



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0090864
(43) 공개일자 2024년06월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7017203
(22) 출원일자(국제) 2022년10월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/080058
(87) 국제공개번호 WO 2023/073090
국제공개일자 2023년05월04일
(30) 우선권주장
21205213.8 2021년10월28일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
얀센 사이언시즈 아일랜드 언리미티드 컴퍼니
아일랜드 코 코크 링가스키디 바나헬리
(72) 발명자
바르톨로메-네브레다, 호세 마누엘
스페인 마드리드 28042 캄포 데 라스 나시오네스
5° 플랜테 5-7 파쉴오 데 라스 도스 에스트렐라
스 에디피시오 존슨 & 존슨 에스.에이. 얀센-실
라그
마틴-마틴, 마리아 루즈
스페인 마드리드 28042 캄포 데 라스 나시오네스
5° 플랜테 5-7 파쉴오 데 라스 도스 에스트렐라
스 에디피시오 존슨 & 존슨 에스.에이. 얀센-실
라그
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

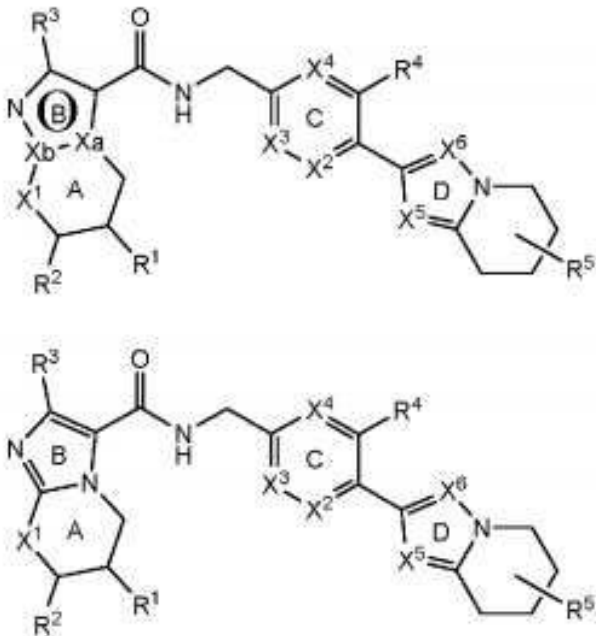
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 세균성 감염의 치료에 사용하기 위한 이미다조피리딘 아마이드 및 관련 화합물

(57) 요약

본 발명은 하기 화합물(I)(여기서, 정수는 상세한 설명에 정의된 바와 같음)에 관한 것으로, 상기 화합물은, 예를 들어 결핵의 치료에 (예를 들어, 병용하여) 사용하기 위한 약제로서 유용할 수 있다.

화합물(I)



(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 31/06 (2018.01)

C07D 471/04 (2022.08)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

람프레흐트, 디르크 안토니

벨기에 비어스 2340 투른호우트세베크 30 얀센 파
마슈티카 엔브이

스톱스, 바트 헨리 테레시아

벨기에 비어스 2340 투른호우트세베크 30 얀센 파
마슈티카 엔브이

엠썬스, 케이티 잉그리드 에두아드

벨기에 비어스 2340 투른호우트세베크 30 얀센 파
마슈티카 엔브이

베르니에스트, 귀도 알폰스 에프

벨기에 비어스 2340 투른호우트세베크 30 얀센 파
마슈티카 엔브이

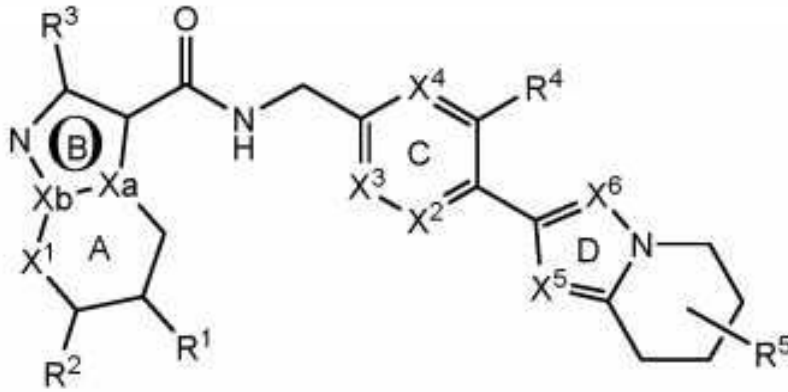
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (IA)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 (IA)]



(상기 식에서,

A는 방향족 또는 비방향족일 수 있는 6원 고리이고;

B는 5원 방향족 고리이고;

X_a 및 X_b 중 하나는 N을 나타내고, 나머지 다른 하나는 C를 나타내고;

X¹은 =N-, -CH₂- 또는 =C(R^{10a})-를 나타내고;

X², X³, X⁴, X⁵ 및 X⁶은 각각 독립적으로 =N- 또는 =C(R^{10b})-를 나타내고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로, 수소, 할로, -R^{6c}, -O-R^{6d}, -C(=O)-R^{6e}, -C(=O)-N(R⁶)(R⁷), -CN 및 -N(R^{6a})R^{6b}로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

R³은, H, 할로(예를 들어, Cl, F), 및 -C₁₋₃ 알킬(선형, 분지형 또는 사이클릭; 상기 알킬 기는 할로(예를 들어, F) 및 -O-C₁₋₃ 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

R⁴는, H, F, -C₁₋₃ 알킬 및 -O-C₁₋₃ 알킬로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

R⁵는, H, -OH, -R^{8a}, -C(=O)-R^{8b}, -SO₂-R⁹, 및 -N(R^{11a})R^{11b}로부터 선택되는 하나 이상의 치환체를 나타내고;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H 및 -C₁₋₃ 알킬로부터 선택되고;

R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬을 나타내거나, 또는 R^{6a}와 R^{6b}는 함께 연결되어 3원 내지 6원 고리를 형성하고;

R^{6c} 및 R^{6d}는 독립적으로 수소 또는 -C₁₋₄ 알킬(할로(예를 들어, F), -O-CH₃, 페닐, -N(R^{6a})R^{6b}로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

R^{6e} 는 $-C_{1-3}$ 알킬이고;

R^{8a} 는 $-CN$, $-C_{1-4}$ 알킬(선형, 분지형 또는 사이클릭; 상기 알킬 기는 할로로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, 따라서, 예를 들어 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$ 를 형성함), 또는 $-OC_{1-3}$ 알킬(할로 및 $-O-CH_3$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

R^{8b} 는 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)이고;

R^9 는 $-C_{1-4}$ 알킬(할로(예를 들어, F) 및 $-O-CH_3$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬(그 자체가 플루오로, $-CN$, $-R^{12a}$, $-OR^{12b}$, $-N(R^{12c})R^{12d}$ 및/또는 $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$ 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개의 치환체(들)로 선택적으로 치환됨) 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬(그 자체가 플루오로, $-R^{12g}$, $-OR^{12h}$ 및/또는 $-N(R^{12i})R^{12j}$ 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개의 치환체(들)로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

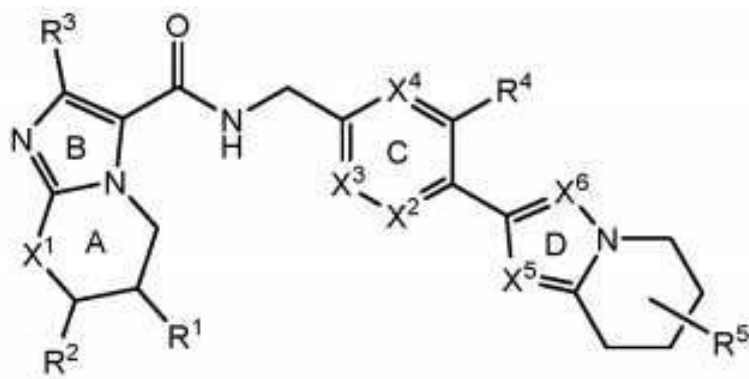
R^{11a} 및 R^{11b} 는 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨) 또는 $-S(O)_2R^{6c}$ (여기서, R^{6c} 는 상기에 정의됨)를 나타내고;

R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , R^{12e} , R^{12f} , R^{12g} , R^{12h} , R^{12i} 및 R^{12j} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)을 나타냄).

청구항 2

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 (I)]



(상기 식에서,

A는 방향족 또는 비방향족일 수 있는 6원 고리이고;

X^1 은 $=N-$, $-CH_2-$ 또는 $=C(R^{10a})-$ 를 나타내고;

X^2 , X^3 , X^4 , X^5 및 X^6 은 각각 독립적으로 $=N-$ 또는 $=C(R^{10b})-$ 를 나타내고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, 할로(예를 들어, Cl, F), $-R^{6c}$, $-O-R^{6d}$, $-C(=O)-R^{6e}$, $-C(=O)-N(R^6)(R^7)$, $-CN$ 및 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

R^3 은, H, 할로(예를 들어, Cl, F), 및 $-C_{1-3}$ 알킬(선형, 분지형 또는 사이클릭; 상기 알킬 기는 할로(예를 들어,

F) 및 $-O-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

R^4 는, H, F, $-C_{1-3}$ 알킬 및 $-O-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

R^5 는, H, $-OH$, $-R^{8a}$, $-C(=O)-R^{8b}$, $-SO_2-R^9$, 및 $-N(R^{11a})R^{11b}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체를 나타내고;

R^6 및 R^7 은 독립적으로 H 및 $-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되고;

R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬을 나타내거나, 또는 R^{6a} 와 R^{6b} 는 함께 연결되어 3원 내지 6원 고리를 형성하고;

R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬(할로(예를 들어, F), $-O-CH_3$, 페닐, $-N(R^{6a})R^{6b}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

R^{6e} 는 $-C_{1-3}$ 알킬이고;

R^{8a} 는 $-CN$, $-C_{1-4}$ 알킬(선형, 분지형 또는 사이클릭; 여기서 상기 알킬은 할로로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, 따라서, 예를 들어 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$ 를 형성함), 또는 $-OC_{1-3}$ 알킬(할로 및 $-O-CH_3$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

R^{8b} 는 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)이고;

R^9 는 $-C_{1-4}$ 알킬(할로(예를 들어, F) 및 $-O-CH_3$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬(그 자체가 플루오로, $-CN$, $-R^{12a}$, $-OR^{12b}$, $-N(R^{12c})R^{12d}$ 및/또는 $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$ 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개의 치환체(들)로 선택적으로 치환됨) 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬(그 자체가 플루오로, $-R^{12g}$, $-OR^{12h}$ 및/또는 $-N(R^{12i})R^{12j}$ 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개의 치환체(들)로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

R^{11a} 및 R^{11b} 는 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨) 또는 $-S(O)_2R^{6c}$ (여기서, R^{6c} 는 상기에 정의됨)를 나타내고;

R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , R^{12e} , R^{12f} , R^{12g} , R^{12h} , R^{12i} 및 R^{12j} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)을 나타냄).

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

고리 A는 방향족이고;

X^1 은 $=N-$ 또는 $=CH-$ 를 나타내고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, $-CH_3$, $-F$, $-Cl$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$ 로부터 선택되는 치환체를 나타내는, 화합물.

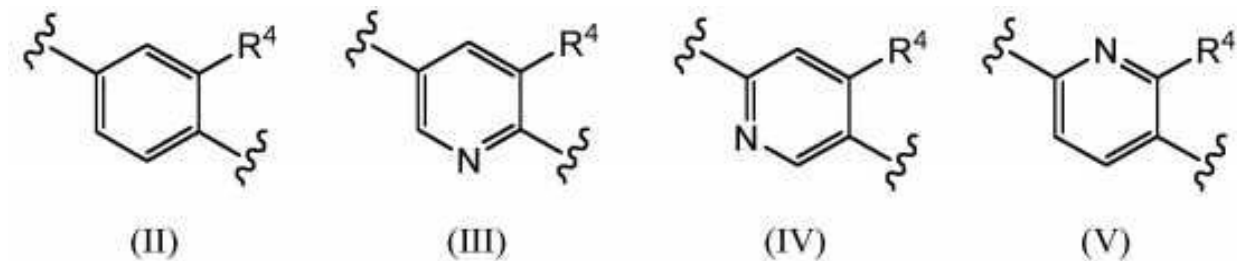
청구항 4

제1항, 제2항 또는 제3항에 있어서,

R_3 은, H, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 사이클로프로필로부터 선택되는 치환체를 나타내는, 화합물.

청구항 5

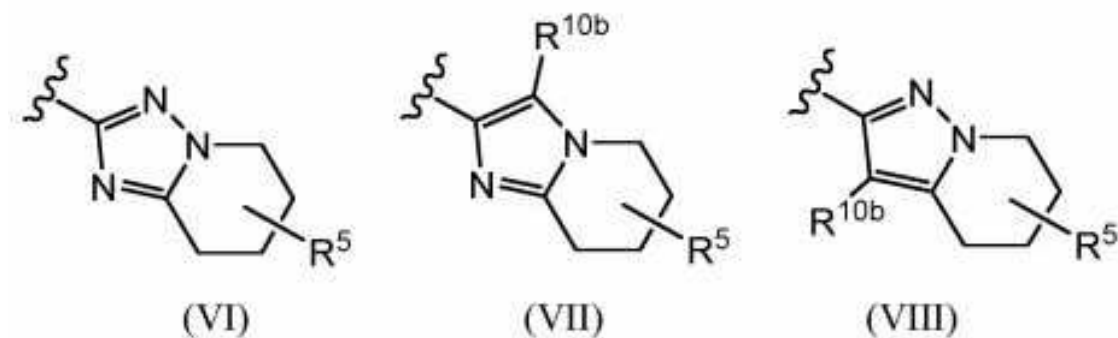
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C는 하기 중에서 선택되는, 화합물:



(상기 식에서, R^4 는, H, F, $-C_{1-3}$ 알킬 및 $-O-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 치환체를 나타냄).

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 D는 하기 중에서 선택되는, 화합물:



(상기 식에서,

R^5 는, H, $-OH$, $-R^{8a}$, $-C(=O)-R^{8b}$, $-SO_2-R^9$, 또는 $-N(R^{11a})R^{11b}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체를 나타내고;

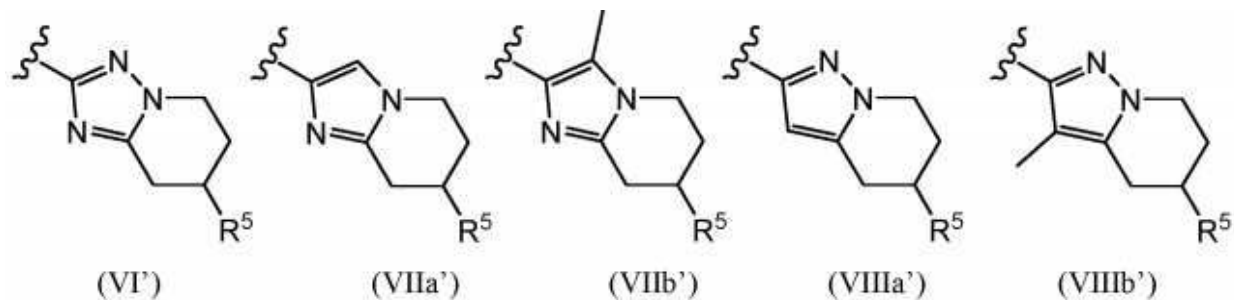
R^{10b} 는 H, 할로, C_{1-4} 알킬(그 자체가 플루오로, $-CN$, $-R^{12a}$, $-OR^{12b}$, $-N(R^{12c})R^{12d}$ 및/또는 $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$ 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개의 치환체(들)로 선택적으로 치환됨) 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬(그 자체가 플루오로, $-R^{12g}$, $-OR^{12h}$ 및/또는 $-N(R^{12i})R^{12j}$ 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개의 치환체(들)로 선택적으로 치환됨)을 나타냄).

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, 사이클로프로필, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(SO_2)CF_3$, $-N(CH_3)(SO_2)CF_3$, 및 $-SO_2CF_3$ 를 나타내는, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 D는 하기 중에서 선택되는, 화합물:

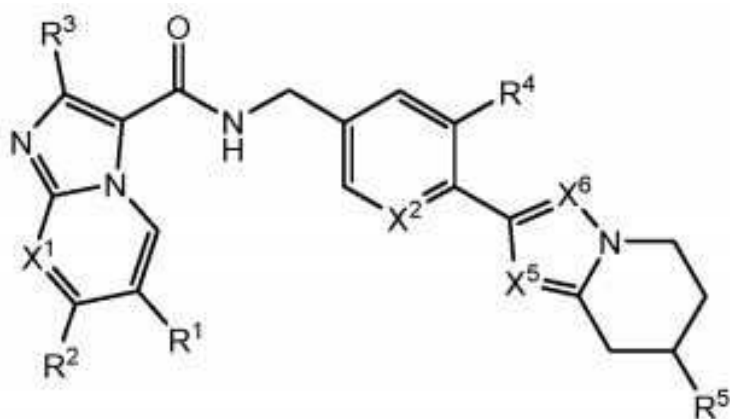


(상기 식에서, R^5 는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, 사이클로프로필, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(SO_2)CF_3$, $-N(CH_3)(SO_2)CF_3$, 또는 $-SO_2CF_3$ 를 나타냄).

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (IX)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:

[화학식 (IX)]



(상기 식에서,

X^1 은 $=N-$ 또는 $=CH-$ 를 나타내고;

X^2 , X^5 및 X^6 은 각각 독립적으로 $=N-$, $=CH-$ 또는 $=C(CH_3)-$ 를 나타내고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, $-CH_3$, $-F$, $-Cl$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$ 로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

R^3 은, H, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 및 사이클로프로필로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

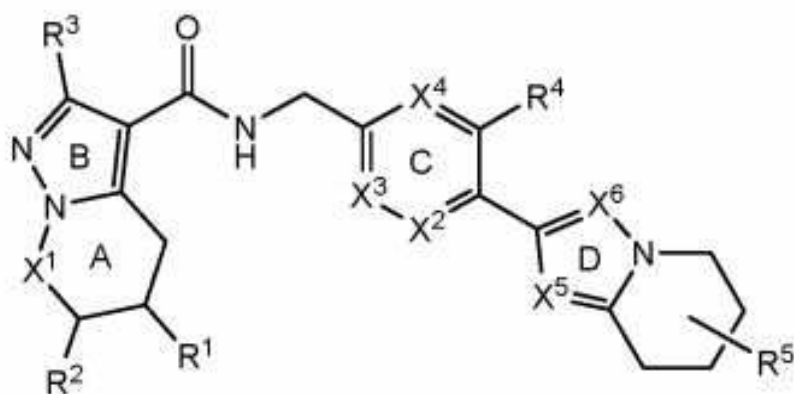
R^4 는, H, F 및 $-CH_3$ 로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

R^5 는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, 사이클로프로필, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(SO_2)CF_3$, $-N(CH_3)(SO_2)CF_3$, 또는 $-SO_2CF_3$ 를 나타냄).

청구항 10

화학식 (IB)의 화합물:

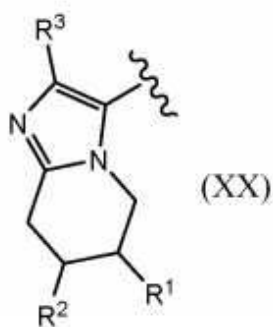
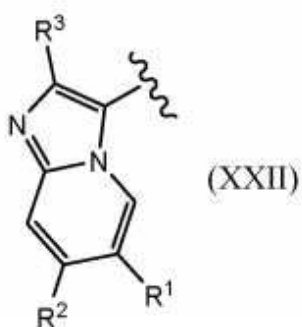
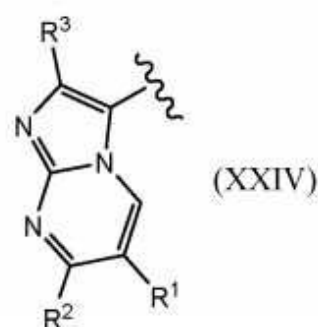
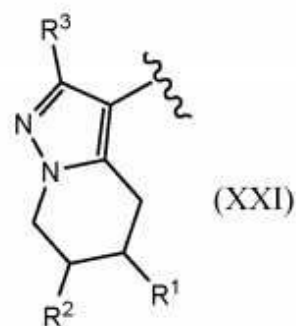
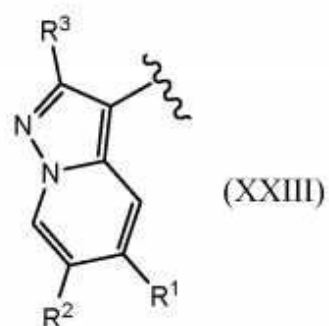
[화학식 (IB)]



(상기 식에서, 모든 정수는 제1항에 정의된 바와 같음(또는 제2항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같음)).

청구항 11

제10항에 있어서, 고리 A 및 고리 B를 함유하는 상기 바이사이클은 하기 중 어느 하나를 나타내는, 화합물:



청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, R¹ 및 R²는 둘 모두 수소를 나타내는, 화합물.

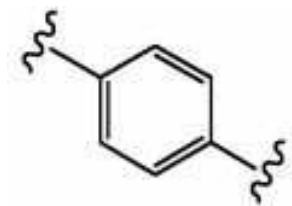
청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 C₁₋₃ 알킬, 예컨대 에틸을 나타내는, 화합물.

청구항 14

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C 고리는 비치환된 페닐, 즉, 화학식 (XXX)의 것을 나타내는, 화합물:

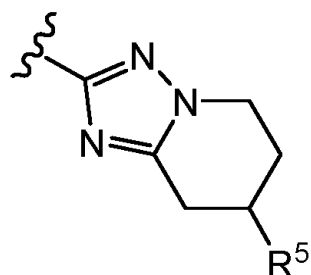
[화학식 (XXX)]



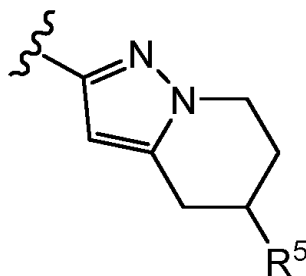
청구항 15

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 D 고리는 화학식 (XXXI) 또는 화학식 (XXXII)를 나타내는, 화합물:

[화학식 (XXXI)]



화학식 (XXXII)



청구항 16

제10항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 C₁₋₃ 알킬(하나 이상의 플루오로 원자에 의해 선택적으로 치환됨; 예를 들어, CF₃)을 나타내는, 화합물.

청구항 17

의약품으로서 사용하기 위한 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 청구된 화합물.

청구항 18

약제학적으로 허용되는 담체와, 활성 성분으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 청구된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 19

미코박테리아 감염(예를 들어, 결핵)의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 청구된 화합물.

청구항 20

미코박테리아 감염(예를 들어, 결핵)의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 청구된 화합물의 용도.

청구항 21

미코박테리아 감염(예를 들어, 결핵)을 치료하는 방법으로서,

치료적 유효량의 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 청구된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 22

(a) 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 청구된 화합물과 (b) 하나 이상의 다른 항미코박테리아제(예를 들어, 항결핵제)의 병용물.

청구항 23

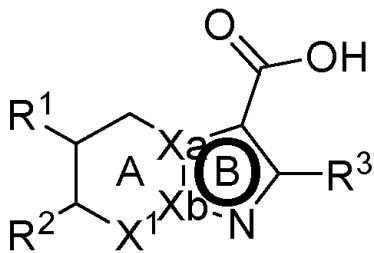
세균성 감염의 치료에서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한 병용 제제로서의, (a) 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 청구된 화합물과 (b) 하나 이상의 다른 항미코박테리아제(예를 들어, 항결핵제)를 함유하는 제품.

청구항 24

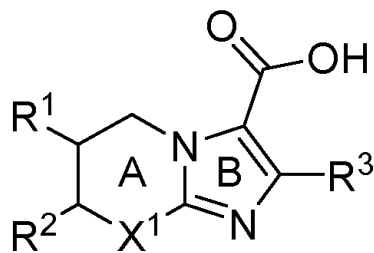
하기 단계들을 포함하는, 제1항에 청구된 화학식 (IA)의 화합물 또는 제2항에 청구된 화학식 (I)의 화합물의 제조 공정:

(i) 화학식 (XL) 또는 화학식 (X)의 화합물을 화학식 (XI)의 화합물과 반응시키는 단계:

[화학식 (XL)]

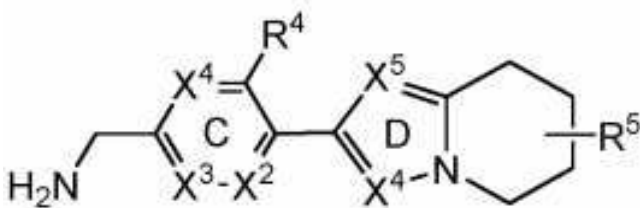


[화학식 (X)]



(상기 식에서, 정수는 제1항에 정의됨),

[화학식 (XI)]

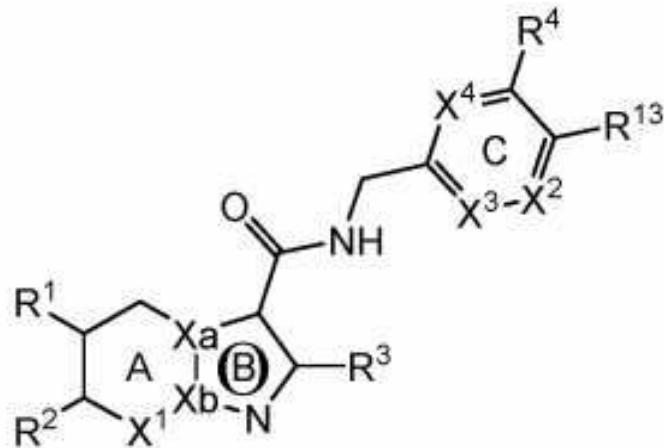


(상기 식에서, 정수는 제1항에 정의된 바와 같음);

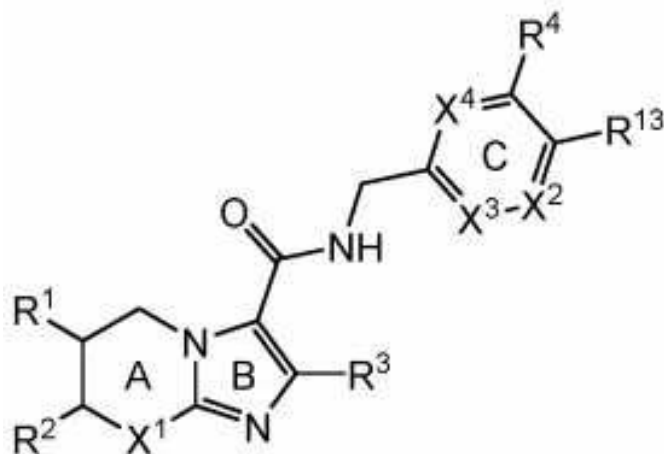
또는

(ii) 화학식 (XLI) 또는 화학식 (XII)의 화합물을 화학식 (XIII)의 화합물과 커플링하는 단계:

[화학식 (XLI)]

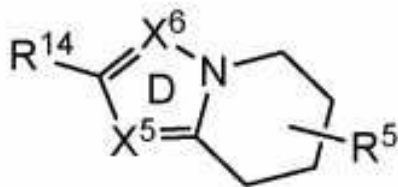


[화학식 (XII)]



(상기 식에서, 정수는 제1항에 정의된 바와 같으며, R^{13} 은 적합한 기, 예를 들어 적합한 이탈기를 나타냄).

[화학식 (XIII)]



(상기 식에서, R^4 는 제1항에 정의된 바와 같으며, R^{14} 는 적합한 기, 예를 들어 적합한 이탈기를 나타냄).

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 신규한 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 약제로서 사용하기 위한, 나아가 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)와 같은 병원성 미코박테리아에 의해 야기되는 질병을 포함한 세균성 질병의 치료에 사용하기 위한 그러한 화합물에 관한 것이다. 그러한 화합물은, 주요 작용 방식으로 사이토크롬 bc_1 활성의 억제제를 사용하여, *M. 투베르쿨로시스*에서 ATP 신타제를 방해함으로써 작용할 수 있다. 따라서, 주로 그러한 화합물은 항결핵제이다.

배경 기술

[0002]

미코박테리움 투베르쿨로시스는 전세계적으로 분포되어 있는 심각하고 잠재적으로 치명적인 감염인 결핵(TB)의 원인 물질이다. 세계보건기구(World Health Organization)의 추정에 따르면, 매년 8백만명이 넘는 사람들이 TB에 걸리고, 매년 결핵으로 인해 2백만명의 사람들이 사망하고 있다. 지난 10년 동안, TB 사례는 전세계적으로 20% 증가하였으며, 가장 빈곤한 지역사회에 가장 큰 부담을 안겨 주었다. 이러한 경향이 지속된다면, TB 발병률은 향후 20년 이내에 41%까지 증가할 것이다. 효과적인 화학요법이 도입된지 50년이 지났지만, TB는 여전히 세계 성인 사망률의 주요 감염 원인인 AIDS 다음으로 남아 있다. 다중-약물-저항성(multi-drug-resistant) 균주의 증가와 HIV와의 치명적인 공생으로 인해 TB 전염병은 더 복잡해졌다. HIV 양성이고 TB에 감염된 사람은 HIV 음성인 사람에 비해 활동성 TB에 걸릴 가능성이 30배 더 높으며, 전세계적으로 HIV/AIDS 감염자 3명 중 1명의 사망은 TB로 인한 것이다.

[0003]

기존 결핵 치료 접근법은 모두 다수의 작용제(agent)의 병용을 수반한다. 예를 들어, 미국 공중보건국(U.S. Public Health Service)이 권장하는 요법은 아이소니아지드, 리팜피신 및 피라진아미드를 2개월 동안 병용한 후, 아이소니아지드 및 리팜피신을 단독으로 추가 4개월 동안 병용하는 것이다. HIV에 감염된 환자의 경우, 이러한 약물을 추가 7개월 동안 지속한다. 다중-약물 저항성 *M. 투베르쿨로시스* 균주에 감염된 환자의 경우, 예

탐부톨, 스트렙토마이신, 카나마이신, 아미카신, 카프레오마이신, 에티오나미드, 사이클로세린, 시프로록사신 및 오픈록사신과 같은 작용제가 병용 요법에 추가된다. 결핵의 임상 치료에 효과적인 단제(single agent)는 존재하지 않으며, 6개월 미만의 지속기간 동안 치료 가능성을 제공하는 작용제들의 병용도 존재하지 않는다.

[0004] 환자 및 제공자 순응도를 용이하게 하는 계획(regimen)을 가능하게 함으로써 현재의 치료법을 개선하는 새로운 약물에 대한 의학적 요구가 높다. 이를 달성하기 위한 최상의 방법은 더 짧은 계획 및 더 적은 감독을 필요로 하는 것들이다. 치료로부터 얻는 이익의 대부분은 4가지 약물이 함께 제공될 때 처음 2개월 내 집중 또는 살세균 단계 동안 나타나며; 세균 부하(bacterial burden)가 크게 감소되고, 환자는 비감염성이 된다. 지속되는 바실러스를 제거하고 재발의 위험을 최소화하기 위해서는, 4개월 내지 6개월의 지속 또는 멸균 단계가 필요하다. 치료를 2개월 이하로 단축시키는 강력한 멸균성 약물이 매우 유익할 것이다. 덜 집중적인 감독을 필요로 함으로써 순응도를 용이하게 하는 약물이 또한 필요하다. 분명히, 총 치료 시간 및 약물 투여의 빈도 둘 모두를 줄이는 화합물이 가장 큰 이익을 제공할 것이다.

[0005] 다중-약물-저항성 균주 또는 MDR-TB의 발병률이 증가하면서 TB 전염병은 더 복잡해졌다. 전세계적으로 모든 사례의 최대 4%가 MDR-TB로 간주되는데, 이는 4-약물 표준 중 가장 효과적인 약물인 아이소니아지드 및 리팜핀에 대해 저항성을 나타내는 것들이다. MDR-TB는 치료되지 않을 시에 치명적이며, 표준 요법을 통해 적절하게 치료될 수 없으며, 따라서 치료를 위해서는 최대 2년 동안 "2차(second-line)" 약물이 필요하다. 이들 약물은 종종 독성이고, 고가이며, 효과가 미미하다. 효과적인 요법의 부재 시에, 감염성 MDR-TB 환자는 계속해서 질병을 확산시켜, MDR-TB 균주에 의한 새로운 감염을 일으킨다. 약물 저항성, 특히 MDR 균주에 대한 활성을 입증할 가능성이 높은 새로운 작용 기전을 갖는 새로운 약물에 대한 의학적 요구가 높다.

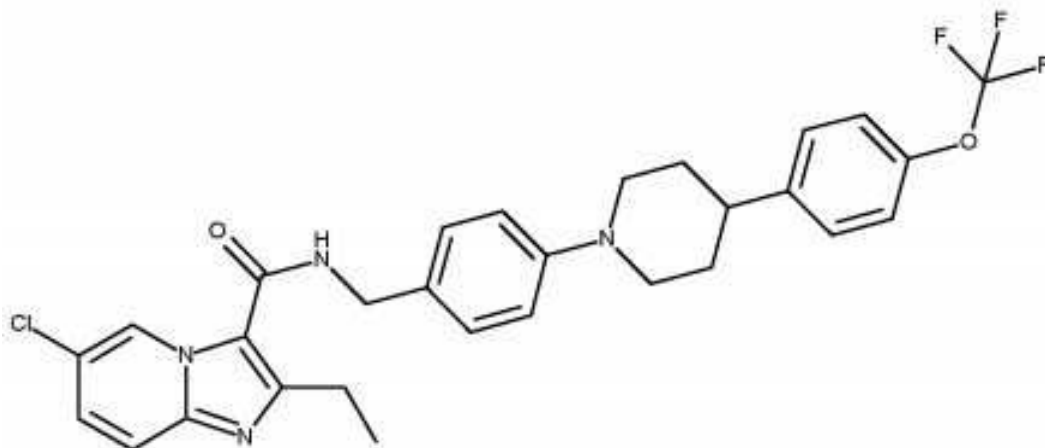
[0006] 이상 또는 이하에서 사용되는 바와 같이, "약물 저항성"이라는 용어는, 미생물학 분야의 당업자에게 널리 이해되는 용어이다. 약물 저항성 미코박테리움은, 적어도 하나의 이전에 효과적인 약물에 더 이상 취약하지 않은 미코박테리움이며; 이는 적어도 하나의 이전에 효과적인 약물에 의한 항생제 공격을 견딜 수 있는 능력을 발달시켰다. 약물 저항성 균주는 견디는 능력을 이의 자손에게 전달할 수 있다. 상기 저항성은 단일 약물 또는 상이한 약물들에 대한 감수성을 변경시키는 세균 세포의 무작위 유전자 돌연변이에 기인할 수 있다.

[0007] MDR 결핵은 (다른 약물에 대한 저항성 유무에 관계없이) 적어도, 현재 가장 강력한 2가지 항-TB 약물인 아이소니아지드 및 리팜핀에 대해 저항성을 나타내는 세균으로 인한 약물 저항성 결핵의 특정 형태이다. 따라서, 이상 또는 이하에서 사용될 때는 언제나, "약물 저항성"은 다중 약물 저항성을 포함한다.

[0008] TB 전염병을 제어하는 데 있어서의 다른 인자는 잠복 TB의 문제이다. 수십년간의 결핵(TB) 제어 프로그램에도 불구하고, 약 20억명의 사람들이 무증상이지만 미코박테리움 투베르쿨로시스에 감염되었다. 이러한 사람들 중 약 10%는 이들의 일생 동안 활동성 TB가 발병할 위험이 있다. TB의 전세계적인 유행은 HIV 환자의 TB 감염 및 다중-약물 저항성 TB 균주(MDR-TB)의 증가로 인해 가속화되고 있다. 잠복 TB의 재활성화는 질병 발병에 대한 고위험 인자이며, HIV 감염자에서 32% 사망률을 차지한다. TB 전염병을 제어하기 위해, 휴면 또는 잠복 바실러스를 사멸할 수 있는 새로운 약물을 발굴하는 것이 필요하다. 휴면 TB는 중앙 괴사 인자 α 또는 인터페론- γ 에 대한, 항체와 같은 면역억제제의 사용에 의해 숙주 면역을 억제하는 것과 같은 몇몇 인자에 의해 재활성화되어 질병을 야기할 수 있다. HIV 양성 환자의 경우, 잠복 TB에 대해 이용가능한 유일한 예방적 치료는 리팜핀, 피라진아미드의 2개월 내지 3개월 계획이다. 이러한 치료 계획의 효능은 여전히 분명하지 않으며, 더욱이 치료 기간은 자원이 제한된 환경에서 중요한 제약이다. 따라서, 잠복 TB 바실러스를 보유하고 있는 개인에 대해 화학예방제로서 작용할 수 있는 새로운 약물을 확인하는 것이 절실히 필요하다.

[0009] 결핵균(tubercle bacillus)은 흡입에 의해 건강한 개인에게 들어가며; 폐의 폐포 대식세포에 의해 포식된다. 이는 강력한 면역 반응과, T 세포로 둘러싸인 M. 투베르쿨로시스로 감염된 대식세포로 이루어진 육아종의 형성으로 이어진다. 6주 내지 8주 후의 기간 후에, 숙주 면역 반응은 괴사와, 대식세포, 상피양 세포 및 말초의 림프 조직 층으로 둘러싸인 소정 세포의 바실러스를 갖는 건락 물질(caseous material)의 축적에 의해 감염된 세포의 사멸을 야기한다. 건강한 개인의 경우, 대부분의 미코박테리아는 이러한 환경에서 사멸되지만, 작은 비율의 바실러스는 여전히 생존하고 있으며, 비복제성 대사저하 상태로 존재하고, 아이소니아지드와 같은 항-TB 약물에 의한 사멸에 대해 내성이 있는 것으로 여겨진다. 이러한 바실러스는 어떠한 질병 임상 증상도 나타내지 않으면서, 심지어 개인의 일생 동안 변경된 생리학적 환경에 남아 있을 수 있다. 하지만, 이러한 경우의 10%에서, 이러한 잠복 바실러스는 재활성화되어 질환을 야기할 수 있다. 이러한 지속성 세균의 발생에 대한 가설 중 하나는, 인간 병변 내 병태생리학적 환경, 즉, 감소된 산소 분압, 영양 제한, 및 산성 pH이다. 이러한 인자들은, 이러한 세균이 주요 항-미코박테리아 약물에 대해 표현형적으로 내성을 갖도록 하는 것으로 가정되었다.

- [0010] TB 전염병의 관리에 추가하여, 1차 항생제에 대한 저항성의 문제가 부상하고 있다. 일부 중요한 예에는, 페니실린-저항성 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 반코마이신-저항성 엔테로코키(*enterococci*), 메티실린-저항성 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 다제-저항성 살모넬라(*salmonellae*)가 포함된다.
- [0011] 항생제에 대한 저항성의 결과는 심각하다. 저항성 미생물에 의해 야기되는 감염은 치료에 반응하지 않으며, 그 결과 병이 장기화되고 사망 위험이 높아진다. 치료 실패는 또한 더 오랜 감염성 기간으로 이어지고, 이는 지역 사회에서 이동하는 감염된 사람들의 수를 증가시켜, 일반 집단이 저항성 균주 감염에 걸릴 위험에 노출되게 한다.
- [0012] 병원은 전세계적으로 항미생물 저항성 문제의 중대 요소이다. 고도로 감수성인 환자, 집중적이고 장기적인 항미생물제 사용, 및 교차-감염의 조합은 고도로 저항성인 세균 병원체에 의한 감염을 가져왔다.
- [0013] 항미생물제에 대한 자가-투약은 저항성에 기여하는 다른 주요 요인이다. 자가-투약된 항미생물제는 불필요할 수 있거나, 종종 부적절하게 투여되거나, 또는 적절한 양의 활성 약물을 함유하지 않을 수 있다.
- [0014] 권장 치료에 대한 환자 순응도가 다른 주요 문제이다. 환자는 투약을 잊어버리거나, 기분이 나아지기 시작하면 치료를 중단하거나, 또는 전체 과정을 감당하지 못할 수 있으며, 이로써 미생물이 사멸되지 않고 오히려 적응할 수 있는 이상적인 환경이 형성되게 된다.
- [0015] 다수의 항생제에 대한 부상하는 저항성으로 인해, 의사는 효과적인 요법이 없는 감염에 직면해 있다. 그러한 감염의 이환율, 사망률 및 재정적 비용은 전세계적으로 의료 체계에 점점 더 큰 부담을 가하고 있다.
- [0016] 따라서, 세균성 감염, 특히 약물 저항성 및 잠복 미코박테리아 감염을 포함한 미코박테리아 감염, 및 또한 특히 저항성 세균 균주에 의해 야기되는 다른 세균성 감염을 치료하기 위한 새로운 화합물에 대한 높은 요구가 존재한다.
- [0017] 결핵을 치료하기 위한 항감염 화합물은, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO 2011/113606호에 개시되어 있다. 그러한 문헌은 숙주 대식세포 내부에서 *M. 투베르쿨로시스* 증식을 방지하는 화합물에 관한 것으로, (예를 들어, 아미도 모이어티(moiety)를 통해) 예를 들어 선택적으로 치환된 벤질 기에 연결된 바이사이클릭 코어를 갖는 화합물인 이미다조피리딘에 관한 것이다.
- [0018] 국제 특허 출원 공개 WO 2014/015167호에는 또한, 결핵의 치료에 잠재적으로 사용될 수 있는 것으로 개시된 화합물이 개시되어 있다. 거기에 개시된 그러한 화합물은 필수 요소로서의 바이사이클(5,5-융합 바이사이클)을 가지며, 이러한 바이사이클은 연결기(예를 들어, 아미도 기)로 치환되며, 이때 연결기는 그 자체가 다른 바이사이클 또는 방향족 기에 부착될 수 있다. 이 문헌에서 그러한 화합물은 3개 초과 of 일련의 고리를 함유하지 않는다.
- [0019] 저널 논문인 문헌[Nature Medicine, 19, 1157-1160 (2013) by Pethe *et al* "Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis"]에는 *M. 투베르쿨로시스*에 대해 시험된 특정 화합물이 확인되어 있다. 이 화합물 Q203은 하기에 도시되어 있다.



- [0020]
- [0021] 이 임상 후보는 또한 저널 논문인 문헌[J. Medicinal Chemistry, 2014, 57 (12), pp 5293-5305]에 논의되어 있

다. 이는 MDR 결핵에 대해 활성을 가지며, 대식세포 내부에서 $MIC_{50} = 0.28 \text{ nM}$ 로 *M. 투베르쿨로시스* H37Rv 균주에 대해 활성을 갖는 것으로 명시되어 있다. 양성 대조군 데이터(알려진 항-TB 화합물인 베다퀼린, 아이소니아지드 및 목시플록사신을 사용함)가 또한 보고되어 있다. 이 문헌은 또한 돌연변이체를 이용한 연구에 기반하여 작용 방식을 제안하고 있다. 이는 *M. 투베르쿨로시스*에서 ATP 신타제를 방해함으로써 작용하며, 사이토크롬 bc_1 활성의 억제자가 주요 작용 방식이라고 가정한다. 사이토크롬 bc_1 은 ATP 합성에 필요한 전자 수송 사슬의 필수 성분이다. Q203은 복제성 세균 및 비복제성 세균 둘 모두에 대해 고도로 활성이 있는 것으로 나타났다.

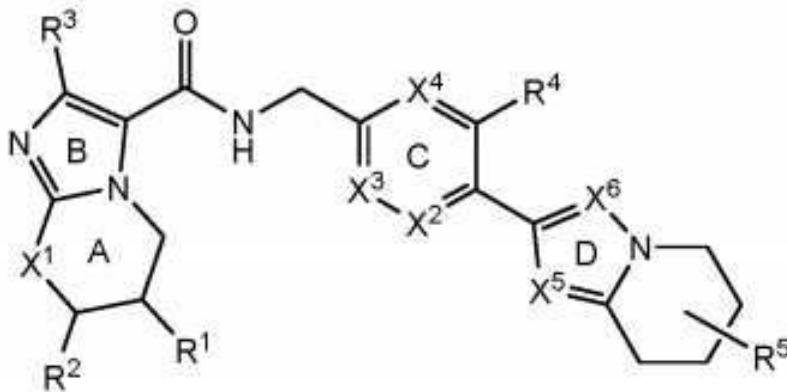
[0022] 국제 특허 출원 공개 WO 2015/014993호에 또한 *M. 투베르쿨로시스*에 대해 활성을 갖는 화합물이 개시되어 있으며, 마찬가지로 국제 특허 출원 공개 WO 2014/4015167호, WO 2017/001660호, WO 2017/001661호, WO 2017/216281호, WO 2017/216283호 및 WO 2021/048342호에서도 그러하다. 국제 특허 출원 공개 WO 2013/033070호 및 WO 2013/033167호에는 키나제 조절제로서의 다양한 화합물이 개시되어 있다.

[0023] 본 발명의 목적은, 세균성 질병, 특히 미코박테리움 투베르쿨로시스와 같은 병원성 세균에 의해 야기되는 질병(잠복 질병을 포함하고, 약물 저항성 *M. 투베르쿨로시스* 균주를 포함함)의 치료에 사용하기 위한 화합물을 제공하는 것이다. 그러한 화합물은 또한 신규할 수 있으며, *M. 투베르쿨로시스*에서 ATP 신타제를 방해함으로써 작용할 수 있으며, 이때 사이토크롬 bc_1 활성의 억제자가 주요 작용 방식인 것으로 여겨진다.

발명의 내용

[0024] 이제 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며:

[0025] [화학식 (I)]



[0026]

[0027] (상기 식에서,

[0028] A는 방향족 또는 비방향족일 수 있는 6원 고리이고;

[0029] X^1 은 $=N-$, $-CH_2-$ 또는 $=C(R^{10a})-$ 를 나타내고;

[0030] X^2 , X^3 , X^4 , X^5 및 X^6 은 각각 독립적으로 $=N-$ 또는 $=C(R^{10b})-$ 를 나타내고;

[0031] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, 할로(예를 들어, Cl, F), $-R^{6c}$, $-O-R^{6d}$, $-C(=O)-R^{6e}$, $-C(=O)-N(R^6)(R^7)$, $-CN$ 및 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

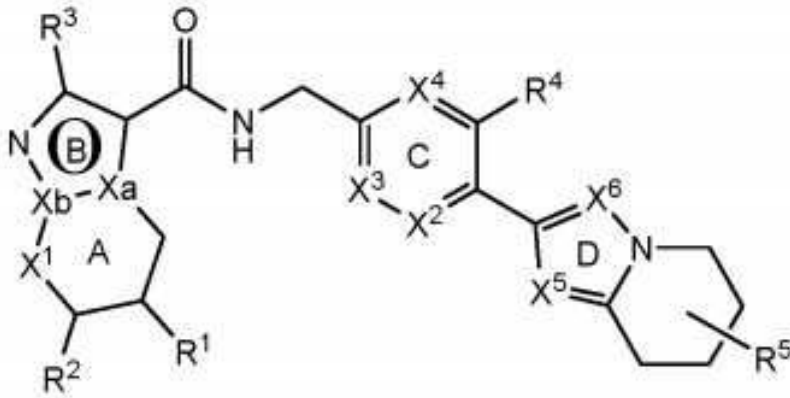
[0032] R^3 은, H, 할로(예를 들어, Cl, F), 및 $-C_{1-3}$ 알킬(선형, 분지형 또는 사이클릭; 상기 알킬 기는 할로(예를 들어, F) 및 $-O-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

[0033] R^4 는, H, F, $-C_{1-3}$ 알킬 및 $-O-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

[0034] R^5 는, H, $-OH$, $-R^{8a}$, $-C(=O)-R^{8b}$, $-SO_2-R^9$, 및 $-N(R^{11a})R^{11b}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체를 나타내고;

- [0035] R^6 및 R^7 은 독립적으로 H 및 $-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되고;
- [0036] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬을 나타내거나, 또는 R^{6a} 와 R^{6b} 는 함께 연결되어 3원 내지 6원 고리를 형성하고;
- [0037] R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬(할로(예를 들어, F), $-O-CH_3$, 페닐, $-N(R^{6a})R^{6b}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;
- [0038] R^{6e} 는 $-C_{1-3}$ 알킬이고;
- [0039] R^{8a} 는 $-CN$, $-C_{1-4}$ 알킬(선형, 분지형 또는 사이클릭; 상기 알킬 기는 할로로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, 따라서, 예를 들어 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$ 를 형성함), 또는 $-OC_{1-3}$ 알킬(할로 및 $-O-CH_3$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;
- [0040] R^{8b} 는 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)이고;
- [0041] R^9 는 $-C_{1-4}$ 알킬(할로(예를 들어, F) 및 $-O-CH_3$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;
- [0042] R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬(그 자체가 플루오로, $-CN$, $-R^{12a}$, $-OR^{12b}$, $-N(R^{12c})R^{12d}$ 및/또는 $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$ 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개의 치환체(들)로 선택적으로 치환됨) 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬(그 자체가 플루오로, $-R^{12g}$, $-OR^{12h}$ 및/또는 $-N(R^{12i})R^{12j}$ 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개의 치환체(들)로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;
- [0043] R^{11a} 및 R^{11b} 는 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨) 또는 $-S(O)_2R^{6c}$ (여기서, R^{6c} 는 상기에 정의됨)를 나타내고;
- [0044] R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , R^{12e} , R^{12f} , R^{12g} , R^{12h} , R^{12i} 및 R^{12j} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)을 나타냄),
- [0045] 상기 화합물은 본 명세서에서 "본 발명의 화합물"로 지칭될 수 있다.
- [0046] 본 발명의 화합물에서,
- [0047] R^{8a} 는 또한 $-OC_{1-3}$ 알킬로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타낼 수 있다(그리고 예를 들어, 따라서 R^5 는 $-CH_2-OCH_3$ 를 나타낼 수 있다).
- [0048] 약제학적으로 허용되는 염은 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함한다. 그러한 염은 통상적인 수단에 의해, 예를 들어, 선택적으로 염이 불용성인 용매 중에서, 또는 매질 중에서 화학식 I의 화합물의 유리 산 또는 유리 염기 형태를 1 당량 이상의 적절한 산 또는 염기와 반응시킨 후, 표준 기법을 사용하여(예를 들어, 진공 중에서, 동결-건조시킴으로써 또는 여과에 의해) 상기 용매, 또는 상기 매질을 제거함으로써 형성될 수 있다. 염은 또한, 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여, 염 형태의 본 발명의 화합물의 반대 이온을 다른 반대 이온으로 교환함으로써 제조될 수 있다.
- [0049] 또한, 화학식 (IA)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며:

[0050] [화학식 (IA)]



[0051]

[0052] (상기 식에서,

[0053] A는 방향족 또는 비방향족일 수 있는 6원 고리이고;

[0054] B는 5원 방향족 고리이고;

[0055] X_a 및 X_b 중 하나는 N을 나타내고, 나머지 다른 하나는 C를 나타내고(여기서, 각각의 N 및 C는 적절한 수의 단일/이중 결합에 연결됨);

[0056] X^1 은 $=N-$, $-CH_2-$ 또는 $=C(R^{10a})-$ 를 나타내고;

[0057] X^2 , X^3 , X^4 , X^5 및 X^6 은 각각 독립적으로 $=N-$ 또는 $=C(R^{10b})-$ 를 나타내고;

[0058] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, 할로(예를 들어, Cl, F), $-R^{6c}$, $-O-R^{6d}$, $-C(=O)-R^{6e}$, $-C(=O)-N(R^6)(R^7)$, $-CN$ 및 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

[0059] R^3 은, H, 할로(예를 들어, Cl, F), 및 $-C_{1-3}$ 알킬(선형, 분지형 또는 사이클릭; 상기 알킬 기는 할로(예를 들어, F) 및 $-O-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

[0060] R^4 는, H, F, $-C_{1-3}$ 알킬 및 $-O-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

[0061] R^5 는, H, $-OH$, $-R^{8a}$, $-C(=O)-R^{8b}$, $-SO_2-R^9$, 및 $-N(R^{11a})R^{11b}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체를 나타내고;

[0062] R^6 및 R^7 은 독립적으로 H 및 $-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되고;

[0063] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬을 나타내거나, 또는 R^{6a} 와 R^{6b} 는 함께 연결되어 3원 내지 6원 고리를 형성하고;

[0064] R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬(할로(예를 들어, F), $-O-CH_3$, 페닐, $-N(R^{6a})R^{6b}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

[0065] R^{6e} 는 $-C_{1-3}$ 알킬이고;

[0066] R^{8a} 는 $-CN$, $-C_{1-4}$ 알킬(선형, 분지형 또는 사이클릭; 상기 알킬 기는 할로로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, 따라서, 예를 들어 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$ 를 형성함), 또는 $-OC_{1-3}$ 알킬(할로 및 $-O-CH_3$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

- [0067] R^{8b} 는 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)이고;
- [0068] R^9 는 $-C_{1-4}$ 알킬(할로(예를 들어, F) 및 $-O-CH_3$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;
- [0069] R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬(그 자체가 플루오로, $-CN$, $-R^{12a}$, $-OR^{12b}$, $-N(R^{12c})R^{12d}$ 및/또는 $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$ 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개의 치환체(들)로 선택적으로 치환됨) 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬(그 자체가 플루오로, $-R^{12g}$, $-OR^{12h}$ 및/또는 $-N(R^{12i})R^{12j}$ 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개의 치환체(들)로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;
- [0070] R^{11a} 및 R^{11b} 는 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨) 또는 $-S(O)_2R^{6c}$ (여기서, R^{6c} 는 상기에 정의됨)를 나타내고;
- [0071] R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , R^{12e} , R^{12f} , R^{12g} , R^{12h} , R^{12i} 및 R^{12j} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)을 나타냄),
- [0072] 상기 화합물은 본 명세서에서 "본 발명의 화합물"로도 지칭될 수 있다.
- [0073] 상기 언급된 바와 같은 약제학적으로 허용되는 산 부가 염은, 화학식 (I)의 화합물이 형성할 수 있는 치료적으로 활성인 비독성 산 부가 염 형태를 포함하는 것으로 의미된다. 이러한 약제학적으로 허용되는 산 부가 염은 염기 형태를 그러한 적절한 산으로 처리함으로써 편리하게 얻어질 수 있다.
- [0074] 본 발명의 목적상, 본 발명의 화합물의 용매화물, 전구약물, N-옥사이드 및 입체이성질체가 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0075] 본 발명의 관련 화합물의 "전구약물"이라는 용어는 경구 또는 비경구 투여 후에 생체내(*in vivo*)에서 대사되어 실험적으로 검출가능한 양으로, 그리고 미리 결정된 시험 이내에(예를 들어, 6 내지 24시간의 투여 간격 이내에(즉, 일일 1회 내지 4회) 그러한 화합물을 형성하는 임의의 화합물을 포함한다. 오해를 피하기 위해, 용어 "비경구" 투여는 경구 투여 이외의 모든 투여 형태를 포함한다.
- [0076] 본 발명의 화합물의 전구약물은 화합물 상에 존재하는 작용기를 개질함으로써 제조될 수 있는데, 이는, 그러한 전구약물이 포유류 대상체에게 투여될 때, 개질이 생체내에서 절단되는 방식으로 수행된다. 개질은 전형적으로 전구약물 치환체를 갖는 모 화합물을 합성함으로써 달성된다. 전구약물은 본 발명의 화합물 내의 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 카르복시 또는 카르보닐 기가 생체내에서 절단되어 유리 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 카르복시 또는 카르보닐 기를 각각 재생할 수 있는 임의의 기에 결합되는 본 발명의 화합물을 포함한다.
- [0077] 전구약물의 예에는 하이드록시 작용기의 에스테르 및 카르바메이트, 카르복실 작용기의 에스테르 기, N-아실 유도체 및 N-만니히 염기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 전구약물에 대한 일반적인 정보는, 예를 들어 문헌[Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0078] 본 발명의 화합물은 이중 결합을 함유할 수 있으며, 이에 따라 각각의 개별 이중 결합에 대해 *E(entgegen)* 및 *Z(zusammen)* 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 위치 이성질체가 또한 본 발명의 화합물에 의해 포함될 수 있다. 모든 그러한 이성질체(예를 들어, 본 발명의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 도입시킨 경우, 시스- 및 트랜스-형태가 포함됨) 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다(예를 들어, 단일 위치 이성질체 및 위치 이성질체들의 혼합물이 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있음).
- [0079] 본 발명의 화합물은 또한 호변이성질 현상을 나타낼 수 있다. 모든 호변이성질체 형태(또는 호변이성질체) 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 저에너지 장벽을 통해 상호전환 가능한 상이한 에너지를 갖는 구조 이성질체들을 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체(양성자성(prototropic) 호변이성질체로도 알려짐)는 양성자의 이동을 통한 상호전환, 예컨대 케토-엔올 및 이민-엔아민 이성질체화를 포함한다. 원자가 호변이성질체는 결합 전자들 중 일부의 재구조화에 의한 상호전환을 포함한다.
- [0080] 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있고, 이에 따라 광학 이성질 현상 및/또

는 부분입체 이성질 현상을 나타낼 수 있다. 부분입체 이성질체는 통상적인 기법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화를 사용하여 분리될 수 있다. 다양한 입체이성질체는 통상적인 기법, 예를 들어 분별 결정화 또는 HPLC 기법을 사용하여 화합물들의 라세미 또는 다른 혼합물의 분리에 의해 분리될 수 있다. 대안적으로, 라세미화 또는 에피머화를 야기하지 않을 조건 하에서 적절한 광학적으로 활성인 출발 물질들을 반응시킴으로써(즉, '키랄 풀(chiral pool)' 방법), 적절한 출발 물질을 '키랄 보조제' - 이는 후속으로 적합한 스테이지에서 제거될 수 있음 - 와 반응시킴으로써, 예를 들어 호모키랄 산을 사용하여 유도체화(즉, 분할(동적 분할을 포함함))한 후, 크로마토그래피와 같은 통상적인 수단에 의해 부분입체 이성질체 유도체를 분리함으로써, 또는 모두 당업자에게 알려진 조건 하에서 적절한 키랄 시약 또는 키랄 촉매와 반응시킴으로써 원하는 광학 이성질체가 제조될 수 있다.

[0081] 모든 입체이성질체(부분입체 이성질체, 거울상 이성질체 및 회전장애 이성질체를 포함하지만 이로 한정되지 않음) 및 이들의 혼합물(예를 들어, 라세미 혼합물)이 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0082] 본 명세서에 제시된 구조에서, 임의의 특정 키랄 원자의 입체화학이 명시되지 않는 경우, 모든 입체이성질체가 고려되고 본 발명의 화합물로서 포함된다. 입체화학이 특정 구성을 나타내는 실선 췌기(solid wedge) 또는 파선에 의해 명시되는 경우, 그러한 입체이성질체는 그렇게 명시되고 정의된다.

[0083] 본 발명의 화합물은 비용매화된 형태로 존재할 뿐만 아니라, 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매를 사용하여 용매화된 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 용매화된 형태 및 비용매화된 형태 둘 모두를 포함하고자 한다.

[0084] 본 발명은, 본 명세서에 열거된 것들과 동일하지만, 하나 이상의 원자가 통상 자연계에 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자(또는 자연계에서 발견되는 가장 풍부한 것)로 대체된다는 사실 때문에, 본 발명의 동위원소-표지 화합물을 또한 포함한다. 본 명세서에 명시된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 발명의 화합물의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 본 발명의 화합물 내로 도입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , 및 ^{125}I 를 포함한다. 본 발명의 소정의 동위원소-표지 화합물(예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 로 표지된 것들)은 화합물에 유용하고/하거나 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소화(^3H) 및 탄소-14(^{14}C) 동위원소는 이들의 제조 용이성 및 검출가능성으로 인해 유용하다. 또한, 중수소(즉, ^2H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은, 더 큰 대사 안정성에서 생기는 소정의 치료적 이점(예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건)을 제공할 수 있으며, 이에 따라 일부 상황에서 바람직할 수 있다. ^2H 는 또한 본 명세서에서 ^2D 로 표기될 수 있으며, 임의의 경우에 둘 모두는 본 발명의 범주의 맥락에 따라 "수소" 또는 H에 포함된다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C 및 ^{18}F 가 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용하다. 본 발명의 동위원소-표지 화합물은 일반적으로, 동위원소 비표지 시약을 대신하여 동위원소 표지 시약으로 치환함으로써, 하기의 상세한 설명/실시예에 개시된 것들과 유사한 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0085] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 정의된 C_{1-q} 알킬 기(여기서, q는 범위의 상한치임)는 직쇄일 수 있거나, 충분한 수(즉, 필요에 따라 최소 2개 또는 3개)의 탄소 원자가 존재할 때, 분지쇄 및/또는 사이클릭(따라서, C_{3-q} -사이클로알킬 기를 형성함)일 수 있다. 그러한 사이클로알킬 기는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있으며, 추가로 가교될 수 있다. 나아가, 충분한 개수(즉, 최소 4개)의 탄소 원자가 존재하는 경우, 그러한 기는 또한 부분 사이클릭일 수 있다. 그러한 알킬 기는 또한 포화될 수 있거나, 충분한 개수(즉, 최소 2개)의 탄소 원자가 존재하는 경우, 불포화될 수 있다(예를 들어, C_{2-q} 알케닐 기 또는 C_{2-q} 알키닐 기를 형성함). 유사한 방식으로, C_{1-q} 알킬렌 기는 탄소 원자수 "q"에 따라 C_{1-q} 알킬 연결기, 즉, $-\text{CH}_2-(\text{C}_1 \text{ 알킬렌 또는 메틸렌})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 등을 나타낸다.

[0086] 구체적으로 언급될 수 있는 C_{3-q} 사이클로알킬 기(여기서, q는 범위의 상한치임)는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 알킬 기일 수 있으며, 여기서 사이클로알킬 기는 추가로 가교될 수 있다(따라서, 예를 들어, 3개의 융합된 사이클로알킬 기와 같은 융합 고리 시스템을 형성함). 그러한 사이클로알킬 기는 포화되거나, 하나 이상의 이중 결합을 함유하여 불포화될 수 있다(예를 들어, 사이클로알케닐 기를 형성함). 치환체가 사이클로알킬 기 상

의 임의의 지점에 부착될 수 있다. 나아가, 충분한 개수(즉, 최소 4개)가 존재하는 경우, 그러한 사이클로알킬 기는 또한 부분 사이클릭일 수 있다.

[0087] 본 명세서에 사용될 때, 용어 "할로"는 바람직하게는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

[0088] 본 명세서에 언급된 헤테로사이클릭 기는 방향족 또는 비방향족 헤테로사이클릭 기를 포함할 수 있으며, 따라서 헤테로사이클로알킬과 헤테로아릴을 포함한다. 마찬가지로, "방향족 또는 비방향족 5원 또는 6원 고리"는 고리에 5개 또는 6개의 구성원을 갖는 헤테로사이클릭 기(및 카르보사이클릭 기)일 수 있다.

[0089] 언급될 수 있는 헤테로사이클로알킬 기는, 고리 시스템 내의 원자들 중 적어도 하나(예를 들어 1 내지 4개)가 탄소 이외의 것(즉, 헤테로원자)이고, 고리 시스템 내의 원자들의 총수가 3 내지 20(예를 들어, 3 내지 10, 예를 들어 3 내지 8, 예컨대 5 내지 8)인 비방향족 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬 기를 포함한다. 그러한 헤테로사이클로알킬 기들은 또한 가교될 수 있다. 나아가, 그러한 헤테로사이클로알킬 기는 포화되거나, 하나 이상의 이중 결합 및/또는 삼중 결합을 함유하여 불포화되어, 예를 들어 C_{2-q} -헤테로사이클로알케닐(여기서, q 는 범위의 상한임) 기를 형성할 수 있다. 언급될 수 있는 C_{2-q} 헤테로사이클로알킬 기는 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 6-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 6-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 8-아자바이사이클로-[3.2.1]옥타닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 다이하이드로피라닐, 다이하이드로피리디닐, 다이하이드로피롤릴(2,5-다이하이드로피롤릴을 포함함), 다이옥솔라닐(1,3-다이옥솔라닐을 포함함), 다이옥사닐(1,3-다이옥사닐 및 1,4-다이옥사닐을 포함함), 다이티아닐(1,4-다이티아닐을 포함함), 다이티올라닐(1,3-다이티올라닐을 포함함), 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 모르폴리닐, 7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 6-옥사바이사이클로-[3.2.1]옥타닐, 옥세타닐, 옥시라닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 비방향족 피라닐, 피라졸리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 퀴누클리디닐, 설펜라닐, 3-설펜레닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피리디닐(예컨대, 1,2,3,4-테트라하이드로피리디닐 및 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐), 티에타닐, 티이라닐, 티올라닐, 티오모르폴리닐, 트라이티아닐(1,3,5-트라이티아닐을 포함함), 트로판닐 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 기 상의 치환체는, 적절한 경우, 헤테로원자를 포함한 고리 시스템 내의 임의의 원자 상에 위치할 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기의 부착점은 (적절한 경우) 헤테로원자(예컨대, 질소 원자)를 포함한 고리 시스템 내의 임의의 원자를 통해, 또는 고리 시스템의 일부로서 존재할 수 있는 임의의 융합된 카르보사이클릭 고리 상의 원자를 경유할 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기는 또한 N - 또는 S -산화된 형태일 수 있다. 본 명세서에 언급된 헤테로사이클로알킬은 구체적으로 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이라고 명시될 수 있다.

[0090] 방향족 기는 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다. 언급될 수 있는 아릴 기는 C_{6-20} , 예컨대 C_{6-12} (예를 들어, C_{6-10}) 아릴 기를 포함한다. 그러한 기는 6 내지 12개(예를 들어, 6 내지 10개)의 고리 탄소 원자를 가지며 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭일 수 있으며, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이다. C_{6-10} 아릴 기는 페닐, 나프틸 등, 예컨대 1,2,3,4-테트라하이드로-나프틸을 포함한다. 아릴 기의 부착점은 고리 시스템의 임의의 원자를 경유할 수 있다. 예를 들어, 아릴 기가 폴리사이클릭인 경우, 부착점은 비방향족 고리의 원자를 포함한 원자를 경유할 수 있다. 그러나, 아릴 기가 폴리사이클릭(예를 들어, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭)인 경우, 이들은 바람직하게는 방향족 고리를 통해 분자의 나머지 부분에 연결된다. 언급될 수 있는 가장 바람직한 아릴 기는 "페닐"이다.

[0091] 달리 특정되지 않는 한, 용어 "헤테로아릴"은, 본 명세서에 사용될 때, 바람직하게는 N , O 및 S 로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자(들)(예를 들어, 1 내지 4개의 헤테로원자)를 함유하는 방향족 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 5 내지 20개의 구성원(예를 들어, 5 내지 10개의 구성원)을 갖는 것들을 포함하며, 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭일 수 있되, 단, 고리들 중 적어도 하나는 방향족이다(따라서 예를 들어, 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 헤테로방향족 기를 형성함). 헤테로아릴 기가 폴리사이클릭인 경우, 부착점은 비방향족 고리의 원자를 포함한 임의의 원자를 경유할 수 있다. 그러나, 헤테로아릴 기가 폴리사이클릭(예를 들어, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭)인 경우, 이들은 바람직하게는 방향족 고리를 통해 분자의 나머지 부분에 연결된다. 언급될 수 있는 헤테로아릴 기는 3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀리닐, 1,3-다이하이드로아이소인돌릴, 1,3-다이하이드로아이소인돌릴(예를 들어, 3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일, 1,3-다이하이드로아이소인돌-2-일, 1,3-다이하이드로아이소인돌-2-일; 즉, 비방향족 고리를 통해 연결된 헤테로아릴 기), 또는, 바람직하게는, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조다이옥사닐, 벤조다이옥세피닐, 벤조다이옥솔릴(1,3-벤조다이옥솔릴을 포함함), 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조티아다이졸릴(2,1,3-벤조티아다이아졸릴을 포함함), 벤조티아졸릴, 벤조사다이아졸릴(2,1,3-벤조사다이아졸릴을 포함함), 벤조사지닐(3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤조사지닐을 포함함), 벤조사졸릴, 벤조모르폴리닐, 벤조셀레나다이아졸릴(2,1,3-벤조셀레나다이아졸릴

을 포함함), 벤조티에닐, 카르바졸릴, 크로마닐, 신놀리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다조[1,2-*a*]피리딜, 인다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 아이소벤조푸라닐, 아이소크로마닐, 아이소인돌리닐, 아이소인돌릴, 아이소퀴놀리닐, 아이소티아졸릴, 아이소티오크로마닐, 아이소옥사졸릴, 나프티리디닐(1,6-나프티리디닐 또는, 바람직하게는, 1,5-나프티리디닐 및 1,8-나프티리디닐을 포함함), 옥사다리아졸릴(1,2,3-옥사다리아졸릴, 1,2,4-옥사다리아졸릴 및 1,3,4-옥사다리아졸릴을 포함함), 옥사졸릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 테트라하이드로아이소퀴놀리닐(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀리닐 및 5,6,7,8-테트라하이드로아이소퀴놀리닐을 포함함), 테트라하이드로퀴놀리닐(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐 및 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀리닐을 포함함), 테트라졸릴, 티아다리아졸릴(1,2,3-티아다리아졸릴, 1,2,4-티아다리아졸릴 및 1,3,4-티아다리아졸릴을 포함함), 티아졸릴, 티오크로마닐, 티오펜에틸, 티에닐, 트리아아졸릴(1,2,3-트리아아졸릴, 1,2,4-트리아아졸릴 및 1,3,4-트리아아졸릴을 포함함) 등을 포함한다. 헤테로아릴 기 상의 치환체는, 적절한 경우, 헤테로원자를 포함한 고리 시스템 내의 임의의 원자 상에 위치할 수 있다. 헤테로아릴 기의 부착점은 (적절한 경우) 헤테로원자(예컨대, 질소 원자)를 포함한 고리 시스템 내의 임의의 원자를 통해, 또는 고리 시스템의 일부로서 존재할 수 있는 임의의 융합된 카르보사이클릭 고리 상의 원자를 경유할 수 있다. 헤테로아릴 기는 또한 *N*- 또는 *S*-산화된 형태일 수 있다. 본 명세서에 언급된 헤테로아릴 기는 구체적으로 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이라고 명시될 수 있다. 헤테로아릴 기가, 비방향족 고리가 존재하는 폴리사이클릭인 경우, 그러한 비방향족 고리는 하나 이상의 =O 기로 치환될 수 있다. 본 명세서에 언급될 수 있는 가장 바람직한 헤테로아릴 기는, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자(예를 들어, 바람직하게는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자)를 함유하는 5원 또는 6원 방향족 기이다.

[0092] 헤테로아릴 기는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이라고 구체적으로 명시될 수 있다. 헤테로아릴이 바이사이클릭이라고 명시된 경우, 이는 또 다른 5원, 6원 또는 7원 고리(예를 들어, 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 고리)와 융합된 5원, 6원 또는 7원 모노사이클릭 고리(예를 들어, 모노사이클릭 헤테로아릴 고리)로 이루어질 수 있다.

[0093] 언급될 수 있는 헤테로원자는 인, 규소, 붕소, 및 바람직하게는 산소, 질소 및 황을 포함한다.

[0094] 본 명세서에 "방향족" 기가 언급되는 경우, 이는 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다. 본 명세서에 "방향족 연결기"가 언급되는 경우, 이는 바람직하게는 모노사이클릭(폴리사이클릭일 수도 있음)이고, 그러한 연결기의 임의의 가능한 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착되는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다. 그러나, 카르보사이클릭 방향족 연결기가 구체적으로 언급되는 경우, 그러한 방향족 기는 헤테로원자를 함유하지 않을 수 있으며, 즉, 이는 아릴일 수 있다(그러나 헤테로아릴은 아님).

[0095] 오해를 피하기 위해, 기가 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬로부터 선택되는) 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다고 언급된 경우, 그러한 치환체(예를 들어, 알킬 기)들은 서로 독립적이다. 즉, 그러한 기는 동일한 치환체(예를 들어, 동일한 알킬 치환체) 또는 상이한(예를 들어, 알킬) 치환체로 치환될 수 있다.

[0096] 본 명세서에 언급된 모든 개별 특징(예를 들어, 바람직한 특징)은 단독으로 또는 본 명세서에 언급된 임의의 다른 특징(바람직한 특징을 포함함)과 조합하여 취해질 수 있다(따라서, 바람직한 특징들이 다른 바람직한 특징과 함께, 또는 이들과 독립적으로 취해질 수 있다).

[0097] 당업자는 본 발명의 대상인 본 발명의 화합물이 안정한 것들을 포함함을 이해할 것이다. 즉, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 반응 혼합물로부터 유용한 순도로의 단리를 견디기에 충분히 견고한 것들을 포함한다.

[0098] 일 실시 형태에서, 고리 A는 방향족이고;

[0099] X¹은 =N- 또는 =CH-를 나타내고;

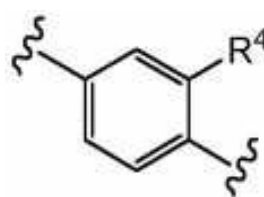
[0100] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로, 수소, -CH₃, -F, -Cl, -OCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂로부터 선택되는 치환체를 나타낸다.

[0101] 바람직하게는, 고리 A는 방향족이고;

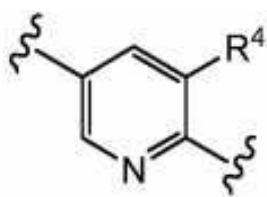
[0102] X¹은 =N-이고/이거나;

[0103] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로, 수소, -CH₃, -F, -Cl, -OCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂로부터 선택되는 치환체를 나타낸다.

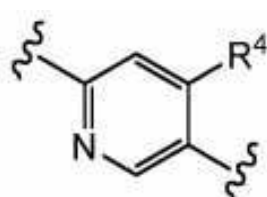
- [0104] 다른 바람직한 구성에서, 고리 A는 방향족이고/이거나;
- [0105] X^1 은 =CH-를 나타내고/내거나;
- [0106] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, -CH₃, -F, -Cl, -OCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂로부터 선택되는 치환체를 나타낸다.
- [0107] 일 대안에서, 고리 A는 비방향족이고/이거나;
- [0108] X^1 은 -CH₂-를 나타내고/내거나;
- [0109] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, -CH₃, -Cl, -OCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂로부터 선택되는 치환체를 나타낸다.
- [0110] 본 발명의 화합물은,
- [0111] H, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, 및 사이클로프로필로부터 선택되는 치환체를 나타내는 R₃을 포함하는 것이 바람직하다.
- [0112] 더 정확하게는, 화합물은, 고리 A가 비방향족이고/이거나;
- [0113] X^1 은 -CH₂-를 나타내고/내거나;
- [0114] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, -CH₃, -Cl, -OCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂로부터 선택되는 치환체를 나타내고/내거나;
- [0115] R₃은, H, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, 및 사이클로프로필로부터 선택되는 치환체를 나타낸다.
- [0116] 대안적으로, 본 발명의 다른 실시 형태에서,
- [0117] 고리 A는 방향족이고/이거나;
- [0118] X^1 은 =N-을 나타내고/내거나;
- [0119] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, -CH₃, -Cl, -OCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂로부터 선택되는 치환체를 나타내고/내거나;
- [0120] R₃은, H, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, 및 사이클로프로필로부터 선택되는 치환체를 나타내는, 화합물이 제공된다.
- [0121] 다른 대안으로서, 고리 A가 방향족이고/이거나;
- [0122] X^1 은 =CH-를 나타내고/내거나;
- [0123] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, -CH₃, -Cl, -OCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂로부터 선택되는 치환체를 나타내는, 화합물이 제공된다. 일 실시 형태에서, -CH₃는 또한 구체적으로는 이의 중수소화된 동위원소, 예를 들어 -CD₃를 나타낼 수 있다.
- [0124] 본 발명의 추가의 태양에서, 고리 C가 하기 중에서 선택되는, 화합물이 제공된다:



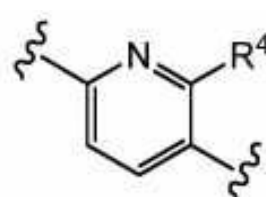
(II)



(III)



(IV)



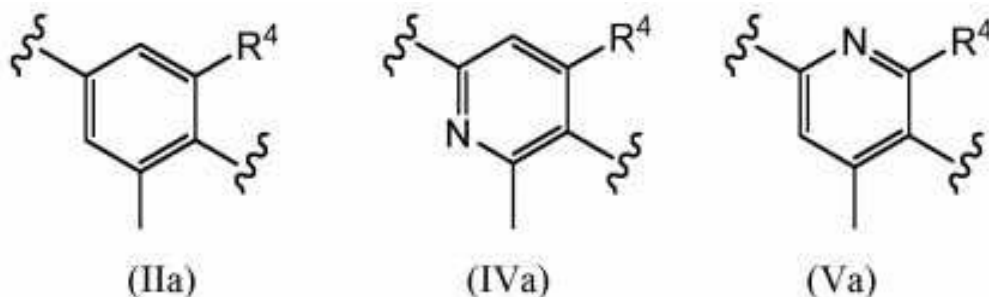
(V)

- [0125]
- [0126] (상기 식에서, R^4 는, 앞서 개시된 바와 같이, H, F, -C₁₋₃ 알킬 및 -O-C₁₋₃ 알킬로부터 선택되는 치환체를

나타냄).

[0127] 이 태양에서, 일 실시 형태에서의 R^4 는, H, F 및 $-CH_3$ 로부터 선택되는 치환체를 나타낸다.

[0128] 일 실시 형태에서, 고리 C는 또한 하기 중에서 선택될 수 있다:

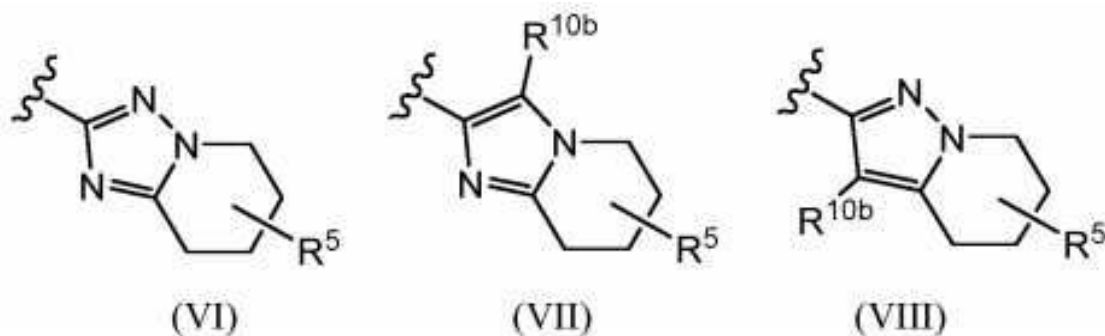


[0129]

[0130] 이 태양에서, 일 실시 형태에서의 R^4 는 F, $-C_{1-3}$ 알킬 및 $-O-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 치환체를 나타낸다.

[0131] 이 태양에서, 다른 형태에서의 R^4 는, F 및 $-CH_3$ 로부터 선택되는 치환체를 나타낸다.

[0132] 일 실시 형태에서, 본 발명은 고리 D가 하기 중에서 선택되는, 화합물을 포함한다:



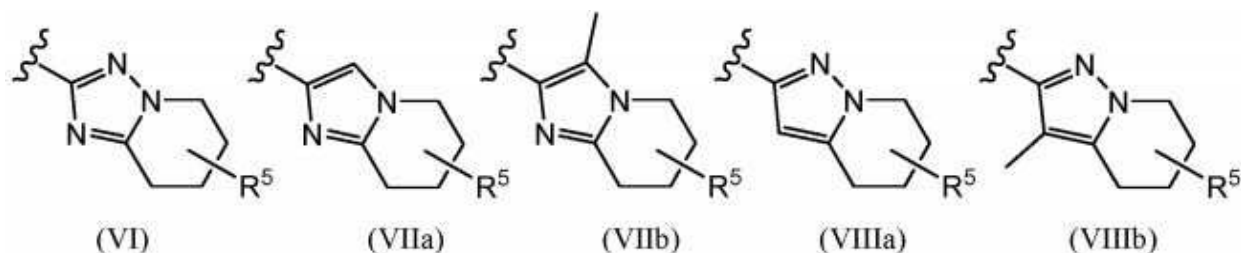
[0133]

[0134] (상기 식에서, 청구항 1에 따르면, R^5 는, H, $-OH$, $-R^{8a}$, $-C(=O)-R^{8b}$, $-SO_2-R^9$, 또는 $-N(R^{11a})R^{11b}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체를 나타내고/내거나;

[0135] R^{10b} 는 H, 할로, C_{1-4} 알킬(그 자체가 플루오로, $-CN$, $-R^{12a}$, $-OR^{12b}$, $-N(R^{12c})R^{12d}$ 및/또는 $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$ 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개의 치환체(들)로 선택적으로 치환됨) 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬(그 자체가 플루오로, $-R^{12g}$, $-OR^{12h}$ 및/또는 $-N(R^{12i})R^{12j}$ 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개의 치환체(들)로 선택적으로 치환됨)을 나타냄).

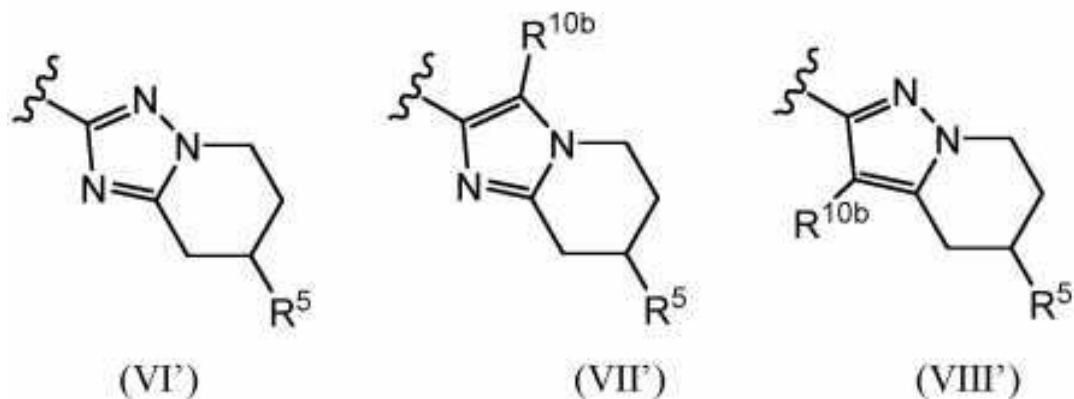
[0136] 일 실시 형태에서, R^{10b} 는, H 및 $-CH_3$ 로부터 선택되는 치환체를 나타내는, 화합물이 제공된다.

