



등록특허 10-2710552



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월25일  
(11) 등록번호 10-2710552  
(24) 등록일자 2024년09월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 471/04* (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2024.01) *A61K 31/4985* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)  
*A61P 31/06* (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 513/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 471/04* (2022.08)  
*A61K 31/437* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7001923
- (22) 출원일자(국제) 2016년07월01일  
심사청구일자 2021년06월30일
- (85) 번역문제출일자 2018년01월19일
- (65) 공개번호 10-2018-0022826
- (43) 공개일자 2018년03월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/065499
- (87) 국제공개번호 WO 2017/001660  
국제공개일자 2017년01월05일
- (30) 우선권주장  
15174936.3 2015년07월02일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌  
WO2015014993 A2  
WO2013127269 A1  
KR1020180022833 A  
JP2015508786 A

- (73) 특허권자  
얀센 사이언시즈 아일랜드 언리미티드 컴퍼니  
아일랜드 코 코크 링가스키디 바나헬리
- (72) 발명자  
길레몽 제롬 에밀 조르쥬  
프랑스 92787 이씨-레-뮬리노 세덱스 9 티에스에  
이 91003 1 르 카밀레 데몰랭 얀센-실락내  
모떼 마갈리 매들린 시몬  
프랑스 92787 이씨-레-뮬리노 세덱스 9 티에스에  
이 91003 1 르 카밀레 데몰랭 얀센-실락내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 20 항

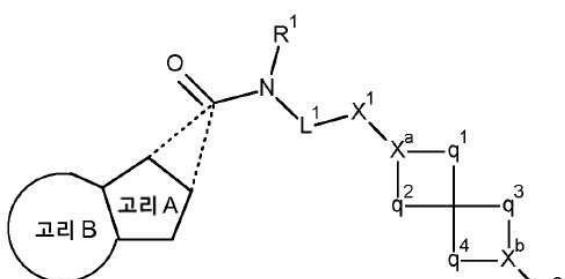
심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 항균 화합물

**(57) 요약**

본 발명은 하기 화학식 IA:

[화학식 IA]



의 화합물에 관한 것으로서, 여기서, 정수는 본원에 정의된 바와 같고, 본 화합물은 예를 들어 결핵의 치료에서 사용하기 위한 약제로서 유용할 수 있다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/496* (2024.01)

*A61K 31/4985* (2013.01)

*A61K 31/519* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 31/06* (2018.01)

*C07D 487/04* (2022.08)

*C07D 513/04* (2013.01)

(72) 발명자

라보이송 피에르 장-마리 베르나르

벨기에 왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센  
파마슈티카 앤브이내

타리 암델라

벨기에 왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센  
파마슈티카 앤브이내

---

(30) 우선권주장

16174713.4 2016년06월16일

유럽특허청(EPO)(EP)

16174718.3 2016년06월16일

유럽특허청(EPO)(EP)

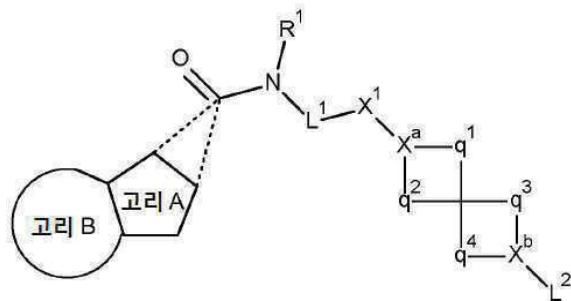
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

결핵의 치료에서 사용하기 위한 하기 화학식 IA의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염:

[화학식 IA]



[여기서,

R¹은 수소를 나타내며;

L¹은 -CH₂-를 나타내고;

X¹은 선택적으로 페닐렌 또는 나프틸렌 방향족 링커 기 (상기 링커기는 그 자체가 플루오로, -OH, -OC<sub>1-6</sub>알킬 및 C<sub>1-6</sub>알킬 (여기서, 후자의 두 알킬 모이어티는 그 자체가 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있음)를 나타내며;

X²는 C(H) 또는 N을 나타내며;

X³는 C(H), N, O (이 경우 L²는 존재하지 않음) 또는 C=O (이 경우 L²가 또한 존재하지 않음)를 나타내고;

q¹은 -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂- 또는 "-"를 나타내고;

q²는 -CH₂- 또는 -CH₂-CH₂-를 나타내고;

q³은 -CH₂- 또는 -CH₂-CH₂-를 나타내고;

q⁴는 -CH₂- 또는 -CH₂-CH₂-를 나타내며;

X⁵가 O 또는 C=O를 나타내면, L²는 존재하지 않으며;

X⁶가 C(H) 또는 N을 나타내면, L²는 수소, 할로, -OR⁷, -C(O)-R⁸, C<sub>1-6</sub>알킬 (1개 이상의 할로로 선택적으로 치환됨) 또는 방향족 기 (할로, C<sub>1-6</sub>알킬 (그 자체가 플루오로, -CF<sub>3</sub> 및/또는 -SF<sub>5</sub>로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨), -OC<sub>1-6</sub>알킬 (그 자체가 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨), -O-페닐 (그 자체가 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>플루오로알킬 및/또는 -OC<sub>1-6</sub>알킬로 선택적으로 치환됨) 또는 SF<sub>5</sub>로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)를 나타낼 수 있거나; 또는 질소에 부착될 때, 즉 X⁶가 N일 때, L²는 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환되는 -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>알킬 기를 나타내고;

R⁷는 수소, C<sub>1-6</sub>알킬 (1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 방향족 기 (그 자체가 할로, C<sub>1-6</sub>알킬 및

$-OC_{1-6}$ 알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, 여기서 후자의 두 알킬 모이어티는 그 자체가 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환될 수 있음)를 나타내며;

$R^g$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬 (플루오로, 또는  $-OC_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, 여기서 후자의 모이어티는 또한 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨) 또는 방향족 기 (할로,  $C_{1-6}$ 알킬 또는  $-OC_{1-6}$ 알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)를 나타내고;

고리 A는 점선으로 나타낸 2개의 가능한 결합들 (상기 결합들은 (그 고리의) 2개의 상이한 원자에서 고리 A에 연결됨) 중 어느 하나를 통하여 필수 아미드 모이어티(즉,  $-C(O)-N(R^1)$ -모이어티)에 부착될 수 있으며;

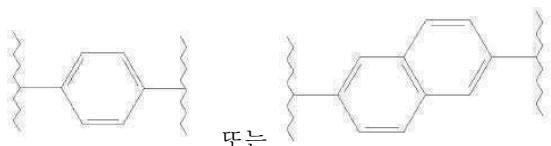
고리 A는 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 방향족 고리이고;

고리 B는 1 내지 4개의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는, 방향족 또는 비-방향족일 수 있는 5원 또는 6원 고리이며;

고리 A 및/또는 고리 B 중 어느 하나는 할로,  $C_{1-6}$ 알킬 (1개 이상의 할로로 선택적으로 치환됨) 및/또는  $-OC_{1-6}$ 알킬 (그 자체가 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있음].

