18, 2.1 x 30 ㎜, 2.5 ㎛

[0135] 컬럼 공급업자: Waters

경사/용매 시간 [분]	% 용매 [H_2O, 0.1% NH_3]	% 용매 [ACN]	유속 [mL/분]	온도 [℃]
0.00	95	5	1.3	60
0.02	95	5	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

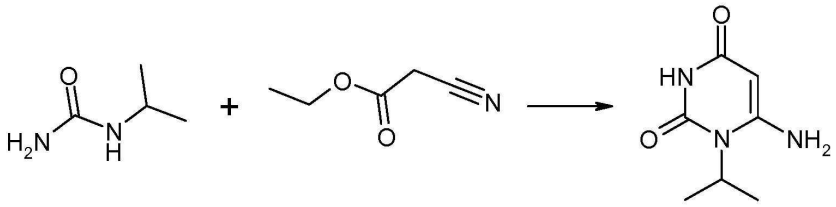
[0136]

[0137] **NMR 방법:**

[0138] NMR 스펙트럼은 TopSpin 3.2 p16 소프트웨어를 사용하여 Bruker AVANCE IIIHD 400 MHz 기기로 기록되었다. 화학적 이동들(chemical shifts)은 내부 기준 트리메틸실란으로부터 하향으로 δ 단위로 백만분율(ppm)로 주어졌다. 선택된 데이터는 하기 방법으로 보고되었다: 화학적 이동(다중도, 커플링 상수(J),수소들의 개수). 약어들은 다음과 같다: s(단일항(singulet)), d(이중항(doublet)), t(삼중항(triplet)), q(사중항(quartet)), spt(칠중항(septet)), m(다중항(multiplet)), br(광대역(broad)).

[0139] **중간체들:**

[0140] 중간체 1.1



1.1

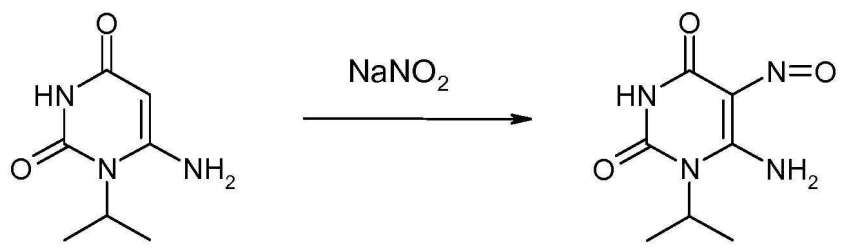
[0141]

[0142] 반응은 아르곤 분위기 하에서 그리고 건조된 유리용기 내에서 수행되었다. Na(4.50 g, 196 mmol)을 조각으로 건조 프로판-2-올(150 mℓ)에 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고 95℃까지 가열하였다. Na가 완전히 용해된 후, 이소프로필-우레아(10.0 g, 97.9 mmol) 및 시아노-아세트산에틸에스테르(10.4 mℓ, 97.9 mmol)를 첨가하고 혼합물을 밤새도록 95℃에서 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고 H_2O(40.0 mℓ)을 첨가하고 pH를 진한 염산으로 6으로 조정하였다. 얼음 냉각 및 N_2 분위기 하에서 12 시간 동안 교반을 지속하였다. 수득된 침전을 여과하고 건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0143] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 170

[0144] HPLC: 체류 시간 = 0.23 분, 방법 F

[0145] 중간체 2.1



1.1 2.1

[0146]

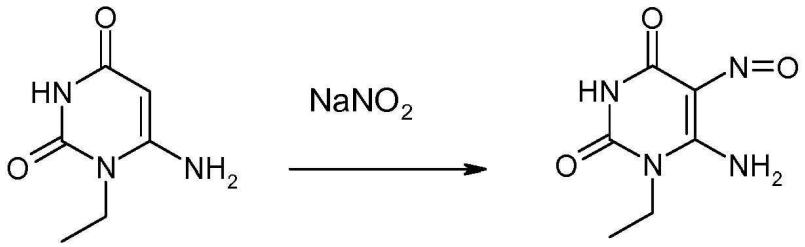
[0147] HCl(1 mol/l, 16.5 mℓ, 16.5 mmol) 중의 중간체 1.1(1.00 g, 5.91 mmol)의 혼합물에 H_2O(6.00 mℓ) 중의

$NaNO_2$(571 mg, 8.28 mmol)를 적가하였다. 용액의 pH가 pH=9에 도달할 때까지 NaOH(4 N, 약 4 mℓ)를 첨가하였다. 수득된 침전을 여과하고, MeOH 및 tBMe로 세척하고 건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0148] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 199

[0149] HPLC: 체류 시간 = 0.24 분, 방법 F

[0150] 중간체 2.2



2.2

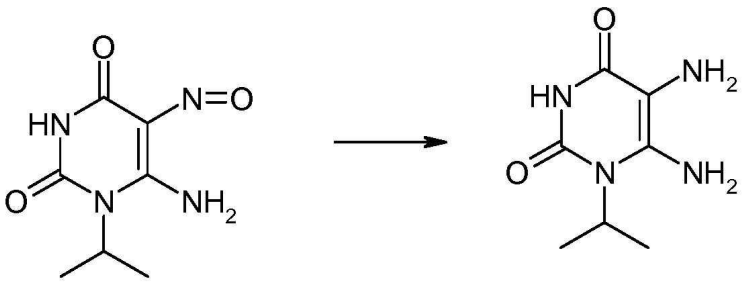
[0151]

[0152] HOAc(510 mℓ, 8.74 mol) 중의 6-아미노-1-에틸-1H-피리미딘-2,4-디온(41.4 g, 0.267 mol)의 혼합물에 H_2O(185 mℓ) 중의 $NaNO_2$(25.7 g, 0.373 mol)를 적가하였다. 혼합물을 1.5 시간 동안 실온에서 교반하고 400 mℓ의 NH_3 용액(25%)을 얼음 냉각 하에서 첨가하였다. 그 결과의 침전을 여과하고 MeOH 및 tBME로 세척하여 생성물을 수득하였다.

[0153] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 185

[0154] HPLC: 체류 시간 = 0.10 분, 방법 B

[0155] 중간체 3.1



2.1 3.1

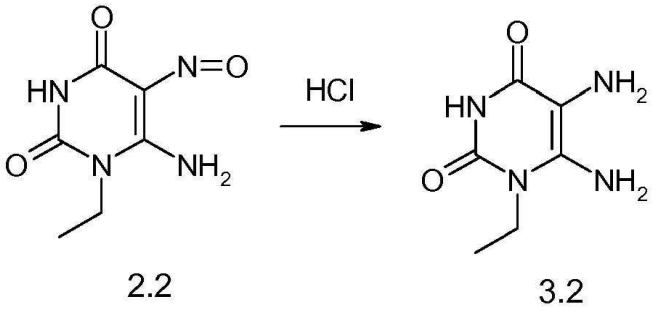
[0156]

[0157] 중간체 2.1(142 g, 666 mmol), Pd/C(10%, 14.0 g) 및 NaOH(1 mol/L, 1.00 L, 1.00 mol)의 혼합물을 실온에서 50 psi의 H_2로 3 시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 여과해내고 진한 염산 용액(82.0 mℓ, 864 mmol)으로 pH를 7로 조정하였다. 30 분 동안의 교반 후 혼합물을 여과하고 H_2O로 세척하여 생성물을 수득하였다.

[0158] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 185

[0159] HPLC: 체류 시간 = 0.14 분, 방법 G

[0160] 중간체 3.2



2.2 3.2

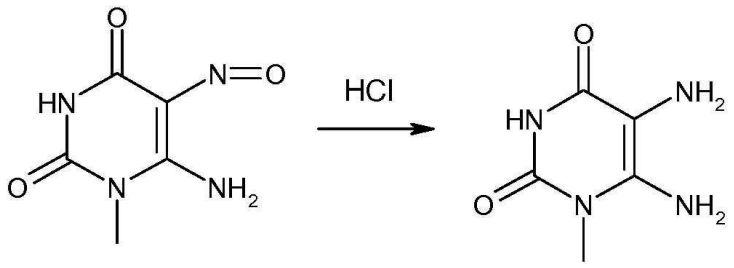
[0161]

[0162] 중간체 2.2(12.0 g, 42.4 mmol), Pd/C(10%, 1.50 g) 및 HCl 용액(1 mol/L, 72.0 mℓ, 72.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 50 psi의 H_2로 1 일 동안 수소화시켰다. 혼합물을 여과하고 염산 용액(1 mol/L)으로 세척하고, 농축시키고 동결건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0163] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 171

[0164] HPLC: 체류 시간 = 0.13 분, 방법 D

[0165] 중간체 3.3



3.3

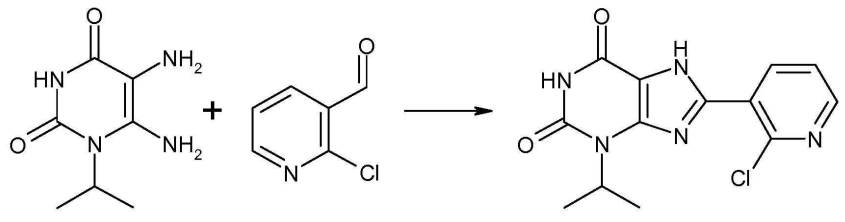
[0166]

[0167] 6-아미노-1-메틸-5-니트소우라실(2.00 g, 11.8 mmol), Pd/C(10%, 600 mg), MeOH(24.0 mℓ), H_2O(16.0 mℓ) 및 HCl 용액(1 mol/L, 12.9 mℓ, 12.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 50 psi의 H_2로 3.5 시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 여과하고 진공 중에서 농축시켜 생성물을 수득하였다.

[0168] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 157

[0169] HPLC: 체류 시간 = 0.07 분, 방법 C

[0170] 중간체 4.1



3.1 4.1

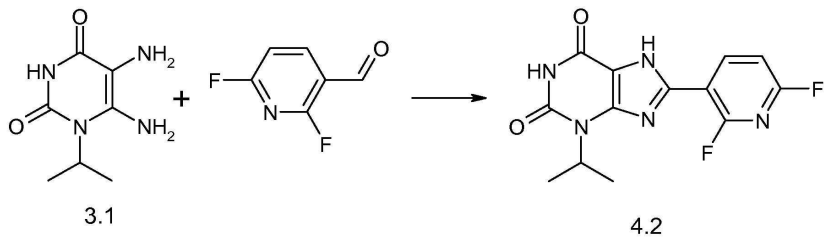
[0171]

[0172] DMF(3.00 mℓ) 중의 중간체 3.1(1.00 g, 5.43 mmol) 및 DMSO(3.00 mℓ)의 혼합물에 디옥산 중의 염산 용액(4 mol/L, 1.36 mℓ, 5.43 mmol)을 첨가하였다. 계속해서 2-클로로-피리딘-3-카르브알데히드(0.769 g, 5.43 mmol)를 첨가하고 혼합물을 2.5 시간 동안 70℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, MeOH를 첨가하고 수득된 침전을 여과하고 건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0173] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 306

[0174] HPLC: 체류 시간 = 0.58 분, 방법 F

[0175] 중간체 4.2



3.1 4.2

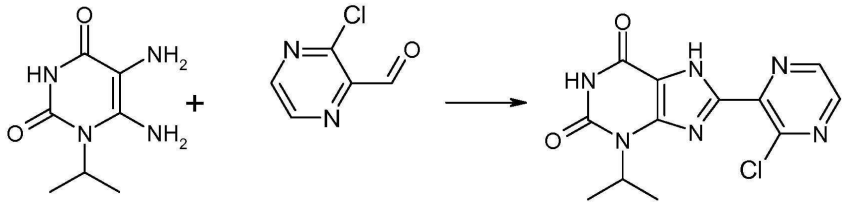
[0176]

[0177] 중간체 3.1(500 mg, 2.71 mmol) 및 DMF(1.00 mℓ) 및 DMSO (1.00 mℓ) 중의 2,6-디플루오로-피리딘-3-카르브알데히드(388 mg, 2.71 mmol)의 혼합물에 디옥산(136 μl, 0.543 mmol) 중의 염산 용액을 적가하였다. 혼합물을 45 분 동안 100℃에서 교반하고, 계속해서 H_2O를 첨가하고, 30 분 동안 실온에서 교반하고, 침전을 여과하고, H_2O로 세척하고 건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0178] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 308

[0179] HPLC: 체류 시간 = 0.68 분, 방법 F

[0180] 중간체 4.3



3.1 4.3

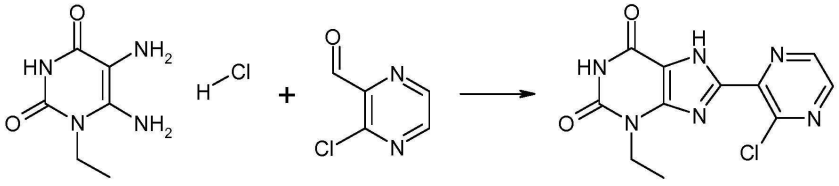
[0181]

[0182] 중간체 3.1 및 3-클로로-피라진-2-카르브알데히드를 사용하여 중간체 4.1에 유사한 방법으로 중간체 4.3이 제조되었다.