[0137] 또 다른 실시 형태에서, 고리 D는 하기 중에서 선택된다:



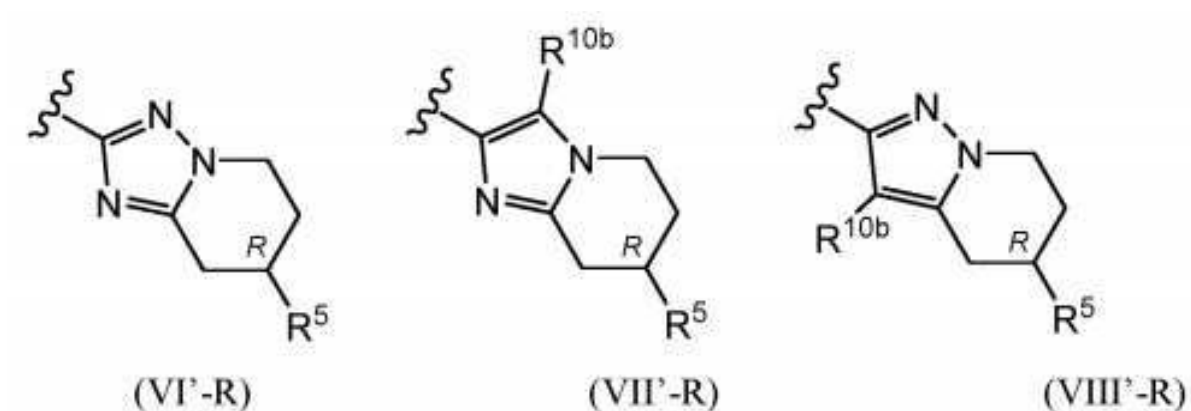
[0138]

[0139] 바람직하게는, 고리 D는 하기 중에서 선택된다:



[0140]

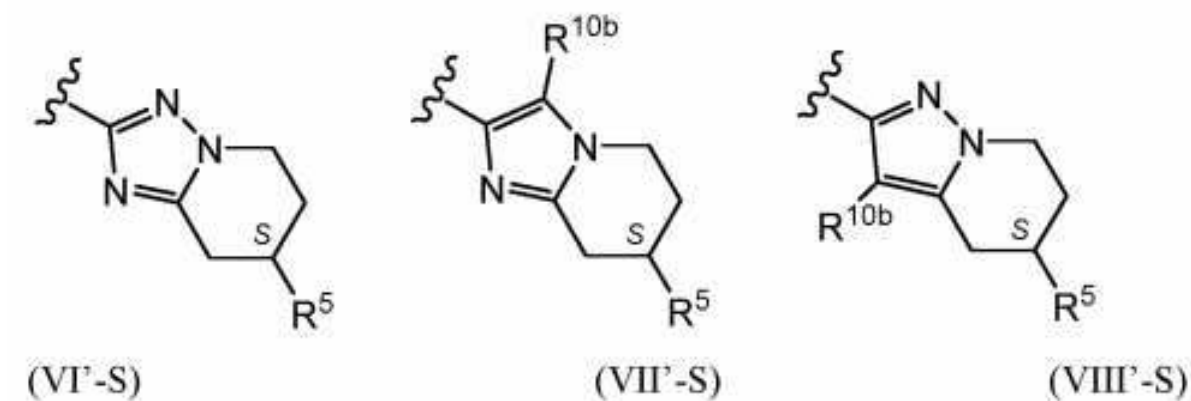
[0141] 대안적인 일 실시 형태에서, 고리 D는 하기 중에서 선택된다:



[0142]

[0143] (R^5 가 부착되어 있는 탄소 원자는 R 배치를 가짐).

[0144] 대안적인 제2 실시 형태에서, 고리 D는 하기 중에서 선택된다:

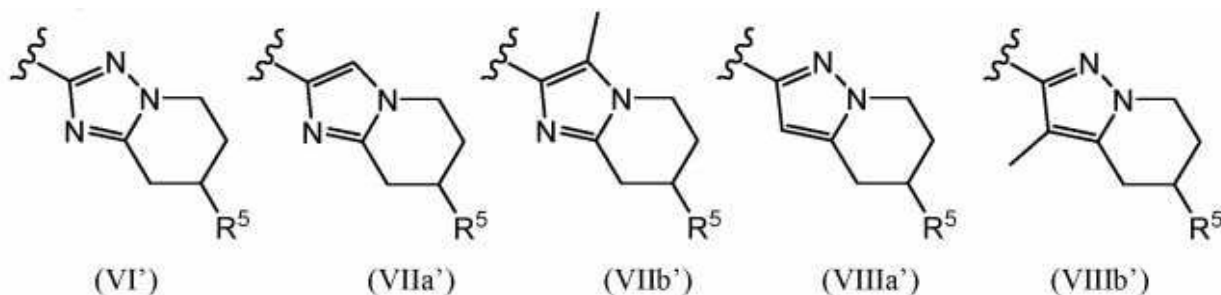


[0145]

[0146] (R^5 가 부착되어 있는 탄소 원자는 S 배치를 가짐).

[0147] 일 실시 형태에서, R^5 는 H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 사이클로프로필, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{SO}_2)\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{SO}_2)\text{CF}_3$, 및 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 를 나타낸다.

[0148] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 고리 D가 하기 중에서 선택되는, 화합물을 포함한다:

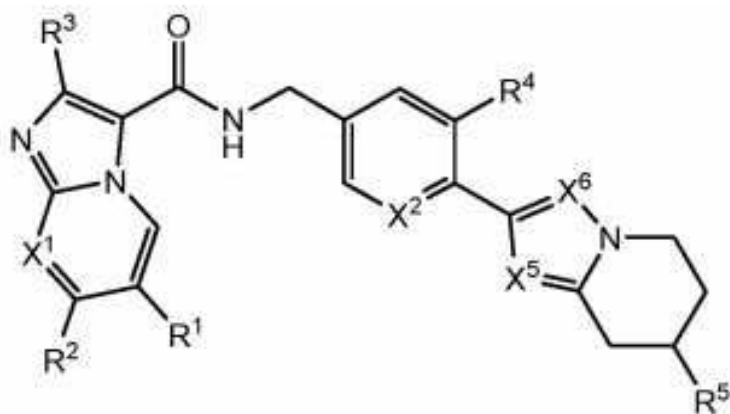


[0149]

[0150] (상기 식에서, R^5 는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, 사이클로프로필, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(SO_2)CF_3$, $-N(CH_3)(SO_2)CF_3$, 및 $-SO_2CF_3$ 를 나타냄).

[0151] 바람직하게는, 본 발명은 화학식 (IX)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭한다:

[0152] [화학식 (IX)]



[0153]

[0154] (상기 식에서,

[0155] X^1 은 $=N-$ 또는 $=C(R^{10a})-$ 를 나타내고;

[0156] X^2 , X^5 및 X^6 은 각각 독립적으로 $=N-$ 또는 $=C(R^{10b})-$ 를 나타내고;

[0157] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, 할로(예를 들어, Cl, F), $-R^{6c}$, $-O-R^{6d}$, $-C(=O)-R^{6e}$,

[0158] $-C(=O)-N(R^6)(R^7)$, $-CN$ 및 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

[0159] R^3 은, H, 할로(예를 들어, Cl, F), $-CF_3$, $-CHF_2$, 및 $-C_{1-3}$ 알킬(선형, 분지형 또는 사이클릭; 상기 알킬 기는 할로(예를 들어, F) 및 $-O-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

[0160] R^4 는, H, F, $-C_{1-3}$ 알킬 및 $-O-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

[0161] R^5 는 H, $-OH$, $-R^{8a}$, $-C(=O)-R^{8b}$, $-SO_2-R^9$, 또는 $-N(R^{11a})R^{11b}$ 를 나타내고;

[0162] R^6 및 R^7 은 독립적으로 H 및 $-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되고;

[0163] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬을 나타내거나, 또는 R^{6a} 와 R^{6b} 는 함께 연결되어 3원 내지 6원 고리를 형성하고;

[0164] R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬(할로(예를 들어, F), $-O-CH_3$, 페닐, $-N(R^{6a})R^{6b}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

[0165] R^{6e} 는 $-C_{1-3}$ 알킬이고;

[0166] R^{8a} 는 $-CN$, $-C_{1-4}$ 알킬(선형, 분지형 또는 사이클릭; 상기 알킬은 할로로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨; 예를 들어, $-CF_3$, $-CHF_2$), $-OC_{1-3}$ 알킬(할로 및 $-O-CH_3$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

[0167] R^{8b} 는 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)이고;

[0168] R^9 는 $-C_{1-4}$ 알킬(할로(예를 들어, F) 및 $-O-CH_3$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

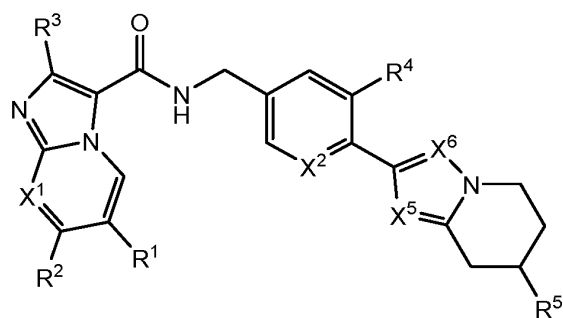
[0169] R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬(그 자체가 플루오로, $-CN$, $-R^{12a}$, $-OR^{12b}$, $-N(R^{12c})R^{12d}$ 및/또는 $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$ 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개의 치환체(들)로 선택적으로 치환됨) 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬(그 자체가 플루오로, $-R^{12g}$, $-OR^{12h}$ 및/또는 $-N(R^{12i})R^{12j}$ 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개의 치환체(들)로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

[0170] R^{11a} 및 R^{11b} 는 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨); $-SO_2R^{6c}$ 를 나타내고;

[0171] R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , R^{12d} , R^{12e} , R^{12f} , R^{12g} , R^{12h} , R^{12i} 및 R^{12j} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)을 나타냄).

[0172] 또 다른 추가의 바람직한 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 (IX) 또는 화학식 (IXA)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭한다:

[화학식 (IX)]



[0173]

[0174] (상기 식에서,

[0175] X^1 은 $=N-$ 또는 $=CH-$ 를 나타내고;

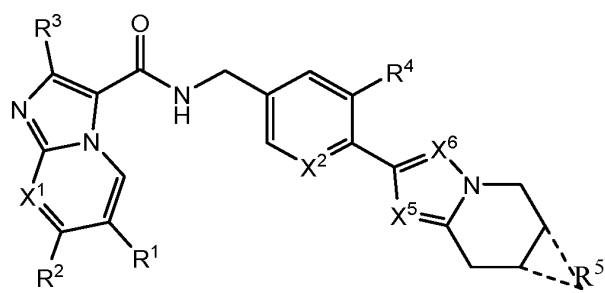
[0176] X^2 , X^5 및 X^6 은 각각 독립적으로 $=N-$, $=CH-$ 또는 $=C(CH_3)-$ 를 나타내고;

[0177] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, $-CH_3$, $-F$, $-Cl$, $-OCH_3$, $-NH_2$, 및 $-CH_2NH_2$ 로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

[0178] R^3 은, H, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 및 사이클로프로필로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

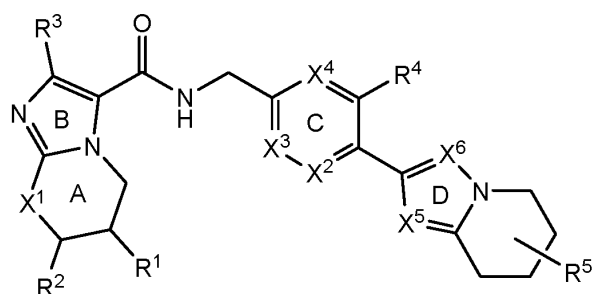
[0179] R^4 는, H, F 및 $-CH_3$ 로부터 선택되는 치환체를 나타내고;

화학식 (IXA)

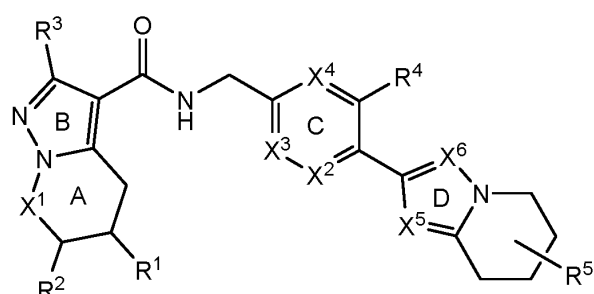


- [0180] R^5 는 (화학식 (IXA)의 화합물에서) 고리 시스템 내의 N 원자에 대해 메타- 또는 파라-위치 중 어느 하나에 연결되고;
- [0181] R^5 는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, 사이클로프로필, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(SO_2)CF_3$, $-N(CH_3)(SO_2)CF_3$, 또는 $-SO_2CF_3$ 를 나타냄).
- [0182] 본 발명의 일 실시 형태에서 또는 (추가 실시 형태에서), R^5 는, C_{1-4} 알킬(플루오로로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨), C_{3-4} 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필), $-OH$ 및 $-OC_{1-4}$ 알킬(여기서, 알킬 모이어티는 그 자체가 플루오로 및 $-OC_{1-2}$ 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되는 치환체를 나타낸다.
- [0183] 본 발명의 일 실시 형태에서(화학식 (I), 화학식 (IX) 및 화학식 (IXA)의 화합물과 관련된 것을 포함함),
- [0184] $-R^1$ 및 R^2 는 독립적으로 H, CH_3 , F, Cl 또는 $-OCH_3$ 를 나타내고/내거나;
- [0185] $-X^1$ 은 $=N-$ 또는 $=CH-$ 를 나타내고/내거나;
- [0186] $-R^3$ 은 C_{1-3} 알킬(하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨) 또는 C_{3-4} 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필)을 나타내고/내거나;
- [0187] $-X^3$ 및 X^4 는 독립적으로 $=CH-$ 를 나타내고/내거나;
- [0188] $-X^5$ 는 $=CH-$ 또는 $=N-$ 를 나타내고/내거나(일 실시 형태에서는, $=CH-$ 를 나타내고/내거나);
- [0189] $-R^4$ 는 수소, F 또는 CH_3 를 나타내고/내거나;
- [0190] $-X^5$ 및 X^6 은 독립적으로 $=N-$, $=CH=$ 또는 $=C(CH_3)-$ 를 나타내고/내거나(추가 실시 형태에서, X^5 및 X^6 중 하나는 $=N-$ 를 나타내고, 나머지 다른 하나는 $=N-$, $=CH-$ 또는 $=C(CH_3)-$ 를 나타내고/내거나);
- [0191] $-R^5$ 가 치환체를 나타낼 때, 이는 바이사이클 내의 필수 N 원자에 대해 메타- 또는 파라-위치에 있을 수 있고/있거나;
- [0192] $-R^5$ 는 H(그렇지라도, 일 실시 형태에서는 치환체를 나타냄), $-CF_3$, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, 사이클로프로필, 프로필, $-OH$, $-O-CH_2CH_2OCH_3$ 또는 OCF_3 를 나타내는데,
- [0193] 즉, 임의의 상기 실시 형태는 단독으로 취해지거나 또는 본 명세서에 개시된 다른 실시 형태들과 조합하여 취해질 수 있다.
- [0194] 별개의 실시 형태에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물로서 또는 화학식 (IB)의 화합물로서 나타낼 수 있다:

[화학식 (I)]



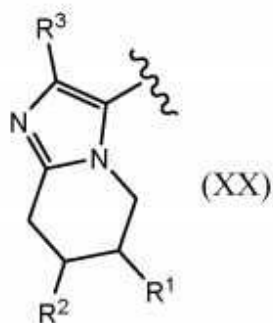
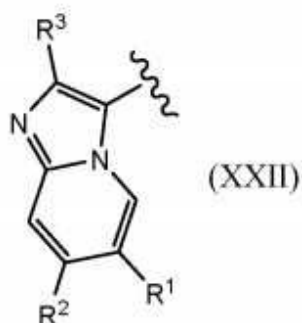
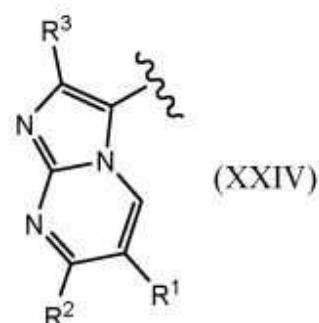
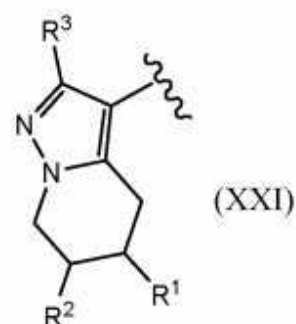
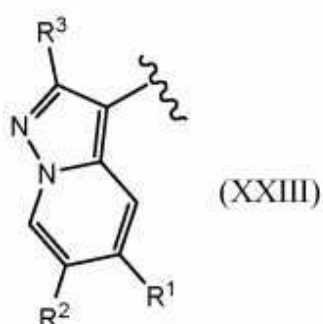
화학식 (IB)



[0195]

[0196] (상기 식에서, 모든 변수는 본 명세서에 정의된 바와 같음).

[0197] 특정 실시 형태에서, 고리 A 및 고리 B를 함유하는 바이사이클은 하기 화학식 중 어느 하나로 나타낼 수 있다:

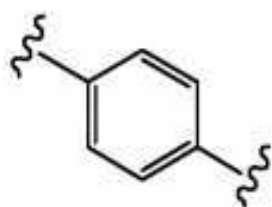


[0198]

[0199] 일 실시 형태에서, R¹ 및 R²는 각각 수소를 나타낸다(따라서, (XX), (XXI), (XXII), (XXIII) 및 (XXIV)로 나타낸 고리들의 6원 고리는 비치환된다). 다른 실시 형태에서, R³은 C₁-₃ 알킬, 예컨대 에틸을 나타낸다.

[0200] 일 실시 형태에서, C 고리는 비치환된 페닐, 즉, 화학식 (XXX)의 것을 나타낼 수 있다:

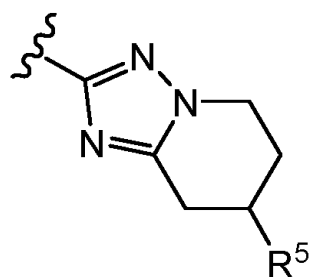
[0201] [화학식 (XXX)]



[0202]

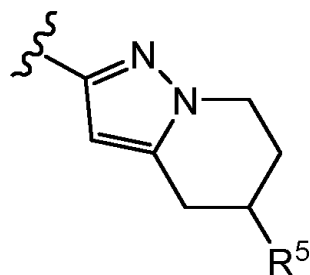
[0203] 일 실시 형태에서, D 고리(또는 D 고리를 함유하는 바이사이클)는 별개의 실시 형태에서 화학식 (XXXI) 또는 화학식 (XXXII)를 나타낸다:

[화학식 (XXXI)]



[0204]

화학식 (XXXII)



[0205] 다른 실시 형태에서, R⁵는 C₁-₃ 알킬(하나 이상의 플루오로 원자에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고; 추가의

실시 형태에서, R⁵는 -CF₃를 나타낸다.

- [0206] 본 명세서에 언급된 바와 같이, 그리고 어떠한 오해도 피하기 위해, 임의의 전술한 실시 형태가 다른 실시 형태들, 예를 들어 고리 A 및 고리 B를 나타낸 임의의 실시 형태, 고리 C를 나타낸 것들 중 임의의 것, 고리 D를 나타낸 것들 중 임의의 것, 이뿐만 아니라, 본 명세서에 나타난 임의의 다른 실시 형태(예컨대, R⁵ 치환체 등)와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0207] 본 발명에 따른 화합물은 놀랍게도 미코박테리아 감염, 특히 *미코박테리움 투베르쿨로시스*(이의 잠복 및 약물 저항성 형태를 포함함)와 같은 병원성 미코박테리아에 의해 야기되는 질병을 포함한 세균성 감염의 치료에 적합한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명은 또한 약제, 특히 미코박테리아 감염을 포함한 세균성 감염의 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0208] 본 발명의 그러한 화합물은 *M. 투베르쿨로시스*에서 ATP 신타제를 방해함으로써 작용할 수 있으며, 이때 사이토크롬 bc₁ 활성의 억제자가 주요 작용 방식이다. 사이토크롬 bc₁은 ATP 합성에 필요한 전자 수송 사슬의 필수 성분이다.
- [0209] 나아가, 본 발명은 또한, 미코박테리아 감염을 포함한 세균성 감염의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물뿐만 아니라, 하기에 기재되는 바와 같은 이의 임의의 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0210] 따라서, 다른 태양에서, 본 발명은 미코박테리아 감염을 포함한 세균성 감염을 앓고 있거나 이러한 감염의 위험이 있는 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0211] 본 발명의 화합물은 저항성 세균 균주에 대해서도 활성을 나타낸다.
- [0212] 이상 또는 이하에서 상기 화합물이 세균성 감염을 치료할 수 있다고 사용될 때에는 언제나 이는, 화합물이 하나 이상의 세균 균주에 의한 감염을 치료할 수 있음을 의미한다.
- [0213] 본 발명은 또한 약제학적으로 허용되는 담체와, 활성 성분으로서, 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 투여 목적으로 다양한 약제학적 형태로 제형화될 수 있다. 적절한 조성물로서, 약물을 전신 투여하기 위해 통상 사용되는 모든 조성물이 언급될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서의, 선택적으로 부가 염 형태의 특정 화합물의 유효량이 약제학적으로 허용되는 담체와 친밀한 혼합물로 배합되며, 상기 담체는 투여에 요구되는 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 이들 약제학적 조성물은, 특히 경구 투여에 또는 비경구 주사에 의한 투여에 적합한 단일 투여 형태(unitary dosage form)가 바람직하다. 예를 들어, 조성물을 경구 투여 형태로 제조함에 있어서, 임의의 통상적인 약제학적 매질이 사용될 수 있으며, 예를 들어, 현탁액, 시럽, 엘릭서(elixir), 에멀전 및 용액과 같은 경구 액체 제제의 경우에는 물, 글리콜, 오일, 알코올 등이 사용되거나; 분말, 알약, 캡슐 및 정제의 경우에는 진분, 당, 카올린, 희석제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 고체 담체가 사용된다. 투여 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 나타내고, 이러한 경우에 고체 약제학적 담체가 분명히 사용된다. 비경구 조성물의 경우, 담체는, 다른 성분들이, 예를 들어 용해성을 돕기 위해 포함될 수 있더라도, 적어도 대부분 멸균수를 통상 포함할 것이다. 예를 들어, 담체가 식염수, 글루코스 용액, 또는 식염수 및 글루코스 용액의 혼합물을 포함하는 주사용 용액이 제조될 수 있다. 주사용 현탁액이 또한 제조될 수 있으며, 이러한 경우에 적절한 액체 담체, 현탁화제 등이 사용될 수 있다. 사용 직전에 액체 형태 제제로 변환되도록 의도된 고체 형태 제제가 또한 포함된다.
- [0214] 투여 방식에 따라, 약제학적 조성물은 바람직하게는 0.05 내지 99 중량%, 더 바람직하게는 0.1 내지 70 중량%, 더욱 더 바람직하게는 0.1 내지 50 중량%의 활성 성분(들), 및 1 내지 99.95 중량%, 더 바람직하게는 30 내지 99.9 중량%, 더욱 더 바람직하게는 50 내지 99.9 중량%의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 것이며, 모든 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.
- [0215] 약제학적 조성물은 당업계에 알려진 다양한 다른 성분, 예를 들어 윤활제, 안정제, 완충제, 유화제, 점도 조절제, 계면활성제, 방부제, 향미제 또는 착색제를 추가로 함유할 수 있다.
- [0216] 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 상기 언급된 약제학적 조성물을 단위 투여 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 단위 투여 형태는 단일 투여량(unitary dosage)으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각각의 단위는, 필요한 약제학적 담체와 관련하여, 원하는 치료적 효과

를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유한다. 그러한 단위 투여 형태의 예는 정제(스코어링된 정제 또는 코팅된 정제를 포함함), 캡슐, 알약, 분말 패킷, 웨이퍼, 좌제, 주사용 용액 또는 현탁액 등, 그리고 이들의 분리된 다회분(segregated multiple)이다.

- [0217] 물론, 본 발명에 따른 화합물의 일일 투여량은 사용된 화합물, 투여 방식, 원하는 치료, 및 지시된 미코박테리아 질병에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로, 본 발명에 따른 화합물이 1 그램을 초과하지 않는 일일 투여량으로, 예를 들어 10 내지 50 mg/kg 체중의 범위로 투여될 때 만족스러운 결과가 얻어질 것이다.
- [0218] 화학식 (I)의 화합물이 세균성 감염에 대해 활성이라는 사실을 고려해 볼 때, 본 화합물은 세균성 감염에 효과적으로 대항하기 위해 다른 항세균제와 병용될 수 있다.
- [0219] 따라서, 본 발명은 또한 (a) 본 발명에 따른 화합물과 (b) 하나 이상의 다른 항세균제의 병용물에 관한 것이다.
- [0220] 본 발명은 또한, 약제로서 사용하기 위한, (a) 본 발명에 따른 화합물과 (b) 하나 이상의 다른 항세균제의 병용물에 관한 것이다.
- [0221] 본 발명은 또한, 세균성 감염의 치료를 위한, 바로 위에 정의된 바와 같은 병용물 또는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0222] 약제학적으로 허용되는 담체와, 활성 성분으로서, 치료적 유효량의 (a) 본 발명에 따른 화합물 및 (b) 하나 이상의 다른 항세균제를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 본 발명에 포함된다.
- [0223] 병용물로서 제공될 때 (a) 본 발명에 따른 화합물과 (b) 다른 항세균제(들)의 중량비는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 상기 비 및 정확한 투여량 및 투여 빈도는 본 발명에 따른 특정 화합물 및 사용되는 다른 항세균제(들), 치료 중인 특정 질환, 치료 중인 질환의 중증도, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 식이, 투여 시간 및 전반적인 신체 상태, 투여 방식뿐만 아니라, 개체가 제공받고 있을 수 있는 다른 투약물에 의존하며, 이는 당업자에게 잘 알려진 바와 같다. 더욱이, 일일 유효량은 치료되는 대상체의 반응에 따라 그리고/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 의사의 평가에 따라 감소 또는 증가될 수 있음이 명백하다. 본 발명의 화합물과, 다른 항세균제에 대한 특정 중량비는 1/10 내지 10/1, 더 특히 1/5 내지 5/1, 더욱 더 특히 1/3 내지 3/1의 범위일 수 있다.
- [0224] 본 발명에 따른 화합물과 하나 이상의 다른 항세균제는 단일 제제로 병용될 수 있거나, 동시에, 별개로 또는 순차적으로 투여될 수 있도록 별개의 제제들로 제형화될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한, 세균성 감염의 치료에서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한 병용 제제로서의 (a) 본 발명에 따른 화합물과 (b) 하나 이상의 다른 항세균제를 함유하는 제품에 관한 것이다.
- [0225] 본 발명의 화합물과 병용될 수 있는 다른 항세균제는, 예를 들어 당업계에 알려진 항세균제이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 미코박테리움 투베르쿨로시스의 호흡 연쇄를 방해하는 것으로 알려진 항세균제와 병용될 수 있으며, 이러한 항세균제에는, 예를 들어, ATP 신타제의 직접 억제제(예를 들어, 베다퀼린, 베다퀼린 푸마레이트, 또는 종래 기술에 개시되어 있을 수 있는 임의의 다른 화합물, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO2004/011436호에 개시된 화합물), ndh2 억제제(예를 들어, 클로파지민) 및 사이토크롬 bd 억제제가 포함된다. 본 발명의 화합물과 병용될 수 있는 추가의 미코박테리아제는, 예를 들어 다음과 같다: 리팜피신(= 리팜핀); 아이소니아지드; 피라지나미드; 아미카신; 에티오나미드; 에탐부톨; 스트렙토마이신; 파라-아미노살리실산; 사이클로세린; 카프레오마이신; 카나마이신; 티오아세타존; PA-824; 텔라마니드; 예를 들어 목시플록사신, 가티플록사신, 오픈록사신, 시프로플록사신, 스파르플록사신과 같은 퀴놀론/플루오로퀴놀론; 예를 들어 클라리트로마이신, 클라불란산과 함께인 아목시실린과 같은 마크롤라이드; 리파마이신; 리파부틴; 리파펜틴, 이뿐만 아니라, 기타 물질 - 이들은 현재 개발중임(그러나, 아직 시장에 출시되지 않았을 수 있음; 예를 들어, <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> 참조).
- [0226] 본 발명의 화합물(본 발명의 화합물을 포함하는 형태 및 조성물/병용물을 포함함)은, 종래 기술에 알려진 화합물이 상기 언급된 적응증에 또는 달리 사용되는지의 여부에 관계없이 그러한 화합물보다 더 효능이 있고/있거나, 그보다 덜 독성이고/이거나, 그보다 더 오래 작용하고/하거나, 그보다 더 강력하고/하거나, 그보다 더 적은 부작용을 일으키고/일으키거나, 그보다 더 용이하게 흡수되고/되거나, 그보다 더 우수한 약동학적 프로파일(예를 들어, 더 높은 경구 생체이용률 및/또는 더 낮은 제거율)을 가질 수 있고/있거나, 그에 비해 다른 유용한 약리학적, 물리적, 또는 화학적 특성을 가질 수 있다는 이점을 가질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 다음과 관련된 이점을 가질 수 있다: 더 낮은 심장독성; (예를 들어, 독성 문제, 예를 들어 유전독성을 야기할 수 있는) 반응성 대사물이 형성되지 않음; (예를 들어, 원치 않는 부작용을 일으킬 수 있거나 요망되

지 않는) 분해제가 형성되지 않음; 그리고/또는 더 신속한 경구 흡수 및 개선된 생체이용률. 본 발명의 소정 화합물은 또한 본 발명의 소정의 다른 화합물에 비해 이점을 가질 수 있으며, 예를 들어 소정 화합물(예를 들어, R^1 및 R^2 가 각각 수소를 나타내는(따라서, (XX), (XXI), (XXII), (XXIII) 및 (XXIV)로 나타낸 고리들의 6 원 고리는 비치환된 것들)은 (R^1 및/또는 R^2 중 어느 하나가 치환체, 예컨대 알킬, 예를 들어 메틸을 나타내는 경우에 관찰될 수 있는) 요망되지 않는 대사물(예를 들어, 산화적 대사물)이 전혀 생성되지 않거나 더 적게 생성된다는 이점을 가질 수 있다.

[0227] 일반적인 제조

[0228] 본 발명에 따른 화합물은 일반적으로 일련의 단계들에 의해 제조될 수 있으며, 이들 각각의 단계는 당업자에게 알려져 있거나 본 명세서에 기재될 수 있다.

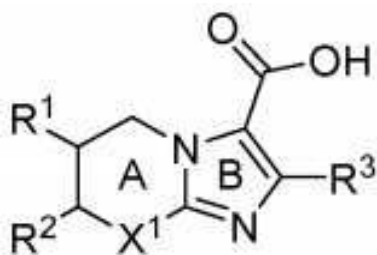
[0229] 실험 부분

[0230] 화학식 I의 화합물은 이하 실시예에서 사용된 기법(및 당업자에 의해 알려진 방법)에 따라, 예를 들어 하기 기법을 사용하여 제조될 수 있다. 유사한 반응을 수행하여, 예를 들어 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물(XI)을 화학식 (XI)의 화합물과 반응시키고/시키거나, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 (XLI)의 화합물을 화학식 (XIII)의 화합물과 반응시킴으로써 화학식 (IA)의 화합물을 제조할 수 있다.

[0231] 화학식 (I)의 화합물은

[0232] (i) 화학식 (X)의 화합물을 화학식 (XI)의 화합물과 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있으며:

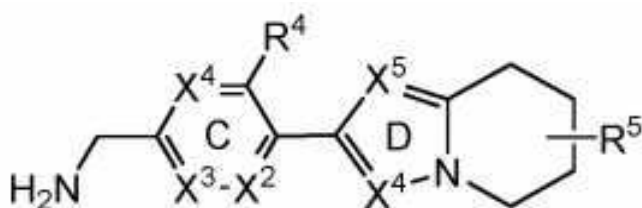
[0233] [화학식 (X)]



[0234]

[0235] (상기 식에서, 정수는 상기에 정의된 바와 같음),

[0236] [화학식 (XI)]



[0237]

[0238] (상기 식에서, 정수는 상기에 정의된 바와 같음);

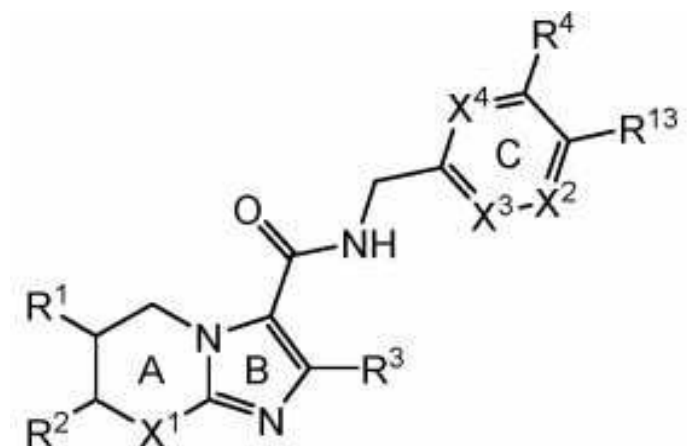
[0239] 상기 반응은, 이하 실시예에 기재된 것들과 같은 적합한 조건 하에서, 예를 들어 다이아이소프로필에틸아민 (DIPEA), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이이미드(EDCI), 1-하이드록시벤조트리아졸 (HOBt), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 적합한 커플링 시약의 존재 하에서; 예를 들어, 선택적으로 적합한 염기(예를 들어, 수소화나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 피리딘, 트라이에틸아민, 다이메틸아미노피리딘, 다이아이소프로필아민, 수산화나트륨, 포타슘 tert-부톡사이드 및/또는 리튬 다이아이소프로필아미드(또는 이의 변형체), 및 적절한 용매(예를 들어, 테트라하이드로퓨란, 피리딘, 톨루엔, 다이클로로메탄, 클로로포름, 아세토니트릴, 다이메틸포름아미드, 트라이플루오로메틸벤젠, 다이옥산 또는 트라이에틸아민)의 존재 하에서, 적합한 커플링 시약(예를 들어, 1,1'-카르보닐다이이미다졸, N,N'-다이사이클로헥실카르보다이이미드, 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이이미드(또는 이의 하이드로클로라이드) 또는 N,N'-다이세신이미딜 카르보네이트)의 존재 하에서, 수

행될 수 있다. 대안적으로, 화학식 (X)의 화합물의 카르복실산 기를 먼저 표준 조건 하에서(예를 들어, POCl_3 , PCl_5 , SOCl_2 또는 염화옥살릴의 존재 하에서) 상응하는 아실 클로라이드로 전환시킨 후, 아실 클로라이드를, 예를 들어 상기 언급된 것들과 유사한 조건 하에서 화학식 (XI)의 화합물과 반응시킬 수 있거나;

또는

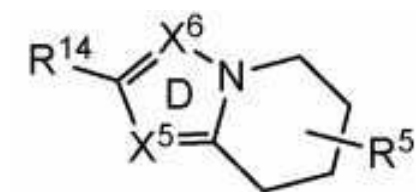
(ii) 화학식 (XII)의 화합물:

[화학식 (XII)]



(상기 식에서, 정수는 상기에 정의된 바와 같으며, R^{13} 은 적합한 기, 예를 들어 클로로, 브로모, 요오도 또는 설퍼네이트 기와 같은 적합한 이탈기(예를 들어, 커플링에 이용될 수 있는 유형의 기)를 나타냄)과 화학식 (XII I)의 화합물:

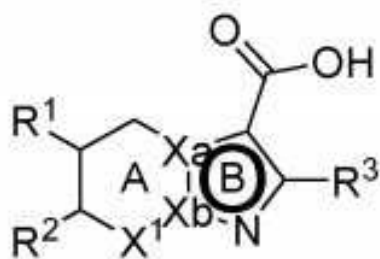
[화학식 (XIII)]



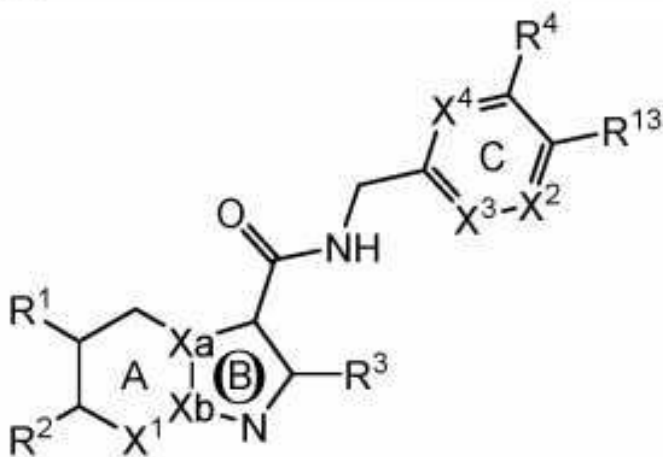
(상기 식에서, R^{14} 는 상기에 정의된 바와 같으며, R^{14} 는 적합한 기, 예를 들어 적합한 이탈기를 나타냄)을 표준 조건 하에서, 예를 들어, 당업자에게 알려진 반응 조건 하에서 적합한 용매(예를 들어, 다이옥산 등) 중에서 적절한 염기(예를 들어, t-BuONa 등)의 존재 하에서, Ph_3P , X-phos 등과 같은 선택적 첨가제와 함께, 선택적으로 $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Cu , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CuI , NiCl_2 등과 같은 적절한 금속 촉매(또는 이의 염 또는 착물)의 존재 하에서, 커플링시킬 수 있다.

당업자는, 일부 화학식 (I)의 화합물이 다른 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있음을 이해할 것이다.

[0249] 다른 화합물들이 화학식 (IA)의 화합물의 제조에 사용될 수 있다:



(XL)



(XLI)

[0250]

[0251] 전술한 반응에서 그리고 후술되는 반응에서, 반응 생성물은 반응 매질로부터 분리되고, 필요한 경우, 추출, 결정화 및 크로마토그래피와 같은 당업계에 일반적으로 알려진 방법에 따라 추가로 정제될 수 있음이 명백하다. 하나 초과와 거울상 이성질체 형태로 존재하는 반응 생성물은 알려진 기법, 특히 분취용 크로마토그래피, 예컨대 분취용 HPLC, 키랄 크로마토그래피에 의해 그들의 혼합물로부터 분리될 수 있음이 추가로 명백하다. 개별 부분입체 이성질체 또는 개별 거울상 이성질체는 또한 초임계 유체 크로마토그래피(SCF)에 의해 얻어질 수 있다.

[0252] 출발 물질 및 중간체는, 구매가능하거나 당업계에 일반적으로 알려진 통상적인 반응 절차에 따라 제조될 수 있는 화합물이다.

[0253] 실시예

[0254] 1 - 일반적 정보

[0255] 약어

[0256] ACN: 아세토니트릴

[0257] Cs₂CO₃: 탄산세슘

[0258] DCM: 다이클로로메탄

[0259] DIPE: 다이아이소프로필 에테르

[0260] DIPEA: N,N-다이아이소프로필에틸아민

[0261] DMF: 다이메틸포름아미드

[0262] DMSO: 다이메틸설폭사이드

[0263] Et₂O: 디에틸 에테르

- [0264] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0265] Et₃N 또는 TEA: 트라이에틸 아민
- [0266] h: 시간
- [0267] H₂: 이수소 가스
- [0268] HATU: 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트
- [0269] HCl: 염산
- [0270] *i*-PrOH: 아이소프로필 알코올
- [0271] K₂CO₃: 탄산칼륨
- [0272] LiOH: 수산화리튬
- [0273] MeOH: 메탄올
- [0274] MgSO₄: 황산마그네슘
- [0275] min: 분
- [0276] N₂: 질소
- [0277] NaHCO₃: 중탄산나트륨
- [0278] NaOH: 수산화나트륨
- [0279] NH₄Cl: 염화암모늄
- [0280] NH₄HCO₃: 중탄산암모늄
- [0281] NMR: 핵자기 공명
- [0282] PdCl₂(PPh₃)₂: 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)
- [0283] Pd(OAc)₂: 팔라듐(II) 아세테이트
- [0284] rt: 실온
- [0285] THF: 테트라하이드로푸란
- [0286] TFA: 트라이플루오로아세트산
- [0287] THF: 테트라하이드로푸란
- [0288] PdCl₂(dppf)₂: [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)
- [0289] KOtBu: 포타슘 tert-부톡사이드
- [0290] **융점**
- [0291] 융점은 시차 주사 열량측정계 DSC 1 Mettler Toledo를 사용하여 기록하였다. 융점은 25℃에서 350℃까지 분당 10℃의 온도 구배로 측정하였다. 값은 피크 값이다. 지시되지 않는 한, 이 방법이 사용된다.
- [0292] 대안적인 방법은 Mettler Toledo MP50 상에서 개방 모세관 튜브를 사용하는 방법으로서, 이는 "MT"로 표시될 수 있다. 이 방법을 사용하면, 10℃/분의 온도 구배로 융점이 측정된다. 최대 온도는 300℃이다. 융점 데이터를 디지털 디스플레이로부터 관독하고, 비디오 기록 시스템으로부터 체크한다.
- [0293] ¹H NMR

[0294] ^1H NMR 스펙트럼은 내부 중수소 잠금을 사용하고, z 방향 기울기를 갖고, 양성자의 경우 400 MHz에서 작동하고 탄소의 경우 100 MHz에서 작동하는 역 이중 공명(^1H , ^{13}C , SEI) 프로브 헤드와 장착된 Bruker Avance DRX 400 분광광도계 또는 Bruker Advance III 400 분광광도계와, z 방향 기울기를 갖고, 양성자의 경우 500 MHz에서 작동하고 탄소의 경우 125 MHz에서 작동하는 Bruker 5 mm BBFO 프로브 헤드와 장착된 Bruker Avance 500 MHz 분광광도계에서 기록하였다.

[0295] 달리 언급되지 않는 한, NMR 스펙트럼은 주위 온도에서 기록하였다.

[0296] 데이터는 다음과 같이 기록된다: 스케일 상에서의 TMS($\delta = 0$ ppm) 대비 화학적 이동(단위: 백만분율(ppm)), 적분, 다중도(s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, quin = 오중항, sex = 육중항, m = 다중항, b = 넓은(broad), 또는 이들의 조합), 커플링 상수(들) J(단위: 헤르츠(Hz)).

[0297] **절대 배치**

[0298] 가상 원편광 이색성(Virtual Circular Dichroism, VCD) 및 적외선 스펙트럼(Infrared Spectra)을 사용하여 절대 배치를 결정하였다.

[0299] **실험**

[0300] IR 및 VCD 스펙트럼을 이중 PEM ChiralIR-2X 분광계(Biotools Inc, 미국 플로리다주 주피터 소재) 상에서 기록하였다. A/B 및 E/F에 대해서는 3.8 mg/125 μL , C/D에 대해서는 1.1 mg/175 μL 의 농도를 사용하여 DMSO-d6 중에서 측정을 행하였다. 100 μm 경로 길이 및 BaF₂ 윈도우를 갖는 셀을 사용하였다. 샘플 및 가상 라세미체 스펙트럼 둘 모두를 총 60000회의 스캔 또는 매회마다 20시간의 측정 시간으로, 4 cm^{-1} 의 분해능으로 기록하였으며, 이때 두 PEM 모두는 1400 cm^{-1} 에서 최적화되었다. 거울상 이성질체에 대한 원시 데이터를 상응하는 가상 라세미체의 스펙트럼과 조합함으로써, 기저선 보정된 VCD 스펙트럼을 획득하였다.

[0301] **컴퓨터에 의한 분석**

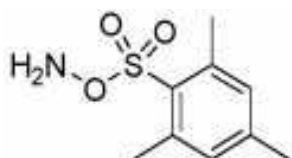
[0302] MTLMOD(mixed torsional/low-mode, 혼합형 비틀림/저-모드) 샘플링 및 OPLS4 역장(force field)과 함께 MacroModel(버전 13.3)을 사용하여 분자 역학 수준에서 완전한 입체형태 검색을 수행한다. DMSO 용매를 모방하도록 푸아송-볼츠만 연속 용매화 모델(Poisson-Boltzmann continuum solvation model)과 함께 B3LYP-D3/6-31G** 레벨에서 Jaguar(버전 11.2)를 사용하여, 위치된 최저치(located minima)를 최적화하였다. 10 kJ/mol 간격 이내의 모든 입체형태를 사용하여, 4 cm^{-1} 의 반높이에서의 반폭 값을 사용하는 로렌츠 곡선으로 계산된 회전 강도 및 파수(계수 0.975만큼 규모조정됨)로부터 VCD 및 IR 스펙트럼을 시뮬레이션하였다.

[0303] 실험 IR 및 VCD 스펙트럼과 측정된 그러한 스펙트럼 사이의 시각적 비교 후에 할당을 행하였다.

[0304] **2 - 합성**

[0305] **중간체 I의 합성**

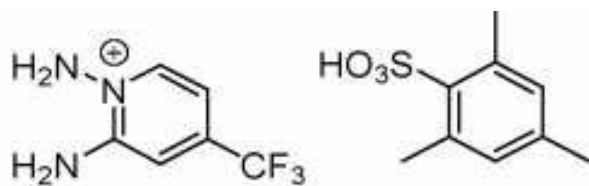
[0306] 중간체 I-1의 합성



[0307]

[0308] 과염소산[7601-90-3]을 0°C(내부 온도는 15°C 미만으로 유지됨)에서 1,4-다이옥산(45 mL) 중 에틸 0-(2-메시틸렌설포닐)아세트하이드록사메이트[38202-27-6](13 g, 45.56 mmol)의 현탁액에 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 빙수(45 mL) 및 DCM(45 mL)를 첨가하고, 유기 층을 분리하여 1M DCM 용액으로서 중간체 I-1을 얻었으며, 이것을 임의의 추가의 처리 없이 다음 단계에 사용하였다(주의: 용매를 제거하지 않으며, 건조될 때 폭발됨).

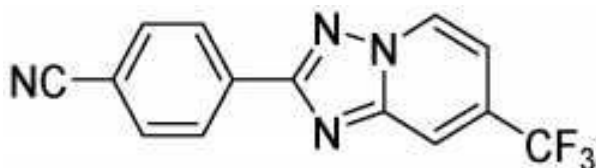
[0309] 중간체 I-2의 합성



[0310]

[0311] 2-아미노-4-(트라이플루오로메틸)피리딘[106447-97-6](2.28 g, 32.54 mmol)을 0℃에서 질소 하에서 둥근바닥 플라스크 내에서 DCM 중 중간체 I-1의 1M 용액(45.56 mL, 45.56 mmol)에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 다이에틸 에테르(10 mL)로 희석시키고, 형성된 고체를 여과하고, 추가의 다이에틸 에테르로 세척하여, 백색 고체로서 중간체 I-2(11.51 g, 86%)를 얻었다.

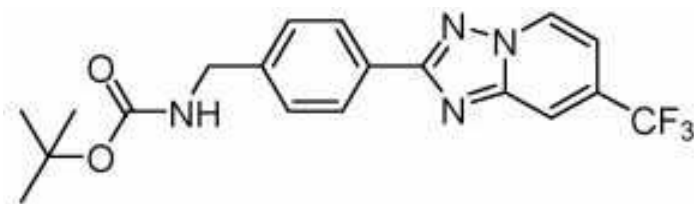
[0312] 중간체 I-3의 합성



[0313]

[0314] 4-사이노벤조일 클로라이드[6068-72-0](8.30 g, 21.79 mmol)를 0℃에서 피리딘(88 mL) 중 중간체 I-2(8.25 g, 21.79 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 물을 첨가하였다. 형성된 고체를 여과하고, 물(x3) 및 다이에틸 에테르로 세척하여, 베이지색 고체로서 중간체 I-3(5.03 g, 79%)을 얻었다.

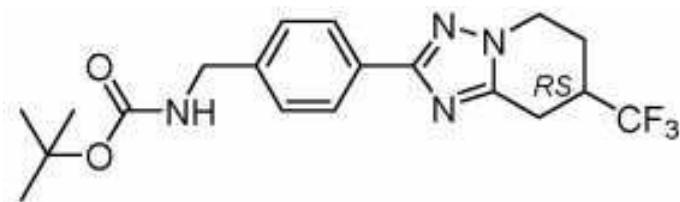
[0315] 중간체 I-4의 합성



[0316]

[0317] 붕수소화나트륨[16940-66-2](1.99 g, 52.59 mmol)을 N₂ 하에서 -5℃에서 건성 메탄올(60 mL) 중 중간체 I-3(5.05 g, 17.53 mmol), 염화니켈(II) 6수화물[7791-20-0](4.17 g, 17.53 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](12.08 mL, 52.59 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물 및 1 mL의 NH₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 EtOAc = 0/100 내지 15/85)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색을 띤 고체로서 중간체 I-4(7.50 g, 97%)를 얻었다.

[0318] 중간체 I-5의 합성

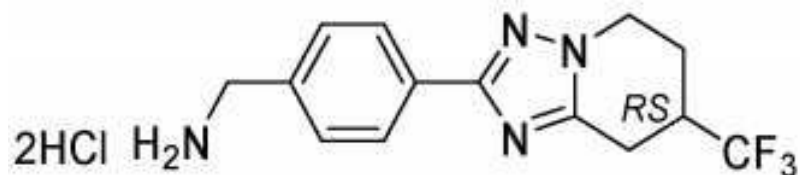


[0319]

[0320] 탄소 상의 수산화팔라듐(II)[12135-22-7](2.17 g, 18.71 mmol)를 N₂ 하에서 0℃에서 메탄올(120 mL) 및 EtOAc(20 mL)의 혼합물 중 중간체 I-4(7.50 g, 17.01 mmol)의 용액에 적가하였다. 이어서, H₂를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 수산화팔라듐(II)[12135-22-7](0.95 g, 6.81 mmol)

1)를 N_2 하에서 $0^\circ C$ 에서 첨가하였다. H_2 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 40/60)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-5**(1.78 g, 40%)를 얻었다.

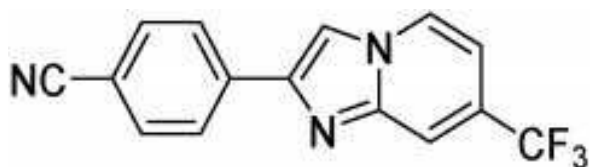
[0321] 중간체 **I-6**의 합성



[0322]

[0323] 다이옥산 중 HCl의 4 M 용액[7647-01-0](10.52 mL, 42.08 mmol)을 실온에서 DCM(35 mL) 중 중간체 **I-5**(2.78 g, 7.01 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 증발시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-6**(2.73 g, 정량적)을 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

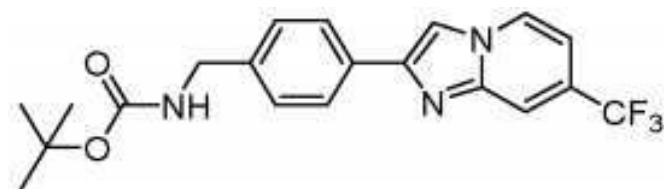
[0324] 중간체 **I-7**의 합성



[0325]

[0326] $NaHCO_3$ (0.57 g, 6.79 mmol)를 실온에서 에탄올(12 mL) 중 2-아미노-4-(트라이플루오로메틸)피리딘[106447-97-6](1.0 g, 6.17 mmol) 및 4-(브로모아세틸)벤조니트릴[20099-89-2](1.80 g, 8.02 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 물을 첨가하였다. 형성된 고체를 여과하고, 물 및 다이에틸 에테르로 세척하여, 베이지색 고체로서 중간체 **I-7**(1.48 g, 82%)을 얻었다.

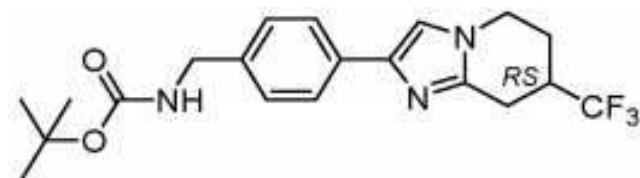
[0327] 중간체 **I-8**의 합성



[0328]

[0329] 붕수소화나트륨[16940-66-2](0.58 g, 15.41 mmol)을 N_2 하에서 $-5^\circ C$ 에서 건성 메탄올(15.4 mL) 중 중간체 **I-7**(1.48 g, 5.14 mmol), 염화니켈(II) 6수화물[7791-20-0](1.22 g, 15.41 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](3.54 mL, 15.41 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물 및 1 mL의 NH_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 분리하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 끈적끈적한 갈색 오일로서 중간체 **I-8**(2.05 g, 정량적)을 얻었다.

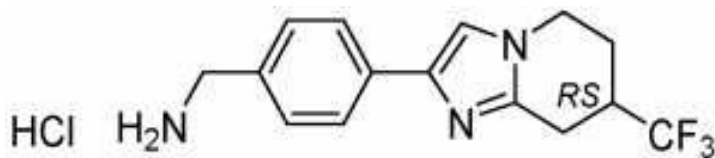
[0330] 중간체 **I-9**의 합성



[0331]

[0332] 산화백금(IV)[1314-15-4](1.22 g, 5.37 mmol)를 N₂ 하에서 0℃에서 에탄올(70 mL) 및 건성 THF(70 mL)의 혼합물 중 중간체 **I-8**(2.1 g, 5.37 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, H₂를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 EtOAc = 0/100 내지 20/80)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-9**(0.45 g, 19%)를 얻었다.

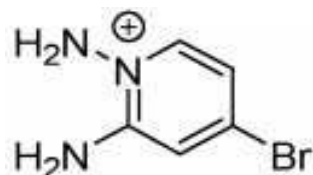
[0333] 중간체 **I-10**의 합성



[0334]

[0335] 다이옥산 중 HCl의 4 M 용액[7647-01-0](1.33 mL, 5.31 mmol)을 실온에서 DCM(2 mL) 중 중간체 **I-9**(175 mg, 0.44 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 증발시켜, 황색을 띤 고체로서 중간체 **I-10**(146 mg, 정량적)을 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

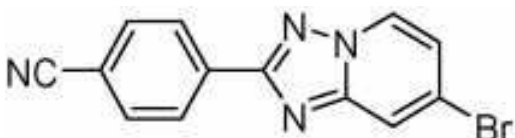
[0336] 중간체 **I-11**의 합성



[0337]

[0338] 2-아미노-4-브로모피리딘[84249-14-9](5 g, 28.90 mmol)을 0℃에서 질소 하에서 둥근바닥 플라스크 내에서 DCM 중 중간체 **I-1**의 1M 용액(57.80 mL, 57.80 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 다이에틸 에테르(30 mL)로 희석시키고, 형성된 고체를 여과하고, 추가의 다이에틸 에테르로 세척하여, 백색 고체로서 중간체 **I-11**(6.28 g, 87%)를 얻었다.

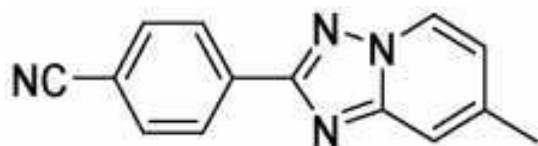
[0339] 중간체 **I-12**의 합성



[0340]

[0341] 4-사이노벤조일 클로라이드[6068-72-0](6.62 g, 40 mmol)를 0℃에서 피리딘(24 mL) 중 중간체 **I-11**(7.77 g, 20 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 8시간 동안 교반하고, 이어서 물을 첨가하였다. 형성된 고체를 여과하고, 물(x3) 및 다이에틸 에테르로 세척하여, 베이지색 고체로서 중간체 **I-12**(3.02 g, 46%)를 얻었다.

[0342] 중간체 **I-13**의 합성

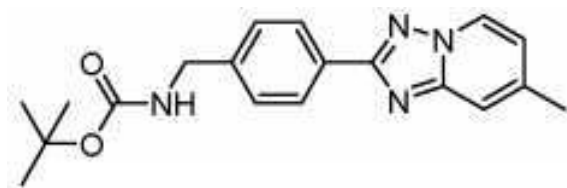


[0343]

[0344] Pd(dppf)₂Cl₂[65464-05-4](136 mg, 0.17 mmol)를 N₂ 하에서 밀봉 튜브 내에서 건성 1,4-다이옥산(4 mL) 및 헵탄(4 mL)의 혼합물 중 중간체 **I-12**(0.5 g, 1.67 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 톨루엔 중 다이메틸아연 용액의 2 M 용액[544-97-8](2.51 mL, 5.01 mmol)을 N₂ 하에서 실온에서 첨가하고, 혼합물을 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 증발시키고, 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 주황색 고체로서 중간체

I-13(391 mg, 99%)을 얻었다.

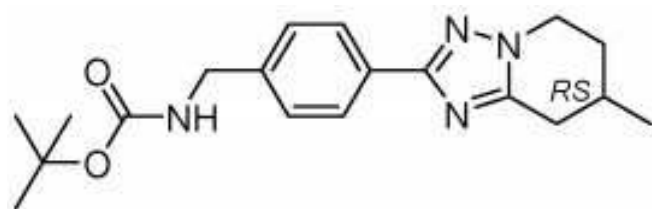
[0345] 중간체 **I-14**의 합성



[0346]

[0347] 붕수소화나트륨[16940-66-2](189 mg, 5 mmol)을 N_2 하에서 0℃에서 건성 메탄올(22 mL) 및 1,4-다이옥산(10 mL)의 혼합물 중 중간체 **I-13**(391 mg, 1.67 mmol), 염화니켈(II) 6수화물[7791-20-0](198 mg, 0.83 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](0.77 mL, 3.34 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl 수용액 및 1 mL의 NH_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 분리하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-14**(380 mg, 67%)를 얻었다.

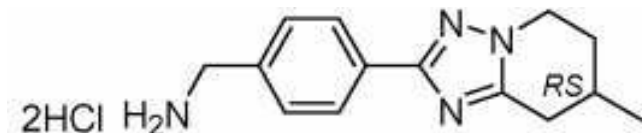
[0348] 중간체 **I-15**의 합성



[0349]

[0350] 수산화팔라듐(II)[12135-22-7](77 mg, 0.55 mmol)를 N_2 하에서 0℃에서 메탄올(5 mL) 및 EtOAc(1 mL)의 혼합물 중 중간체 **I-14**(370 mg, 1.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, H_2 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 **I-15**(350 mg, 84%)를 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

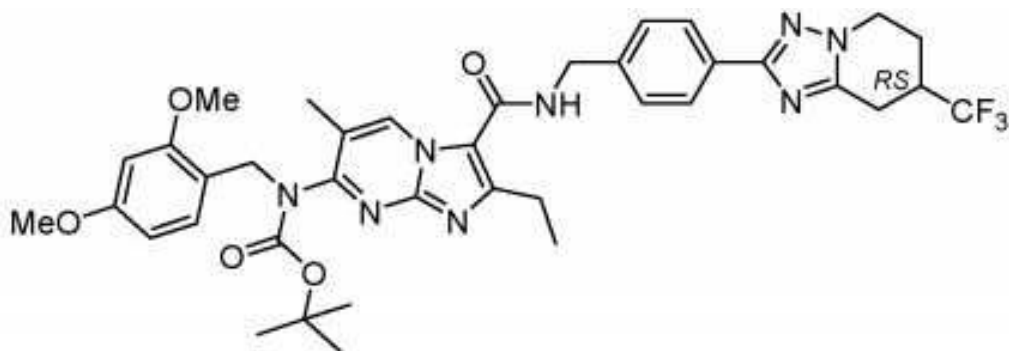
[0351] 중간체 **I-16**의 합성



[0352]

[0353] 다이옥산 중 HCl의 4 M 용액[7647-01-0](1.55 mL, 6.2 mmol)을 실온에서 DCM(15 mL) 중 중간체 **I-15**(350 mg, 1.02 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 증발시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-16**(340 mg, 99%)을 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

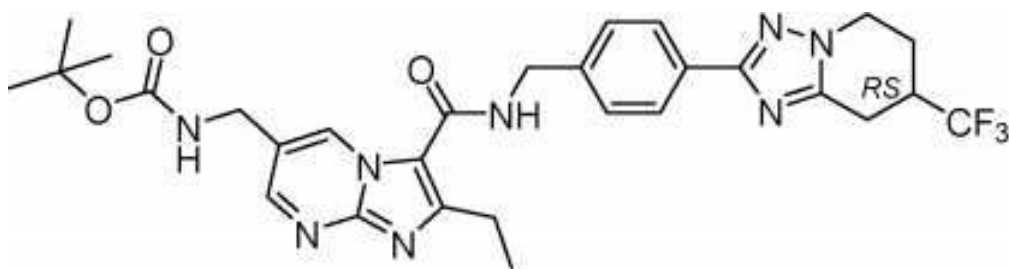
[0354] 중간체 **I-17a**의 합성



[0355]

[0356] 중간체 **I-6**(113 mg, 0.34 mmol)을 실온에서 DMF(1.7 mL) 중 중간체 **II-15**(160 mg, 0.34 mmol), HATU[148893-10-1](130 mg, 0.34 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.24 mL, 1.36 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc 내지 80/20)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-17a**(179 mg, 67%)를 얻었다.

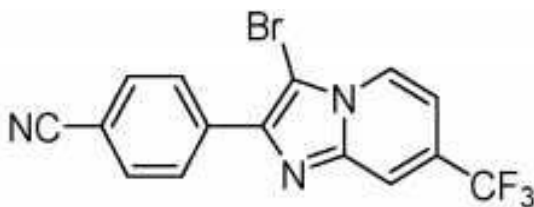
[0357] 중간체 **I-17b**의 합성



[0358]

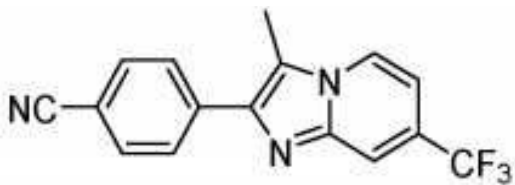
[0359] HATU[148893-10-1](222 mg, 0.58 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](0.54 mL, 3.08 mmol)를 실온에서 DMF(5 mL) 중 중간체 **II-17d**(187 mg, 0.494 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 **I-6**(187 mg, 0.49 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시키고, 과량의 DMF를 톨루엔(10 mL $\times$ 3)과 동시증류시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH 9:1 = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 증발시켜, 베이지색 고체로서 중간체 **I-17b**(165 mg, 61%, 45% 순도)를 얻었다.

[0360] 중간체 **I-18**의 합성



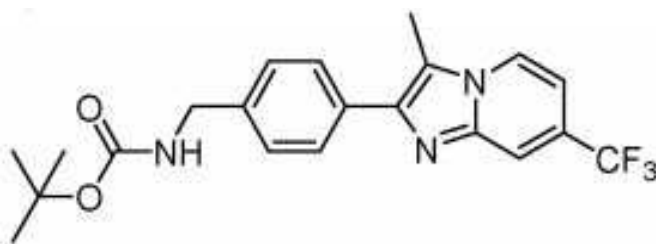
[0361]

[0362] N-브로모석신이미드[128-08-5](205 mg, 1.15 mmol)를 N_2 하에서 0°C에서 중간체 **I-7a**(300 mg, 1.04 mmol) 및 DCM(5.3 mL)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켜, 베이지색 고체로서 중간체 **I-18**(386 mg, 정량적)을 얻었다.



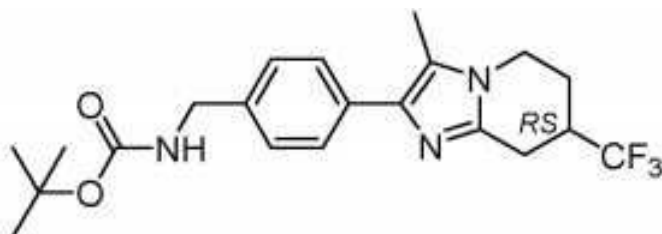
[0364]

[0366] 중간체 I-20의 합성



[0367]

[0369] 중간체 I-21의 합성

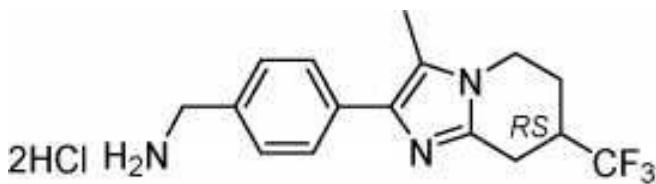


[0370]

– 40 –

화팔라듐(II)[12135-22-7](262 mg, 0.37 mmol)를 N_2 하에서 0°C 에서 첨가하였다. 이어서, H_2 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 55/45)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-21**(428 mg, 83%)을 얻었다.

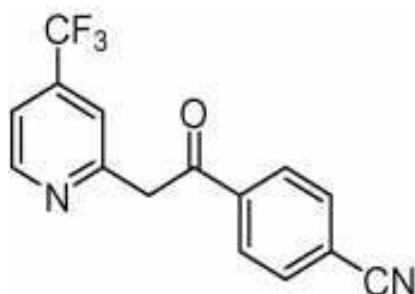
[0372] 중간체 **I-22**의 합성



[0373]

[0374] 다이옥산 중 HCl의 4 M 용액[7647-01-0](2.7 mL, 10.8 mmol)을 실온에서 DCM(3 mL) 중 중간체 **I-21**(428 mg, 1.04 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 증발시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-22**(412 mg, 97%)를 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

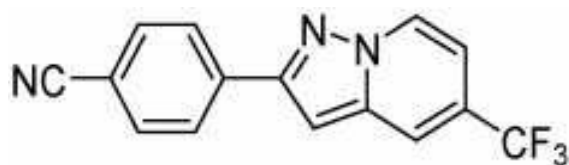
[0375] 중간체 **I-23**의 합성



[0376]

[0377] 헥산 중 n-부틸리튬의 2.5 M 용액[109-72-8](3 mL, 7.5 mmol)을 N_2 하에서 -78°C 에서 THF(25 mL) 중 2-메틸-4-(트라이플루오로메틸)피리딘[106877-17-2](800 mg, 4.9 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF(2 mL) 중 에틸 4-사이노벤조에이트[7153-22-2](0.96 g, 1.37 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 EtOAc = 0/100 내지 10/90)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 용매를 진공 중에서 증발시켜, 황색 고체로서 중간체 **I-23**을 얻었다.

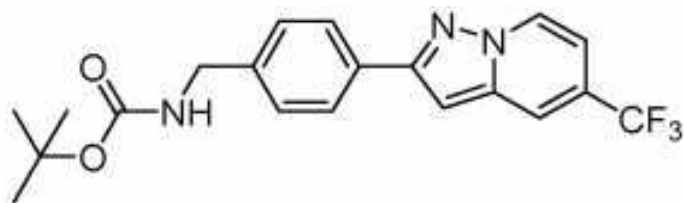
[0378] 중간체 **I-24**의 합성



[0379]

[0380] DCM 중 중간체 **I-1**의 1M 용액(5.6 mL, 5.6 mmol)을 N_2 하에서 실온에서 DCM(30 mL) 중 중간체 **I-23**(810 mg, 2.8 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, DCM 중 EtOAc = 100/0 내지 0/100)로 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 용매를 진공 중에서 제거하여, 황색 고체로서 중간체 **I-24**를 얻었다.

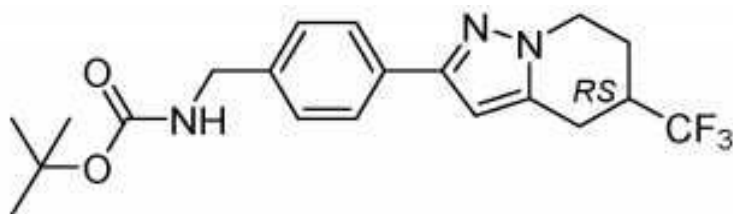
[0381] 중간체 I-25의 합성



[0382]

[0383] 붕소소화나트륨[16940-66-2](137 mg, 0.66 mmol)을 N_2 하에서 0°C 에서 건성 메탄올(30 mL) 및 1,4-다이옥산(15 mL)의 혼합물 중 중간체 I-24(349 mg, 1.22 mmol), 염화니켈(II) 6수화물[7791-20-0](145 mg, 0.61 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](0.56 mL, 2.43 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 추가의 염화니켈(II) 6수화물[7791-20-0](145 g, 0.61 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](0.56 mL, 2.43 mmol) 및 붕소소화나트륨[16940-66-2](137 mg, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 포화 NH_4Cl 수용액 및 NH_3 수용액(1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 30/70까지)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 I-25(492 mg, 98%)를 얻었다.

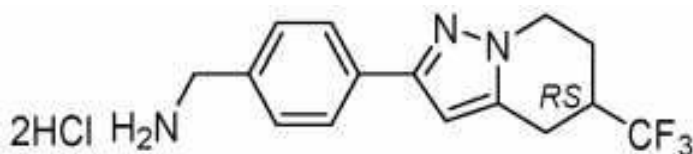
[0384] 중간체 I-26의 합성



[0385]

[0386] 탄소 상의 팔라듐(10% w/w) 50% H_2O [7440-05-3](1 g, 0.94 mmol)를 N_2 하에서 0°C 에서 에탄올(23 mL) 및 THF(23 mL)의 혼합물 중 중간체 I-25(492 mg, 1.26 mmol)의 용액에 첨가하였다. H_2 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 탄소 상의 팔라듐(10% w/w) 50% H_2O [7440-05-3](1 g, 0.94 mmol)를 N_2 하에서 0°C 에서 첨가하였다. H_2 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 40/60)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 I-26(277 mg, 55%)을 얻었다.

[0387] 중간체 I-27의 합성



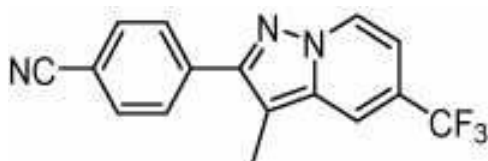
[0388]

[0389] 다이옥산 중 HCl의 4 M 용액[7647-01-0](1 mL, 4 mmol)을 실온에서 DCM(5 mL) 중 중간체 I-26(135 mg, 1.04 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 증발시켜, 백색 고체로서 중간체 I-27(126 mg, 정량적)을 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0390] 중간체 **I-28**의 합성

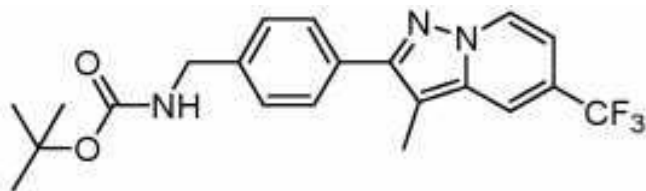
[0391]

[0392] N-브로모석신이미드[128-08-5](136 mg, 0.77 mmol)를 실온에서 중간체 **I-24**(200 mg, 0.7 mmol) 및 DCM(7 mL)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시키고, 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 15/85)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 용매를 진공 중에서 증발시켜, 황색 고체로서 중간체 **I-28**(191 mg, 71%)을 얻었다.

[0393] 중간체 **I-29**의 합성

[0394]

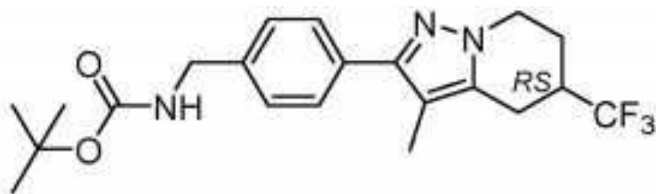
[0395] 톨루엔 중 2M 다이메틸아민 용액[544-97-8](0.35 mL, 0.7 mmol)을 N_2 하에서 실온에서 1,4-다이옥산(5 mL) 중 중간체 **I-28**(170 mg, 0.46 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)[14221-01-3](53 mg, 0.09 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 55°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 톨루엔 중 2M 다이메틸아민 용액[544-97-8](0.35 mL, 0.7 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)[14221-01-3](53 mg, 0.09 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 55°C에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 20/80)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 용매를 진공 중에서 증발시켜, 황색 고체로서 중간체 **I-29**(113 mg, 80%)를 얻었다.

[0396] 중간체 **I-30**의 합성

[0397]

[0398] 붕수소화나트륨[16940-66-2](43 mg, 1.12 mmol)을 N_2 하에서 0°C에서 건성 메탄올(6 mL) 및 건성 1,4-다이옥산(3 mL)의 혼합물 중 중간체 **I-29**(113 mg, 0.38 mmol), 염화니켈(II) 6수화물[7791-20-0](89 mg, 0.38 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](0.26 mL, 1.13 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 포화 NH_4Cl 수용액 및 NH_3 수용액(1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 30/70까지)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-30**(106 mg, 66%)을 얻었다.

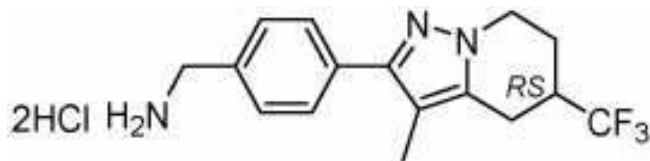
[0399] 중간체 I-31의 합성



[0400]

[0401] 출발 물질로서 중간체 I-30(90 mg, 0.22 mmol)을 사용하여, 중간체 I-26의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-31을 제조하였다(63 mg, 66%).

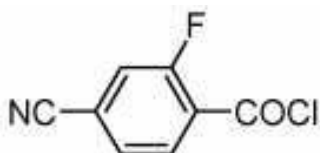
[0402] 중간체 I-32의 합성



[0403]

[0404] 출발 물질로서 중간체 I-31(63 mg, 0.15 mmol)을 사용하여, 중간체 I-27의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-32(59 mg, 99%)를 제조하였다.

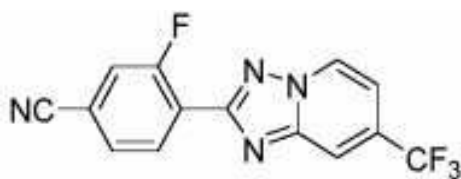
[0405] 중간체 I-33의 합성



[0406]

[0407] 4-사이노-2-플루오로벤조산[164149-28-4](1 g, 6.06 mmol)을 건성 DCM(12 mL) 중에 용해시키고, N₂ 하에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 염화옥살릴[79-37-8](0.77 mL, 9.08 mmol)을 첨가한 후, 건성 DMF(0.1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여, 황색을 띤 고체로서 중간체 I-33(1.11 g, 정량적)을 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제 없이 다음 반응 단계에 사용하였다.

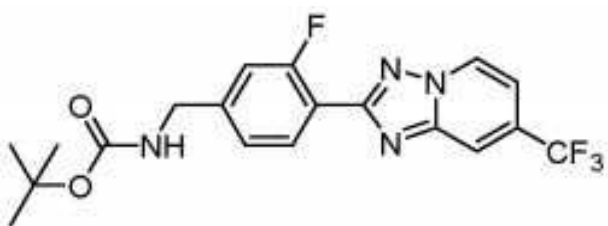
[0408] 중간체 I-34의 합성



[0409]

[0410] 출발 물질로서 중간체 I-33(1.11 g, 6.06 mmol)을 사용하여, 중간체 I-3의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-34(0.66 g, 67%)를 제조하였다.

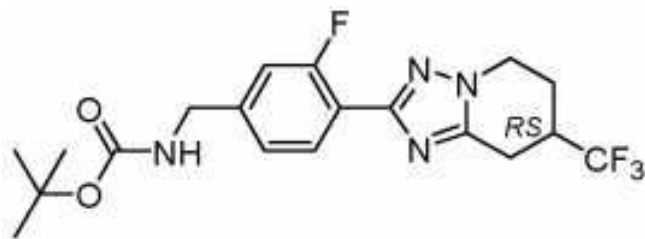
[0411] 중간체 I-35의 합성



[0412]

[0413] 출발 물질로서 중간체 I-34(0.66 g, 2.16 mmol)을 사용하여, 중간체 I-4의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-35(0.97 g, 99%)를 제조하였다.

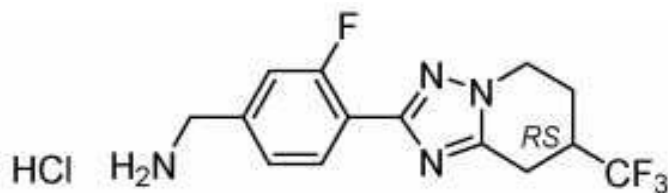
[0414] 중간체 I-36의 합성



[0415]

[0416] 탄소 상의 수산화팔라듐(II)[12135-22-7](0.33 g, 3.36 mmol)를 N_2 하에서 0℃에서 메탄올(20 mL) 중 중간체 I-35(0.97 g, 3.36 mmol)의 용액에 적가하였다. 이어서, H_2 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 40/60)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 I-36(0.57 g, 79%)을 얻었다.

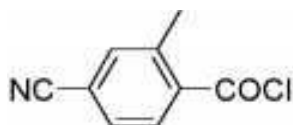
[0417] 중간체 I-37의 합성



[0418]

[0419] 출발 물질로서 중간체 I-36(0.56 g, 1.35 mmol)을 사용하여, 중간체 I-6의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-37(0.47 g, 정량적)을 제조하였다.

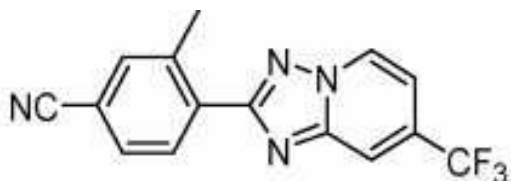
[0420] 중간체 I-38의 합성



[0421]

[0422] 출발 물질로서 중간체 4-사이노-2-메틸벤조산(2.5 g, 15.51 mmol)을 사용하여, 중간체 I-33의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-38(2.79 g, 정량적)을 제조하였다.

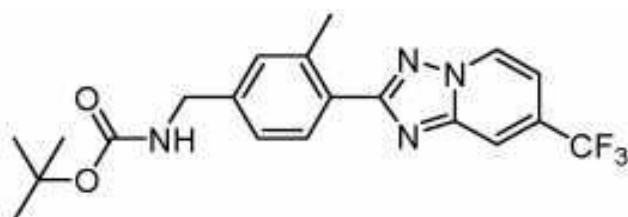
[0423] 중간체 I-39의 합성



[0424]

[0425] 출발 물질로서 중간체 I-38(2.93 g, 7.76 mmol)을 사용하여, 중간체 I-3의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-39(1.35 g, 55%)를 제조하였다.

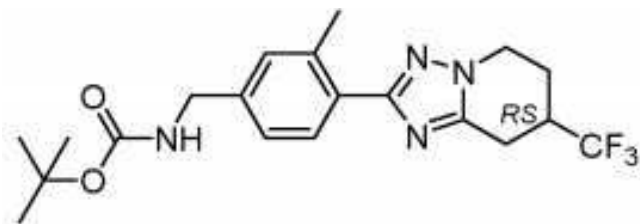
[0426] 중간체 I-40의 합성



[0427]

[0428] 출발 물질로서 중간체 **I-39**(1.35 g, 4.46 mmol)를 사용하여, 중간체 **I-14**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-40**(0.82 g, 44%)을 제조하였다.

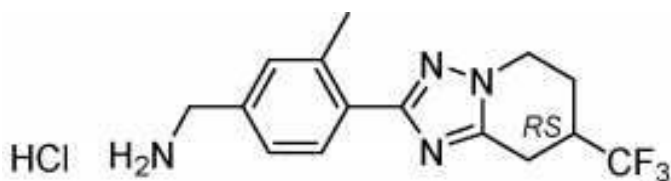
[0429] 중간체 **I-41**의 합성



[0430]

[0431] 탄소 상의 수산화팔라듐(II)[12135-22-7](70 mg, 0.5 mmol)를 N_2 하에서 0℃에서 메탄올(5 mL) 및 EtOAc(1 mL)의 혼합물 중 중간체 **I-40**(0.40 g, 0.98 mmol)의 용액에 적가하였다. 이어서, H_2 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 **I-41**(0.40 g, 89%)을 얻었다.

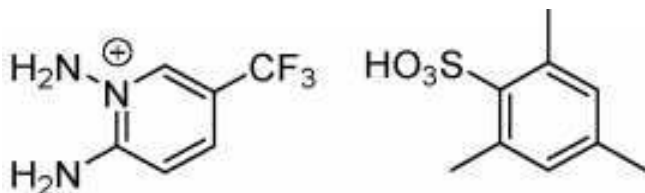
[0432] 중간체 **I-42**의 합성



[0433]

[0434] 출발 물질로서 중간체 **I-41**(0.4 g, 0.97 mmol)을 사용하여, 중간체 **I-6**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-42**(0.34 g, 정량적)를 제조하였다.

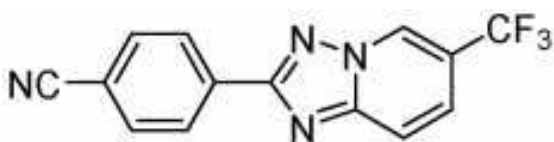
[0435] 중간체 **I-43**의 합성



[0436]

[0437] 출발 물질로서 2-아미노-4-(트라이플루오로메틸)피리딘[74784-70-6](2 g, 13.34 mmol)을 사용하여, 중간체 **I-2**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-42**(3.95 g, 79%)를 제조하였다.