## 청구항 2

제1항에 있어서,  $X^1$ 은

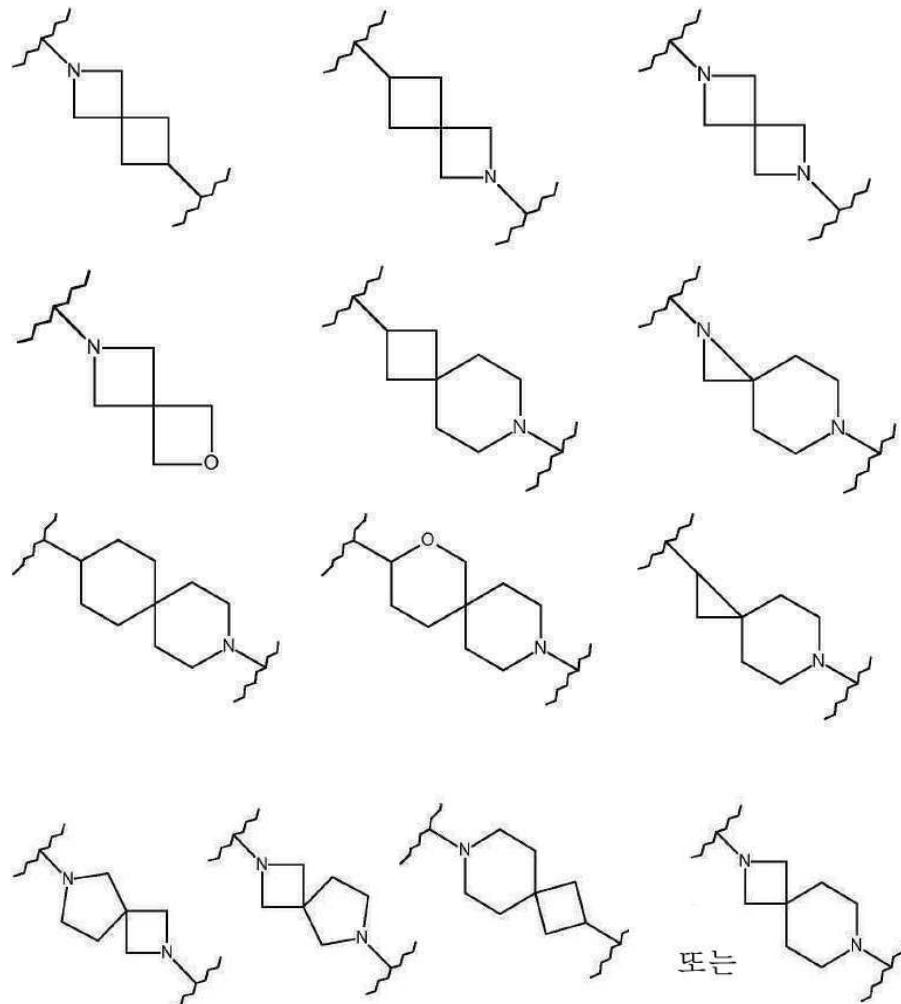


를 나타내고,

여기서, 그러한 링커기는 선택적으로 플루오로,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $-OCH_3$  및  $-OCF_3$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되는 것인, 화합물.

## 청구항 3

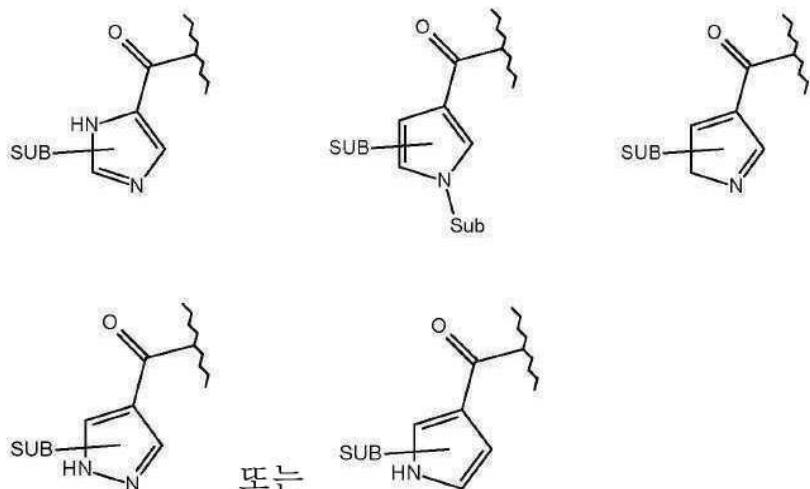
제1항에 있어서, 스피로-시클릭 모이어티인 조합된 X<sup>a</sup> 및 X<sup>b</sup>-함유 고리는



로 표시되는 화합물.