[0183] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 307

[0184] HPLC: 체류 시간 = 0.73 분, 방법 F

[0185] 중간체 4.4



3.2 4.4

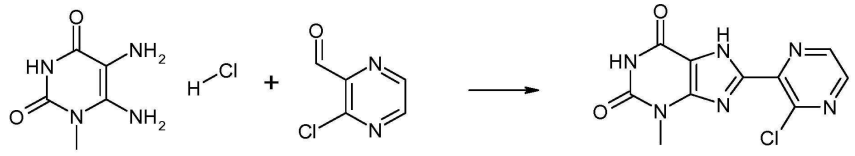
[0186]

[0187] 중간체 3.2 및 3-클로로-피라진-2-카르브알데히드를 사용하여 중간체 4.1에 유사한 방법으로 중간체 4.4가 제조되었다.

[0188] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 294

[0189] HPLC: 체류 시간 = 0.49 분, 방법 F

[0190] 중간체 4.5



3.3 4.5

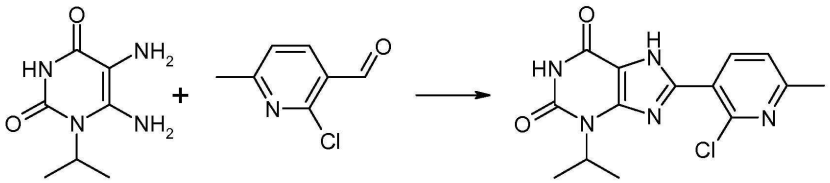
[0191]

[0192] DMF(10.0 ㎖) 및 DMSO(5.00 ㎖) 중의 중간체 3.3(2.00 g, 10.4 mmol) 및 3-클로로-피라진-2-카르브알데히드(1.48 g, 10.4 mmol)의 혼합물을 45 분 동안 100℃에서 마이크로파 중에서 가열하였다. 1.1.1-트리아세트옥시-1,1-디하이드로-1,2-벤지오독실-3(1H)-온(4.40 g, 10.4 mmol)을 첨가하고 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O 내로 부어넣고, 여과하고, H_2O로 세척하고 건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0193] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 279

[0194] HPLC: 체류 시간 = 0.41 분, 방법 F

[0195] 중간체 4.6



3.1 4.6

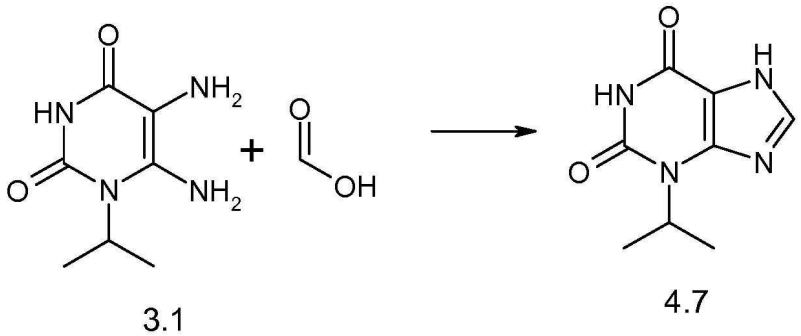
[0196]

[0197] 중간체 3.1 및 2-클로로-6-메틸-피라진-3-카르브알데히드를 사용하여 중간체 4.1에 유사한 방법으로 중간체 4.6이 제조되었다.

[0198] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 320

[0199] HPLC: 체류 시간 = 0.64 분, 방법 F

[0200] 중간체 4.7



3.1 4.7

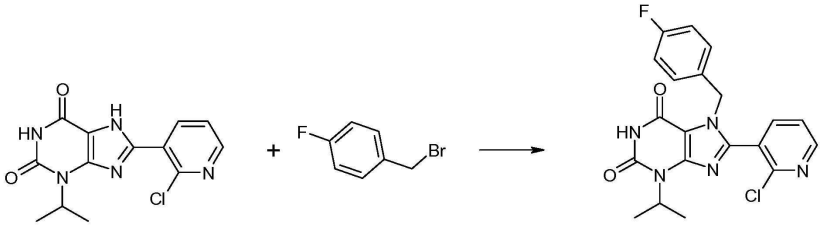
[0201]

[0202] 디에톡시메톡시-에탄(25.4 ㎖, 153 mmol) 중의 중간체 3.1(3.00 g, 16.3 mmol)의 혼합물에 포름산(823 μl, 18.8 mmol)을 첨가하고 혼합물을 150℃에서 밤새도록 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 침전을 tBME로 세척하고 건조시켜(2.82 g, 89 %) 생성물을 수득하였다.

[0203] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 195

[0204] HPLC: 체류 시간 = 0.36 분, 방법 F

[0205] 중간체 5.1



4.1 5.1

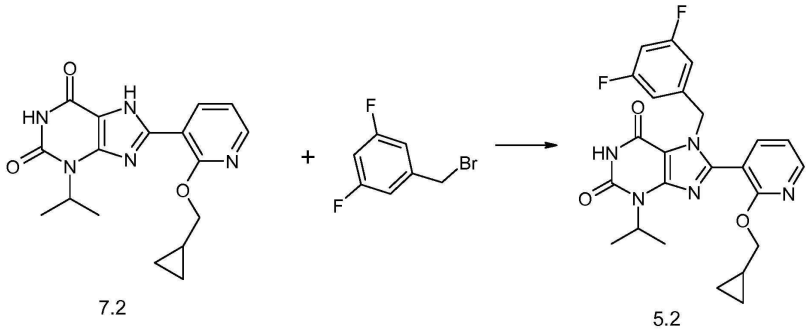
[0206]

[0207] DMF(7.00 ㎖) 중의 중간체 4.1(250 mg, 0.818 mmol)의 혼합물에 DIPEA(0.169 ㎖, 0.981 mmol)를 첨가하고 혼합물을 15 분 동안 55℃에서 교반하였다. 1-브로모메틸-4-플루오로-벤젠(0.102 ㎖, 0.818 mmol)을 첨가하고 혼합물을 55℃에서 밤새도록 교반하였다. H_2O를 첨가하고 계속해서 그 결과의 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 결합된 유기층들을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고, 농축시키고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0208] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 415

[0209] HPLC: 체류 시간 = 0.79 분, 방법 F

[0210] 중간체 5.2



7.2 5.2

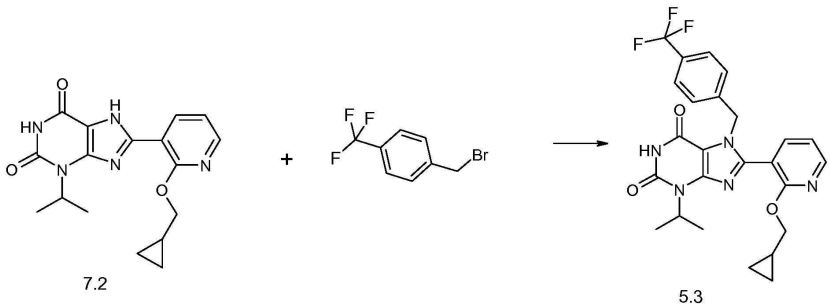
[0211]

[0212] 중간체 7.2 및 1-브로모메틸-3,5-디플루오로-벤젠을 사용하여 중간체 5.1에 유사한 방법으로 중간체 5.2가 제조되었다.

[0213] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 468

[0214] HPLC: 체류 시간 = 0.72 분, 방법 G

[0215] 중간체 5.3



7.2 5.3

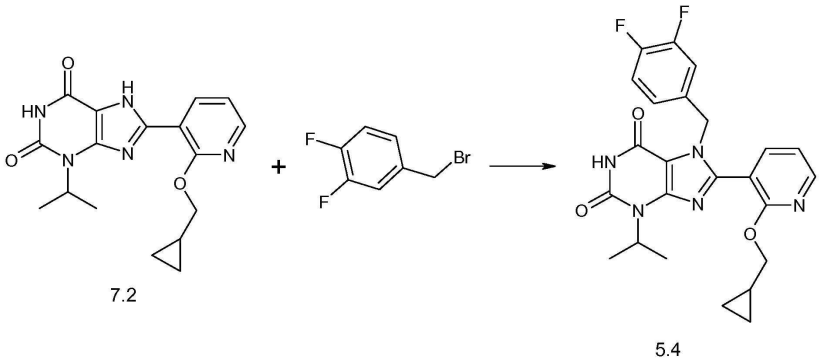
[0216]

[0217] 중간체 7.2 및 1-브로모메틸-4-트리플루오로메틸벤젠을 사용하여 중간체 5.1에 유사한 방법으로 중간체 5.3이 제조되었다.

[0218] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 500

[0219] HPLC: 체류 시간 = 0.76 분, 방법 G

[0220] 중간체 5.4



7.2 5.4

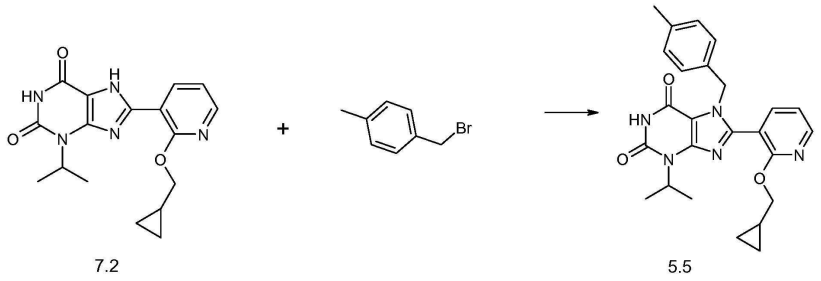
[0221]

[0222] 중간체 7.2 및 4-브로모메틸-1,2-디플루오로-벤젠을 사용하여 중간체 5.1에 유사한 방법으로 중간체 5.4가 제조되었다.

[0223] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 468

[0224] HPLC: 체류 시간 = 0.72 분, 방법 G

[0225] 중간체 5.5



7.2 5.5

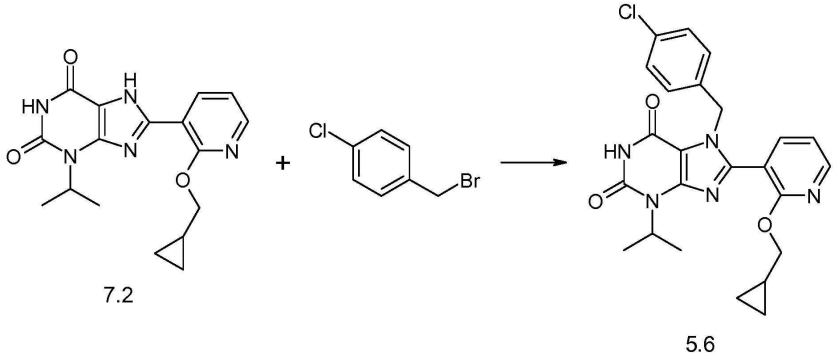
[0226]

[0227] 중간체 7.2 및 1-브로모메틸-4-메틸-벤젠을 사용하여 중간체 5.에 유사한 방법으로 중간체 5.5가 제조되었다.

[0228] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 466

[0229] HPLC: 체류 시간 = 0.74 분, 방법 G

[0230] 중간체 5.6



7.2 5.6

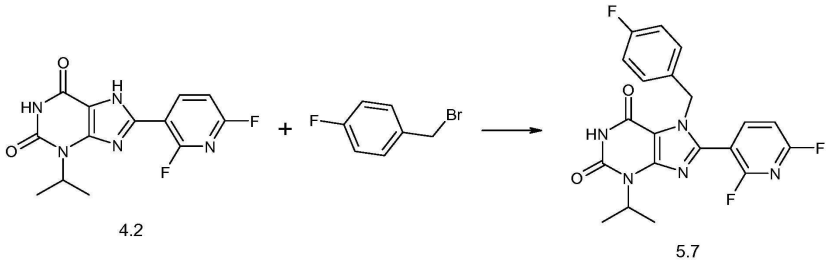
[0231]

[0232] 중간체 7.2 및 1-브로모메틸-4-클로로-벤젠을 사용하여 중간체 5.1에 유사한 방법으로 중간체 5.6이 제조되었다.