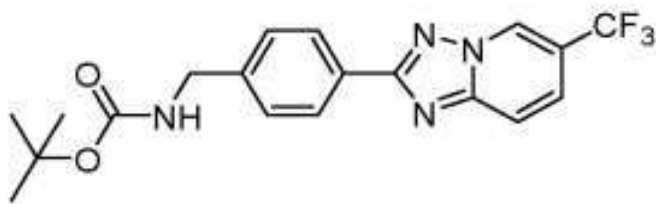
[0438] 중간체 **I-44**의 합성



[0439]

[0440] 출발 물질로서 중간체 **I-43**(3.95 g, 10.23 mmol)을 사용하여, 중간체 **I-3**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-44**(2.2 g, 73%)를 제조하였다.

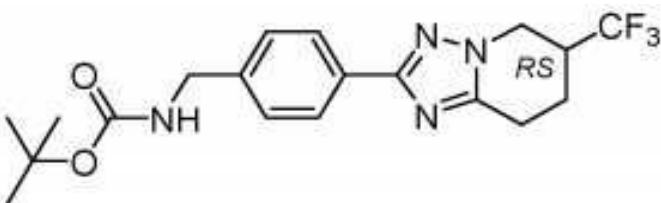
[0441] 중간체 I-45의 합성



[0442]

[0443] 출발 물질로서 중간체 I-44(2.2 g, 7.63 mmol)을 사용하여, 중간체 I-4의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-45(1.1 g, 35%)를 제조하였다.

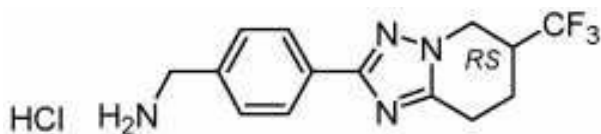
[0444] 중간체 I-46의 합성



[0445]

[0446] 출발 물질로서 중간체 I-45(0.3 g, 0.76 mmol)를 사용하여, 중간체 I-26의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-46(196 mg, 64%)을 제조하였다.

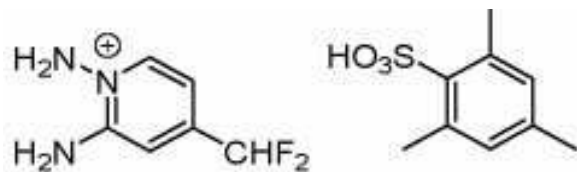
[0447] 중간체 I-47의 합성



[0448]

[0449] 출발 물질로서 중간체 I-46(196 mg, 0.49 mmol)을 사용하여, 중간체 I-6의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-47(173 mg, 정량적)을 제조하였다.

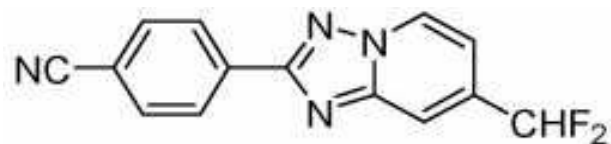
[0450] 중간체 I-47의 합성



[0451]

[0452] 출발 물질로서 4-(다이플루오로메틸)피리딘-2-아민[1346536-47-7](0.5 g, 3.47 mmol)을 사용하여, 중간체 I-2의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-47(1.27 g, 91%)을 제조하였다.

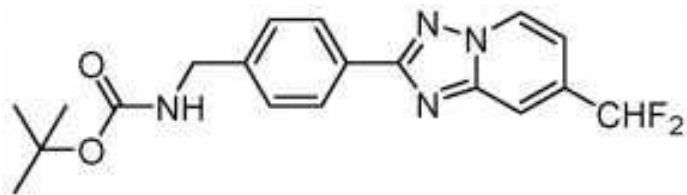
[0453] 중간체 I-48의 합성



[0454]

[0455] 출발 물질로서 중간체 I-47(1.27 g, 3.16 mmol)을 사용하여, 중간체 I-3의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-48(0.61 g, 67%)을 제조하였다.

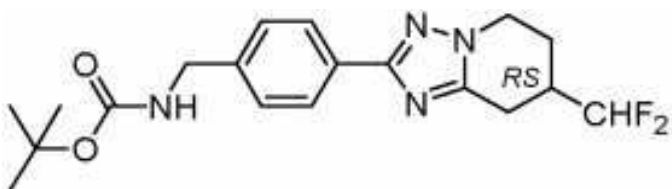
[0456] 중간체 **I-49**의 합성



[0457]

[0458] 붕수소화나트륨[16940-66-2](255 mg, 6.74 mmol)을 N_2 하에서 0℃에서 건성 메탄올(12 mL) 및 건성 1,4-다이옥산(6 mL)의 혼합물 중 중간체 **I-48**(0.61 g, 2.25 mmol), 염화니켈(II) 6수화물[7791-20-0](0.53 mg, 2.25 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](1.55 mL, 6.75 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 물 및 NH_3 수용액(3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 20/80까지)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-49**(849 mg, 45%)를 얻었다.

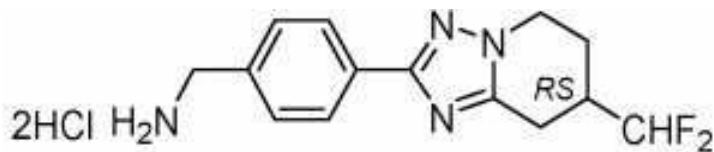
[0459] 중간체 **I-50**의 합성



[0460]

[0461] 탄소 상의 수산화팔라듐(II)(20% w/w) 50% H_2O [7440-05-3](0.42 g, 0.60 mmol)를 N_2 하에서 0℃에서 에탄올(13.5 mL) 및 건성 THF(13.5 mL)의 혼합물 중 중간체 **I-49**(0.97 g, 3.36 mmol)의 용액에 적가하였다. 이어서, H_2 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 75/25)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-50**(223 mg, 73%)을 얻었다.

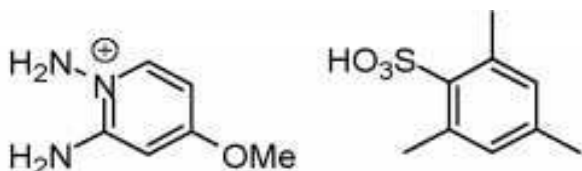
[0462] 중간체 **I-51**의 합성



[0463]

[0464] 출발 물질로서 중간체 **I-50**(223 mg, 0.59 mmol)을 사용하여, 중간체 **I-6**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-51**(209 mg, 정량적)을 제조하였다.

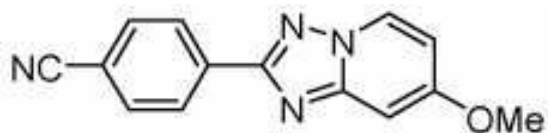
[0465] 중간체 **I-52**의 합성



[0466]

[0467] 출발 물질로서 2-아미노-4-메톡시피리딘[10201-73-7](0.5 g, 4.03 mmol)을 사용하여, 중간체 **I-2**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-52**(0.81 g, 51%, 87% 순도)를 제조하였다.

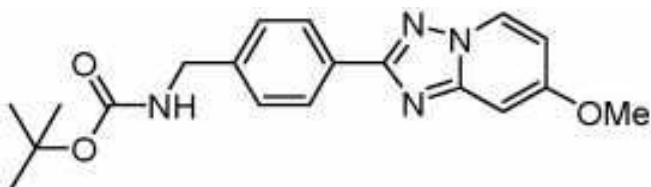
[0468] 중간체 I-53의 합성



[0469]

[0470] 출발 물질로서 중간체 I-52(0.8 g, 2.35 mmol)를 사용하여, 중간체 I-3의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-53(0.33 g, 56%)을 제조하였다.

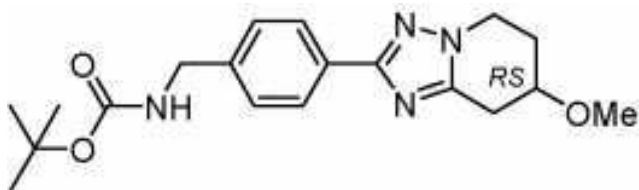
[0471] 중간체 I-54의 합성



[0472]

[0473] 출발 물질로서 중간체 I-53(0.33 g, 1.32 mmol)을 사용하여, 중간체 I-4의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-54(0.33 g, 67%)를 제조하였다.

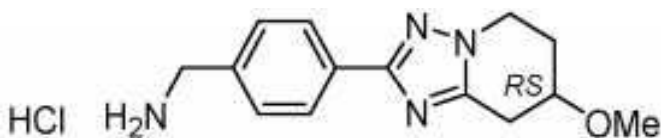
[0474] 중간체 I-55의 합성



[0475]

[0476] 출발 물질로서 중간체 I-54(0.40 g, 1.09 mmol)를 사용하여, 중간체 I-36의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-55(0.25 g, 63%)를 제조하였다.

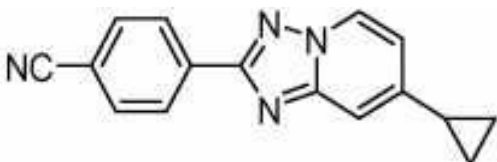
[0477] 중간체 I-56의 합성



[0478]

[0479] 출발 물질로서 중간체 I-55(0.25 g, 0.68 mmol)를 사용하여, 중간체 I-6의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-56(201 mg, 99%)을 제조하였다.

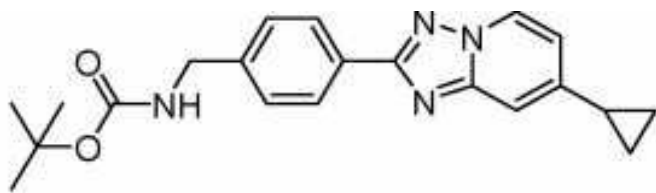
[0480] 중간체 I-57의 합성



[0481]

[0482] Pd(OAc)₂[3375-31-3](19 mg, 0.08 mmol) 및 SPhos[657408-07-6](34 mg, 0.08 mmol)를 N₂ 하에서 밀봉 튜브 내에서 건성 1,4-다이옥산(4 mL) 중 중간체 I-12(0.5 g, 1.67 mmol), 사이클로프로필 보론산[411235-57-9](144 mg, 1.77 mmol) 및 K₃PO₄(1.77 g, 8.36 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 I-13(317 mg, 70%)을 얻었다.

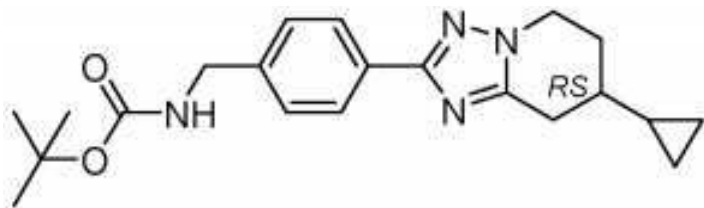
[0483] 중간체 I-58의 합성



[0484]

[0485] 출발 물질로서 중간체 I-57(287 mg, 1.1 mmol)을 사용하여, 중간체 I-14의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-58(318 mg, 78%)을 제조하였다.

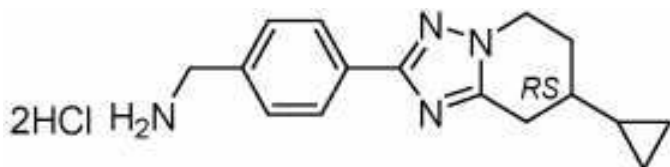
[0486] 중간체 I-59의 합성



[0487]

[0488] 탄소 상의 수산화팔라듐(II)[12135-22-7](31 mg, 0.11 mmol)를 N_2 하에서 0℃에서 에탄올(2 mL), THF(2 mL) 및 아세트산(0.2 mL)의 혼합물 중 중간체 I-58(167 mg, 0.45 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, H_2 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 I-15(166 mg, 51%, 50% 순도)를 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

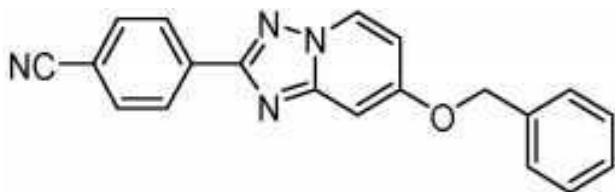
[0489] 중간체 I-60의 합성



[0490]

[0491] 출발 물질로서 중간체 I-59(166 mg, 0.45 mmol)를 사용하여, 중간체 I-16의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-60(154 mg, 32%, 32% 순도)을 제조하였다.

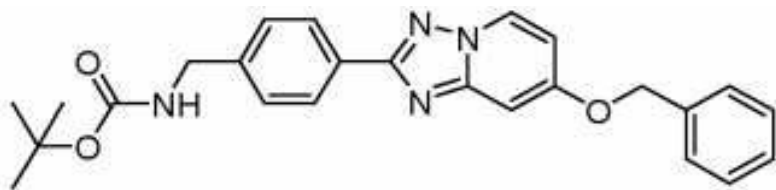
[0492] 중간체 I-61의 합성



[0493]

[0494] Pd(OAc)₂[3375-31-3](170 mg, 0.76 mmol) 및 BredttPhos[1070663-78-3](410 mg, 0.76 mmol)를 N_2 하에서 밀봉 튜브 내에서 톨루엔(22 mL) 중 중간체 I-12(3.8 g, 19.03 mmol), 벤질 알코올[100-51-6](2 mL, 1.77 mmol) 및 Cs₂CO₃(6.2 g, 8.36 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM(x3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 I-61(8 g, 47%, 55% 순도)을 얻었다.

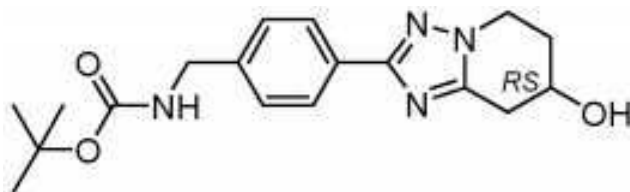
[0495] 중간체 I-62의 합성



[0496]

[0497] 출발 물질로서 중간체 I-61(3.5 g, 7.29 mmol)을 사용하여, 중간체 I-4의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-62(0.87 g, 27%)를 제조하였다.

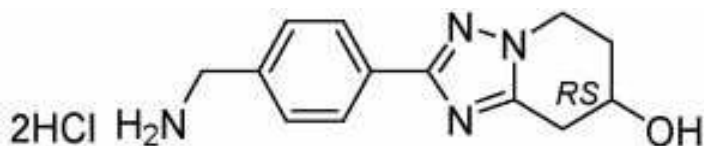
[0498] 중간체 I-63의 합성



[0499]

[0500] 출발 물질로서 중간체 I-62(0.87 g, 2.01 mmol)를 사용하여, 중간체 I-9의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-63(488 mg, 70%)을 제조하였다.

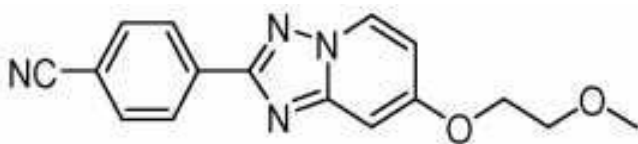
[0501] 중간체 I-64의 합성



[0502]

[0503] 출발 물질로서 중간체 I-63(100 mg, 0.29 mmol)을 사용하여, 중간체 I-5의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-64(93 mg, 정량적)를 제조하였다.

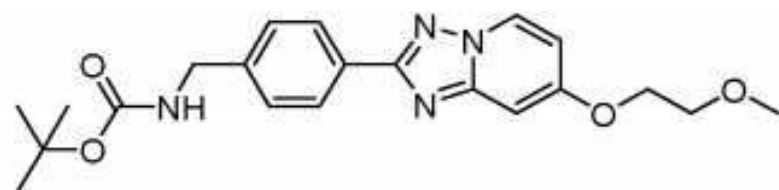
[0504] 중간체 I-65의 합성



[0505]

[0506] 출발 물질로서 2-메톡시에탄올[109-86-4](0.40 mL, 5.01 mmol)을 사용하여, 중간체 I-61의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-65(0.97 g, 85%, 86% 순도)를 제조하였다.

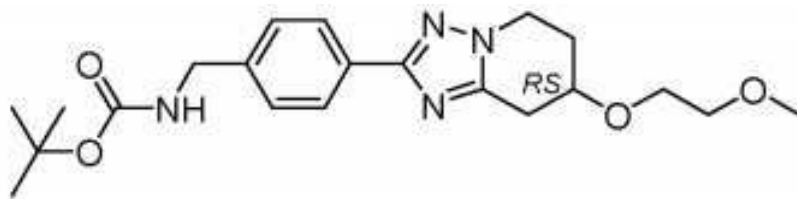
[0507] 중간체 I-66의 합성



[0508]

[0509] 출발 물질로서 중간체 I-65(0.97 g, 2.83 mmol)를 사용하여, 중간체 I-4의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-66(0.6 g, 52%)를 제조하였다.

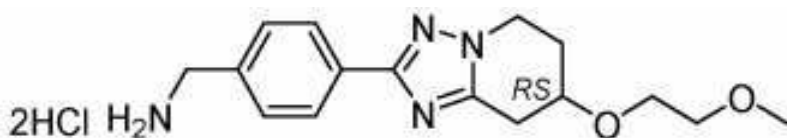
[0510] 중간체 I-67의 합성



[0511]

[0512] 탄소 상의 팔라듐(10% w/w) 50% H₂O[7440-05-3](0.4 g, 0.38 mmol)를 N₂ 하에서 0℃에서 메탄올(15 mL) 및 EtOAc(2 mL)의 혼합물 중 중간체 I-66(200 mg, 0.50 mmol)의 용액에 첨가하였다. H₂를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 탄소 상의 팔라듐(10% w/w) 50% H₂O[7440-05-3](0.4 g, 0.38 mmol)를 N₂ 하에서 0℃에서 첨가하였다. H₂를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, DCM 중 EtOAc = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 I-67(77 mg, 36%)을 얻었다.

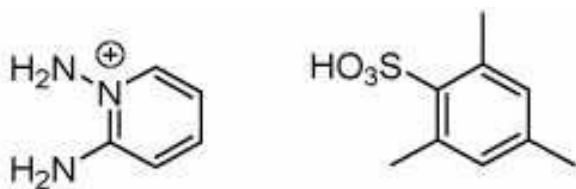
[0513] 중간체 I-68의 합성



[0514]

[0515] 출발 물질로서 중간체 I-67(213 mg, 0.53 mmol)을 사용하여, 중간체 I-6의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-68(199 mg, 정량적)을 제조하였다.

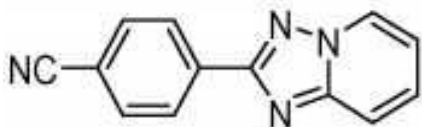
[0516] 중간체 I-69의 합성



[0517]

[0518] 출발 물질로서 2-아미노피리딘[504-29-0](1.75 g, 18.57 mmol)을 사용하여, 중간체 I-2의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-69(5.17 g, 89%)를 제조하였다.

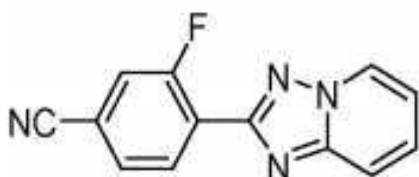
[0519] 중간체 I-70a의 합성



[0520]

[0521] 출발 물질로서 중간체 I-69(2 g, 6.44 mmol)를 사용하여, 중간체 I-3의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-70a(1.09 g, 76%)를 제조하였다.

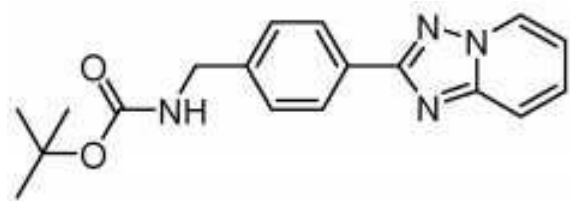
[0522] 중간체 I-70b의 합성



[0523]

[0524] 출발 물질로서 중간체 **I-33**(3.75 g, 20.43 mmol)을 사용하여, 중간체 **I-3**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-70b**(1.6 g, 65%)를 제조하였다.

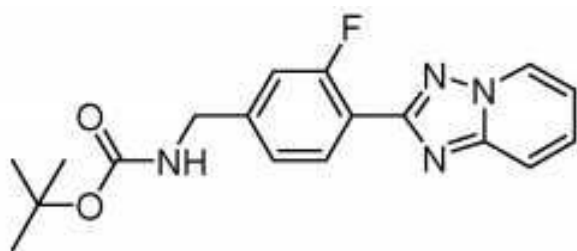
[0525] 중간체 **I-71a**의 합성



[0526]

[0527] 출발 물질로서 중간체 **I-70a**(1.08 g, 4.90 mmol)를 사용하여, 중간체 **I-4**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-71a**(1.37 g, 73%, 85% 순도)를 제조하였다.

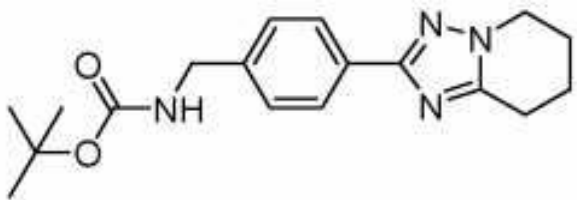
[0528] 중간체 **I-71b**의 합성



[0529]

[0530] 출발 물질로서 중간체 **I-70b**(1.59 g, 6.67 mmol)를 사용하여, 중간체 **I-4**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-71b**(1.95 g, 79%)를 제조하였다.

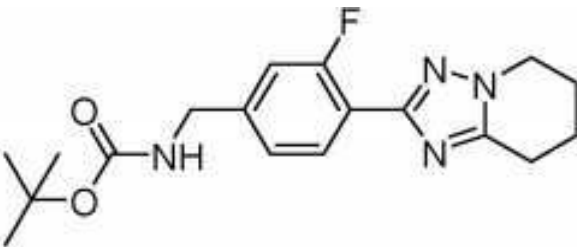
[0531] 중간체 **I-72a**의 합성



[0532]

[0533] 출발 물질로서 중간체 **I-71a**(1.34 g, 3.51 mmol)를 사용하여, 중간체 **I-5**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-72a**(1 g, 84%)를 제조하였다.

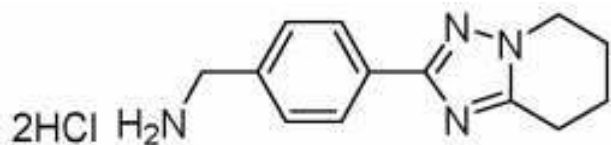
[0534] 중간체 **I-72b**의 합성



[0535]

[0536] 출발 물질로서 중간체 **I-71b**(1.93 g, 5.19 mmol)를 사용하여, 중간체 **I-5**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-72b**(1.25 g, 68%)를 제조하였다.

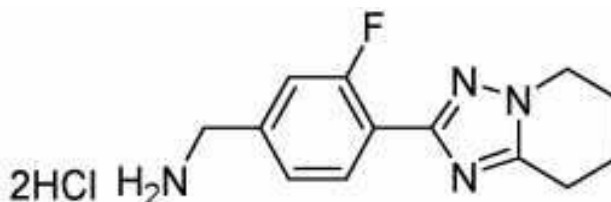
[0537] 중간체 **I-73a**의 합성



[0538]

[0539] 출발 물질로서 중간체 **I-72a**(1 g, 2.95 mmol)를 사용하여, 중간체 **I-6**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-73a**(0.93 g, 정량적)를 제조하였다.

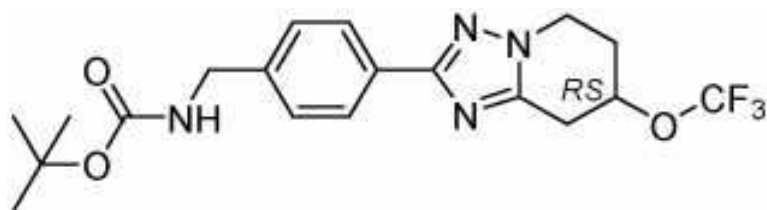
[0540] 중간체 **I-73b**의 합성



[0541]

[0542] 출발 물질로서 중간체 **I-72b**(1.25 g, 3.5 mmol)을 사용하여, 중간체 **I-6**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-73b**(1.13 g, 정량적)를 제조하였다.

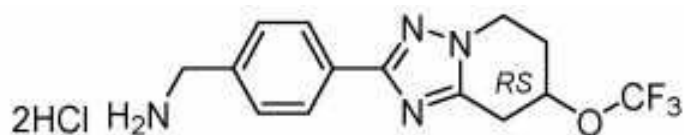
[0543] 중간체 **I-74**의 합성



[0544]

[0545] 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란[81290-20-2](0.42 uL, 2.6 mmol)을 EtOAc(15 mL) 중 중간체 **I-63**(150 mg, 0.4 mmol), N-플루오로-N'-(클로로메틸)트라이에틸렌다이아민 비스(테트라플루오로보레이트)[140681-55-6](500 mg, 1.4 mmol), 은 트라이플루오로메탄설포네이트[2923-28-6](700 mg, 2.7 mmol), 2-플루오로피리딘(250 uL, 2.9 mmol) 및 불화칼륨(230 mg, 4 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 암실에서 실온에서 4일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc로 세척하였다. 용매를 진공 중에서 증발시키고, 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH(9:1) = 100/0 내지 0/100)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 **I-74**(105 mg, 47%, 80% 순도)를 얻었다.

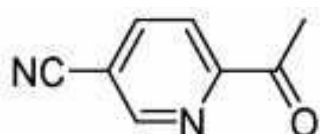
[0546] 중간체 **I-75**의 합성



[0547]

[0548] 출발 물질로서 중간체 **I-74**(100 mg, 0.24 mmol)를 사용하여, 중간체 **I-6**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-75**(136 mg, 정량적)를 제조하였다.

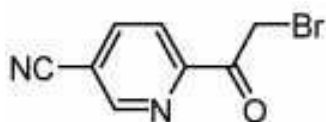
[0549] 중간체 **I-76**의 합성



[0550]

[0551] 트라이부틸(1-에톡시비닐)주석[97674-02-7](5.9 mL, 14.46 mmol)을 N₂ 하에서 실온에서 건성 톨루엔(20 mL) 중 6-클로로-3-피리딘카르보닐트릴[623-00-7](2 g, 14.43 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 [13965-03-2]의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 빙조를 사용하여 0℃로 냉각시키고, 6M HCl 수용액(5.3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙조를 사용하여 0℃로 냉각시키고, 반응물을 4M NaOH 수용액 및 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하여 pH 8이 되게 하였다. 생성된 현탁액을 Celite® 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 EtOAc로 추출하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헥산 중 EtOAc = 0/100 내지 40/60)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 **I-76**(1.78 g, 83%)을 얻었다.

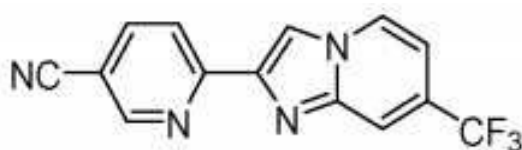
[0552] 중간체 **I-77**의 합성



[0553]

[0554] 피리디늄 트라이브로마이드[39416-48-3](3.54 g, 11.06 mmol)를 실온에서 THF(50 mL) 중 중간체 **I-76**(1.62 g, 11.05 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc 및 포화 Na₂S₂O₃ 수용액으로 희석시켰다. 수성 층을 EtOAc(x3)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헥산 중 EtOAc = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 **I-77**(0.68 g, 25%)을 얻었다.

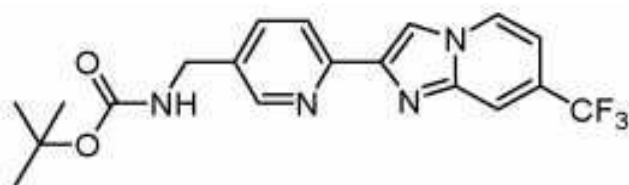
[0555] 중간체 **I-78**의 합성



[0556]

[0557] NaHCO₃(218 mg, 2.60 mmol)를 실온에서 에탄올(16 mL) 중 2-아미노-4-(트라이플루오로메틸)피리딘[106447-97-6](375 mg, 2.31 mmol) 및 중간체 **I-77**(680 mg, 3.02 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 16시간 동안 교반하였다. H₂O를 첨가하고, 형성된 침전물을 여과하고, 물 및 다이에틸 에테르로 세척하였다. 고체를 진공 중에서 건조시켜, 갈색 고체로서 중간체 **I-78**(380 mg, 57%)을 얻었다. 여과액을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헥산 중 EtOAc = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 추가의 중간체 **I-78**(96 mg, 14%)을 얻었다.

[0558] 중간체 **I-79**의 합성

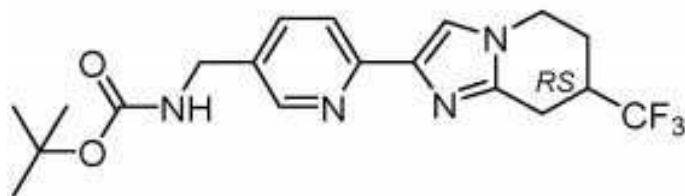


[0559]

[0560] 붕수소화나트륨[16940-66-2](187 mg, 4.94 mmol)을 N₂ 하에서 0℃에서 건성 메탄올(8 mL) 및 1,4-다이옥산(4 mL)의 혼합물 중 중간체 **I-78**(476 mg, 1.65 mmol), 염화니켈(II) 6수화물[7791-20-0](393 g, 1.65 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](1.14 mL, 4.96 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물 및 3 mL의 NH₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM(x3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을

플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 40/60)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 갈색 고체로서 중간체 **I-79**(349 mg, 53%)를 얻었다.

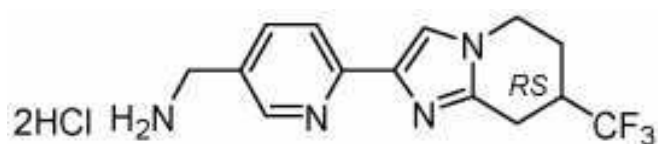
[0561] 중간체 **I-80**의 합성



[0562]

[0563] 출발 물질로서 중간체 **I-79**(306 mg, 0.78 mmol)를 사용하여, 중간체 **I-9**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-80**(175 mg, 56%)을 제조하였다.

[0564] 중간체 **I-81**의 합성

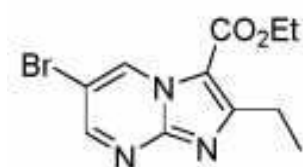


[0565]

[0566] 출발 물질로서 중간체 **I-80**(175 mg, 0.44 mmol)을 사용하여, 중간체 **I-10**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **I-81**(171 mg, 정량적)을 제조하였다.

[0567] 중간체 **II**의 합성

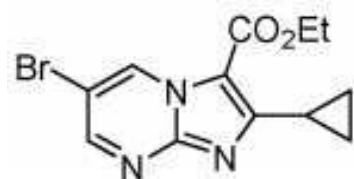
[0568] 중간체 **II-1a**의 합성



[0569]

[0570] 삼불화붕소 다이에틸 에테레이트[109-63-7](0.35 mL, 2.87 mmol)를 N₂ 하에서 실온에서 응축기가 구비된 2구 둥근바닥 플라스크 내에서 진성 2-메틸테트라하이드로푸란(125 mL) 중 2-아미노-5-브로모피리미딘[7752-82-1](5 g, 28.74 mmol), 에틸 프로피오닐아세테이트[4949-44-4](6.33 mL, 43.10 mmol) 및 (다이아세톡시요도)벤젠[3240-34-4](13.88 g, 43.09 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 40/60)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 **II-1a**(3.75 g, 43%)를 얻었다.

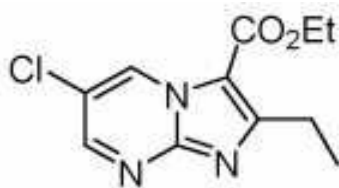
[0571] 중간체 **II-1b**의 합성



[0572]

[0573] 출발 물질로서 에틸-3-사이클로프로필-3-옥소프로피오네이트[24922-02-9](3.82 mL, 25.86 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-1a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-1b**(2.68 mg, 47%)를 제조하였다.

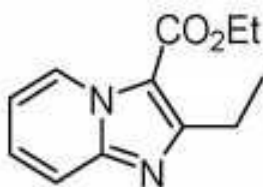
[0574] 중간체 **II-1c**의 합성



[0575]

[0576] 삼불화붕소 다이에틸 에테레이트[109-63-7](0.2 mL, 1.62 mmol)를 N₂ 하에서 0℃에서 건성 2-메틸테트라하이드로푸란(75 mL) 중 2-아미노-5-클로로피리미딘[5428-89-7](2.0 g, 15.438 mmol), 에틸 프로피오닐아세테이트[4949-44-4](3.14 mL, 21.38 mmol) 및 (다이아세톡시요오도)벤젠[3240-34-4](7.5 g, 23.29 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 10% NaHCO₃ 수용액에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 20/80)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 **II-1c**를 얻었다.

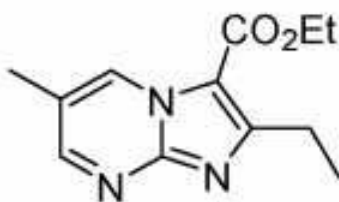
[0577] 중간체 **II-1d**의 합성



[0578]

[0579] 삼불화붕소 다이에틸 에테레이트[109-63-7](66 μL, 0.53 mmol)를 N₂ 하에서 5℃에서 건성 2-메틸테트라하이드로푸란(25 mL) 중 2-아미노피리딘[4949-44-4](1 g, 10.62 mmol), 에틸 프로피오닐아세테이트[4949-44-4](2.34 mL, 15.94 mmol) 및 (다이아세톡시요오도)벤젠[3240-34-4] 1.71 g, 5.31 mmol의 용액에 적가하였다. 혼합물을 5℃에서 15분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 서서히 가온되게 하고, 추가 5시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 50/50)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **II-1d**(0.78 g, 32%)를 얻었다.

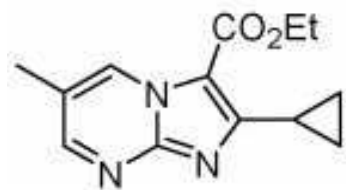
[0580] 중간체 **II-2a**의 합성



[0581]

[0582] hexan 중 2M 트라이메틸알루미늄 용액[75-24-1](22.05 mL, 44.11 mmol)을 N₂ 하에서 실온에서 건성 THF(90 mL) 중 중간체 **II-1a**(3.78 g, 12.60mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)-팔라듐(0)[14221-01-3]의 용액에 적가하고, 혼합물을 65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DCM으로 희석시켰다. 이어서, 10 mL의 물을 적가하였다. 생성된 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc로 세척하였다. 이어서, 무수 MgSO₄를 여과액에 첨가하였다. 여과액을 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 40/60)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 **II-2a**(2.45 g, 75%)를 얻었다.

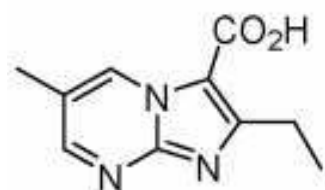
[0583] 중간체 **II-2b**의 합성



[0584]

[0585] 출발 물질로서 중간체 **II-1b**(2.57 mL, 8.10 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-1a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-2b**(1.46 mg, 72%)를 제조하였다.

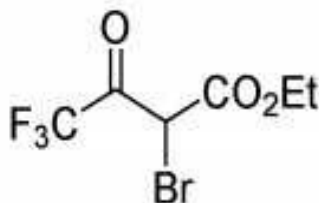
[0586] 중간체 **II-3a**의 합성



[0587]

[0588] 수산화나트륨[1310-73-2](1.13 g, 28.29 mmol)을 실온에서 에탄올(74 mL) 및 물(19 mL)의 혼합물 중 중간체 **II-2a**의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl 수용액을 첨가하여 pH 7이 되게 하고, 진공 중에서 농축시켜, 담주황색 고체로서 중간체 **II-3a**(2.76 g, 정량적, 90% 순도)를 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

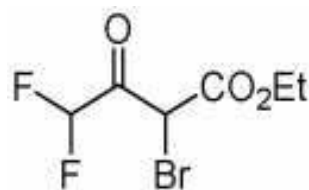
[0589] 중간체 **II-4a**의 합성



[0590]

[0591] N-브로모석신이미드[128-08-5](14.69 g, 82.56 mmol)를 DMSO(72 mL) 중 에틸 4,4,4-트라이플루오로아세토아세테이트[372-31-6](14.48 g, 78.63 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 무색 오일로서 중간체 **II-4a**(14.1 g, 55%, 80% 순도)를 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

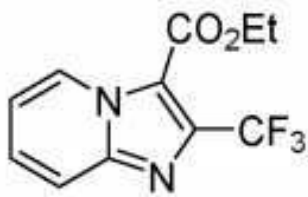
[0592] 중간체 **II-4b**의 합성



[0593]

[0594] 브롬[7726-95-6](0.70 mL, 13.75 mmol)을 0℃에서 건성 메탄올(20 mL) 중 에틸 4,4-다이플루오로아세토아세테이트[7726-95-6](1.8 mL, 13.75 mmol), CaCO₃(1.6 g, 15.95 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 다이에틸 에테르로 분쇄하고(triturate), 형성된 고체를 여과하고, 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 황색 오일로서 **II-4b**(3.37, 정량적)를 얻었다.

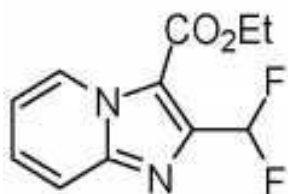
[0595] 중간체 II-5a의 합성



[0596]

[0597] 2-아미노피리딘[504-29-0](3.2 g, 34 mmol)을 밀봉 튜브 내에서 실온에서 에탄올(100 mL) 중 중간체 II-4a(18 g, 68.43 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 100/0 내지 80/20)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 담황색 고체로서 중간체 II-5a(2.0 g, 22%)를 얻었다.

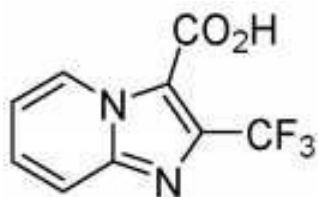
[0598] 중간체 II-5b의 합성



[0599]

[0600] 2-아미노피리딘[504-29-0](0.51 g, 5.44 mmol)을 실온에서 에탄올(30 mL) 중 중간체 II-4b(2 g, 8.16 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 100/0 내지 40/26)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 무색 고체로서 중간체 II-5a(0.81 g, 59%)를 얻었다.

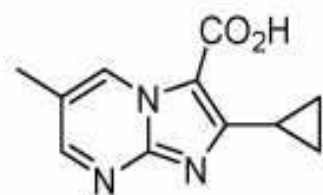
[0601] 중간체 II-6a의 합성



[0602]

[0603] 1M 수산화나트륨 수용액[1310-73-2](1.32 mL, 1.32 mmol)을 실온에서 에탄올(3 mL) 및 물(1 mL)의 혼합물 중 중간체 II-5a(113 mg, 0.44 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl 수용액을 첨가하여 pH 5이 되게 하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 II-6a(101 mg, 정량적)를 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0604] 중간체 II-6b의 합성

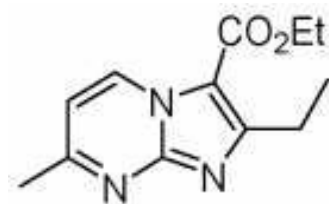


[0605]

[0606] 출발 물질로서 중간체 II-2b(120 mg, 0.49 mmol)를 사용하여, 중간체 II-6a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한

절차에 따라 중간체 **II-6b**(106 mg, 정량적)를 제조하였다.

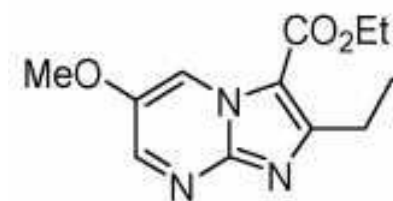
[0607] 중간체 **II-7a**의 합성



[0608]

[0609] KHCO_3 (688 mg, 6.87 mmol) 및 에틸 프로피오닐아세테이트[4949-44-4](0.98 mL, 6.87 mmol)를 밀봉 튜브 내에서 실온에서 건성 ACN(9.18 mL) 중 2-아미노-4-메틸피리미딘[108-52-1](500 mg, 4.58 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH 9:1 = 0/100 내지 20/80)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 갈색 고체로서 중간체 **II-7a**(206 mg, 19%)를 얻었다.

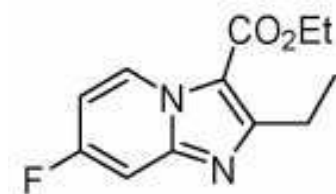
[0610] 중간체 **II-7b**의 합성



[0611]

[0612] 출발 물질로서 2-아미노-4-메틸피리미딘[13418-77-4](500 mg, 4 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-7a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-7b**(407 mg, 40%)를 제조하였다.

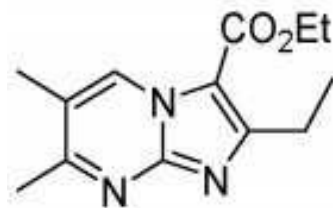
[0613] 중간체 **II-7c**의 합성



[0614]

[0615] 에틸 프로피오닐아세테이트[4949-44-4](1.87 mL, 12.71 mmol) 및 테트라브로모에탄[558-13-4](11.24 g, 33.90 mmol)을 밀봉 튜브 내에서 실온에서 건성 ACN(15.25 mL) 중 4-플루오로-2-아미노피리딘[944401-77-8](1 g, 8.47 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 20시간 동안 교반하고, 이어서 추가의 에틸 프로피오닐아세테이트[4949-44-4](1.24 mL, 8.47 mmol) 및 테트라브로모에탄[558-13-4](2.81 g, 8.48 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 추가의 에틸 프로피오닐아세테이트[4949-44-4](0.62 mL, 4.24 mmol) 및 테트라브로모에탄[558-13-4](1.41 g, 4.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 추가 16시간 동안 교반하고, 이어서 10% NaHCO_3 수용액에 붓고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH 9:1 = 0/100 내지 20/80)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 담황색 고체로서 중간체 **II-7c**(529 mg, 25%)를 얻었다.

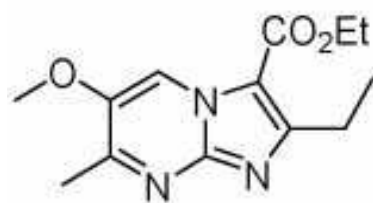
[0616] 중간체 **II-7d**의 합성



[0617]

[0618] KHCO_3 (610 mg, 69 mmol) 및 에틸 프로피오닐아세테이트 [4949-44-4] (0.87 mL, 6.09 mmol)를 건성 ACN (8.14 mL) 중 4,5-다이메틸-2-피리미딘아민 [1193-74-4] (500 mg, 4.06 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이어서, 브로모트라이클로로메탄 [75-62-7] (1.2 mL, 12.18 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 추가의 에틸 프로피오닐아세테이트 [4949-44-4] (0.43 mL, 3.04 mmol) 및 브로모트라이클로로메탄 [75-62-7] (0.6 mL, 6.09 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 추가 16시간 동안 교반하고, 이어서 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카, DCM 중 MeOH = 0/100 내지 2/98)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 갈색 고체로서 중간체 **II-7d** (219 mg, 20%)를 얻었다.

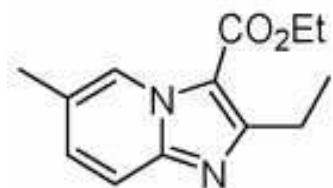
[0619] 중간체 **II-7f**의 합성



[0620]

[0621] 출발 물질로서 5-메톡시-4-메틸피리미딘-2-아민 [1749-71-9] (0.5 g, 3.59 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-7d**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-7f** (0.23 g, 24%)를 제조하였다.

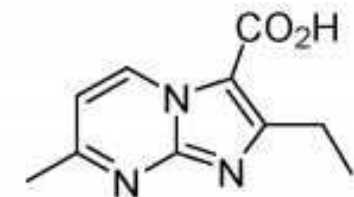
[0622] 중간체 **II-7g**의 합성



[0623]

[0624] 출발 물질로서 5-메틸-피리딘-2-일아민 [1603-41-4] (5 g, 46.24 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-7d**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-7g** (8.85 g, 82%)를 제조하였다.

[0625] 중간체 **II-8a**의 합성

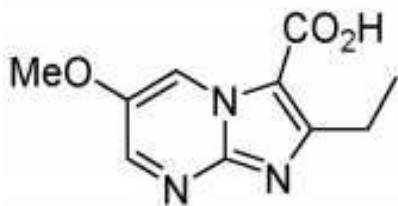


[0626]

[0627] 수산화나트륨 [1310-73-2] (72 mg, 1.8 mmol)을 실온에서 에탄올 (4.7 mL) 및 물 (1.2 mL)의 혼합물 중 중간체 **II-7a** (140 mg, 0.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl 수용액을 첨가하여 pH 7이 되게 하고, 진공 중에서 농축시켜, 담주황색 고체로서 중간체 **II-8a** (2.76 g, 정

량적, 90% 순도)를 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

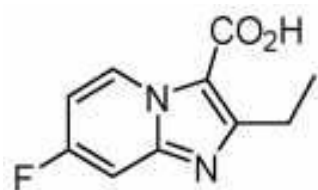
[0628] 중간체 **II-8b**의 합성



[0629]

[0630] 출발 물질로서 중간체 **II-7b**(150 mg, 0.6 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-8a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-8b**(135 mg, 정량적)를 제조하였다.

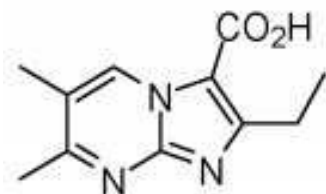
[0631] 중간체 **II-8c**의 합성



[0632]

[0633] 출발 물질로서 중간체 **II-7c**(248 mg, 1.04 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-8a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-8c**(219 mg, 정량적)를 제조하였다.

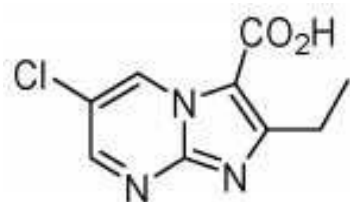
[0634] 중간체 **II-8d**의 합성



[0635]

[0636] 출발 물질로서 중간체 **II-7d**(110 mg, 0.44 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-8a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-8d**(115 mg, 99%)를 제조하였다.

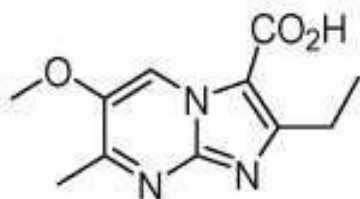
[0637] 중간체 **II-8e**의 합성



[0638]

[0639] 15% K_2CO_3 수용액(1.2 mL, 1.30 mmol)을 스크루 캡 바이알 내에서 실온에서 EtOH(1.5 mL) 중 중간체 **II-1d**(143 mg, 0.56 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 2M HCl 수용액을 첨가하여 pH 3 내지 4가 되게 하였다. 용매를 진공 중에서 증발시켜, 갈색을 띤 고체로서 중간체 **II-8e**(108 mg, 85%)를 얻었다.

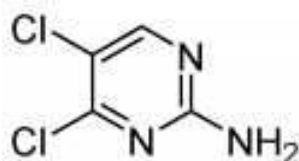
[0640] 중간체 **II-8f**의 합성



[0641]

[0642] 출발 물질로서 중간체 **II-7f**(95 mg, 0.36 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-8a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-8f**(112 mg, 정량적)를 제조하였다.

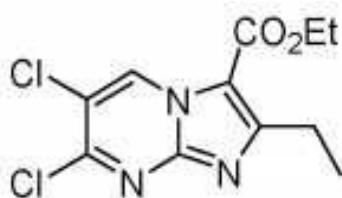
[0643] 중간체 **II-9**의 합성



[0644]

[0645] 트라이클로로아미노시아누르산[87-90-1](1.54 g, 7.72 mmol)을 실온에서 물(18 mL) 중 2-아미노-4-클로로피리미딘[3993-78-0](2 g, 15.44 mmol) 및 아세트산(2 mL, 34.94 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50 °C에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 얼음이 담긴 플라스크에 부었다. 혼합물을 10M NaOH 수용액을 첨가하여 염기성화하고, 4시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물(14 mL)로 세척하였다. 고체를 24 mL의 0.5M NaOH 수용액 중에 현탁시키고, 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 24 mL의 물로 세척하였다. 고체를 EtOAc로 용해시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 이어서, 다이에틸 에테르를 첨가하고, 혼합물을 다시 진공 중에서 농축시켜, 베이지색 고체로서 중간체 **II-9**(1.7 g, 60%)를 얻었다.

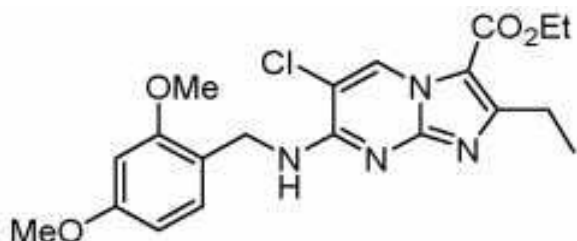
[0646] 중간체 **II-10**의 합성



[0647]

[0648] 에틸 프로피오닐아세테이트[4949-44-4](2.43 mL, 16.59 mmol) 및 (다이아세톡시요오도)벤젠[3240-34-4](5.01 g, 15.54 mmol)을 N₂ 하에서 0°C에서 건성 2-메틸테트라하이드로푸란(49.4 mL) 중 중간체 **II-9**(1.7 g, 10.37 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 삼불화붕소 다이에틸 에테레이트[109-63-7](0.13 mL, 1.03 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 5°C에서 5분 동안 그리고 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 에틸 프로피오닐아세테이트[4949-44-4](1.21 mL, 8.29 mmol), (다이아세톡시요오도)벤젠[3240-34-4](2.50 g, 7.78 mmol) 및 삼불화붕소 다이에틸 에테레이트[109-63-7](0.06 mL, 0.48 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 5°C에서 5분 동안 그리고 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10% NaHCO₃ 수용액에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 15/85)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC(Phenomenex Gemini; C18 100×30mm 5 μm 컬럼; 59% (25 mM NH₄HCO₃) / 41% (ACN: MeOH 1:1) 내지 17% (25 mM NH₄HCO₃) / 83% (ACN: MeOH 1:1)로 재정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜 유기 용매를 제거하고, 생성된 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켜, 백색 고체로서 중간체 **II-10**(510 mg, 16%)을 얻었다.

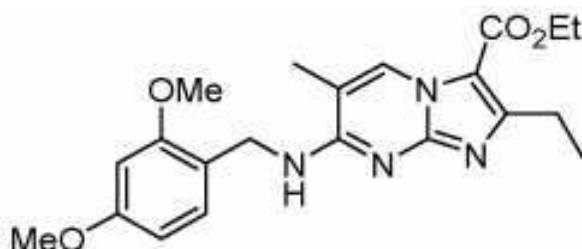
[0649] 중간체 II-11의 합성



[0650]

[0651] 2,4-다이메톡시벤질아민[20781-20-8](0.36 mL, 2.4 mmol)을 실온에서 건성 1,4-다이옥산 중 중간체 II-10(485 mg, 1.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 추가의 2,4-다이메톡시벤질아민[20781-20-8](0.18 mL, 1.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 이어서 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헥산 중 EtOAc = 0/100 내지 25/75)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 II-11(544 mg, 80%)을 얻었다.

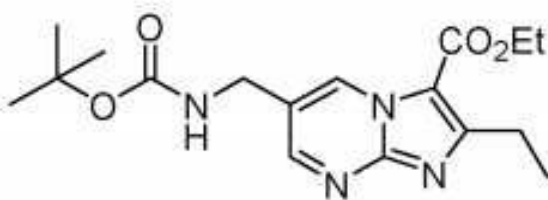
[0652] 중간체 II-12a의 합성



[0653]

[0654] 메틸보론산[13061-96-6](37 mg, 0.62 mmol) 및 K_3PO_4 (176 mg, 0.83 mmol)를 물(0.33 mL) 및 톨루엔(1.66 mL)의 혼합물 중 중간체 II-11의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 N_2 로 퍼지하고, 이어서 팔라듐(II) 아세테이트[3375-31-3](9 mg, 0.042 mmol) 및 SPhos[657408-07-6](26 mg, 0.062 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헥산 중 EtOAc = 0/100 내지 50/50)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 무색 오일로서 중간체 II-12a를 얻었다.

[0655] 중간체 II-12b의 합성



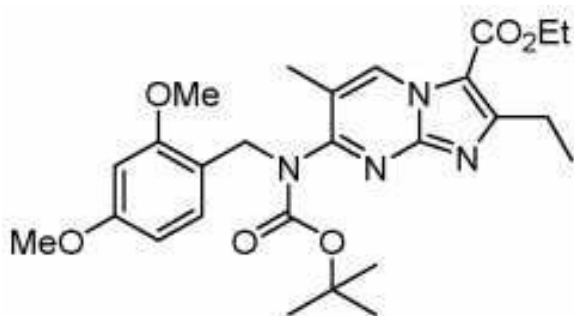
[0656]

[0657] 6개의 배치(batch)의 50 mg의 중간체 II-1a의 각 배치마다의 실험 셋업.

[0658] 스크루 탑 바이알 내의 다이옥산(4 mL) 중 중간체 II-1a(250 mg, 0.85 mmol), 포타슘 (((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)트라이플루오로보레이트[1314538-55-0](240 mg, 1 mmol), [4,4'-비스(1,1-다이메틸에틸)-2,2'-바이피리딘] 이염화니켈(II)[1034901-50-2](35 mg, 0.085 mmol), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ [870987-63-6](25 mg, 0.02 mmol), Cs_2CO_3 (430 mg, 1.3 mmol)의 혼합물을 5분 동안 N_2 를 버블링함으로써 탈기하였다. 이어서, 바이알을 밀봉하고, 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 청색 LED 조명등으로 조사하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헥산 중 EtOAc = 00/100 내지 100/0)로 정제하

였다. 원하는 분획을 수집하고, 용매를 진공 중에서 제거하여, 황색 고체로서 중간체 **II-12b**(160 mg, 23%, 50% 순도)를 얻었다.

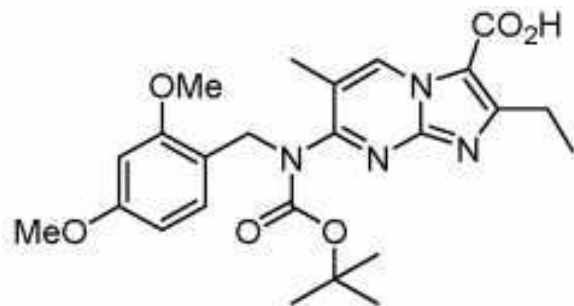
[0659] 중간체 **II-13**의 합성



[0660]

[0661] 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](0.12 mL, 0.51 mmol)를 실온에서 1,4-다이옥산(1.16 mL) 중 중간체 **II-12a**(136 mg, 0.34 mmol), 트라이에틸아민[121-44-8](0.14 mL, 1.02 mmol) 및 4-(다이메틸아미노)피리딘[1122-58-3](2 mg, 0.017 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 추가의 트라이에틸아민[121-44-8](47 μ L, 0.34 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](78 μ L, 0.34 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 20시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민[121-44-8](71 μ L, 0.51 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](117 μ L, 0.51 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 트라이에틸아민[121-44-8](94 μ L, 0.68 mmol), 4-(다이메틸아미노)피리딘[1122-58-3](2 mg, 0.017 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](117 μ L, 0.51 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 염수로 희석시키고, DCM(x3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 베이지색 고체로서 중간체 **II-14**(170 mg, 86%, 86% 순도)를 얻었다.

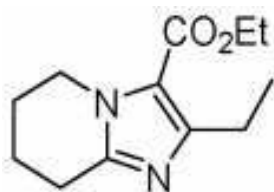
[0662] 중간체 **II-15**의 합성



[0663]

[0664] 수산화리튬 1수화물[1310-66-3](43 mg, 1.02 mmol)을 실온에서 에탄올(5.12 mL) 및 물(1.71 mL)의 혼합물 중 중간체 **II-14**(170 mg, 0.34 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 1M HCl 수용액을 첨가함으로써 pH 7이 되게 하였다. 용매를 진공 중에서 증발시켜, 주황색 고체로서 중간체 **II-15**(198 mg, 정량적)를 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0665] 중간체 **II-16**의 합성

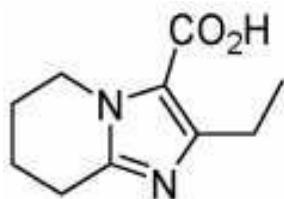


[0666]

[0667] 산화백금(IV)[1314-15-4](73 mg, 0.32 mmol)를 N_2 하에서 메탄올(8 mL) 중 중간체 **II-1d**(0.78 g, 3.56 mmol)의

교반된 용액에 첨가하였다. 이어서, 진한 HCl 수용액(2 μ)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 H₂ 분위기 하에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 진공 중에서 증발시켜, 무색 오일로서 중간체 **II-16**(785 mg, 94%)을 얻었다.

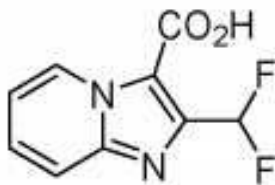
[0668] 중간체 **II-17a**의 합성



[0669]

[0670] 수산화리튬 1수화물[1310-66-3](85 mg, 2.02 mmol)을 실온에서 에탄올(5 mL) 및 물(2 mL)의 혼합물 중 중간체 **II-16**(300 mg, 1.35 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 진공 중에서 증발시켜, 갈색 고체로서 중간체 **II-17a**(262 mg, 정량적)를 얻었다.

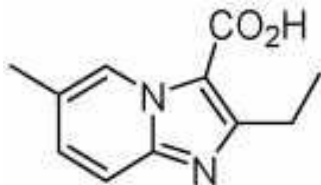
[0671] 중간체 **II-17b**의 합성



[0672]

[0673] 수산화리튬 1수화물[1310-66-3](29 mg, 0.69 mmol)을 실온에서 THF(4 mL) 및 물(1.5 mL)의 혼합물 중 중간체 **II-5b**(111 mg, 0.46 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 1M HCl 수용액을 첨가하여 중화시켰다. 용매를 진공 중에서 증발시켜, 백색 고체로서 중간체 **II-17b**(120 mg, 정량적)를 얻었다.

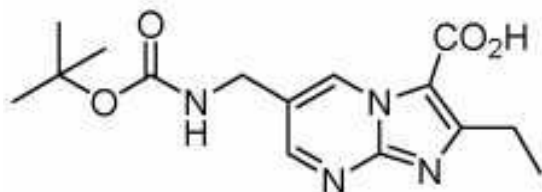
[0674] 중간체 **II-17c**의 합성



[0675]

[0676] 수산화리튬 1수화물[1310-66-3](135 mg, 3.23 mmol)을 실온에서 에탄올(4.4 mL) 및 물(2.2 mL)의 혼합물 중 중간체 **II-Id**(250 mg, 1.08 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 1M HCl 수용액을 첨가하여 중화시켰다. 용매를 진공 중에서 증발시켜, 주황색 고체로서 중간체 **II-17c**(448 mg, 정량적)를 얻었다.

[0677] 중간체 **II-17d**의 합성

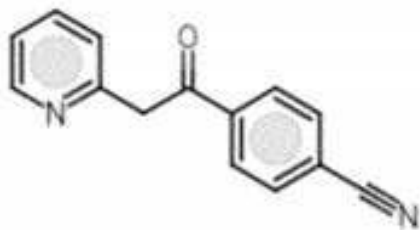


[0678]

[0679] 수산화나트륨(61 mg, 0.3 mmol)을 실온에서 중간체 **II-12b**의 용액(172 mg, 0.49 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl 수용액을 첨가하여 pH 7이 되게 하고, 용매를 진공 중에서 증발시켜, 황색 고체로서 중간체 **II-17d**(187 mg, 80%, 80% 순도)를 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0680] **중간체 I의 합성**

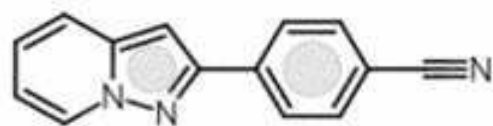
[0681] **중간체 I-82의 합성**



[0682]

[0683] 출발 물질로서 2-메틸피리딘[109-06-8](2.1 mL, 2.13 mmol) 및 에틸 4-사이노벤조에이트[7153-22-2](4.1 g, 23.4 mmol)를 사용하여, 중간체 I-23의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 밝은 황색 고체로서 중간체 I-82(1.8 g, 36%)를 제조하였다.

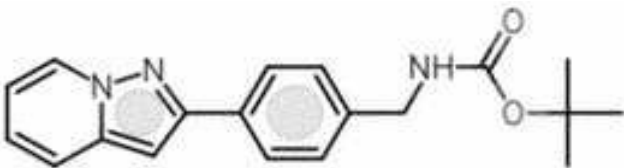
[0684] **중간체 I-83의 합성**



[0685]

[0686] 출발 물질로서 중간체 I-23(1.8 g, 8.1 mmol) 및 중간체 I-1(5.8 g, 20.2 mmol) 2개를 사용하여, 중간체 I-24의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 황색 고체로서 중간체 I-83(179 mg, 9.6%)을 제조하였다.

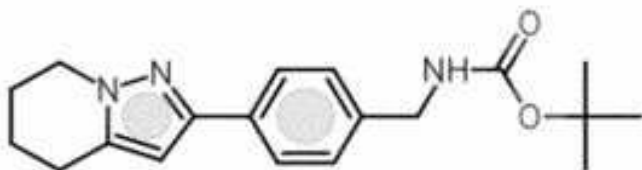
[0687] **중간체 I-84의 합성**



[0688]

[0689] 출발 물질로서 중간체 I-83(176 mg, 0.8 mmol)을 사용하여, 중간체 I-25의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 백색 고체로서 중간체 I-84(219 mg, 83.5%)를 제조하였다.

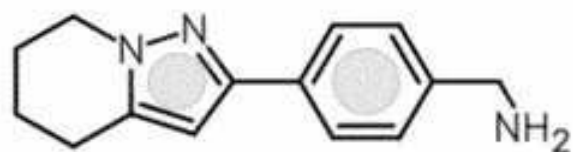
[0690] **중간체 I-85의 합성**



[0691]

[0692] 출발 물질로서 중간체 I-84(206 mg, 0.6 mmol)를 사용하여, 중간체 I-26의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 담황색 고체로서 중간체 I-85(100 mg, 47.5%)를 제조하였다.

[0693] **중간체 I-86의 합성**

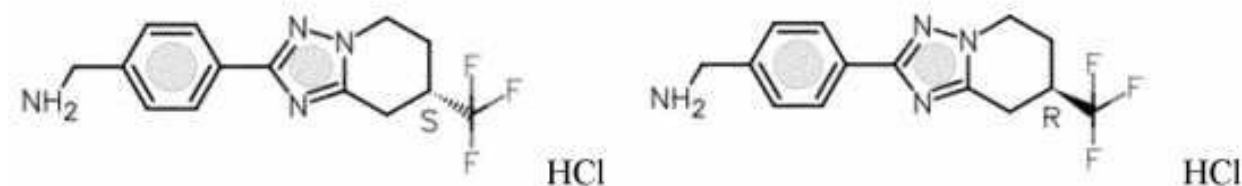


[0694]

[0695] 출발 물질로서 중간체 I-85(97 mg, 0.3 mmol)를 사용하여, 중간체 I-27의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차

에 따라 백색 고체로서 중간체 **I-86**(89 mg, 99.1%)을 제조하였다.

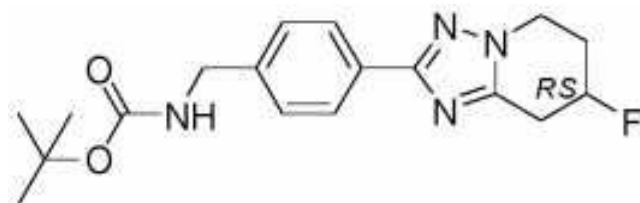
[0696] 중간체 **I-87(S)** 및 중간체 **I-88(R)**의 합성



[0697]

[0698] 중간체 **I-6**(3 g, 8.125 mmol)을 30℃, BPR 150 Bar에서 100 ml/분으로의 CO₂(65%) - 메탄올(40%) + 0.1% DEA의 등용매 모드에서, Phenomenex Lux 셀룰로스-1 250 mm 길이 × 30 mm I.D. 5 μm 입자 크기를 사용하는 Jasco SFC 분취용 시스템 상에서 키랄 SFC로 정제하였다. 획득 주파수를 DAD 검출기에 대해 220 nm로 설정하였다. 원하는 분획을 수집하고, 증발시키고, 진공 하에서 건조시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-87(S)**(1.3 g, 42.7%) 및 중간체 **I-88(R)**(1.1 g, 34.7%)을 얻었다.

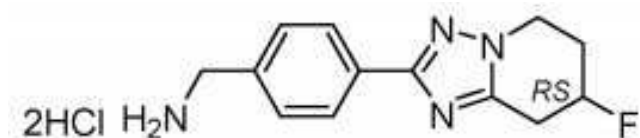
[0699] 중간체 **I-89**의 합성



[0700]

[0701] (다이에틸아미노)황 트라이플루오라이드[38078-09-0](58 uL, 0.439 mmol)를 무수 DCM(3 mL) 중 **I-63**(72 mg, 0.210 mmol)의 용액에 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온까지 서서히 가온하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM(x3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 **I-89**(72 mg, 95%)를 얻었다.

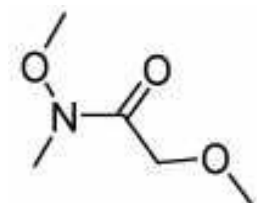
[0702] 중간체 **I-90**의 합성



[0703]

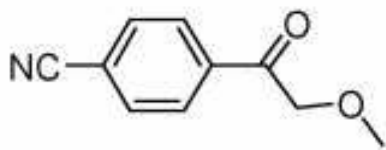
[0704] 다이옥산 중 4M HCl(369 uL, 1.476 mmol)을 실온에서 둥근바닥 플라스크 내에서 DCM(3 mL) 중 **I-89**(85 mg, 0.245 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-90**(78 mg, 99%)을 얻었다.

[0705] 중간체 **I-91**의 합성



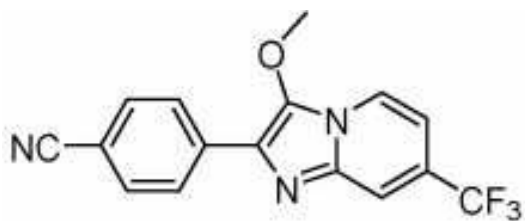
[0706]

[0707] 0℃로 냉각된 DCM(25 mL) 중 2-메톡시아세틸 클로라이드[38870-89-2](2.1 mL, 22.969 mmol)의 용액에 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드[6638-79-5](1.5 g, 24.557 mmol) 및 트리아에틸아민[121-44-8](9.6 mL, 68.876 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색 오일로서 중간체 **I-91**(1.6 g, 52%)을 얻었다.

[0708] 중간체 **I-92**의 합성

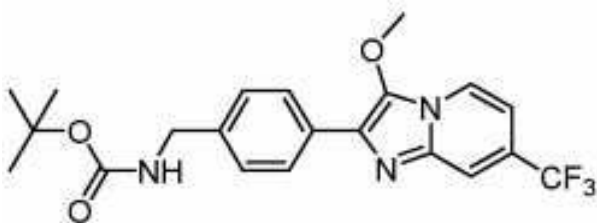
[0709]

[0710] THF 중 아이소-프로필 마그네슘 클로라이드 2M 용액[1068-55-9](4.9 mL, 9.8 mmol)을 무수 THF(17 mL) 중 4-요오도벤조니트릴[3058-39-7](1.9 g, 8.296 mmol)의 빙랭된 용액에 첨가하였다. 용액을 이 온도에서 10분 동안 교반하고, 이어서 -78℃로 냉각시켰다. 무수 THF(8 mL) 중 중간체 **I-91**(1.6 g, 12.017 mmol)의 빙랭된 용액을 적가하고, 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄 용액으로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 25 g, 헵탄/EtOAc = 100:0 내지 60:40)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하여, 백색 고체로서 중간체 **I-92**(920 mg, 63%)를 얻었다.

[0711] 중간체 **I-93**의 합성

[0712]

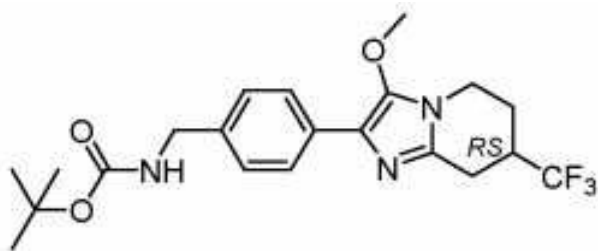
[0713] 밀봉 튜브에 중간체 **I-92**(965 mg, 5.509 mmol), 2-아미노-4-(트라이플루오로메틸)피리딘[106447-97-6](2.7 g, 16.655 mmol), 요오드[7553-56-2](2.8 g, 11.032 mmol) 및 1,2-다이클로로에탄(110 mL)을 투입하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 중아황산나트륨 수용액으로 희석시키고, 이어서 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 적색 고체를 얻었으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(실리카, 80 g, 헵탄 중 에틸 아세테이트 = 0/100 내지 50/50)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 용매를 진공 중에서 증발시켜, 주황색 고체로서 중간체 **I-93**(1.4 g, 61%)을 얻었다.

[0714] 중간체 **I-94**의 합성

[0715]

[0716] NaBH₄[16940-66-2](358 mg; 9.463 mmol)를 0℃에서 질소 하에서 둥근바닥 플라스크 내에서 MeOH(13 mL) 및 1,4-다이옥산(6 mL) 중 중간체 **I-93**(1.3 g; 3.155 mmol), 염화니켈(II) 6수화물[7791-20-0](750 mg; 3.155 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](2.2 mL; 9.463 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. H₂O 및 25% 암모니아 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 어두운 주황색 오일을 얻었으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(실리카 80 g, DCM 중 에틸 아세테이트 = 0/100 내지 10/90)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하여, 담황색 고체로서 중간체 **I-94**(834 mg, 61%)를 얻었다.

[0717] 중간체 I-95의 합성

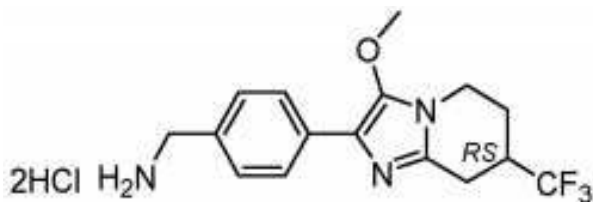


[0718]

[0719] 질소 분위기 하에서 둥근바닥 플라스크 내에서, Pd/C[7440-05-3](300 mg, 0.282 mmol)를 0℃에서 메탄올(12 mL) 및 에틸 아세테이트(3.2 mL) 중 중간체 I-94(340 mg, 0.807 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 H₂ 분위기[1333-74-0] 하에서 교반하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 25 g, 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 50/50)로 정제하고, 원하는 분획을 수집하여, 백색 고체로서 중간체 I-95(53 mg, 15%)를 얻었다.

[0720]

중간체 I-96의 합성

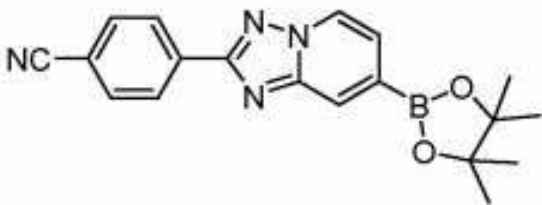


[0721]

[0722] 1,4-다이옥산 중 4M HCl[7647-01-0](330 μL, 1.312 mmol)을 실온에서 둥근바닥 플라스크 내에서 다이클로로메탄(2 mL) 중 중간체 I-95(53 mg, 0.125 mmol) 및 VILL_scobos_124_1(40 mg, 0.094)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 I-96(88 mg, 99%)을 얻었다.

[0723]

중간체 I-97의 합성

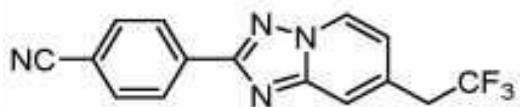


[0724]

[0725] 스크루 캡 바이알 내에서, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂[95464-05-4](600 mg, 0.7355 mmol)를, 질소를 10분 동안 버블링 하면서, 건성 1,4-다이옥산(20 mL) 중 중간체 I-12(2 g, 6.68 mmol), 비스(피나콜레이토)이붕소[73183-34-3](3.3 g, 13.13 mmol) 및 포타슘 아세테이트[127-08-2](2.67 g, 27.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 행구었다. 용매를 진공 중에서 농축시켜, 갈색 고체로서 중간체 I-97(2.43 g, 79%)을 얻었다.

[0726]

중간체 I-98의 합성

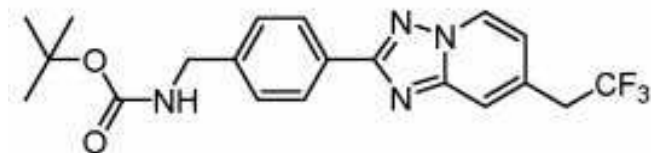


[0727]

[0728] 1,4-다이옥산(52 mL) 중 중간체 I-97(2.43 g, 1.44 mmol) 및 1-요오도-2,2,2-트라이플루오로에탄[353-83-3](1.38 mL, 14 mmol)의 용액을 실온에서 질소 하에서 Pd₂(dba)₃[51364-51-3](64 mg, 0.07 mmol), XantPhos[161265-03-8](162 mg, 0.28 mmol) 및 탄산세슘[534-17-8](4.5 g, 14.0 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1분 동안 교반하고, 이어서 물(2.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반

하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 물로 희석시키고, AcOEt로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헥탄 중 AcOEt = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 갈색 고체로서 중간체 **I-98**(700 mg, 23%)을 얻었다.

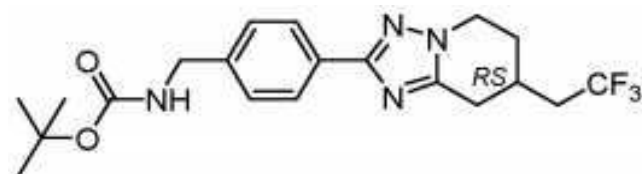
[0729] 중간체 **I-99**의 합성



[0730]

[0731] 불수소화나트륨[16940-66-2](264 mg, 6.9 mmol)을 0℃에서 둥근바닥 플라스크 내에서 메탄올(33 mL) 및 1,4-다이옥산(15 mL) 중 중간체 **I-98**(700 mg, 2.3 mmol), 염화니켈(II) 6수화물[7791-20-0](552 mg, 2.3 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](1.6 mL, 6.9 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물 및 NH₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM(x3)으로 추출하였다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 상의 건식 로드(dry load), 80 g; 헥탄 중 EtOAc(0/100 내지 30/60))로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 갈색 고체로서 중간체 **I-99**(404 mg, 37%)를 얻었다.

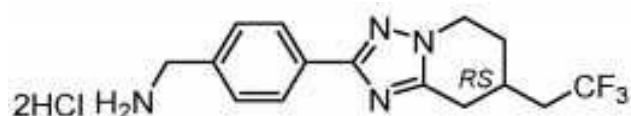
[0732] 중간체 **I-100a**의 합성



[0733]

[0734] Pd(OH)₂[12135-22-7](41 mg, 0.058 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에서 둥근바닥 플라스크 내에서 MeOH(3 mL) 및 EtOAc(1 mL) 중 중간체 **I-99**(25 mg, 0.058 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 H₂ 분위기[1333-74-0] 하에서 교반하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 25 g; 헥탄 중 EtOAc = 0/100 내지 80/20)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-100a**(155 mg, 43%)를 얻었다.

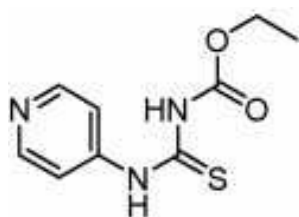
[0735] 중간체 **I-100b**의 합성



[0736]

[0737] 1,4-다이옥산 중 4M HCl[7647-01-0](0.56 mL, 2.26 mmol, 4M)을 실온에서 둥근바닥 플라스크 내에서 DCM(3 mL) 중 중간체 **I-100a**(155 mg, 0.38 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-100b**(152 mg, 95%)를 얻었다.

[0738] 중간체 **I-101**의 합성

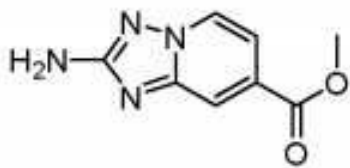


[0739]

[0740] 둥근바닥 플라스크 내에서, 에톡시카르보닐 아이소티오시아네이트(9.300 mL, 78.851 mmol)를 실온에서 1,4-다이

옥산(70 mL) 중 메틸 2-아미노피리딘-4-카르복실레이트(10 g, 65.724 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 조 물질을 다이에틸 에테르로 분쇄하고, 고체를 여과하고, 진공 중에서 건조시켜, 황색 고체로서 중간체 **I-101**(19.356 g, 99%)을 얻었다.

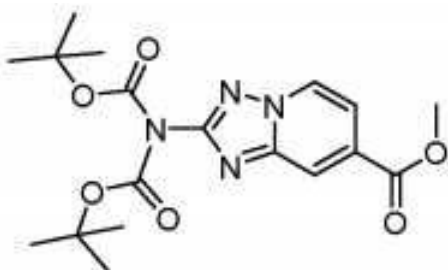
[0741] 중간체 **I-102**의 합성



[0742]

[0743] 둥근바닥 플라스크 내에서, 중간체 **I-101**(19.356 g, 68.322 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(27.461 g, 395.176 mmol), DIPEA(42.1 mL, 241.707 mmol) 및 메탄올(180 mL)의 혼합물을 66°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 물로 세척하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 다이에틸 에테르로 세척하였다. 이어서, 생성물을 진공 하에서 건조시켜, 회색 고체로서 중간체 **I-102**(7.857 g, 57%)를 얻었다.

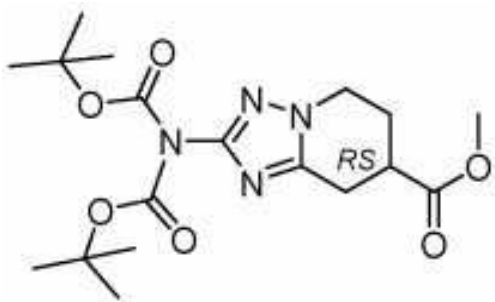
[0744] 중간체 **I-103**의 합성



[0745]

[0746] 둥근바닥 플라스크 내에서, 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](23.5 mL, 102.292 mmol)를 실온에서 아세트니트릴(100 mL) 중 중간체 **I-102**(7.857 g, 40.885 mmol), 4-(다이메틸아미노)피리딘(504 mg, 4.125 mmol) 및 트라이에틸아민(11.4 mL, 81.791 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O 및 염수로 희석시키고, DCM(x3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 어두운 색 오일을 얻었다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 80 g; (헵탄 중 AcOEt = 0/100 내지 35/65))로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 갈색 고체로서 중간체 **I-103**(11.520 g, 71%)을 얻었다.

[0747] 중간체 **I-104**의 합성

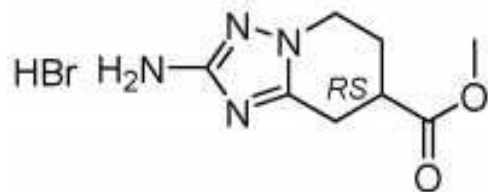


[0748]

[0749] Pd/C[7440-05-3](6.5 g, 6.1 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에서 둥근바닥 플라스크 내에서 메탄올(60 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL) 중 중간체 **I-103**(4 g, 10.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 H₂ 분위기[1333-74-0] 하에서 교반하였다. Pd/C[7440-05-3](3.2 g, 3.0 mmol)를 질소 분위기 하에서 0°C에서 반응물에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 H₂ 분위기[1333-74-0] 하에서 교반하였다. 반응물을 Celite® 패드를 통해 여과하였다. 용매를 진공 중에서 농축시켜 무색 오일을 얻었다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 120 g; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 60/40)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고,

진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-104**(2.6 g, 61%)를 얻었다.

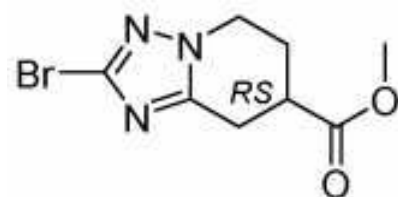
[0750] 중간체 **I-105**의 합성



[0751]

[0752] HBr[10035-10-6](4.3 mL, 38 mmol)을 실온에서 둥근바닥 플라스크 내에서 다이클로로메탄(38 mL) 중 중간체 **I-104**(5.0 g, 12.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. HBr[10035-10-6](4.3 mL, 38 mmol)을 반응물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-105**(3.642 g, 99%)를 얻었다.

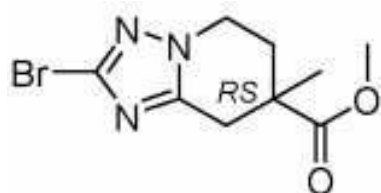
[0753] 중간체 **I-106**의 합성



[0754]

[0755] 둥근바닥 플라스크 내에서, 브롬화수소산[10035-10-6](9.100 mL, 50.1 mmol)을 0℃에서 중간체 **I-105**(3.6 g, 12.3 mmol) 및 아세트산[64-19-7](11 mL, 192.1 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 이어서, 아질산나트륨[7632-00-0](1.0 g, 14.5 mmol)을 물(19 mL) 중에 용해시키고, 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 브롬화구리(I)[7787-70-4](448 mg, 3.1 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 메탄올(50 mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 켄칭하고, DCM(x3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색을 띤 오일로서 중간체 **I-106**(2.33 g, 69%)을 얻었다.