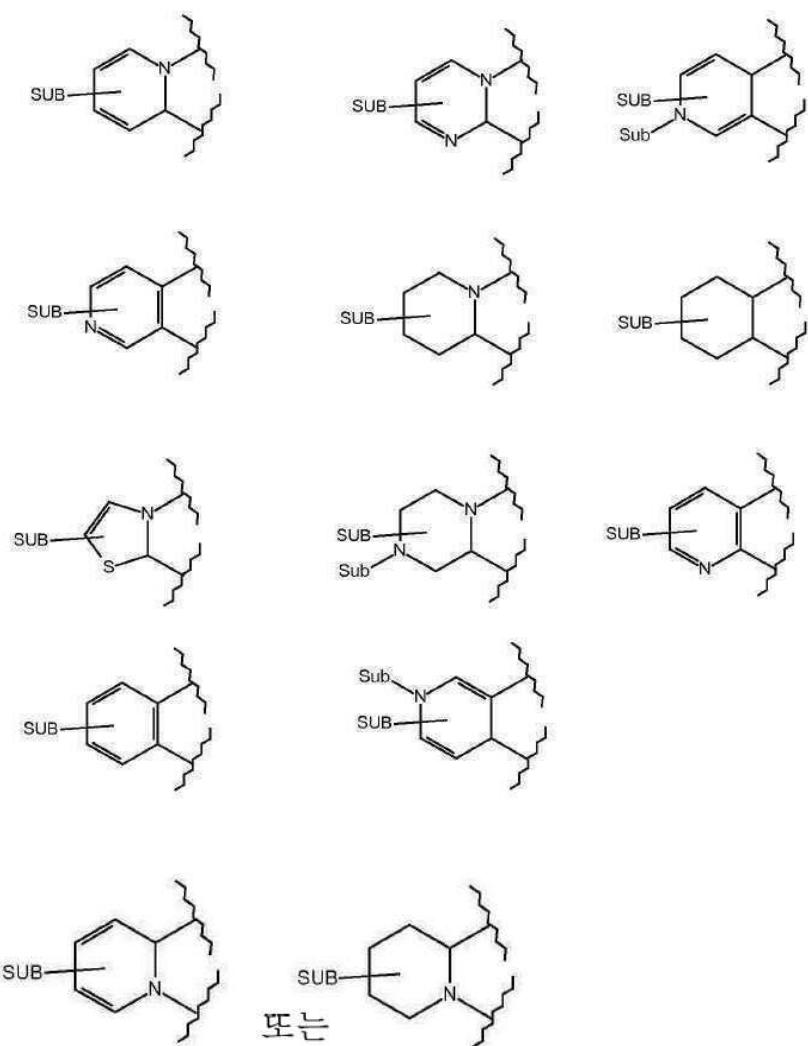
## 청구항 4

제1항에 있어서, 고리 A는



로 표시되고/되거나

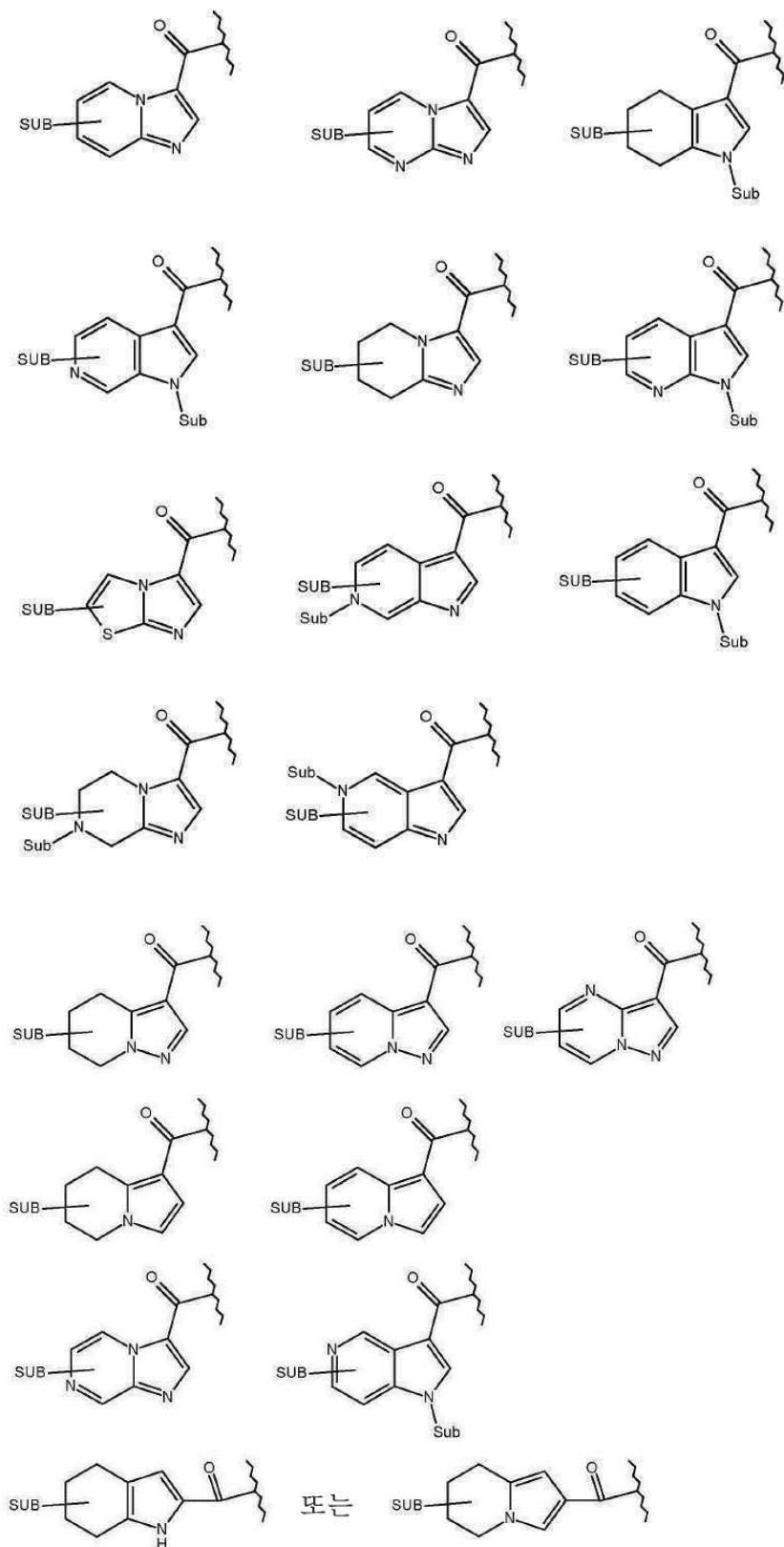
고리 B는



(여기서, "SUB" 및 "Sub"는 관련 원자 상의 1개 이상의 가능한 치환체를 나타냄)로 표시되는 화합물.

## 청구항 5

제1항에 있어서, 고리 A 및 고리 B의 조합된 고리 시스템은



(여기서, “SUB”는 이환 상의 고리 A 상 및/또는 고리 B 상을 의미함) 1개 이상의 가능한 치환체를 나타내며, “Sub”는 이환의 N 원자 상의 가능한 선택적 치환체를 나타내되, 여기서 비치환됨은 “NH”를 의미함)로 표시되는 화합물.

**청구항 6**

제1항에 있어서,

$X^a$  및  $X^b$  중 적어도 하나가 N을 나타내며 다른 하나가 C(H), N 또는 ( $X^b$ 의 경우) O를 나타내고/나타내거나;

$X^a$  및  $X^b$  둘 다가 C(H)를 나타내지 않는, 화합물.

**청구항 7**

제1항에 있어서,  $L^2$ 가 수소, 할로,  $-OR^f$ ,  $-C(O)R^g$ , 또는 방향족 기를 나타내고, 여기서 방향족기는  $-OC_{1-6}Alk$  (그 자체가 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨) 또는  $SF_5$ 로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체(들)로, 또는 대안적으로 할로로 선택적으로 치환되는, 화합물.

**청구항 8**

제7항에 있어서,  $R^f$ 가,  $C_{1-3}Alk$  (그 자체가 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되는,  $C_{1-6}Alk$  또는 아릴 기를 나타내고/나타내거나,  $R^g$ 가  $C_{1-3}$  알킬 (플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 페닐을 나타내는, 화합물.

**청구항 9**

제1항에 있어서,  $X^b$ 가 N이고  $L^2$ 이  $-S(O)_2-C_{1-6}Alk$ 을 나타낼 때,  $L^2$ 이  $-S(O)_2CF_3$ 을 나타내는 것인, 화합물.

**청구항 10**

제1항에 있어서,

$L^1$ 이  $-CH_2-$ 를 나타내고;

$X^1$ 이 존재하지 않거나 또는  $X^1$ 이 페닐렌을 나타내고;

$X^a$  및  $X^b$  중 적어도 하나가 N을 나타내고 다른 하나가 C(H), N 또는 ( $X^b$ 의 경우) O를 나타내며;

$X^a$  및  $X^b$ -함유 스피로-사이클 3원 내지 6원 고리가 4원 내지 6원 고리에 부착되고;

$L^2$ 가 제1항의 정의에 따라 선택적으로 치환되는 방향족 기를 나타내고/나타내거나,  $L^2$ 는  $-OR^f$  (여기서,  $R^f$ 는 제1항의 정의에 따라 선택적으로 치환되는, 제1항의 정의에 따른 아릴 기를 나타냄)를 나타내며;

$L^2$ 가 (선택적으로 치환되는) 방향족 기를 나타낼 때, 이것은 페닐 또는 5원 또는 6원 복소환식 기일 수 있고, 여기서,

방향족  $L^2$ 기 상의 선택적 치환체가 할로,  $C_{1-6}Alk$ ,  $-CF_3$ ,  $-OC_{1-6}Alk$  및  $-OCF_3$ 으로부터 선택되고;

$R^f$ 가 아릴 기를 나타내면, 이는 선택적으로 플루오로로 치환되는 페닐이며;

고리 A 및 고리 B는 함께, 1개 이상의 질소 원자를 포함하는 8원 또는 9원 이환식 고리를 나타내고;

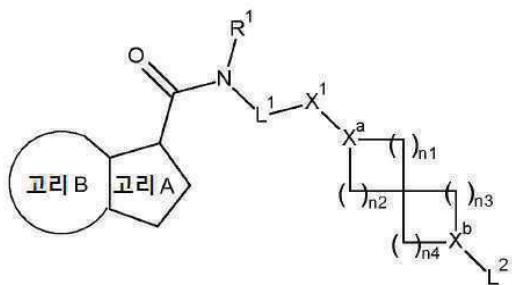
고리 A 및 고리 B 상의 선택적 치환체가 할로,  $C_{1-3}Alk$  및  $-OC_{1-3}Alk$ 인,

화학식 IA의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

**청구항 11**

하기 화학식 IB의 화합물:

[화학식 IB]



(여기서,

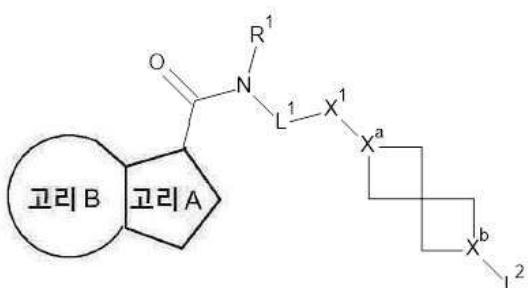
정수는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같으며,

n₁, n₂, n₃ 및 n₄는 독립적으로 1을 나타내고;

Xᵃ 및 Xᵇ 중 적어도 하나는 N을 나타내며 다른 하나는 CH 또는 N을 나타냄).