[0233] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 467

[0234] HPLC: 체류 시간 = 0.74 분, 방법 G

[0235] 중간체 5.7



4.2 5.7

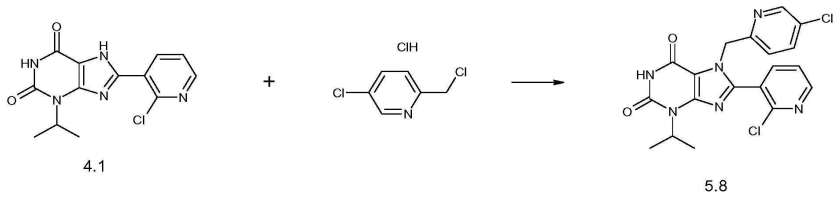
[0236]

[0237] 중간체 4.2 및 1-브로모메틸-4-플루오로-벤젠을 사용하여 중간체 5.1에 유사한 방법으로 중간체 5.7이 제조되었다.

[0238] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 416

[0239] HPLC: 체류 시간 = 0.87 분, 방법 F

[0240] 중간체 5.8



4.1 5.8

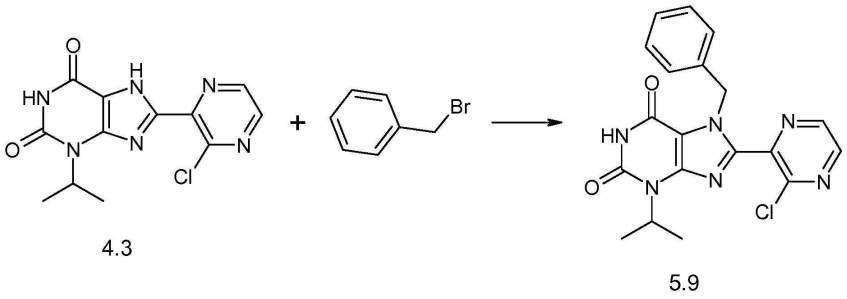
[0241]

[0242] 중간체 4.1 및 5-클로로-2-클로로메틸-피리딘 염산염을 사용하여 중간체 5.1에 유사한 방법으로 중간체 5.8이 제조되었다.

[0243] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 431

[0244] HPLC: 체류 시간 = 0.75 분, 방법 F

[0245] 중간체 5.9



4.3 5.9

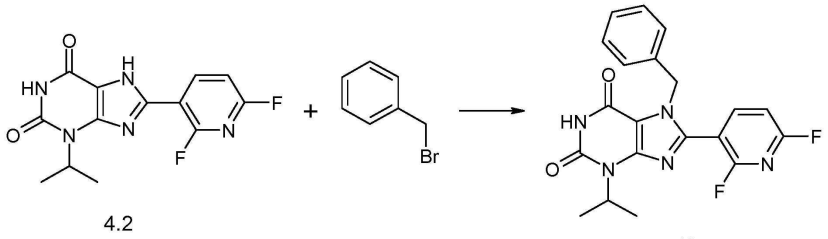
[0246]

[0247] 중간체 4.3 및 브로모메틸-벤젠을 사용하여 중간체 5.1에 유사한 방법으로 중간체 5.9가 제조되었다.

[0248] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 397

[0249] HPLC: 체류 시간 = 0.81 분, 방법 F

[0250] 중간체 5.10



4.2 5.10

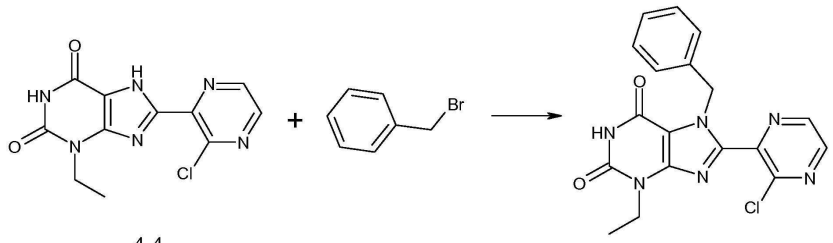
[0251]

[0252] 중간체 4.2 및 브로모메틸-벤젠을 사용하여 중간체 5.1에 유사한 방법으로 중간체 5.10이 제조되었다.

[0253] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 398

[0254] HPLC: 체류 시간 = 0.86 분, 방법 F

[0255] 중간체 5.12



4.4 5.12

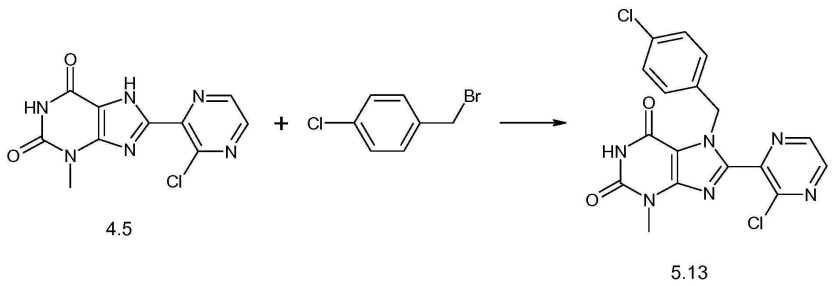
[0256]

[0257] 중간체 4.4 및 브로모메틸-벤젠을 사용하여 중간체 5.1에 유사한 방법으로 중간체 5.12가 제조되었다.

[0258] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 383

[0259] HPLC: 체류 시간 = 0.7 분, 방법 F

[0260] 중간체 5.13



4.5 5.13

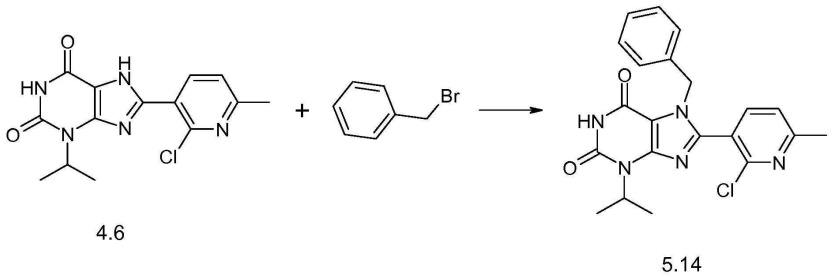
[0261]

[0262] 중간체 4.5 및 1-브로모메틸-4-클로로-벤젠을 사용하여 중간체 5.1에 유사한 방법으로 중간체 5.13이 제조되었다.

[0263] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 403

[0264] HPLC: 체류 시간 = 0.74 분, 방법 F

[0265] 중간체 5.14



4.6 5.14

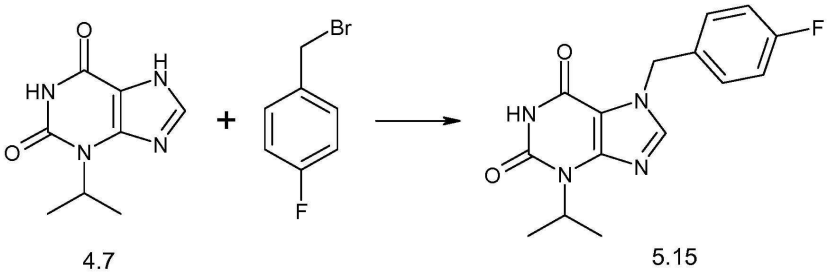
[0266]

[0267] 중간체 4.6 및 브로모메틸-벤젠을 사용하여 중간체 5.1에 유사한 방법으로 중간체 5.14가 제조되었다.

[0268] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 410

[0269] HPLC: 체류 시간 = 0.84 분, 방법 F

[0270] 중간체 5.15



4.7 5.15

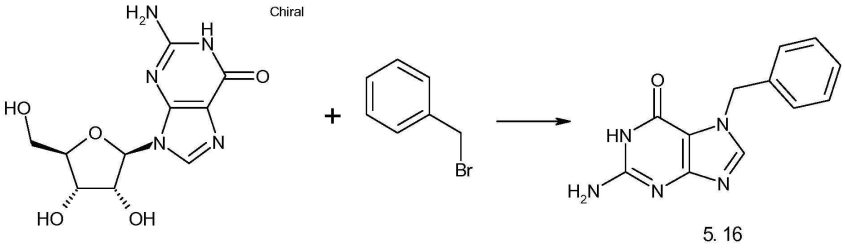
[0271]

[0272] 중간체 4.7 및 1-브로모메틸-4-플루오로-벤젠을 사용하여 중간체 5.1에 유사한 방법으로 중간체 5.15가 제조되었다.

[0273] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 303

[0274] HPLC: 체류 시간 = 0.48 분, 방법 G

[0275] 중간체 5.16



5.16

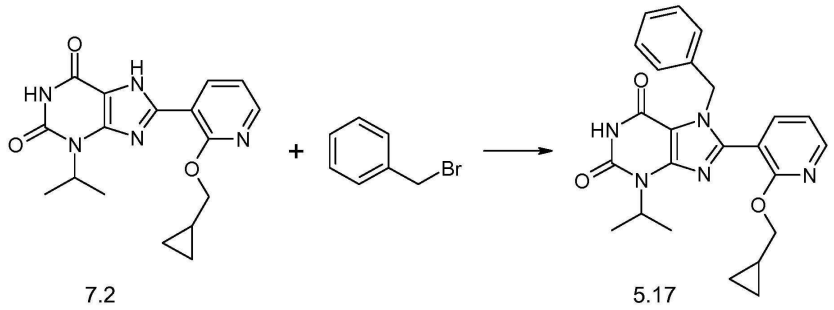
[0276]

[0277] DMSO(133 ㎖) 중의 2-아미노-9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디하이드록시-5-하이드록시메틸-테트라하이드로-퓨란-2-일)-1,9-디하이드로-퓨린-6-온(50.0 g, 177 mmol)의 혼합물에 브로모메틸-벤젠(25.2 ㎖, 212 mmol)을 적가하였다. 그 결과의 혼합물을 3 시간 동안 50℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 염산 용액(4 mol/l, 102 ㎖, 406 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 5 시간 동안 70℃에서, 계속해서 실온에서 밤새도록 교반하였다. 수득된 침전을 여과하고, 차가운 MeOH로 세척하고 건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0278] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 242

[0279] HPLC: 체류 시간 = 0.28 분, 방법 D

[0280] 중간체 5.17



7.2 5.17

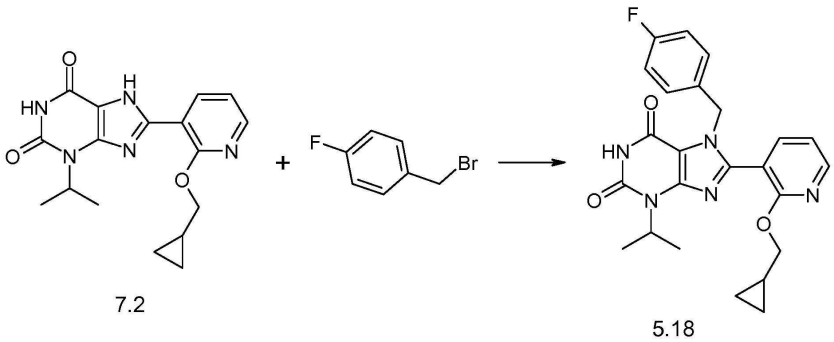
[0281]

[0282] 중간체 7.2 및 브로모메틸-벤젠을 사용하여 중간체 5.1에 유사한 방법으로 중간체 5.17이 제조되었다.

[0283] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 432

[0284] HPLC: 체류 시간 = 0.69 분, 방법 G

[0285] 중간체 5.18



7.2 5.18

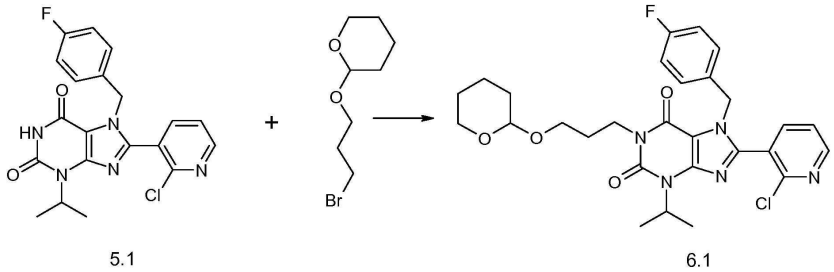
[0286]

[0287] 중간체 7.2 및 1-브로모메틸-4-플루오로-벤젠을 사용하여 중간체 5.1에 유사한 방법으로 중간체 5.18이 제조되었다.