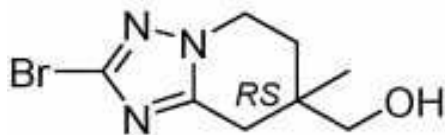
[0756] 중간체 **I-107**의 합성



[0757]

[0758] 둥근바닥 플라스크 내에서, LiHDMS[4039-32-1](7.7 mL, 7.7 mmol)를 무수 THF(50 mL) 중 중간체 **I-106**(1 g, 3.845 mmol)의 용액에 N₂ 분위기 하에서 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 이후에, 요오도메탄(0.6 mL, 9.638 mmol)을 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 과량의 반응물질을 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하여 소비한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 진공 중에서 농축시켜, 담황색 고체로서 중간체 **I-107**(1.16 mg, 99.1%)을 얻었다.

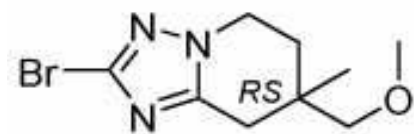
[0759] 중간체 **I-108**의 합성



[0760]

[0761] LiBH_4 [16949-15-8](131 mg, 5.713 mmol)를 질소 분위기 하에서 건성 THF(60 mL) 중 중간체 **I-107**(1.16 g, 3.809 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 과량의 반응물질을 포화 NH_4Cl 수용액을 첨가하여 소비한다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 20 g; DCM 중 EtOAc = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-108**(345 mg, 수율: 36.4%)을 얻었다.

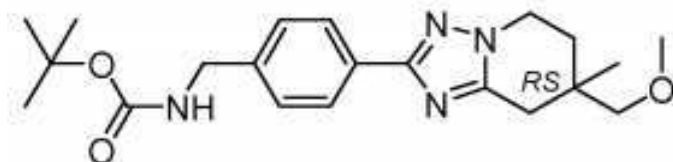
[0762] 중간체 **I-109**의 합성



[0763]

[0764] 수소화나트륨[7646-69-7](59 mg, 1.475 mmol)을 질소 분위기 하에서 0℃에서 DMF(10 mL) 중 중간체 **I-108**(200 mg, 0.813 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 후, 요오도메탄[74-88-4](76 μL , 1.221 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수소화나트륨[7646-69-7](33 mg, 0.825 mmol) 및 요오도메탄[74-88-4](25 μL , 0.402 mmol)을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 과량의 반응물질을 포화 NH_4Cl 수용액을 첨가하여 소비한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 **I-109**(212 mg, 수율: 99.3%)를 얻었다.

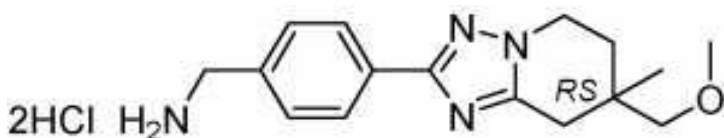
[0765] 중간체 **I-110**의 합성



[0766]

[0767] 유리 압력 튜브 내에서, tert-부틸 N-([4-(테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸)카르바메이트[330794-35-9](301 mg, 0.903 mmol), Cs_2CO_3 [534-17-8](584 mg, 1.792 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ [95464-05-4](100 mg, 0.122 mmol)를 N_2 로 버블링하면서 다이옥산(6.4 mL) 및 물(2.6 mL) 중 중간체 **I-109**(212 mg, 0.815 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 이어서 혼합물을 EtOAc(x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 25 g; DCM 중 DCM:MeOH 9:1 = 0/100 내지 50/50)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 갈색 왁스로서 중간체 **I-110**(277 mg, 수율: 87.1%)을 얻었다.

[0768] 중간체 **I-111**의 합성

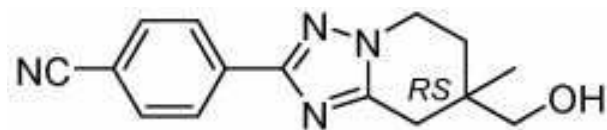


[0769]

[0770] 1,4-다이옥산 중 HCl의 4M 용액[7647-01-0](1.1 mL, 4.4 mmol)을 실온에서 둥근바닥 플라스크 내에서 DCM(5 mL) 중 중간체 **I-110**(277 mg, 0.710 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교

반하였다. 1,4-다이옥산 중 HCl의 4M 용액[7647-01-0](1.1 mL, 4.4 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 진공 중에서 농축시켜, 갈색 고체로서 중간체 **I-111**(255 mg, 수율: 99.0%)을 얻었다.

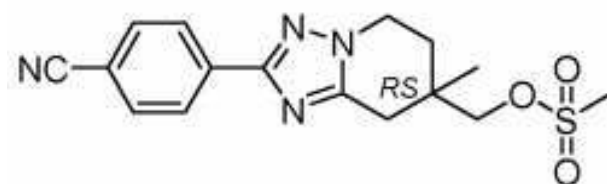
[0771] 중간체 **I-112**의 합성



[0772]

[0773] 유리 압력 튜브 내에서, 4-사이노페닐보론산[126747-14-6](525 mg, 3.57 mmol), Cs₂CO₃[534-17-8](2.30 g, 7.06 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂[95464-05-4](395 mg, 0.48 mmol)를 N₂로 버블링하면서 1,4-다이옥산(20 mL) 및 물(8 mL) 중 중간체 **I-108**(790 mg, 3.42 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 이어서 혼합물을 EtOAc(x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 25 g; DCM 중 EtOAc = 0/100 내지 80/20)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 담갈색 고체로서 중간체 **I-112**(490 mg, 55%)를 얻었다.

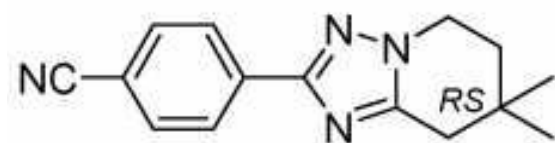
[0774] 중간체 **I-113**의 합성



[0775]

[0776] 메탄설폰닐 클로라이드[124-63-0](0.18 mL, 2.33 mmol)를 DCM(25 mL) 중 중간체 **I-112**(485 mg, 1.81 mmol), 트라이에틸아민[121-44-8](0.37 mL, 0.280 mmol) 및 DMAP[1122-58-3](12 mg, 0.10 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, DCM(x3)으로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 담갈색 고체로서 중간체 **I-113**(562 mg, 89%)을 얻었다.

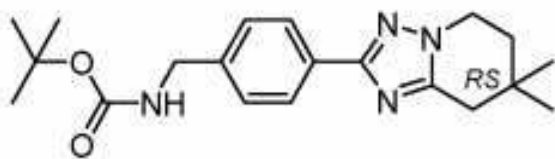
[0777] 중간체 **I-114**의 합성



[0778]

[0779] 아연 분말[7440-66-6](526 mg, 8.04 mmol) 및 요오드화나트륨[7681-82-5](483 mg, 3.22 mmol)을 DMF(15 mL) 중 중간체 **I-113**(560 mg, 1.62 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 18시간 동안 교반하였다. 아연 분말[7440-66-6](5 eq., 526 mg, 8.04 mmol) 및 요오드화나트륨[7681-82-5](2 eq., 483 mg, 3.22 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 110℃에서 6시간 동안 교반하였다. 아연 분말[7440-66-6](5 eq., 526 mg, 8.04 mmol) 및 요오드화나트륨[7681-82-5](2 eq., 483 mg, 3.22 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 110℃에서 21시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 물로 희석시키고, EtOAc(x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 **I-114**(375 mg, 83%)를 얻었다.

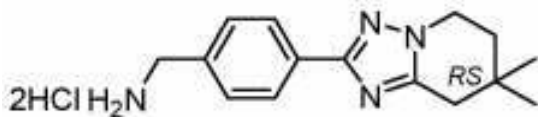
[0780] 중간체 **I-115**의 합성



[0781]

[0782] 둥근바닥 플라스크 내에서, 붕수소화나트륨[16940-66-2](167 mg, 4.41 mmol)을 0℃에서 건성 메탄올(20 mL) 및 다이옥산(10 mL) 중 중간체 **I-114**(375 mg, 1.49 mmol), 염화니켈(II) 6수화물[7791-20-0](267 mg, 1.12 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](0.51 mL, 2.22 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물 및 NH₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, MeOH로 세척하고, MeOH를 진공 중에서 농축시켰다. 이어서, 혼합물을 DCM(x3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 용매를 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 25 g; DCM 중 EtOAc = 0/100 내지 50/50)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 용매를 진공 중에서 증발시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-115**(291 mg, 53%)를 얻었다.

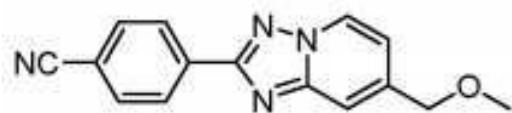
[0783] 중간체 **I-116**의 합성



[0784]

[0785] DCM(2 mL) 중 중간체 **I-115**(194 mg, 0.54 mmol)의 교반된 용액에, 1,4-다이옥산 중 HCl의 4 M 용액[7647-01-0](1.1 mL, 4.4 mmol)을 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 고진공 하에서 제거하여, 백색 고체로서 중간체 **I-116**(179 mg, 99%)을 얻었다.

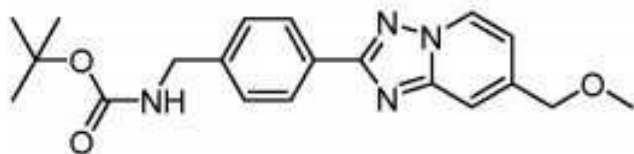
[0786] 중간체 **I-117**의 합성



[0787]

[0788] 스크루 캡 바이알 내에서, Cs₂CO₃[534-17-8](3.8 mg, 11.66 mmol)를, N₂를 버블링하면서, 실온에서 1,4-다이옥산(7.5 mL) 및 물(1 mL) 중 중간체 **I-12**(876 mg, 2.92 mmol) 및 포타슘 메톡시메틸트라이플루오로보레이트[910251-11-5](946 mg, 5.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 10분 동안 N₂로 버블링하였다. RuPhos Pd G3[1445085-77-7](245 mg, 0.29 mmol) 및 RuPhos[787618-22-8](140 mg, 0.3 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 N₂로 버블링하였다. 이어서, 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 80 g; 헵탄 중 AcOEt = 0/100 내지 50/50)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 2 × 25 g; DCM 중 AcOEt = 0/100 내지 10/90)로 재정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-117**(324 mg, 41%)을 얻었다.

[0789] 중간체 **I-118**의 합성

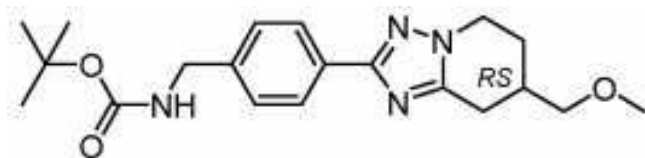


[0790]

[0791] 붕수소화나트륨[16940-66-2](140 mg, 3.7 mmol)을 0℃에서 둥근바닥 플라스크 내에서 메탄올(20 mL) 및 다이옥산(10 mL) 중 중간체 **I-117**(324 g, 1.22 mmol), 염화니켈(II) 6수화물[7791-20-0](350 mg, 1.47 mmol) 및 다이

-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](0.85 mL, 2.87 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물 및 3 mL의 NH_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM(x3)으로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 25 g; 헵탄 중 AcOEt = 0/100 내지 70/30)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 갈색 고체로서 중간체 **I-118**(336 mg, 수율: 73.6%)을 얻었다.

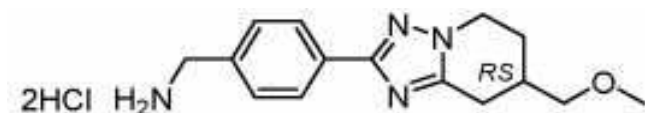
[0792] 중간체 **I-119**의 합성



[0793]

[0794] $\text{Pd}(\text{OH})_2$ [12135-22-7](1.0 eq., 119 mg, 0.847 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에서 둥근바닥 플라스크 내에서 메탄올(11.8 mL) 및 에틸 아세테이트(6.2 mL) 중 중간체 **I-118**(311 mg, 0.844 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 H_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 Celite 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 25 g; DCM 중 EtOAc = 0/100 내지 50/50)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-119**(289 mg, 91%)를 얻었다.

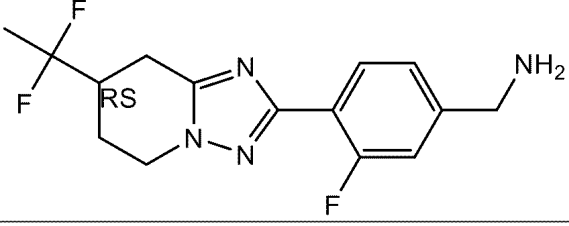
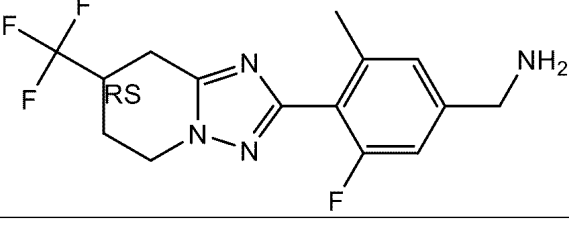
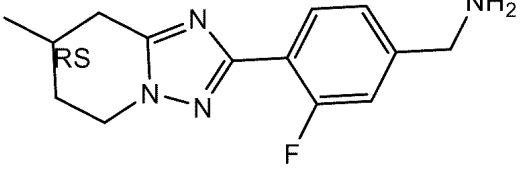
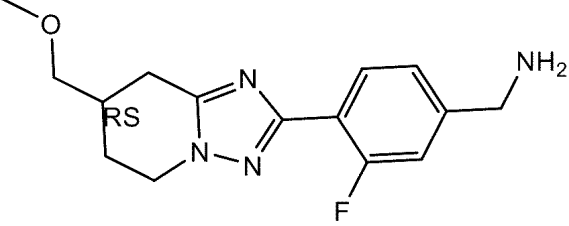
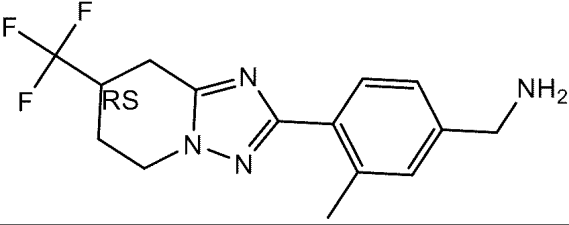
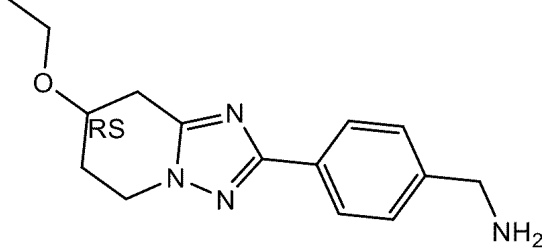
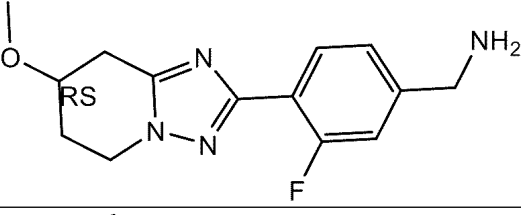
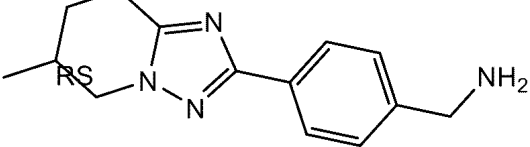
[0795] 중간체 **I-120**의 합성



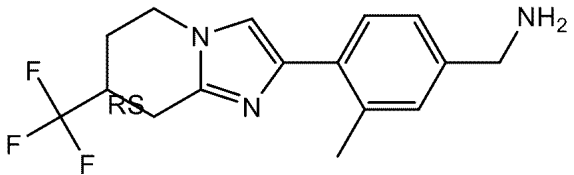
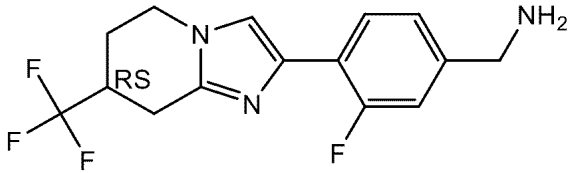
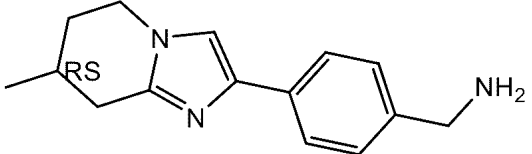
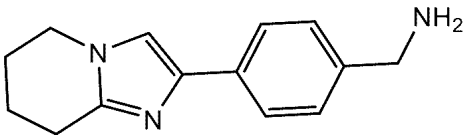
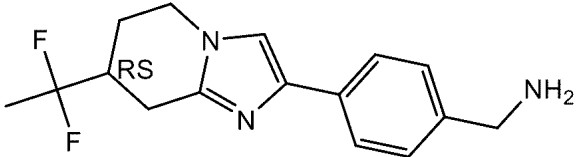
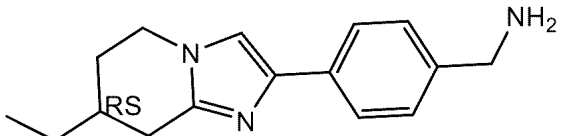
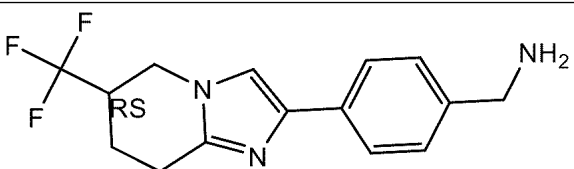
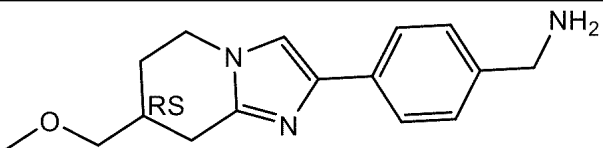
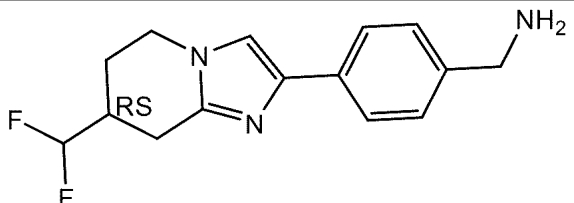
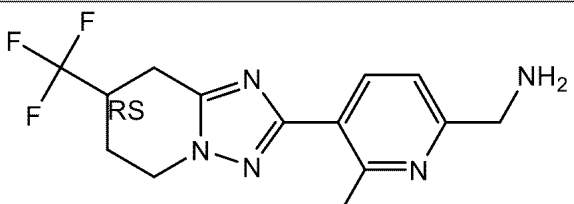
[0796]

[0797] 다이옥산 중 HCl[7647-01-0](1.16 mL, 4.639 mmol)을 실온에서 둥근바닥 플라스크 내에서 다이클로로메탄(6 mL) 중 중간체 **I-119**(288 mg, 0.773 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 중간체 **I-120**(251 mg, 수율: 93%)을 얻었다.

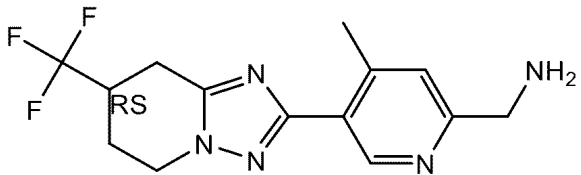
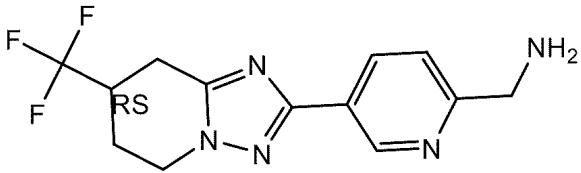
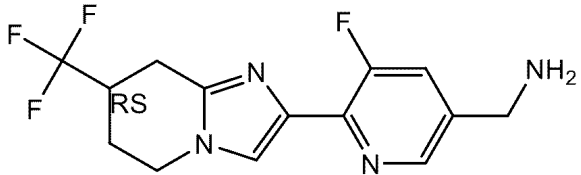
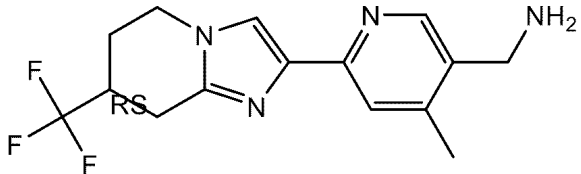
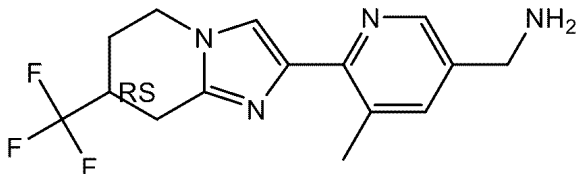
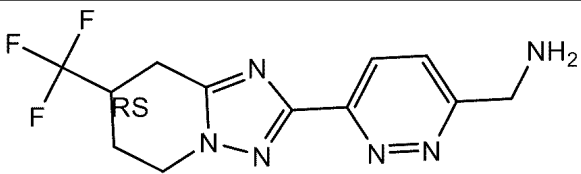
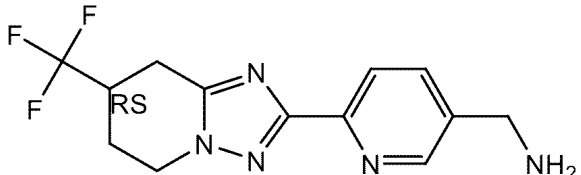
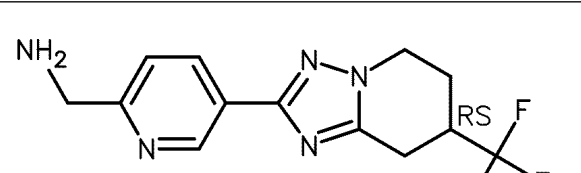
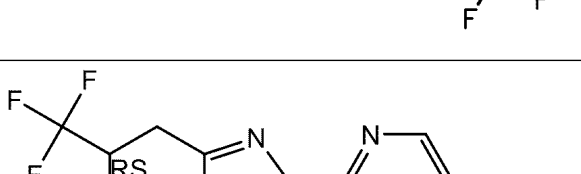
[0798] 앞서 기재된 것과 유사한 방법에 따라 다음 표에 포함된 중간체를 합성하였다.

구조	중간체 번호
	I-121
	I-122
	I-123
	I-124
	I-125
	I-126
	I-127
	I-128

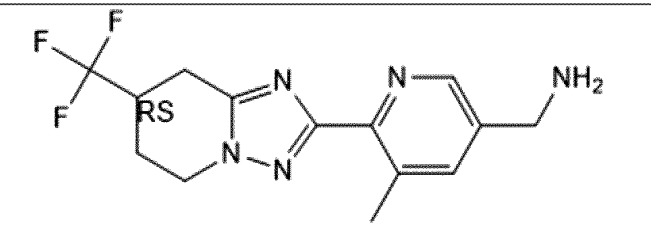
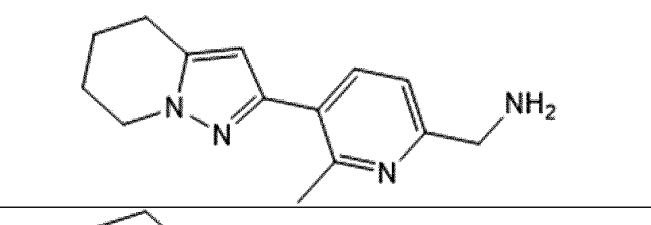
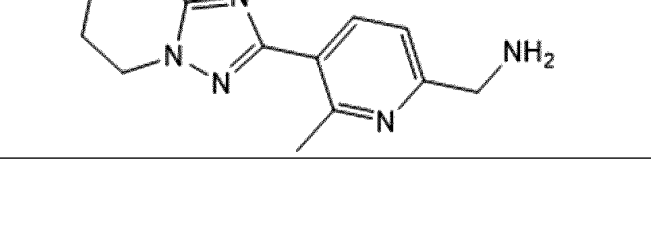
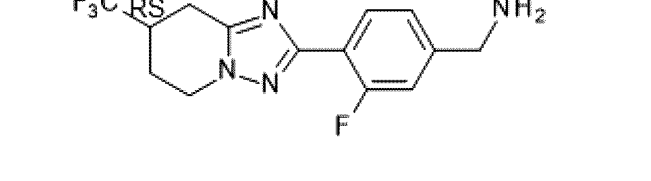
[0799]

구조	중간체 번호
	I-129
	I-130
	I-131
	I-132
	I-133
	I-134
	I-135
	I-136
	I-137
	I-138

[0800]

구조	중간체 번호
	I-139
	I-140
	I-141
	I-142
	I-143
	I-144
	I-145
	I-146
	I-147

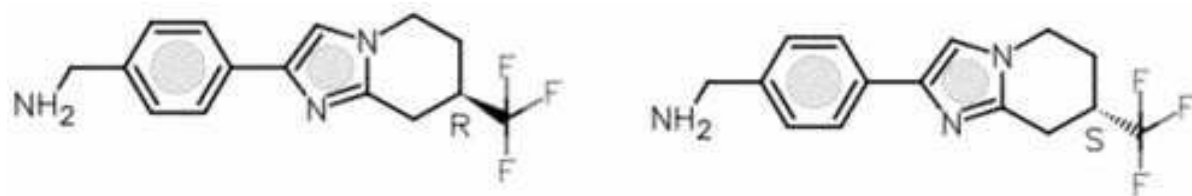
[0801]

구조	중간체 번호
	I-148
	I-149
	I-150
	I-150b

[0802]

[0803]

중간체 I-151a 및 중간체 I-151b의 합성



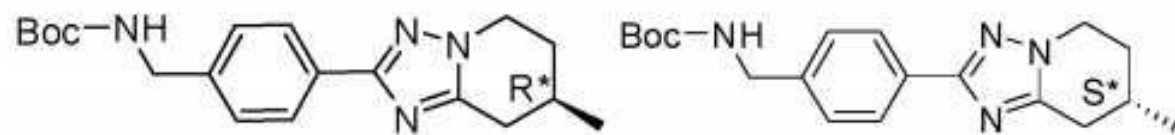
[0804]

[0805]

출발 물질로서 중간체 I-10(2.2 g, 7.4 mmol)을 사용하여, 중간체 I-6a 및 중간체 I-6b의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 I-151a 및 중간체 I-151b를 제조하였다. 중간체 I-151a(508 mg, 998% 순도, 22.9%) 및 중간체 I-151b(415 mg, 92% 순도, 17.4%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0806]

중간체 I-152a 및 중간체 I-152b의 합성

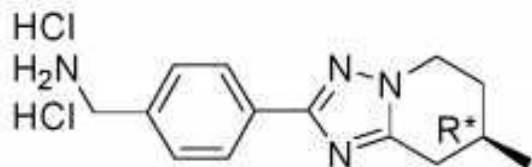


[0807]

[0808]

중간체 I-14(394 g, 1150.55 mmol)를 35°C, BPR 2200 psi에서 100 ml/분으로의 CO₂/메탄올 = 10/90 내지 50/50 + 20 mM NH₃의 구배 모드에서, Phenomenex Lux 셀룰로스-SZ 50 mm 길이 × 30 mm I.D. 3 μm 입자 크기를 사용하는 키랄 SFC 시스템으로 정제하였다. 획득 주파수를 DAD 검출기에 대해 220 nm로 설정하였다. 이로써, 백색 고체로서 중간체 I-152a(144 g, 36.55%, SFC에 의해 2회 분리됨), 그리고 백색 고체로서 중간체 I-152b(161 g, 40.86%)를 얻었다.

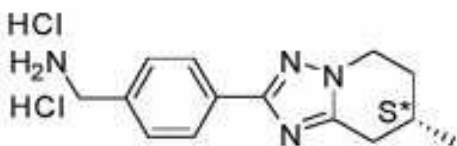
[0809] 중간체 **I-153**의 합성



[0810]

[0811] 5 L 4구 둥근바닥 플라스크 내로 실온에서 중간체 **I-152a**(144 g) 및 DCM(3.2 L)을 첨가하였다. 상기 혼합물에 실온에서 1,4-다이옥산 중 HCl(가스)(705 mL, 4.0 M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에서 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, DCM(2×1 L)으로 세척하였다. 이로써, 밝은 황색 고체로서 **I-153**(142.4 g, 96.08%)을 얻었다.

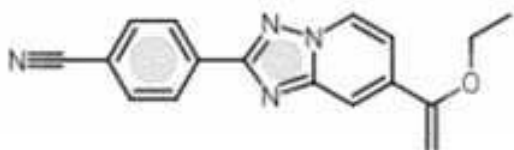
[0812] 중간체 **I-154**의 합성



[0813]

[0814] 출발 물질로서 중간체 **I-152b**(161 g, 470.151 mmol)를 사용하여, 중간체 **I-153**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 밝은 황색 고체로서 중간체 **I-154**(142.4 g, 96.08%)를 제조하였다.

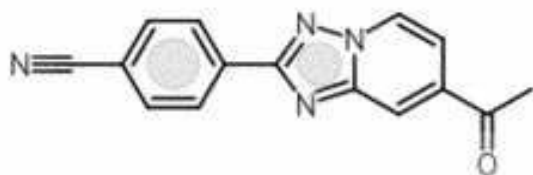
[0815] 중간체 **I-155**의 합성



[0816]

[0817] 출발 물질로서 중간체 **I-12**(4.5 g, 15 mmol)를 사용하여, 중간체 **I-76**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 밝은 갈색 고체로서 중간체 **I-155**(4.2 g, 95%)를 제조하였다.

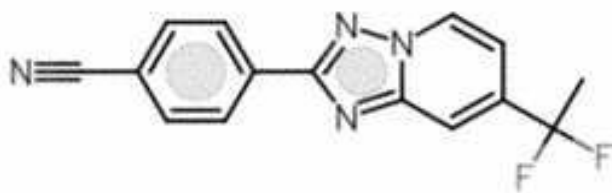
[0818] 중간체 **I-156**의 합성



[0819]

[0820] 6M HCl 수용액(82 mL, 492 mmol)을 실온에서 둥근바닥 플라스크 내에서 다이옥산(15 mL) 중 **I-155**(4.193 g, 14.443 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 6N NaOH 수용액을 사용하여 pH 11로 염기성화하고, DCM(x3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 하에서 증발시켜, 갈색 로체로서 중간체 **I-156**(3.665 g, 92%)을 얻었다.

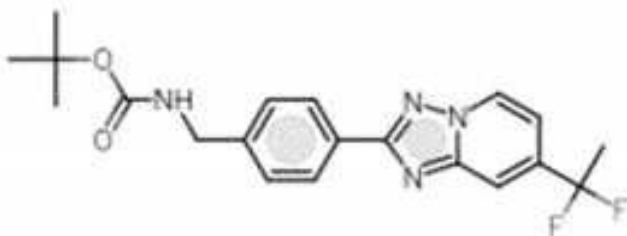
[0821] 중간체 **I-157**의 합성



[0822]

[0823] 둥근바닥 플라스크 내에서, DAST[38078-09-0](1.755 mL, 13.280 mmol)를 질소 분위기 하에서 0℃에서 건성 다이클로로에탄(33 mL) 중 중간체 **I-156**(1.161 g, 4.427 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 120시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO₃ 수용액으로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(건식 로드, 실리카 80 g; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 0/100)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 농축시켜, 갈색 고체로서 중간체 **I-157**(337 mg, 26%)을 얻었다.

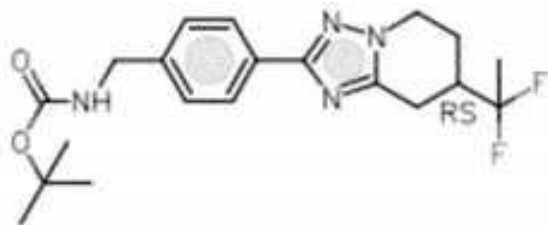
[0824] 중간체 **I-158**의 합성



[0825]

[0826] 출발 물질로서 중간체 **I-157**(922 mg, 3.2 mmol)을 사용하여, 중간체 **I-4**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 백색 고체로서 중간체 **I-158**(870 mg, 67.7%)을 제조하였다.

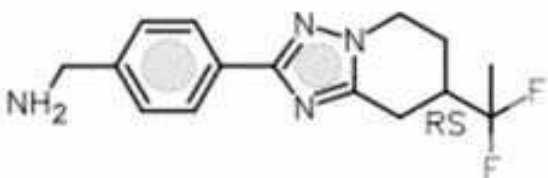
[0827] 중간체 **I-159**의 합성



[0828]

[0829] 출발 물질로서 중간체 **I-158**(805 mg, 2 mmol)을 사용하여, 중간체 **I-5**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 백색 고체로서 중간체 **I-159**(651 mg, 83.4%)를 제조하였다.

[0830] 중간체 **I-160**의 합성

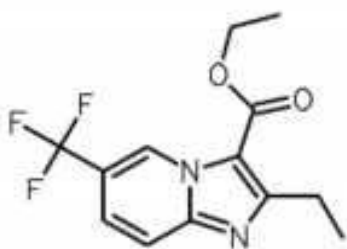


[0831]

[0832] 출발 물질로서 중간체 **I-159**(651 mg, 1.7 mmol)를 사용하여, 중간체 **I-6**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 백색 고체로서 중간체 **I-160**(614 mg, 정량적)을 제조하였다.

[0833] 중간체 **II**의 합성

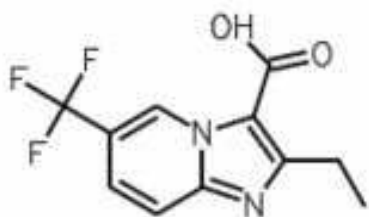
[0834] 중간체 II-18



[0835]

[0836] 출발 물질로서 2-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘[74784-70-6](3 g, 18.5 mmol)을 사용하여, 중간체 II-1a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-18을 제조하였다. II-18을 주황색 고체로서 얻었다(1.7 g, 28%, 88% 순도).

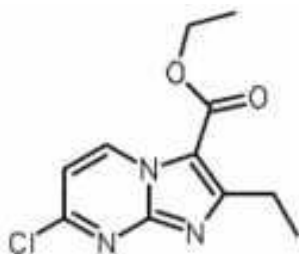
[0837] 중간체 II-19 — LiCl 염



[0838]

[0839] 수산화리튬 1수화물[1310-66-3](77 mg, 1.8 mmol)을 실온에서 10 mL의 에탄올 및 물(1:1)의 혼합물 중 중간체 II-18(190 mg, 0.6 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 또는 50℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 HCl 용액(1M, aq.)으로 중화시켰다. 용매를 진공 중에서 증발시켜 중간체 II-19(189 mg, 정량적)를 얻었다.

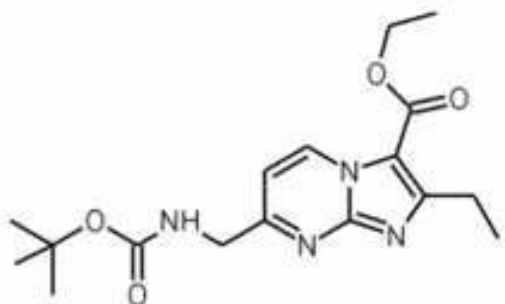
[0840] 중간체 II-20



[0841]

[0842] 출발 물질로서 2-아미노-4-클로로피리미딘[3993-78-0](2 g, 15.4 mmol)을 사용하여, 중간체 II-1a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-20을 제조하였다. 중간체 II-20을 황색 고체로서 얻었다(1.8 g, 44.7%).

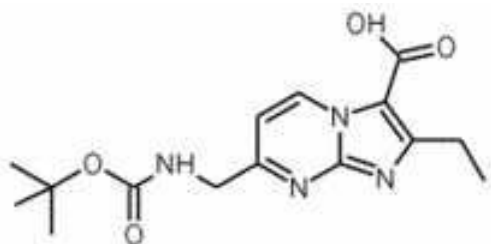
[0843] 중간체 II-21



[0844]

[0845] 출발 물질로서 중간체 **II-20**(300 mg, 1.2 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-12b**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-21**을 제조하였다. 중간체 **I-21**을 황색 고체로서 얻었다(90 mg, 85% 순도, 18.6%).

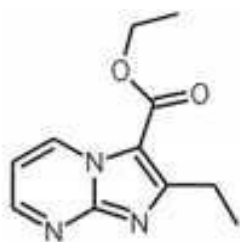
[0846] 중간체 **II-22** - NaCl 염



[0847]

[0848] 출발 물질로서 **II-21**(120 mg, 0.3 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-8a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-22**를 제조하였다. 중간체 **I-22**를 황색 고체로서 얻었다(120 mg, 90% 순도, 97.4%).

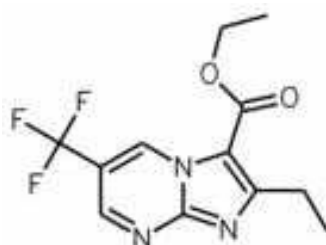
[0849] 중간체 **II-23**



[0850]

[0851] 출발 물질로서 2-아미노피리미딘[109-12-6](5 g, 52.6 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-1a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-23**을 제조하였다. 중간체 **II-23**을 주황색 고체로서 얻었다(8.7 g, 74.5%).

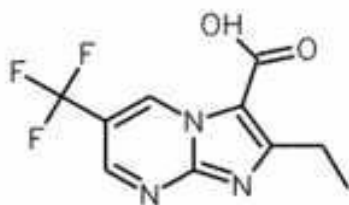
[0852] 중간체 **II-24**



[0853]

[0854] 출발 물질로서 5-(트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민[69034-08-8](1.2 g, 7.4 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-1a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-24**를 제조하였다. 중간체 **II-24**를 황색 고체로서 얻었다(825 mg, 90% 순도, 35.1%).

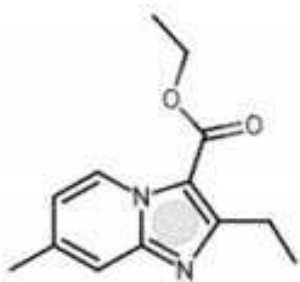
[0855] 중간체 **II-25**



[0856]

[0857] 둥근바닥 플라스크 내에, 진한 염산[7647-01-0](5 mL)을 중간체 **II-24**(250 mg, 0.870 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 85℃에서 30시간 동안 교반하였다. 추가의 진한 염산[7647-01-0](2 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 그것을 90℃에서 46시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 농축시켜, 갈색 고체로서 중간체 **II-25**(226 mg, 수율: 70%)를 얻었다.

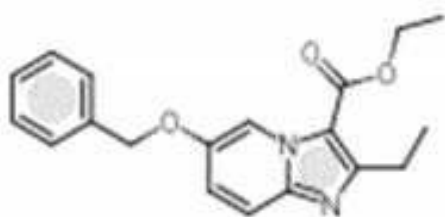
[0858] 중간체 II-26의 합성



[0859]

[0860] 출발 물질로서 2-아미노-4-피콜린[695-34-1](3 g, 27.7 mmol)을 사용하여, 중간체 II-7d의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-26을 제조하였다. II-26을 주황색 고체로서 얻었다(4.7 g, 71.9%).

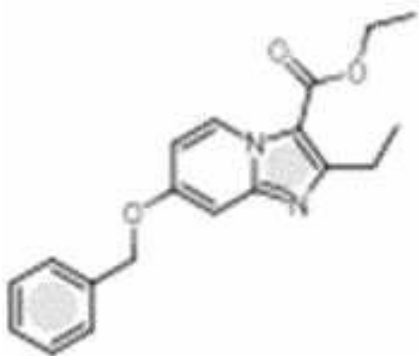
[0861] 중간체 II-27의 합성



[0862]

[0863] 출발 물질로서 5-(벤질옥시)피리딘-2-아민[96166-00-6](1 g, 5 mmol)을 사용하여, 중간체 II-7d의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-27을 제조하였다. 중간체 II-27을 주황색 고체로서 얻었다(1.1 g, 62.1%).

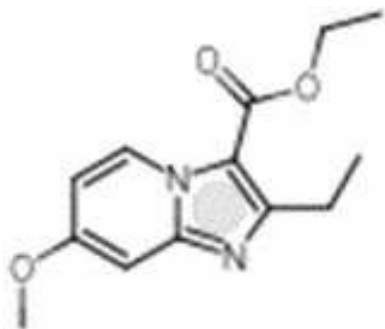
[0864] 중간체 II-28의 합성



[0865]

[0866] 출발 물질로서 4-(벤질옥시)피리딘-2-아민[85333-26-2](0.8 g, 4.2 mmol)을 사용하여, 중간체 II-7d의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-28을 제조하였다. 중간체 II-28을 황색 고체로서 얻었다(1.1 g, 84.3%).

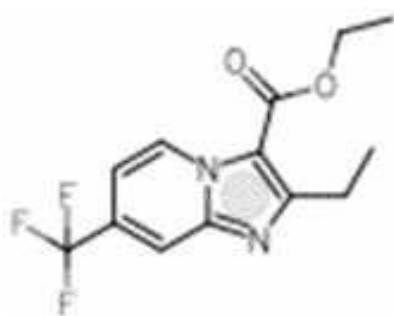
[0867] 중간체 II-29의 합성



[0868]

[0869] 출발 물질로서 2-아미노-4-메톡시피리딘[10201-73-7](5 g, 40.3 mmol)을 사용하여, 중간체 II-7d의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-29(6.7 g, 67%)를 제조하였다.

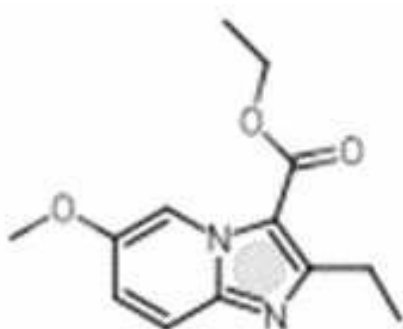
[0870] 중간체 II-30의 합성



[0871]

[0872] 출발 물질로서 4-(트라이플루오로메틸)-2-피리디닐아민[106447-97-6](5 g, 30.8 mmol)을 사용하여, 중간체 II-7d의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-30을 제조하였다. II-30을 황색 고체로서 얻었다(3.61 g, 56.8%).

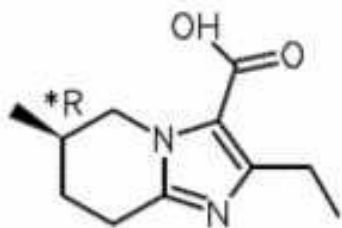
[0873] 중간체 II-31의 합성



[0874]

[0875] 출발 물질로서 2-아미노-5-메톡시피리딘[10167-97-2](2 g, 16.1 mmol)을 사용하여, 중간체 II-7d의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-31을 제조하였다. II-31을 주황색 고체로서 얻었다(2.3 g, 56.4%).

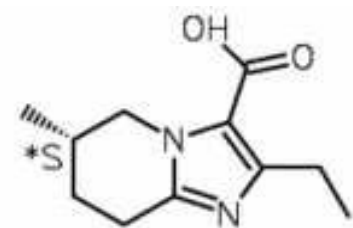
[0876] 중간체 II-32의 합성



[0877]

[0878] 출발 물질로서 중간체 II-40(R*) (142 mg, 0.6 mmol)를 사용하여, 중간체 II-17a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-32를 제조하였다. 중간체 II-32를 백색 오일로서 얻었다(126 mg, 정량적).

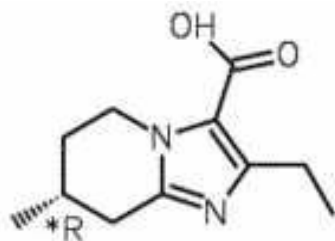
[0879] 중간체 II-33의 합성



[0880]

[0881] 출발 물질로서 중간체 II-39(S*) (142 mg, 0.6 mmol)를 사용하여, 중간체 II-17a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-33을 제조하였다. 중간체 II-33을 백색 오일로서 얻었다(126 mg, 정량적).

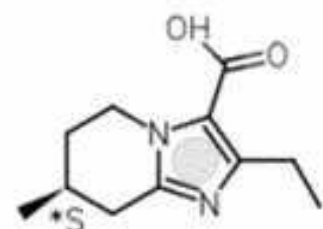
[0882] 중간체 II-34의 합성 - LiCl 염



[0883]

[0884] 출발 물질로서 중간체 II-44(R*) (124 mg, 0.5 mmol)를 사용하여, 중간체 II-17a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-34를 제조하였다. 중간체 II-34를 담황색 고체로서 얻었다(131 mg, 98.8%).

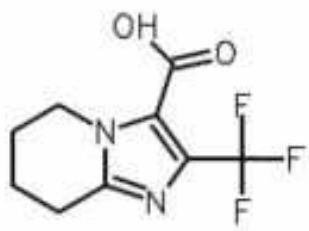
[0885] 중간체 II-35의 합성 - LiCl 염



[0886]

[0887] 출발 물질로서 중간체 II-45(S*) (121 mg, 0.5 mmol)를 사용하여, 중간체 II-17a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-35를 제조하였다. 중간체 II-35를 담황색 고체로서 얻었다(127 mg, 99%).

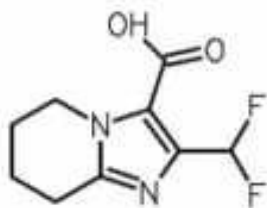
[0888] 중간체 II-36의 합성 - LiCl 염



[0889]

[0890] 출발 물질로서 중간체 II-48(160 mg, 0.6 mmol)를 사용하여, 중간체 II-17a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-36을 제조하였다. II-36을 백색 고체로서 얻었다(215 mg, 96.5%).

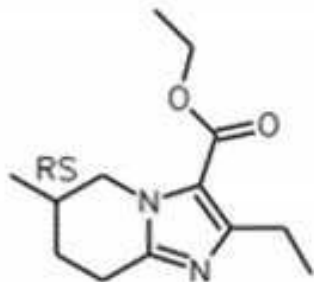
[0891] 중간체 II-37의 합성 - LiCl 염



[0892]

[0893] 출발 물질로서 중간체 II-98(130 mg, 0.5 mmol)을 사용하여, 중간체 II-17a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-37을 제조하였다. I-37을 백색 고체로서 얻었다(144 mg, 99.4%).

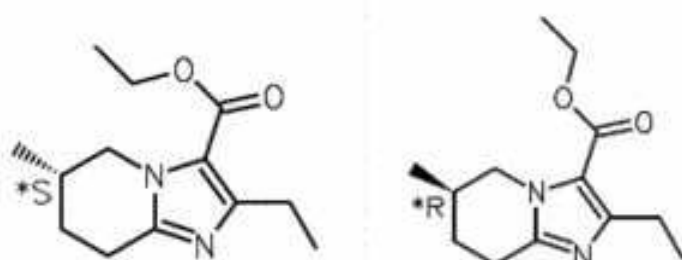
[0894] 중간체 II-38의 합성



[0895]

[0896] 출발 물질로서 중간체 II-7g(1 g, 4.3 mmol)로부터, 중간체 II-16의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-38(939 mg, 91%, 담황색 고체)을 제조하였다.

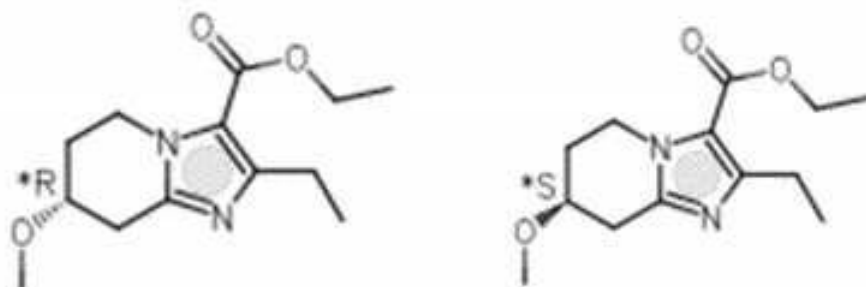
[0897] 중간체 II-39(S*) 및 중간체 II-40(R*)의 합성



[0898]

[0899] 1개의 배치의 중간체 II-38(939 mg, 4 mmol)을 30°C, BPR 150 Bar에서 100 ml/분으로의 CO₂(65%) - 아이소프로판올(35%) + 0.1% DEA의 등용매 모드에서, Phenomenex Lux 셀룰로스-1 250 mm 길이 × 30 mm I.D. 5 μm 입자 크기를 사용하는 Jasco SFC 분취용 시스템 상에서 키랄 SFC로 정제하였다. 획득 주파수를 DAD 검출기에 대해 252 nm로 설정하였다. 원하는 분획을 수집하고, 증발시키고, 진공 하에서 건조시켜, 담황색 오일로서 중간체 II-39(S*)(243 mg, 25.6%) 및 중간체 II-40(R*)(270 mg, 28.5%)를 얻었다.

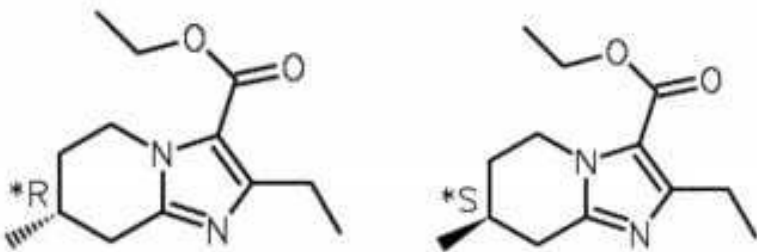
[0900] 중간체 II-41(R*) 및 중간체 II-42(S*)의 합성



[0901]

[0902] 출발 물질로서 중간체 II-50(512 mg, 2 mmol)을 사용하여, 중간체 II-39(S*) 및 중간체 II-40(R*)의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-41(R*) 및 중간체 II-42(S*)를 제조하였다. 중간체 II-41(R*)(164 mg, 31.7%) 및 중간체 II-42(S*)(164 mg, 31.7%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0903] 중간체 II-43, 중간체 II-44(R*) 및 중간체 II-45(S*)의 합성



[0904]

[0905] 산화백금(IV)[1314-15-4](177 mg, 0.8 mmol)를 N₂ 하에서 메탄올(9.5 mL) 중 중간체 II-7e(1 g, 4.3 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이어서, 진한 HCl 수용액(2.5 μL)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 H₂ 분위기 하에서 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 진공 중에서 증발시켜, 밝은 베이지색 고체로서 중간체 II-43(1 g, 96%)을 얻었다.

[0906] 중간체 II-43을 30℃, BPR 150 Bar에서 100 ml/분으로의 CO₂(65%) - 아이소프로판올(10%) + 0.1% DEA의 등용매 모드에서, Phenomenex Lux 셀룰로스-1 250 mm 길이 × 30 mm I.D. 5 μm 입자 크기를 사용하는 Jasco SFC 분취용 시스템 상에서 키랄 SFC로 정제하였다. 획득 주파수를 DAD 검출기에 대해 220 nm로 설정하였다. 원하는 분획을 수집하고, 증발시키고, 진공 하에서 건조시켜, 밝은 황색 고체로서 중간체 II-44(R*)(372 mg, 35.8%) 및 중간체 II-45(S*)(364 mg, 35.1%)를 얻었다.

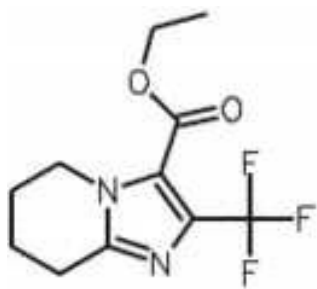
[0907] 중간체 II-46(R*) 및 중간체 II-47(S*)의 합성



[0908]

[0909] 출발 물질로서 중간체 II-31(500 mg, 2 mmol)로부터, 중간체 II-16의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-46(R*)(161 mg, 31.4%) 및 중간체 II-47(S*)(103 mg, 20.1%)를 제조하였다.

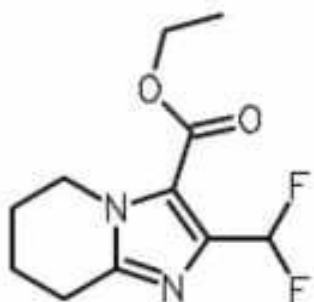
[0910] 중간체 II-48의 합성



[0911]

[0912] 출발 물질로서 중간체 II-5a(1.3 g, 5.4 mmol)로부터, 중간체 II-16의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-48(845 mg, 63.3%, 무색 오일)을 제조하였다.

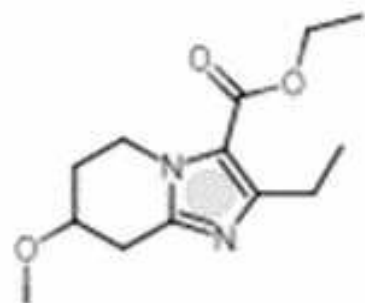
[0913] 중간체 II-49의 합성



[0914]

[0915] 출발 물질로서 중간체 II-5b(1.5 g, 5.8 mmol)로부터, 중간체 II-16의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-49(670 mg, 43.5%, 무색 오일)를 제조하였다.

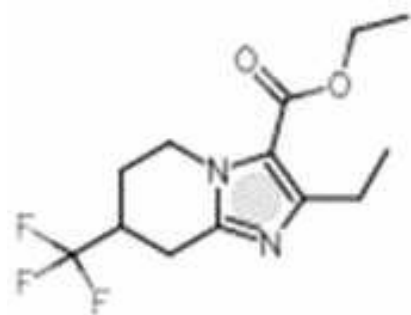
[0916] 중간체 II-50의 합성



[0917]

[0918] 출발 물질로서 중간체 II-29(665 mg, 2.7 mmol)로부터, 중간체 II-16의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-50(512 mg, 75%, 무색 오일)을 제조하였다.

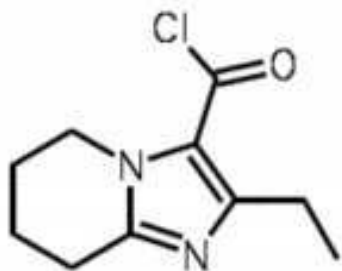
[0919] 중간체 II-51의 합성



[0920]

[0921] 출발 물질로서 중간체 II-30(938 mg, 3.3 mmol)로부터, 중간체 II-16의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-51(698 mg, 73.4%, 백색 고체)을 제조하였다.

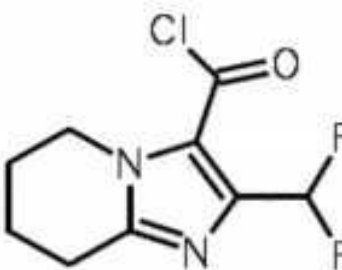
[0922] 중간체 II-52의 합성



[0923]

[0924] 둥근바닥 플라스크 내에서, 염화티오닐(120 mL, 1.645 mol)을 실온에서 중간체 II-17a(8 g, 41.188 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 II-52(8.8 g, 99.5%)를 얻었다.

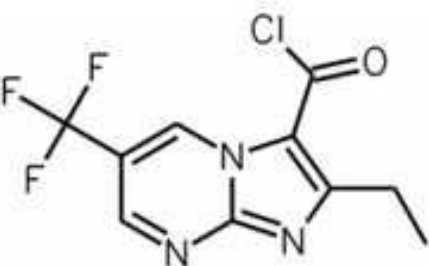
[0925] 중간체 II-53의 합성



[0926]

[0927] 출발 물질로서 중간체 II-37(144 mg, 0.5 mmol)로부터, 중간체 II-52의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-53을 제조하였다. 중간체 II-53(154 mg, 99.8%)을 밝은 주황색 고체로서 얻었다.

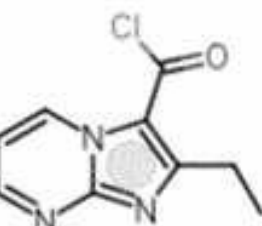
[0928] 중간체 II-54의 합성



[0929]

[0930] 출발 물질로서 중간체 II-25(226 mg, 0.6 mmol)로부터, 중간체 II-52의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-54(242 mg, 70% 순도, 100%, 암갈색 고체)를 제조하였다. 중간체 II-54(242 mg, 70% 순도, 100%)를 암갈색 고체로서 얻었다.

[0931] 중간체 II-55의 합성

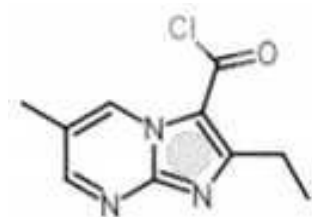


[0932]

[0933] 출발 물질로서 중간체 II-83(10 g, 0.6 mmol)로부터, 중간체 II-52의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에

따라 중간체 II-55를 제조하였다. 중간체 II-55(11.5 g, 95% 순도, 100%)를 암갈색 고체로서 얻었다.

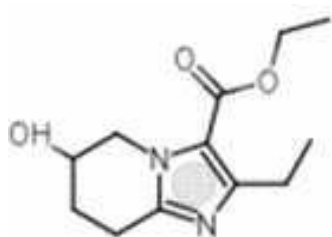
[0934] 중간체 II-56의 합성



[0935]

[0936] 출발 물질로서 중간체 II-3a(472 mg, 2.3 mmol)로부터, 중간체 II-52의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-56(470 mg, 89.5%, 밝은 주황색 고체)을 제조하였다. 중간체 II-56(470 mg, 89.5%)을 밝은 주황색 고체로서 얻었다.

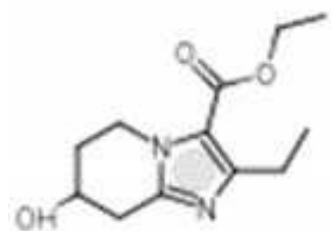
[0937] 중간체 II-57의 합성



[0938]

[0939] 바이알 내에서, 건성 EtOH/THF(1:1) 혼합물(30 mL)을 중간체 II-7h(1.068 g, 3.292 mmol) 및 10% Pd/C(700.8 mg, 0.7 mmol)에 첨가하였다. 바이알을 강 베셀(steel vessel) 내에 넣고, 수소 가스로 3회 퍼지하고, 10 bar 수소로 가압하였다. 혼합물을 30℃에서 19시간 동안 그리고 20 bar 수소 하에서 30℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카, DCM 중 MeOH = 0/100 내지 10/90)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 용매를 진공 중에서 제거하여, 황백색(off-white) 고체로서 중간체 II-57(340 mg, 41.2%)을 얻었다.

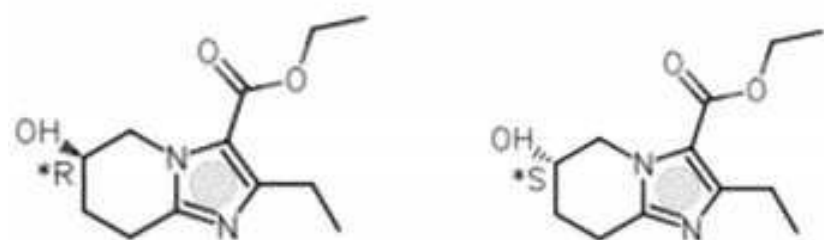
[0940] 중간체 II-58의 합성



[0941]

[0942] 출발 물질로서 중간체 II-28(1 g, 3.2 mmol)을 사용하여, 중간체 II-57의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-58을 제조하였다. 중간체 II-58(540 mg, 69.4%)을 담황색 고체로서 얻었다.

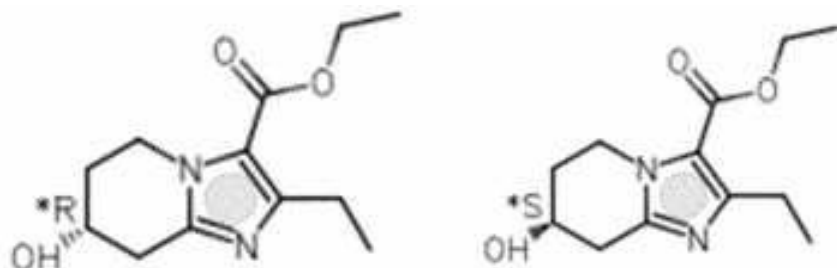
[0943] 중간체 II-59(R*) 및 중간체 II-60(S*)의 합성



[0944]

[0945] 중간체 II-57(200 mg, 0.8 mmol)을 SFC(30℃, 150 bar에서 100 ml/분으로의 CO₂(20%) / MeOH(80%) / DEA(0.1%)의 등용매 모드에서, 아밀로스-1 컬럼, 250 * 30 mm, 5 μm를 사용하는 Jasco SFC 분취용 시스템)에 의해 분리하였다. 획득 주파수를 DAD 검출기에 대해 220 nm로 설정하였다. 각각의 분획을 포화 NaHCO₃ 수용액으로 희석시키고, 이어서 DCM(x2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 중간체 II-59(R*) (72 mg, 35.6%) 및 중간체 II-60(S*) (73 mg, 36.1%)를 얻었다.

[0946] 중간체 II-61(R*) 및 중간체 II-62(S*) (VILL_mcalles_1382_1 및 2)의 합성



[0947]

[0948] 출발 물질로서 중간체 II-58(200 mg, 0.8 mmol)을 사용하여, 중간체 II-59(R*) 및 중간체 II-60(S*)의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-61(R*) (72 mg, 36.3%) 및 중간체 II-62(S*) (59 mg, 29.8%)를 제조하였다.

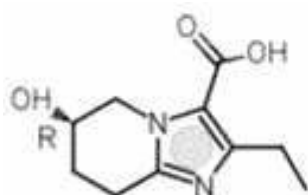
[0949] 중간체 II-63(R*) 및 중간체 II-64(S*)의 합성



[0950]

[0951] 출발 물질로서 중간체 II-51(700 mg, 2.4 mmol)을 사용하여, 중간체 II-59(R*) 및 중간체 II-60(S*)의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-63(R*) (235 mg, 32.9%, 백색 고체) 및 중간체 II-64(S*) (232 mg, 32.8%, 백색 고체)를 제조하였다.

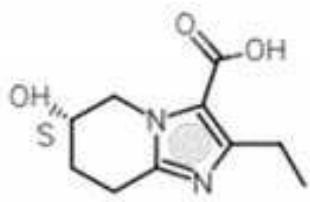
[0952] 중간체 II-65의 합성 - NaCl 염



[0953]

[0954] 출발 물질로서 중간체 II-59(R*) (72 mg, 0.3 mmol)를 사용하여, 중간체 II-8a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-65(81.2 mg, 정량적, 담주황색 고체)를 제조하였다.

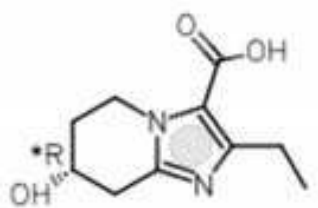
[0955] 중간체 II-66의 합성 - NaCl 염



[0956]

[0957] 출발 물질로서 중간체 II-60(S*) (73 mg, 0.3 mmol)를 사용하여, 중간체 II-8a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-66 (82 mg, 정량적, 담황색을 띤 고체)을 제조하였다.

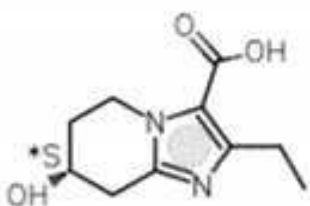
[0958] 중간체 II-67의 합성 - NaCl 염



[0959]

[0960] 출발 물질로서 중간체 II-61(R*) (70 mg, 0.3 mmol)를 사용하여, 중간체 II-8a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-67 (78.9 mg, 99%, 백색 고체)을 제조하였다.

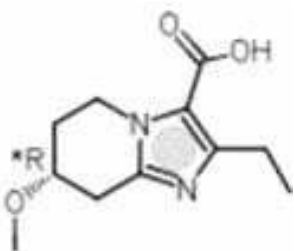
[0961] 중간체 II-68의 합성 - NaCl 염



[0962]

[0963] 출발 물질로서 중간체 II-62(S*) (59 mg, 0.2 mmol)를 사용하여, 중간체 II-8a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-68 (70 mg, 정량적, 백색 고체)을 제조하였다.

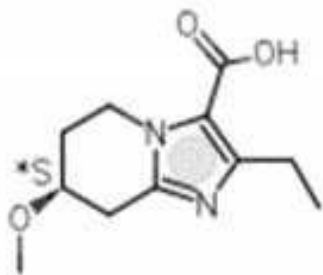
[0964] 중간체 II-69의 합성 - NaCl 염



[0965]

[0966] 출발 물질로서 중간체 II-41(R*) (60 mg, 0.2 mmol)를 사용하여, 중간체 II-8a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-69 (70 mg, 98.9%, 황색 고체)을 제조하였다.

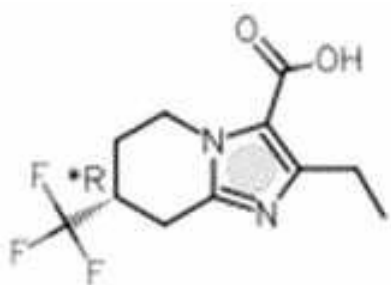
[0967] 중간체 II-70의 합성 - NaCl 염



[0968]

[0969] 출발 물질로서 중간체 II-42(S*) (80 mg, 0.3 mmol)를 사용하여, 중간체 II-8a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-70 (89.6 mg, 99%, 황색 고체)을 제조하였다.

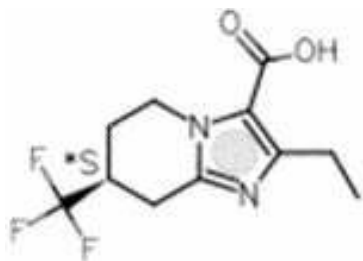
[0970] 중간체 II-71의 합성 - NaCl 염



[0971]

[0972] 출발 물질로서 중간체 II-63(R*) (80 mg, 0.3 mmol)를 사용하여, 중간체 II-8a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-71 (92 mg, 98.9%, 백색 고체)을 제조하였다.

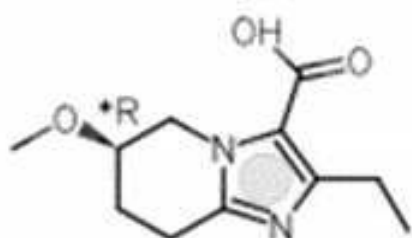
[0973] 중간체 II-72의 합성 - NaCl 염



[0974]

[0975] 출발 물질로서 중간체 II-64(S*) (80 mg, 0.3 mmol)를 사용하여, 중간체 II-8a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-72 (88.4 mg, 99%, 백색 고체)를 제조하였다.

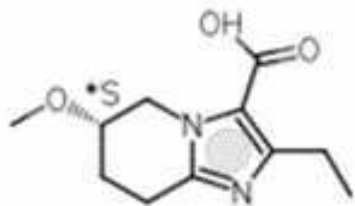
[0976] 중간체 II-73의 합성 - NaCl 염



[0977]

[0978] 출발 물질로서 중간체 II-46(R*) (100 mg, 0.4 mmol)를 사용하여, 중간체 II-8a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-73 (113 mg, 98.8%, 베이지색 고체)을 제조하였다.

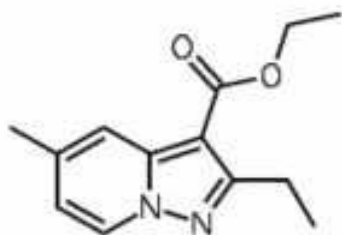
[0979] 중간체 **II-74**의 합성 - NaCl 염



[0980]

[0981] 출발 물질로서 중간체 **II-47(S*)**(100 mg, 0.4 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-8a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-74**(112 mg, 95%, 황색 고체)를 제조하였다.

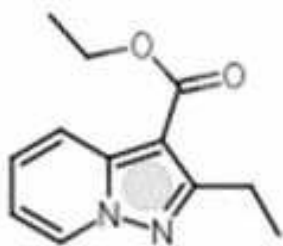
[0982] 중간체 **II-75**의 합성



[0983]

[0984] 4-메틸피리딘[108-89-4](0.50 ml, 5. mmol)을 ACN(25 ml) 중 o-(2,4-다이니트로페닐)하이드록실아민[17508-17-7](1.00 g, 5.02 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 반응 혼합물을 DMF(25 ml) 중에 용해시켰다. 에틸 2-펜티노에이트[55314-57-3](1.00 ml, 7.36 mmol) 및 K₂CO₃(2.09 g, 15.12 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(75 ml)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(무수 MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헥산 중 EtOAc = 0/100 내지 50/50)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 용매를 진공 중에서 제거하여, 황색 고체로서 중간체 **II-75**(655 mg, 55%)를 얻었다.

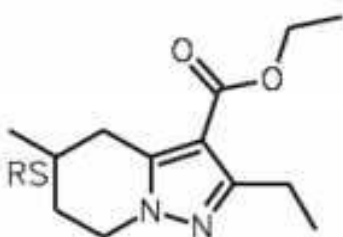
[0985] 중간체 **II-76**의 합성



[0986]

[0987] 출발 물질로서 1-아미노피리딘-1-옴 요오다이드[6295-87-0](1.4 g, 6.3 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-75**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-76**(652 mg, 46.9%, 황색을 띤 고체)을 제조하였다.

[0988] 중간체 **II-77**의 합성

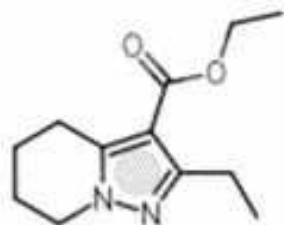


[0989]

[0990] 산화백금(IV)[1314-15-4](66 mg, 0.29 mmol)를 질소 하에서 EtOH(6 mL) 중 중간체 **II-75**(655 mg, 2.82 mmol)의

교반된 용액에 첨가하였다. 이어서, HCl(진한, aq.)(5 μ l)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 질소 분위기 하에서 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 산화백금(IV)(66 mg, 0.29 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에서 60℃에서 추가 18시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되지 않았으며, 산화백금(IV)(66 mg, 0.29 mmol)를 30시간에 걸쳐 4회 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite® 패드로 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 50/50)로 정제하여, 담황색 고체로서 중간체 **II-77**(432 mg, 64%)을 얻었다.

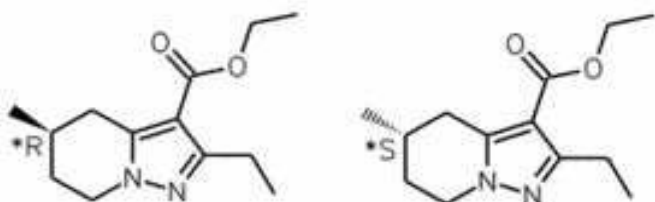
[0991] 중간체 **II-78**의 합성



[0992]

[0993] 출발 물질로서 중간체 **II-76**(650 mg, 3 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-77**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-78**(653 mg, 97.7%, 백색 고체)을 제조하였다.

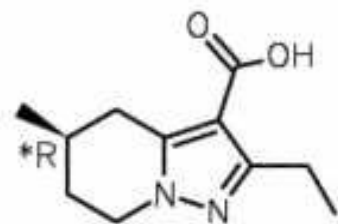
[0994] 중간체 **II-79(R*)** 및 중간체 **II-80(S*)**의 합성



[0995]

[0996] 출발 물질로서 중간체 **II-77**(432 mg, 0.8 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-59(R*)** 및 중간체 **II-60(S*)**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-79(R*)**(161 mg, 36.9%) 및 중간체 **II-80(S*)**(165 mg, 37.8%)를 제조하였다.

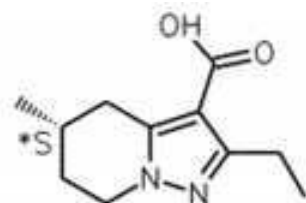
[0997] 중간체 **II-81**의 합성 - NaCl 염



[0998]

[0999] 출발 물질로서 중간체 **II-79(R*)**(140 mg, 0.6 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-8a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-81**(122 mg, 92%, 담황색 고체)을 제조하였다.

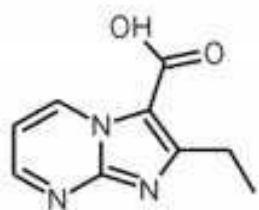
[1000] 중간체 **II-82**의 합성 - NaCl 염



[1001]

[1002] 출발 물질로서 중간체 **II-80(S*)**(158 mg, 0.7 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-8a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-82**(197 mg, 99.4%, 백색 고체)를 제조하였다.

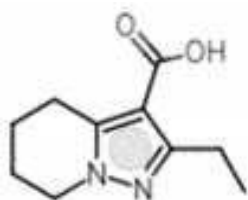
[1003] 중간체 II-83의 합성



[1004]

[1005] 출발 물질로서 중간체 II-23(25 g, 112.9 mmol)을 사용하여, 중간체 II-8a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-83(22 g, 99.9%, 담황색 고체)을 제조하였다.

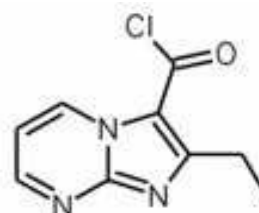
[1006] 중간체 II-84의 합성 - NaCl 염



[1007]

[1008] 출발 물질로서 중간체 II-78(80 mg, 112.9 mmol)을 사용하여, 중간체 II-8a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-84(133 mg, 99%, 담황색 고체)를 제조하였다.

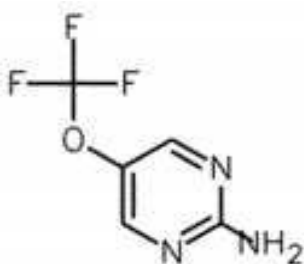
[1009] 중간체 II-85의 합성



[1010]

[1011] 출발 물질로서 중간체 II-83(24 g, 125.5 mmol)으로부터, 중간체 II-52의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-85(26.9 g, 정량적, 황색 고체)를 제조하였다.

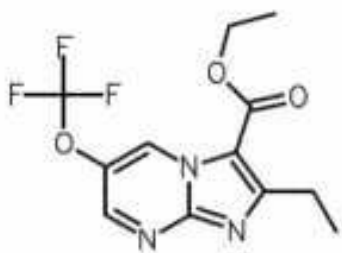
[1012] 중간체 II-86



[1013]

[1014] 밀봉 튜브 내에서, 2-클로로-5-(트라이플루오로메톡시)피리미딘[1261812-52-5](300 mg, 1.436 mmol) 및 수산화 암모늄[1336-21-6](13 mL, 83.926 mmol)의 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 증발시켜, 백색 고체로서 중간체 II-86(295 mg, 94%)을 얻었다.

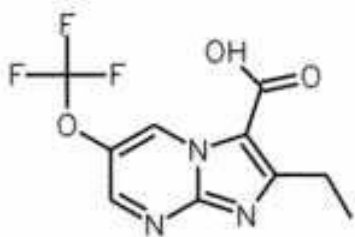
[1015] 중간체 II-87



[1016]

[1017] 출발 물질로서 중간체 II-86(295 mg, 1.4 mmol)을 사용하여, 중간체 II-1a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-87(69 mg, 72% 순도, 12.1%)을 제조하였다.

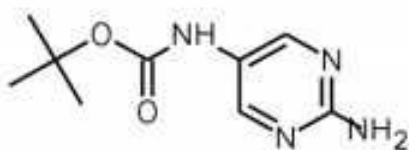
[1018] 중간체 II-88 - NaCl 염



[1019]

[1020] 출발 물질로서 중간체 II-87(53 mg, 0.2 mmol)을 사용하여, 중간체 II-8a의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-88(53 mg, 97.8%)을 제조하였다.

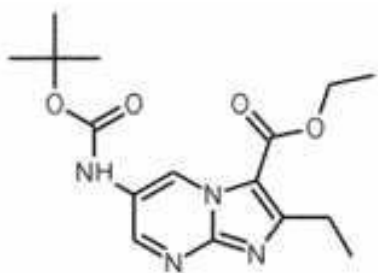
[1021] 중간체 II-89



[1022]

[1023] Pd/C[7440-05-3](0.2 g, 0.188 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에서 둥근바닥 플라스크 내에서 메탄올(16 mL) 중 2-아미노-5-니트로피리미딘[3073-77-6](1 g, 7.138 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 H₂ 분위기[1333-74-0] 하에서 교반하였다. 이어서, 다이-tert-부틸 다이카르보네이트[24424-99-5](2.04 mL, 6.786 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 Celite 패드를 통해 여과하였다. 용매를 진공 중에서 농축시켜 무색 오일을 얻었다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 80 g; 헵탄 중 AcOEt = 0/100 내지 60/40)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 중간체 II-89(1.052 g, 69%)를 얻었다.

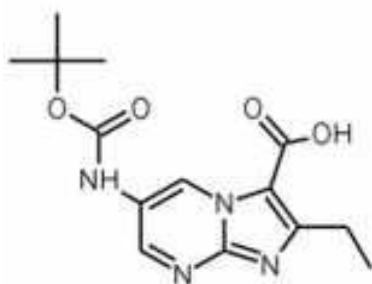
[1024] 중간체 II-90의 합성



[1025]

[1026] 출발 물질로서 중간체 II-89(400 mg, 1.9 mmol)의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-90(127 mg, 20%)을 제조하였다.

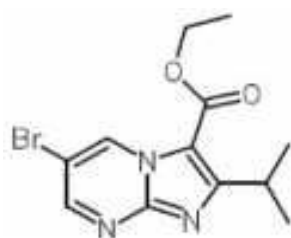
[1027] 중간체 **II-91**의 합성 - NaCl 염



[1028]

[1029] 출발 물질로서 중간체 **II-90**(160 mg, 0.5 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-8a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-91**(183 mg, 99.6%, 황색 고체)을 제조하였다.

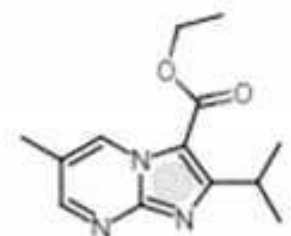
[1030] 중간체 **II-92**의 합성



[1031]

[1032] 출발 물질로서 2-아미노-5-브로모피리미딘[7752-82-1](1 g, 5.7 mmol) 및 에틸 아이소부티릴아세테이트[7152-15-0](1.5 mL, 8.6 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-1a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-92**(464 mg, 25%, 황색 고체)를 제조하였다.

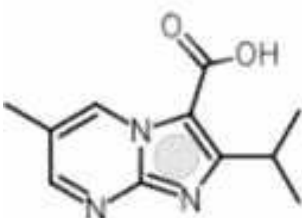
[1033] 중간체 **II-93**의 합성



[1034]

[1035] 출발 물질로서 중간체 **II-92**(454 mg, 1.4 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-1a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-93**(331 mg, 95.9%, 황색 고체)을 제조하였다.

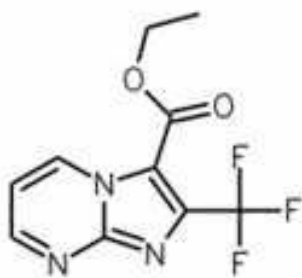
[1036] 중간체 **II-94**의 염 - KCl 염



[1037]

[1038] 탄산칼륨 수용액(1.1 mL, 1.20 mmol)을 실온에서 에탄올(3.0 mL) 중 중간체 **II-93**(130 mg, 0.50 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 탄산칼륨 수용액(1.4 mL, 1.52 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 그것을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 1M HCl을 사용하여 pH = 7이 될 때까지 산성화하고, 용매를 진공 중에서 농축시켜, 황색을 띤 고체로서 중간체 **II-94**(147 mg, 82%)를 얻었다.

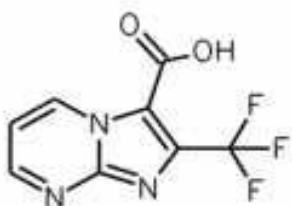
[1039] 중간체 **II-95**의 합성



[1040]

[1041] 출발 물질로서 2-아미노피리미딘[109-12-6](2.5 g, 25.5 mmol) 및 에틸 4,4,4-트라이플루오로아세트아세테이트[372-31-6](4.6 mL, 25.5 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-1a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-95**(1.8 g, 95%)를 제조하였다.

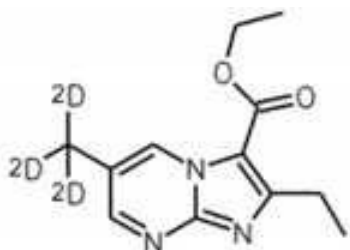
[1042] 중간체 **II-96**의 합성 - Li 염



[1043]

[1044] 출발 물질로서 중간체 **II-95**(158 mg, 0.6 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-17a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-96**(174 mg, 80% 순도, 83.4%)을 제조하였다.

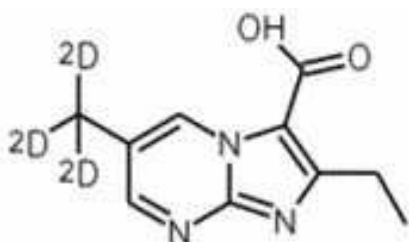
[1045] 중간체 **II-97**의 합성



[1046]

[1047] 둥근바닥 플라스크 내에서, Et₂O 중 Zn(CD₂)₃(850 mg, 8.37 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에서 무수 다이옥산(50 ml) 중 Pd(dppf)₂Cl₂(560 mg, 0.69 mmol) 및 중간체 **II-92**(2.0 g, 6.7 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. NaHCO₃ 용액(포화, aq.)을 0℃에서 적가하였다. 고체를 여과하고, DCM 및 MeOH(9:1)의 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(무수 MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 80 g, 구매: 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 50/50)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 갈색 고체로서 중간체 **II-97**(1.2 g, 72%)을 얻었다.

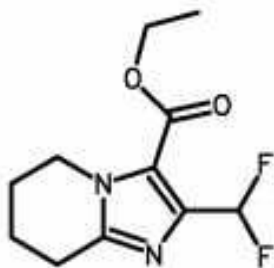
[1048] 중간체 **II-98**의 합성 - NaCl 염



[1049]

[1050] 출발 물질로서 중간체 **II-97**(223 mg, 0.8 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-8a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-98**(200 mg, 99.8%)을 제조하였다.