## 청구항 12

제11항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염:

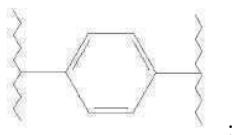


[여기서,

R¹은 수소를 나타내며;

L¹은 -CH₂-를 나타내고;

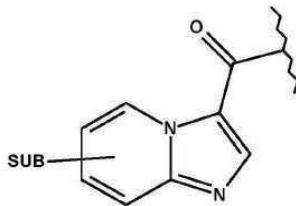
X¹은 하기 구조의 1,4-페닐렌을 나타내고



Xᵃ 및 Xᵇ의 하나 이상은 N을 나타내고 다른 하나는 CH 또는 N을 나타내고;

L²는 선택적으로 하나 이상의 플루오로 원자로 치환된 -S(O)₂-C₁₋₆알킬을 나타내며;

고리 A 및 고리 B의 조합된 고리 시스템은

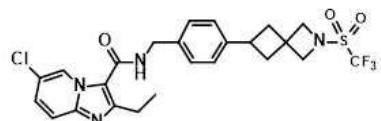


로 표시되고,

여기서 "SUB"는 고리 A 및 고리 B 상의 선택적인 치환체로서 할로,  $C_{1-3}$ 알킬 또는  $-OC_{1-3}$ 알킬이다].

### 청구항 13

하기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



### 청구항 14

의약품으로 사용하기 위한 제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물.

### 청구항 15

제약상 허용가능한 담체, 및 활성 성분으로서, 치료적 유효량의 제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물을 포함하는, 결핵의 치료에서 사용하기 위한 제약 조성물.

### 청구항 16

결핵의 치료에서 사용하기 위한 제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물.

### 청구항 17

결핵 치료용 약제의 제조에 있어서 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 사용하는 방법.

### 청구항 18

결핵의 치료에서 사용하기 위한 (a) 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 (b) 하나 이상의 다른 항결핵제의 조합물.

### 청구항 19

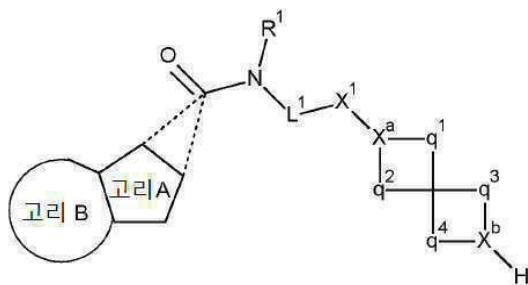
결핵의 치료에서 동시 사용, 개별적 사용 또는 순차적 사용을 위한 병용 제제로서의, (a) 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 (b) 하나 이상의 다른 항결핵제를 함유하는, 결핵의 치료에서 사용하기 위한 제품.

### 청구항 20

하기를 포함하는, 제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 청구된 화학식 IA의 화합물의 제조 방법:

(i) 하기 화학식 II:

[화학식 II]



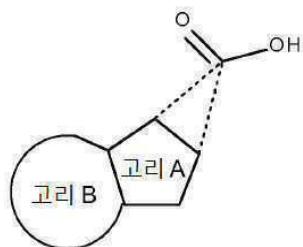
(여기서, 정수는 제1항에 정의된 바와 같음)의 화합물과 하기 화학식 III:

[화학식 III]

(여기서,  $L^2$ 는 제1항에 정의된 바와 같으며 (그러나  $L^2$ 가 수소, 할로가 아니거나 O 또는 S에 결합되어 있지 않을 때),  $LG^1$ 은 적합한 이탈기임)의 화합물의 반응;

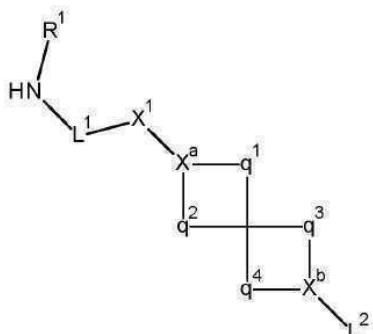
(ii) 아미드 커플링 반응 조건 하에서의, 하기 화학식 IV:

[화학식 IV]



(여기서, 정수는 제1항에 정의된 바와 같음)의 화합물, 또는 이의 카르복실산 에스테르 유도체와 하기 화학식 V:

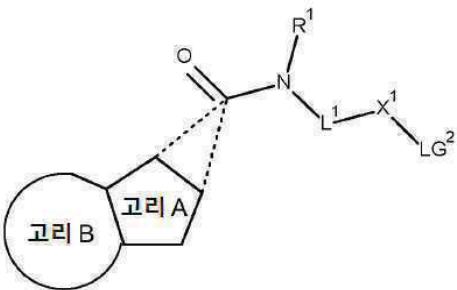
[화학식 V]



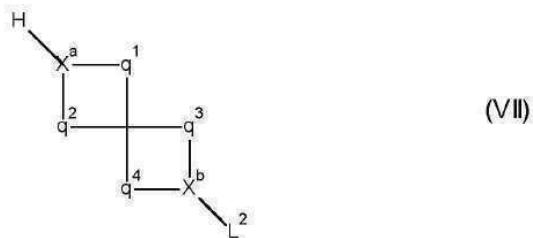
(여기서, 정수는 제1항에 정의된 바와 같음)의 화합물의 반응;

(iii) 하기 화학식 VI:

[화학식 VI]



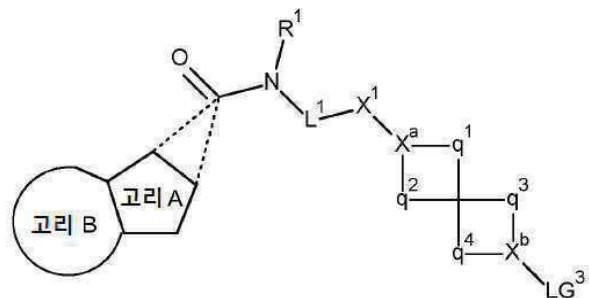
(여기서, 정수는 제1항에 정의된 바와 같으며, LG²는 적합한 이탈기를 나타냄)의 화합물과 하기 화학식 VII:



(여기서, 정수는 제1항에 정의된 바와 같음)의 화합물의 커플링;

(iv) 하기 화학식 VIII:

[화학식 VIII]



(여기서, 정수는 제1항에 정의된 바와 같으며, LG³은 적합한 이탈기를 나타냄)의 화합물과 하기 화학식 IX:

[화학식 IX]



(여기서, L²는 제1항에 정의된 바와 같으며 (그러나 L²가 수소, 할로가 아니거나 O 또는 S에 결합되지 않을 때), LG⁴는 적합한 기를 나타냄)의 화합물의 커플링.