[0288] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 450

[0289] HPLC: 체류 시간 = 0.70 분, 방법 G

[0290] 중간체 6.1



5.1 6.1

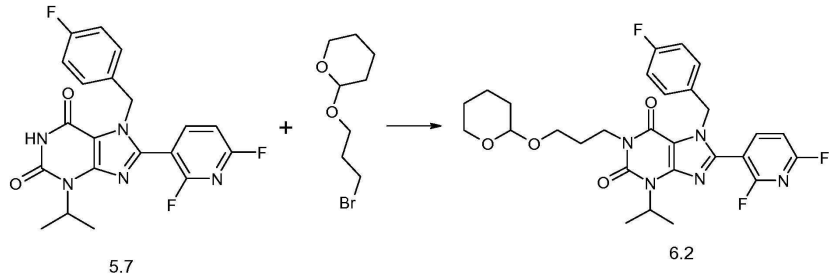
[0291]

[0292] DMF(40.0 mℓ) 중의 중간체 5.1(1.32 g, 3.19 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(0.882 g, 6.38 mmol) 및 2-(3-브로모-프로폭시)-테트라하이드로-피란(0.809 mℓ, 4.79 mmol)을 첨가하고 혼합물을 50℃에서 밤새도록 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, H_2O을 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층들을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0293] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 557

[0294] HPLC: 체류 시간 = 0.78 분, 방법 D

[0295] 중간체 6.2



5.7 6.2

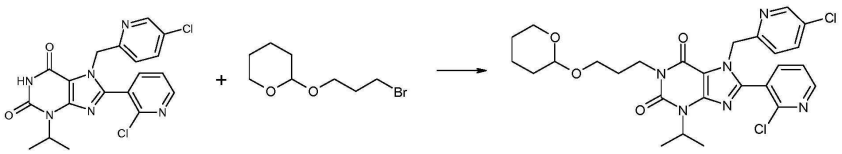
[0296]

[0297] 중간체 5.7을 사용하여 중간체 6.1에 유사한 방법으로 중간체 6.2가 제조되었다.

[0298] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 558

[0299] HPLC: 체류 시간 = 0.81 분, 방법 G

[0300] 중간체 6.3



5.8 6.3

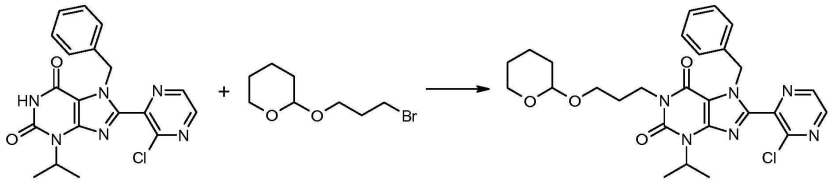
[0301]

[0302] 중간체 5.7을 사용하여 중간체 5.8에 유사한 방법으로(in an analogous manner) 중간체 6.3이 제조되었다.

[0303] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 573

[0304] HPLC: 체류 시간 = 1.04 분, 방법 F

[0305] 중간체 6.4



5.9 6.4

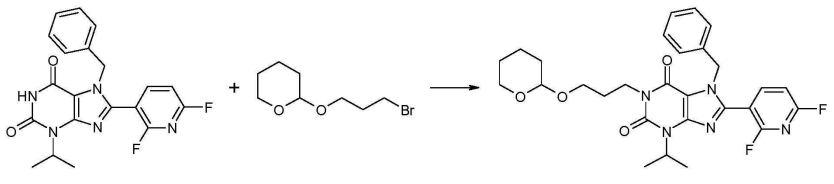
[0306]

[0307] 중간체 5.9를 사용하여 중간체 6.1에 유사한 방법으로 중간체 6.4가 제조되었다.

[0308] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 539

[0309] HPLC: 체류 시간 = 0.78 분, 방법 D

[0310] 중간체 6.5



5.10 6.5

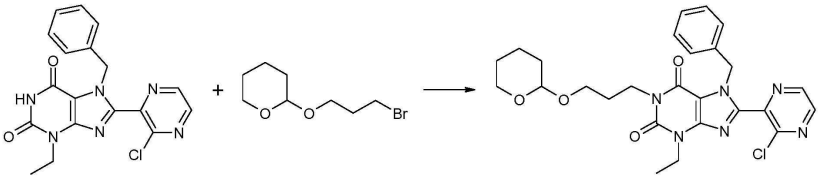
[0311]

[0312] 중간체 5.10을 사용하여 중간체 6.1에 유사한 방법으로 중간체 6.5가 제조되었다.

[0313] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 540

[0314] HPLC: 체류 시간 = 0.81 분, 방법 G

[0315] 중간체 6.6



5.12 6.6

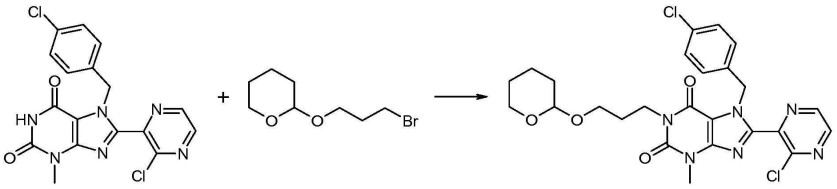
[0316]

[0317] 중간체 5.12를 사용하여 중간체 6.1에 유사한 방법으로 중간체 6.6이 제조되었다.

[0318] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 525

[0319] HPLC: 체류 시간 = 1.26 분, 방법 C

[0320] 중간체 6.7



5.13 6.7

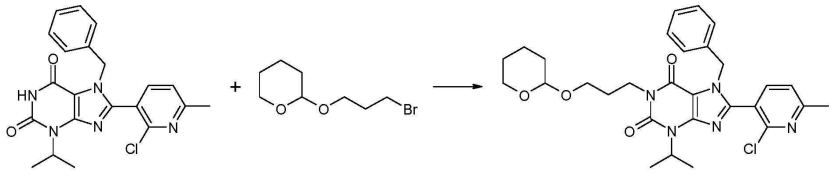
[0321]

[0322] 중간체 6.7을 사용하여 중간체 6.1에 유사한 방법으로 중간체 6.7이 제조되었다.

[0323] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 545

[0324] HPLC: 체류 시간 = 0.74 분, 방법 D

[0325] 중간체 6.8



5.14 6.8

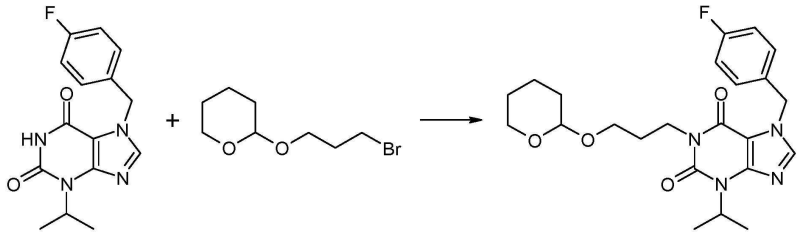
[0326]

[0327] 중간체 5.14를 사용하여 중간체 6.1에 유사한 방법으로 중간체 6.8이 제조되었다.

[0328] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 552

[0329] HPLC: 체류 시간 = 0.80 분, 방법 G

[0330] 중간체 6.9



5.15 6.9

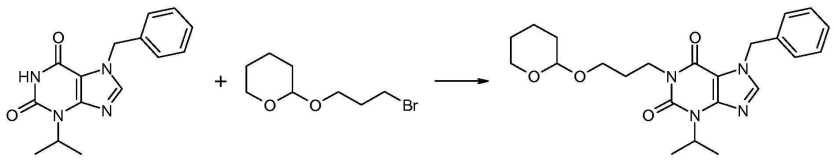
[0331]

[0332] 중간체 5.15를 사용하여 중간체 6.1에 유사한 방법으로 중간체 6.9가 제조되었다.

[0333] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 446

[0334] HPLC: 체류 시간 = 0.70 분, 방법 G

[0335] 중간체 6.10



10.1 6.10

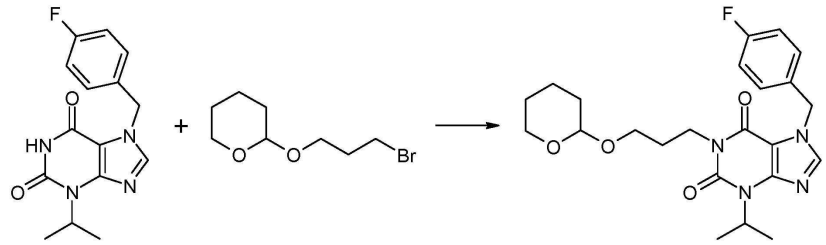
[0336]

[0337] 중간체 10.1을 사용하여 중간체 6.1에 유사한 방법으로 중간체 6.10이 제조되었다.

[0338] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 428

[0339] HPLC: 체류 시간 = 0.97 분, 방법 F

[0340] 중간체 6.11



5.15 6.11

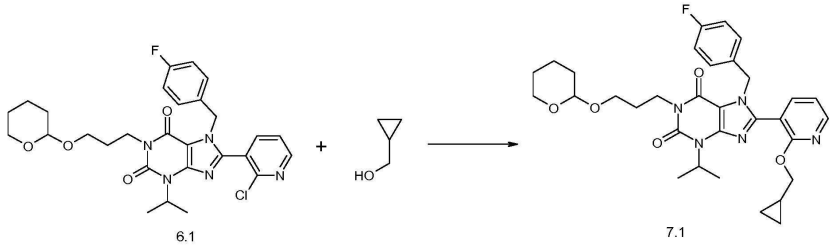
[0341]

[0342] 중간체 5.15를 사용하여 중간체 6.1에 유사한 방법으로 중간체 6.11이 제조되었다.

[0343] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 446

[0344] HPLC: 체류 시간 = 0.70 분, 방법 G

[0345] 중간체 7.1



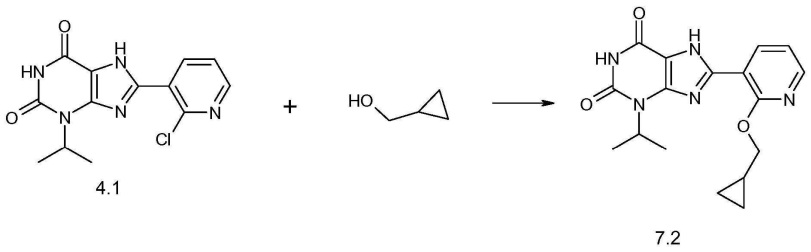
[0346]

[0347] 중간체 6.1(1.48 g, 2.66 mmol) 및 사이클로프로필-메탄올(5.00 ㎖, 63.1 mmol)의 혼합물에 NaH(55 %, 0.232 g, 5.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4 시간 교반하였다. H_2O(100 ㎖) 및 NH_4Cl 용액(27 %, 50 ㎖)을 첨가하고 그 결과의 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층들을 포화 NaCl 용액(50 ㎖)으로 추출하고, 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0348] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 593

[0349] HPLC: 체류 시간 = 0.87 분, 방법 D

[0350] 중간체 7.2



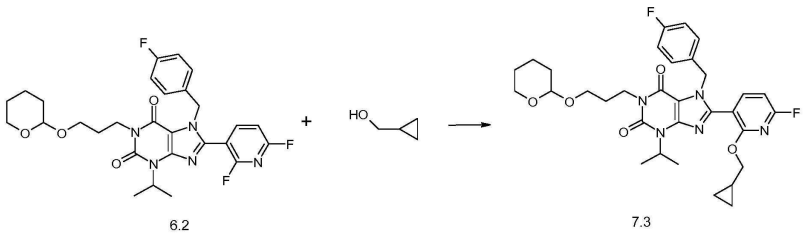
[0351]

[0352] 사이클로프로필-메탄올(4.00 ㎖, 49.4 mmol) 중의 중간체 4.1(1.36 g, 4.43 mmol)의 혼합물에 NaH(60 %, 0.621 g, 15.5 mmol)를 빙욕조-냉각(icebath-cooling) 하에서 분량적으로(portionwise) 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 8 시간 동안 그리고 실온에서 밤새도록 교반하였다. H_2O 및 PE를 첨가하고 층들을 분리하였다. HOAc를 첨가하여 수성층의 pH를 pH=4 내지 5로 조정하였다. 혼합물을 밤새도록 교반하고, 여과하고 수득된 침전을 건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0353] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 342.