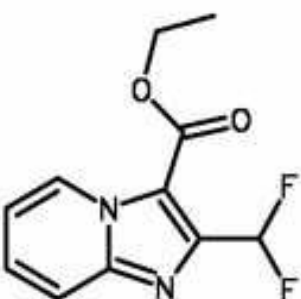
[1051] 중간체 **II-98**의 합성



[1052]

[1053] 출발 물질로서 중간체 **II-99**(1.3 g, 5.41 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-16**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-98**을 제조하였다. **I-98**을 무색 오일로서 얻었다(845 mg, 63%).

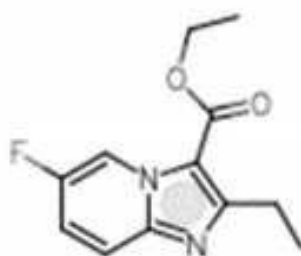
[1054] 중간체 **II-99**의 합성



[1055]

[1056] 출발 물질로서 2-아미노피리딘[504-29-0](1.32 g, 14.02 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-7d**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-99**(0.23 g, 24%)를 제조하였다.

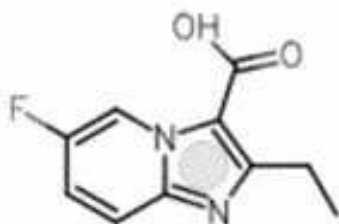
[1057] 중간체 **II-100**의 합성



[1058]

[1059] 출발 물질로서 에틸 프로피오닐아세테이트[4949-44-4](500 mg, 4.5 mmol) 및 2-아미노-5-플루오로피리딘[21717-96-4](983 μ L, 6.7 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-1a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 황색을 띤 고체로서 중간체 **II-100**(573 mg, 53.8%)을 제조하였다.

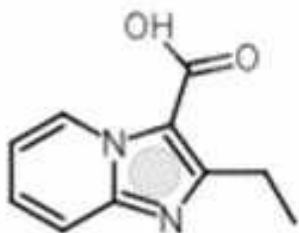
[1060] 중간체 **II-101**의 염 - KCl 염



[1061]

[1062] 출발 물질로서 중간체 **II-100**(180 mg, 0.8 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-3a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 황색 고체로서 중간체 **II-101**(215 mg, 98.8%)을 제조하였다.

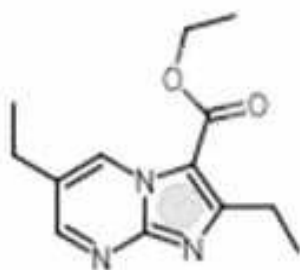
[1063] 중간체 **II-102**의 합성 - LiCl 염



[1064]

[1065] 출발 물질로서 중간체 **II-1d**(133 mg, 0.6 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-8e**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-102**(149 mg, 99.9%, 백색 고체)를 제조하였다.

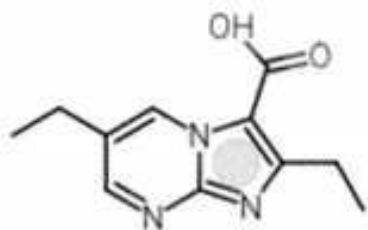
[1066] 중간체 **II-103**의 합성



[1067]

[1068] 출발 물질로서 중간체 **II-1a**(500 mg, 1.6 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-2a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-103**을 제조하였다. 중간체 **II-103**(135 mg, 34.3%)을 황색 고체로서 얻었다.

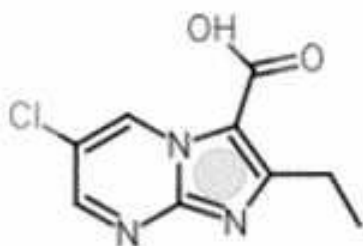
[1069] 중간체 **II-104**의 합성 - NaCl 염



[1070]

[1071] 출발 물질로서 중간체 **II-103**(110 mg, 0.4 mmol)을 사용하여, 중간체 **II-8a**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-104**를 제조하였다. 중간체 **II-104**(116 mg, 99%)를 황색 고체로서 얻었다.

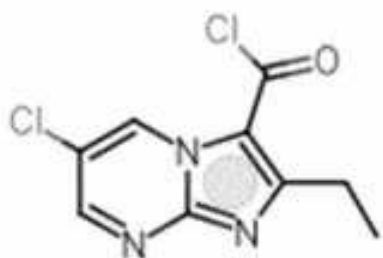
[1072] 중간체 **II-105**의 염 - KCl 염



[1073]

[1074] 출발 물질로서 중간체 **II-1c**(485 mg, 1.9 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-94**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-105**를 제조하였다. 중간체 **II-105**(1.2 g, 95.4%)를 황색 고체로서 얻었다.

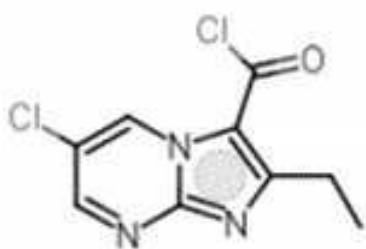
[1075] 중간체 II-106의 염 - KCl 염



[1076]

[1077] 출발 물질로서 중간체 II-105(1.2 g, 1.8 mmol)를 사용하여, 중간체 II-25의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-106을 제조하였다. 중간체 II-106(1.3 g, 99.9%)을 갈색 고체로서 얻었다.

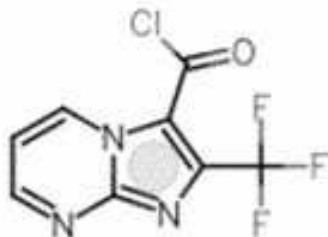
[1078] 중간체 II-107의 합성 - LiCl 염



[1079]

[1080] 출발 물질로서 중간체 II-37(144 mg, 0.5 mmol)을 사용하여, 중간체 II-25의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-107을 제조하였다. 중간체 II-107(154 mg, 99.8%)을 밝은 주황색 고체로서 얻었다.

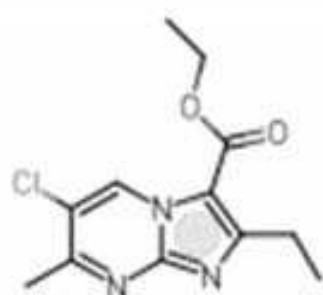
[1081] 중간체 II-108의 염 - KCl 염



[1082]

[1083] 출발 물질로서 중간체 II-96(207 mg, 0.7 mmol)을 사용하여, 중간체 II-25의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 II-108을 제조하였다. 중간체 II-108(230 mg, 99.5%)을 밝은 주황색 고체로서 얻었다.

[1084] 중간체 II-109의 합성

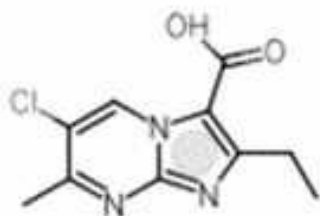


[1085]

[1086] 둥근바닥 플라스크 내에서, 철(III) 아세틸아세토네이트[14024-18-1](237 mg, 0.65 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에서 무수 THF(27 ml) 및 NMP(2.2 ml) 중 중간체 II-10(1.88 g, 6.52 mmol)의 용액에 첨가하였다. 메틸 마그네슘 브로마이드(Et₂O 중 3M 용액, 4.35 ml, 13.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동

안 교반하였다. NH_4Cl 용액(포화, aq.)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고(무수 MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 80 g, 구배: 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 65/35)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 끈적끈적한 주황색 오일로서 중간체 **II-109**(215 mg, 12%)를 얻었다.

[1087] 중간체 **II-110**의 염 - KCl 염

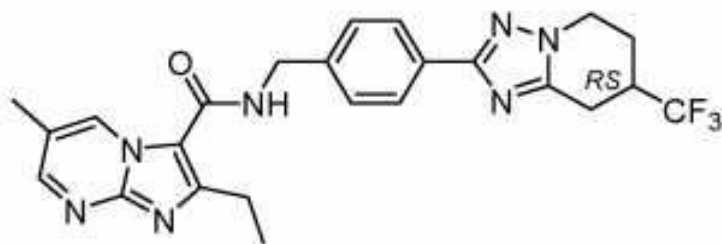


[1088]

[1089] 출발 물질로서 중간체 **II-109**(290 mg, 1 mmol)를 사용하여, 중간체 **II-94**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 **II-110**을 제조하였다. 중간체 **II-110**(337 mg, 100%)을 황색을 띤 고체로서 얻었다.

[1090] 최종 화합물의 합성

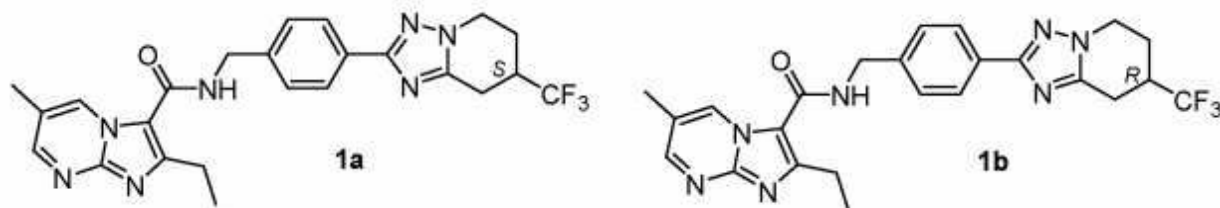
[1091] 화합물 **1ab**의 합성



[1092]

[1093] HATU[148893-10-1](3.84 g, 10.1 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](8.21 mL, 41.13 mmol)를 실온에서 DMF(160 mL) 중 중간체 **II-3a**(2.76 g, 9.43 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이어서, 중간체 **I-6**(2.49 g, 6.73 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM(x3)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 포화 NaHCO_3 수용액으로 분쇄하고, 여과하였다. 고체를 물(x3), DCM(x3), 그리고 마지막으로 디에틸 에테르로 세척하여, 백색 고체로서 최종 화합물 **1ab**(1.59 g, 48%)를 얻었다. 모액을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH 9:1 = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 담갈색 고체(0.27 g, 8%)로서 그리고 백색 고체(0.44 g, 13%)로서 화합물 **1ab**의 일부 2개의 추가의 분획을 얻었다.

[1094] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.55 – 8.47 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.4, 11.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.20 – 2.02 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1095] 화합물 **1a** 및 화합물 **1b**의 합성

[1096]

[1097] 상기에 개략적으로 설명된 것과 유사한 절차에 따라 제조된 1개의 배치의 화합물 **1ab**(0.32 mg, 0.66 mmol)를 30 °C, BPR 150 Bar에서 30 ml/분으로의 CO₂(55%) - 메탄올(45%) + 0.1% 다이에틸아민의 등용매 모드에서, Phenomenex Lux 셀룰로스-1 250 mm 길이 × 30 mm I.D. 5 μm 입자 크기를 사용하는 Jasco SFC 분취용 시스템 상에서 키랄 SFC로 정제하였다. 획득 주파수를 DAD 검출기에 대해 220 nm로 설정하였다. 원하는 분획을 수집하고, 증발시키고, 진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 다이에틸 에테르로 분쇄하여, 백색 고체로서 화합물 **1a**(90 mg) 및 화합물 **1b**(68 mg)를 얻었다.

[1098]

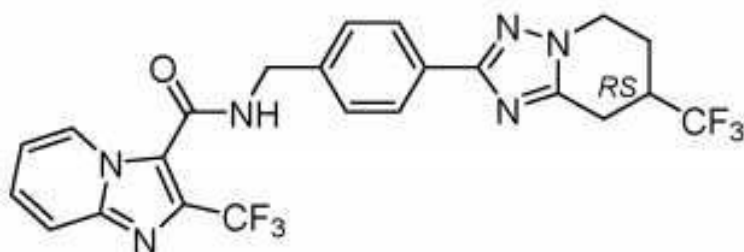
화합물 **1a** ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.6, 3.7 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.11 (qd, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1099]

화합물 **1b** ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.9, 3.8 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.6 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.5, 12.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1100]

화합물 **2ab**의 합성

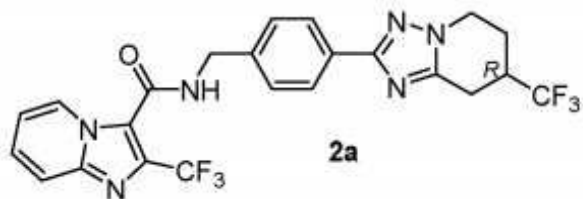
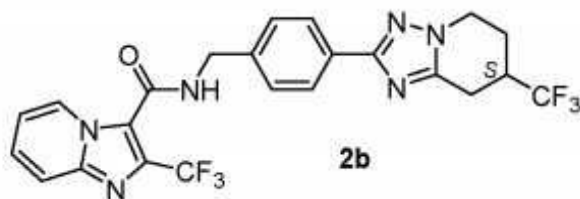


[1101]

[1102] HATU[148893-10-1](275 mg, 0.72 mmol)를 실온에서 DMF(5 mL) 중 중간체 **I-6**(120 mg, 0.36 mmol), 중간체 **II-6a**(100 mg, 0.43 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](0.37 mL, 2.17 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 1 M Na₂CO₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC(Phenomenex Gemini C18 100×30mm 5μm 컬럼; 72% [0.1% HCOOH] - 28% [ACN:MeOH(1:1)] 내지 36% [0.1% HCOOH] - 64% [ACN:MeOH(1:1)])로 재정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 갈색 고체로서 화합물 **2ab**(122 mg, 65%)를 얻었다.

[1103]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.9, 3.5 Hz, 1H), 4.18 (td, J = 11.9, 4.7 Hz, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H).

[1104] 화합물 **2a** 및 화합물 **2b**의 합성

[1105]

[1106]

상기에 개략적으로 설명된 것과 유사한 절차에 따라 제조된 1개의 배치의 화합물 **2ab**(350 mg, 0.69 mmol)를 30 °C, BPR 120 Bar에서 30 ml/분으로의 CO₂(60%) – 에탄올(40%) + 0.1% 다이에틸아민의 등용매 모드에서, Phenomenex Lux i-아밀로스-1 250 mm 길이 × 30 mm I.D. 5 μm 입자 크기를 사용하는 Jasco SFC 분취용 시스템 상에서 키랄 SFC로 정제하였다. 획득 주파수를 DAD 검출기에 대해 220 nm로 설정하였다. 원하는 분획을 수집하고, 증발시키고, 고진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 다이에틸 에테르로 분쇄하여, 황백색 고체로서 화합물 **2a**(87 mg) 및 화합물 **2b**(89 mg)를 얻었다.

[1107]

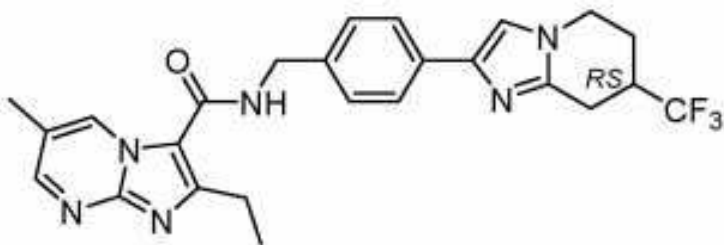
화합물 **2a** ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 9.9, 3.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 4.18 (td, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.12 (qd, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H).

[1108]

화합물 **2b** ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.7, 3.4 Hz, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 3.20 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.6, 12.3 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 6.4, 4.4 Hz, 1H), 2.12 (qd, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H).

[1109]

화합물 **3ab**의 합성



[1110]

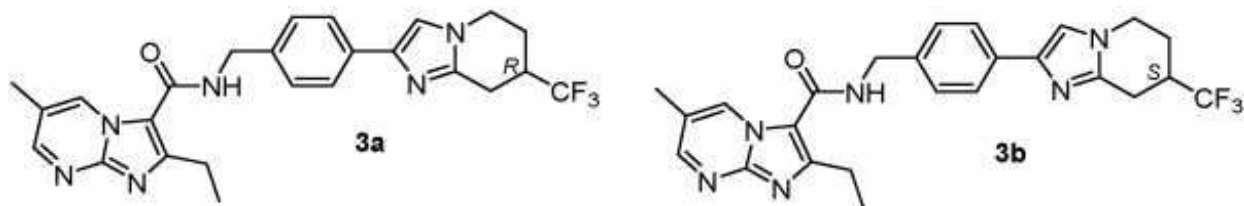
[1111]

HATU[148893-10-1](286 mg, 0.52 mmol)를 실온에서 DMF(5 mL) 중 중간체 **I-10**(125 mg, 0.86 mmol), 중간체 **II-3a**(93 mg, 0.45 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](0.38 mL, 2.26 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 1 M Na₂CO₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC(Phenomenex Gemini C18 100×30mm 5 μm 컬럼; 70% [25 mM NH₄HCO₃] – 30% [ACN:MeOH(1:1)] 내지 27% [25 mM NH₄HCO₃] – 73% [ACN:MeOH(1:1)])로 재정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **3ab**(12 mg, 7%)를 얻었다.

[1112]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 3.98 (td, J = 12.2, 4.6 Hz, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 2H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 17.3, 12.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.95 (ddd, J = 24.8, 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1113] 화합물 3a 및 화합물 3b의 합성



[1114]

[1115] 상기에 개략적으로 설명된 것과 유사한 절차에 따라 제조된 1개의 배치의 화합물 **3ab**(350 mg, 0.69 mmol)를 30 °C, BPR 120 Bar에서 30 ml/분으로의 CO₂(50%) – 2-프로판올(50%) + 0.1% 다이에틸아민의 등용매 모드에서, Phenomenex Lux 아밀로스-1 250 mm 길이 × 30 mm I.D. 5 μm 입자 크기를 사용하는 Jasco SFC 분취용 시스템 상에서 키랄 SFC로 정제하였다. 획득 주파수를 DAD 검출기에 대해 220 nm로 설정하였다. 원하는 분획을 수집하고, 증발시키고, 고진공 하에서 건조시켰다. SFC-용리 생성물 둘 모두를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켰다. 첫 번째의 SFC 용리 피크 생성물을 DIPE/DCM의 1:1 혼합물로 분쇄하고, 60°C에서 고진공 하에서 건조시키고, 이어서 DIPE로 분쇄하고, 고진공 하에서 건조시켜, 황백색 고체로서 화합물 **3a**(40 mg)를 얻었다. 두 번째의 SFC 용리 피크 생성물을 DIPE/DCM의 1:1 혼합물로 분쇄하고, 60°C에서 고진공 하에서 건조시켜, 황백색 고체로서 화합물 **3b**(71 mg)를 얻었다.

[1116]

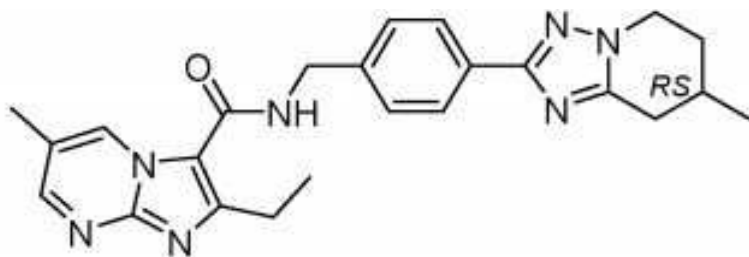
화합물 **3a** ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.17 (dd, J = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 3.98 (td, J = 12.2, 4.6 Hz, 1H), 3.14 – 3.05 (m, 2H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 17.3, 12.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1117]

화합물 **3b** ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 – 9.11 (m, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.17 (dd, J = 12.6, 3.5 Hz, 1H), 3.98 (td, J = 12.1, 4.5 Hz, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 2H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 17.4, 12.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.03 – 1.87 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1118]

화합물 **4ab**의 합성



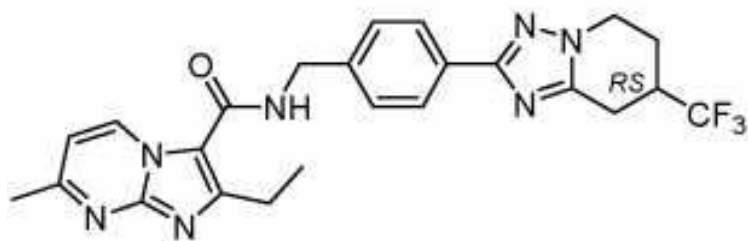
[1119]

[1120] 중간체 **I-16**(150 mg, 0.48 mmol)을 실온에서 DMF(10 mL) 중 중간체 **II-3a**(189 mg, 0.67 mmol), HATU[148893-10-1](272 mg, 0.72 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.58 mL, 3.33 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH 9:1 = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 DIPE로 분쇄하여, 백색 고체로서 화합물 **4ab**(105 mg, 49%)를 얻었다.

[1121]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 7.1, 4.1 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.22 (ddd, J = 12.6, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 1H), 3.08 – 2.93 (m, 3H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 3H), 2.05 (dt, J = 18.1, 13.1 Hz, 2H), 1.74 (dtd, J = 13.4, 10.9, 5.8 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1122] 화합물 **5ab**의 합성



[1123]

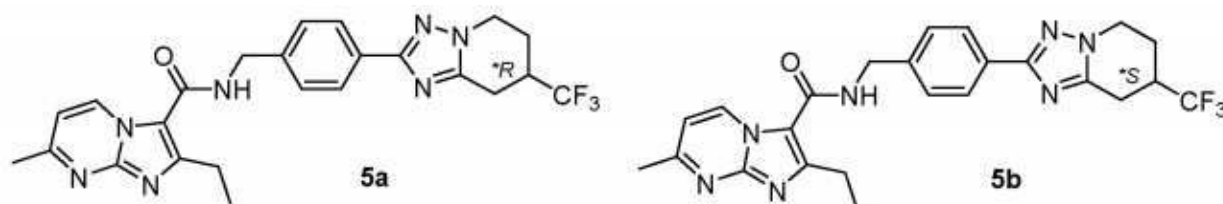
[1124] 중간체 **I-6**(130 mg, 0.33 mmol)을 실온에서 DMF(5 mL) 중 중간체 **II-8a**(167 mg, 0.60 mmol), HATU[148893-10-1](191 mg, 0.50 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.41 mL, 2.34 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH 9:1 = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **5ab**(92 mg, 56%)를 얻었다.

[1125]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.39 – 4.09 (m, 2H), 3.19 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.01 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1126]

화합물 **5a** 및 화합물 **5b**의 합성



[1127]

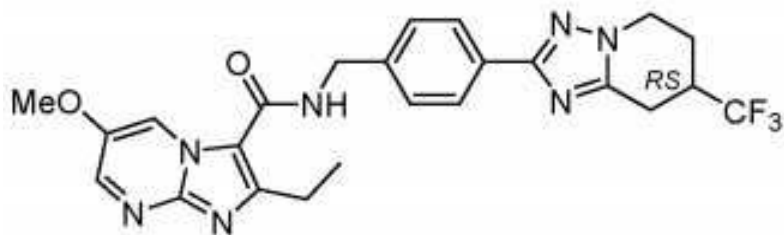
[1128] 상기에 개략적으로 설명된 것과 유사한 절차에 따라 제조된 1개의 배치의 화합물 **5ab**(1.34 g, 2.87 mmol)를 30 °C, BPR 150 Bar에서 100 ml/분으로의 CO_2 (65%) - 메탄올(45%)의 등용매 모드에서, i-셀룰로스-C 컬럼(Regis Technologies) 250mm 길이 $\times$ 30mm I.D. 5 μm 입자 크기를 사용하는 Jasco SFC 분취용 시스템 상에서 키랄 SFC 방법으로 정제하였다. 획득 주파수를 DAD 검출기에 대해 220 nm로 설정하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **5a**(430 mg, 79%) 및 화합물 **5b**(420 mg, 수율 = 77%)를 얻었다.

[1129]

화합물 **5a** ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.8, 3.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.07 (m, 1H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.11 (ddd, J = 17.3, 12.2, 5.8 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1130]

화합물 **5b** ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 3.19 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.2, 11.8 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.30 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1131] 화합물 **6ab**의 합성

[1132]

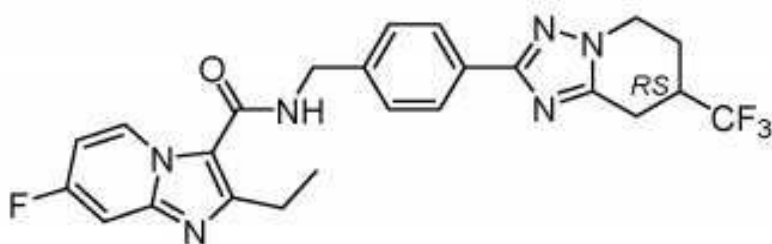
[1133] 중간체 **I-6**(130 mg, 0.33 mmol)을 실온에서 DMF(5 mL) 중 중간체 **II-8b**(171 mg, 0.60 mmol), HATU[148893-10-1](176 mg, 0.46 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.38 mL, 2.16 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH 9:1 = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **6ab**(113 mg, 67%)를 얻었다.

[1134]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.19 – 2.02 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1135]

화합물 **7ab**의 합성



[1136]

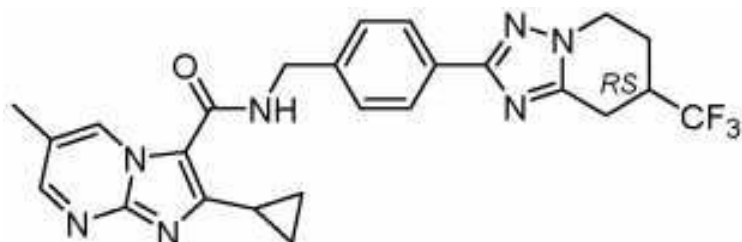
[1137] HATU[148893-10-1](450 mg, 1.18 mmol)를 실온에서 DMF(5 mL) 중 중간체 **I-6**(196 mg, 0.59 mmol), 중간체 **II-8c**(100 mg, 0.43 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](0.6 mL, 3.53 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 1 M NaHCO₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH(9:1) = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 황백색 고체로서 화합물 **7ab**(97 mg, 34%)를 얻었다.

[1138]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (dd, J = 7.5, 6.2 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (td, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 3.26 – 3.13 (m, 2H), 2.99 (dd, J = 15.0, 7.5 Hz, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.11 (qd, J = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1139]

화합물 **8ab**의 합성

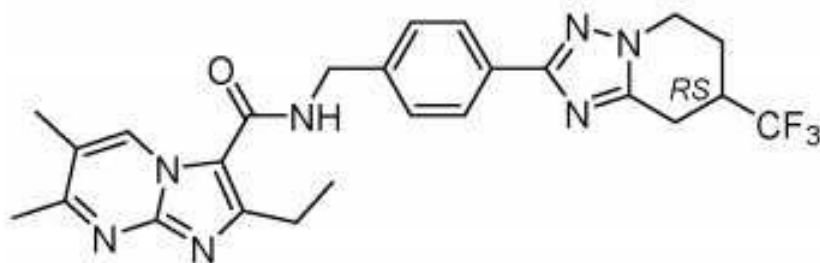


[1140]

[1141] HATU[148893-10-1](306 mg, 0.81 mmol)를 실온에서 DMF(5 mL) 중 중간체 **I-6**(134 mg, 0.40 mmol), 중간체 **II-6b**(105 mg, 0.48 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](0.41 mL, 2.42 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 1 M Na₂CO₃ 수용액 및 염수로 세척하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC(Phenomenex Gemini C18 100×30mm 5 μm 컬럼; 59% [0.1% HCOOH] - 41% [ACN:MeOH(1:1)] 내지 17% [0.1% HCOOH] - 83% [ACN:MeOH(1:1)])로 재정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 100/0)로 정제하여, 백색 고체로서 화합물 **8ab**(13 mg, 6%)를 얻었다.

[1142] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.64 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 12.4, 4.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.19 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.6, 12.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31 - 2.28 (m, 1H), 2.11 (ddd, J = 24.4, 11.6, 5.7 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[1143] 화합물 **9ab**의 합성

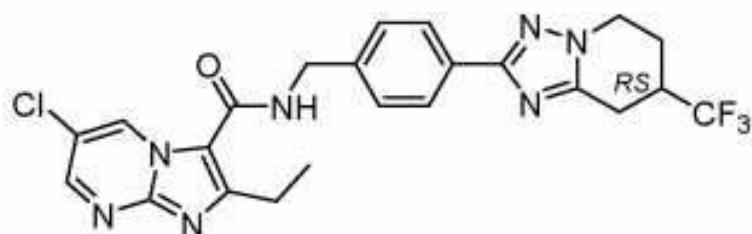


[1144]

[1145] HATU[148893-10-1](114 mg, 0.30 mmol)를 실온에서 DMF(1.5 mL) 중 중간체 **I-6**(100 mg, 0.30 mmol), 중간체 **II-8d**(114 mg, 0.52 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](0.21 mL, 1.20 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, DCM 중 MeOH = 0/100 내지 2/98)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **9ab**(15 mg, 6%)를 얻었다.

[1146] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 (s, 1H), 8.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 12.7, 3.8 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.99 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1147] 화합물 **10ab**의 합성



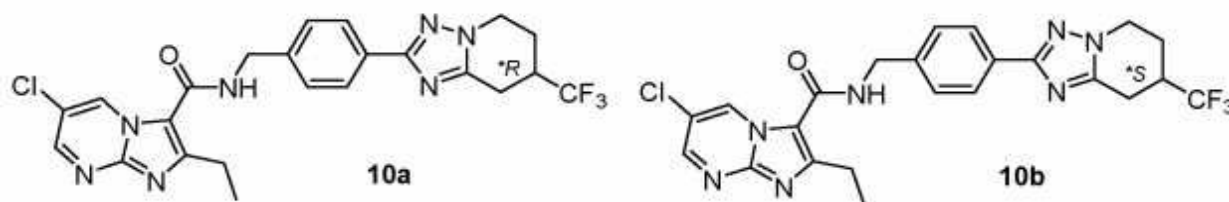
[1148]

[1149] DMF(7.8 mL) 중 중간체 **II-8e**(105 mg, 0.42 mmol), HATU[148893-10-1](229 mg, 0.60 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](0.31 mL, 1.80 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 중간체 **I-6**(100 mg, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조

생성물을 DIPE로 분쇄하고, DCM 중에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 수용액으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 증발시켜, 백색 고체로서 화합물 **10ab**(15 mg, 10%)를 얻었다.

[1150] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.6, 4.2 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 11.9, 4.8 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.8, 12.3 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.11 (qd, J = 12.0, 5.8 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1151] 화합물 **10a** 및 화합물 **10b**의 합성



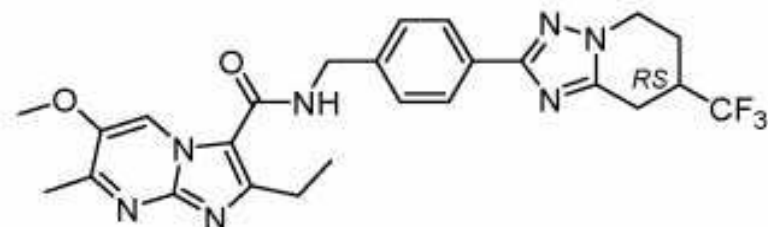
[1152]

[1153] 중간체 **I-6**(0.74 g, 1.89 mmol)으로부터 출발하여 상기에 개략적으로 설명된 것과 유사한 절차에 따라 제조된 1 개의 배치의 화합물 **10ab**를 30°C, BPR 150 Bar에서 30 ml/분으로의 CO_2 (50%) - 메탄올(40%) + 0.1% 다이에틸아민의 등용매 모드에서, Phenomenex Lux 셀룰로스-1 250 mm 길이 $\times$ 30 mm I.D. 5 μm 입자 크기를 사용하는 Jasco SFC 분취용 시스템 상에서 키랄 SFC 방법으로 정제하였다. 획득 주파수를 DAD 검출기에 대해 220 nm로 설정하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 베이지색 고체로서 화합물 **10a**(107 mg, 11%) 및 화합물 **10b**(118 mg, 수율 = 12%)를 얻었다.

[1154] 화합물 **10a** ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1155] 화합물 **10b** ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 13.1, 3.4 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.5, 12.1 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1156] 화합물 **11ab**의 합성



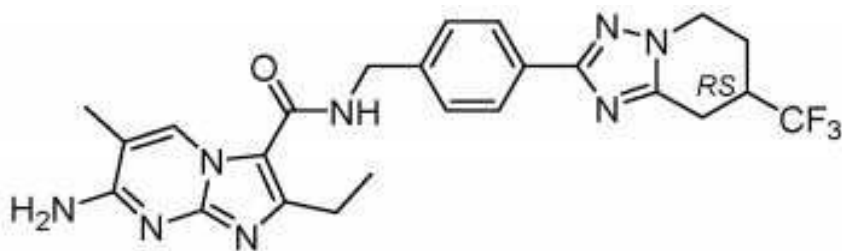
[1157]

[1158] 중간체 **I-6**(110 mg, 0.33 mmol)을 실온에서 DMF(4 mL) 중 중간체 **II-8f**(106 mg, 0.36 mmol), HATU[148893-10-1](189 mg, 0.50 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.40 mL, 2.31 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH(9:1) = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 담주황색 고체로서 화합물 **11ab**(27 mg, 15%)를 얻었다.

[1159] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88 (s, 1H), 8.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, J

= 8.2 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 3.00 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1160] 화합물 **12ab**의 합성



[1161]

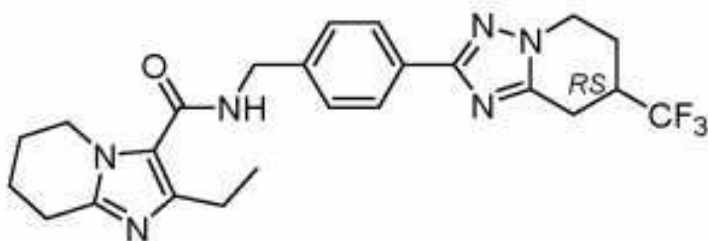
[1162] 트라이플루오로아세트산[76-05-1](2.7 mL, 36.35 mmol)을 0℃에서 중간체 **I-17a**(179 mg, 0.24 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 수용액을 사용하여 중화시키고, DCM(x3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 역상 HPLC(Phenomenex Gemini C18 30×100mm 5 μm 컬럼; 95% [0.1% HCOOH] – 5% [ACN:MeOH(1:1)] 내지 63% [0.1% HCOOH] – 37% [ACN:MeOH(1:1)])로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 이어서 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM(x3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축 건조시키고, 고체를 DIPE 및 n-펜탄으로 분쇄하여, 백색 고체로서 화합물 **12ab**(30 mg, 24%)를 얻었다.

[1163]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (s, 1H), 8.06 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.86 (s, 2H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.5, 3.9 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 4.7 Hz, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.87 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1164]

화합물 **13ab**의 합성

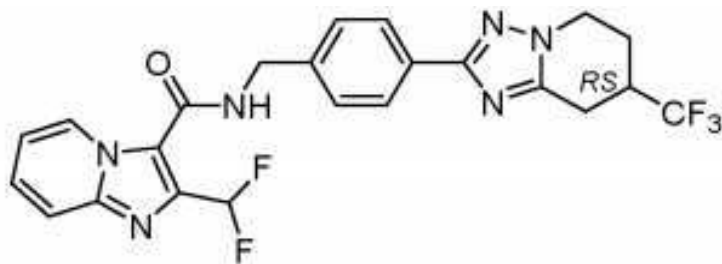


[1165]

[1166] HATU[148893-10-1](570 mg, 1.5 mmol)를 실온에서 DMF(10 mL) 중 중간체 **I-6**(250 mg, 0.75 mmol), 중간체 **II-17a**(248 mg, 1.28 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](0.21 mL, 1.20 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH(9:1) = 0/100 내지 40/60)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC(Phenomenex Gemini C18 100×30mm 5 μm 컬럼; 95% [0.1% HCOOH] – 5% [ACN:MeOH(1:1)] 내지 63% [0.1% HCOOH] – 37% [ACN:MeOH(1:1)])로 재정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **13ab**(79 mg, 22%)를 얻었다.

[1167]

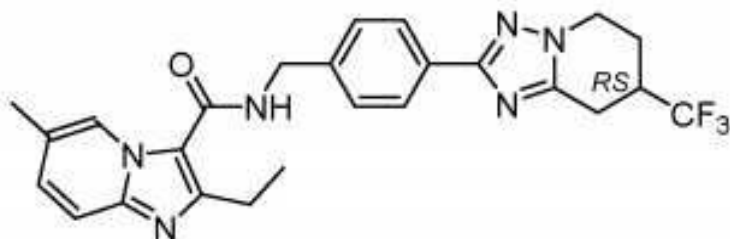
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.6, 12.2 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 4H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1168] 화합물 **14ab**의 합성

[1169]

[1170] 중간체 **I-6**(110 mg, 0.33 mmol)을 실온에서 DMF(4 mL) 중 중간체 **II-17b**(120 mg, 0.46 mmol), HATU[148893-10-1](189 mg, 0.50 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.4 mL, 2.31 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(x2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 분리하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/메탄올 9:1 = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC(Phenomenex Gemini C18 21.2×100mm 5 μm 컬럼; 72% [(65 mM NH_4OAc) + ACN(90:10) pH 7] - 28% (ACN/메탄올 1:1) 내지 36% [(65 mM NH_4OAc) + ACN(90:10) pH 7] - 28% (ACN/메탄올 1:1))로 재정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **14ab**(41 mg, 25%)를 얻었다.

[1171] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (t, J = 53.8 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 17.8, 12.3 Hz, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H).

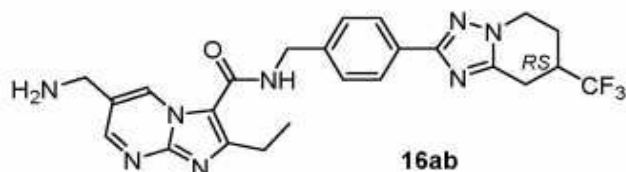
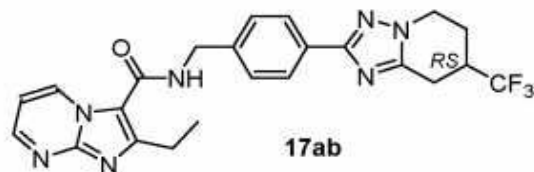
[1172] 화합물 **15ab**의 합성

[1173]

[1174] HATU[148893-10-1](420 mg, 1.10 mmol)를 DMF(4 mL) 중 중간체 **I-6**(234 mg, 0.55 mmol), 중간체 **II-17c**(440 mg, 1.06 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](0.6 mL, 3.31 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 수용액으로 세척하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 톨루엔으로 2회 세척하고, 이어서 실리카 겔에 걸친 플래시 컬럼 크로마토그래피(20; DCM 중 MeOH = 0/100 내지 5/95)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 DIPE:DCM(9:1), DIPE:DCM(1:9), DIPE:DCM(1:1) 및 Et_2O 로 순차적으로 분쇄하였다. 고체를 진공 중에서 건조시키고, 역상 HPLC(Phenomenex Gemini C18 30×100mm 5 μm 컬럼; 70% [25 mM NH_4HCO_3] - 30% [ACN:MeOH(1:1)] 내지 27% [25 mM NH_4HCO_3] - 73% [ACN:MeOH(1:1)])로 재정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 농축시키고, 진공 하에서 60 $^\circ\text{C}$ 에서 건조시켜, 백색 고체로서 화합물 **15ab**(69 mg, 26%)를 얻었다.

[1175] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 8.40 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 16.0, 10.6 Hz, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1176] 화합물 **16ab** 및 화합물 **17ab**의 합성



[1177]

[1178] 4M HCl 다이옥산 용액(0.42 mL, 1.66 mmol)을 실온에서 DCM(5 mL) 중 중간체 **I-17b**(165 mg, 0.28 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 12; DCM 중 DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1 = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 갈색 고체로서 화합물 **16ab**(33 mg, 23%), 그리고 백색 고체로서 화합물 **17ab**(35 mg, 27%)를 얻었다.

[1179]

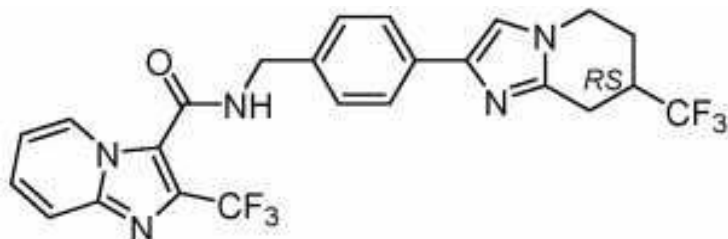
화합물 **16ab** ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 11.7, 4.4 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.4, 12.0 Hz, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.19 – 2.02 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1180]

화합물 **17ab** ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.7, 3.8 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.5, 12.0 Hz, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1181]

화합물 **18ab**의 합성

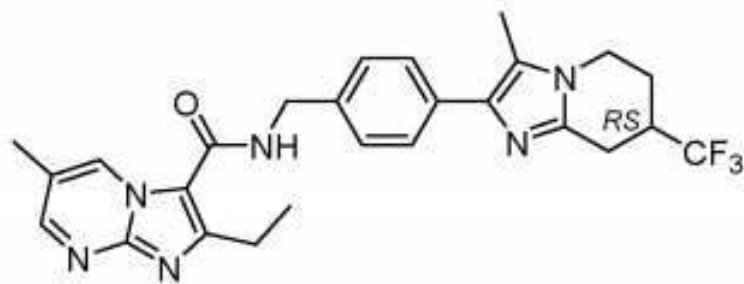


[1182]

[1183] 중간체 **I-10**(122 mg, 0.33 mmol)을 실온에서 DMF(1.7 mL) 중 중간체 **II-6a**(132 mg, 0.57 mmol), HATU[148893-10-1](126 mg, 0.33 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.23 mL, 1.33 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 80/20)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **18ab**(85 mg, 48%)를 얻었다.

[1184]

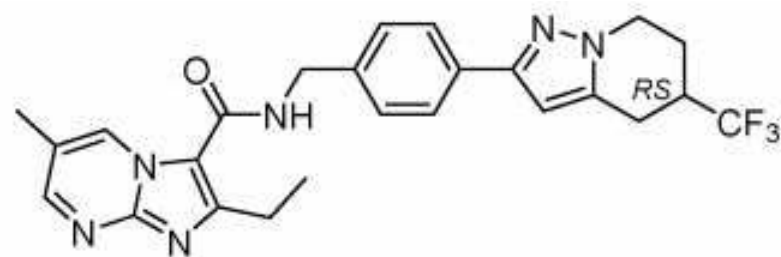
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.28 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.17 (dd, J = 12.9, 3.5 Hz, 1H), 3.99 (td, J = 11.9, 4.4 Hz, 1H), 3.17 – 3.03 (m, 2H), 2.79 (dd, J = 17.3, 12.6 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 1H).

[1185] 화합물 **19ab**의 합성

[1186]

[1187] 중간체 **I-22**(200 mg, 0.52 mmol)을 N_2 하에서 0°C 에서 DMF(2.9 mL) 중 중간체 **II-3a**(140 mg, 0.58 mmol), HATU[148893-10-1](199 mg, 0.52 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.37 mL, 2.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 분리하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, DCM 중 MeOH = 0/100 내지 2/98)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **19ab**(127 mg, 48%)를 얻었다.

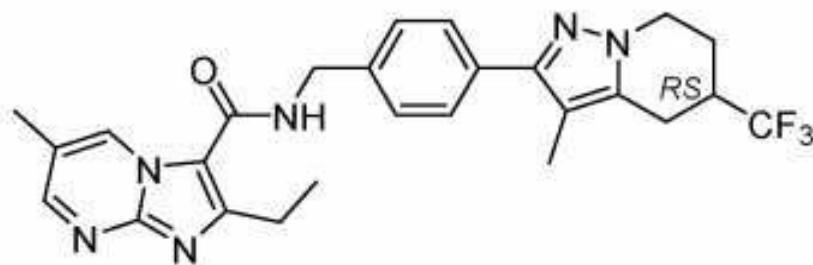
[1188] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.79 (td, J = 12.0, 4.7 Hz, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 4H), 2.75 (dd, J = 17.0, 12.5 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 0.4 Hz, 3H), 2.33 – 2.23 (m, 4H), 1.94 (ddd, J = 24.6, 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1189] 화합물 **20ab**의 합성

[1190]

[1191] 중간체 **I-27**(126 mg, 0.34 mmol)을 실온에서 DMF(5 mL) 중 중간체 **II-3a**(120 mg, 0.41 mmol), HATU[148893-10-1](194 mg, 0.51 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.42 mL, 2.39 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, DCM 중 MeOH = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 역상(Phenomenex Gemini C18 30×100mm 5 μm 컬럼; 59% [25 mM NH_4HCO_3] – 41% [ACN:MeOH(1:1)] 내지 17% [25 mM NH_4HCO_3] – 83% [ACN:MeOH(1:1)])으로 재정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **20ab**(85 mg, 51%)를 얻었다.

[1192] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.18 – 9.11 (m, 1H), 8.53 – 8.45 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 4.11 (td, J = 12.3, 4.8 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 15.9, 4.0 Hz, 1H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 2.79 (dd, J = 15.8, 11.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (dd, J = 13.3, 2.2 Hz, 1H), 2.04 (qd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1193] 화합물 **21ab**의 합성

[1194]

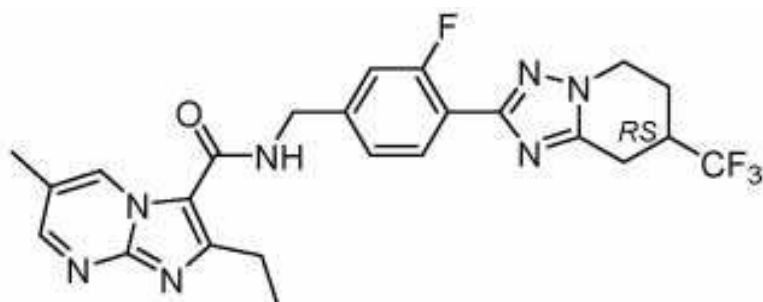
[1195] 중간체 **I-32**(59 mg, 0.15 mmol)을 실온에서 DMF(3 mL) 중 중간체 **II-3a**(63 mg, 0.22), HATU[148893-10-1](88 mg, 0.23 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.19 mL, 1.08 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, DCM 중 MeOH = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 역상(Phenomenex Gemini C18 30×100mm 5 μm 컬럼; 70% [0.1% HCOOH] - 30% [ACN:MeOH(1:1)] 내지 27% [0.1% HCOOH] - 73% [ACN:MeOH(1:1)])으로 재정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **21ab**(25 mg, 32%)를 얻었다.

[1196]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 - 9.13 (m, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 - 8.47 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 4.07 (td, J = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 4H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1197]

화합물 **22ab**의 합성

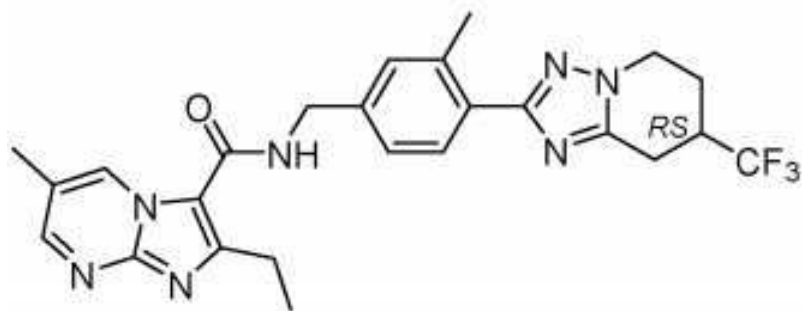


[1198]

[1199] HATU[148893-10-1](434 mg, 1.14 mmol)를 실온에서 DMF(10 mL) 중 중간체 **I-37**(200 mg, 0.57 mmol), 중간체 **II-3a**(140 mg, 0.68 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](0.58 mL, 3.42 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 1M Na_2CO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 역상(Phenomenex Gemini C18 100×30mm 5 μm 컬럼; 81% [0.1% HCOOH] - 19% [ACN:MeOH(1:1)] 내지 45% [0.1% HCOOH] - 55% [ACN:MeOH(1:1)])으로 재정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **22ab**(122 mg, 42%)를 얻었다.

[1200]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.51 (dd, J = 12.7, 3.9 Hz, 1H), 4.35 (td, J = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 3.20 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 17.6, 12.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.29 (ddd, J = 23.7, 11.2, 5.2 Hz, 1H), 1.46 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1201] 화합물 **23ab**의 합성

[1202]

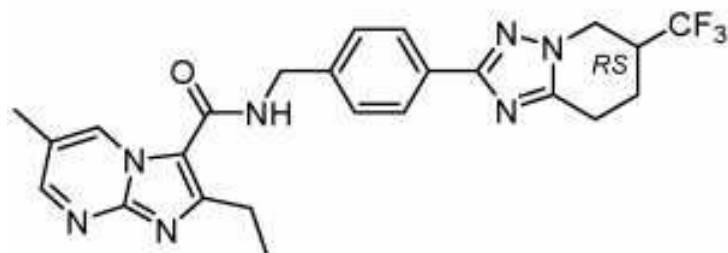
[1203] HATU[148893-10-1](0.44 g, 1.16 mmol)를 실온에서 DMF(5 mL) 중 중간체 **I-42**(0.2 g, 0.58 mmol), 중간체 **II-3a**(0.18 g, 0.89 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](0.59 mL, 3.47 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서, 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 톨루엔으로 세척하고, DCM으로 분쇄하였다. 침전물을 수집하고, 모액을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; 헵탄 중 EtOAc = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 역상(Phenomenex Gemini C18 100×30mm 5 μm 컬럼; 70% [25 mM NH_4HCO_3] - 30% [ACN:MeOH(1:1)] 내지 27% [25 mM NH_4HCO_3] - 73% [ACN:MeOH(1:1)])으로 재정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 얻어진 고체를 앞서 얻어진 고체와 합하여, 백색 고체로서 화합물 **23ab**(108 mg, 37%)를 얻었다.

[1204]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.34 (dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 1H), 4.18 (td, J = 12.0, 4.6 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.03 (dd, J = 14.9, 7.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.3, 12.1 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.13 (ddd, J = 24.9, 12.2, 5.9 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1205]

화합물 **24ab**의 합성



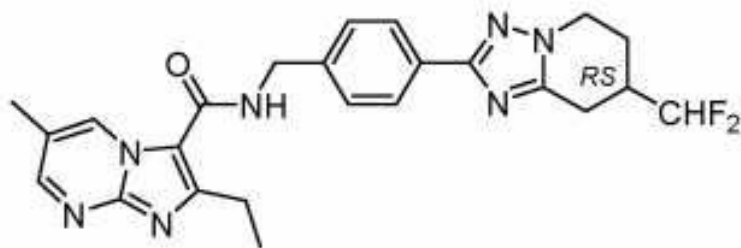
[1206]

[1207] 중간체 **II-3a**(173 mg, 0.49 mmol)를 DMF(5 mL) 중 중간체 **I-47**(173 mg, 0.64 mmol), HATU[148893-10-1](282 mg, 0.74 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.60 mL, 3.46 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO_3 수용액으로 희석시키고, EtOAc(x2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH 9:1 = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **24ab**(149 mg, 62%)를 얻었다.

[1208]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.19 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1209] 화합물 25ab의 합성

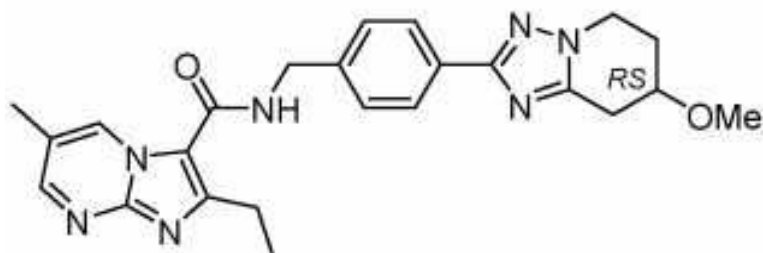


[1210]

[1211] 중간체 **I-51**(120 mg, 0.34 mmol)을 DMF(3 mL) 중 중간체 **II-3a**(151 mg, 0.52 mmol), HATU[148893-10-1](194 mg, 0.51 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.42 mL, 2.38 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO_3 수용액으로 희석시키고, EtOAc(x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH 9:1 = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 베이지색 고체로서 화합물 **25ab**(89 mg, 55%)를 얻었다.

[1212] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 – 9.12 (m, 1H), 8.56 – 8.45 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.20 (td, J = 56.2, 4.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 4.13 (td, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 3H), 2.85 – 2.73 (m, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1213] 화합물 26ab의 합성

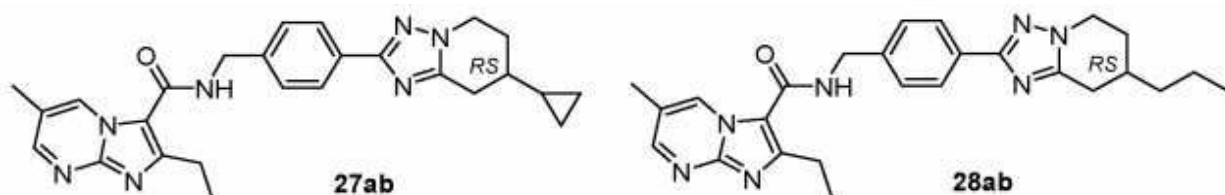


[1214]

[1215] HATU[148893-10-1](523 mg, 1.37 mmol)를 실온에서 DMF(5 mL) 중 중간체 **I-56**(202 mg, 0.68 mmol), 중간체 **II-3a**(239 mg, 1.16 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](0.7 mL, 4.1 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이어서, 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, DCM 중 MeOH = 0/100 내지 10/90)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 DCM과 메탄올의 95/5 혼합물 중에 용해시키고, 용액을 포화 NaHCO_3 수용액으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 잔류물을 DIPE/DCM(9:1) 및 DIPE/DCM(1:1)으로 분쇄하고, 진공 중에서 건조시켜, 백색 고체로서 화합물 **26ab**(179 mg, 58%)를 얻었다.

[1216] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 2H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.28 – 3.99 (m, 4H), 3.95 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.15 – 2.91 (m, 2H), 2.34 – 2.09 (m, 2H).

[1217] 화합물 27ab 및 화합물 28ab의 합성



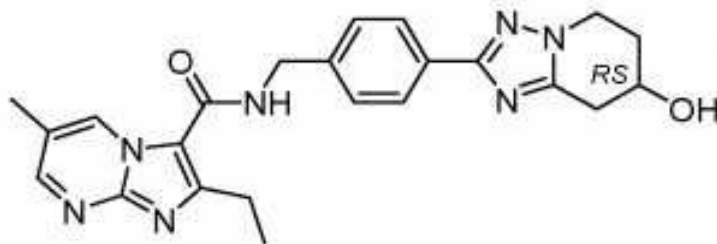
[1218]

[1219] 중간체 **I-60**(154 mg, 0.45 mmol)을 DMF(4 mL) 중 중간체 **II-3a**(575 mg, 1.96 mmol), HATU[148893-10-1](803 mg, 2.11 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](1.71 mL, 9.86 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO_3 수용액으로 희석시키고, EtOAc(x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH 9:1 = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC(Phenomenex Gemini C18 30×100mm 5 μm 컬럼; 72% [0.1% HCOOH] - 28% [ACN:MeOH(1:1)] 내지 36% [0.1% HCOOH] - 64% [ACN:MeOH(1:1)])로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **27ab**(28 mg, 14%) 및 화합물 **28ab**(84 mg, 40%)를 얻었다.

[1220] 화합물 **27ab** ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 – 9.12 (m, 1H), 8.55 – 8.46 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.30 – 4.18 (m, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 3H), 2.71 – 2.59 (m, 1H), 2.34 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.01 – 1.84 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 0.81 – 0.71 (m, 1H), 0.51 – 0.41 (m, 2H), 0.28 – 0.15 (m, 2H).

[1221] 화합물 **28ab** ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.54 – 8.46 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.07 – 2.95 (m, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.34 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 – 0.85 (m, 3H).

[1222] 화합물 **29ab**의 합성

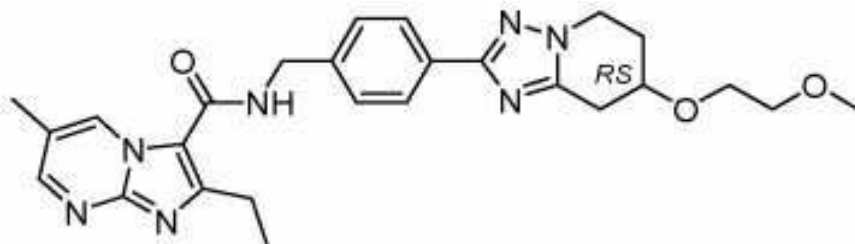


[1223]

[1224] 중간체 **I-64**(92 mg, 0.32 mmol)를 DMF(3 mL) 중 중간체 **II-3a**(85 mg, 0.27 mmol), HATU[148893-10-1](103 mg, 0.27 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.33 mL, 1.88 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO_3 수용액으로 희석시키고, DCM(x3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 물로 세척하고, n-펜탄 및 DCM으로 분쇄하여, 담갈색 고체로서 화합물 **29ab**(77 mg, 66%)를 얻었다.

[1225] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 7.6, 4.1 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.17 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.09 – 2.97 (m, 3H), 2.79 (dd, J = 17.0, 4.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.18 – 1.98 (m, 2H), 1.27 (q, J = 7.8 Hz, 3H).

[1226] 화합물 **30ab**의 합성



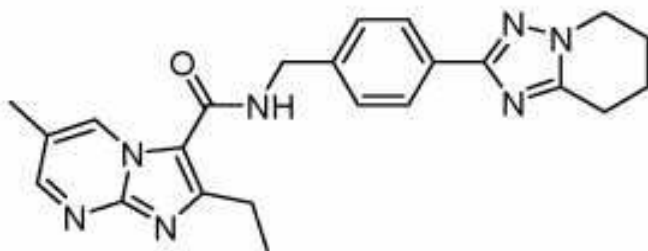
[1227]

[1228] 중간체 **I-68**(199 mg, 0.41 mmol)을 DMF(3 mL) 중 중간체 **II-3a**(134 mg, 0.49 mmol), HATU[148893-10-1](156 mg, 0.41 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.5 mL, 2.85 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16

시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO_3 수용액으로 희석시키고, $\text{DCM}(\times 3)$ 으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH 9:1 = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 화합물 **30ab**(83 mg, 40%)를 얻었다.

[1229] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 7.1, 4.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.22 – 4.03 (m, 3H), 3.70 – 3.56 (m, 2H), 3.43 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 17.1, 4.2 Hz, 1H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.1, 4.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.15 (dt, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1230] 화합물 **31ab**의 합성

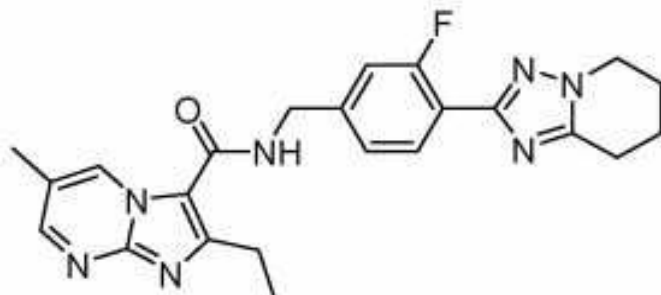


[1231]

[1232] DMF(10 mL)를 실온에서 중간체 **II-3a**(0.19 g, 0.67 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DIPEA[7087-68-5](0.58 ml, 3.33 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 10분 동안 교반하였다. 이어서, HATU[148893-10-1](0.26 g, 0.69 mmol)를 실온에서 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 마지막으로, 중간체 **I-73a**(0.21 g, 0.42 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 수용액으로 희석시키고, 이어서 $\text{DCM}(\times 3)$ 으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 과량의 DMF를 톨루엔(100 ml $\times$ 3)과 동시증류하였다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 유기 상을 포화 NaHCO_3 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, DCM 중 MeOH = 0/100 내지 5/95)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켰다. 고체를 다이에틸 에테르 및 몇 방울의 DCM 으로 분쇄하고, 진공 중에서 건조시켜, 백색 고체로서 화합물 **31ab**(128 mg, 72%)를 얻었다.

[1233] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 7.4, 4.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1234] 화합물 **32ab**의 합성

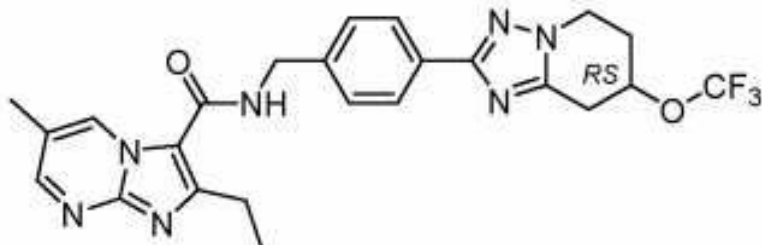


[1235]

[1236] 출발 물질로서 중간체 **I-73b**(150 mg, 0.45 mmol)를 사용하여, 화합물 **31ab**의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 화합물 **32ab**(116 mg, 59%)를 제조하였다.

[1237] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.17 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 2H), 7.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1238] 화합물 **33ab**의 합성

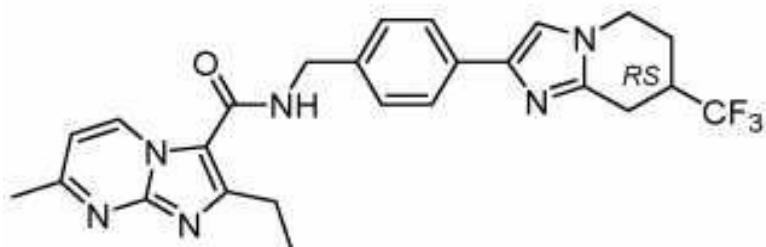


[1239]

[1240] 중간체 **I-75**(100 mg, 0.26 mmol)를 DMF(3 mL) 중 중간체 **II-3a**(110 mg, 0.39 mmol), HATU[148893-10-1](100 mg, 0.26 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.32 mL, 1.82 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO_3 수용액으로 희석시키고, DCM(x3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, DCM 중 MeOH = 0/100 내지 100/0)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC(Phenomenex Gemini C18 30×100mm 5 μm ; 70% [25 mM NH_4HCO_3] – 30% [ACN:MeOH(1:1)] 내지 27% [25 mM NH_4HCO_3] – 73% [ACN:MeOH(1:1)])로 재정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 황색 고체로서 화합물 **33ab**(10 mg, 7%)를 얻었다.

[1241] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 6.6, 4.2 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.25 – 5.19 (m, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.31 (dt, J = 11.2, 5.5 Hz, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 17.4, 4.4 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 17.3, 4.9 Hz, 1H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.40 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

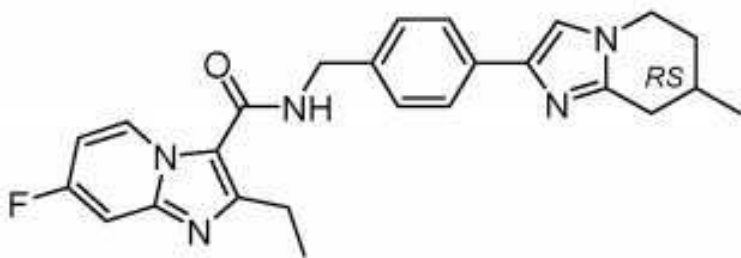
[1242] 화합물 **34ab**의 합성



[1243]

[1244] 중간체 **I-10**(202 mg, 0.52 mmol)을 DMF(10 mL) 중 중간체 **II-8a**(200 mg, 0.73 mmol), HATU[148893-10-1](297 mg, 0.78 mmol), 및 DIPEA[7087-68-5](0.64 mL, 3.65 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO_3 수용액으로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, DCM 중 MeOH = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 베이지색 고체로서 화합물 **34ab**(177 mg, 69%)를 얻었다.

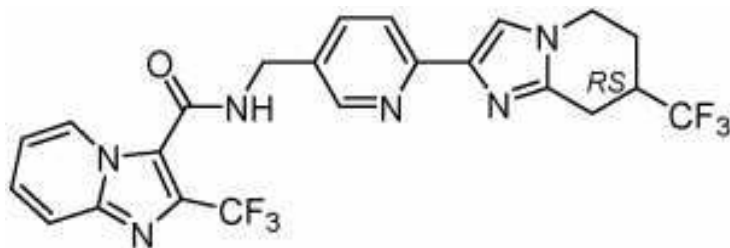
[1245] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.99 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1246] 화합물 **35ab**의 합성

[1247]

[1248] HATU[148893-10-1](440 mg, 1.15 mmol)를 DMF(6 ml) 중 **I-16**(160 mg, 0.57 mmol), **II-8c**(180 mg, 0.86 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](0.6 ml, 3.53 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M NaHCO₃ 수용액으로 세척하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 과량의 DMF를 톨루엔(100 ml × 3)과 동시증류하였다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 유기 상을 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 생성물을 DCM:DIPE 1:1로 분쇄하여 백색 고체를 얻었다. 고체를 진공 중에서 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 MeOH = 0/100 내지 10/90)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 DCM:DIPE 1:1로 분쇄하여, 백색 고체로서 화합물 **35ab**(50 mg, 22%)를 얻었다.

[1249] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (dd, J = 7.4, 6.2 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (td, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.22 (ddd, J = 12.6, 5.6, 2.9 Hz, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 3H), 2.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 13.7, 2.7 Hz, 1H), 1.74 (dtd, J = 13.4, 10.8, 5.8 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1250] 화합물 **36ab**의 합성

[1251]

[1252] HATU[148893-10-1](229 mg, 0.6 mmol) 및 DIPEA[7087-68-5](0.56 mL, 3.22 mmol)를 실온에서 DMF(5 mL) 중 중간체 **II-6a**(202 mg, 0.74 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이어서 중간체 **I-81**(171 mg, 0.46 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 과량의 DMF를 톨루엔(10 mL × 3)과 동시증류하였다. 고체를 DCM 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카; DCM 중 DCM/MeOH 9:1 = 0/100 내지 30/70)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC(Phenomenex Gemini C18 30×100mm 5 μm; 95% [0.1% HCOOH] – 5% [ACN:MeOH(1:1)] 내지 63% [0.1% HCOOH] – 37% [ACN:MeOH(1:1)])로 재정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 **36ab**(41 mg, 수율: 17%)를 얻었다.

[1253] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.30 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 – 7.73 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.20 (td, J = 6.9, 1.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 4.00 (td, J = 12.3, 4.5 Hz, 1H), 3.17 – 3.04 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 17.4, 12.6 Hz, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.04 – 1.89 (m, 1H).

[1254] 최종 화합물의 합성

[1255] 방법 A: 카르복실산 유도체와 아민 유도체 사이의 커플링 반응

[1256] 일반적 절차

[1257] HATU[CAS 148893-10-1](1.5 내지 2.5 eq.)를 DMF 중 카르복실산 중간체(1.4 내지 4 eq.) 및 DIPEA(5 내지 7 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 아민 중간체(1 eq.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO_3 용액(포화, aq.)으로 세척하고, 적절한 용매(DCM 또는 EtOAc)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(무수 MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다.

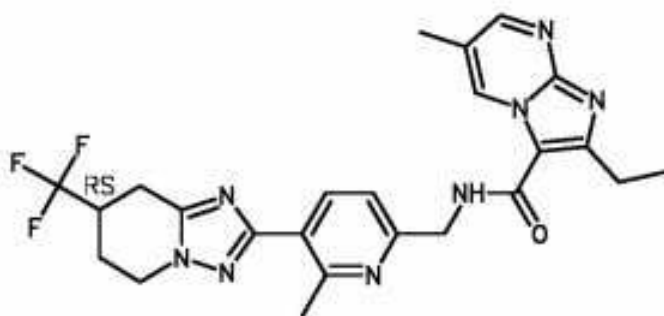
[1258] 조 생성물을 정제하여 원하는 화합물을 얻었다.

[1259] 사용된 정제 기법은 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 용리제: DCM 중 DCM/MeOH(9:1), DCM 중 MeOH 또는 헵탄 중 EtOAc), 역상 크로마토그래피 또는 분취용 HPLC였다. 필요하다면, 예를 들어 분쇄(DIPE, DCM, Et_2O)와 같은 다른 정제 기법이 사용될 수 있다.

[1260] 고순도로 원하는 화합물을 얻기 위해 몇몇 정제 기법이 사용될 수 있음이 이해된다.

[1261] 방법 A를 통해 하기 화합물들을 얻었다:

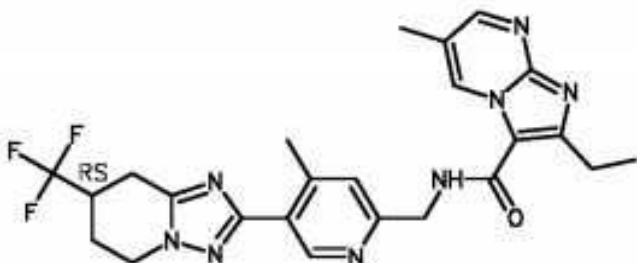
[1262] 화합물 37의 합성



[1263]

[1264] 중간체 II-3a 및 중간체 I-138로부터 화합물 37을 합성하였으며, 황백색 고체로서 얻었다(37.5 mg, 21%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 12.5, 3.9 Hz, 1H), 4.21 (td, J = 11.7, 4.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.95 (dd, J = 17.7, 12.3 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.13 (dtd, J = 17.2, 11.3, 5.7 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1265] 화합물 38의 합성

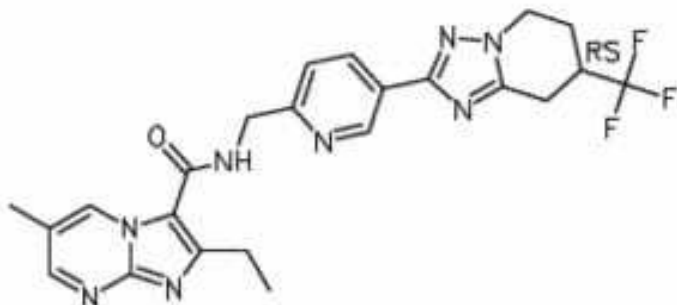


[1266]

[1267] 중간체 II-3a 및 중간체 I-139로부터 화합물 38을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(41.7 mg, 24%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.21 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 – 8.49 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.65 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 4.21 (td, J = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 2H), 3.07 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 17.8, 12.3 Hz, 1H), 2.60 (s,

3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.13 (dtd, J = 16.9, 11.3, 5.5 Hz, 1H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

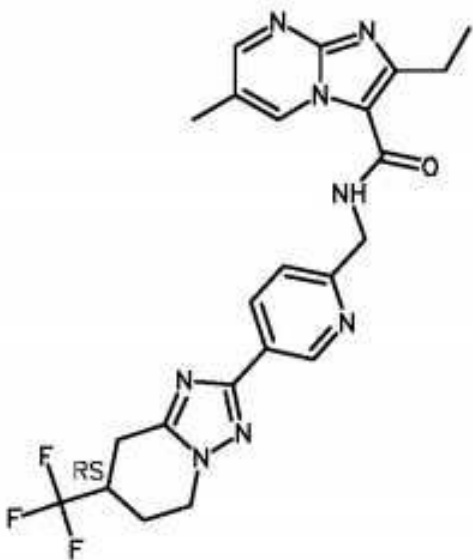
[1268] 화합물 39의 합성



[1269]

[1270] 중간체 II-3a 및 중간체 I-146으로부터 화합물 39를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(7.6 mg, 11%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.21 (dd, J = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 8.29 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.42 – 4.30 (m, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 2H), 3.07 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.38 – 2.31 (m, 4H), 2.22 – 2.06 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

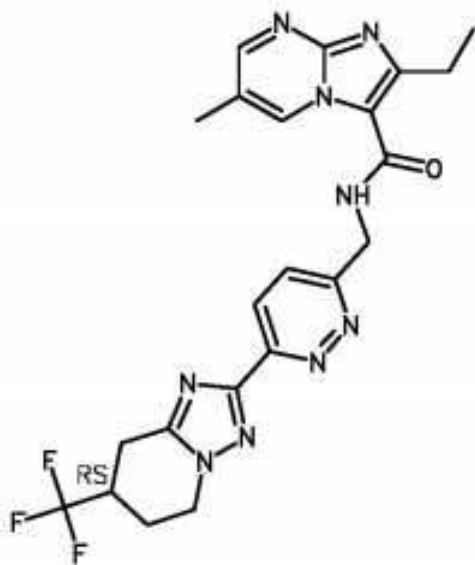
[1271] 화합물 40의 합성



[1272]

[1273] 중간체 II-8a 및 중간체 I-146으로부터 화합물 40을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(48.8 mg, 29%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.42 – 4.26 (m, 1H), 4.18 (td, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.41 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 1.95 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

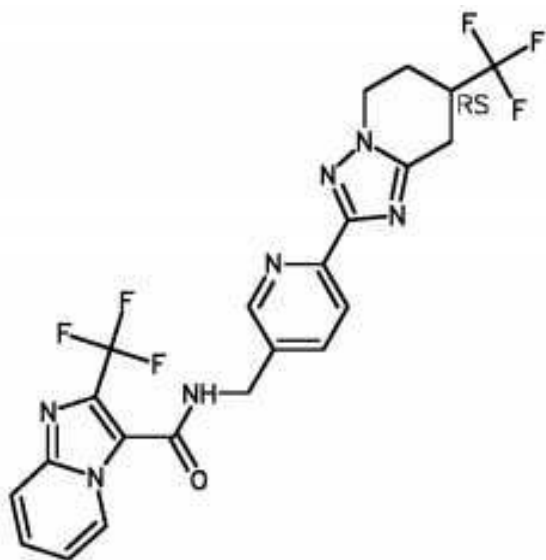
[1274] 화합물 41의 합성



[1275]

[1276] 중간체 II-3a 및 중간체 I-144로부터 화합물 41을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(21.3 mg, 49%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.21 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.47 – 4.20 (m, 2H), 3.29 – 3.15 (m, 3H), 3.06 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 1H), 2.34 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

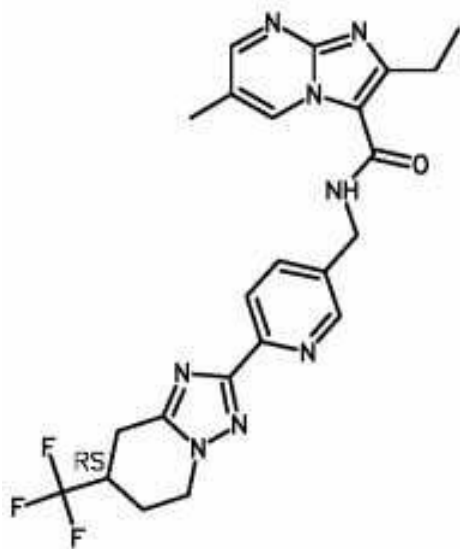
[1277] 화합물 42의 합성



[1278]

[1279] 중간체 II-6a 및 중간체 I-145로부터 화합물 42를 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(67.2 mg, 33%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.21 (td, J = 6.9, 1.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.36 (dd, J = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 4.21 (td, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 3.01 – 2.89 (m, 1H), 2.34 – 2.30 (m, 1H), 2.13 (qd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H).

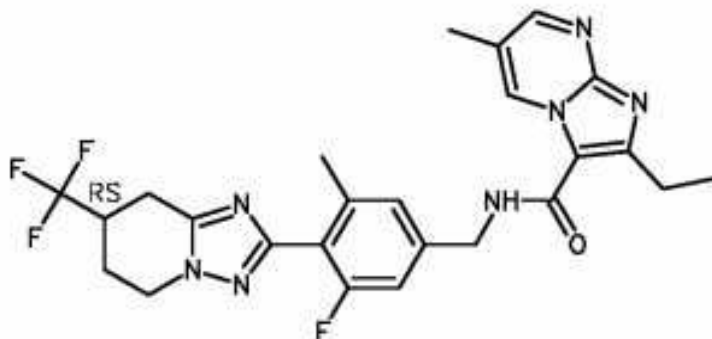
[1280] 화합물 43의 합성



[1281]

[1282] 중간체 II-3a 및 중간체 I-145로부터 화합물 43을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(66.9 mg, 35%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.36 (dd, J = 13.1, 3.9 Hz, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 17.6, 12.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 – 2.31 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 17.0, 11.0, 5.4 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

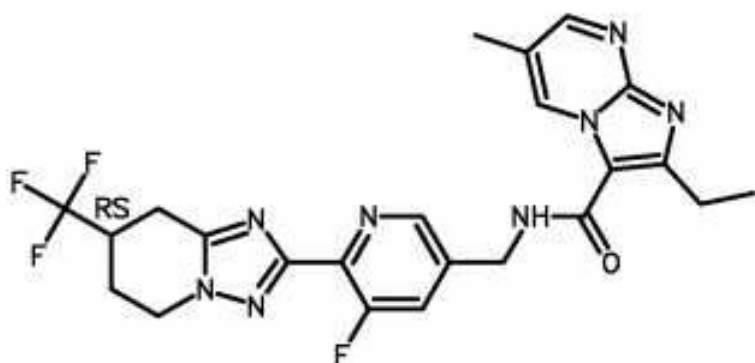
[1283] 화합물 44의 합성



[1284]

[1285] 중간체 II-3a 및 중간체 I-122로부터 화합물 44를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(117 mg, 47%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.35 (dd, J = 12.7, 3.6 Hz, 1H), 4.20 (td, J = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.18 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.04 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 16.5, 10.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (ddd, J = 24.6, 11.4, 5.7 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

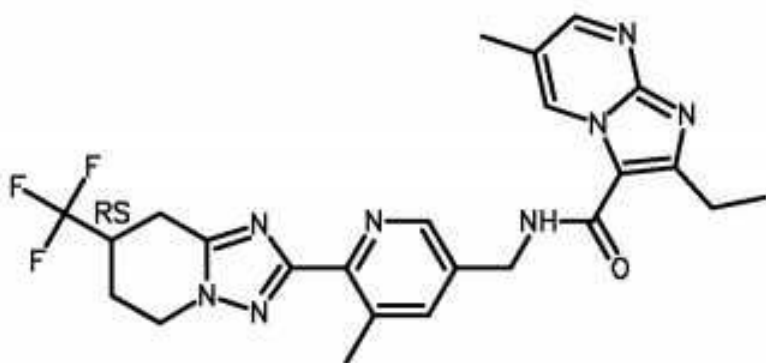
[1286] 화합물 45의 합성



[1287]

[1288] 중간체 II-3a 및 중간체 I-141로부터 화합물 45를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(50.1 mg, 59%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.18 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (q, J = 4.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 2H), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 17.5, 12.0 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.15 (tt, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

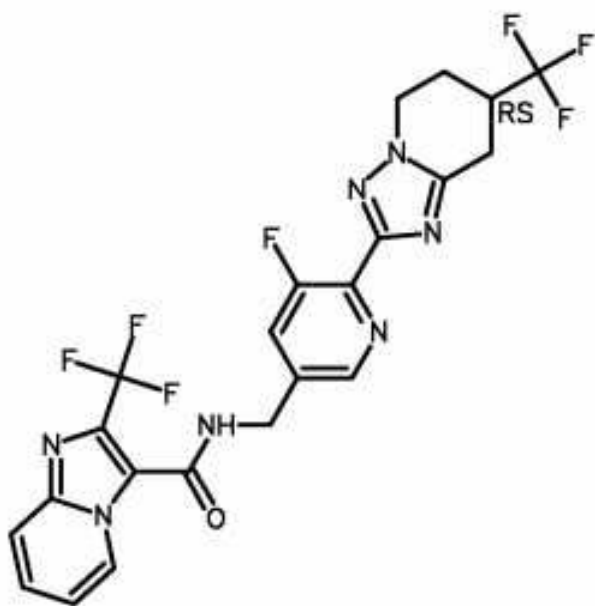
[1289] 화합물 46의 합성



[1290]

[1291] 중간체 II-3a 및 중간체 I-143으로부터 화합물 46을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(125.8 mg, 57%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.56 – 8.51 (m, J = 8.1, 4.1 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.36 (dd, J = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 4.20 (tt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.26 – 3.15 (m, J = 12.1 Hz, 2H), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.95 (dd, J = 17.3, 12.0 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.33 – 2.30 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

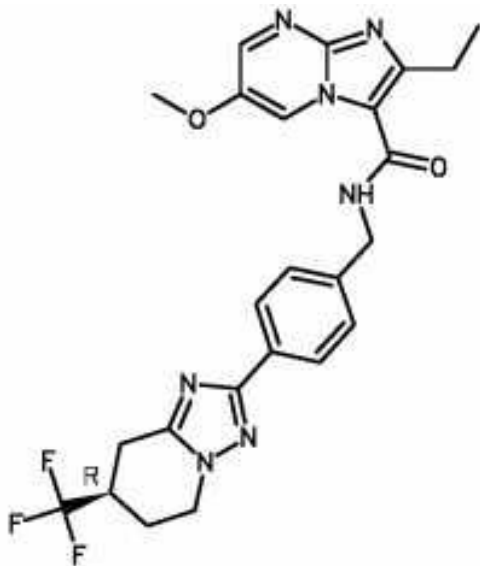
[1292] 화합물 47의 합성



[1293]

[1294] 중간체 II-6a 및 중간체 I-147로부터 화합물 47을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(20.5 mg, 10%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.21 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.38 (dd, J = 12.6, 3.5 Hz, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 17.6, 12.3 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.15 (qd, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H).