청구항 21

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

본 발명은 신규 화합물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 의약품으로 사용하기 위한, 그리고 추가로 병원성 마이코박테리아(pathogenic mycobacteria), 예컨대 마이코박테리움 튜버클로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)에 의해 야기되는 질환을 비롯한 세균성 질환의 치료에서 사용하기 위한 그러한 화합물에 관한 것이다. 그러한 화

합물은 주 작용 양식으로서 시토크롬  $bc_1$ 활성의 억제에 의해 엠. 튜버클로시스에서 ATP 신타아제를 간섭함으로써 작용할 수 있다. 따라서, 주로, 그러한 화합물은 항결핵제이다.

## 배경 기술

[0002]

마이코박테리움 튜버클로시스는 전 세계적으로 분포하는 심각하고 잠재적으로 치명적인 감염인 결핵(tuberculosis, TB)의 원인인자이다. 세계보건기구의 추정에 따르면, 매년 8백만 명이 넘는 사람들이 결핵에 걸리고 매년 2백만 명의 사람들이 결핵으로 사망한다고 한다. 지난 10년간 TB 사례는 가장 빈곤한 지역 사회에서 가장 큰 부담을 진 채 전 세계적으로 20% 증가하였다. 이러한 추세가 계속된다면, TB 발병율은 향후 20년간 41%까지 증가할 것이다. 효과적인 화학요법이 도입된 이래 50년간, TB는 여전히 전 세계적으로 성인 사망률의 대표적인 감염 원인인 AIDS의 다음 순서이다. 유행성 TB를 악화시키는 것은 다중 약물 내성 균주의 상승 기류와, HIV와의 치명적인 공생이다. HIV 양성이자 TB에 감염된 사람은 HIV 음성인 사람보다 활성 TB 발병 가능성성이 30배 가량 높으며, TB는 전 세계적으로 HIV/AIDS를 보유한 3명 중 1명을 사망에 이르게 하는 원인이 된다.

[0003]

결핵을 치료하기 위한 기준의 접근법은 다중 약물의 병용을 전부 포함한다. 예를 들면, 미국 공중 보건국(U.S. Public Health Service)이 권고하는 요법은 2개월간 이소니아지드, 리팜피신 및 피라진아미드를 병용한 후, 이어서 추가로 4개월간 이소니아지드 및 리팜피신을 단독으로 투여하는 것이다. 이들 약물은 HIV에 감염된 환자에 추가로 7개월간 지속된다. 엠. 튜버클로시스의 다중 약물 내성 균주에 감염된 환자를 위해서는, 에탐부톨, 스트렙토마이신, 카나마이신, 아미카신, 카프레오마이신, 에티오나미드, 시클로세린, 시프로록사신 및 오플록사신과 같은 에이전트(agent)가 병용 요법에 추가된다. 결핵의 임상적 치료에 효과적인 단일 에이전트는 존재하지 않으며, 6개월 미만의 기간의 치료의 가능성을 제공하는 에이전트들의 조합도 존재하지 않는다.

[0004]

환자 및 제공자의 순응성을 촉진하는 요법을 가능하게 하여 현재의 치료법을 개선하는 신규 약물에 대하여 의학적 요구가 높다. 기간을 보다 단축시키고 관리는 덜 필요로 하는 요법이 이를 달성시킬 최선의 방법이다. 4가지 약물이 함께 주어질 때 집중 치료기(intensive phase) 또는 살세균기(bactericidal phase) 동안, 처음 2개월 내에 치료로부터의 이익의 대부분이 오며; 세균 부하(bacterial burden)는 크게 감소되고, 환자는 비전염성으로 된다. 4 내지 6개월의 지속기(continuation), 또는 살균기는 잔존하는 바실러스를 제거하고 재발 위험성을 최소화하는 데 필요하다. 치료를 2개월 미만으로 단축하는 강력한 살균성 약물은 매우 유익할 것이다. 강도 낮은 관리를 요구하여 순응도를 용이하게 하는 약물 또한 필요하다. 확실히, 전체 치료 기간 및 약물 투여 빈도를 줄이는 화합물은 최대의 이점을 제공할 것이다.

[0005]

유행성 TB의 악화는 다중 약물 내성 균주 또는 MDR-TB의 발생율을 증가시킨다. 전 세계적으로 모든 사례의 최대 4%는 MDR-TB로 간주되는데, 이는 4가지 약물 표준 가운데 가장 효과적인 약물인 이소니아지드 및 리팜핀에 대하여 내성을 나타낸다. MDR-TB는 치료되지 않을 경우 치명적이며, 표준 치료법을 통해서는 적당하게 치료될 수 없으며, 따라서 치료는 최대 2년의 “이차약(second-line drug)”을 필요로 한다. 이들 약물은 보통 독성이 있고 비싸며 미미한 효과를 나타낸다. 효과적인 치료법이 없는 경우, 감염성 MDR-TB 환자는 계속하여 이 질병을 퍼뜨리게 되고, MDR-TB 균주에의 새로운 감염을 초래하게 된다. 따라서 약물 내성, 특히, MDR 균주에 대한 활성을 증명할 가능성이 있는, 새로운 작용 메커니즘을 나타내는 새로운 약물에 대한 의학적 요구가 높다.

[0006]

이상에서 또는 이하에서 사용되는 용어 “약물 내성”은 미생물학 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 잘 이해하는 용어이다. 약물 내성 마이코박테리아는 적어도 하나의, 이전에 효과가 있었던 약물에 대해 더 이상 감수성을 나타내지 않는 마이코박테리아이며, 적어도 하나의, 이전에 효과가 있었던 약물에 의한 항생제 공격을 견딜 수 있는 능력을 발달시켰다. 약물 내성 균주는 그 후대에 그러한 견디는 능력을 전달할 수 있다. 상기 내성은 박테리아 세포에 무작위 유전자 돌연변이가 원인이 될 수 있는데, 이는 단일 약물 또는 상이한 약물들에 대한 감수성을 변경시킨다.

[0007]

MDR 결핵은 (다른 약물에 대한 내성은 있거나 없지만) 적어도, 현재 가장 강력한 두 가지 항-TB 약물인 이소니아지드와 리팜피신에 대해서는 내성이 있는 박테리아에 기인한 약물 내성 결핵의 특이적 형태이다. 따라서, 이상에서 또는 이하에서 사용되는 경우에는 언제나 “약물 내성”은 다중 약물 내성을 포함한다.

[0008]

유행성 TB의 제어에 있어서의 또 다른 요인은 잡복성 TB 문제이다. 수십 년의 결핵(TB) 제어 프로그램에도 불구하고, 약 20억명의 사람이 무증상이기는 하지만 엠. 튜버클로시스에 의해 감염되어 있다. 이러한 개체 중 약 10%는 그의 수명 동안 활동성 TB의 발병 위험이 있다. 전 세계적인 TB 유행은 HIV 환자의 TB 감염 및 다중 약물 내성 TB 균주 (MDR-TB)의 증가로 가속된다. 잡복성 TB의 재활성화는 질환 발병에 있어서 고위험 요인이며, HIV 감염 개체에 있어서 32% 사망의 이유가 된다. 유행성 TB를 제어하기 위해서는, 휴지 상태 또는 잡복성 바실러스

를 퇴치할 수 있는 새로운 약물을 개발할 필요가 있다. 휴면성 TB는 종양 괴사 인자 a 또는 인터페론-g에 대한 항체와 같은 면역억제제의 사용에 의한 숙주 면역성 억제와 같은 몇몇 요인에 의해 질환을 야기하도록 재활성화 될 수 있다. HIV 양성 환자의 경우, 잠복성 TB에 이용가능한 유일한 예방적 치료로는 리팜피신, 피라진아미드의 2 내지 3개월 요법이 있다. 이러한 치료 요법(treatment regime)의 효능은 여전히 확실하지 않으며, 또한, 치료 기간은 자원이 제한된 환경에서 중요한 제약이 된다. 따라서, 잠복성 TB 바실러스를 보유한 개체에 있어서 화학 예방제로 작용할 수 있는 새로운 약물을 확인하는 것이 절실히 필요하다.