[0354] HPLC: 체류 시간 = 0.88 분, 방법 F

[0355] 중간체 7.3



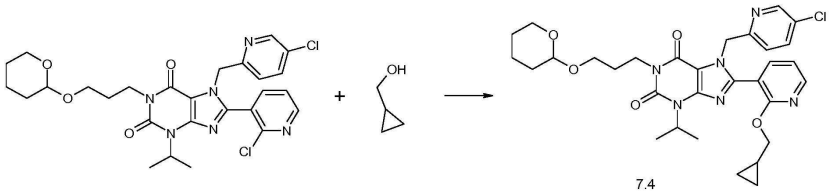
[0356]

[0357] 디옥산(3.00 ㎖) 중의 중간체 6.2(362 mg, 0.487 mmol)의 혼합물에 사이클로프로필-메탄올(39.5 μl, 0.487 mmol) 및 2-메틸-프로판-2-올레산칼륨(54.7 mg, 0.487 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 40℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0358] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 610

[0359] HPLC: 체류 시간 = 0.91 분, 방법 G

[0360] 중간체 7.4



6.3 7.4

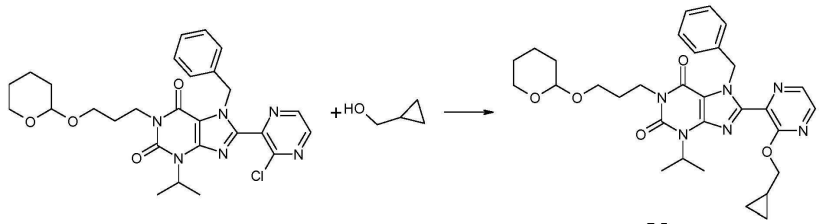
[0361]

[0362] 중간체 6.3을 사용하여 중간체 7.1에 유사한 방법으로 중간체 7.4가 제조되었다.

[0363] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 609

[0364] HPLC: 체류 시간 = 1.17 분, 방법 F

[0365] 중간체 7.5



6.4 7.5

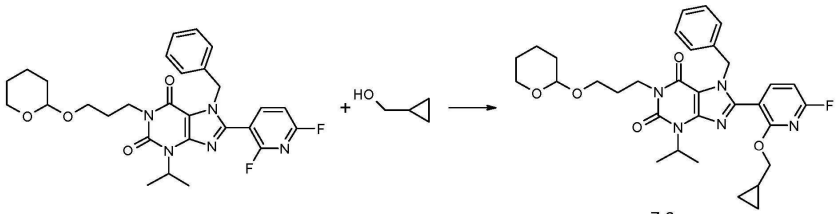
[0366]

[0367] 중간체 6.4를 사용하여 중간체 7.1에 유사한 방법으로 중간체 7.5가 제조되었다.

[0368] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 575

[0369] HPLC: 체류 시간 = 0.84 분, 방법 D

[0370] 중간체 7.6



6.5 7.6

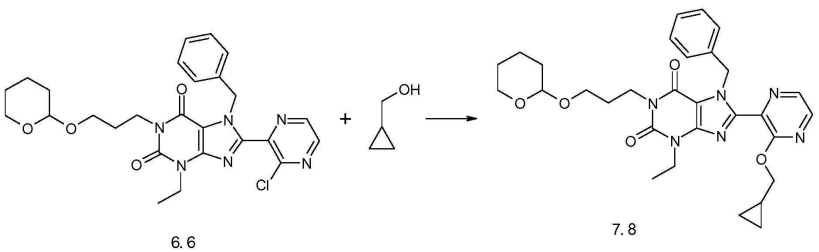
[0371]

[0372] 중간체 6.5를 사용하여 중간체 7.3에 유사한 방법으로 중간체 7.6이 제조되었다.

[0373] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 592.

[0374] HPLC: 체류 시간 = 0.91 분, 방법 F

[0375] 중간체 7.8



6.6 7.8

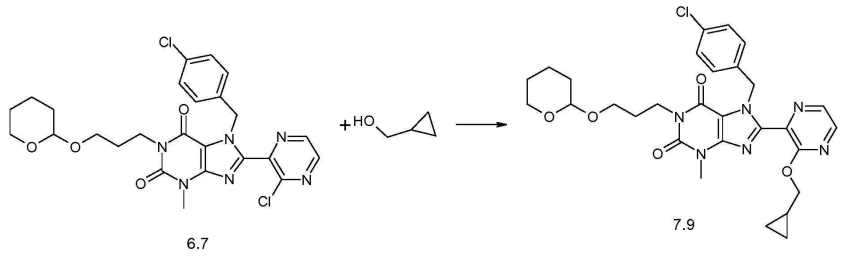
[0376]

[0377] 중간체 6.6을 사용하여 중간체 7.3에 유사한 방법으로 중간체 7.8이 제조되었다.

[0378] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 562.

[0379] HPLC: 체류 시간 = 0.79 분, 방법 G

[0380] 중간체 7.9

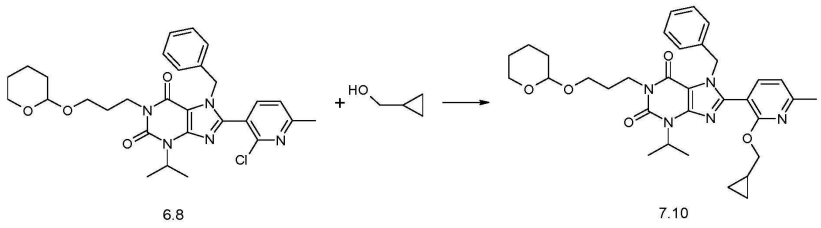
[0381] 

[0382] 중간체 6.7을 사용하여 중간체 7.1에 유사한 방법으로 중간체 7.9가 제조되었다.

[0383] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 582.

[0384] HPLC: 체류 시간 = 0.81 분, 방법 D

[0385] 중간체 7.10

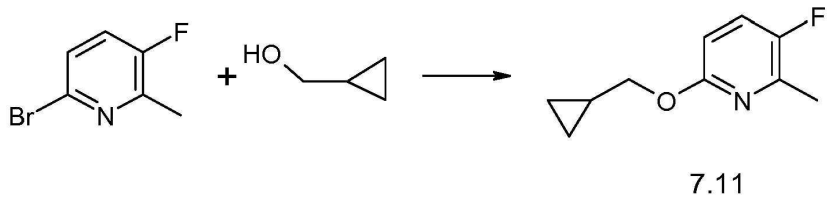
[0386] 

[0387] 중간체 6.8을 사용하여 중간체 7.1에 유사한 방법으로 중간체 7.10이 제조되었다.

[0388] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 588

[0389] HPLC: 체류 시간 = 0.93 분, 방법 G

[0390] 중간체 7.11

[0391] 

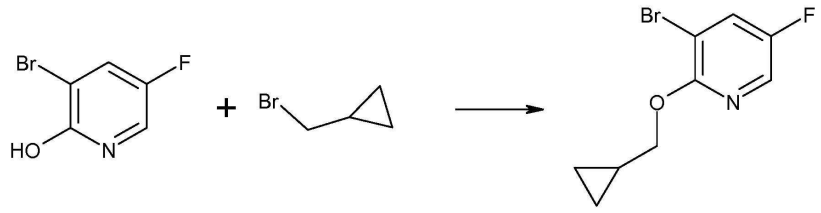
7.11

[0392] 반응은 아르곤 분위기 하에서 수행되었다. 라세미-2-(디-3차-부틸포스피노)-1,1'-바이나프틸(210 mg, 0.526 mmol) 및 아세트산 팔라듐(II)(118 mg, 0.526 mmol)의 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. 6-브로모-3-플루오로-2-메틸-피리딘(1.00 g, 5.26 mmol), 사이클로프로필-메탄올(820 μl, 10.5 mmol) 및 Ca_2CO_3(1.72 g, 5.26 mmol)를 첨가하고 혼합물을 45 분 동안 140℃에서 마이크로파 오븐 내에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축시켰다. DCM 및 H_2O를 첨가하고 층들을 분리하였다. 유기층들을 농축시키고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0393] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 182

[0394] HPLC: 체류 시간 = 0.98 분, 방법 F

[0395] 중간체 7.12



7.12

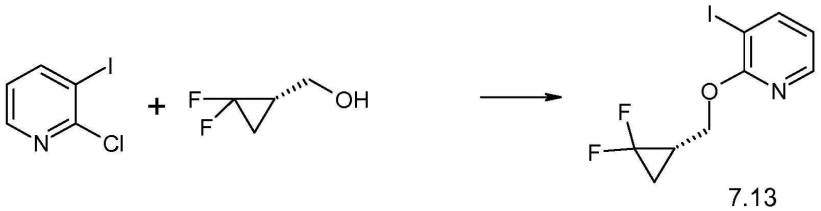
[0396]

[0397] n-헥산(20.0 mℓ) 중의 3-브로모-5-플루오로-피리딘-2-올(500 mg, 2.60 mmol), 사이클로프로필-메탄올(505 μl, 5.21 mmol) 및 Ag_2CO_3(862 mg, 3.13 mmol)의 혼합물을 10 분 동안 마이크로파 오븐 내에서 400 W에서 교반하였다. 혼합물을 여과해내고, n-헥산으로 세척하고 그리고 농축시켜 생성물을 수득하였다.

[0398] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 247

[0399] HPLC: 체류 시간 = 1.04 분, 방법 F

[0400] 중간체 7.13



7.13

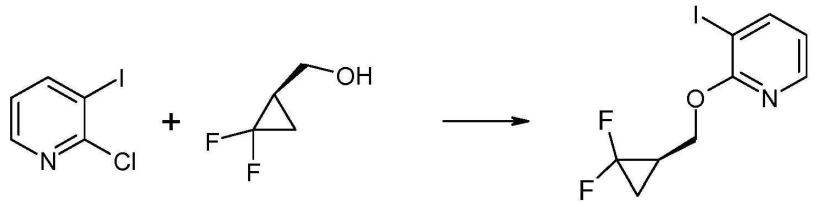
[0401]

[0402] THF (2.50 mℓ) 중의 ((1S)-2,2-디플루오로-사이클로프로필)-메탄올(WO 2016/041845에 따라 제조됨)(298 mg, 0.76 mmol)의 혼합물에 NaH(150 mg, 3.76 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 분 동안 실온에서 교반하고, 계속해서 2-클로로-3-이오도-피리딘(600 mg, 2.51 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새도록 50℃에서 교반하고 실온까지 냉각시켰다. H_2O을 첨가하고 그리고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층들을 건조시키고, 진공 중에서 농축하고 그리고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0403] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 312.

[0404] HPLC: 체류 시간 = 0.97 분, 방법 F

[0405] 중간체 7.14



7.14

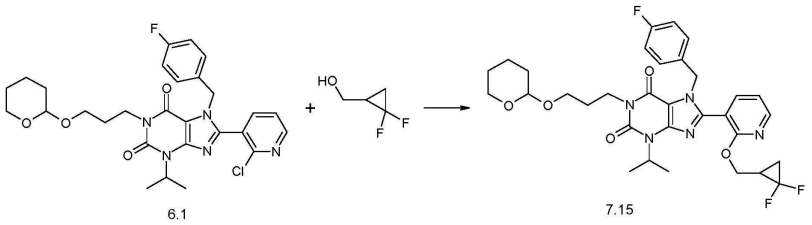
[0406]

[0407] ((1R)-2,2-디플루오로-사이클로프로필)-메탄올(WO 2016/041845에 따라 제조됨)을 사용하여 중간체 7.13에 유사한 방법으로 중간체 7.14를 제조하였다.

[0408] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 312

[0409] HPLC: 체류 시간 = 0.97 분, 방법 F

[0410] 중간체 7.15



6.1 7.15

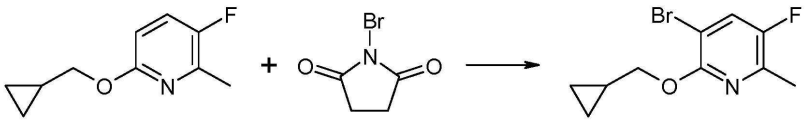
[0411]

[0412] DMF(1.00 mℓ) 중의 (2,2-디플루오로-사이클로프로필)-메탄올(117 mg, 1.08 mmol)의 혼합물에 중간체 6.1(300 mg, 0.540 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 50℃에서 교반하였다. H_2O 및 DCM을 첨가하고, 층들을 분리하고 그리고 유기층을 건조시키고 그리고 진공 중에서 농축시켜 생성물 을 수득하였다.