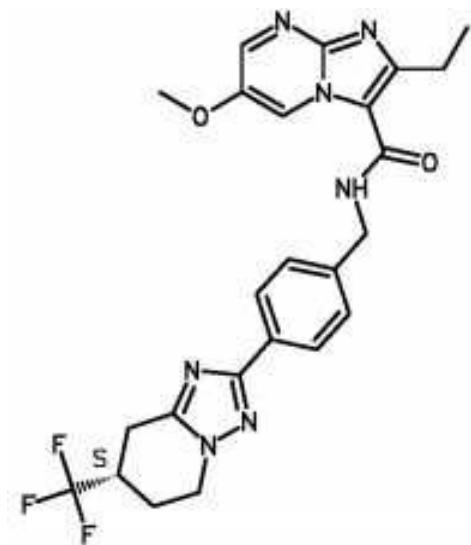
[1295] 화합물 48의 합성



[1296]

[1297] 중간체 II-8b 및 중간체 I-88로부터 화합물 48을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(1.28 g, 63%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.38 – 4.27 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.26 – 3.13 (m, 2H), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.19 – 2.03 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

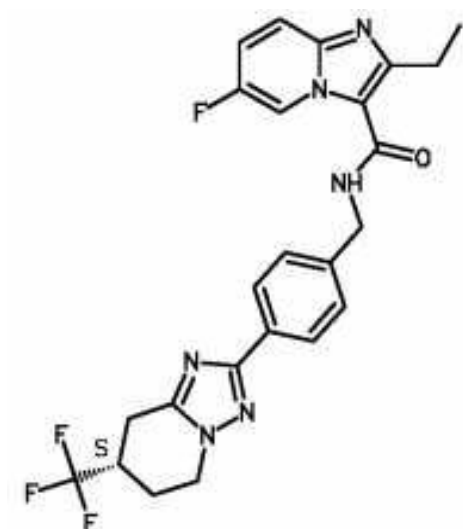
[1298] 화합물 49의 합성



[1299]

[1300] 중간체 II-8b 및 중간체 I-87로부터 화합물 49를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(1.10 g, 55%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz, 2H), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

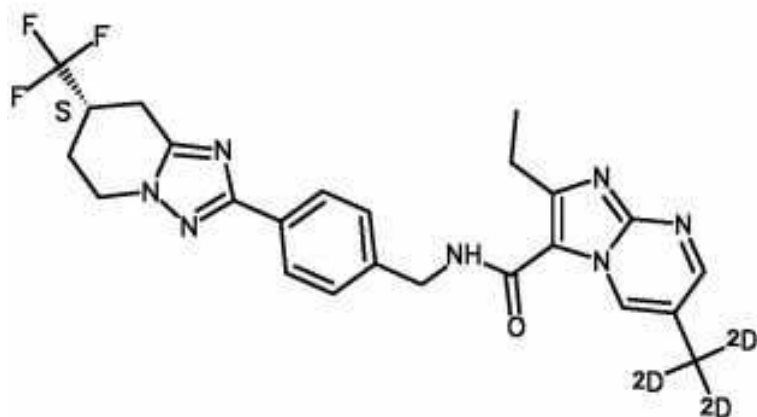
[1301] 화합물 50의 합성



[1302]

[1303] 중간체 II-101 및 중간체 I-87로부터 화합물 50을 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(225 mg, 86%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.08 – 9.04 (m, 1H), 8.47 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 9.8, 5.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.7, 3.7 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.5, 12.1 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

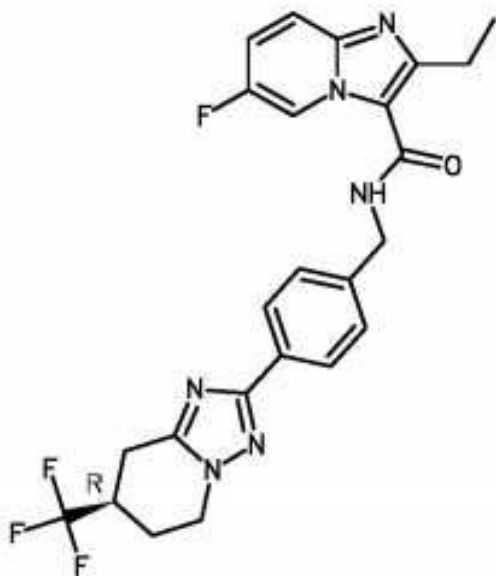
[1304] 화합물 51의 합성



[1305]

[1306] 중간체 II-98 및 중간체 I-87로부터 화합물 51을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(264 mg, 97%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 – 8.48 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.6, 12.2 Hz, 1H), 2.32 – 2.28 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

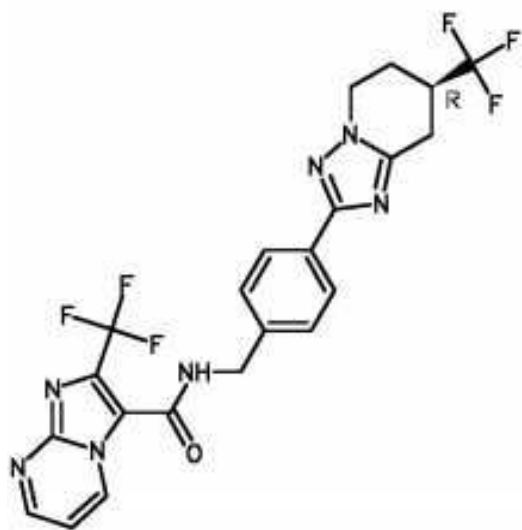
[1307] 화합물 52의 합성



[1308]

[1309] 중간체 II-101 및 중간체 I-88로부터 화합물 52를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(239 mg, 92%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 (dd, J = 5.1, 2.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 9.8, 5.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.2, 4.7 Hz, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.3, 11.9 Hz, 1H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.12 (ddd, J = 24.5, 11.5, 5.7 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

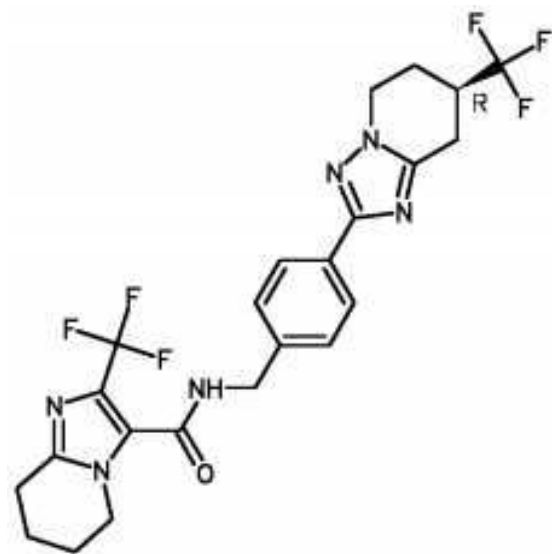
[1310] 화합물 53의 합성



[1311]

[1312] 중간체 II-96 및 중간체 I-88로부터 화합물 53을 합성하였으며, 황색 고체로서 얻었다(22.1 mg, 12%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.05 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 4.1, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.37 – 4.31 (m, 1H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 3H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 1H). 1H가 용매 신호에 의해 중첩됨.

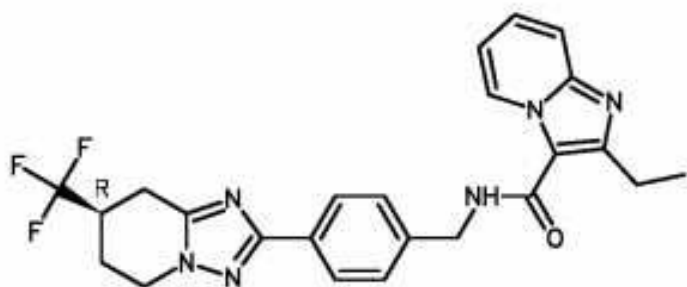
[1313] 화합물 54의 합성



[1314]

[1315] 중간체 II-36 및 중간체 I-88로부터 화합물 54를 합성하였으며, 담황색 고체로서 얻었다(61.9 mg, 32.5%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 17.5, 12.1 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.12 (qd, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H).

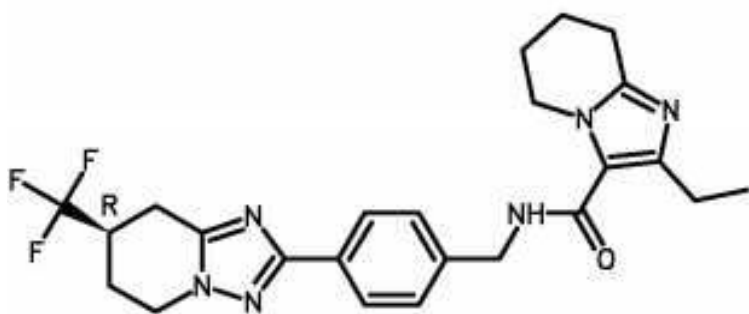
[1316] 화합물 55의 합성



[1317]

[1318] 중간체 II-8b 및 중간체 I-88로부터 화합물 55를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(126.1 mg, 66%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (dt, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.01 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 4.17 (td, J = 11.9, 4.7 Hz, 1H), 3.26 – 3.12 (m, 2H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

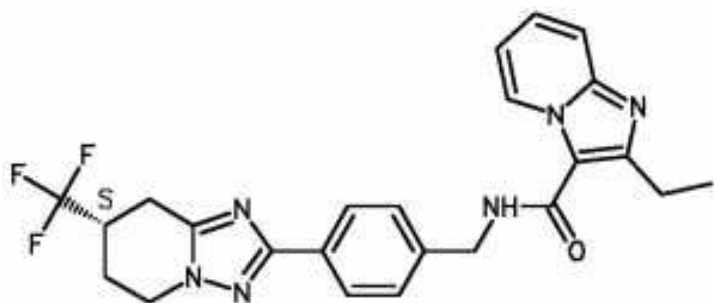
[1319] 화합물 56의 합성



[1320]

[1321] 중간체 II-17a 및 중간체 I-88로부터 화합물 56을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(130 mg, 66%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.26 – 3.12 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.93 – 1.75 (m, 4H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1322] 화합물 57의 합성

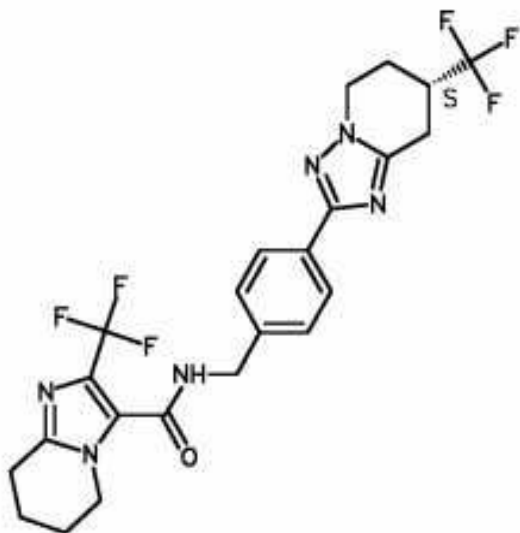


[1323]

[1324] 중간체 II-102 및 중간체 I-87로부터 화합물 57을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(158 mg, 81%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.01 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 13.0, 3.4 Hz, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 2H),

3.01 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.93 (dd, $J = 17.6, 12.2$ Hz, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

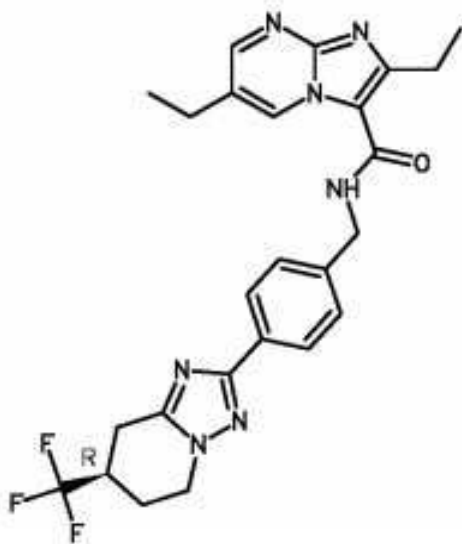
[1325] 화합물 58의 합성



[1326]

[1327] 중간체 II-36 및 중간체 I-87로부터 화합물 58을 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(95 mg, 42%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.33 (dd, $J = 12.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.17 (td, $J = 12.1, 4.8$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.26 – 3.12 (m, 2H), 2.93 (dd, $J = 18.0, 12.3$ Hz, 1H), 2.78 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.32 – 2.28 (m, 1H), 2.12 (qd, $J = 11.6, 5.9$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H).

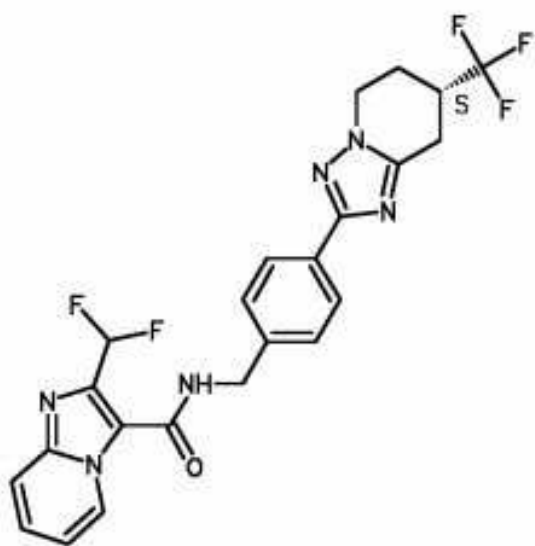
[1328] 화합물 59의 합성



[1329]

[1330] 중간체 II-104 및 중간체 I-88로부터 화합물 59를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(85.9 mg, 56%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.58 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.34 (dd, $J = 12.8, 4.1$ Hz, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 3.04 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.93 (dd, $J = 17.8, 12.5$ Hz, 1H), 2.72 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33 – 2.29 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

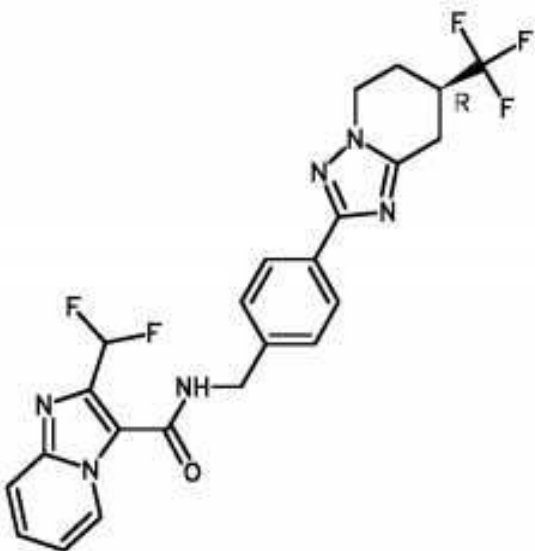
[1331] 화합물 60의 합성



[1332]

[1333] 중간체 II-17b 및 중간체 I-87로부터 화합물 60을 합성하였으며, 담황색 고체로서 얻었다(287 mg, 36%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 9.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 53.9 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 1H).

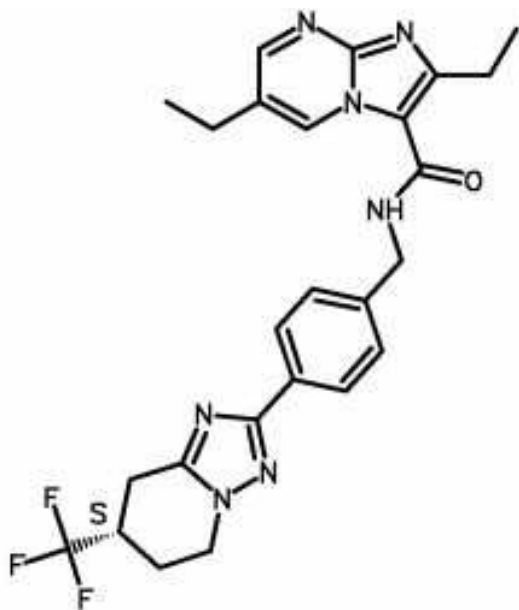
[1334] 화합물 61의 합성



[1335]

[1336] 중간체 II-17b 및 중간체 I-88로부터 화합물 61을 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(376 mg, 47%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 9.1, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 9.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 53.8 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.40 – 4.27 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.21 – 2.03 (m, 1H).

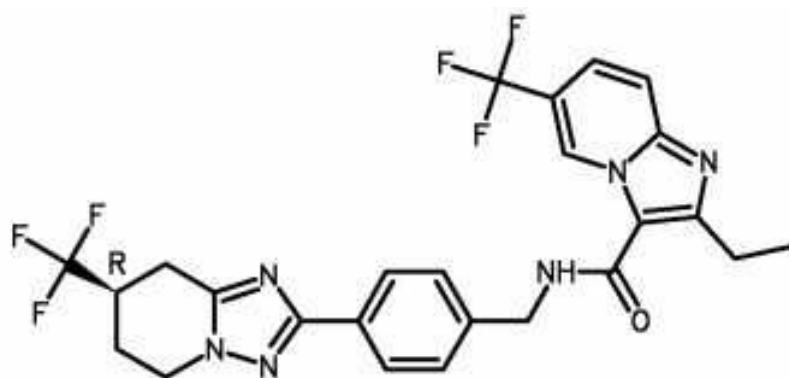
[1337] 화합물 62의 합성



[1338]

[1339] 중간체 II-104 및 중간체 I-87로부터 화합물 62를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(69.7 mg, 44%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.7, 12.1 Hz, 1H), 2.74 – 2.68 (m, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.11 (qd, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

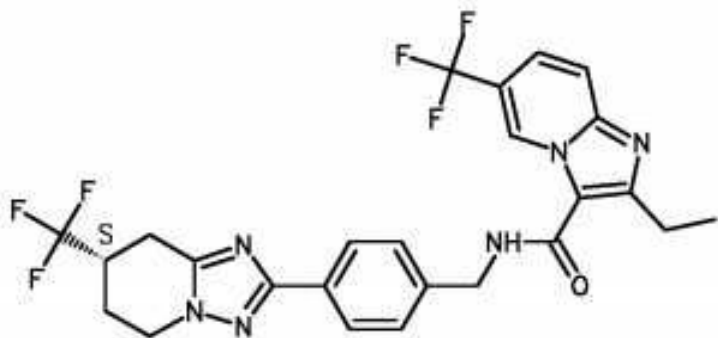
[1340] 화합물 63의 합성



[1341]

[1342] 중간체 II-19 및 중간체 I-88로부터 화합물 63을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(115 mg, 51%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 2H), 3.06 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.33 – 2.28 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

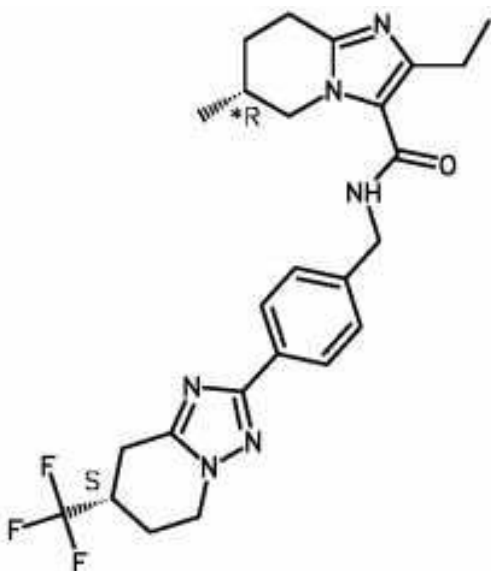
[1343] 화합물 64의 합성



[1344]

[1345] 중간체 II-19 및 중간체 I-87로부터 화합물 64를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(82.4 mg, 55%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.43 (s, 1H), 8.64 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 3.09 – 3.00 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

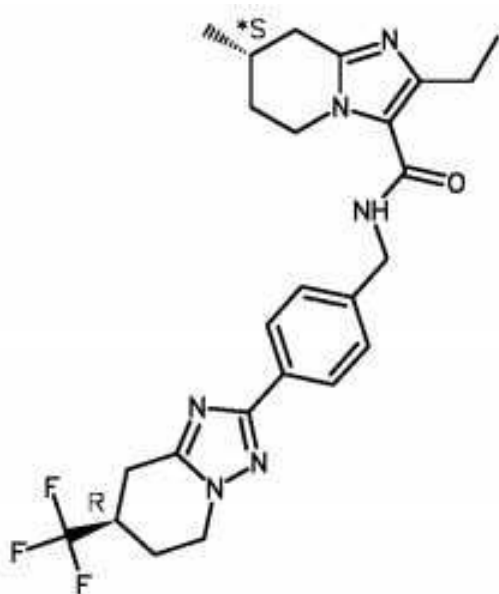
[1346] 화합물 65의 합성



[1347]

[1348] 중간체 II-32 및 중간체 II-104로부터 화합물 65를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(108.3 mg, 54%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 2H), 3.46 (dd, J = 12.7, 10.7 Hz, 1H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 17.0, 5.5, 2.8 Hz, 1H), 2.73 – 2.59 (m, 3H), 2.32 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.46 (qd, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

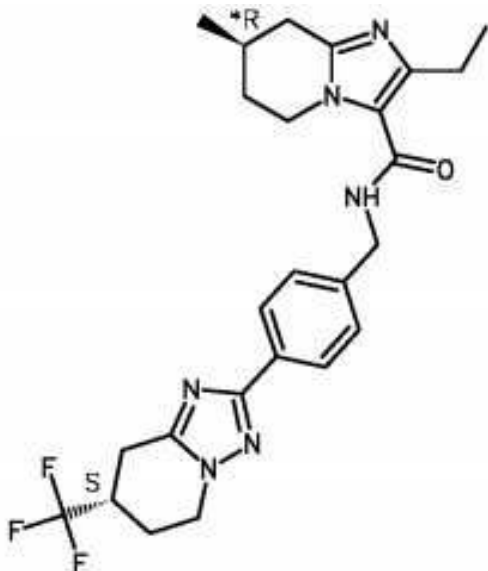
[1349] 화합물 66의 합성



[1350]

[1351] 중간체 II-35 및 중간체 I-88로부터 화합물 66을 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(126.7 mg, 69%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 2H), 3.91 – 3.80 (m, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 16.4, 4.9 Hz, 1H), 2.64 (dt, J = 8.3, 6.8 Hz, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.53 (qd, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

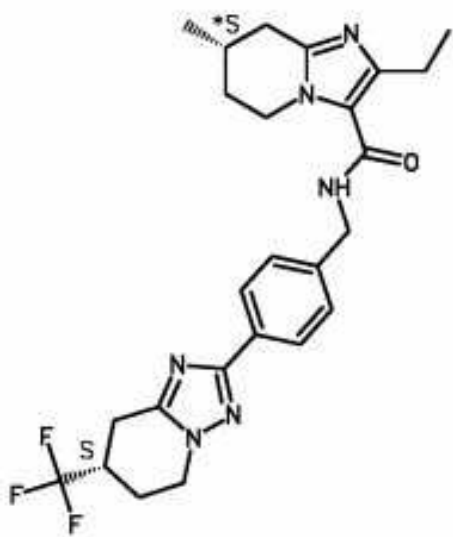
[1352] 화합물 67의 합성



[1353]

[1354] 중간체 II-34 및 중간체 I-87로부터 화합물 67을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(123 mg, 64%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.38 – 4.29 (m, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 2H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.68 – 2.61 (m, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

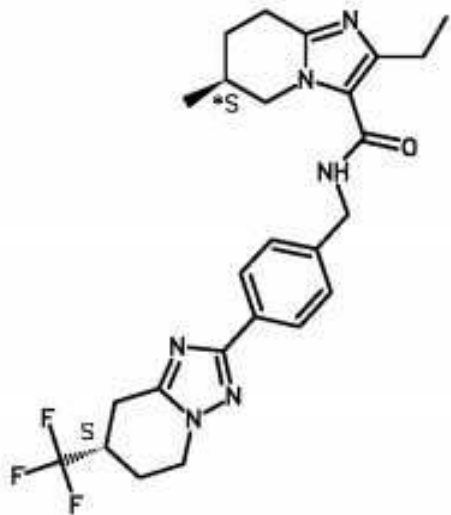
[1355] 화합물 68의 합성



[1356]

[1357] 중간체 II-35 및 중간체 I-87로부터 화합물 68을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(121.2 mg, 64%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.25 – 3.13 (m, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.37 – 2.23 (m, 2H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

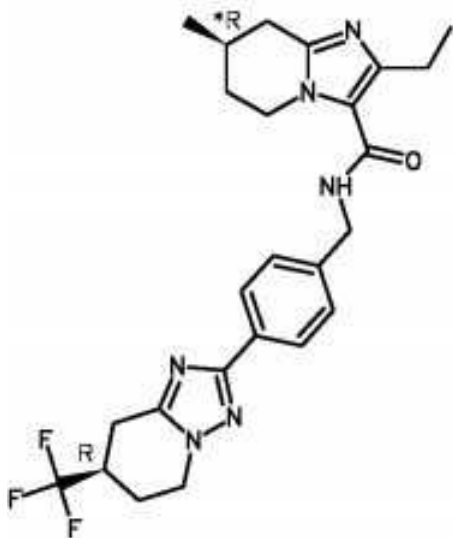
[1358] 화합물 69의 합성



[1359]

[1360] 중간체 II-33 및 중간체 I-87로부터 화합물 69를 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(89 mg, 45%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.52 – 4.39 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 2H), 3.46 (dd, J = 12.8, 10.6 Hz, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.80 (ddd, J = 17.0, 5.5, 2.9 Hz, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 3H), 2.32 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 2.11 (qd, J = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 14.2, 6.3 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.46 (qd, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

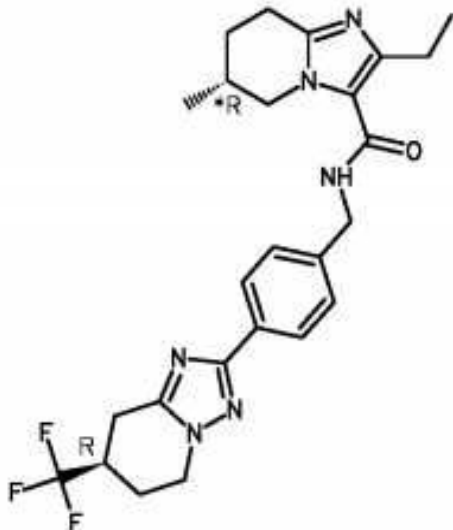
[1361] 화합물 70의 합성



[1362]

[1363] 중간체 II-34 및 중간체 I-88로부터 화합물 70을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(118.6 mg, 61%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36 – 4.26 (m, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 2H), 3.87 (td, J = 13.0, 4.5 Hz, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 16.2, 5.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 2.36 – 2.25 (m, 2H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

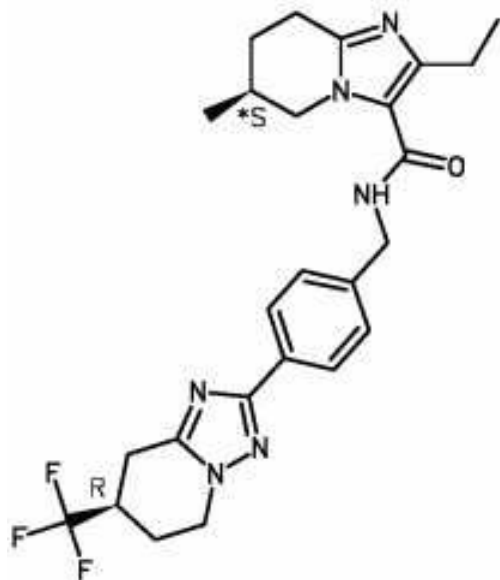
[1364] 화합물 71의 합성



[1365]

[1366] 중간체 II-32 및 중간체 I-88로부터 화합물 71을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(79.5 mg, 37%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 – 8.24 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 2H), 3.47 (dd, J = 12.8, 10.7 Hz, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 17.5, 12.2 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 16.9, 5.5, 2.8 Hz, 1H), 2.74 – 2.61 (m, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.12 (qd, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.88 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.46 (qd, J = 11.6, 5.7 Hz, 1H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

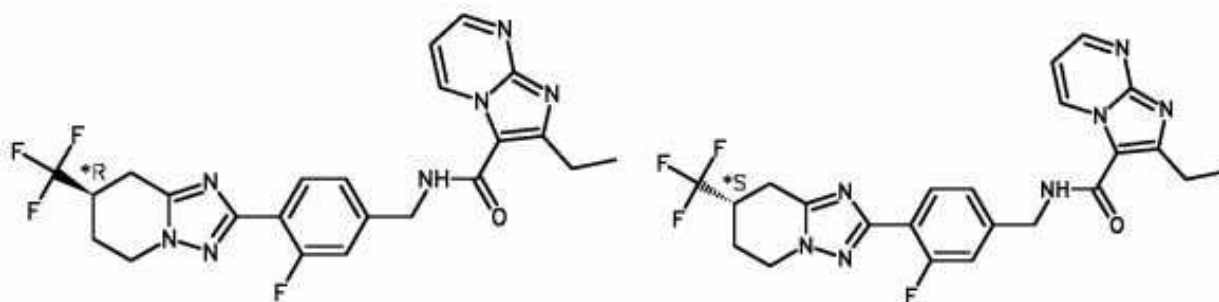
[1367] 화합물 72의 합성



[1368]

[1369] 중간체 II-33 및 중간체 I-88로부터 화합물 72를 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(101.4 mg, 59%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 – 8.22 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 12.9, 3.5 Hz, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 2H), 3.46 (dd, J = 12.8, 10.7 Hz, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 17.0, 5.4, 2.8 Hz, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 3H), 2.32 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 1.52 – 1.40 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1370] 화합물 73 및 74의 합성



[1371]

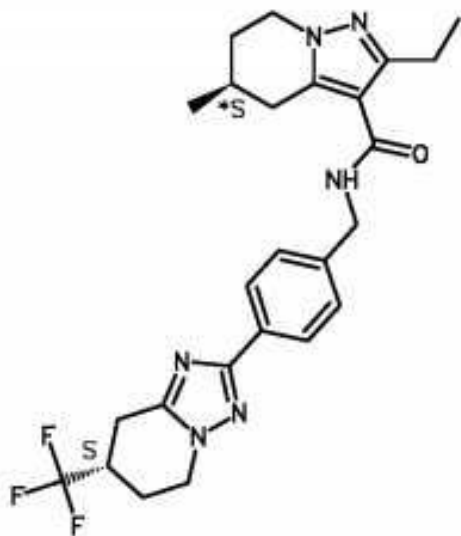
[1372] 중간체 II-83 및 중간체 I-37로부터 이성질체 73 및 이성질체 74를 합성하였으며, SFC 분리(Jasco SFC 분취용 시스템, *i*-셀룰로스 컬럼(Phenomenex) 250*30nm, 5mm 입자 크기; 30℃, 150 bar에서 100 ml/분으로의 CO₂(50%) / EtOH(50%) / 다이에틸아민(0.1%)의 등용매 모드) 후에, 베이지색 고체로서 73(R*)(111.4 mg, 35%) 및 74(S*)(109.5 mg, 34%)를 얻었다.

[1373] 73: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.40 – 4.28 (m, 1H), 4.24 – 4.11 (m, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 3.06 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 17.7, 12.3 Hz, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1374] 74: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H),

4.59 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.42 – 4.28 (m, 1H), 4.18 (td, $J = 12.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 2H), 3.05 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.94 (dd, $J = 17.7, 12.3$ Hz, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

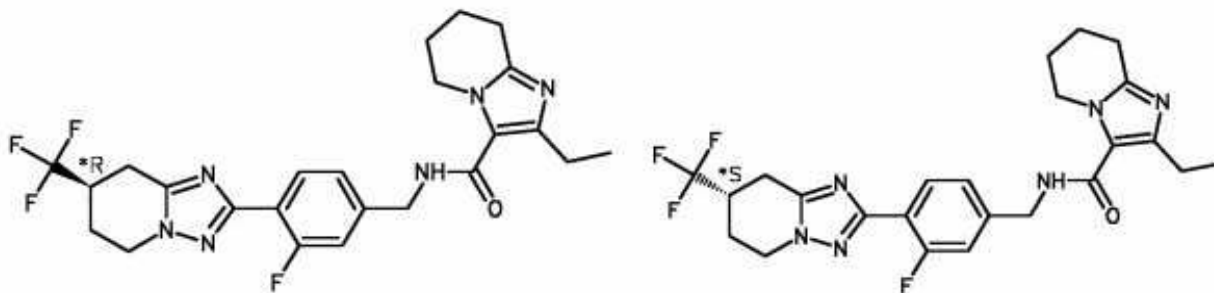
[1375] 화합물 75의 합성



[1376]

[1377] 중간체 II-82 및 중간체 I-87로부터 화합물 75를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(150.1 mg, 65.6%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.84 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.48 – 4.37 (m, 2H), 4.35 – 4.29 (m, 1H), 4.21 – 4.05 (m, 2H), 3.96 – 3.88 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 3.05 (dd, $J = 16.6, 4.5$ Hz, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.70 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.11 (qd, $J = 11.5, 5.9$ Hz, 1H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

[1378] 화합물 76 및 화합물 77의 합성



[1379]

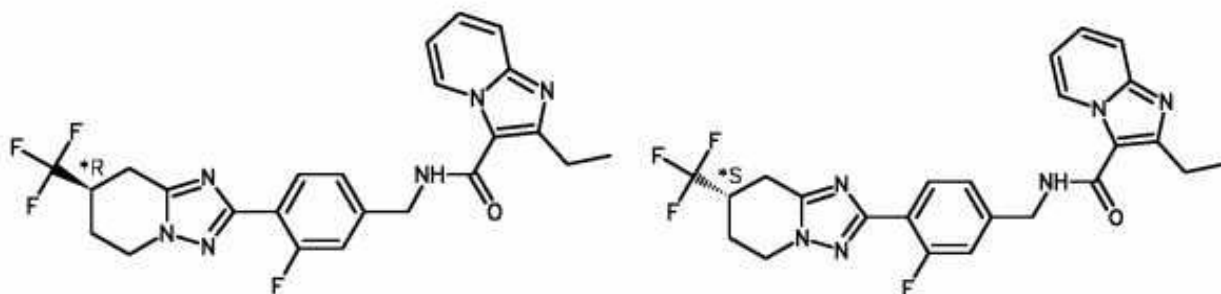
[1380] 중간체 II-17a 및 중간체 I-6으로부터 이성질체 76 및 이성질체 77을 합성하였으며, SFC 분리(Jasco SFC 분취용 시스템, *i*-셀룰로스 컬럼(Phenomenex) 250*30nm, 5mm 입자 크기; 30°C, 150 bar에서 100 ml/분으로의 CO₂(50%) / EtOH(50%) / 다이에틸아민(0.1%)의 등용매 모드) 후에, 백색 고체로서 76(R*)(64.8 mg, 24%) 및 77(S*)(70.5 mg, 26%)를 얻었다.

[1381] 76: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.8, 6.1$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 9.4, 4.8$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.35 (dd, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 1H), 4.18 (td, $J = 12.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 2.94 (dd, $J = 17.6, 12.1$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 11.4, 5.3$ Hz, 2H), 2.66 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.32 (ddd, $J = 8.7, 4.8, 2.3$ Hz, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 4H), 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

[1382] 77: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 10.2, 5.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.35 (dd, $J = 12.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.19 (td, $J = 12.0, 4.8$

Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.28 – 3.12 (m, 2H), 2.94 (dd, J = 17.6, 12.2 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.66 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (ddd, J = 8.8, 4.8, 2.5 Hz, 1H), 2.13 (ddd, J = 24.9, 11.5, 5.8 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 25.1, 4.6 Hz, 4H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1383] 화합물 78 및 화합물 79의 합성



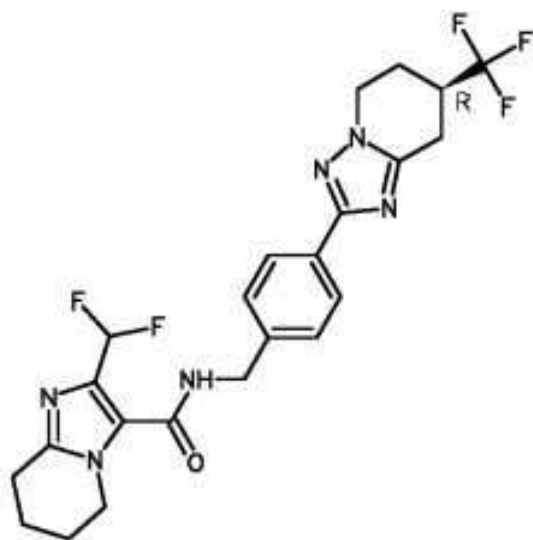
[1384]

[1385] 중간체 I-37 및 중간체 II-85로부터 이성질체 78 및 이성질체 79를 합성하였으며, SFC 분리(Jasco SFC 분취용 시스템, 아틸로스 컬럼(Regis Technologies) 250*30mm, 5mm 입자 크기; 30℃, 120 bar에서 40 ml/분으로의 CO₂(35%) / EtOH(65%) / 다이에틸아민(0.1%)의 등용매 모드) 후에, 백색 고체로서 78(R*)(76 mg, 20%) 및 79(S*)(62.6 mg, 16%)를 얻었다.

[1386] 78: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.39 – 4.30 (m, 1H), 4.18 (td, J = 11.8, 4.5 Hz, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1387] 79: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 4.58 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 3.24 – 3.17 (m, 2H), 3.03 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1388] 화합물 80의 합성

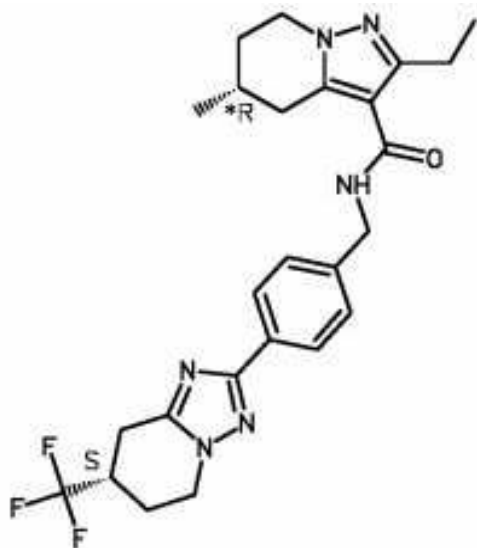


[1389]

[1390] 중간체 I-87(R) 및 중간체 II-37로부터 화합물 80을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(123.3 mg, 60%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 4.23 – 4.12 (m, 1H), 4.04

(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 17.7, 12.0 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 1.90 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 4.7 Hz, 2H).

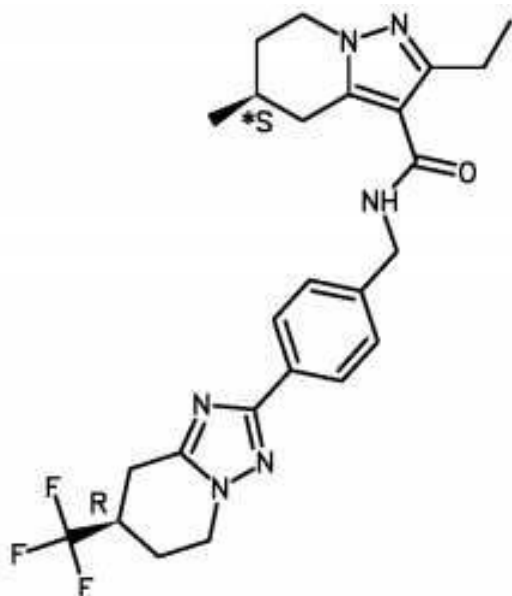
[1391] 화합물 81의 합성



[1392]

[1393] 중간체 I-87(S) 및 중간체 II-81로부터 화합물 81을 합성하였으며, 담황색 오일로서 얻었다(134.1 mg, 73%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.49 – 4.37 (m, 2H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (dtd, J = 10.7, 8.2, 5.2 Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.26 – 3.13 (m, 2H), 3.05 (dd, J = 16.5, 4.4 Hz, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.74 – 2.66 (m, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 1.98 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.62 (ddd, J = 24.1, 11.3, 5.7 Hz, 1H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1394] 화합물 82의 합성

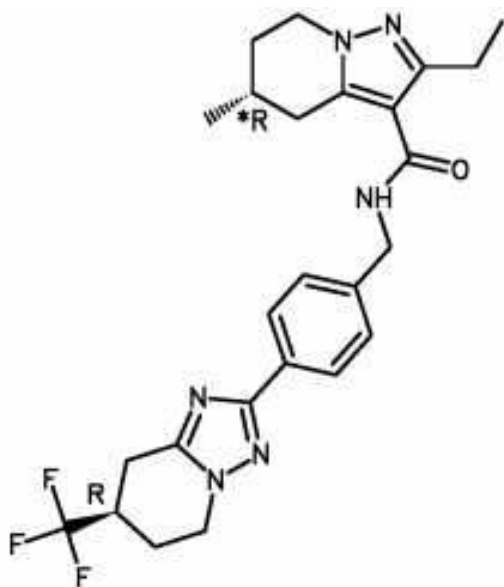


[1395]

[1396] 중간체 I-87(R) 및 중간체 II-82로부터 화합물 82를 합성하였으며, 담황색 고체로서 얻었다(134.1 mg, 73%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.22 – 4.06 (m, 2H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 3.05 (dd, J = 16.7, 4.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 2.70 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.84 (m,

2H), 1.69 – 1.55 (m, 1H), 1.13 – 1.02 (m, 6H).

[1397] 화합물 83의 합성

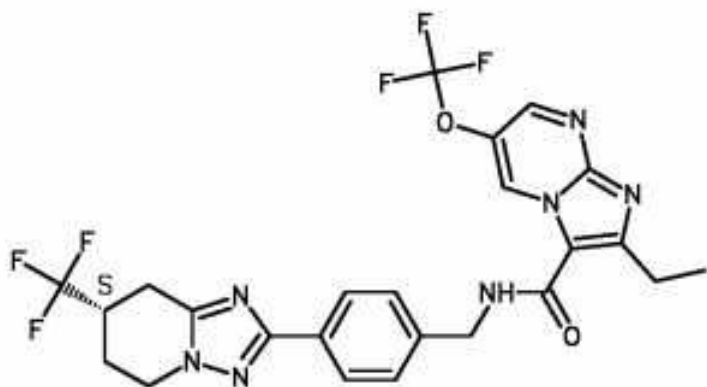


[1398]

[1399] 중간체 I-87(R) 및 중간체 II-81로부터 화합물 83을 합성하였으며, 담황색 고체로서 얻었다(134.1 mg, 73%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.49 – 4.37 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 4.09 (ddd, J = 12.8, 5.4, 2.7 Hz, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.25 – 3.13 (m, 2H), 3.05 (dd, J = 16.6, 4.4 Hz, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.70 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 2.11 (qd, J = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.62 (qd, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1400] 화합물 84의 합성

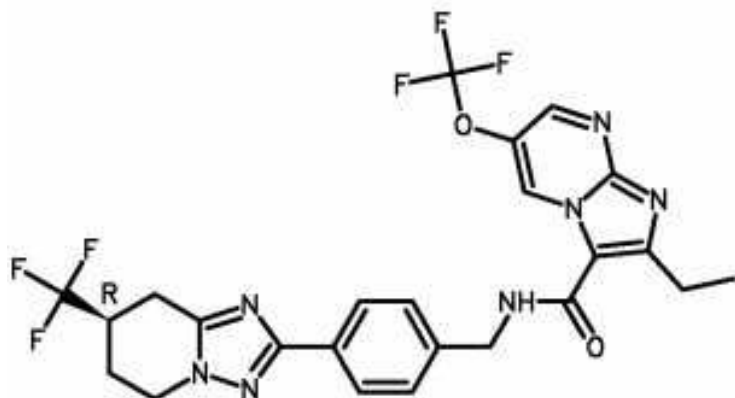


[1401]

[1402] 중간체 I-87(S) 및 중간체 II-88로부터 화합물 84를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(17.1 mg, 27%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 11.9, 4.8 Hz, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 2H), 3.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.7, 12.3 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

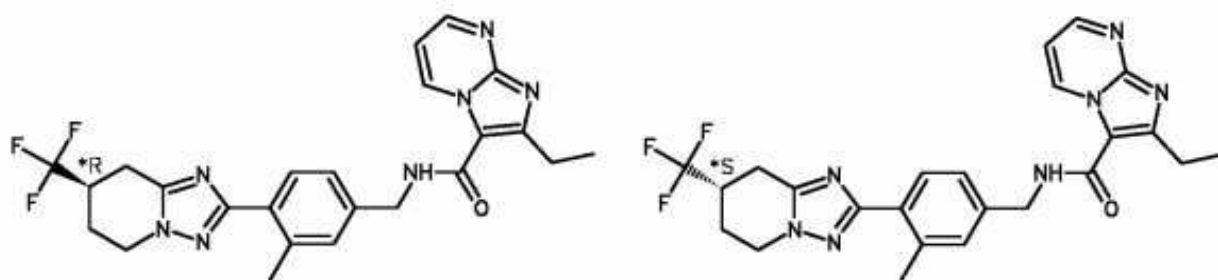
[1403] 화합물 85의 합성



[1404]

[1405] 중간체 I-87(R) 및 중간체 II-88로부터 화합물 85를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(20.7 mg, 26%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 4.7 Hz, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 3.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1406] 화합물 86 및 화합물 87의 합성



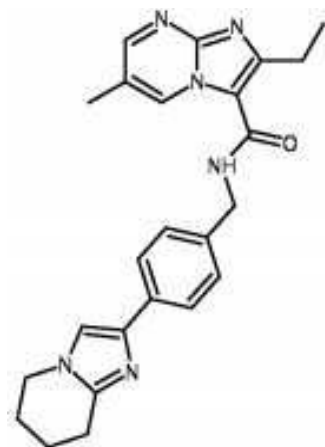
[1407]

[1408] 중간체 I-37 및 중간체 II-85로부터 이성질체 86 및 이성질체 87을 합성하였으며, SFC 분리(Jasco SFC 분취용 시스템, i-셀룰로스 컬럼(Regis Technologies) 250*30mm, 5mm 입자 크기; 30°C, 120 bar에서 40 ml/분으로의 CO₂(50%) / EtOH(50%) / 다이에틸아민(0.1%)의 등용매 모드) 후에, 베이지색 고체로서 86(R)(83.9 mg, 33%) 및 87(S)(82.4 mg, 33%)를 얻었다.

[1409] 86: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.41 – 4.29 (m, 1H), 4.18 (td, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.4, 12.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1410] 87: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.39 – 4.28 (m, 1H), 4.18 (td, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.4, 12.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

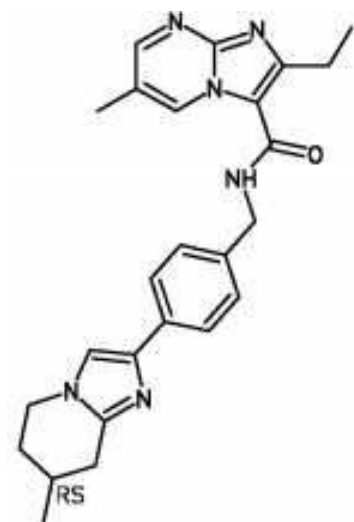
[1411] 화합물 88의 합성



[1412]

[1413] 중간체 I-132 및 중간체 II-3a로부터 화합물 88을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(75.4 mg, 39%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.00 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.95 – 1.80 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

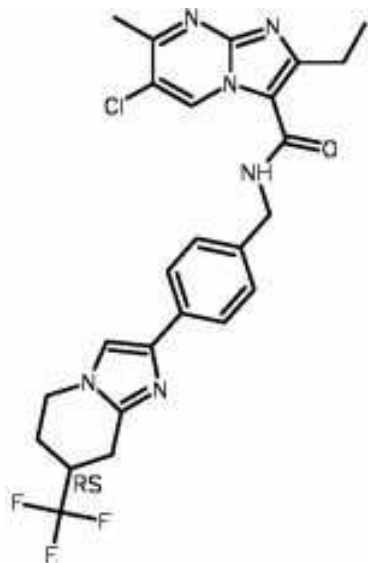
[1414] 화합물 89의 합성



[1415]

[1416] 중간체 I-131 및 중간체 II-3a로부터 화합물 89를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(64.1 mg, 37%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.05 (ddd, J = 12.5, 5.4, 2.7 Hz, 1H), 3.89 (td, J = 11.7, 4.6 Hz, 1H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.88 (dd, J = 17.2, 5.6 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 2.07 – 1.90 (m, 2H), 1.60 (dtd, J = 13.7, 11.3, 5.8 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

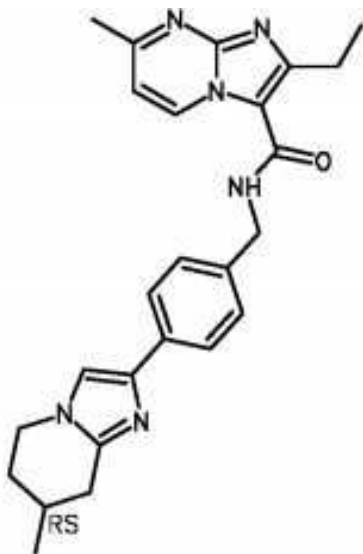
[1417] 화합물 90의 합성



[1418]

[1419] 중간체 II-110 및 중간체 II-8e로부터 화합물 90을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(94.5 mg, 21%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.35 (s, 1H), 8.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 3.98 (td, J = 12.1, 4.4 Hz, 1H), 3.11 – 3.04 (m, 2H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.77 (dd, J = 17.3, 12.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.23 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

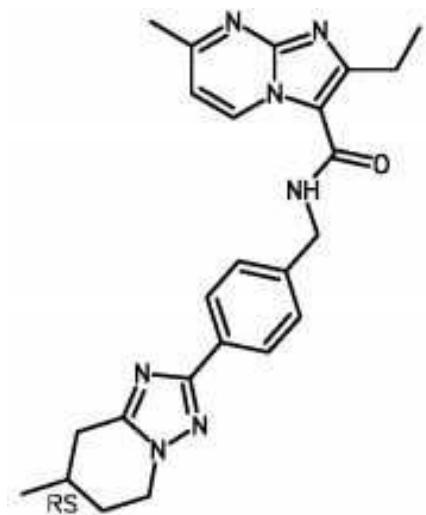
[1420] 화합물 91의 합성



[1421]

[1422] 중간체 I-131 및 중간체 II-8a로부터 화합물 91을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(120 mg, 53%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.05 (ddd, J = 12.4, 5.4, 2.8 Hz, 1H), 3.88 (td, J = 11.9, 4.7 Hz, 1H), 2.99 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 16.4, 4.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (dd, J = 16.3, 10.3 Hz, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

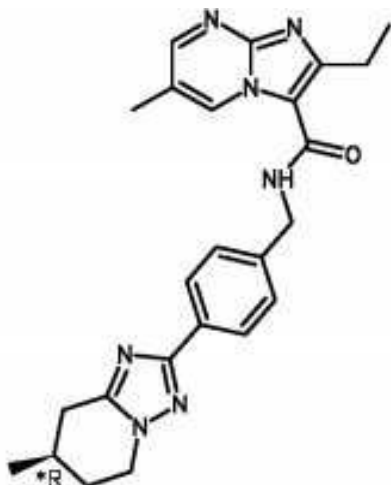
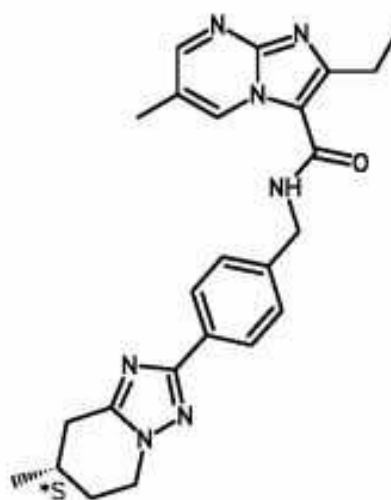
[1423] 화합물 92의 합성



[1424]

[1425] 중간체 **I-16** 및 중간체 **II-8a**로부터 화합물 **92**를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(90.1 mg, 41%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 4.15 – 3.96 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1426] 화합물 93 및 화합물 94의 합성



[1427]

[1428] 중간체 I-16 및 중간체 II-3a로부터 이성질체 93 및 이성질체 94를 합성하였으며, SFC 분리(SFC 분취용 시스템, 아틸로스 컬럼(Phenomenex) 250*30mm, 5mm 입자 크기; CO₂(50%) / EtOH(50%) / 다이에틸아민(0.1%)의 등용매 모드) 후에, 베이지색 고체로서 화합물 93(R*)(542 mg, 39%) 및 중간체 94(S*)(543 mg, 40%)를 얻었다.

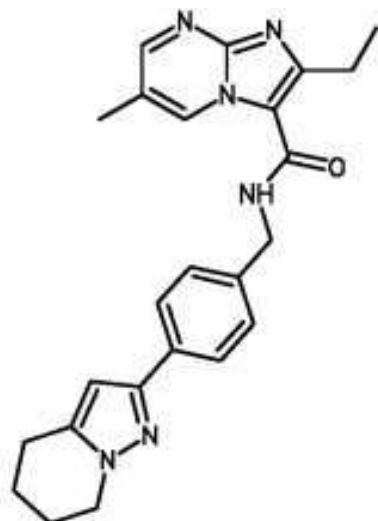
[1429]

93: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 – 8.48 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.22 (ddd, J = 12.5, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 3.06 – 2.99 (m, 2H), 2.99 – 2.94 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.14 – 1.96 (m, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1430]

94: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 – 8.48 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.22 (ddd, J = 12.7, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.45 – 2.39 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.12 – 1.93 (m, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

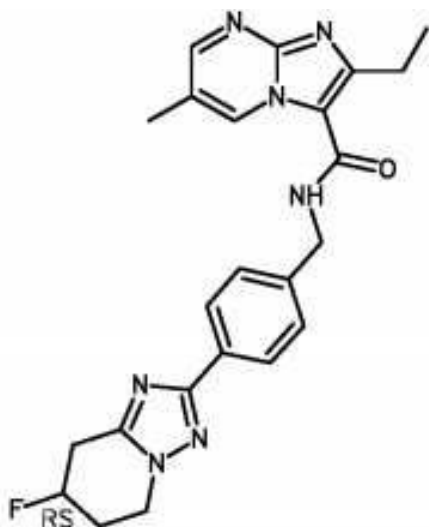
[1431] 화합물 95의 합성



[1432]

[1433] 중간체 I-86 및 중간체 II-3a로부터 화합물 95를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(63.7 mg, 51%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

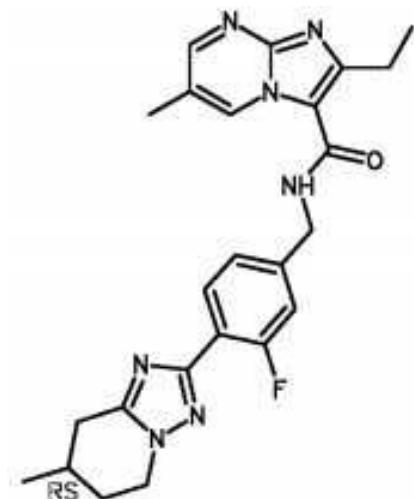
[1434] 화합물 96의 합성



[1435]

[1436] 중간체 I-89 및 중간체 II-3a로부터 화합물 96을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(21.4 mg, 20%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 9.8, 4.2 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.49 – 5.28 (m, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.38 – 4.09 (m, 2H), 3.29 – 3.15 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46 – 2.22 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

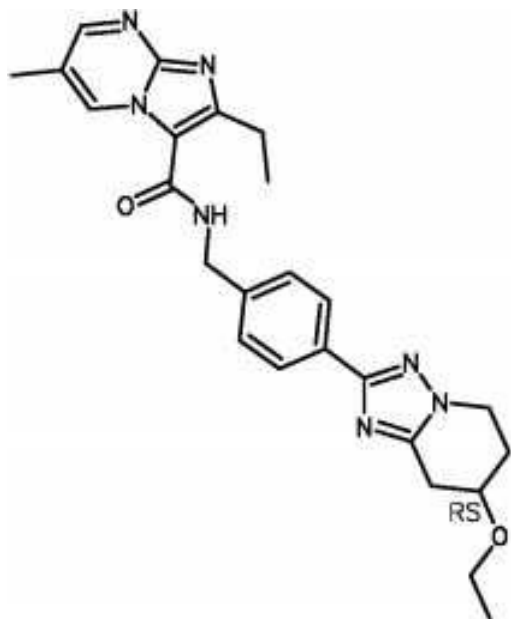
[1437] 화합물 97의 합성



[1438]

[1439] 중간체 I-16 및 중간체 II-3a로부터 화합물 97을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(115 mg, 41%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.17 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.24 (ddd, J = 12.6, 5.6, 2.9 Hz, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 1H), 3.08 – 2.93 (m, 3H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 – 2.01 (m, 2H), 1.75 (dtd, J = 13.4, 10.8, 5.8 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

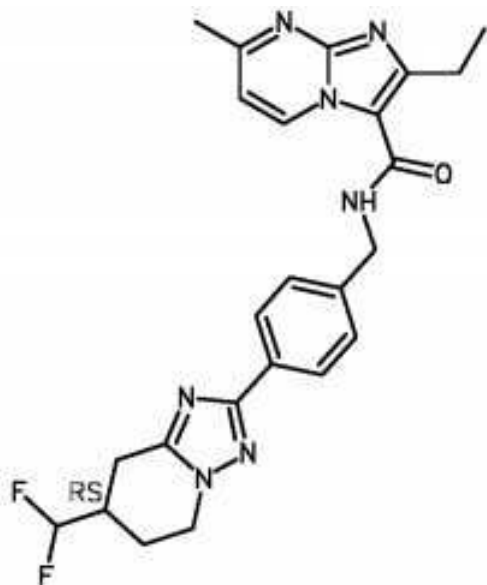
[1440] 화합물 98의 합성



[1441]

[1442] 중간체 I-126 및 중간체 II-3a로부터 화합물 98을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(213 mg, 58%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 10.7, 4.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.22 – 4.07 (m, 2H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.64 – 3.47 (m, 2H), 3.10 (dd, J = 17.1, 4.3 Hz, 1H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.1, 4.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.27 – 2.11 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

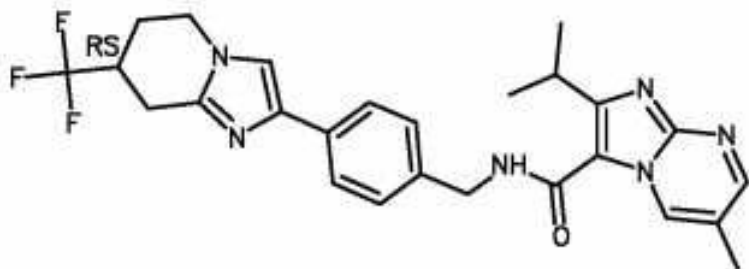
[1443] 화합물 99의 합성



[1444]

[1445] 중간체 I-51 및 중간체 II-8a로부터 화합물 99를 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(85 mg, 66%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.20 (td, J = 56.3, 3.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.40 – 4.24 (m, 1H), 4.13 (td, J = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.09 – 2.95 (m, 3H), 2.79 (dd, J = 16.7, 10.8 Hz, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.20 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.03 – 1.83 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

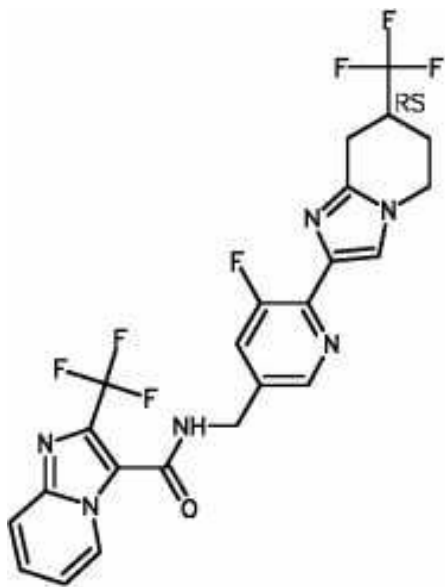
[1446] 화합물 100의 합성



[1447]

[1448] 중간체 I-81 및 중간체 II-94로부터 화합물 100을 합성하였으며, 황색 고체로서 얻었다(78.3 mg, 46%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 12.6, 3.5 Hz, 1H), 3.98 (td, J = 12.2, 4.6 Hz, 1H), 3.65 – 3.50 (m, 1H), 3.19 – 3.01 (m, 2H), 2.78 (dd, J = 17.3, 12.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.06 – 1.86 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

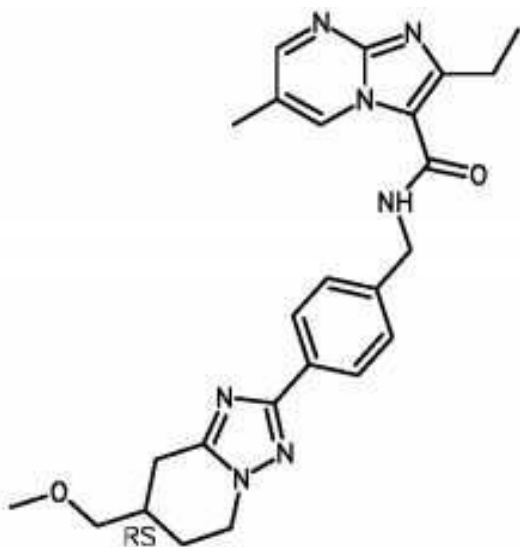
[1449] 화합물 101의 합성



[1450]

[1451] 중간체 I-135 및 중간체 II-6a로부터 화합물 101을 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(47.2 mg, 23%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.57 (ddd, J = 9.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 2H), 2.81 (dd, J = 17.4, 12.8 Hz, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 1H).

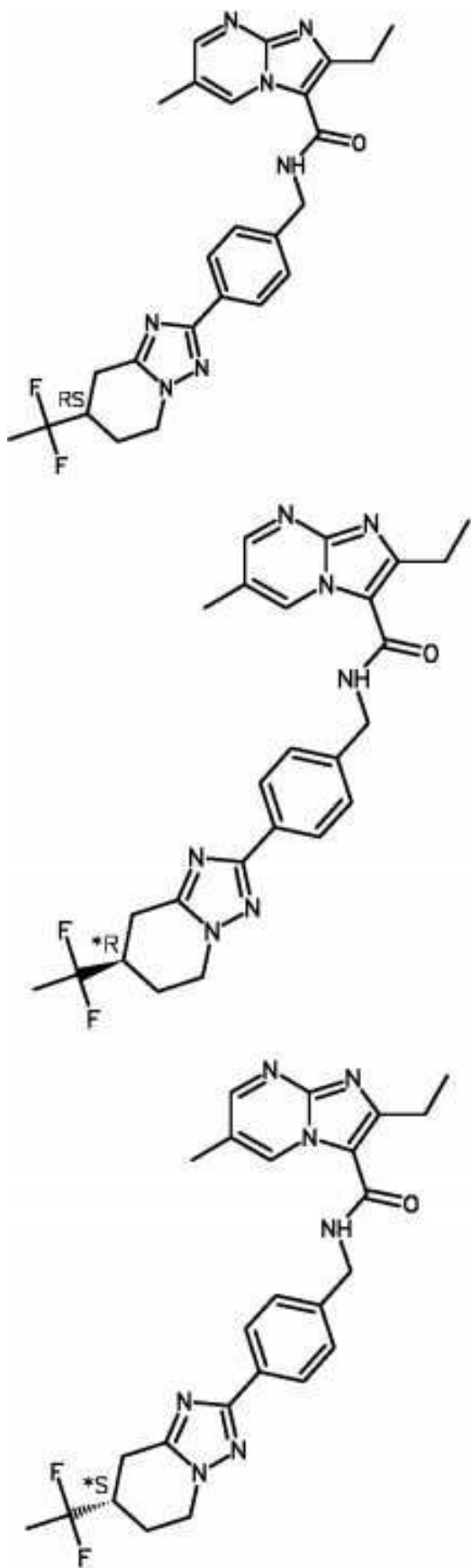
[1452] 화합물 102의 합성



[1453]

[1454] 중간체 I-120 및 중간체 II-3a로부터 화합물 102를 합성하였으며, 담주황색 고체로서 얻었다(105.1 mg, 57%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.54 – 8.47 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.23 (ddd, J = 12.7, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 4.08 (td, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.38 (dq, J = 6.0, 2.9 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.06 – 2.93 (m, 3H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.33 (dd, J = 6.1, 1.3 Hz, 3H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 2.13 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.27 (q, J = 7.1 Hz, 3H).

[1455] 화합물 103, 104 및 105의 합성



[1456]

[1457] 중간체 I-133 및 중간체 II-3a로부터 라세미 화합물 103을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(128 mg, 80%).

[1458] 이성질체들을 SFC(Jasco SFC 분취용 시스템, i-셀룰로스 컬럼(Phenomenex) 250*30mm, 5mm 입자 크기; 30℃,

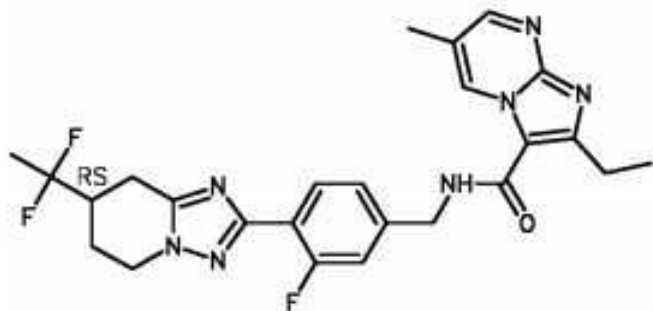
120 bar에서 100 ml/분으로의 CO₂(40%) / MeOH(60%) / 다이에틸아민(0.1%)의 등용매 모드로 분리하여, 백색 고체로서 화합물 104(*R) 및 화합물 105(*S)를 얻었다.

[1459] 103: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.54 – 8.46 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 12.7, 3.5 Hz, 1H), 4.12 (td, J = 12.0, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 16.6, 4.0 Hz, 1H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 16.5, 11.5 Hz, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.71 (t, J = 19.5 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1460] 104: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 12.6, 3.8 Hz, 1H), 4.12 (td, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 16.5, 4.1 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 16.5, 11.4 Hz, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.33 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.25 (dd, J = 13.5, 2.1 Hz, 1H), 1.96 (ddd, J = 25.1, 11.7, 5.7 Hz, 1H), 1.71 (t, J = 19.5 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1461] 105: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 2H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 4.12 (td, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 16.6, 3.9 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 16.5, 11.3 Hz, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 1H), 2.34 (t, J = 2.7 Hz, 3H), 2.25 (dd, J = 13.5, 2.3 Hz, 1H), 1.96 (ddd, J = 25.2, 11.7, 5.7 Hz, 1H), 1.71 (t, J = 19.5 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1462] 화합물 106의 합성

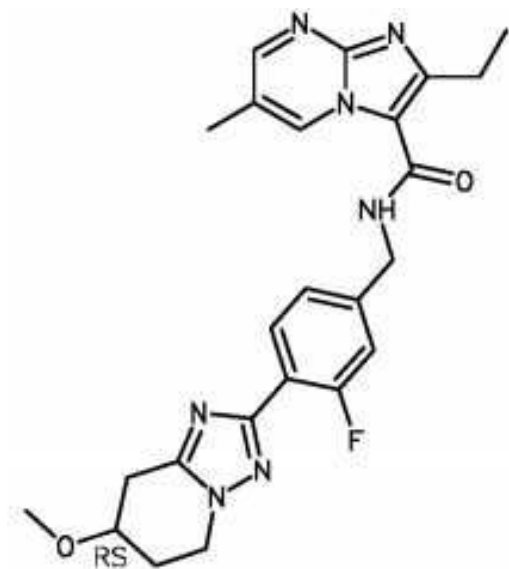


[1463]

[1464] 중간체 I-121 및 중간체 II-3a로부터 화합물 106을 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(96.2 mg, 48%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.17 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 2.87 – 2.74 (m, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 1H), 1.71 (t, J = 19.5 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

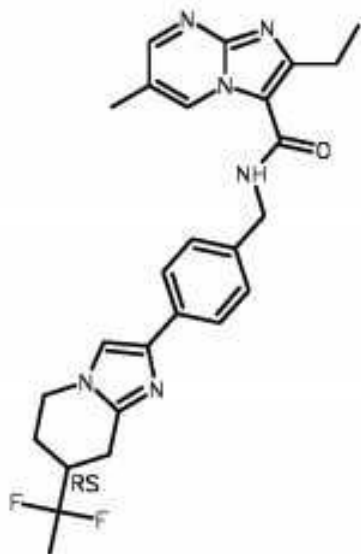
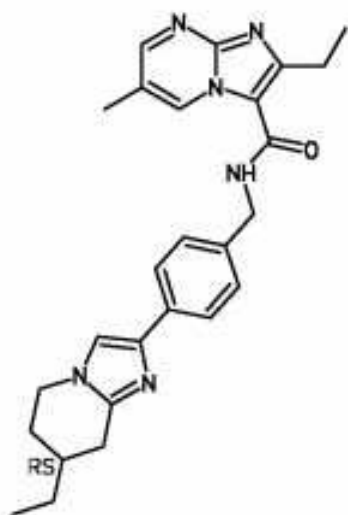
[1465] 화합물 107의 합성



[1466]

[1467] 중간체 I-56 및 중간체 II-3a로부터 화합물 107을 합성하였으며, 주황색 고체로서 얻었다(87.2 mg, 43%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.21 – 9.10 (m, 1H), 8.54 – 8.48 (m, 2H), 7.93 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.25 – 4.06 (m, 2H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 17.2, 4.2 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 15.0, 7.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.94 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 – 2.12 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1468] 화합물 108 및 화합물 109의 합성



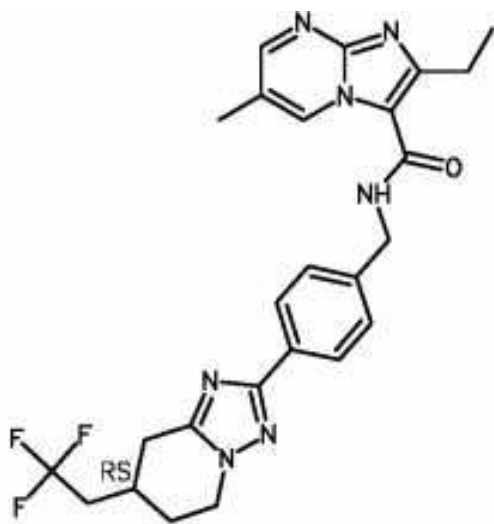
[1469]

[1470] 화합물 108 및 화합물 109를 중간체 I-133 및 중간체 II-3a로부터 합성하였다. 조 혼합물을 정제하여, 백색 고체로서 화합물 108(CF₂)(21.4 mg, 40%), 그리고 황색 고체로서 화합물 109(Et)(12.1 mg, 25%)를 얻었다.

[1471] 108: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.15 (dd, J = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 3.93 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.01 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 3H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.70 (t, J = 19.5 Hz, 3H), 1.34 – 1.26 (m, 3H).

[1472] 109: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.06 (ddd, J = 12.4, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.87 (td, J = 11.9, 4.6 Hz, 1H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.91 (dd, J = 16.5, 3.9 Hz, 1H), 2.34 (t, J = 1.8 Hz, 4H), 1.77 (s, 1H), 1.58 (ddd, J = 23.9, 11.0, 5.4 Hz, 1H), 1.46 – 1.36 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

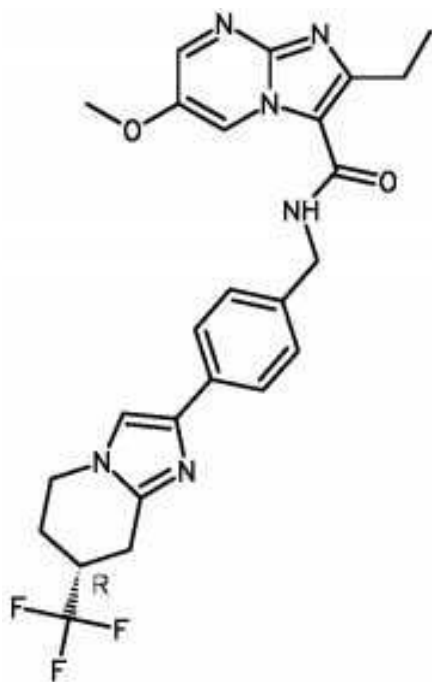
[1473] 화합물 110의 합성



[1474]

[1475] 중간체 I-100b 및 중간체 II-3a로부터 화합물 110을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(76.2 mg, 39%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.17 (s, 1H), 8.55 – 8.48 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.13 – 2.99 (m, 3H), 2.74 – 2.65 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H). CH₂ 신호가 DMSO 신호에 의해 중첩됨. HSQC에 의해 확인됨.

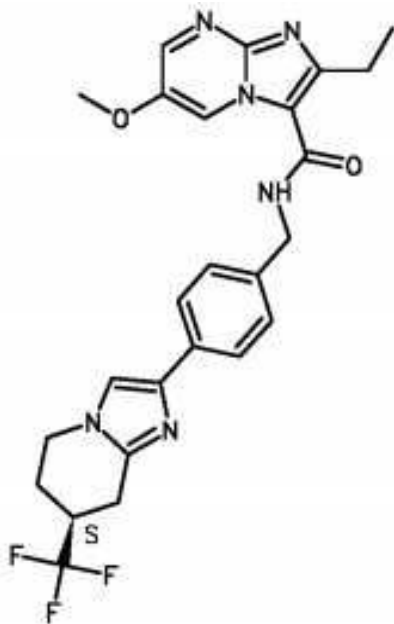
[1476] 화합물 111의 합성



[1477]

[1478] 중간체 I-151a(R) 및 중간체 II-8b로부터 화합물 111을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(90.2 mg, 65%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 3.98 (td, J = 12.1, 4.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.12 – 3.06 (m, 2H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 2.77 (dd, J = 17.2, 12.7 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1479] 화합물 112의 합성

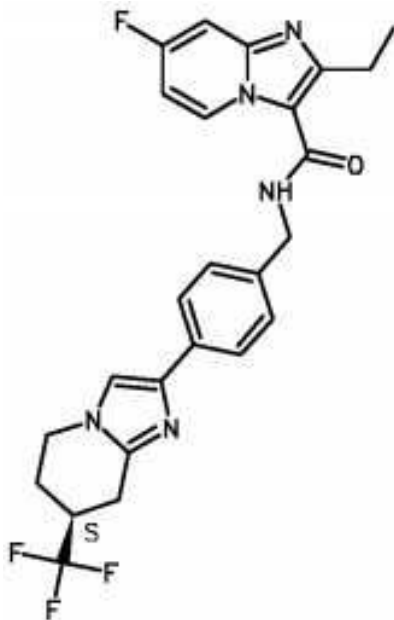


[1480]

[1481] 중간체 II-8b 및 중간체 I-151b(S)로부터 화합물 112를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(45.1 mg, 33%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 3.98 (td, J = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.12 – 2.95 (m, 4H), 2.77 (dd, J = 17.4, 12.9 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1482] 화합물 113의 합성

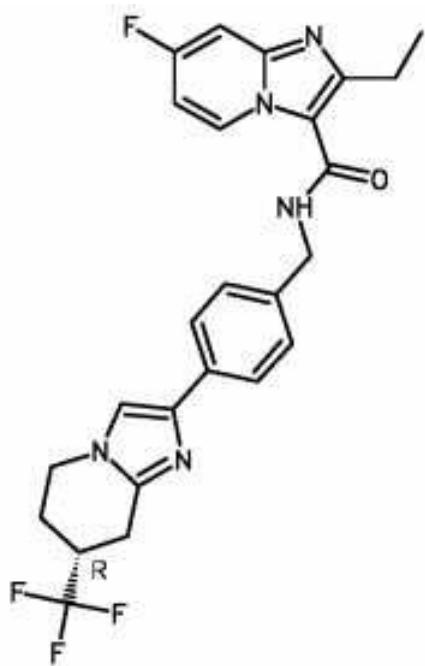


[1483]

[1484] 중간체 I-151b(S) 및 중간체 II-8c로부터 화합물 113을 합성하였으며, 분홍색 고체로서 얻었다(71.8 mg, 49%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 – 8.98 (m, 1H), 8.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (td, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.21 – 4.11 (m, 1H), 3.98 (td, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 3.01 – 2.93 (m, 2H), 2.78 (dd, J = 17.4, 12.7 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.2, 2.2 Hz, 1H), 1.95 (qd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.26 (td, J = 7.5, 3.1 Hz, 3H).

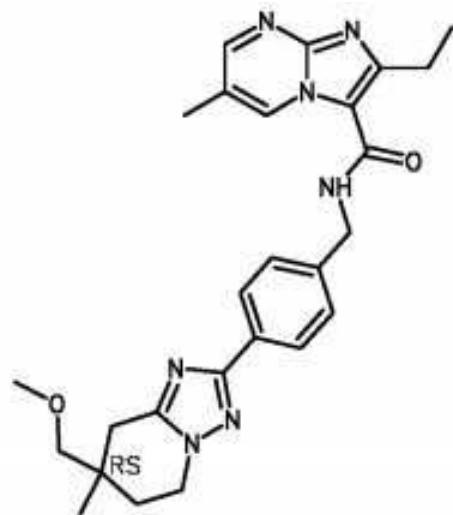
[1485] 화합물 114의 합성



[1486]

[1487] 중간체 I-151a(R) 및 중간체 II-8c로부터 화합물 114를 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(63.9 mg, 48%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (dd, J = 7.4, 6.2 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (td, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 3.98 (td, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 3.15 – 3.02 (m, 2H), 2.97 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.77 (dd, J = 17.3, 12.6 Hz, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

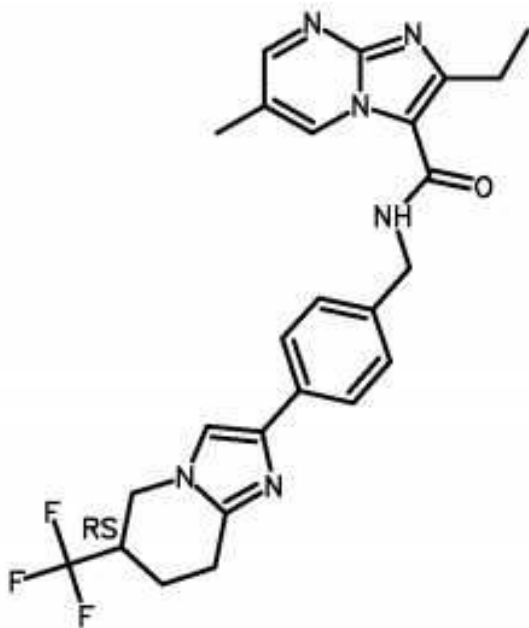
[1488] 화합물 115의 합성



[1489]

[1490] 중간체 I-111 및 중간체 II-3a로부터 화합물 115를 합성하였으며, 담주황색 고체로서 얻었다(98.9 mg, 57%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.54 – 8.47 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.21 – 4.07 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.99 (dt, J = 13.9, 6.8 Hz, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H).