[0009] 결핵균(tubercle bacilli)은 흡입에 의해 건강한 개체로 유입되며; 이것은 폐의 폐포 대식세포에 의해 포식된다. 이는 강력한 면역 반응 및 T 세포로 둘러싸인 엠. 투베르쿨로시스로 감염된 대식세포로 이루어진 육아종의 형성을 초래한다. 6 내지 8주의 기간 후, 숙주의 면역 반응은 괴사에 의한 감염 세포의 사멸, 및 주연부에서 림프 조직증, 상피양 세포 및 대식세포로 둘러싸인, 특정한 세포의 바실러스를 포함하는 건락 물질의 축적을 야기한다. 건강한 개체의 경우 대부분의 마이코박테리아가 이러한 환경에서 사멸되지만, 소수의 바실러스는 여전히 생존하여 비복제성, 저대사 상태로 존재하는 것으로 생각되며, 이소니아지드 같은 항-TB 약물에 의한 사멸에 대하여 내성이 있다. 이를 바실러스는 개체가 생존해 있는 동안 임의의 임상적인 질병 증상을 보이지 않으면서 변경된 생리적 환경에 남아있을 수 있다. 그러나 이러한 사례의 10%에서, 이러한 잠복성 바실러스는 재활성화되어 질환을 야기할 수 있다. 이러한 지속성 박테리아의 발달에 대한 가설 중 하나로는 인간 병변의 병리생리학적 환경, 즉, 감소된 산소 분압, 영양 제한 및 산성 pH가 있다. 이러한 요인들이 이를 박테리아를 주요 항-마이코박테리아 약물에 대해 표현형으로 내성을 나타내게 한다고 주장되었다.

[0010] 유행성 TB의 관리에 더하여 일차 항생제(first-line antibiotic agent)에 대한 내성의 문제가 나타나고 있다. 일부 중요한 예로 폐니실린 내성 스트렙토코커스 뉴모니에(Streptococcus pneumoniae), 반코마이신 내성 엔테로코커스(enterococci), 메티실린 내성 스타필로코커스 아우레우스(Staphylococcus aureus), 다중 약물 내성 살모넬라(salmonellae)가 포함된다.

[0011] 항생제 내성의 결과는 심각하다. 내성 미생물에 의한 감염은 치료에 반응하지 못하게 하여 장기적인 질병 및 더 큰 사망 위험을 가져온다. 치료 실패는 또한 감염 기간을 늘리고, 이는 지역 사회 내에서 움직이는 감염된 사람들의 수를 증가시켜, 일반 집단이 내성균주 감염에 걸릴 위험에 놓이게 된다.

[0012] 병원은 전세계적인 항미생물 내성 문제의 중요한 요소이다. 매우 민감한 환자, 집중적인 장기 항미생물제의 사용 및 교차 감염의 조합은 고내성의 박테리아 병원체로의 감염을 가져왔다.

[0013] 항미생물제의 자기 처방은 내성의 원인이 되는 또 다른 주요 인자이다. 자기 처방 항미생물제는 불필요할 수 있으며, 종종 부적절하게 투약되거나 활성 약물을 적당량 함유하지 않을 수 있다.

[0014] 권고된 치료에 대한 환자의 순응도는 또 다른 주요한 문제이다. 환자는 약물 복용을 잊거나, 호전된다고 느낄 때 치료를 중단하거나, 전체 과정을 할 여유가 없을 수 있어, 미생물 살상 보다는 적응에 이상적인 환경을 창출 할 수 있다.

[0015] 다중 항생제 내성의 출현으로, 의사들은 효과적인 치료법이 없는 감염에 직면하고 있다. 이러한 감염의 이환률, 사망률 및 재정적 비용은 전세계적으로 건강 관리 시스템에 점점 더 큰 부담을 준다.

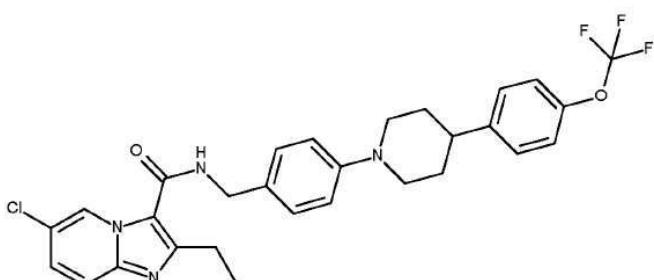
[0016] 따라서 약물 내성 및 잠복성 마이코박테리아 감염을 비롯한 박테리아 감염, 특히 마이코박테리아 감염, 그리고 특히 내성 박테리아 균주에 의해 유발되는 다른 박테리아 감염을 치료하기 위한 새로운 화합물에 대한 요구가 높다.

[0017] 결핵 치료용 항감염 화합물이 예를 들어 국제 특허 공개 제2011/113606호에 개시되었다. 그러한 문헌은 숙주 대식세포 내부에서 엠. 튜버쿨로시스 증식(multiplication)을 방지하는 화합물에 관한 것이며, 이환식 코어를 갖는 화합물, 이미다조피리딘에 관한 것인데, 이는 예를 들어 선택적 치환 벤질 기에 (예를 들어 아미도 모이아티를 통하여) 결합된다.

[0018] 국제 특허 공개 제2014/015167호에는 또한 결핵의 치료에서 잠재적으로 유용한 것으로 개시된 화합물이 개시되어 있다. 여기에 개시된 그러한 화합물은 필수 요소로서 이환(5,5-융합 이환)을 갖는데, 상기 이환은 그 자체가 또 다른 이환 또는 방향족 기에 부착될 수 있는 링커 기(예를 들어 아미도 기)로 치환된다. 이 문헌에서의 그러한 화합물은 일련의 3개 초과의 고리를 고리는 포함하지 않는다.

[0019] 학술지 논문[Nature Medicine, 19, 1157-1160 (2013), Pethe et al “Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis” ]은 엠. 튜버쿨로시스에 대하여 테스트한 특정 화합물을 확인

해 준다. 이 화합물 Q203은 하기에 도시되어 있다.



[0020]

[0021] 이러한 임상 후보 물질(clinical candidate)은 또한 학술지 논문[J. Medicinal Chemistry, 2014, 57 (12), pp 5293-5305]에 논의되어 있다. 이것은 MDR 결핵에 대하여 활성을 갖고, 대식 세포 내에서 0.28 nM의 MIC<sub>50</sub>의 엠.

튜버클로시스 H37Rv 균주에 대한 활성을 갖는 것으로 진술되어 있다. 양성 대조 데이터(공지된 항-TB 화합물인 베다케린, 이소니아지드 및 득시플록사신을 이용함)가 또한 보고되어 있다. 이 문헌은 또한 돌연변이체를 이용한 연구를 기반으로 하여, 작용 양식을 제안한다. 이것은 엠. 튜버클로시스에서 ATP 신타아제를 간섭함으로써 작용하고 시토크롬 bc<sub>1</sub>활성의 억제가 주 작용 양식임이 주장되고 있다. 시토크롬 bc<sub>1</sub>은 ATP 합성에 필요한 전자 전달계(electron transport chain)의 필수 구성요소이다. Q203은 복제 세균 및 비-복제 세균 둘 다에 대하여 고도의 활성을 갖는 것으로 나타났다.