[0413] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 629

[0414] HPLC: 체류 시간 = 0.85 분, 방법 G

[0415] 중간체 8.1



7.11 8.1

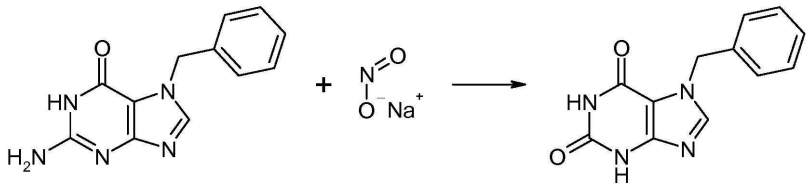
[0416]

[0417] 1-브로모-피롤리딘-2,5-디온(633 mg, 3.56 mmol)을 DMF (5.00 mℓ) 중의 중간체 7.11(537 mg, 2.96 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 60℃에서 교반하였다. 소듐티오술페이트 용액(10%) 및 DCM을 첨가하고 층들을 분리하였다. 유기층을 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고 그리고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0418] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 261

[0419] HPLC: 체류 시간 = 1.15 분, 방법 F

[0420] 중간체 9.1



5.16 9.1

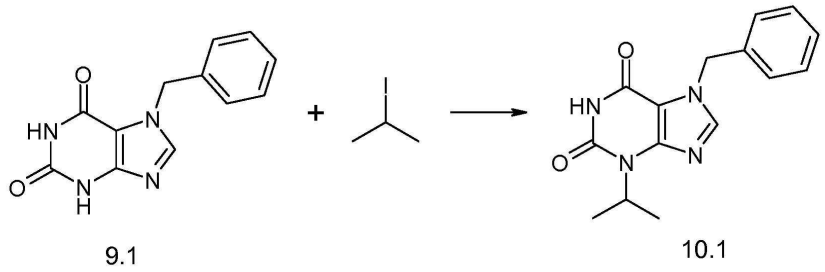
[0421]

[0422] HOAc (80.0 mℓ) 및 H_2O 중의 중간체 5.16(5.76 g, 23.9 mmol)의 혼합물에 H_2O 중의 $NaNO_2$(3.30 g, 47.8 mmol)의 용액을 50℃에서 적가하였다. 별도의 등량의 H_2O 중의 $NaNO_2$(1 당량)를 적가하였다. 혼합물을 30 분 동안 50℃에서 교반하고 실온까지 냉각시켰다. 그 결과의 침전을 여과해내고, H_2O로 세척하고, H_2O/ACN 중에 현탁시키고 그리고 동결건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0423] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 243.1

[0424] HPLC: 체류 시간 = 0.37 분, 방법 A

[0425] 중간체 10.1



9.1 10.1

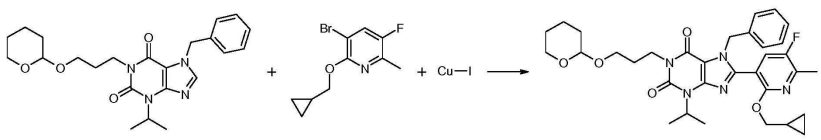
[0426]

[0427] DMF(45.0 mℓ) 중의 중간체 9.1(2.64 g, 10.9 mmol)의 혼합물을 50℃까지 가열하고, 계속해서 NaH(476 mg, 10.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 교반하였다. 2-이오도-프로판(5.45 mℓ, 54.5 mmol)을 첨가하고 그리고 혼합물을 2 시간 동안 80℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 그리고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0428] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 285

[0429] HPLC: 체류 시간 = 0.65 분, 방법 F

[0430] 중간체 11.1



6.10 8.1 11.1

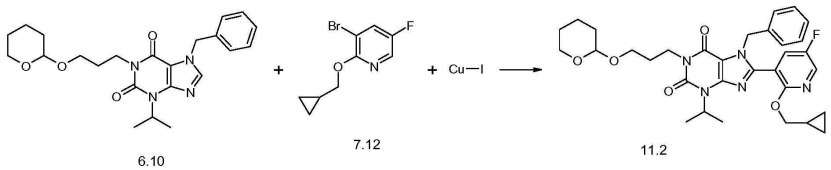
[0431]

[0432] THF(207 μl) 및 DMF(438 μl) 중의 중간체 8.1(61.0 mg, 0.234 mmol), 중간체 6.10(100 mg, 0.234 mmol), 요오드화구리(I)(134 mg, 0.703 mmol), 아세트산팔라듐(10.5 mg, 0.047 mmol), 트리사이클로헥실포스파인(26.3 mg, 0.094 mmol) 및 K_2CO_3(64.8 mg, 0.469 mmol)를 130에서 밤새도록 교반하였다. MeOH를 첨가하고, 그 결과의 혼합물을 여과하고, 진공 중에서 농축시키고 그리고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0433] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 607

[0434] HPLC: 체류 시간 = 0.96 분, 방법 G

[0435] 중간체 11.2



6.10 7.12 11.2

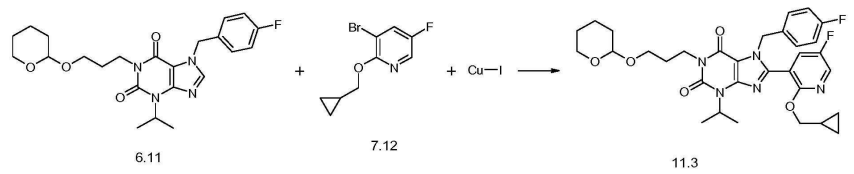
[0436]

[0437] 중간체 6.10 및 중간체 7.12를 사용하여 중간체 11.1에 유사한 방법으로 중간체 11.2를 제조하였다.

[0438] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 593

[0439] HPLC: 체류 시간 = 0.91 분, 방법 G

[0440] 중간체 11.3



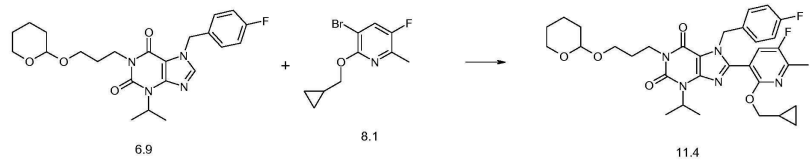
[0441]

[0442] 중간체 6.11 및 중간체 7.12를 사용하여 중간체 11.1에 유사한 방법으로 중간체 11.3을 제조하였다.

[0443] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 611

[0444] HPLC: 체류 시간 = 0.91 분, 방법 G

[0445] 중간체 11.4



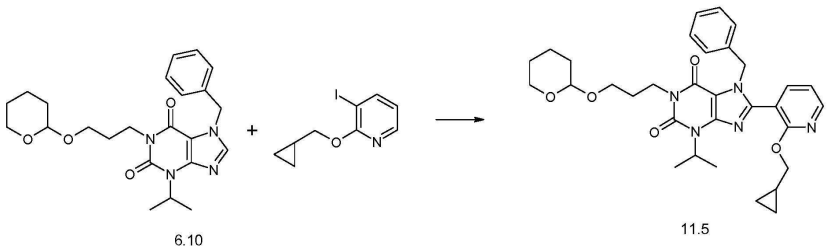
[0446]

[0447] 중간체 6.9 및 중간체 8.1을 사용하여 중간체 11.1에 유사한 방법으로 중간체 11.4를 제조하였다.

[0448] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 625

[0449] HPLC: 체류 시간 = 0.96 분, 방법 G

[0450] 중간체 11.5



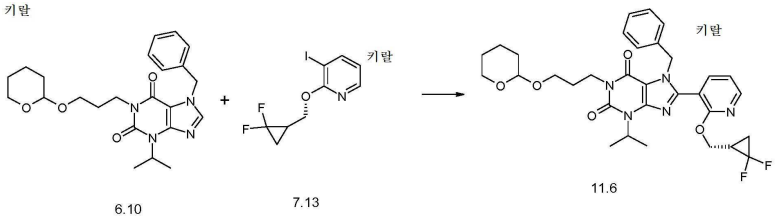
[0451]

[0452] 반응을 아르곤 하에서 수행하였다. THF(6.02 mℓ) 및 DMF(3.05 mℓ) 중의 중간체 6.10(200 mg, 0.469 mmol), 2-사이클로프로필메톡시-3-이오도-피리딘(258 mg, 0.938 mmol), 요오드화구리(I)(268 mg, 1.41 mmol), 아세트산 팔라듐(21.1 mg, 0.094 mmol), 트리페닐포스파인(49.2 mg, 0.188 mmol) 및 K_2CO_3(130 mg, 0.938 mmol)의 혼합물을 180℃에서 3 시간 동안 그리고 44 분 동안 마이크로파 중에서 교반하였다. 혼합물을 여과해내고 그리고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0453] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 574.3

[0454] HPLC: 체류 시간 = 1.21 분, 방법 F

[0455] 중간체 11.6



[0456]

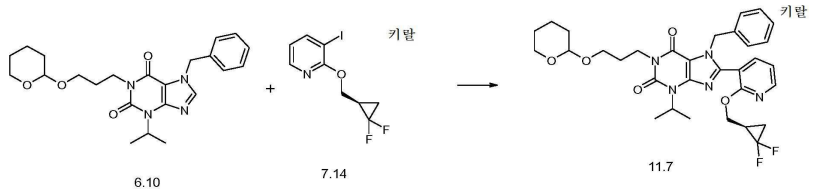
[0457] 반응을 아르곤 하에서 수행하였다. THF(469 μl) 및 DMF(938 μL) 중의 중간체 6.10(200 mg, 0.469 mmol), 중

간체 7.13(201 mg, 0.647 mmol), 요오드화구리(I)(268 mg, 1.41 mmol), 아세트산팔라듐(21.1 mg, 0.094 mmol), 트리사이클로헥실포스파인(52.6 mg, 0.188 mmol) 및 K_2CO_3(260 mg, 1.88 mmol)의 혼합물을 130에서 12 시간 동안 교반하였다. 희석된 NH_3용액을 첨가하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기층들을 건조시키고 그리고 진공 중에서 농축시켜 생성물을 수득하였다.

[0458] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 610

[0459] HPLC: 체류 시간 = 1.16 분, 방법 F

[0460] 중간체 11.7

[0461] 

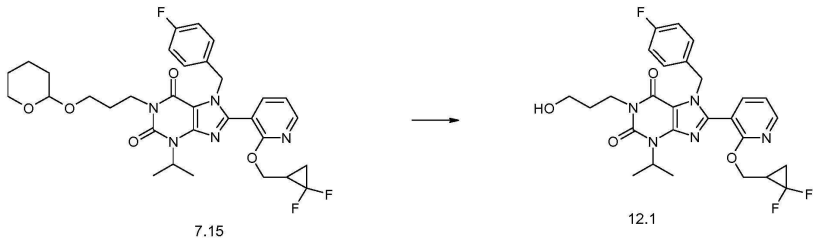
6.10 7.14 11.7

[0462] 중간체 6.10 및 중간체 7.14를 사용하여 중간체 11.6에 유사한 방법으로 중간체 11.7을 제조하였다.

[0463] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 610.8

[0464] HPLC: 체류 시간 = 1.15 분, 방법 F

[0465] 중간체 12.1

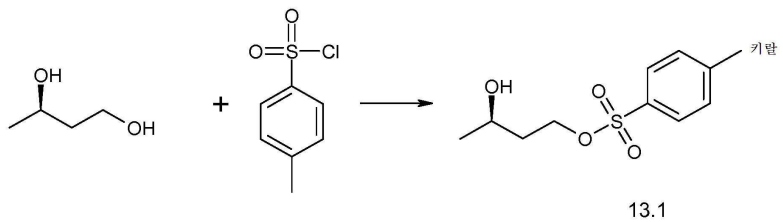
[0466] 
7.15 12.1

[0467] MeOH(3.00 mℓ) 중의 중간체 7.15(338 mg, 0.539 mmol)의 혼합물에 톨루엔-4-술폰산 일수화물(512 mg, 2.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그리고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0468] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 545

[0469] HPLC: 체류 시간 = 0.71 분, 방법 G

[0470] 중간체 13.1

[0471] 

13.1

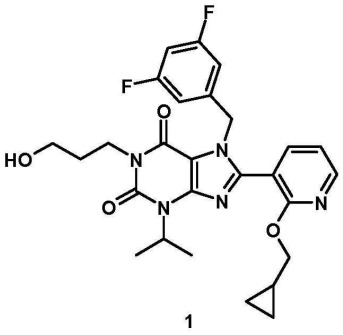
[0472] DCM(16.3 mℓ) 중의 (3R)-부탄-1,3-디올(500 mg, 5.55 mmol)의 혼합물에 TEA(3.19 mℓ, 22.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 빙욕조로 냉각시키고, 4-메틸-벤젠술포닐클로라이드(1.16 g, 6.10 mmol)를 첨가하고 그리고 실온에서 밤새도록 교반하였다. 포화 NH_4Cl 용액 및 DCM을 첨가하고 그리고 층들을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 2회 추출하였다. 결합된 유기층들을 H_2O로 세척하고, 진공 중에서 농축시키고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0473] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 245

[0474] HPLC: 체류 시간 = 0.68 분, 방법 F

[0475] **실시예들**

[0476] 실시예 1



1

[0477]

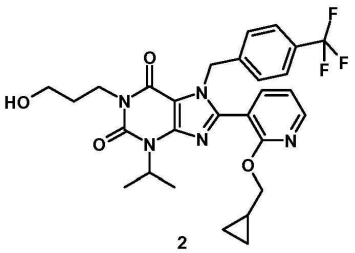
[0478] ACN(1.00 mℓ) 중의 중간체 5.2(80.0 mg, 0.171 mmol)의 혼합물에 K_3PO_4(54.5 mg, 0.257 mmol)를 첨가하였다. 계속해서 3-브로모-프로판-1-올(29.7 mg, 0.214 mmol)을 첨가하고 그리고 혼합물을 90에서 3 시간 15 분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0479] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 526

[0480] HPLC: 체류 시간 = 0.74 분, 방법 G

[0481] ^1H NMR(양성자 핵자기공명 분광분석) (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.34 (dd, *J*=1.89, 4.93 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J*=1.89, 7.45 Hz, 1H), 7.05-7.14 (m, 2H), 6.61-6.66 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.11 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.41 (t, *J*=5.18 Hz, 1H), 4.13 (d, *J*=7.07 Hz, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H), 3.34-3.47 (m, 2H), 2.52-2.54 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.53 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.11-1.21 (m, 1H), 0.45-0.52 (m, 2H), 0.25-0.30 (m, 2H).