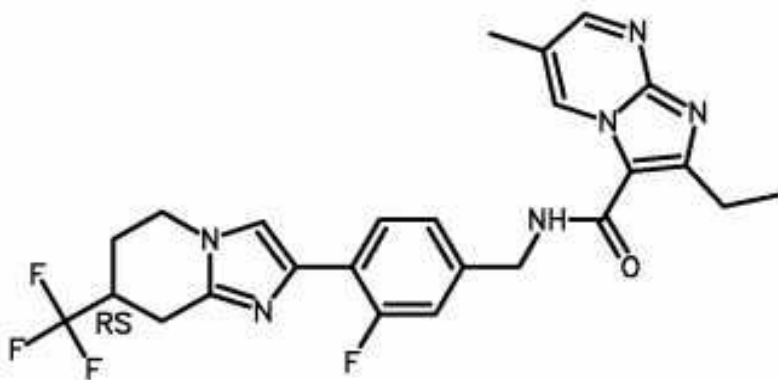
[1491] 화합물 116의 합성



[1492]

[1493] 중간체 I-135 및 중간체 II-3a로부터 화합물 116을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(61.3 mg, 33%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.83 (ddd, J = 16.8, 11.1, 6.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 1.92 (ddd, J = 24.3, 11.3, 5.8 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

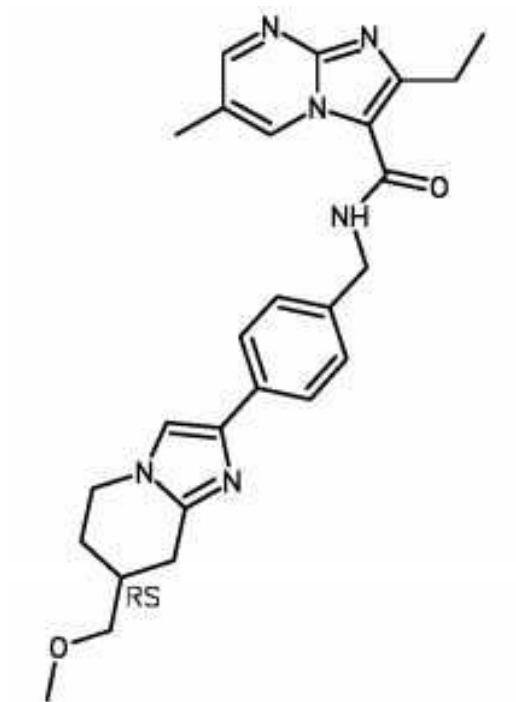
[1494] 화합물 117의 합성



[1495]

[1496] 중간체 I-130 및 중간체 II-3a로부터 화합물 117을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(102 mg, 65%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 3.99 (td, J = 12.2, 4.5 Hz, 1H), 3.17 – 3.06 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (dd, J = 17.4, 12.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 1.95 (qd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

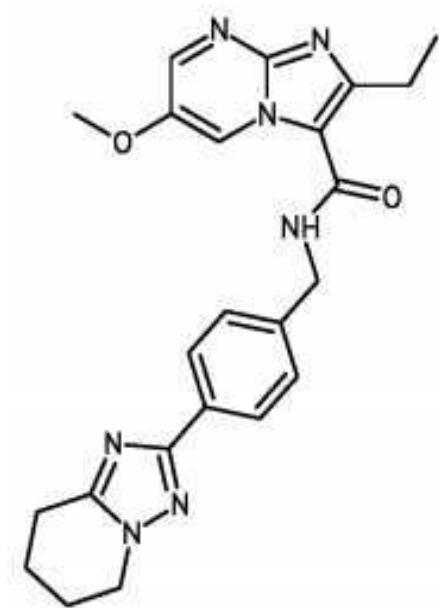
[1497] 화합물 118의 합성



[1498]

[1499] 중간체 I-136 및 중간체 II-3a로부터 화합물 118을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(78.8 mg, 24%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 1H), 3.37 – 3.33 (m, 2H), 3.29 (s, J = 1.9 Hz, 3H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 16.5, 4.3 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 16.5, 10.6 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1500] 화합물 119의 합성

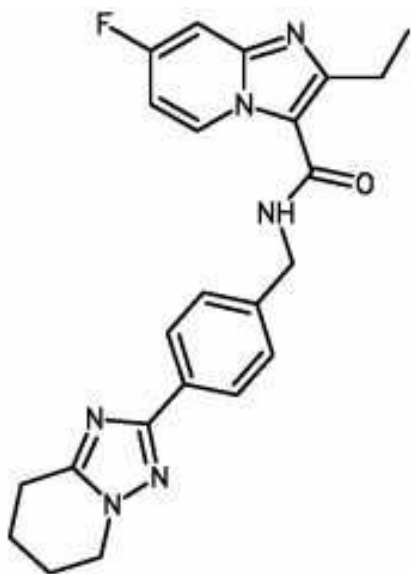


[1501]

[1502] 중간체 I-73a 및 중간체 II-8b로부터 화합물 119를 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(96.6 mg, 48%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.86 (s,

3H), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

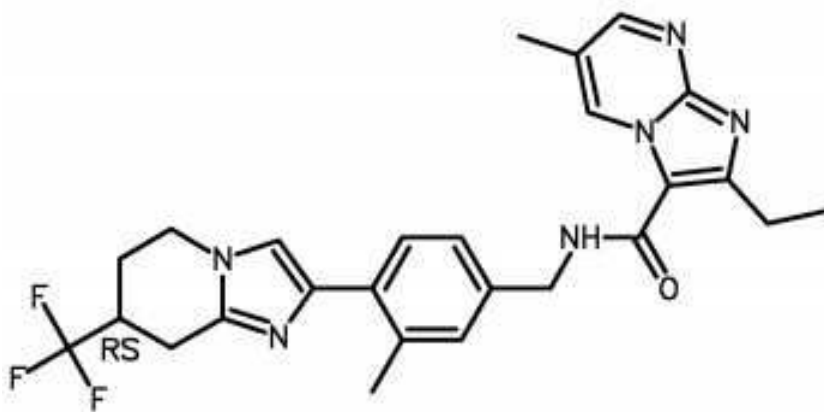
[1503] 화합물 120의 합성



[1504]

[1505] 중간체 I-73a 및 중간체 II-101로부터 화합물 120을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(100.5 mg, 51%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (dd, J = 7.5, 6.2 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (td, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.99 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

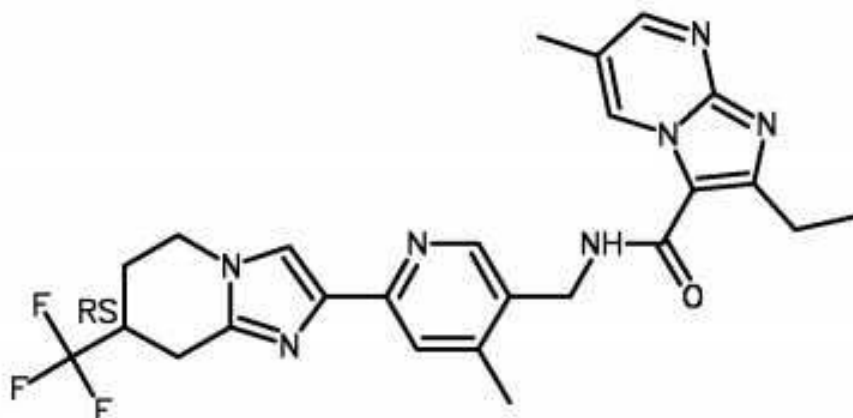
[1506] 화합물 121의 합성



[1507]

[1508] 중간체 I-129 및 중간체 II-3a로부터 화합물 121을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(87.1 mg, 38%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 12.5, 3.8 Hz, 1H), 4.00 (td, J = 12.2, 4.5 Hz, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 17.2, 12.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.96 (qd, J = 11.9, 5.4 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

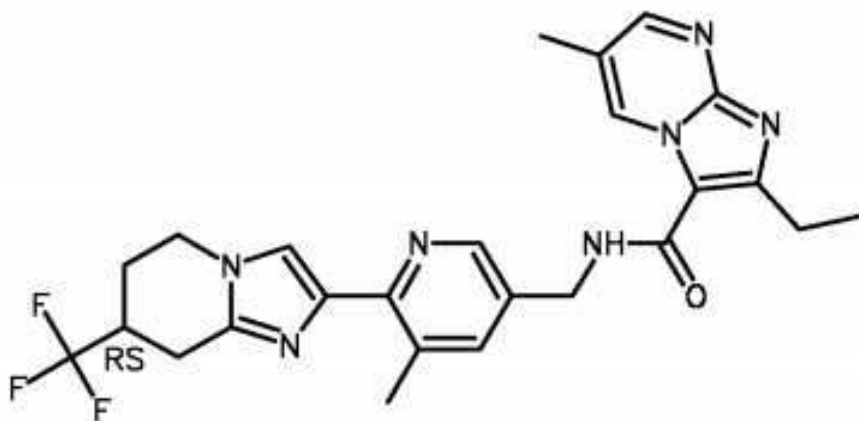
[1509] 화합물 122의 합성



[1510]

[1511] 중간체 I-142 및 중간체 II-3a로부터 화합물 122를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(78.6 mg, 42%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.61 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.22 (dd, J = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 4.02 (td, J = 12.3, 4.5 Hz, 1H), 3.21 – 2.98 (m, 4H), 2.81 (dd, J = 17.2, 12.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

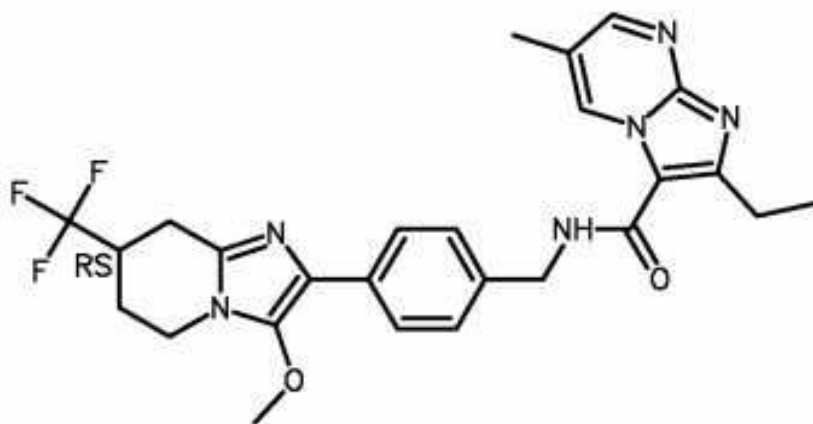
[1512] 화합물 123의 합성



[1513]

[1514] 중간체 I-143 및 중간체 II-3a로부터 화합물 123을 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(47.2 mg, 26%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 4.00 (td, J = 12.2, 4.6 Hz, 1H), 3.18 – 3.05 (m, 2H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (dd, J = 17.2, 12.5 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.34 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

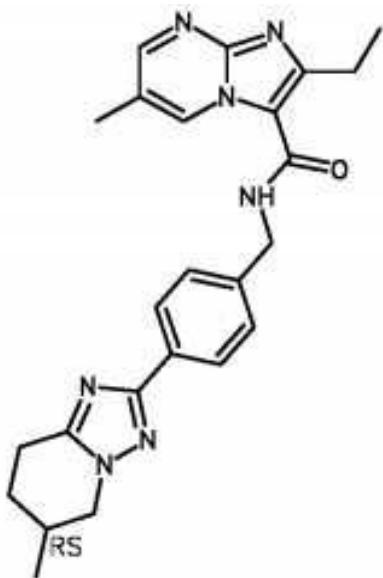
[1515] 화합물 124의 합성



[1516]

[1517] 중간체 I-96 및 중간체 II-3a로부터 화합물 124를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(60.3 mg, 48%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.10 – 3.98 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 12.0, 4.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.06 – 2.94 (m, 4H), 2.73 (dd, J = 15.9, 11.4 Hz, 1H), 2.34 (s, J = 6.1 Hz, 3H), 2.26 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.99 – 1.84 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

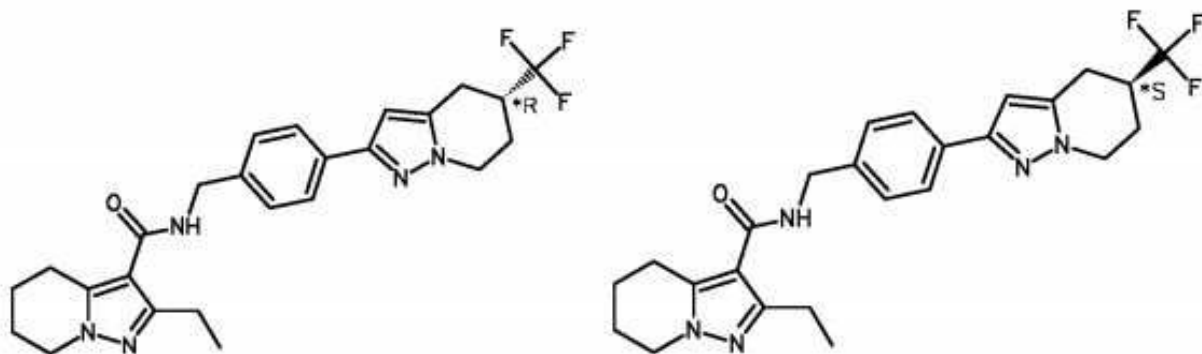
[1518] 화합물 125의 합성



[1519]

[1520] 중간체 I-16 및 중간체 II-3a로부터 화합물 125를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(136.6 mg, 58%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.28 – 4.19 (m, 1H), 3.69 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 2H), 2.88 (dd, J = 40.3, 13.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1521] 화합물 126 및 화합물 127의 합성



[1522]

[1523] 중간체 I-27 및 중간체 II-84로부터 이성질체 126 및 이성질체 127을 합성하였으며, SFC 분리(Jasco SFC 분취용 시스템, i-셀룰로스 컬럼(Phenomenex) 250*30mm, 5mm 입자 크기; 30℃, 120 bar에서 100 ml/분으로의 CO₂(40%) / MeOH(60%) / 다이에틸아민(0.1%)의 등용매 모드) 후에, 백색 고체로서 126(R*)(37.4 mg, 수율: 24%) 및 화합물 127(S*)(40.3 mg, 수율: 26%)를 얻었다.

[1524]

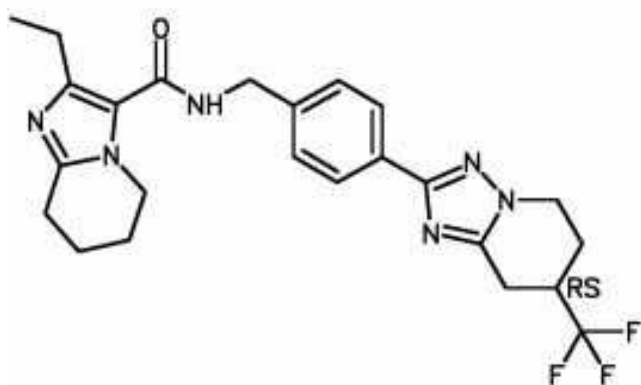
126: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 4.11 (td, J = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 3.09 – 2.95 (m, 1H), 2.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 15.8, 11.1 Hz, 1H), 2.70 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.04 (qd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1525]

127: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.33 – 4.25 (m, 1H), 4.11 (td, J = 12.3, 4.8 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 15.8, 3.7 Hz, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.88 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 15.8, 11.2 Hz, 1H), 2.70 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.27 (dd, J = 13.2, 2.3 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 25.0, 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.95 – 1.88 (m, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1526]

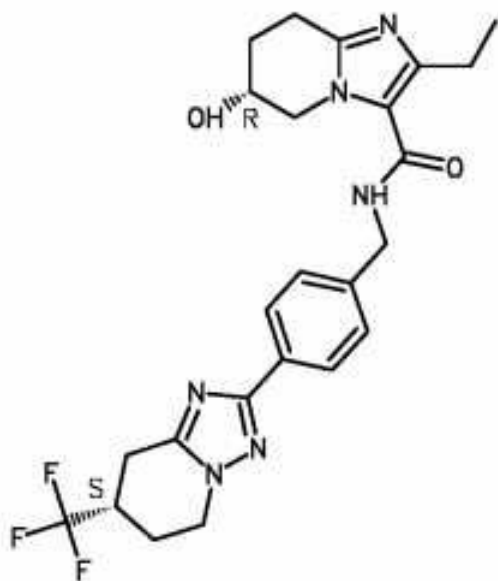
화합물 128의 합성



[1527]

[1528] 중간체 I-47 및 중간체 II-17a로부터 화합물 128을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(78.9 mg, 22%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.6, 12.2 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 4H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

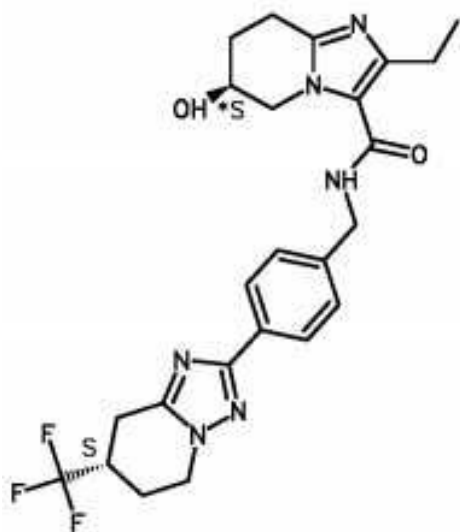
[1529] 화합물 129의 합성



[1530]

[1531] 중간체 I-87(S) 및 중간체 II-65로부터 화합물 129를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(22.4 mg, 18%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 17.5, 12.1 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 15.7, 8.9 Hz, 1H), 2.74 – 2.61 (m, 4H), 2.34 (dt, J = 3.8, 1.9 Hz, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 1.86 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

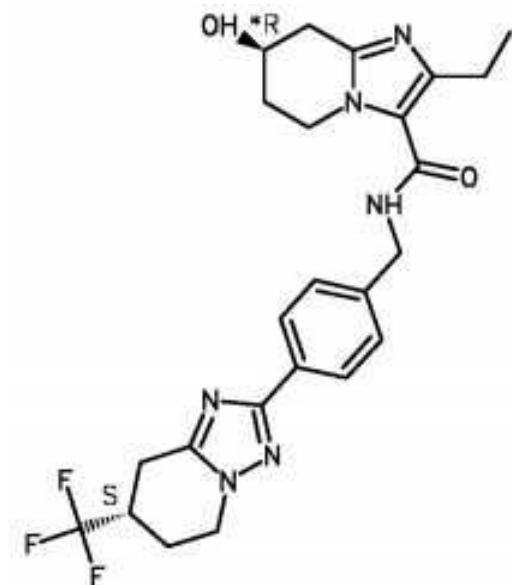
[1532] 화합물 130의 합성



[1533]

[1534] 중간체 I-87(S) 및 중간체 II-66으로부터 화합물 130을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(69.2 mg, 65%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 4.21 – 4.05 (m, 3H), 3.89 (dd, J = 13.2, 4.1 Hz, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 2.97 – 2.63 (m, 5H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.4, 5.9 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

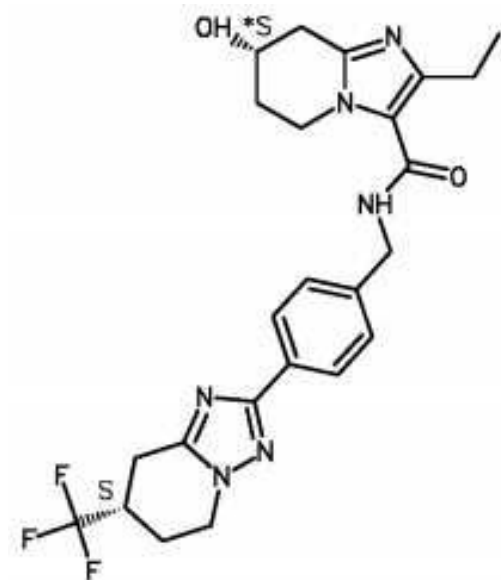
[1535] 화합물 131의 합성



[1536]

[1537] 중간체 I-87(S) 및 중간체 II-67로부터 화합물 131을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(79.4 mg, 63%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.06 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.38 – 4.27 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 2H), 3.24 – 3.12 (m, 2H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 3H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

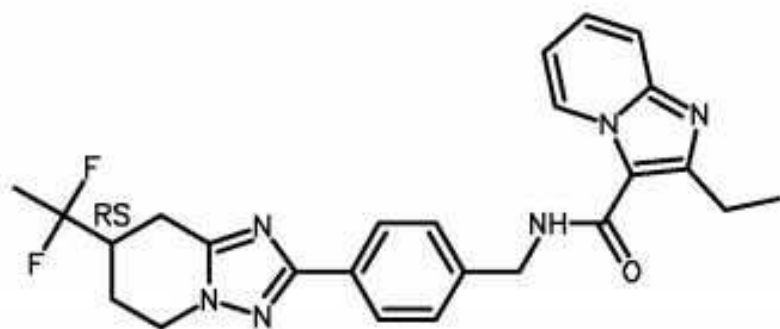
[1538] 화합물 132의 합성



[1539]

[1540] 중간체 I-87(S) 및 중간체 II-68로부터 화합물 132를 합성하였으며, 주황색 고체로서 얻었다(43 mg, 43%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 4.13 – 3.97 (m, 3H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 2.99 – 2.86 (m, 2H), 2.71 – 2.56 (m, 3H), 2.38 – 2.27 (m, 1H), 2.11 (ddd, J = 24.7, 11.5, 5.8 Hz, 1H), 2.01 – 1.82 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

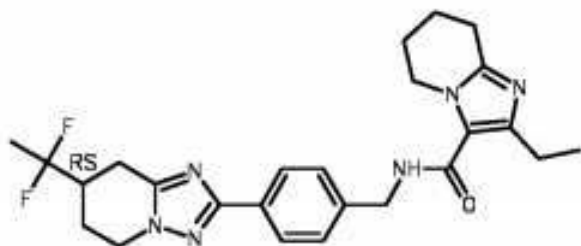
[1541] 화합물 133의 합성



[1542]

[1543] 중간체 I-160 및 중간체 II-102로부터 화합물 133을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(53.4 mg, 52%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (dt, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (dt, J = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (ddd, J = 8.9, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.38 – 4.21 (m, 1H), 4.12 (td, J = 12.3, 4.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 16.6, 3.9 Hz, 1H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (dd, J = 16.5, 11.4 Hz, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 1H), 2.26 (dd, J = 13.4, 2.0 Hz, 1H), 1.96 (tt, J = 18.9, 6.5 Hz, 1H), 1.72 (t, J = 19.5 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

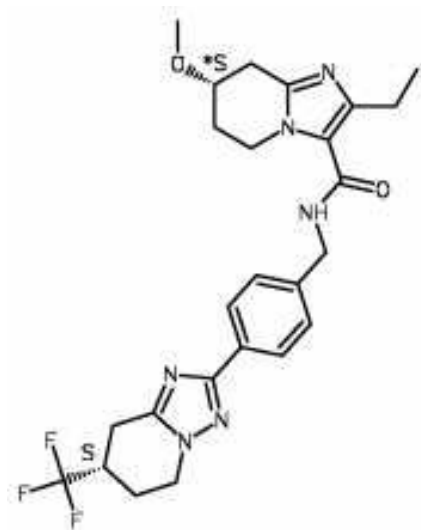
[1544] 화합물 134의 합성



[1545]

[1546] 중간체 I-160 및 중간체 II-17a로부터 화합물 134를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(50 mg, 49%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 4.11 (td, J = 12.1, 4.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 16.6, 3.9 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 16.4, 11.4 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 2.25 (dd, J = 13.4, 2.1 Hz, 1H), 1.96 (ddd, J = 25.2, 11.8, 5.8 Hz, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 4H), 1.71 (t, J = 19.5 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

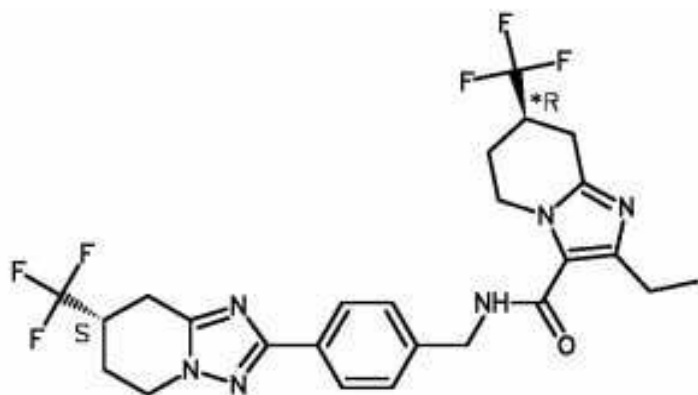
[1547] 화합물 135의 합성



[1548]

[1549] 중간체 I-87(S) 및 중간체 II-70으로부터 화합물 135를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(39 mg, 29%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.89 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 4.17 (td, J = 11.9, 4.7 Hz, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 2H), 2.78 (dd, J = 16.9, 4.9 Hz, 1H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

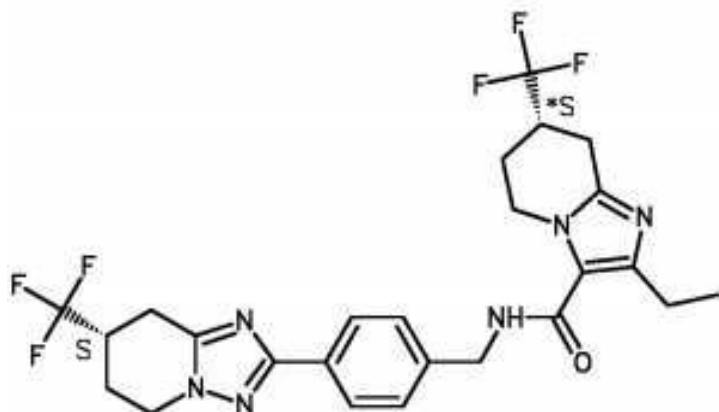
[1550] 화합물 136의 합성



[1551]

[1552] 중간체 I-87(S) 및 중간체 II-71로부터 화합물 136을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(65 mg, 61%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.35 – 4.26 (m, 2H), 4.17 (td, J = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 3.95 (td, J = 12.7, 4.4 Hz, 1H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 3.06 – 2.99 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 17.5, 11.9 Hz, 1H), 2.78 – 2.63 (m, 3H), 2.31 (ddd, J = 6.9, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 2.23 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

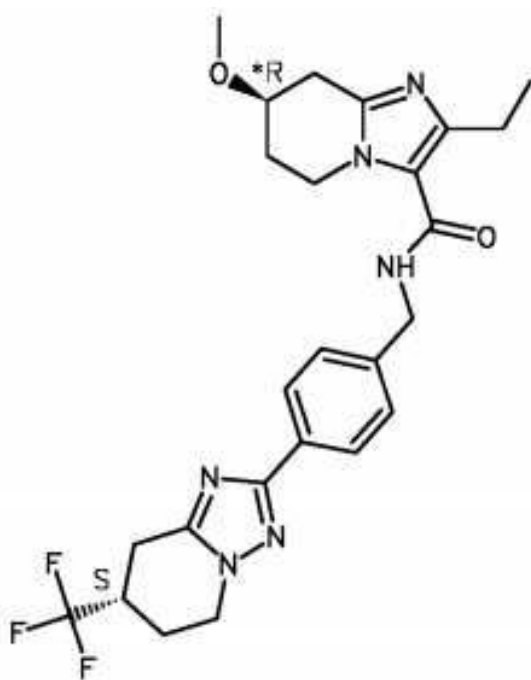
[1553] 화합물 137의 합성



[1554]

[1555] 중간체 I-87(S) 및 중간체 II-72로부터 화합물 137을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(85 mg, 79%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.40 – 4.25 (m, 2H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 4.05 – 3.87 (m, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 3.11 – 2.99 (m, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.82 – 2.60 (m, 3H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 2.26 – 2.05 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

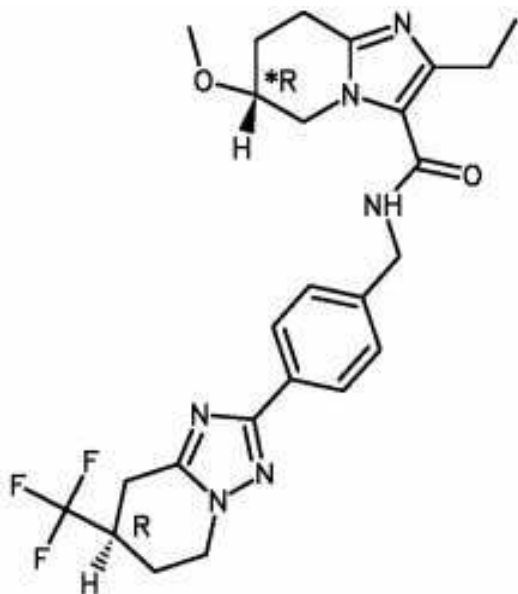
[1556] 화합물 139의 합성



[1557]

[1558] 중간체 I-87(S) 및 중간체 II-69로부터 화합물 139를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(49 mg, 68%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 2H), 2.78 (dd, J = 16.9, 4.8 Hz, 1H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

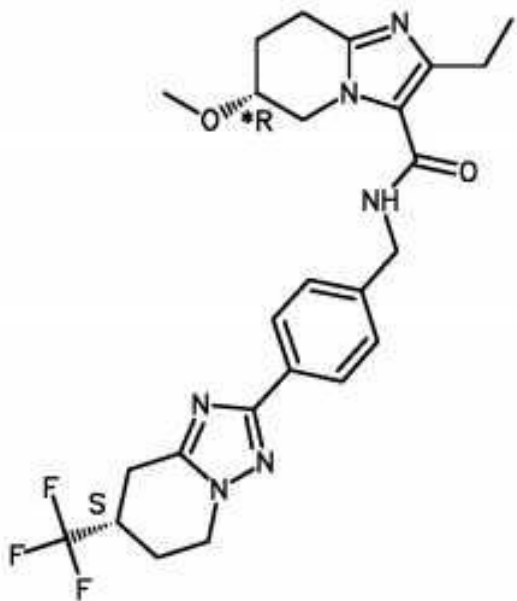
[1559] 화합물 140의 합성



[1560]

[1561] 중간체 I-88(R) 및 중간체 II-73으로부터 화합물 140을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(37 mg, 23%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 – 8.23 (m, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.21 – 4.00 (m, 3H), 3.84 – 3.80 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 17.8, 12.3 Hz, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 4H), 2.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.18 – 1.84 (m, 3H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

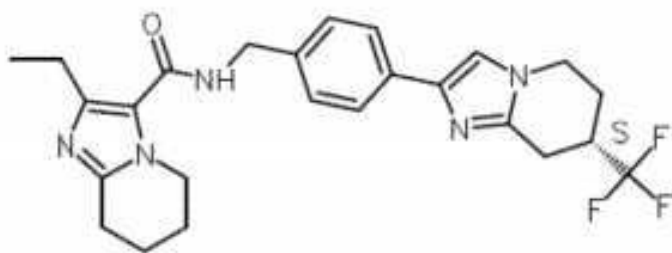
[1562] 화합물 141의 합성



[1563]

[1564] 중간체 I-87(S) 및 중간체 II-73으로부터 화합물 141을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(71 mg, 44%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 12.5, 3.8 Hz, 1H), 4.22 – 4.00 (m, 3H), 3.85 – 3.79 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22 – 3.14 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 4H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

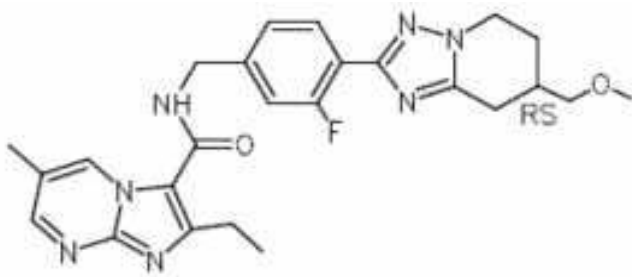
[1565] 화합물 142의 합성



[1566]

[1567] 중간체 I-151b 및 중간체 II-17a로부터 화합물 142를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(60.7 mg, 33%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 3H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.77 (dd, J = 17.5, 12.6 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.82 (m, 2H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

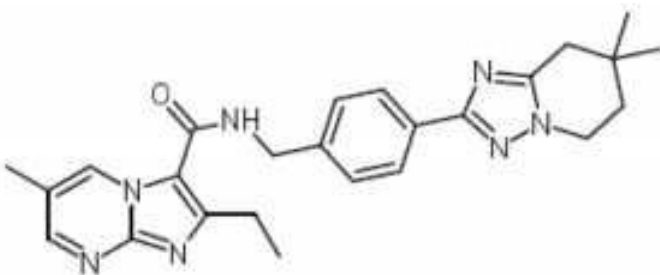
[1568] 화합물 143의 합성



[1569]

[1570] 중간체 I-124 및 중간체 II-3a로부터 화합물 143을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(122.6 mg, 66%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 – 9.15 (m, 1H), 8.55 – 8.48 (m, 2H), 7.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.31 – 4.19 (m, 1H), 4.15 – 4.03 (m, 1H), 3.41 – 3.36 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 3H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

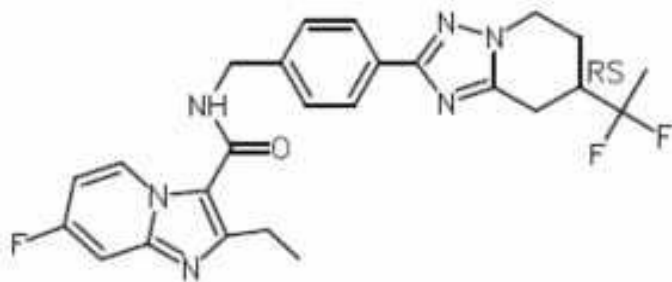
[1571] 화합물 144의 합성



[1572]

[1573] 중간체 I-116 및 중간체 II-3a로부터 화합물 144를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(155.8 mg, 64%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.30 – 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H).

[1574] 화합물 145의 합성

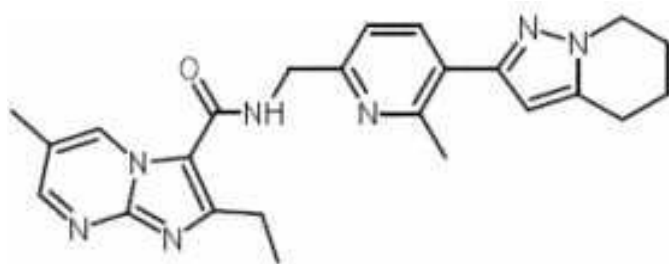


[1575]

[1576] 중간체 I-73a 및 중간체 I-160으로부터 화합물 145를 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(146.1 mg, 73%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (dd, J = 7.4, 6.2 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (td, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.35 – 4.27 (m, 1H), 4.12 (td, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 16.6, 4.1 Hz, 1H), 3.00 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (dd, J = 16.5, 11.4 Hz, 1H), 2.71 – 2.57 (m, 1H), 2.26 (dd, J = 13.4, 2.2 Hz, 1H), 1.96 (qd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.72 (t, J = 19.5 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

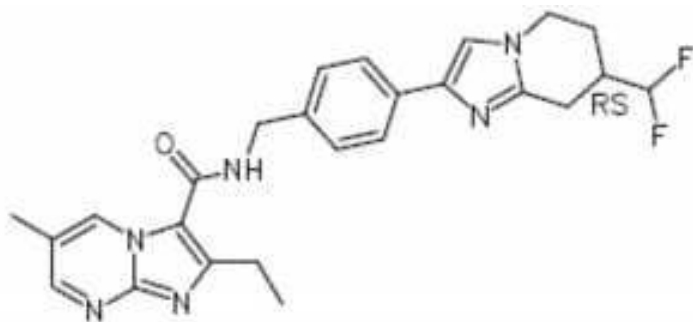
[1577] 화합물 146의 합성



[1578]

[1579] 중간체 I-149 및 중간체 II-3a로부터 화합물 146을 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(15.1 mg, 7%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 8.52 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 8.49 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.99 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

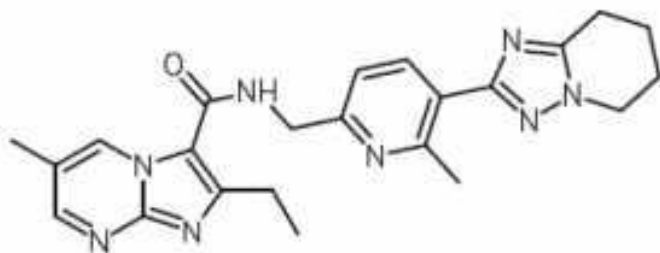
[1580] 화합물 147의 합성



[1581]

[1582] 중간체 I-137 및 중간체 II-3a로부터 화합물 147을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(68 mg, 31%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.15 (td, J = 56.1, 4.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 1H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 16.5, 4.5 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 10.4, 5.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

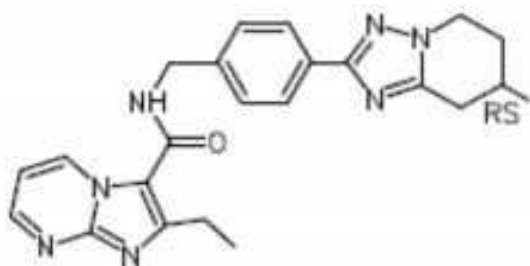
[1583] 화합물 148의 합성



[1584]

[1585] 중간체 I-150 및 중간체 II-3a로부터 화합물 148을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(86.6 mg, 46%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 8.54 – 8.45 (m, 2H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.09 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.92 (dd, J = 11.1, 5.4 Hz, 2H), 1.37 – 1.28 (m, 3H).

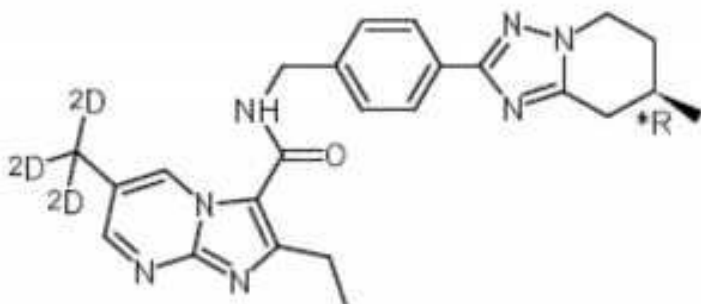
[1586] 화합물 149의 합성



[1587]

[1588] 중간체 I-16 및 중간체 II-102로부터 화합물 149를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(52 mg, 21%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.22 (ddd, J = 12.6, 5.6, 2.9 Hz, 1H), 4.16 – 4.00 (m, 1H), 3.04 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98 (dd, J = 17.2, 5.4 Hz, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.18 – 2.00 (m, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

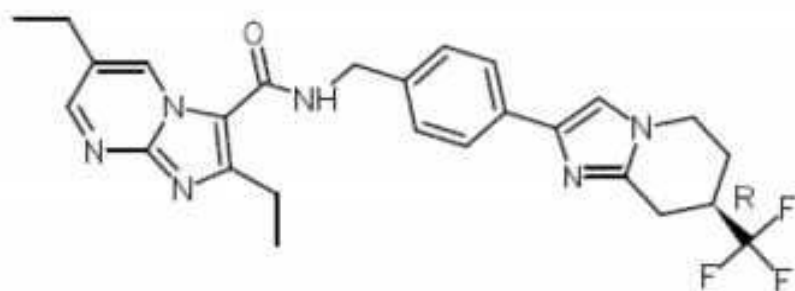
[1589] 화합물 150의 합성



[1590]

[1591] 중간체 I-153 및 중간체 II-98로부터 화합물 150을 합성하였으며, 황백색 고체로서 얻었다(136 mg, 75%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.22 (ddd, J = 12.5, 5.5, 2.8 Hz, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 3.06 – 2.94 (m, 3H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

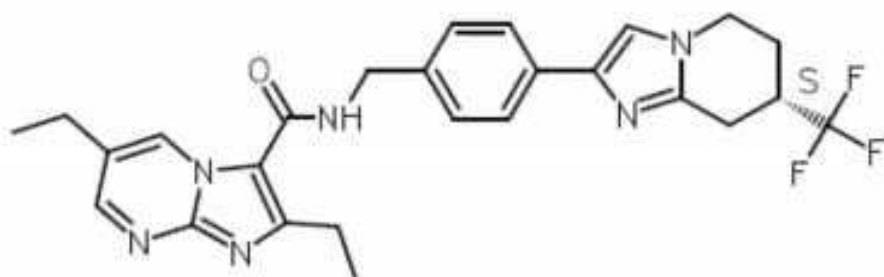
[1592] 화합물 151의 합성



[1593]

[1594] 중간체 I-151a 및 중간체 II-3a로부터 화합물 151을 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(63.8 mg, 35%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 3.99 (td, J = 12.1, 4.5 Hz, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.83 – 2.66 (m, 3H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

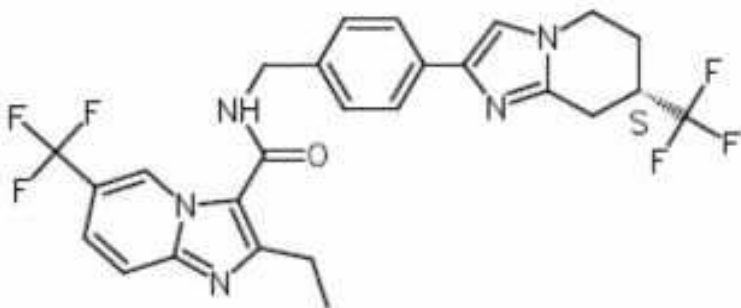
[1595] 화합물 152의 합성



[1596]

[1597] 중간체 I-151b 및 중간체 II-104로부터 화합물 152를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(68.8 mg, 38%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 3.98 (td, J = 12.2, 4.7 Hz, 1H), 3.13 – 2.96 (m, 4H), 2.84 – 2.64 (m, 3H), 2.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

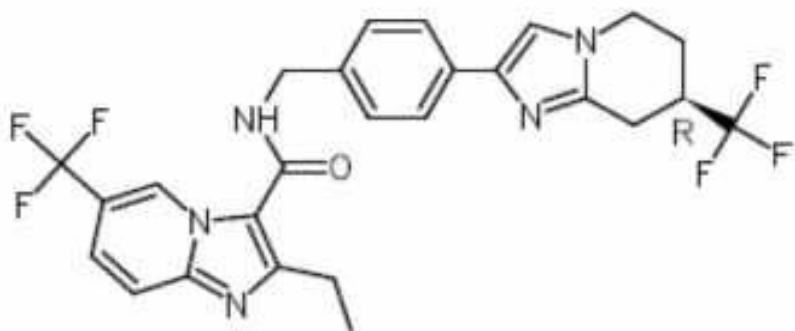
[1598] 화합물 153의 합성



[1599]

[1600] 중간체 I-151b 및 중간체 II-19로부터 화합물 153을 합성하였으며, 황백색 고체로서 얻었다(110.9 mg, 50%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 3.98 (td, J = 12.1, 4.3 Hz, 1H), 3.15 – 2.99 (m, 4H), 2.78 (dd, J = 17.3, 12.6 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

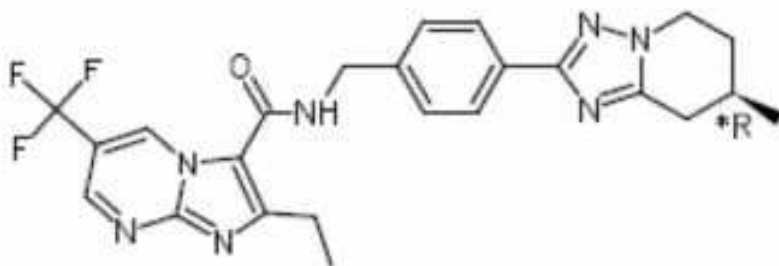
[1601] 화합물 154의 합성



[1602]

[1603] 중간체 I-151a 및 중간체 II-19로부터 화합물 154를 합성하였으며, 황백색 고체로서 얻었다(70.5 mg, 32%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.43 (s, 1H), 8.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.01 (td, J = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 3.15 – 3.09 (m, 2H), 3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.89 – 2.78 (m, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 1.99 (dt, J = 18.6, 6.4 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

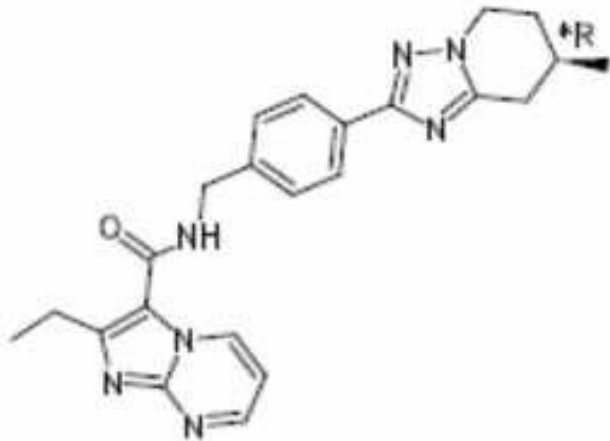
[1604] 화합물 155의 합성



[1605]

[1606] 중간체 I-153 및 중간체 II-19로부터 화합물 155를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(15 mg, 10%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.22 (ddd, J = 12.7, 5.3, 2.6 Hz, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 1H), 3.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98 (dd, J = 16.7, 4.6 Hz, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.83 – 1.67 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1607] 화합물 156의 합성

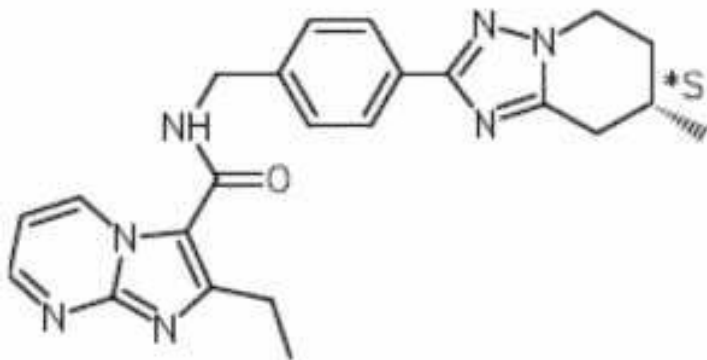


[1608]

[1609] 중간체 I-153 및 중간체 II-102로부터 화합물 156을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(139.5 mg, 59%). ^1H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.04 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.01 – 2.94 (m, 1H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

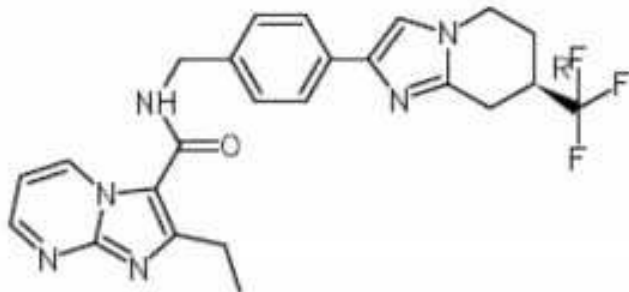
[1610] 화합물 **157**의 합성



[1611]

[1612] 중간체 **I-154** 및 중간체 **II-102**로부터 화합물 **157**을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(153.5 mg, 71%). ^1H **NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.22 (ddd, J = 12.6, 5.5, 2.8 Hz, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.04 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.01 – 2.94 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 14.3, 3.6 Hz, 1H), 1.74 (dtd, J = 13.4, 10.8, 5.8 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

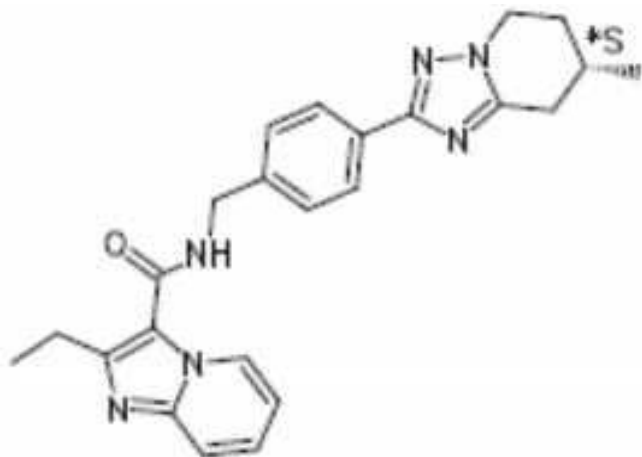
[1613] 화합물 **158**의 합성



[1614]

[1615] 중간체 **I-151a** 및 중간체 **II-102**로부터 화합물 **158**을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(64 mg, 33%). ^1H **NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 12.5, 3.3 Hz, 1H), 3.98 (td, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 2H), 3.02 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 17.3, 12.6 Hz, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 2.04 – 1.89 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

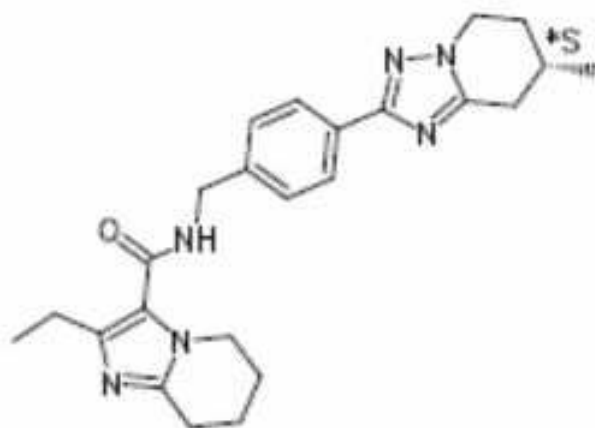
[1616] 화합물 159의 합성



[1617]

[1618] 중간체 I-154 및 중간체 II-102로부터 화합물 159를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(41.5 mg, 21%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.01 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.00 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.97 – 2.94 (m, 1H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

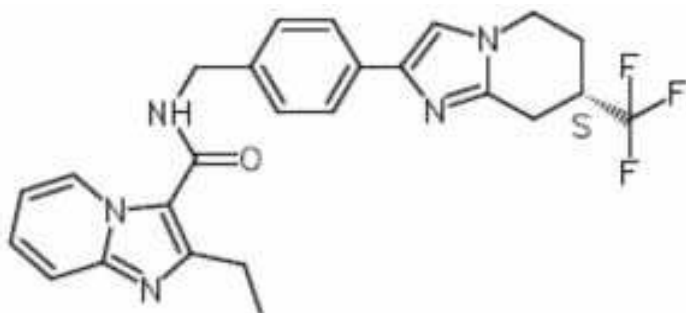
[1619] 화합물 160의 합성



[1620]

[1621] 중간체 II-17a 및 중간체 I-154로부터 화합물 160을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(126.8 mg, 53%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 4.00 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.17 – 2.03 (m, 2H), 1.89 – 1.66 (m, 5H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.12–1.10 (m, 3H).

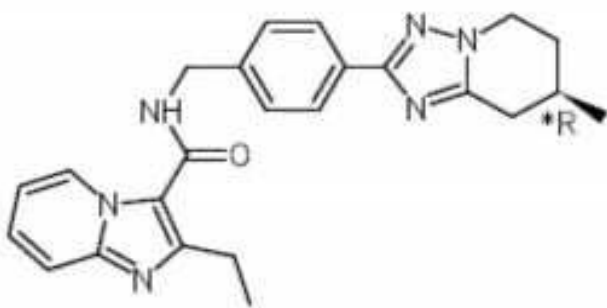
[1622] 화합물 161의 합성



[1623]

[1624] 중간체 II-102 및 중간체 I-151b로부터 화합물 161을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(112.1 mg, 58%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 – 8.90 (m, 1H), 8.40 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 3.98 (td, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 3.12 – 3.03 (m, 2H), 2.99 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 17.4, 12.7 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.2, 2.2 Hz, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

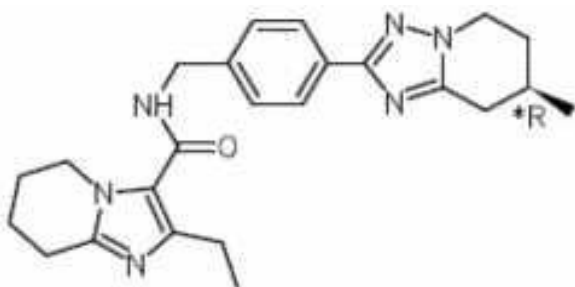
[1625] 화합물 162의 합성



[1626]

[1627] 중간체 II-102 및 중간체 I-153으로부터 화합물 162를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(78.9 mg, 46%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.01 – 8.95 (m, 1H), 8.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.01 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 1H), 3.04 – 2.94 (m, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

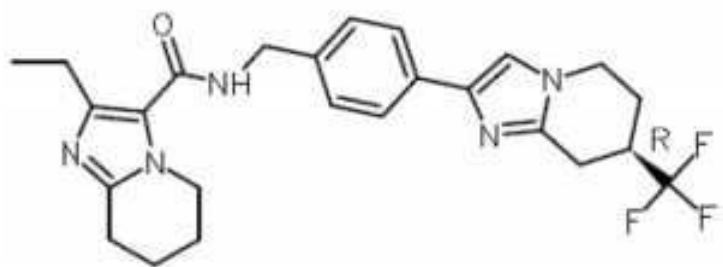
[1628] 화합물 163의 합성



[1629]

[1630] 중간체 II-17a 및 중간체 I-153으로부터 화합물 163을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(50.6 mg, 29%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.99 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.98 (dd, J = 17.0, 5.2 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.17 – 2.00 (m, 2H), 1.91 – 1.69 (m, 5H), 1.13 – 1.07 (m, 6H).

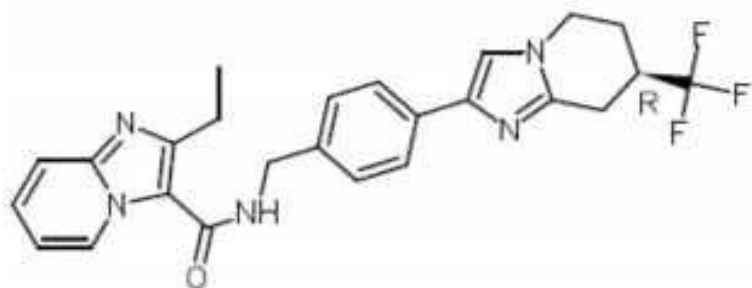
[1631] 화합물 164의 합성



[1632]

[1633] 중간체 II-17a 및 중간체 I-151a로부터 화합물 164를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(114.8 mg, 61%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.19 – 4.12 (m, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 3H), 3.16 – 3.00 (m, 2H), 2.77 (dd, J = 17.4, 12.6 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 1H), 1.88 – 1.73 (m, 4H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1634] 화합물 165의 합성

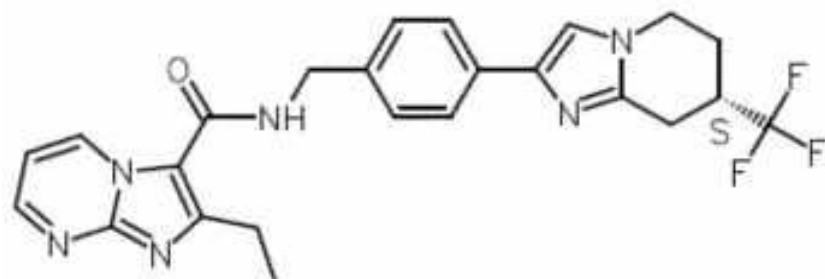


[1635]

[1636] 중간체 II-102 및 중간체 I-151a로부터 화합물 165를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(91.6 mg, 38%).

[1637] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 3.98 (td, J = 12.1, 4.7 Hz, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.99 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 17.3, 12.5 Hz, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1638] 화합물 166의 합성

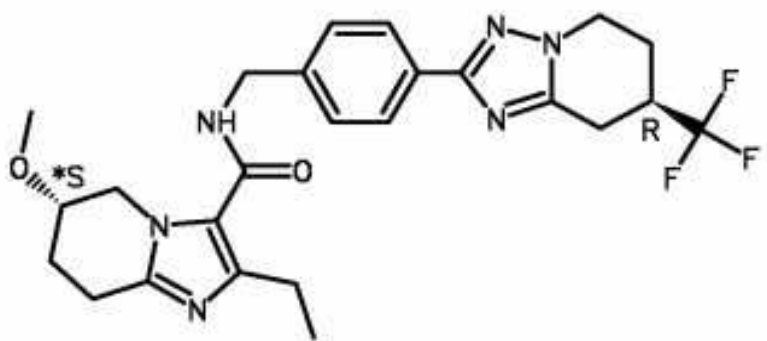


[1639]

[1640] 중간체 II-83 및 중간체 I-151b로부터 화합물 166을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(155.9 mg, 61%).

[1641] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 3.98 (td, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 3.14 – 2.98 (m, 4H), 2.77 (dd, J = 17.4, 12.7 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.2, 2.1 Hz, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

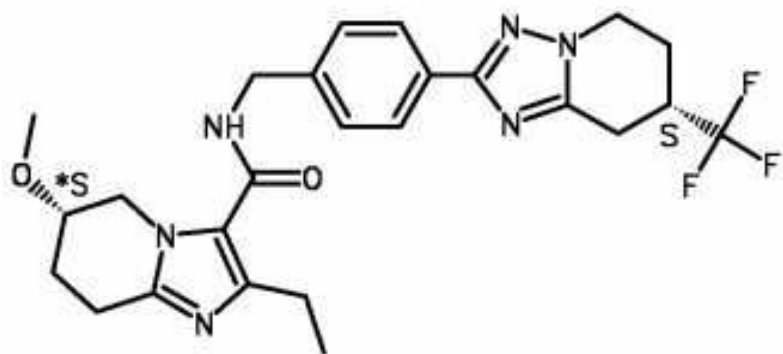
[1642] 화합물 167의 합성



[1643]

[1644] 중간체 II-74 및 중간체 I-88로부터 화합물 167을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(78.4 mg, 47%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 4.04 (dd, J = 13.8, 3.5 Hz, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.23 – 3.13 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 17.8, 12.3 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 2H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1645] 화합물 168의 합성



[1646]

[1647] 중간체 II-74 및 중간체 I-87로부터 화합물 168을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(132.3 mg, 83%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 13.8, 3.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 2.66 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1648] 방법 B: 아실 클로라이드 유도체와 아민 유도체 사이의 커플링 반응

[1649] 일반적 절차

[1650] 방법 A: 둥근바닥 플라스크 내에서, 아민 유도체(1 eq.)를 질소 분위기 하에서 실온에서 무수 다이옥산 중 아실 클로라이드 유도체(1.6 eq.)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, DIPEA(1.6 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO_3 용액(포화, aq.) 및 물로 희석시켰다.

[1651] 방법 B: 둥근바닥 플라스크 내에서, DIPEA(3 내지 6 eq.)를 무수 다이옥산 중 아민 유도체(1 eq.)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 혼합물을 무수 다이옥산 중 아실 클로라이드 유도체(1.7 내지 3 eq.)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다.

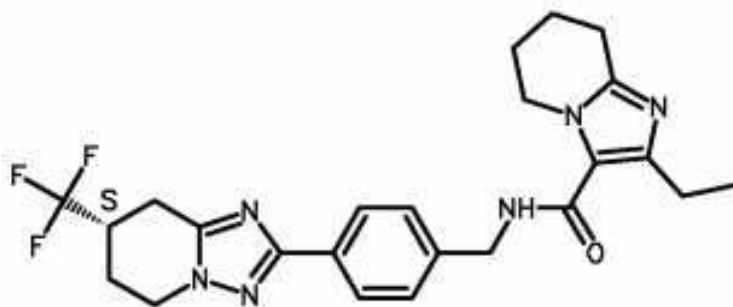
[1652] 반응 혼합물을 NaHCO_3 용액(포화, aq.) 및 물로 희석시킴으로써 혼합물을 후처리(work up)하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(무수 MgSO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다.

[1653] 일 대안에서, 회석 후에, 혼합물을 여과하고, 고체를 세척한 후 진공 하에서 건조시켰다.

[1654] 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카)로 정제하고/하거나 DIPE, Et₂O, DCM/MeOH(9:1)로 분쇄할 수 있다.

[1655] 방법 B를 통해 하기 화합물들을 얻었다:

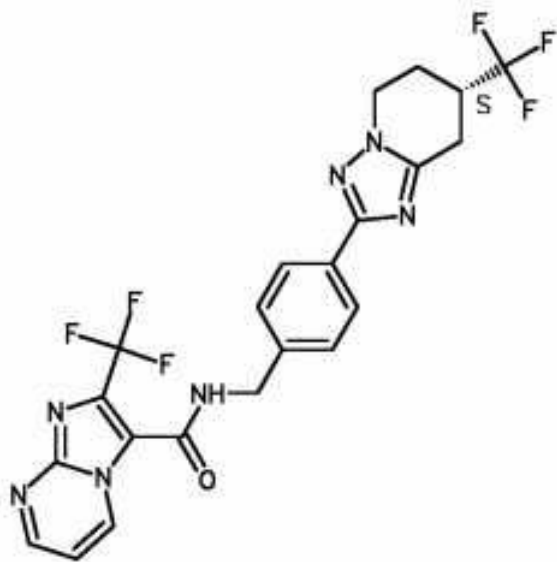
[1656] 화합물 169의 합성



[1657]

[1658] 중간체 II-52 및 중간체 I-88로부터 화합물 169를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(117.7 mg, 72%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.64 (dd, J = 15.0, 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.19 – 2.04 (m, 1H), 1.90 – 1.72 (m, 4H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

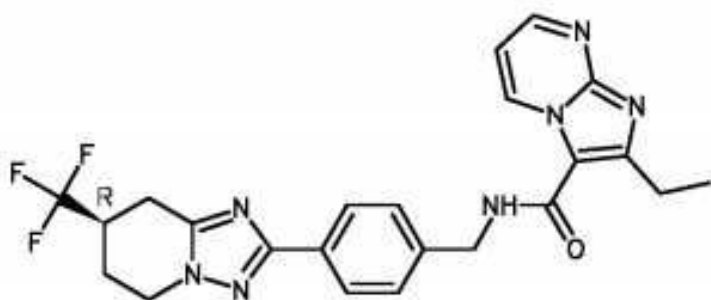
[1659] 화합물 170의 합성



[1660]

[1661] 중간체 II-108 및 중간체 I-87로부터 화합물 170을 합성하였으며, 담갈색 고체로서 얻었다(146.7 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.81 (dd, J = 3.9, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 6.9, 4.1 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.40 – 4.12 (m, 2H), 3.31 – 3.10 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 2.25 – 2.05 (m, 1H).

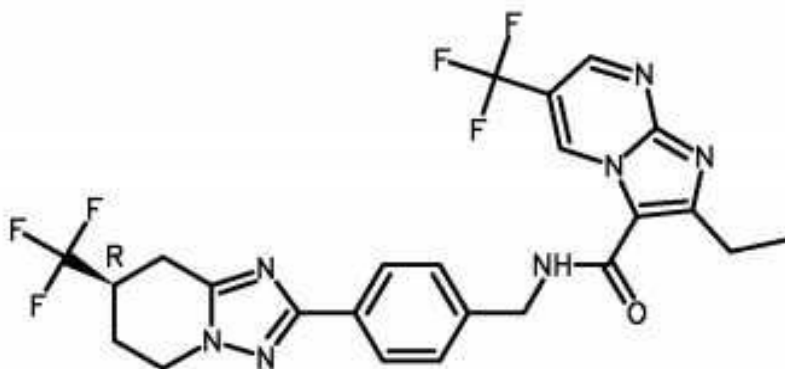
[1662] 화합물 171의 합성



[1663]

[1664] 중간체 II-55 및 중간체 I-88로부터 화합물 171을 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(12.1 g, 94%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.1, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 3.04 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.11 (qd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

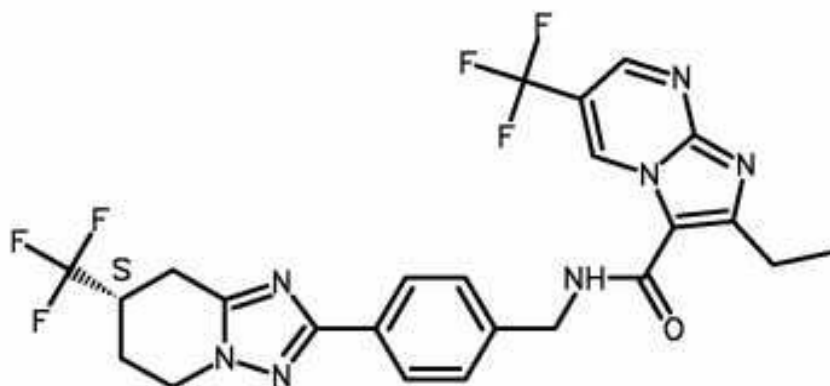
[1665] 화합물 172의 합성



[1666]

[1667] 중간체 II-54 및 중간체 I-88로부터 화합물 172를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(121.4 mg, 63%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.69 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 3.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 2.11 (qd, J = 11.4, 5.9 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1668] 화합물 173의 합성

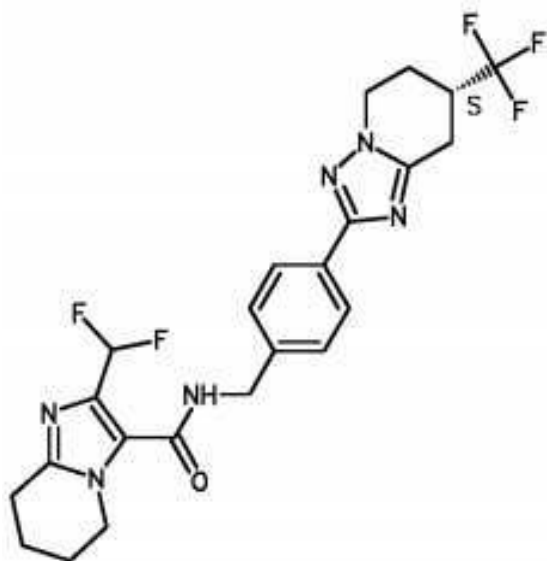


[1669]

[1670] 중간체 II-54 및 중간체 I-87로부터 화합물 173을 합성하였으며, 밝은 베이지색 고체로서 얻었다(66 mg, 33%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.70 – 9.68 (m, 1H), 8.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.9, 3.7 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.7 Hz, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 3.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 17.6, 12.2 Hz, 1H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1671] 화합물 174의 합성

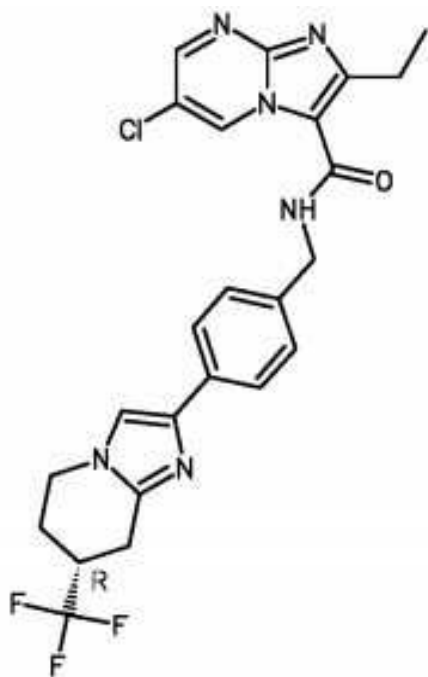


[1672]

[1673] 중간체 II-107 및 중간체 I-87로부터 화합물 174를 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(66.8 mg, 34.2%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 17.6, 12.1 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.78 (m, 4H).

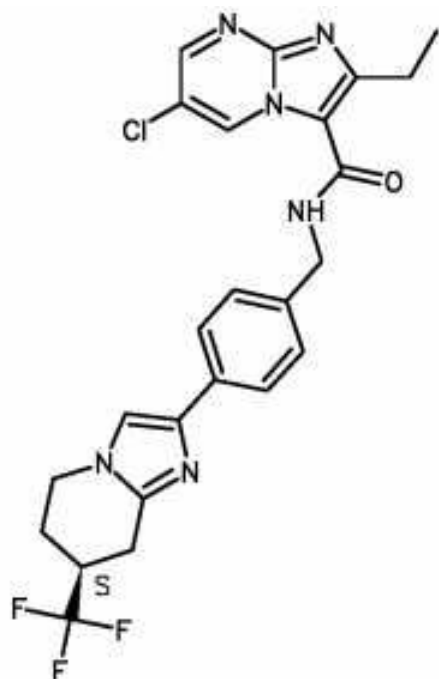
[1674] 화합물 175의 합성



[1675]

[1676] 중간체 II-106 및 중간체 I-151a로부터 화합물 175를 합성하였으며, 담주황색 고체로서 얻었다(45.4 mg, 29%).
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 12.7, 3.5 Hz, 1H), 3.98 (td, J = 12.1, 4.5 Hz, 1H), 3.12 – 3.08 (m, 2H), 3.07 – 3.00 (m, 2H), 2.78 (dd, J = 17.4, 12.7 Hz, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 2.03 – 1.87 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1677] 화합물 176의 합성

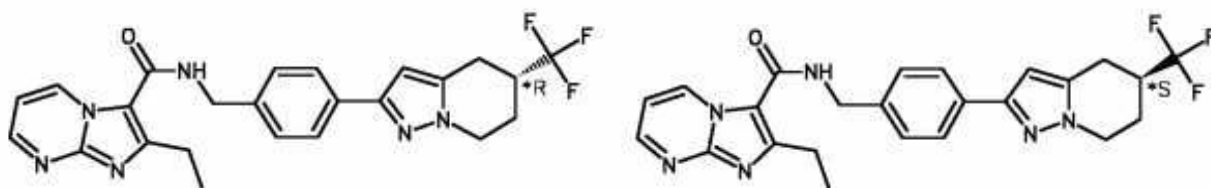


[1678]

[1679] 중간체 II-106 및 중간체 I-151b로부터 화합물 176을 합성하였으며, 황색 고체로서 얻었다(85.3 mg, 30%).
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.16 (dd,

$J = 12.5, 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 3.04 (dd, $J = 15.0, 7.5 \text{ Hz}$, 4H), 2.78 (dd, $J = 17.5, 12.7 \text{ Hz}$, 1H), 2.23 (dd, $J = 13.2, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 1.95 (dq, $J = 11.6, 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.28 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H).

[1680] 화합물 177 및 화합물 178의 합성



[1681]

[1682] 중간체 II-55 및 중간체 I-47로부터 이성질체 177 및 이성질체 178을 합성하였으며, SFC 분리(Jasco SFC 분취용 시스템, i-셀룰로스 컬럼(Phenomenex) 250*30mm, 5mm 입자 크기; 30℃, 120 bar에서 100 ml/분으로의 CO₂(40%) / MeOH(60%) / 다이에틸아민(0.1%)의 등용매 모드) 후에, 백색 고체로서 177(386.1 mg, 48% 수율) 및 178(335.8 mg, 42% 수율)을 얻었다.

[1683]

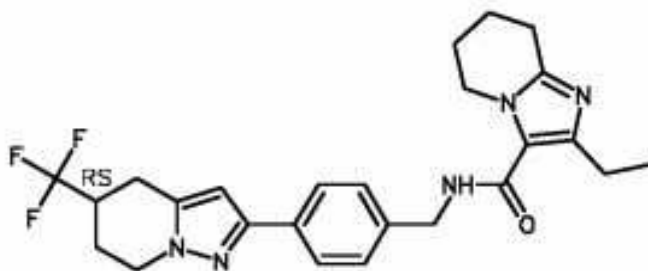
177: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (dd, $J = 6.9, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.63 (dd, $J = 4.2, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.54 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.17 (dt, $J = 12.4, 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.55 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.31 (dd, $J = 12.9, 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.12 (td, $J = 12.2, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.14 (dd, $J = 15.8, 3.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.04 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.80 (dd, $J = 15.8, 11.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.28 (dd, $J = 13.3, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.04 (ddd, $J = 25.0, 11.9, 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.30 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H).

[1684]

178: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (dd, $J = 6.9, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.63 (dd, $J = 4.2, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.54 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.17 (dd, $J = 6.9, 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.55 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.31 (dd, $J = 12.7, 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.12 (td, $J = 12.3, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.13 (dt, $J = 16.0, 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.04 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.80 (dd, $J = 15.8, 11.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.28 (dd, $J = 13.4, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.04 (ddd, $J = 24.9, 11.8, 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.30 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H).

[1685]

화합물 179의 합성

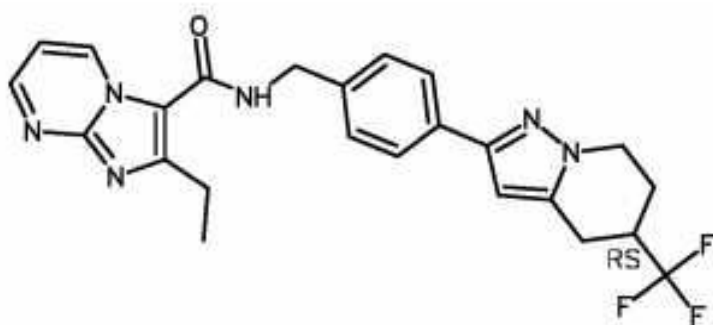


[1686]

[1687] 중간체 II-52 및 중간체 I-27로부터 화합물 179를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(49.4 mg, 수율: 51%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.42 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.30 (dd, $J = 12.9, 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.11 (td, $J = 12.3, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.99 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.13 (dd, $J = 15.9, 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.07 – 2.93 (m, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.70 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.64 (q, 2H), 2.28 (dd, $J = 13.4, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.04 (qd, $J = 11.8, 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.92 – 1.81 (m, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H).

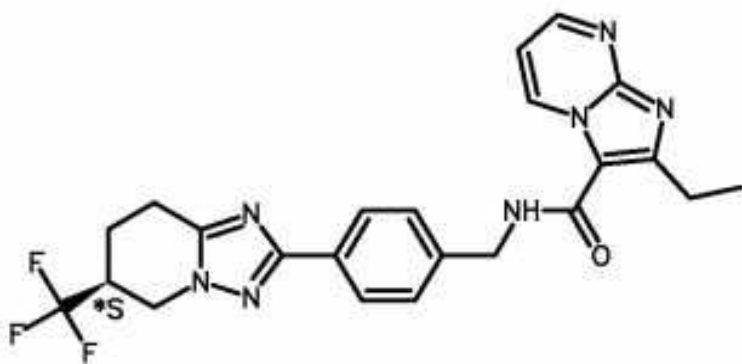
[1688] 화합물 180의 합성



[1689]

[1690] 중간체 II-55 및 중간체 I-10으로부터 화합물 180을 합성하였으며, 담주황색 고체로서 얻었다(54.5 mg, 수율: 49%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.31 (dd, J = 12.6, 3.6 Hz, 1H), 4.12 (td, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 3.24 – 3.08 (m, 1H), 3.04 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 2.95 – 2.68 (m, 1H), 2.42 – 2.20 (m, 1H), 2.04 (qd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

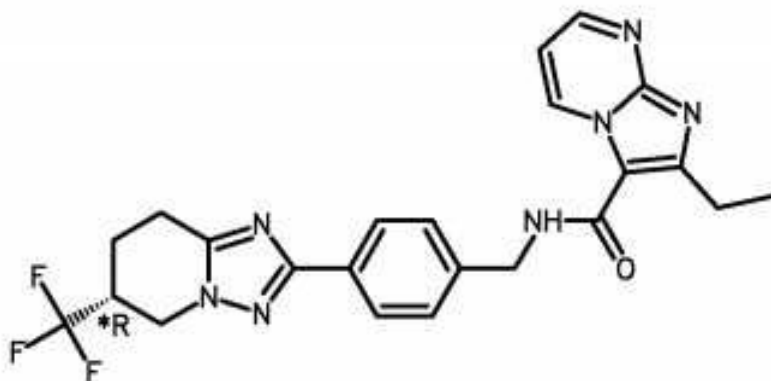
[1691] 화합물 181의 합성



[1692]

[1693] 중간체 II-55 및 중간체 I-47로부터 화합물 181을 합성하였다. 이성질체들을 SFC(Jasco SFC 분취용 시스템, i-셀룰로스 컬럼(Phenomenex) 250*30mm, 5mm 입자 크기; 30℃, 120 bar에서 100 ml/분으로의 CO₂(40%) / MeOH(60%) / 다이에틸아민(0.1%)의 등용매 모드)로 분리하여, 담주황색 고체를 얻었다(35 mg, 수율: 23%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.47 (dd, J = 12.4, 5.6 Hz, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.09 – 1.92 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

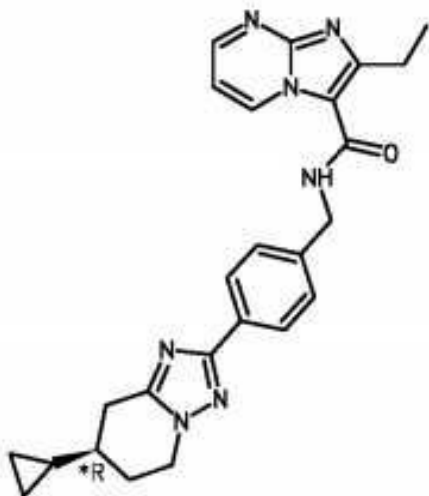
[1694] 화합물 182의 합성



[1695]

[1696] 중간체 II-55 및 중간체 I-47로부터 화합물 182를 합성하였다. 이성질체들을 SFC(Jasco SFC 분취용 시스템, i-셀룰로스 컬럼(Phenomenex) 250*30mm, 5mm 입자 크기; 30℃, 120 bar에서 100 ml/분으로의 CO₂(40%) / MeOH(60%) / 다이에틸아민(0.1%)의 등용매 모드)로 분리하여, 담주황색 고체를 얻었다(30.5 mg, 수율: 20%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.47 (dd, J = 12.4, 5.6 Hz, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.94 (ddd, J = 17.1, 10.5, 6.2 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

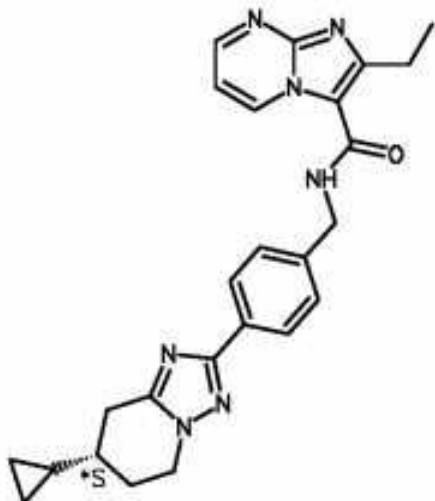
[1697] 화합물 183의 합성



[1698]

[1699] 중간체 II-55 및 중간체 I-60으로부터 화합물 183을 합성하였다. 이성질체들을 SFC(Jasco SFC 분취용 시스템, i-셀룰로스 컬럼(Phenomenex) 250*30mm, 5mm 입자 크기; 30℃, 120 bar에서 100 ml/분으로의 CO₂(40%) / MeOH(60%) / 다이에틸아민(0.1%)의 등용매 모드)로 분리하여, 담백색 고체로서 얻었다(45 mg, 수율: 14%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.25 (ddd, J = 12.7, 5.7, 3.3 Hz, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.07 – 2.97 (m, 3H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 0.81 – 0.71 (m, 1H), 0.50 – 0.43 (m, 2H), 0.27 – 0.18 (m, 2H).

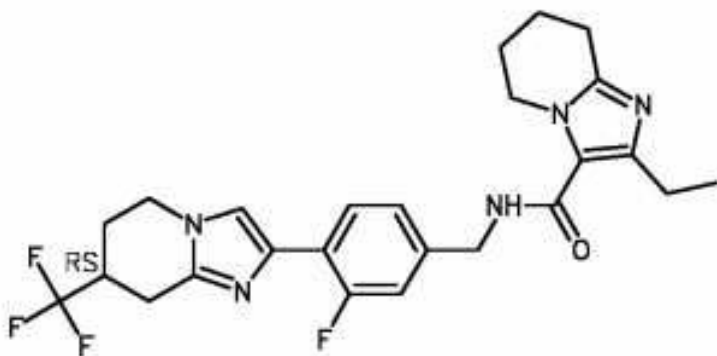
[1700] 화합물 184의 합성



[1701]

[1702] 중간체 II-55 및 중간체 I-60으로부터 화합물 184를 합성하였다. 이성질체들을 SFC(Jasco SFC 분취용 시스템, i-셀룰로스 컬럼(Phenomenex) 250*30mm, 5mm 입자 크기; 30℃, 120 bar에서 100 ml/분으로의 CO₂(40%) / MeOH(60%) / 다이에틸아민(0.1%)의 등용매 모드로 분리하여, 담백색 고체를 얻었다(61 mg, 수율: 19%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.25 (ddd, J = 12.6, 5.6, 3.4 Hz, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 1H), 3.08 – 2.97 (m, 3H), 2.64 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 0.81 – 0.71 (m, 1H), 0.49 – 0.44 (m, 2H), 0.26 – 0.18 (m, 2H).