[0022]

국제 특허 공개 제2015/014993호에는 또한 화합물들이 엠. 튜버클로시스에 대하여 활성을 갖는 것으로 개시되어 있다. 국제 특허 공개 제2013/033070호 및 국제 특허 공개 제2013/033167호에는 키나아제 조절제로서의 다양한 화합물이 개시되어 있다.

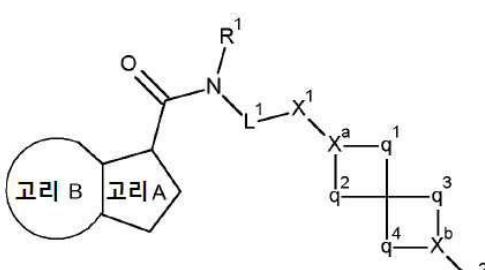
[0023]

본 발명의 목적은 세균성 질환, 특히 마이코박테리움 튜버클로시스와 같은 병원성 세균에 의해 야기되는 질환(잠복성 질환을 포함하며 약물 내성 엠. 튜버클로시스 균주를 포함함)의 치료에서 사용하기 위한 화합물을 제공하는 것이다. 그러한 화합물은 또한 신규할 수 있으며, 엠. 튜버클로시스에서 ATP 신타아제를 간섭함으로써 작용할 수 있고, 이때 시토크롬 bc<sub>1</sub>활성의 억제가 주 작용 양식으로 간주된다.

### 발명의 내용

[0024] 이제 하기 화학식 I:

[화학식 I]



[0026]

[여기서,

[0028] R<sup>1</sup>은 C<sub>1-6</sub>알킬 또는 수소를 나타내며;

[0029] L<sup>1</sup>은 링커 기 -C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-를 나타내고 (또는 존재하지 않고);

[0030] X<sup>1</sup>은 선택적 방향족 링커 기를 나타내며;

[0031] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬 (1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

[0032] X<sup>a</sup>는 C(R<sup>c</sup>) 또는 N을 나타내며;

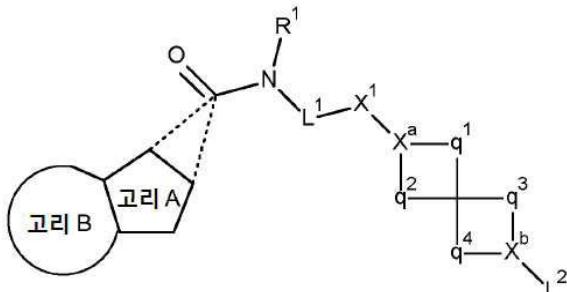
- [0033]  $X^b$ 는  $C(R^d)$ , N, O (이 경우  $L^2$ 는 존재하지 않음) 또는 C=O (이 경우  $L^2$ 가 또한 존재하지 않음)를 나타내고;
- [0034]  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로 H 또는 -OR<sup>e</sup> (여기서, R<sup>e</sup>는 H, 또는 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환되는 C<sub>1-6</sub>알킬을 나타냄)를 나타내며;
- [0035] q<sup>1</sup>은  $-X^c-(CH_2)_{n1}-X^d-$ 를 나타내고;
- [0036] n1은 0, 1 또는 2를 나타내며;
- [0037] q<sup>2</sup>는  $-X^e-(CH_2)_{n2}-X^f-$ 를 나타내고;
- [0038] n2는 0, 1 또는 2를 나타내며 (그러나 n1 및 n2 둘 다가 0을 나타내는 것은 아님);
- [0039] X<sup>c</sup> (이는 X<sup>a</sup>에 부착됨)는 존재하지 않거나, 또는 X<sup>a</sup>가 CH를 나타내면, X<sup>c</sup>는 -O-, -NH- 또는 -S-를 나타낼 수 있고;
- [0040] X<sup>d</sup>는 존재하지 않거나, 또는 n1이 2를 나타내거나 X<sup>c</sup>가 존재하지 않으며 X<sup>a</sup>가 C(R<sup>c</sup>)를 나타내고 n1이 1을 나타내면, X<sup>d</sup>는 또한 -O-, -NH- 또는 -S-를 나타낼 수 있으며;
- [0041] X<sup>e</sup> 및 X<sup>f</sup>는 독립적으로 존재하지 않거나, 또는 독립적으로 -O-, -NH- 또는 -S-를 나타낼 수 있되, 단, 전술한 헤테로원자는 직접적으로 또 다른 헤테로원자에 부착되지 않거나 또는 또 다른 헤테로원자에 대하여 a가 아니며;
- [0042] q<sup>3</sup>은  $-X^g-(CH_2)_{n3}-X^h-$ 를 나타내고;
- [0043] q<sup>4</sup>는  $-X^i-(CH_2)_{n4}-X^j-$ 를 나타내며;
- [0044] n3은 0, 1 또는 2를 나타내고;
- [0045] n4는 0, 1 또는 2를 나타내며 (그러나 n3 및 n4 둘 다가 0을 나타내는 것은 아님);
- [0046] X<sup>g</sup>, X<sup>h</sup>, X<sup>i</sup> 및 X<sup>j</sup>는 독립적으로 존재하지 않거나, 또는 -O-, -NH- 또는 -S-를 나타낼 수 있되, 단, 전술한 헤테로원자는 직접적으로 또 다른 헤테로원자에 부착되지 않거나 또는 또 다른 헤테로원자에 대하여 a가 아니고;
- [0047] X<sup>b</sup>가 0 또는 C=O를 나타내면, L<sup>2</sup>는 존재하지 않으며;
- [0048] X<sup>b</sup>가 C(R<sup>d</sup>) (예를 들어 CH) 또는 N을 나타내면, L<sup>2</sup>는 수소, 할로, -OR<sup>f</sup>, C<sub>1-6</sub>알킬 (1개 이상의 할로, 예를 들어 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨) 또는 방향족 기 (할로, C<sub>1-6</sub>알킬 (그 자체가 플루오로, -CF<sub>3</sub> 및/또는 -SF<sub>5</sub>로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨), -OC<sub>1-6</sub>알킬 (그 자체가 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨), -O-페닐 (그 자체가 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>플루오로알킬 및/또는 -OC<sub>1-6</sub>알킬로 선택적으로 치환됨) 또는 SF<sub>5</sub>로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)를 나타낼 수 있고;
- [0049] R<sup>f</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬 (1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환됨)을 나타내며;
- [0050] 고리 A는 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 (바람직하게는 1개 이상의 질소 원자를 포함하는) 5원 방향족 고리이고;
- [0051] 고리 B는 1 내지 4개의 헤테로원자 (바람직하게는 질소, 산소 및 황으로부터 선택됨)를 선택적으로 포함하는, 방향족 또는 비-방향족일 수 있는 5원 또는 6원 고리이며;
- [0052] 고리 A 및/또는 고리 B 중 어느 하나는 할로, C<sub>1-6</sub>알킬 (1개 이상의 할로, 예를 들어 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨) 및/또는 -OC<sub>1-6</sub>알킬 (그 자체가 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있음]의 화합물,

[0053] 또는 이의 제약상 허용가능한 염이 제공되며;

[0054] 이 화합물은 본원에서 “본 발명의 화합물”로 칭해질 수 있다.