[0482] 실시예 2



2

[0483]

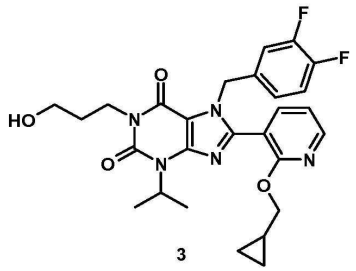
[0484] 중간체 5.3을 사용하여 실시예 1에 유사한 방법으로 실시예 2가 제조되었다.

[0485] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 558

[0486] 체류 시간 = 0.79 분, 방법 G

[0487] ^1H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.33 (dd, *J*=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J*=2.0, 7.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.08-7.16 (m, 3H), 5.60 (s, 2H), 5.11 (sept, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.09 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.88-3.96 (m, 2H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.18 (br s, 1H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.53 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.08-1.20 (m, 1H), 0.44-0.51 (m, 2H), 0.23-0.28 (m, 2H).

[0488] 실시예 3



3

[0489]

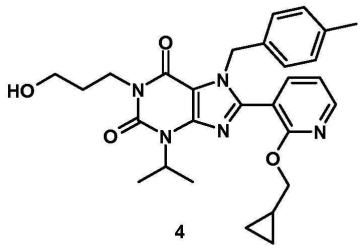
[0490] 중간체 5.4를 사용하여 실시예 1에 유사한 방법으로 실시예 3이 제조되었다.

[0491] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 526

[0492] HPLC: 체류 시간 = 0.74 분, 방법 G

[0493] ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.35 (dd, *J*=2.0, 5.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=2.0, 7.3 Hz, 1H), 7.28 (td, *J*=8.5, 10.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=4.9, 7.5 Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 6.73 (ddd, *J*=1.9, 4.1, 6.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.10 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.42 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.16 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.36-3.47 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.52 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.13-1.23 (m, 1H), 0.44-0.53 (m, 2H), 0.27-0.34 (m, 2H).

[0494] 실시예 4



4

[0495]

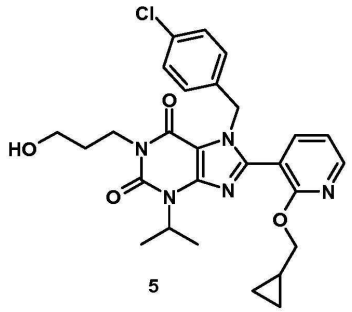
[0496] 중간체 5.5를 사용하여 실시예 1에 유사한 방법으로 실시예 4가 제조되었다.

[0497] MS (ESI$^+$): $(M+H)^+$ 504

[0498] HPLC: 체류 시간 = 0.76 분, 방법 G

[0499] ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.35 (dd, *J*=1.9, 5.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=5.0, 7.4 Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.75-6.79 (m, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.09 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.19 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.90-3.98 (m, 2H), 3.45 (br d, *J*=3.7 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.51 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.17-1.28 (m, 1H), 0.46-0.54 (m, 2H), 0.29-0.37 (m, 2H).

[0500] 실시예 5



5

[0501]

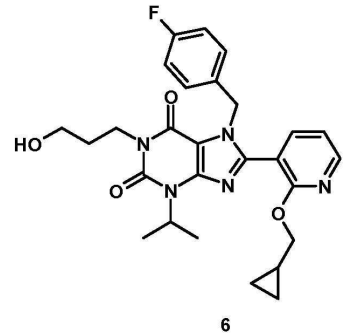
[0502] 중간체 5.6을 사용하여 실시예 1에 유사한 방법으로 실시예 5가 제조되었다.

[0503] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 524

[0504] 체류 시간 = 0.77 분, 방법 G

[0505] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.34 (dd, *J*=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=2.0, 7.3 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J*=5.0, 7.3 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.10 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.42 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.16 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.35-3.47 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.52 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.14-1.24 (m, 1H), 0.45-0.54 (m, 2H), 0.25-0.35 (m, 2H).

[0506] 실시예 6



6

[0507]

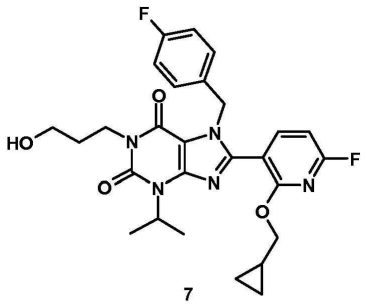
[0508] MeOH(2.0 mℓ) 및 THF(4.0 mℓ) 중의 중간체 7.1(58.0 mg, 0.10 mmol)의 혼합물에 p-톨루엔술폰산(18.6 mg, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4OH로 pH 8까지 염기성화시키고, 진공 중에서 농축하고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0509] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 509

[0510] HPLC: 체류 시간 = 0.74 분, 방법 D

[0511] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.34 (dd, *J*=1.89, 4.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*=2.0, 7.3 Hz, 1H), 7.00-7.12 (m, 3H), 6.91-6.96 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.10 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.44 (br t, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.91-3.97 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.52 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.47-0.53 (m, 2H), 0.28-0.32 (m, 2H).

[0512] 실시예 7



7

[0513]

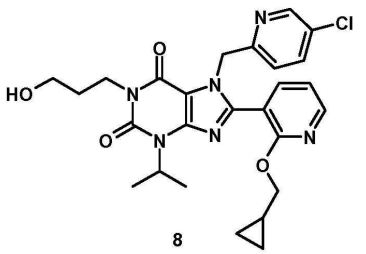
[0514] 중간체 7.3을 사용하여 실시예 6에 유사한 방법으로 실시예 7이 제조되었다.

[0515] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 526

[0516] HPLC: 체류 시간 = 0.77 분, 방법 G

[0517] ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 7.96 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.95-7.08 (m, 4H), 6.85 (dd, *J*=2.6, 8.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.09 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.41 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.91-3.97 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.51 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.02-1.29 (m, 3H), 0.46-0.57 (m, 2H), 0.28-0.36 (m, 2H).

[0518] 실시예 8



8

[0519]

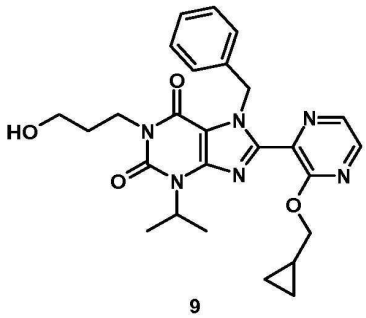
[0520] 중간체 7.4를 사용하여 실시예 6에 유사한 방법으로 실시예 8이 제조되었다.

[0521] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 525

[0522] HPLC: 체류 시간 = 0.95 분, 방법 F

[0523] ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.42 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.80 (td, *J*=2.4, 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.1 (dd, *J*=5.05, 7.33 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.11 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.40 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 3.38-3.45 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 2H), 1.54 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.12-1.22 (m, 1H), 0.45-0.53 (m, 2H), 0.26-0.32 (m, 2H).

[0524] 실시예 9



9

[0525]

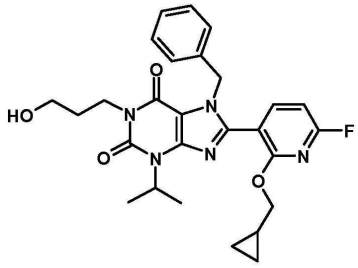
[0526] 중간체 7.5를 사용하여 실시예 6에 유사한 방법으로 실시예 9가 제조되었다.

[0527] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 491

[0528] HPLC: 체류 시간 = 0.69 분, 방법 D

[0529] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.39 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 6.93-6.98 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 5.12 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.35-4.46 (m, 1H), 4.17 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.54 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.12-1.22 (m, 1H), 0.45-0.53 (m, 2H), 0.28-0.35 (m, 2H)

[0530] 실시예 10



10

[0531]

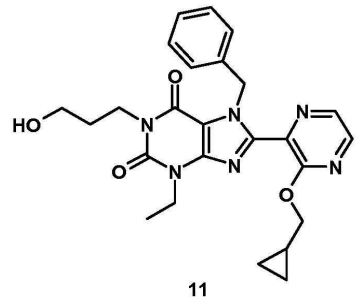
[0532] 중간체 7.6을 사용하여 실시예 6에 유사한 방법으로 실시예 10이 제조되었다.

[0533] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 508

[0534] HPLC: 체류 시간 = 0.76 분, 방법 G

[0535] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.96 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 6.89-6.95 (m, 2H), 6.84 (dd, *J*=2.7, 8.1 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.09 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.43 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.11 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.33-3.47 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.52 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.13-1.25 (m, 1H), 0.49-0.57 (m, 2H), 0.29-0.37 (m, 2H).

[0536] 실시예 11



11

[0537]

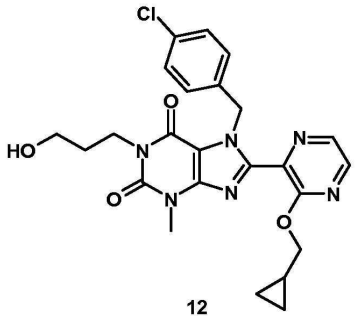
[0538] 중간체 7.8을 사용하여 실시예 6에 유사한 방법으로 실시예 11이 제조되었다.

[0539] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 477.4

[0540] HPLC: 체류 시간 = 0.62 분, 방법 G

[0541] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 6.91-6.97 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.44 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.17 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.07 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.91-4.00 (m, 2H), 3.33-3.48 (m, 2H), 1.72 (quin, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.26 (t, *J*=7.03 Hz, 3H), 1.10-1.20 (m, 1H), 0.44-0.54 (m, 2H), 0.29-0.36 (m, 2H).

[0542] 실시예 12



12

[0543]

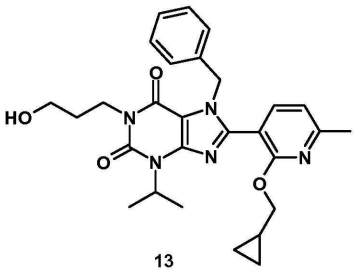
[0544] 중간체 7.9를 사용하여 실시예 6에 유사한 방법으로 실시예 12가 제조되었다.

[0545] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 497

[0546] HPLC: 체류 시간 = 0.65 분, 방법 D

[0547] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.40 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 6.93-7.00 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.41 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.19 (d, *J*=6.97 Hz, 2H), 3.93-3.97 (m, 2H), 3.43-3.49 (m, 5H), 1.69-1.76 (m, 2H), 1.12-1.33 (m, 1H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.26-0.37 (m, 2H).

[0548] 실시예 13



13

[0549]

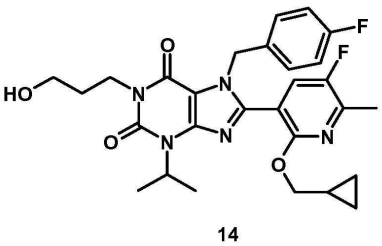
[0550] 중간체 7.10을 사용하여 실시예 6에 유사한 방법으로 실시예 13이 제조되었다.

[0551] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 504

[0552] HPLC: 체류 시간 = 0.80 분, 방법 G

[0553] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.66 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H), 6.95 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J*=1.7, 7.5 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.40 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.17 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 3.40-3.47 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.70 (quin, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.52 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.06-1.30 (m, 1H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.29-0.37 (m, 2H).