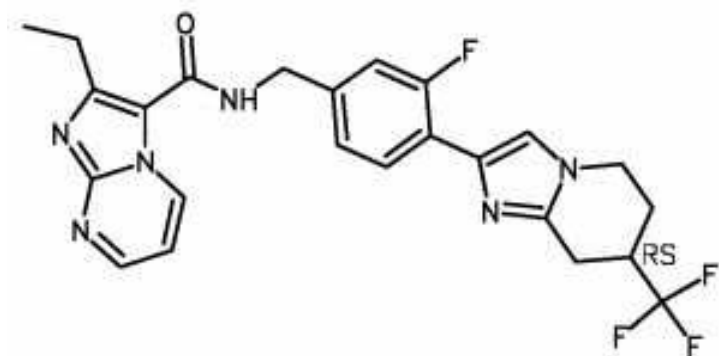
[1703] 화합물 185의 합성



[1704]

[1705] 중간체 II-52 및 중간체 I-130으로부터 화합물 185를 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(87 mg, 수율: 68%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 12.7, 3.3 Hz, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 3H), 3.14 – 3.05 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 17.3, 12.6 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.95 (qd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

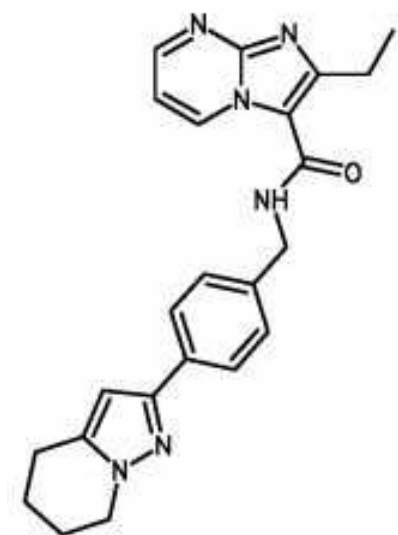
[1706] 화합물 186의 합성



[1707]

[1708] 중간체 II-55 및 중간체 I-130으로부터 화합물 186을 합성하였으며, 백색 고체로서 얻었다(43 mg, 수율: 34%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.29 – 4.13 (m, 1H), 3.99 (td, J = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 3.14 – 3.09 (m, 1H), 3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (dd, J = 17.4, 12.5 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.96 (qd, J = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

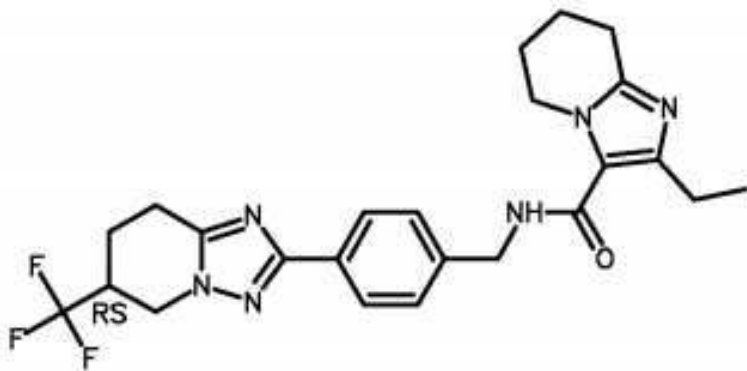
[1709] 화합물 187의 합성



[1710]

[1711] 중간체 II-55 및 중간체 I-86으로부터 화합물 187을 합성하였으며, 황색을 띤 고체로서 얻었다(62 mg, 수율: 71%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

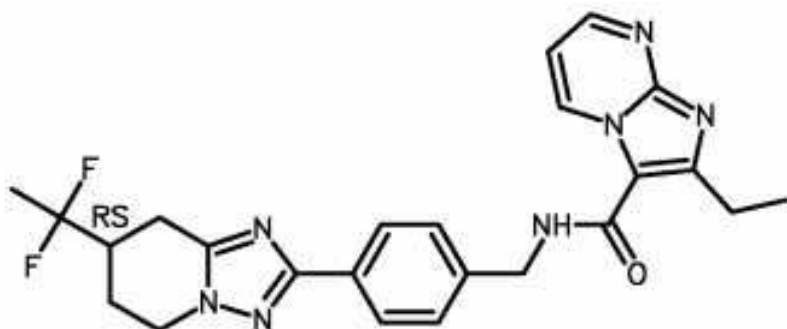
[1712] 화합물 188의 합성



[1713]

[1714] 중간체 II-52 및 중간체 I-47로부터 화합물 188을 합성하였으며, 황색을 띤 고체로서 얻었다(51 mg, 수율: 53%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 3.99 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.95 (dt, J = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.02 (dtd, J = 13.2, 10.8, 6.0 Hz, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 4H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

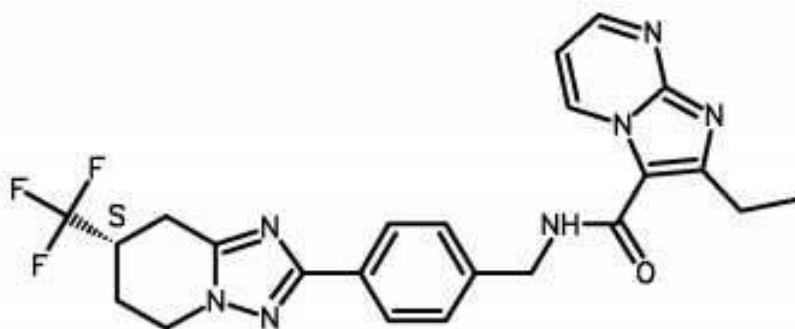
[1715] 화합물 189의 합성



[1716]

[1717] 중간체 II-55 및 중간체 I-160으로부터 화합물 189를 합성하였으며, 옅은 베이지색 고체로서 얻었다(66.9 mg, 수율: 74%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.35 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.58 (dd, J = 12.7, 3.4 Hz, 1H), 3.36 (td, J = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 16.5, 4.8 Hz, 1H), 2.26 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.08 (dd, J = 16.9, 11.3 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.59 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 1H), 0.92 (t, J = 19.1 Hz, 3H), 0.54 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1718] 화합물 190의 합성

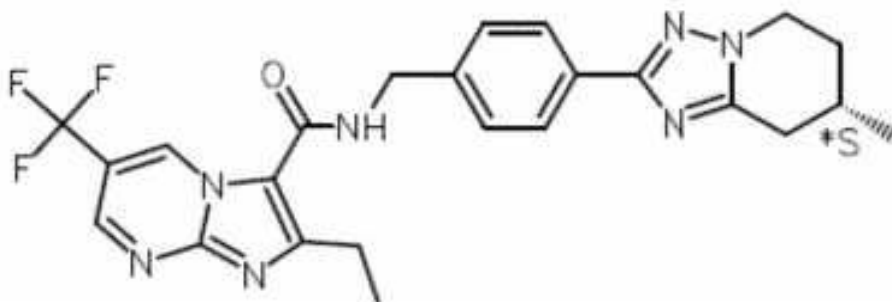


[1719]

[1720] 중간체 II-55 및 중간체 I-87로부터 화합물 190을 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(13.2 g, 98%). ^1H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.9, 3.4 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 3.04 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.11 (qd, J = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1721] 화합물 191의 합성

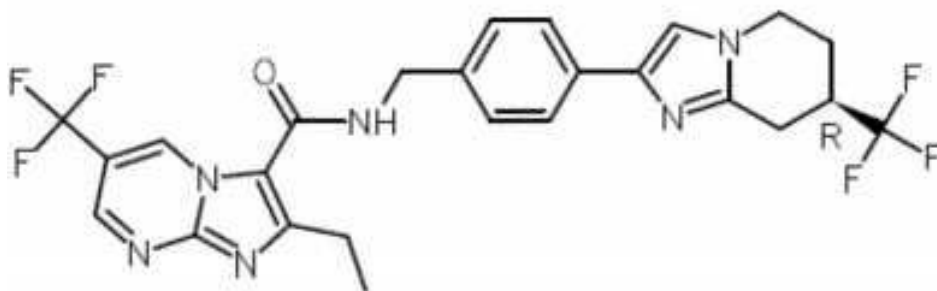


[1722]

[1723] 중간체 II-54 및 중간체 I-154로부터 화합물 191을 합성하였으며, 베이지색 고체로서 얻었다(45.8 mg, 23%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.22 (ddd, J = 12.6, 5.5, 2.8 Hz, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98 (dd, J = 17.1, 5.3 Hz, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 1.74 (dtd, J = 13.3, 10.8, 5.7 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1724] 화합물 192의 합성

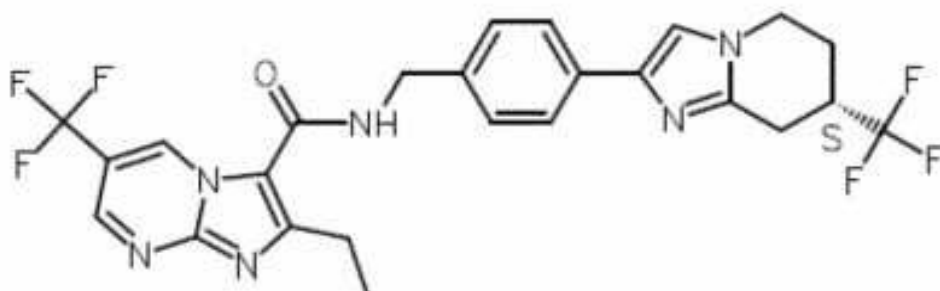


[1725]

[1726] 중간체 II-54 및 중간체 I-151a로부터 화합물 192를 합성하였으며, 밝은 베이지색 고체로서 얻었다(41.1 mg, 25%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.67 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 12.5, 3.4 Hz, 1H), 3.98 (td, J = 12.1, 4.5 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 15.0, 7.4 Hz, 4H), 2.77 (dd, J = 17.4, 12.6 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.95 (qd, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1727] 화합물 193의 합성



[1728]

[1729] 중간체 **II-54** 및 중간체 **I-151b**로부터 화합물 **193**을 합성하였으며, 담주황색 고체로서 얻었다(17.8 mg, 11%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 12.6, 3.4 Hz, 1H), 3.98 (td, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 3.12 – 3.01 (m, 4H), 2.77 (dd, J = 17.4, 12.7 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1730] **방법 C: 커플링 반응 후 보호기 절단**

[1731] **일반적 절차**

[1732] a) 커플링 반응

[1733] 둥근바닥 플라스크 내에서, 카르복실산 유도체(1.1 내지 1.3 eq.)를 DMF 중 아민 유도체(1 eq.)의 용액에 첨가하였다. DIPEA(7 eq.) 및 HATU[CAS 148893-10-1](1.5 eq.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 용액(포화, aq.)으로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(무수 MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 구배: DCM 중 DCM/MeOH(9:1))로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜 원하는 중간체 **XX**를 얻었다.

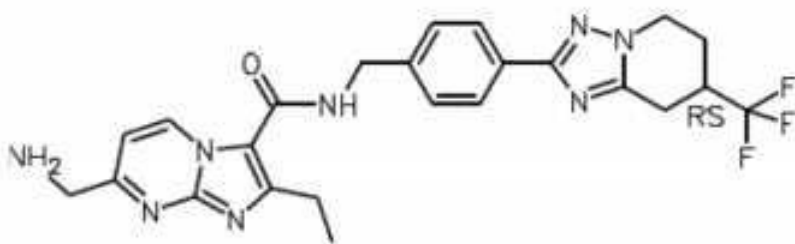
[1734] b) 보호기 절단

[1735] **방법 CA:** 다이옥산 중 HCl(4M, 6 eq.)을 실온에서 둥근바닥 플라스크 내에서 DCM 중 단계 a)로부터 얻어진 생성물(1 eq.)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 농축 전에 추출 단계가 사용될 수 있다. 이어서, 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카) 및/또는 분쇄(DIPE, DCM을 사용함)로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다.

[1736] **방법 CB:** TFA를 0°C에서 둥근바닥 플라스크 내에서 단계 a)로부터 얻어진 생성물(1 eq.)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 용액(포화, aq.)을 사용하여 중화시키고, 적절한 용매로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(무수 MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피로 정제하거나, 또는 분쇄하여(DCM) 원하는 화합물을 얻었다.

[1737] **방법 C를 통해 하기 화합물들을 얻었다:**

[1738] 화합물 **138**의 합성

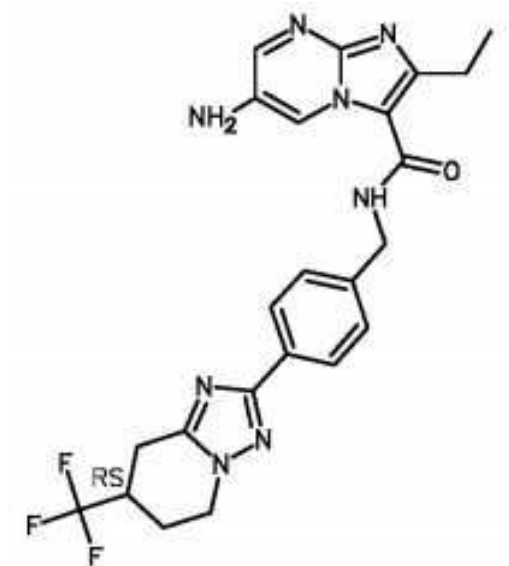


[1739]

[1740] 중간체 **II-22**와 중간체 **I-6** 사이의 커플링 반응(단계 a)을 수행하여 황색 고체(200 mg, 80%, 85% 순도)를 얻었다.

[1741] 방법 A에 대해 기재된 것과 유사한 절차로 HCl로 처리하여, 황색 고체로서 화합물 **138**(33 mg, 16%)을 얻었다.
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 12.5, 3.7 Hz, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.19 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.17 – 2.03 (m, 2H), 1.27 (dd, J = 15.9, 8.4 Hz, 3H).

[1742] 화합물 194의 합성

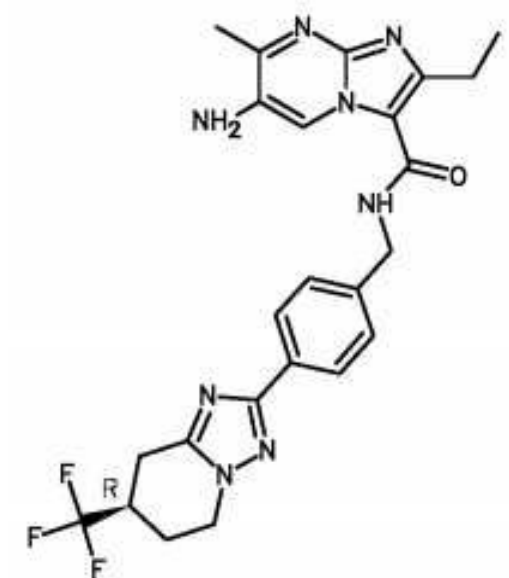


[1743]

[1744] 중간체 II-91과 중간체 I-6 사이에 커플링 반응(단계 a)을 수행하였다.

[1745] 방법 A에 대해 기재된 것과 유사한 절차로 HCl로 처리하여, 베이지색 고체로서 화합물 194(158 mg, 72%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.78 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 8.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 12.9, 3.9 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 12.1, 4.7 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.11 (qd, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1746] 화합물 195의 합성



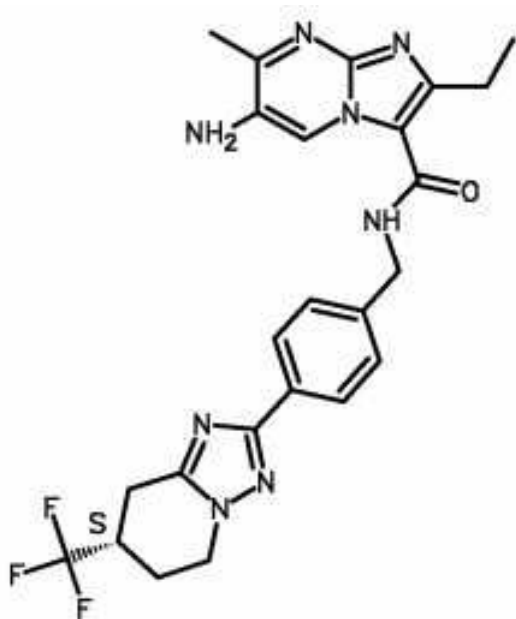
[1747]

[1748] 중간체 II-15와 중간체 I-88 사이의 커플링 반응(단계 a)을 수행하여 베이지색 고체(191 mg, 68%)를 얻었다.

[1749] 방법 B에 대해 기재된 것과 유사한 절차로 TFA로 처리하여 화합물 195(45.8 mg, 37%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (d, J = 27.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.69 – 4.58 (m, 2H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 4.17 (td, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (d, J = 21.5 Hz, 3H), 3.26 – 3.13 (m, 2H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 17.9, 12.5 Hz, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 2.23 (s, 3H),

2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.56 – 1.21 (m, 12H).

[1750] 화합물 196의 합성

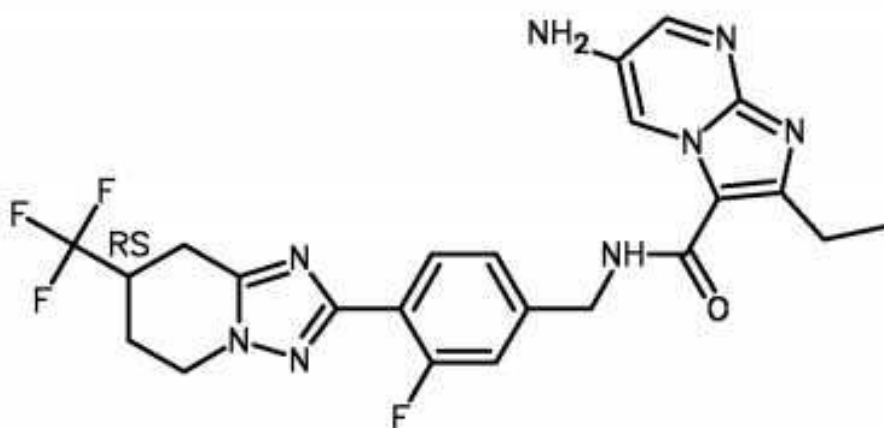


[1751]

[1752] 중간체 II-15와 중간체 I-87 사이의 커플링 반응(단계 a)을 수행하여 베이지색 고체(203 mg, 73%)를 얻었다.

[1753] 방법 B에 대해 기재된 것과 유사한 절차로 TFA로 처리하여 화합물 196(19.1 mg, 14%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.31 (dd, J = 12.5, 8.1 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 1H), 1.56 – 1.19 (m, 12H).

[1754] 화합물 197의 합성

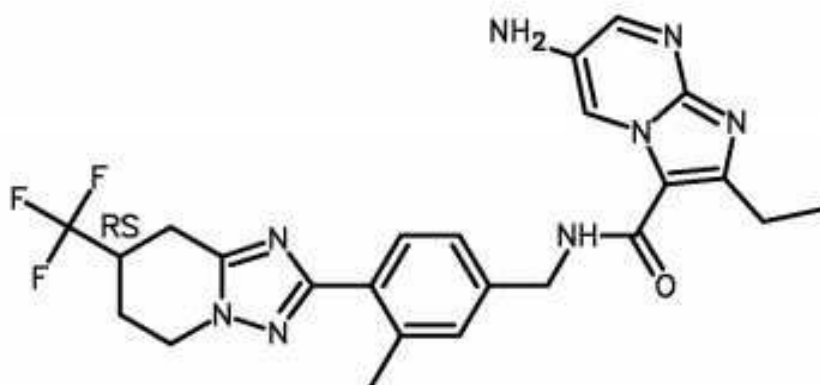


[1755]

[1756] 중간체 II-91과 중간체 I-150b 사이의 커플링 반응(단계 a)을 수행하여 갈색 고체(186 mg, 73%)를 얻었다.

[1757] 방법 A에 대해 기재된 것과 유사한 절차로 HCl로 처리하여 화합물 197(126 mg, 80%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.41 – 4.29 (m, 1H), 4.18 (td, J = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.95 – 2.89 (m, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1758] 화합물 198의 합성



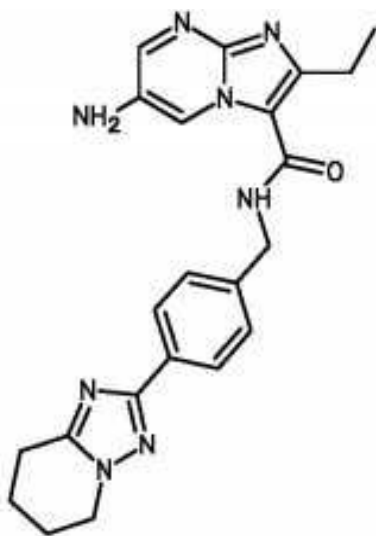
[1759]

[1760] 중간체 II-91과 중간체 I-125 사이의 커플링 반응(단계 a)을 수행하여 갈색 고체(193 mg, 74%)를 얻었다.

[1761] 방법 A에 대해 기재된 것과 유사한 절차로 HCl로 처리하여, 백색 고체로서 화합물 198(79.4 mg, 49%)을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.38 – 4.29 (m, 1H), 4.18 (td, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 3.02 – 2.88 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1762] 화합물 199의 합성



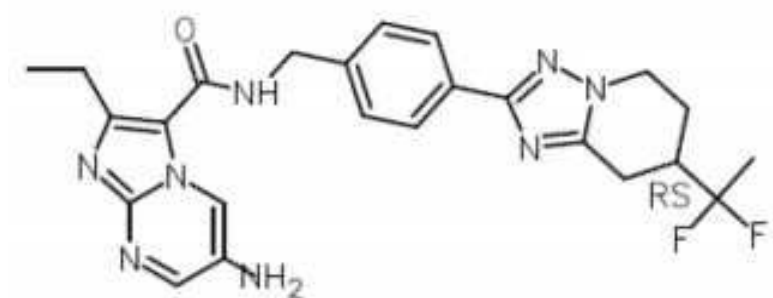
[1763]

[1764] 중간체 II-91과 중간체 I-72a 사이의 커플링 반응(단계 a)을 수행하여 갈색 고체(193 mg, 74%)를 얻었다.

[1765] 방법 A에 대해 기재된 것과 유사한 절차로 HCl로 처리하여, 백색 고체로서 화합물 199(187 mg, 77%)를 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.27-8.33 (m, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H), 7.90-7.96 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 2H), 5.23-5.31 (m, 2H), 4.51-4.57 (m, 2H), 4.10-4.16 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 2.85 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.98-2.05 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.25 ppm (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1766] 화합물 200의 합성



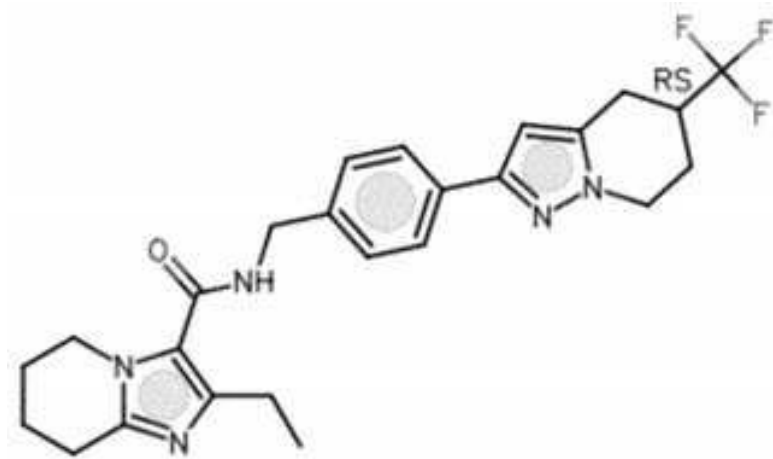
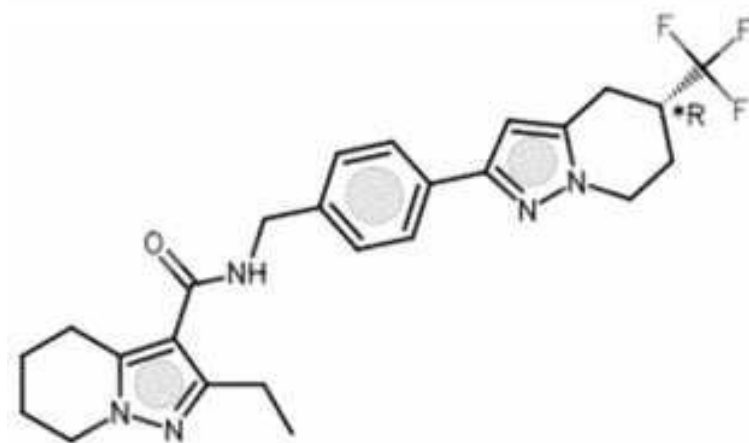
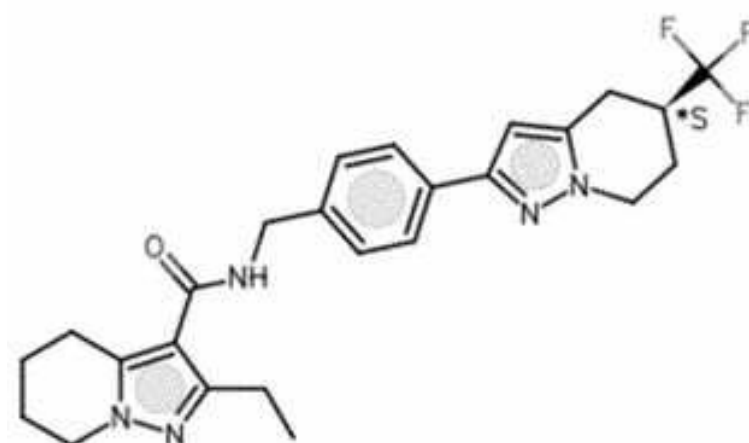
[1767]

[1768] 중간체 II-91과 중간체 I-160 사이의 커플링 반응(단계 a)을 수행하여 황색 고체(200 mg, 81%)를 얻었다.

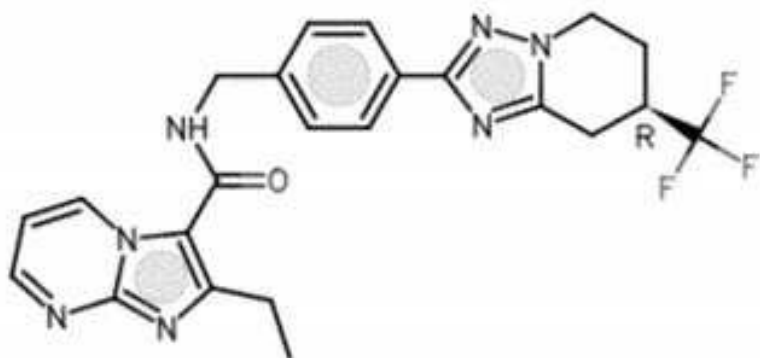
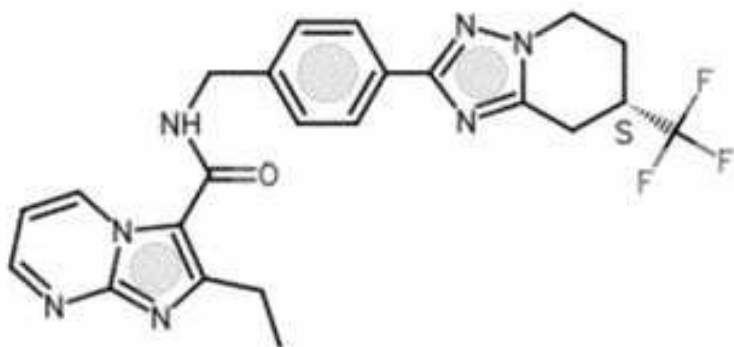
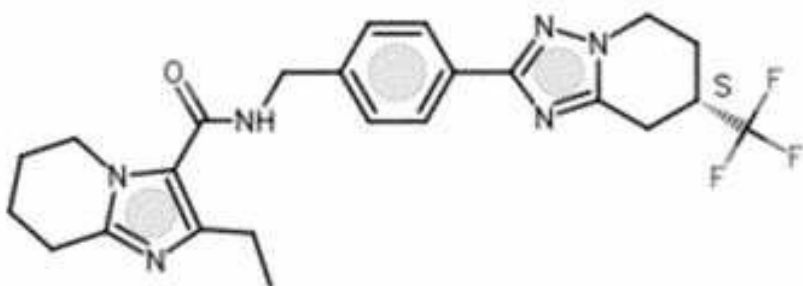
[1769] 방법 A에 대해 기재된 것과 유사한 절차로 HCl로 처리하여, 베이지색 고체로서 화합물 200(121.4 mg, 72%)을 얻었다.

[1770] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 4.11 (td, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 16.5, 4.3 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 16.5, 11.4 Hz, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 1H), 1.71 (t, J = 19.5 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

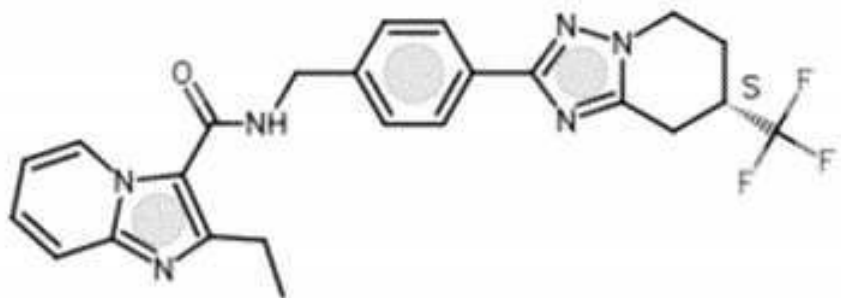
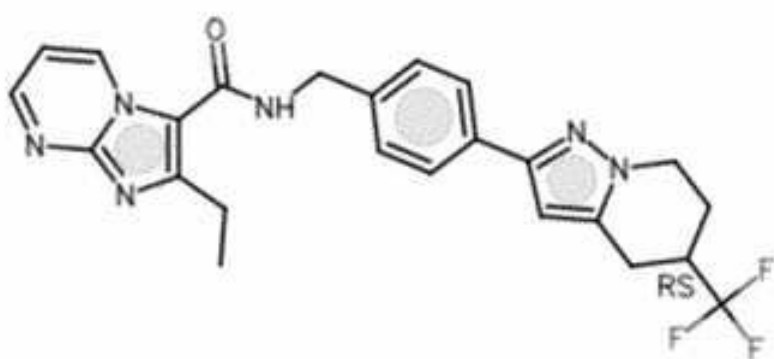
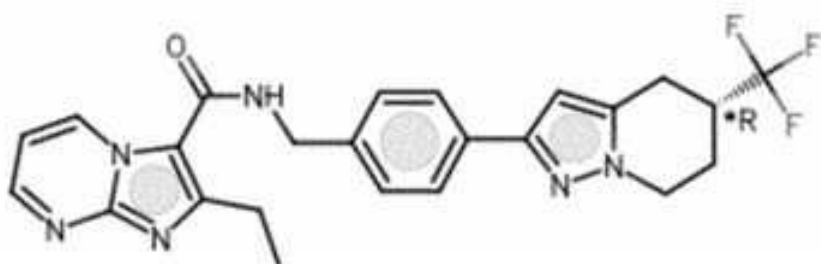
[1771] 또한, 하기 화합물을 본 명세서에 개시된 절차에 따라 제조하였다:



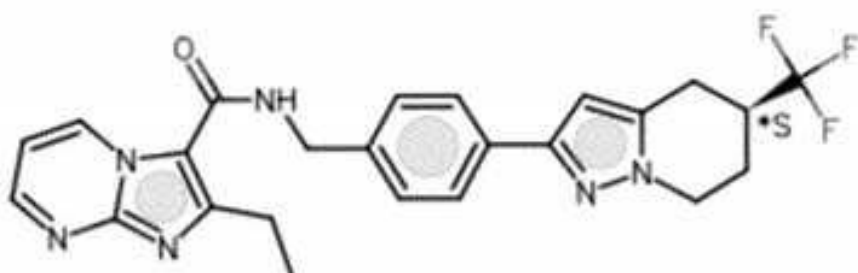
[1772]



[1773]



[1774]



[1775]

- [1776] 3 - 분석 데이터:
- [1777] HPLC-LCMS
- [1778] 일부 화합물의 질량을 LCMS(액체 크로마토그래피 질량분석법)를 사용하여 기록하였다. 사용된 방법들은 하기에 기재된다.
- [1779] LCMS 방법의 일반적인 절차
- [1780] 각각의 방법에 명시된 바와 같은 컬럼 및 LC 펌프, 다이오드-어레이(DAD) 또는 UV 검출기를 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 측정을 수행하였다. 필요하다면, 추가의 검출기가 포함되었다(하기 방법의 표 참조). 컬럼으로부터의 유동을 대기압 이온 공급원으로 구성된 질량 분석계(MS)에 도달되게 하였다. 화합물의 공칭 단일동위원소 분자량(MW)의 확인을 가능하게 하는 이온을 얻기 위하여 조정 파라미터(예를 들어, 주사 범위, 체류 시간...)를 설정하는 것은 당업자의 지식 범위 내에 있다. 적절한 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다.
- [1781] 화합물들은 그들의 실험적 체류 시간(R_t) 및 이온에 의해 기술되어 있다. 데이터의 표에 달리 명시되어 있지 않다면, 보고된 분자 이온은 $[M+H]^+$ (양성자화된 분자) 및/또는 $[M-H]^-$ (탈양성자화 분자)에 상응한다. 화합물이 직접 이온화가능하지 않은 경우에는, 부가물의 유형이 명시된다(즉, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ 등...). 다수의 동위원소 패턴을 갖는 분자(Br, Cl)의 경우, 보고된 값은 최저 동위원소 질량에 대해 얻어진 값이다. 모든 결과는 사용된 방법과 일반적으로 관련된 실험 불확실성을 수반하면서 획득되었다.
- [1782] 이하, "SQD"는 단일 사중극자 검출기를 의미하고, "RT"는 실온을 의미하고, "BEH"는 가교된 에틸실록산/실리카 하이브리드를 의미하고, "HSS"는 고강도 실리카를 의미하고, "DAD"는 다이오드 어레이 검출기를 의미하고, "MSD"는 질량 선택적 검출기를 의미한다.

[1783] [표 1]

LCMS 방법 코드(유량은 mL/분으로 표현되고, 컬럼 온도(T)는 °C로 표현되고, 전개 시간은 분으로 표현됨).

방법 코드	기기	컬럼	이동상	구배	유량	전개 시간
					컬럼 T	
A	Agilent 1100 HPLC DAD LC/MS G1956A	YMC-팩 ODS-AQ C18 (50 × 4.6 mm, 3 μm)	A: H ₂ O 중 0.1% HCOOH B: CH ₃ CN	4.8 분만에 95% A 에서 5% A 까지, 1.0 분 동안 유지, 0.2 분만에 95% A 까지.	2.6	6.2
					35	
B	Agilent 1290 Infinity II HPLC DAD LC/MSD iQ G6160A	Phenomene × Kinetex C18(50 × 2.1 mm, 1.7 μm)	A: H ₂ O 중 0.1% HCOOH B: CH ₃ CN	1.6 분만에 90% A 에서 10% A 까지, 0.4 분 동안 유지, 0.2 분만에 90% A 까지.	1.2	2.2
					60	
C	Agilent 1260 Infinity DAD TOF-LC/MS G6224A	YMC-팩 ODS-AQ C18 (50 × 4.6 mm, 3 μm)	A: H ₂ O 중 0.1% HCOOH B: CH ₃ CN	4.8 분만에 95% A 에서 5% A 까지, 1.0 분 동안 유지, 0.2 분만에 95% A 까지.	2.6	6.8
					35	
D	Agilent 1290 Infinity DAD LC/MS 6120(G1948B)	Thermo Scientific Accucore C18 (50 × 2.1 mm, 2.6 μm)	A: H ₂ O 중 0.1% HCOOH B: CH ₃ CN	1.3 분만에 95% A 에서 5% A 까지, 0.5 분 동안 유지, 0.1 분만에 95% A 까지.	1.5	2.0
					35	

[1784]

[1785] [표 2]

화합물의 데이터 특성화. R_t 는 체류 시간(단위: 분)을 의미하고, MW는 화합물의 분자량을 의미하고, $[M+H]^+$ 는 화합물의 양성자화된 질량을 의미하고, 방법은 화합물의 LCMS 분석에 사용되는 방법을 지칭한다.

화합물 번호	용점 (°C) (DSC 또는 MT)	R_t	UV 면적 (%)	MW	$[M+H]^+$	방법
1ab	N.D.	2.57	99	483.5	484.2	A
1a	255.1 (MT)	2.57	99	483.5	484.2	A
1b	263.1 (MT)	2.57	99	483.5	484.2	A
2ab	213.3 (MT)	3.09	98	508.4	509.1	A
2a	226.1 (DSC)	3.08	99	508.4	509.1	A
2b	226.5 (DSC)	3.08	99	508.4	509.1	A
3ab	220.0 (MT)	1.86	99	482.5	483.2	A
3a	223.3 (MT)	1.82	99	482.5	483.2	A
3b	224.7 (MT)	1.83	98	482.5	483.2	A
4ab	236.7 (MT)	2.37	97	429.5	430.2	A
5ab	255.0 (MT)	2.43	99	483.5	484.2	A
5a	nd	0.78	99	483.5	484.2	B
5b	nd	0.78	99	483.5	484.2	B
6ab	224.9 (MT)	2.64	99	499.5	500.2	A
7ab	228.3 (MT)	2.44	99	486.5	487.1	A
8ab	271.8 (MT)	2.81	99	495.5	496.2	A
9ab	256.8 (MT)	2.50	99	497.5	498.2	A
10ab	229.9 (MT)	3.02	97	503.9	504.1	A
10a	nd	2.86	99	503.9	504.1	A
10b	nd	2.99	99	503.9	504.1	A
11ab	271.1 (MT)	2.53	98	513.5	514.2	A
12ab	272.5 (MT)	2.24	99	498.5	499.2	A
13ab	181.9 (MT)	2.17	99	472.5	473.2	A
14ab	206.9 (MT)	3.10	99	490.4	491.2	A
15ab	226.8 (MT)	2.29	99	482.5	483.2	A
16ab	172.9 (MP)	1.81	96	498.5	499.2	A
17ab	251.1 (MT)	2.34	99	469.5	470.1	A
18ab	183.1 (MT)	2.85	99	507.4	508.2	C
19ab	252.4 (MT)	1.92	99	496.5	497.2	A
20ab	225 (MT)	3.05	99	482.5	483.2	A
21ab	236.7 (MT)	3.18	99	496.5	497.2	A
22ab	251.7 (MT)	2.56	99	501.5	502.2	A
23ab	211.6 (MT)	2.73	99	497.5	498.2	A
24ab	257.4 (MT)	2.63	99	483.5	484.2	A
25ab	246.7 (MT)	2.35	99	465.5	466.2	A
26ab	216.7 (MP)	2.18	99	445.5	446.2	A
27ab	221.7 (MP)	2.70	99	455.6	456.2	A
28ab	213.3 (MP)	2.90	99	457.6	458.3	A
29ab	274.2 (DSC)	1.82	99	431.5	432.2	A
30ab	137.9 (DSC)	2.3	97	489.6	491.2	A
31ab	252.1 (MT)	2.06	99	415.5	416.2	A
32ab	243.9 (DSC)	1.99	99	433.5	434.2	A
33ab	226.6 (MT)	2.63	99	499.5	500.2	A
34ab	265.6 (DSC)	1.68	99	482.5	483.3	A
35ab	235.2 (MT)	2.16	98	432.5	433.2	A
36ab	210.4 (MT)	1.94	99	508.5	509.1	A
37	245.0 (MT)	2.32	98	498.5	499.1	A
38	233.3 (MT)	2.37	99	498.5	499.2	A
39	225.68 (DSC)	2.17	99	484.5	485.1	A
138	193.44 (DSC)	1.90	95	498.5	499.2	A
40	216.31 (DSC)	2.31	99	501.5	502.2	A
41	226.6 (MT)	1.97	97	485.5	486.2	A

[1786]

화합물 번호	융점 (°C) (DSC 또는 MT)	R _f	UV 면적 (%)	MW	[M+H] ⁺	방법
42	265.23 (DSC)	2.71	98	409.4	409.7	A
45	242.15 (DSC)	2.23	99	502.5	503.1	A
43	247.11 (DSC)	2.16	99	484.5	485.2	A
44	180.31 (DSC)	2.67	99	515.5	516.2	A
194	N.D.	0.75	93	584.6	585.2	D
46	233.39 (DSC)	2.17	99	498.5	499.2	A
47	223.3 (MT)	2.77	99	527.4	528.0	A
195	N.D.	3.86	97	748.9	749.3	A
196	N.D.	0.919	96	748.8	749.4	D
197	263.38 (DSC)	2.12	99	502.5	503.1	A
198	222.92 (DSC)	2.252	99	498.5	499.1	A
48	223.58 (DSC)	2.693	99	499.5	500.2	A
49	221.73 (DSC)	2.686	99	499.5	500.2	A
50	220.16 (DSC)	2.627	99	486.5	486.9	A
51	247.37 (DSC)	2.621	99	486.5	487.2	A
52	223.56 (DSC)	2.676	99	486.5	487.1	A
61	203.08 (DSC)	3.063	99	490.4	491.1	A
53	237.89 (DSC)	2.932	98	509.4	510.1	A
54	260.2 (DSC)	3.039	97	512.5	513.2	A
55	219.18 (DSC)	2.200	99	468.5	469.1	A
56	194.23 (DSC)	2.121	98	472.5	473.2	A
57	217.2 (DSC)	2.206	98	468.5	469.1	A
58	258.9 (DSC)	3.00	99	512.5	513.1	A
169	195.66 (DSC)	2.09	98	472.5	473.2	A
170	235.43 (DSC)	2.93	96	509.4	510.1	A
59	227.07 (DSC)	2.820	99	497.5	498.2	A
60	201.06 (DSC)	3.063	99	490.4	491.1	A
62	224.33 (DSC)	2.819	98	497.5	498.2	A
63	199.74 (DSC)	3.472	98	536.5	537.0	A
64	202.03 (DSC)	3.470	97	536.5	537.1	A
171	246.61 (DSC)	2.553	99	469.5	470.1	A
190	244.92 (DSC)	2.573	99	469.5	470.1	A
172	182.0 (DSC)	3.338	99	537.5	538.1	A
173	180.1 (DSC)	3.330	99	537.5	538.1	A
65	194.29 (DSC)	2.257	98	486.5	487.2	A
66	228.63 (DSC)	2.241	99	486.5	487.2	A
67	232.0 (DSC)	2.251	99	486.5	487.0	A
68	229.4 (DSC)	2.251	98	486.5	487.0	A
69	192.78 (DSC)	2.269	99	486.5	487.2	A
70	226 (DSC)	2.236	97	486.5	487.2	A
71	192.7 (DSC)	2.259	99	486.5	487.2	A
72	180.1 (DSC)	2.263	99	486.5	487.2	A
74	279.11 (DSC)	2.545	98	487.5	488.1	A
73	267.75 (DSC)	2.544	98	487.5	488.1	A
174	249.75 (DSC)	2.793	99	494.5	495.1	A
75	196.7 (DSC)	3.110	99	486.5	487.1	A
76	237.55 (DSC)	2.124	99	490.5	491.0	A
77	238.17 (DSC)	2.113	99	490.5	491.0	A
78	214.5 (DSC)	2.203	99	486.5	487.0	A
79	214.9 (DSC)	2.192	99	486.5	487.1	A
80	249.79 (DSC)	2.793	99	494.5	495.0	A
81	172.36 (DSC)	3.111	98	486.5	487.2	A
82	172.03 (DSC)	3.113	99	486.5	487.2	A
83	189.73 (DSC)	3.114	99	486.5	487.1	A
84	230.9 (DSC)	3.373	98	553.5	554.1	A
85	224.8 (DSC)	3.369	99	553.5	554.1	A
86	184.93 (DSC)	2.708	99	483.5	484.1	A

[1787]

화합물 번호	융점 (°C) (DSC 또는 MT)	R _t	UV 면적 (%)	MW	[M+H] ⁺	방법
87	202.06 (DSC)	2.707	98	483.5	484.1	A
88	N.D.	1.630	95	414.5	415.1	A
103	>300 (MT)	2.533	99	479.5	480.1	A
89	231.05 (DSC)	1.65	99	428.5	429.2	A
90	N.D.	2.073	99	516.9	517.1	A
91	232.55 (DSC)	1.59	99	428.5	429.3	A
93	235.98 (DSC)	2.18	99	429.5	430.2	A
94	235.34 (DSC)	2.33	99	429.5	430.2	A
92	235.39 (DSC)	2.11	99	429.5	430.2	A
95	228.81 (DSC)	2.52	99	414.5	415.2	A
96	244.49 (DSC)	2.02	99	433.5	434.2	A
97	229.91 (DSC)	2.255	99	447.5	448.2	A
98	198.05 (DSC)	2.14	99	459.5	460.2	A
99	236.12 (DSC)	2.227	99	465.5	466.3	A
100	202.36 (DSC)	1.849	98	496.5	497.2	A
101	232.4 (DSC)	2.076	98	526.4	527.1	A
102	197.52 (DSC)	2.224	96	459.5	460.2	A
104	223.22 (DSC)	2.563	99	479.5	480.2	A
105	223.57 (DSC)	2.557	99	479.5	480.2	A
106	217.83 (DSC)	2.562	97	497.5	498.2	A
107	202.43 (DSC)	2.107	99	463.5	464.2	A
108	202.18 (DSC)	1.797	98	478.5	479.2	A
109	190.70 (DSC)	1.839	96	442.6	443.2	A
110	227.98 (DSC)	2.676	96	497.5	498.1	A
111	232.63 (DSC)	1.816	98	498.5	499.2	A
112	220.51 (DSC)	1.827	98	498.5	499.1	A
113	181.84 (DSC)	1.682	97	485.5	486.1	A
114	183.44 (DSC)	1.687	98	485.5	486.2	A
115	151.4 (MT)	2.45	97	473.6	474.2	A
116	240.81 (DSC)	1.803	98	482.5	483.2	A
176	252.23 (DSC)	2.075	98	502.9	503.1	A
117	260.7 (DSC)	1.919	99	500.5	501.1	A
175	258.12 (DSC)	2.076	99	502.9	503.1	A
143	230.41 (DSC)	2.229	99	477.5	478.2	A
118	184.47 (DSC)	1.698	99	458.6	459.2	A
119	238.18 (DSC)	2.209	99	431.5	432.2	A
120	2.055 (DSC)	2.055	99	418.5	419.2	A
121	200.95 (DSC)	1.851	98	496.5	497.2	A
122	N.D.	1.681	99	497.5	498.2	A
123	205.16 (DSC)	1.753	99	497.5	498.2	A
199	267.18 (DSC)	1.754	99	416.5	417.0	A
124	222.36 (DSC)	1.950	99	512.5	513.2	A
144	206.86 (DSC)	2.537	97	443.5	444.2	A
200	252.02 (DSC)	2.111	98	480.5	481.2	A
145	216.15 (DSC)	2.445	96	482.5	483.2	A
146	220.44 (DSC)	2.084	99	429.5	430.2	A
125	230.42 (DSC)	2.384	98	429.5	430.2	A
147	179.96 (DSC)	1.673	98	464.5	465.1	A
148	221.24 (DSC)	1.892	99	430.5	431.0	A
149	219.76 (DSC)	2.302	99	415.5	416.0	A
150	235.14 (DSC)	2.38	98	432.5	433.2	A
151	248.67 (DSC)	1.966	98	496.5	497.1	A
152	247.79 (DSC)	1.978	98	496.5	497.2	A
153	188.18 (DSC)	2.464	98	535.5	536.1	A
154	191.6 (DSC)	2.48	98	535.5	536.1	A
155	203.8 (DSC)	3.142	98	483.5	484.2	A
156	216.42 (DSC)	2.334	97	415.5	416.1	A

[1788]

화합물 번호	융점 (°C) (DSC 또는 MT)	R _f	UV 면적 (%)	MW	[M+H] ⁺	방법
157	219.59 (DSC)	2.342	98	415.5	416.2	A
191	212.4 (DSC)	3.145	99	483.5	484.2	A
158	206.97 (DSC)	1.768	98	468.5	469.2	A
159	222.55 (DSC)	2.05	99	414.5	415.2	A
160	214.62 (DSC)	1.970	99	418.5	419.2	A
161	202.04 (DSC)	1.550	99	467.5	468.1	A
162	224.44 (DSC)	2.055	99	414.5	415.2	A
163	214.18 (DSC)	1.988	99	418.5	419.2	A
192	176.9 (DSC)	2.360	98	536.5	537.1	A
164	216.09 (DSC)	1.469	99	471.5	472.2	A
165	201.39 (DSC)	1.564	99	467.5	468.0	A
166	210.32 (DSC)	1.75	98	468.5	469.1	A
193	177.52 (DSC)	2.348	96	536.5	537.1	A
142	219.04 (DSC)	1.456	99	471.5	472.2	A
129	258.41 (DSC)	2.01	99	488.5	489.2	C
178	220.99 (DSC)	2.96	99	468.5	469.2	C
177	219.28 (DSC)	2.99	98	468.5	469.2	C
181	241.83 (DSC)	2.57	99	469.5	470.2	C
182	243.26 (DSC)	2.51	99	469.5	470.2	C
130	216.8 (MT)	2.04	98	488.5	489.2	C
131	192.55 (DSC)	1.99	98	488.5	489.2	A
183	191.5 (DSC)	2.59	98	441.5	442.2	C
184	192.0 (DSC)	2.72	98	441.5	442.2	C
185	224 (DSC)	1.66	99	489.5	490.2	C
132	221.6 (MT)	1.97	98	488.5	489.2	A
179	197 (DSC)	2.51	99	471.5	472.3	C
186	238.11 (DSC)	1.97	99	486.5	487.2	C
187	190.8 (DSC)	2.63	99	400.5	401.2	C
180	219.4 (DSC)	2.93	99	468.5	469.2	C
188	197 (DSC)	2.26	99	472.5	473.1	A
133	205.04 (DSC)	2.26	99	464.5	465.2	C
134	204 (DSC)	2.11	99	468.5	469.1	A
135	214.62 (DSC)	2.12	99	502.5	503.2	A
189	205.21 (DSC)	2.49	99	465.5	466.1	C
136	259.3 (DSC)	2.46	99	540.5	541.2	A
137	257.94 (DSC)	2.45	98	540.5	541.2	A
139	213.23 (DSC)	2.23	98	502.5	503.2	A
140	222.6 (DSC)	2.15	99	502.5	503.2	A
141	200.7 (DSC)	2.15	99	502.5	503.1	A
167	174.94 (DSC)	2.15	99	502.5	503.2	A
168	208.74 (DSC)	2.15	99	502.5	503.2	A
126	168 (DSC)	3.18	99	471.5	472.2	C
127	168 (DSC)	3.18	98	471.5	472.2	C
128	181.09 (DSC)	2.17	99	472.5	473.2	A

[1789]

[1790]

SFC-MS 방법

[1791]

SFC-MS 방법의 일반적 절차

[1792]

SFC 측정은 이산화탄소(CO₂) 및 개질제를 전달하기 위한 바이너리 펌프, 오토샘플러, 컬럼 오븐, 최대 400 bar를 견디는 고압 플로우 셀(flow cell)이 장착된 UV 검출기로 구성된 분석용 초임계 유체 크로마토그래피(SFC) 시스템을 사용하여 수행하였다. 적절한 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다.

[1793]

[표 3]

분석용 SFC-MS 방법(유량은 mL/분으로 표현되고; 컬럼 온도(T)는 °C로 표현되고; 전개 시간은 분으로 표현되고; 배압(BPR)은 bar로 표현됨).

방법	컬럼	이동상	구배	유량	전개 시간
				T	BPR
1	Phenomenex Lux 셀룰로스-1 150 × 4.6 mm, 5 μm	A: CO ₂ B: MeOH (+ 0.1% DEA)	10 분만에 5% B 에서 60% B 까지, 3 분 동안 유지, 1.9 분만에 5% B 까지.	3	20
				----- 35	----- 100
2	Phenomenex Lux i-아밀로스-1 150 × 4.6 mm, 5 μm	A: CO ₂ B: EtOH (+ 0.1% DEA)	10 분만에 5% B 에서 60% B 까지, 3 분 동안 유지, 1.9 분만에 5% B 까지.	3	20
				----- 35	----- 100
3	Phenomenex Lux i-아밀로스-1 150 × 4.6 mm, 5 μm	A: CO ₂ B: iPrOH (+ 0.1% DEA)	10 분만에 5% B 에서 60% B 까지, 3 분 동안 유지, 1.9 분만에 5% B 까지.	3	20
				----- 35	----- 100
4	Regis Technologies Reflect i-셀룰로스-C 100 × 4.6 mm, 3 μm	A: CO ₂ B: EtOH (+ 0.1% DEA)	7 분만에 5% B 에서 60% B 까지, 2 분 동안 유지, 1 분만에 5% B 까지.	3	13
				----- 35	----- 100
5	Phenomenex Lux 아밀로스-2 150 × 4.6 mm, 5 μm	A: CO ₂ B: 에탄올 + 0.1% 다이에틸아민	10 분만에 5% B 에서 60% B 까지, 3 분 동안 유지, 1.9 분만에 5% B 까지.	3	20
				----- 35	----- 100
6	Phenomenex Lux 아밀로스-1 150 × 4.6 mm, 5 μm	A: CO ₂ B: iPROH + 0.1% 다이에틸아민	10 분만에 5% B 에서 60% B 까지, 3 분 동안 유지, 1.9 분만에 5% B 까지.	3	20
				----- 35	----- 100
7	Phenomenex Lux 아밀로스-1 150 × 4.6 mm, 5 μm	A: CO ₂ B: 에탄올 + 0.1% 다이에틸아민	10 분만에 5% B 에서 60% B 까지, 3 분 동안 유지, 1.9 분만에 5% B 까지.	3	20
				----- 35	----- 100
8	Phenomenex Lux 아밀로스-1 150 × 4.6 mm, 5 μm	A: CO ₂ B: 메탄올 + 0.1% 다이에틸아민	10 분만에 5% B 에서 60% B 까지, 3 분 동안 유지, 1.9 분만에 5% B 까지.	3	20
				----- 35	----- 100
9	Phenomenex Lux 셀룰로스-1 150 × 4.6 mm, 5 μm	A: CO ₂ B: 에탄올 + 0.1% 다이에틸아민	10 분만에 5% B 에서 60% B 까지, 3 분 동안 유지, 1.9 분만에 5% B 까지.	3	20
				----- 35	----- 100
10	Regis Technologies Reflect i-셀룰로스-C 100 × 4.6 mm, 3 μm	A: CO ₂ B: 메탄올 (+ 0.1% DEA)	7 분만에 5% B 에서 60% B 까지, 2 분 동안 유지, 1 분만에 5% B 까지.	2.5	13
				----- 35	----- 100
11	Regis Technologies Reflect i-아밀로스-A 150 × 4.6 mm, 5 μm	A: CO ₂ B: 에탄올 + 0.1% 다이에틸아민	10 분만에 5% B 에서 60% B 까지, 3 분 동안 유지, 1.9 분만에 5% B 까지.	3	20
				----- 35	----- 100

[1794]

[1795] [표 4]

분석용 SFC 데이터 - Rt는 체류 시간(단위: 분)을 의미하고, MW는 화합물의 분자량을 의미하고, [M+H]⁺는 화합물의 양성자화된 질량을 의미하고, 방법은 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물의 (SFC)MS 분석에 사용되는 방법을 지칭한다.

화합물 번호	R _t	UV 면적%	MW	[M+H] ⁺	방법	이성질체 용리 순서
1a	8.8	99	483.5	484.2	1	A
1b	9.51	99	483.5	484.2	1	B
2a	5.41	99	508.4	509.1	2	A
2b	5.82	99	508.4	509.1	2	B
3a	7.76	99	482.5	483.2	3	A
3b	8.54	99	482.5	483.2	3	B
5a	8.30	99	483.5	484.2	4	A
5a	8.64	99	483.5	484.2	1	A
5b	9.84	99	483.5	484.2	4	B
5b	9.24	99	483.5	484.2	1	A
10a	9.18	99	503.9	504.1	1	A
10a	9.03	99	503.9	504.1	1	A
10b	9.95	99	503.9	504.1	1	B
10b	9.90	99	503.9	504.1	1	B
48	7.685	99	499.5	-	5	A
49	8.070	99	499.5	-	5	B
50	9.327	99	486.5	-	6	B
51	9.900	99	486.5	-	6	-
52	9.205	95	486.5	-	6	A
61	9.773	99	490.4	-	6	A
55	10.182	91	468.5	-	6	A
56	8.943	99	472.5	-	6	A
57	10.833	91	468.5	-	6	B
58	5.543	98	512.5	-	1	-
169	9.28	99	472.5	-	6	B
170	9.833	99	509.4	-	6	-
60	10.398	99	409.4	-	6	B
62	9.733	99	497.5	-	6	B
63	8.058	98	536.5	-	6	A
64	8.307	99	536.5	-	6	B
171	10.122	99	469.5	-	1	B
190	8.317	99	469.5	-	1	A
172	7.843	99	537.5	-	6	A
173	8.097	99	537.5	-	6	B
65	9.927	97	486.5	-	7	-
66	10.095	99	486.5	-	6	A
67	10.378	98	486.5	-	6	B
68	10.410	98	486.5	-	6	B
69	9.103	99	486.5	-	6	B
70	10.032	99	486.5	-	6	A
71	8.880	99	486.5	-	6	A
72	8.788	99	486.5	-	6	-
74	7.883	99	487.5	-	4	A
73	8.708	99	487.5	-	4	B
174	10.888	99	494.5	-	7	-
75	6.787	99	486.5	-	8	-
76	6.678	99	490.5	-	9	B
77	6.257	99	490.5	-	9	A
78	9.628	99	486.5	-	6	A
79	9.938	99	486.5	-	6	B
80	9.917	98	494.5	-	7	-
81	8.975	99	486.5	-	6	-
82	9.480	99	486.5	-	6	-

[1796]

화합물 번호	R _t	UV 면적%	MW	[M+H] ⁺	방법	이성질체 용리 순서
83	8.603	99	486.5	-	6	-
84	7.370	99	553.5	-	6	B
85	7.302	99	553.5	-	6	A
86	2.558	99	483.5	-	4	A
87	3.267	99	483.5	-	4	B
93	9.233	99	429.5	-	7	A
94	10.047	99	429.5	-	7	B
104	9.785	99	479.5	-	1	A
105	10.815	98	479.5	-	1	B
111	10.343	99	498.5	-	7	A
112	11.368	99	498.5	-	7	B
113	11.30	97	485.5	-	8	B
114	10.515	99	485.5	-	8	A
176	10.972	98	502.9	-	6	B
175	10.218	97	502.9	-	6	A
150	9.388	99	432.5	-	9	-
151	9.707	99	496.5	-	6	A
152	10.733	99	496.5	-	6	B
153	9.222	99	535.5	-	6	B
154	8.442	99	535.5	-	6	A
155	7.657	99	483.5	-	6	A
156	10.128	99	415.5	-	6	A
157	10.465	99	415.5	-	6	B
191	7.868	99	483.5	-	6	B
158	11.477	96	468.5	-	6	A
159	10.7	99	414.5	-	6	B
160	9.387	99	418.5	-	6	B
161	11.418	99	468.5	-	6	B
162	10.582	99	414.5	-	6	A
163	9.192	99	418.5	-	6	A
192	8.455	99	536.5	-	6	A
164	10.053	99	471.5	-	7	A
165	10.678	99	467.5	-	6	A
166	12.587	99	468.5	-	6	B
193	9.040	96	536.5	-	6	B
142	11.072	99	471.5	-	7	B
129	7.52	98	488.5	-	4	-
178	11.51	98	468.5	-	6	B
177	10.78	98	468.5	-	6	A
181	9.27	99	469.6	-	10	B
182	8.12	99	469.6	-	10	A
130	5.12	96	488.5	-	11	-
131	9.26	99	488.5	-	6	B
183	8.03	99	441.5	-	1	A
184	8.47	99	441.5	-	1	B
132	7.78	98	488.5	-	6	A
135	8.47	99	502.5	-	7	-
136	5.64	99	540.5	-	5	-
137	10.85	99	540.5	-	6	-
139	10.54	97	502.5	-	7	-
140	6.748	99	502.5	-	6	A
141	8.47	97	502.5	-	6	B
167	8.23	99	502.5	-	6	A
168	9.07	99	502.5	-	6	B
126	5.22	99	471.5	-	1	B
127	2.84	99	471.5	-	1	A

[1797]

[1798]

4 - 화학적 안정성 시험

[1799]

HTChem Stab Assay를 사용하여 화합물의 화학적 안정성을 평가하였다. 참조 DMSO 용액과 대비하여 완충액 pH 2, pH 4 및 pH 7에서 실온에서 72시간 교반을 수행하였다. HTChem Stab Assay는 문헌[the handbook of Pharmaceutical Stress Testing, Predicting Drug Degradation, second edition, authors Baertschi, Alsante, Reed ISBN 978-143980179-6]에 기초한다.

[1800] 본 명세서에 개시된 화합물은, 예를 들어 하기에 기재된 화학적 안정성 검정에서 시험된 바와 같이 다른 화합물보다(예를 들어, 다른 알려진 화합물보다) 화학적으로 더 안정하다는 이점을 가질 수 있다.

[1801] **HTChem Stab Assay의 일반적 절차**

[1802] 화합물을 플레이팅하였다(96웰 플레이트에서 1 μ l의 10 mM DMSO 스톡(DMSO 대조군 + 3개의 pH 조건), 조건당 1개의 플레이트).

[1803] DMSO, 완충액/DMSO 혼합물(pH 2), 완충액/DMSO 혼합물(pH 4) 및 완충액/DMSO 혼합물(pH 7)을 각각 200 μ L씩 첨가하였다.

[1804] 실온에서 72시간 진탕(300 rpm) 후에, 샘플을 LC/UV/MS에 의해 분석하였다.

[1805] 샘플들(안정성 조건)의 크로마토그램을 대조군 샘플(DMSO)의 크로마토그램과 비교하였다. 여분의 피크를 플래깅하고, 질량 분석법에 의해 확인하였다.

[1806] 샘플 순도(참조가 포함됨)를 보고하였다.

[1807] 완충액 제조

[1808] pH 3 완충액: 1l의 경우; 4.14 g의 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 칭량하고, 600 ml의 H_2O 를 첨가하고, pH 3이 될 때까지 H_3PO_4 를 첨가하고, 1000 ml가 되도록 H_2O 를 첨가한다. 0.2 μ m로 여과하고, 4°C에서 저장한다. 30일 후에 종료된다.

[1809] pH 6 완충액: 1l의 경우; 4.14 g의 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 칭량하고, 600 ml의 H_2O 를 첨가하고, pH 6이 될 때까지 1N NaOH를 첨가하고, 1000 ml가 되도록 H_2O 를 첨가한다. 0.2 μ m로 여과하고, 4°C에서 저장한다. 30일 후에 종료된다.

[1810] 완충액/DMSO 혼합물의 제조:

[1811] pH2 완충액/DMSO(StabSolvent): 2 부의 0.1N HCl을 1 부의 DMSO와 혼합한다.

[1812] pH4 완충액/DMSO(StabSolvent): 2 부의 완충액(pH 3)을 1 부의 DMSO와 혼합한다.

[1813] pH7 완충액/DMSO(StabSolvent): 2 부의 완충액(pH 6)을 1 부의 DMSO와 혼합한다.

[1814] 사용 전에 pH를 측정한다.

[1815] UPLC 방법 HT 화학적 안정성:

[1816] 기기: Acquity UPLC; 컬럼: Acquity HSS T3, 50 mm 길이 $\times$ 2.1 mm i.d., 1.8 μ m 입자 크기. 검출기: PDA(250 내지 350 nm) 및 SQD2(90 내지 1500 m/z). 이동상 A: 물 중 0.1% 포름산; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% 포름산.

[1817] 주입 부피: 5 μ L, 유량: 0.6 mL/분.

[1818] 구배

시간(분)	%A	%B
0	100	0
0.3	95	5
1.8	0	100
2.6	0	100
2.9	100	0

[1819]

[1820] 피크 적분 및 확인을 포함한 데이터 처리를 Waters OpenLynx 소프트웨어로 수행하였다.

[1821]

[표 5]

화학적 안정성 데이터

화합물 번호	비히클			
	DMSO	완충액(pH 2)	완충액(pH 4)	완충액(pH 7)
1a	100	100	100	100
1ab	100	100	100	100
1b	100	99	96	96
2a	100	100	100	100
2ab	100	100	100	98
2b	100	100	100	100
3a	100	100	100	100
3b	98	93	99	93
4ab	98	98	98	98
5a	100	100	100	100
5ab	94	95	96	96
5b	100	100	100	100
6ab	93	100	100	100
7ab	100	100	100	100
8ab	100	100	100	100
9ab	100	100	100	100
10a	100	84	76	97
10ab	90	72	64	90
10b	96	81	71	92
12ab	99	100	100	100
13ab	100	100	100	100
14ab	100	100	100	100
15ab	98	98	100	99
16ab	77	74	74	80
17ab	100	100	97	100
18ab	98	98	100	100
19ab	98	98	98	98
20ab	100	100	100	100
21ab	100	100	100	100
22ab	98	97	97	98
23ab	100	100	100	100
24ab	100	100	100	100
25ab	100	100	100	100
26ab	95	95	95	95
27ab	100	100	100	100
28ab	100	100	100	100
29ab	100	100	100	100
30ab	98	98	98	98
31ab	100	100	100	100
32ab	100	100	100	100
33ab	100	64	100	100
34ab	94	94	95	93
35ab	100	100	99	98
36ab	100	100	100	100

[1822]

- [1823] 이들 화학적 안정성 데이터 %는 화합물의 순도, 이들의 용해도, 및 이들의 잠재적인 분해 생성물의 용해도에 좌우된다. 그럼에도 불구하고, 이는 시험된 조건 하에서 화합물이 안정하며, 산성 매질 중에서의 원치 않는 분해에 대해 대부분 취약하지 않았음을 보여주었다.
- [1824] **5 - 생물학적 검정/약리학적 실시예**
- [1825] **M. 투베르쿨로시스에 대한 시험 화합물의 MIC 결정.**
- [1826] **시험 1**
- [1827] 시험 화합물 및 참조 화합물을 DMSO 중에 용해시키고, 용액 1 μ l를 96웰 플레이트의 웰마다 최종 농도의 200x로 스폿팅하였다. 컬럼 1과 컬럼 12는 화합물-무함유 상태로 두고, 컬럼 2 내지 컬럼 11로부터 화합물 농도를 3배로 희석시킨다. 녹색-형광 단백질(GFP)을 발현하는 미코박테리움 투베르쿨로시스 균주 EH4.0의 동결 스톱을 미리 준비하고 적정한다. 접종물을 준비하기 위해, 동결된 세균 스톱 바이알 1개를 실온까지 해동시키고, 7H9 브로쓰 중에 1 ml당 5×10^5 개의 콜로니 형성 단위까지 희석시킨다. 콜로니 형성 단위 1×10^5 개에 상당하는 접종물 200 μ l를 컬럼 12를 제외하고, 전체 플레이트의 웰마다 옮긴다. 7H9 브로쓰 200 μ l를 컬럼 12의 웰에 옮긴다. 플레이트를 증발을 방지하기 위해 플라스틱 백 내에서 37°C에서 인큐베이션한다. 7일 후, Gemini EM 마이크로플레이트 판독기에서 485 nm 여기 파장 및 538 nm 방출 파장을 사용하여 형광을 측정하고, IC₅₀ 및/또는 pIC₅₀ 값(또는 유사한 값, 예를 들어 IC₅₀, IC₉₀, pIC₉₀ 등)을 계산한다(또는 계산할 수 있다).
- [1828] **시험 2**
- [1829] 7H9 배지를 사용하여 96웰 플레이트 내에서 실험/시험 화합물 및 참조 화합물의 적절한 용액을 제조하였다. 대수 증식기(logarithmic growth phase)의 배양물로부터 미코박테리움 투베르쿨로시스 균주 H37Rv의 샘플을 채취하였다. 이들을 먼저 600 nm 파장에서 광학 밀도 0.3을 얻도록 희석시키고, 이어서 1/100으로 희석시켜, 1 ml당 대략 5×10^5 개의 콜로니 형성 단위의 접종물을 생성하였다. 콜로니 형성 단위 5×10^4 개에 상당하는 접종물 100 μ l를 컬럼 12를 제외하고, 전체 플레이트의 웰마다 옮겼다. 플레이트를 증발을 방지하기 위해 플라스틱 백 내에서 37°C에서 인큐베이션하였다. 7일 후, 모든 웰에 레사주린을 첨가하였다. 2일 후, Gemini EM 마이크로플레이트 판독기에서 543 nm 여기 파장 및 590 nm 방출 파장을 사용하여 형광을 측정하고, MIC₅₀ 및/또는 pIC₅₀ 값(또는 유사한 값, 예를 들어 IC₅₀, IC₉₀, pIC₉₀ 등)을 계산하였다(또는 계산할 수 있다).
- [1830] **시험 3: 시간-사멸(time kill) 검정**
- [1831] 브로쓰 희석 방법을 사용하여 시간-사멸 동역학적 검정으로 화합물의 살세균 또는 정세균 활성을 결정할 수 있다. 이러한 검정에서, M. 투베르쿨로시스(균주 H37Rv 및 H37Ra)의 출발 접종물은 Middlebrook(1x) 7H9 브로쓰 중 10^6 CFU/ml이다. 시험 화합물은 단독으로 시험하거나, 다른 화합물(예를 들어, 사이토크롬 bd 억제제와 같이 작용 방식이 상이한 화합물)과 병용하여 시험하는데, 이때 각각 10-30 μ M 내지 0.9-0.3 μ M의 범위의 농도에서 시험한다. 항세균제를 제공받지 않은 튜브는 배양 성장 대조군을 구성한다. 미생물 및 시험 화합물이 담긴 튜브를 37°C에서 인큐베이션한다. 0일, 1일, 4일, 7일, 14일 및 21일의 인큐베이션 후, Middlebrook 7H9 배지 중에 연속 희석시키고(10^0 부터 10^{-6} 까지) Middlebrook 7H11 한천 상에 플레이팅(100 μ l)함으로써 생존가능 카운트(viable count)의 결정을 위해 샘플을 채취한다. 플레이트를 37°C에서 21일 동안 인큐베이션하고, 콜로니 수를 결정한다. 시간에 대해 1 ml당 log₁₀CFU를 플롯팅하여 사멸 곡선을 구성할 수 있다. 시험 화합물(단독으로 또는 병용하여)의 살세균 효과는 일반적으로 일수 0 대비 2-log₁₀ 감소(1 ml당 CFU의 감소)로서 정의된다. 약물의 잠재적인 캐리오버 효과(carryover effect)는 한천 플레이트에 0.4% 차콜을 사용함으로써, 그리고 연속 희석, 및 플레이팅에 사용되는 가능한 최고 희석률에서 콜로니를 계수함으로써 제한된다.
- [1832] **결과**
- [1833] 예를 들어 상기에 기재된 시험 2에서 시험할 때, 본 발명/실시예의 화합물의 pMIC₅₀은 전형적으로 3 내지 10(예를 들어, 4.0 내지 9.0, 예컨대 5.0 내지 8.5)일 수 있다.
- [1834] **추가 데이터**
- [1835] 본 발명/실시예의 화합물은 시험관내 효력, 시험관내 사멸 동역학적 특성(즉, 살균 효과), PK 특성, 식품 효과, 안전성/독성(간 독성, 응고, 5-L0 옥시게나아제를 포함함), 대사 안정성, Ames II 음성, MNT 음성, 수계 용해도

(및 제형화 능력), 및/또는 예를 들어 동물(예를 들어, 마취된 기니 피그)에 대한 심혈관 효과와 관련된 이점을 가질 수 있다. 생성/계산된 하기 데이터는, 예를 들어 문헌에서 이용가능하거나 공급업체가 수행할 수 있는 표준 방법/검정(예를 들어, 마이크로솜 안정성 검정 - Cypotex, 미토콘드리아 독성(Glu/Gal) 검정 - Cypotex, 이뿐만 아니라, 문헌의 CYP 각테일 억제 검정)을 사용하여 얻을 수 있다.

[1836] **간 마이크로솜에서의 대사 안정성**

[1837] Cypotex(영국 체셔주 소재)에서 시간 경과(전형적으로, 0, 5, 10, 20, 40 및 60분)에 걸쳐, 선택된 종의 간 마이크로솜에서, 규정된 기질 농도(전형적으로, 1 μ M)에서 일반적 조건(0.5 mg/ml의 마이크로솜 단백질, 1 mM NADPH, 1 mM $MgCl_2$, 및 0.1 M 인산염 완충액, pH 7.4, 37°C) 하에서 시험 화합물을 인큐베이션하였다.

[1838] 간 마이크로솜, 완충액 및 시험 화합물을 5분 동안 사전-인큐베이션할 것이다. 보조인자 NADPH의 첨가는 반응을 개시할 것이며, 반응물을 아세트니트릴의 첨가에 의해 종결시켰다. LC-MS/MS 분석에 의한 분석 전에 샘플을 원심분리하였다. 활성 인큐베이션 물질 vs. 대조군 인큐베이션 물질에 남아 있는 모(parent) 화합물의 상대량(t=0분)을 피크 면적 비교에 의해 측정하였다.

[1839] 시험관내 대사 반감기($t_{1/2}$)는 잔존하는 모 화합물의 백분율 vs. 시간 관계(κ)로부터의 로그-선형 회귀의 기울기를 사용하여 계산되었다:

[1840] 시험관내 고유 제거율(Cl_{int})(μ l/분/mg의 마이크로솜 단백질)을 시험관내 대사 반감기, 인큐베이션 부피 및 인큐베이션에서의 마이크로솜 단백질의 중량을 사용하여 계산하였다.

[1841] **유전독성 검정(AmesIIb 돌연변이원성 시험)**

[1842] 그 목적은 포유류 대사 활성화 시스템의 부재 하에서 그리고 존재 하에서, 히스티딘-필요 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*) 균주의 유전자에서 복귀 돌연변이를 유도하여 이들 세균의 히스티딘-비의존성 균주를 생성할 수 있는 능력에 대해 화합물(및/또는 이들의 대사물)을 평가하는 것이다.

[1843] 살모넬라 티피무리움에서 히스티딘(*His*) 오페론에서 점 돌연변이를 만들어서, 그 세균이 히스티딘을 생성할 수 없게 하였다. 이들 단일 염기 치환은 *His* 유전자 내의 전략적 지점에 위치되어, 히스티딘이 공급되지 않으면 성장할 수 없는 *his*-유기체를 생성하게 된다. 돌연변이원성 사건이 일어날 때, 이어서 *His* 유전자 내의 염기 치환은 *His*로의 *his*-Ames IITM 균주의 역전을 야기한다.

[1844] 이들 *his*-유기체를 다양한 농도의 화학적 물질에 노출시키고, 역전 사건을 선택함으로써 화학물질의 돌연변이원성 잠재력을 평가한다. 히스티딘이 결여된 배지가 이러한 선택에 사용되며, 이러한 선택은 단지 *His*로의 *his*-역전을 겪은 세포만이 생존 및 성장할 수 있게 한다.

[1845] 이 검정은 Xenometric으로부터의 키트 및 설명서를 사용하여 수행될 수 있다. Xenometric 키트에 제공된 2개의 균주는 Ames IITM 혼합 균주(Mxed Strain) 및 TA98이다. Ames IITM 혼합 균주는 Ames IITM TA7001 내지 TA7006 균주의 등물 혼합물을 함유한다. 개별적으로, 이들 균주는 6개의 가능한 변화 중 단지 하나의 특정 염기쌍 치환만으로 복귀하도록 설계된다. 따라서, 혼합될 때, 6개의 모든 염기 치환 돌연변이를 하나의 배양물로 나타낼 수 있다. 이 키트는 또한 프레임시프트 돌연변이의 검출을 위한 TA98을 수용한다. 오해를 피하기 위해, 1의 AmesIIb 점수는 유전독성 신호가 없음을 나타낸다.

[1846] **생물학적 결과**

[1847] 실시예의 화합물을 세균 활성(상기에서 섹션 "M. 투베르쿨로시스에 대한 시험 화합물의 MIC 결정"에 기재된 시험 2) 및 간 마이크로솜에서의 대사 안정성에 대해 시험하였으며; 표 6에 제시된 결과를 얻었다:

[1848]

[표 6]

생물학적 데이터 표

화합물 번호	세균 활성		대사 안정성 (간 마이크로솜 고유 제거율)				유전독성
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (단위: μ M)	제거율 (마우스, μ l/분/mg 의 단백질)	반감기 (마우스, 분)	제거율 (인간, μ l/분/mg 의 단백질)	반감기 (인간, 분)	
1ab	8,020	0,028	<7.7	>180	<7.7	>180	1
1a	8,505	0,009	<7.7	>180	<7.7	>180	
1b	8,576	0,007	7,8	178	7,81	178	
2ab	7,627	0,089	10,7	129	<7.7	>180	1
2a	7,648	0,086	11,4	121	<7.7	>180	1
2b	7,502	0,098	12,3	112	<7.7	>180	1
3ab	8,450	0,009	13,6	102	15	92,5	
3a	8,532	0,008	7,78	178	13,4	103	1
3b	8,483	0,010	23,8	58,3	26,1	53,2	1
4ab	8,152	0,017	8,38	165			1
5ab	8,082	0,023	<7.7	>180			1
5a	7,665	0,060	<7.7	>180			1
5b	7,873	0,044	<7.7	>180			1
6ab	8,459	0,007	14,2	97,4			1
7ab	8,362	0,014	20,5	67,7			
8ab	8,148	0,018					1
9ab	8,306	0,011	13,9	99,7			1
10ab	8,260	0,016	<7.7	>180			1
10a	<6.301		<7.7	>180			1
10b	8,207	0,021	11,1	125			1
11ab							
12ab	7,631	0,064	<7.7	>180	<7.7	>180	1
13ab	8,067	0,024	15,5	89,4			1
14ab	7,877	0,036	<7.7	>180			1
15ab	8,512	0,006					1
16ab	<6.301						
17ab	7,526	0,105	<7.7	>180			1
18ab	7,431	0,142	11,1	125			1
19ab	7,940	0,047					
20ab	9,031	0,003	21,3	65	36,3	38,2	1
21ab	8,457	0,011					
22ab	8,641	0,007	13	107			1
23ab	8,081	0,022	14,6	94,9			1
24ab	8,471	0,008	<7.7	>180			1
25ab	8,127	0,014	9,97	139			1
26ab	7,306	0,143	10,9	127			1
27ab	8,336	0,014					
28ab	8,436	0,011					
29ab	<6.301	3,188	<7.7	>180	<7.7	>180	1
30ab	6,964	0,332	9,08	153			1
31ab	7,797	0,052	<7.7	>180			1
32ab	7,098	0,248					
33ab	7,895	0,039					
34ab	7,024	0,387	<7.7	>180			1
35ab	7,873	0,041	46,4	29,9			1
36ab	<6.301						
37	7.9	0,0035	<7.7	>168			1
38	7.77	0,052	<7.7	>180			1
39	7.31	0,16	<7.7	>180			1

[1849]

화합물 번호	세균 활성		대사 안정성 (간 마이크로솜 고유 제거율)				유전독성
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (단위: µM)	제거율 (마우스, µl/분/mg 의 단백질)	반감기 (마우스, 분)	제거율 (인간, µl/분/mg 의 단백질)	반감기 (인간, 분)	
138	<6.3	>0.5					
40	7.47	0.11	<7.7	>180			1
41	<6.3	>0.5					
42	<6.3	>0.5					
45	6.61	1.05					
43	6.81	0.37					
44	7.34	0.21					
194	7.43	0.1	<7.7	>180	<7.7	>180	1
46	<6.3	>0.5					
47	<6.3	>0.5					
196	7.56	0.067	<7.7	>180			1
197	7.16	0.21					
198	7.34	0.15					
48	8.08	0.026					
49	8.11	0.023	12.9	108			
50	7.55	0.11	11.7	118			1
51	8.5	0.008	<7.7	>180			1
52	7.38	0.16					
61	7.96	0.036					
53	7.96	0.036					
54	7.14	0.22					
55	8.53	0.0086					
57	8.16	0.022					
58	7.02	0.39					
170	<6.56	>0.45					
59	7.75	0.061	59.4	23.4	347	4	1
60	7.76	0.067					
62	7.96	0.033	57.8	24	294	4.7	1
63	<6.65	>0.46					
64	<6.3	>0.5					
171	7.33	0.18					
190	7.32	0.19					
172	<6.53	>0.46					
173	<6.49	>0.47					
65	7.87	0.039					
66	7.29	0.24					
67	7.39	0.18					
68	7.32	0.23					
69	7.95	0.031					
70	7.25	0.23					
71	8.02	0.024					
72	7.86	0.042					
74	6.94	>0.5	<7.7	>180			
73	7.18	0.35	<7.7	>180			
174	7.17	0.25	17.3	80.3			
75	7.48	0.086					
76	7.55	0.09					
77	7.6	0.098	26.1	53.1			
78	8.08	0.028					
79	7.99	0.035					
80	7.25	0.2	16.3	84.9			
81	7.24	0.19					

[1850]

화합물 번호	세균 활성		대사 안정성 (간 마이크로솜 고유 제거율)				유전독성
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (단위: μ M)	제거율 (마우스, μ l/분/mg 의 단백질)	반감기 (마우스, 분)	제거율 (인간, μ l/분/mg 의 단백질)	반감기 (인간, 분)	
82	7,51	0,087					
83	7,2	0,23					
84	<7,03	>0,38					
85	<6,3	>0,5					
86	6,98	0,44					
87	6,97	0,47					
88	7,43	0,099					
103	8,12	0,02	<7,7	>180	119	11,6	
89	7,85	0,046	<7,7	>180			1
90	7,22	0,15					
91	6,72	0,48	<7,7	>180			1
94	7,86	0,039					
92	7,21	0,2					
95	8,44	0,011	0,012	58,7	<0,0012	>560	1
96	7,47	0,094					
97	7,72	0,057					
98	7,56	0,11					
99	7,15	0,22					
100	7,21	0,2					
101	5,7	3,95					
102	7,59	0,058	<7,7	>180			1
104	8,25	0,015					
105	8,24	0,014					
106	7,92	0,03	12,1	115			1
107	6,87	0,33					
108	8,12	0,018					
109	8,04	0,024					
110	8,23	0,016					
111	8,33	0,012					
112	8,07	0,027					
113	7,89	0,034					
114	8,12	0,032					
115	7,61	0,096					
116	8,34	0,0097					
176	7,9	0,039					
117	8,51	0,077					
175	7,66	0,059					
143	7,48	0,092					
118	7,48	0,083					
119	7,72	0,052					
120	7,84	0,042	14,4	96,6			1
121	8,06	0,035					
122	7,36	0,21					
123	<6,3	>0,5					
199	<6,3	>0,5					
144	7,9	0,05	<7,7	>180			1
200	7,21	0,22					
145	7,94	0,041					
146	7,37	0,15					
125	7,95	0,04					
147	7,82	0,05					
148	6,48	>0,5					

[1851]

화합물 번호	세균 활성		대사 안정성 (간 마이크로솜 고유 제거율)				유전독성
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (단위: µM)	제거율 (마우스, µl/분/mg 의 단백질)	반감기 (마우스, 분)	제거율 (인간, µl/분/mg 의 단백질)	반감기 (인간, 분)	
149	6,64	>0,5					
150	8	0,03					
151	7,74	0,054	62,5	22,2	326	4,3	1
152	7,63	0,088	129	10,7	>347	<4	1
153	<6,3	>0,5					
154	<6,3	>0,5					
155	<6,3	>0,5					
156	6,72	>0,5					
157	6,9	0,41					
191	<6,3	>0,5					
158	7,12	0,29					
159	7,96	0,037					
160	7,45	0,088					
161	7,73	0,056					
162	7,95	0,044					
163	7,18	0,17					
192	5,81	>5					
164	7,77	0,058					
165	7,79	0,055					
166	6,84	>0,5					
193	<6,3	>0,5					
142	7,64	0,097					
178	7,66	0,11	<7,7	>180			1
177	7,85	0,056	15,8	87,8			1
181	7,24	0,22					
182	7,28	0,2					
131	<6,3	>0,5					
183	6,19	0,48	10,1	137			1
184	6,78	0,43	<7,7	>180			1
185	8,01	0,034					
132	<6,57	>0,45					
179	8,48	0,0097	53,5	25,9			1
186	7,39	0,19	<7,7	>180			
187	6,82	>0,5					
180	7,7	0,12	9,9	141			
188	7,64	0,23					
133	7,93	0,051					
134	7,59	0,12					
135	<6,65	>0,44					
189	7,06	0,33					
136	<6,3	>0,5					
137	<6,3	>0,5					
139	<6,74	>0,45					
140	6,94	0,33					
141	6,78	>0,5					
167	6,88	0,45					
168	6,76	0,5					
126	7,62	0,12	47,6	29,1			1
127	7,29	0,28	39,7	34,9			1

[1852]

[1853]

본 명세서에 개시된 화합물은 다음과 같다:

[1854]

- 전술된 시험 방법을 사용하여 활성이고, 환경에 따라 다른 효력 이점을 가질 수 있음

[1855]

- 이들은 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 시험에서) 다른 화합물보다 화학적으로 더 안정하다는 이점을 가질 수 있으며; 이는, 그들이 (예를 들어, 원치 않는 부작용을 일으킬 수 있거나 요망되지 않는) 분해물을 형성하지 않는다는 이점을 가질 수 있음

- [1856] - 예를 들어 본 명세서에 기재된 안정성 시험(본 명세서에 기재된 간 마이크로솜 시험에서의 대사 안정성을 포함함)에서, 예를 들어 종래 기술에 알려진 화합물과 대비하여, 더 우수한 안정성을 나타낼 수 있음
- [1857] - 예를 들어 기재된 유전독성 검정/돌연변이원성 시험, 또는 본 명세서에 기재된 다른 시험(예를 들어, CVS 결과를 나타내는 것 또는 Glu/Gal 검정 결과에 기인하는 것)을 사용하여 나타낸/측정된 바와 같이, 독성과 관련하여 이점을 가질 수 있음