[0554] 실시예 14



14

[0555]

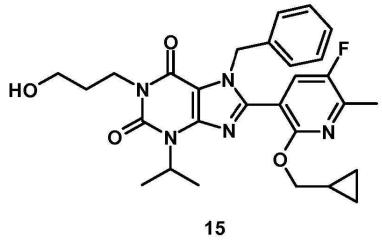
[0556] 중간체 11.4를 사용하여 실시예 6에 유사한 방법으로 실시예 14가 제조되었다.

[0557] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 541

[0558] HPLC: 체류 시간 = 0.83 분, 방법 G

[0559] ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 7.74 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.96-7.09 (m, 4H), 5.52 (s, 2H), 5.09 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.41 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.11 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H), 3.41-3.47 (m, 2H), 2.43 (d, *J*=3.0 Hz, 3H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.51 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.13-1.23 (m, 1H), 0.46-0.52 (m, 2H), 0.26-0.31 (m, 2H).

[0560] 실시예 15

[0561] 

15

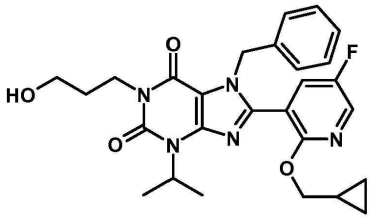
[0562] 중간체 11.1을 사용하여 실시예 6에 유사한 방법으로 실시예 15가 제조되었다.

[0563] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 522/523

[0564] HPLC: 체류 시간 = 0.83 분, 방법 G

[0565] ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 7.73 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 6.90-6.98 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.09 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.34-4.51 (m, 1H), 4.12 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.89-3.96 (m, 2H), 3.36-3.49 (m, 2H), 2.42 (d, *J*=3.0 Hz, 3H),, 1.60-1.74 (m, 2H), 1.51 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.14-1.28 (m, 1H), 0.48-0.53 (m, 2H), 0.27-0.33 (m, 2H).

[0566] 실시예 16

[0567] 

16

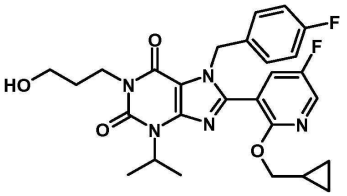
[0568] 중간체 11.2를 사용하여 실시예 6에 유사한 방법으로 실시예 16이 제조되었다.

[0569] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 509

[0570] HPLC: 체류 시간 = 0.77 분, 방법 G

[0571] ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.35 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.8 (dd, *J*=3.0, 8.1 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 6.92 (dd, *J*=2.1, 7.4 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 5.10 (spt, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.41 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.91-3.97 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.52 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.13-1.24 (m, 1H), 0.46-0.53 (m, 2H), 0.26-0.34 (m, 2H).

[0572] 실시예 17



17

[0573]

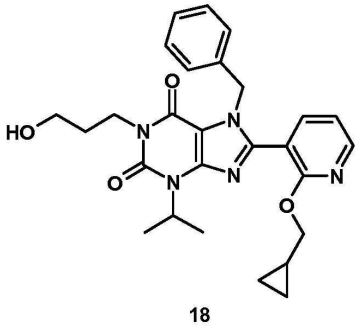
[0574] 중간체 11.3을 사용하여 실시예 6에 유사한 방법으로 실시예 17이 제조되었다.

[0575] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 527

[0576] HPLC: 체류 시간 = 0.77 분, 방법 G

[0577] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.36 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=3.0, 8.1 Hz, 1H), 6.95-7.08 (m, 4H), 5.53 (s, 2H), 5.09 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.41 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.94 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.51 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.12-1.25 (m, 1H), 0.46-0.53 (m, 2H), 0.25-0.31 (m, 2H).

[0578] 실시예 18



18

[0579]

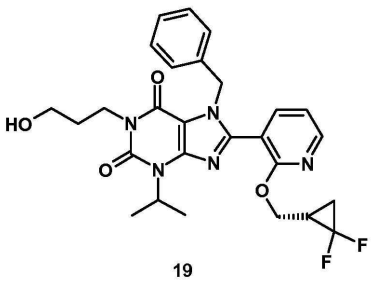
[0580] 중간체 11.5를 사용하여 실시예 6에 유사한 방법으로 실시예 18이 제조되었다.

[0581] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 490.5

[0582] HPLC: 체류 시간 = 0.73 분, 방법 D

[0583] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.33 (dd, *J*=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=1.8, 7.3 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.09 (dd, *J*=4.9, 7.3 Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.10 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.41 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*=7.10 Hz, 2H), 3.94 (br t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.45 (q, *J*=6.3 Hz, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.52 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.12-1.27 (m, 1H), 0.46-0.54 (m, 2H), 0.31 (q, *J*=4.7 Hz, 2H).

[0584] 실시예 19



19

[0585]

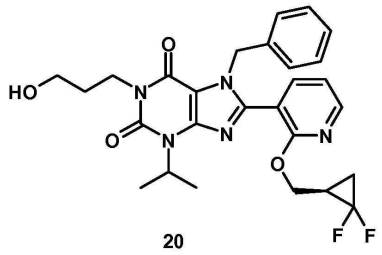
[0586] 중간체 11.6을 사용하여 실시예 6에 유사한 방법으로 실시예 19가 제조되었다.

[0587] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 526

[0588] HPLC: 체류 시간 = 0.99 분, 방법 F

[0589] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.36 (dd, *J*=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.13-7.23 (m, 4H), 6.88 (dd, *J*=2.0, 7.4 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.10 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 4.41 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 3H), 1.52 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.41-1.49 (m, 1H).

[0590] 실시예 20

[0591] 

20

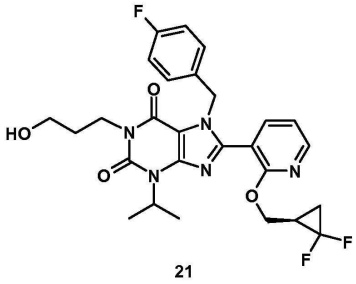
[0592] 중간체 11.7을 사용하여 실시예 6에 유사한 방법으로 실시예 20이 제조되었다.

[0593] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 527

[0594] HPLC: 체류 시간 = 0.95 분, 방법 F

[0595] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.36 (dd, *J*=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.13-7.23 (m, 4H), 6.88 (dd, *J*=2.0, 7.4 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.10 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 4.41 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 3H), 1.52 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.41-1.49 (m, 1H).

[0596] 실시예 21

[0597] 

21

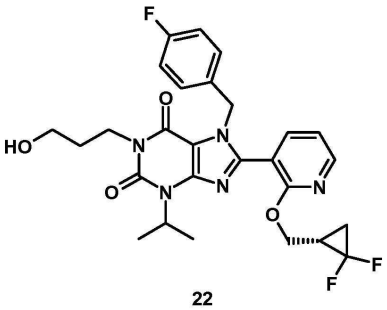
[0598] 중간체 12.1(170 mg, 0.313 mmol)(방법 E)의 키랄 분리(chiral separation)에 의해 실시예 21이 수득되었고 앞서 용리되는 거울상 이성질체이다. 절대 입체화학(absolute stereochemistry)은 공지되지 않았고 임의로 할당되어다. 다른 거울상 이성질체를 실시예 22로 나타내었다.

[0599] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 544

[0600] 체류 시간 = 3.110 분, 방법 E

[0601] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.37 (dd, *J*=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=5.0, 7.4 Hz, 1H), 7.04 (t, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.09 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.39-4.53 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 3H), 1.51 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.30-1.60 (m, 1H).

[0602] 실시예 22



22

[0603]

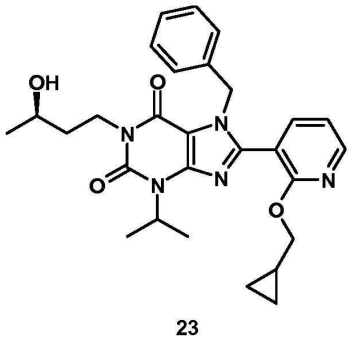
[0604] 중간체 12.1(170 mg, 0.313 mmol)(방법 E)의 키랄 분리에 의해 실시예 22가 수득되었고 뒤에 용리되는 거울상 이성질체이다. 절대 입체화학은 공지되지 않았고 임의로 할당되어다. 다른 거울상 이성질체를 실시예 21로 나타내었다.

[0605] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 544

[0606] 체류 시간 = 3.467 분, 방법 E

[0607] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.37 (dd, *J*=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=5.0, 7.4 Hz, 1H), 7.04 (t, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.09 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.39-4.53 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 3H), 1.51 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.30-1.60 (m, 1H).

[0608] 실시예 23



23

[0609]

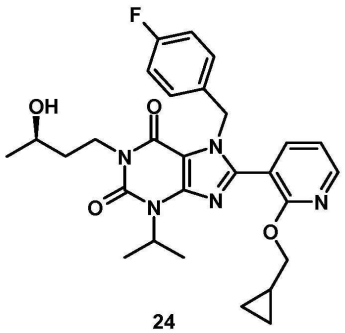
[0610] DMF(1.50 mℓ) 중의 중간체 5.17(60.0 mg, 0.139 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(38.0 mg, 0.278 mmol)를 첨가하였다. 계속해서 DMF(1.50 mℓ)에 용해된 중간체 13.1(37.0 mg, 0.153 mmol)을 첨가하고 혼합물을 110℃에서 3 시간 20 분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, H_2O를 첨가하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 결합된 유기층들을 H_2O로 세척하고, 여과해내고, 진공 중에서 농축시키고 그리고 크로마토그래피로 정제하였다(59.4 mg, 85 %).

[0611] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 504

[0612] HPLC: 체류 시간 = 0.75 분, 방법 G

[0613] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.33 (dd, *J*=2.0, 5.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=2.0, 7.4 Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.09 (dd, *J*=5.0, 7.4 Hz, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.10 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.98-4.06 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 1H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.52 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.17-1.28 (m, 1H), 1.09 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 0.46-0.56 (m, 2H), 0.27-0.37 (m, 2H).

[0614] 실시예 24



24

[0615]

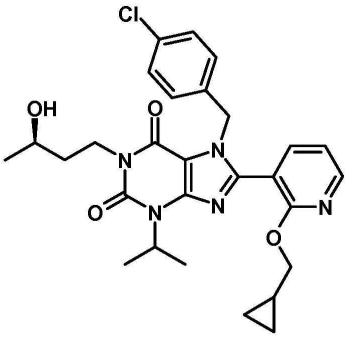
[0616] DMF(1.50 mℓ) 중의 중간체 5.18(60.0 mg, 0.133 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(37.0 mg, 0.267 mmol)를 첨가하였다. 계속해서 DMF(1.50 mℓ)에 용해된 중간체 13.1(36.0 mg, 0.147 mmol)을 첨가하고 혼합물을 110℃에서 3 시간 40 분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, H_2O를 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층들을 H_2O로 세척하고, 여과해내고, 진공 중에서 농축시키고 그리고 크로마토그래피로 정제하였다(58.7 mg, 84 %).

[0617] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 522

[0618] HPLC: 체류 시간 = 0.76 분, 방법 G

[0619] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.34 (dd, *J*=2.0, 5.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*=2.0, 7.4 Hz, 1H), 7.01-7.12 (m, 3H), 6.91-6.96 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.09 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 4.17 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.99-4.06 (m, 1H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 1H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.51 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.16-1.28 (m, 1H), 1.09 (d, *J*=6.2 Hz, 3H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.25-0.36 (m, 2H).

[0620] 실시예 25



25

[0621]

[0622] DMF(1.50 mℓ) 중의 중간체 5.6(75.0 mg, 0.161 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(3744.0 mg, 0.322 mmol)를 첨가하였다. 계속해서 DMF(1.50 mℓ)에 용해된 중간체 13.1(43.0 mg, 0.177 mmol)을 첨가하고 혼합물을 110℃에서 2 시간 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, H_2O를 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층들을 H_2O로 세척하고, 여과해내고, 진공 중에서 농축시키고 그리고 크로마토그래피로 정제하였다(60.3 mg, 70 %).

[0623] MS (ESI^+): $(M+H)^+$ 538

[0624] HPLC: 체류 시간 = 0.80 분, 방법 G

[0625] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.34 (dd, *J*=2.0, 4.94 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=2.0, 7.4 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.11 (dd, *J*=5.0, 7.4 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.10 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 4.15 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.97-4.06 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 1H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.52 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.14-1.24 (m, 1H), 1.09 (d, *J*=6.2 Hz, 3H), 0.48-0.53 (m, 2H),

0.27-0.31 (m, 2H).