[0055] 특히, 본 발명의 주요 실시 양태에서, 결핵 치료에서 사용하기 위한 하기 화학식 IA:

[0056] [화학식 IA]



[0057]

[0058] 여기서,

[0059] R¹은 C<sub>1-6</sub>알킬 또는 수소를 나타내며;

[0060] L¹은 링커 기 -C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-를 나타내고;

[0061] X¹은 선택적 탄소환식 방향족 링커 기 (상기 링커 기는 그 자체가 플루오로, -OH, -OC<sub>1-6</sub>알킬 및 C<sub>1-6</sub>알킬 (여기서, 후자의 두 알킬 모이어티는 그 자체가 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있음)를 나타내며;

[0062] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬 (1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

[0063] X<sup>a</sup>는 C(R<sup>c</sup>) 또는 N을 나타내며;

[0064] X<sup>b</sup>는 C(R<sup>d</sup>), N, O (이 경우 L<sup>2</sup>는 존재하지 않음) 또는 C=O (이 경우 L<sup>2</sup>가 또한 존재하지 않음)를 나타내고;

[0065] R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 독립적으로 H, F 또는 -OR<sup>e</sup> (여기서 R<sup>e</sup>는 H, 또는 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환되는 C<sub>1-6</sub>알킬을 나타냄)를 나타내거나, 또는 R<sup>d</sup> 및 L<sup>2</sup>는 함께 연결되어, 1 내지 3개의 혼테로원자를 선택적으로 포함하는 4원 내지 6원 환형 기(즉, 스피로-사이클)를 형성할 수 있으며;

[0066] q<sup>1</sup>은 -X<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-X<sup>d</sup>-를 나타내고;

[0067] n1은 0, 1 또는 2를 나타내며;

[0068] q<sup>2</sup>는 -X<sup>e</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>-X<sup>f</sup>-를 나타내고;

[0069] n2는 0, 1 또는 2를 나타내며 (그러나 n1 및 n2 둘 다가 0을 나타내는 것은 아님);

[0070] X<sup>c</sup> (이는 X<sup>a</sup>에 부착됨)는 존재하지 않거나, 또는 X<sup>a</sup>가 CH를 나타내면, X<sup>c</sup>는 -O-, -NH- 또는 -S-를 나타낼 수 있고;

[0071] X<sup>d</sup>는 존재하지 않거나, 또는 n1이 2를 나타내거나 X<sup>c</sup>가 존재하지 않으며 X<sup>a</sup>가 C(R<sup>c</sup>)를 나타내고 n1이 1을 나타내면, X<sup>d</sup>는 또한 -O-, -NH- 또는 -S-를 나타낼 수 있으며;

[0072] X<sup>e</sup> 및 X<sup>f</sup>는 독립적으로 존재하지 않거나, 또는 독립적으로 -O-, -NH- 또는 -S-를 나타낼 수 있되, 단, 전술한 혼테로원자는 직접적으로 또 다른 혼테로원자에 부착되지 않거나 또는 또 다른 혼테로원자에 대하여 a가 아니며;

[0073]  $q^3$  은  $-X^g-(CH_2)_{n3}-X^h-$ 를 나타내고;

[0074]  $q^4$ 는  $-X^i-(CH_2)_{n4}-X^j-$ 를 나타내며;

[0075]  $n3$ 은 0, 1 또는 2를 나타내고;

[0076]  $n4$ 는 0, 1 또는 2를 나타내며 (그러나  $n3$  및  $n4$  둘 다가 0을 나타내는 것은 아님);

[0077]  $X^g$ ,  $X^h$ ,  $X^i$  및  $X^j$ 는 독립적으로 존재하지 않거나, 또는  $-O-$ ,  $-NH-$  또는  $-S-$ 를 나타낼 수 있되, 단, 전술한 혼합로원자는 직접적으로 또 다른 혼합로원자에 부착되지 않거나 또는 또 다른 혼합로원자에 대하여  $a$ 가 아니고;

[0078]  $X^b$ 가 0 또는  $C=O$ 를 나타내면,  $L^2$ 는 존재하지 않으며;

[0079]  $X^b$ 가  $C(R^d)$  (예를 들어  $CH$ ) 또는  $N$ 을 나타내면,  $L^2$ 는 수소, 할로,  $-OR^f$ ,  $-C(O)-R^g$ ,  $C_{1-6}$ 알킬 (1개 이상의 할로, 예를 들어 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨) 또는 방향족 기 (할로,  $C_{1-6}$ 알킬 (그 자체가 플루오로,  $-CF_3$  및/ 또는  $-SF_5$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨),  $-OC_{1-6}$ 알킬 (그 자체가 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨),  $-O$ -페닐 (그 자체가 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 플루오로알킬 및/ 또는  $-OC_{1-6}$ 알킬로 선택적으로 치환됨) 또는  $SF_5$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)를 나타낼 수 있고;

[0080]  $R^f$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬 (1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 방향족 기 (그 자체가 할로,  $C_{1-6}$ 알킬 및  $-OC_{1-6}$ 알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, 여기서 후자의 두 알킬 모이어티는 그 자체가 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환될 수 있음)를 나타내며;

[0081]  $R^g$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬 (플루오로, 또는  $-OC_{1-3}$ 알킬 (후자의 모이어티는 또한 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨) 또는 방향족 기 (할로,  $C_{1-6}$ 알킬 또는  $-OC_{1-6}$ 알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)를 나타내고;

[0082] 고리 A는 점선으로 나타낸 2개의 가능한 결합들 (상기 결합들은 (그 고리의) 2개의 상이한 원자에서 고리 A에 연결됨) 중 어느 하나를 통하여 필수 아미드 모이어티(즉,  $-C(O)-N(R^1)-$ 모이어티)에 부착될 수 있으며;

[0083] 고리 A는 1개 이상의 혼합로원자를 포함하는 (바람직하게는 1개 이상의 질소 원자를 포함하는) 5원 방향족 고리이고;

[0084] 고리 B는 1 내지 4개의 혼합로원자 (바람직하게는 질소, 산소 및 황으로부터 선택됨)를 선택적으로 포함하는, 방향족 또는 비-방향족일 수 있는 5원 또는 6원 고리이며;

[0085] 고리 A 및/또는 고리 B 중 어느 하나는 할로,  $C_{1-6}$ 알킬 (1개 이상의 할로, 예를 들어 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨) 및/또는  $-OC_{1-6}$ 알킬 (그 자체가 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있음]의 화합물,

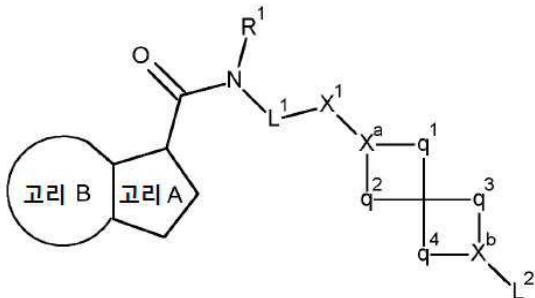
[0086] 또는 이의 제약상 허용가능한 염이 제공되며,

[0087] 이 화합물은 본원에서 “본 발명의 화합물”로도 칭해질 수 있다.

[0088] 예를 들어, 화학식 IA의 화합물은 상기에 설명된 바와 같을 수 있으며, 하기 화학식 I의 화합물로 도시되는 바와 같이, 특정 고리 원자를 통하여 고리 A가 아미드 모이어티에 결합되도록 하는 것일 수 있다:

[0089]

[화학식 I]



[0090]

[0091]

본질적으로 이 실시 양태는 화학식 IA에서 점선들 중 하나로 표시되는 결합을 통하여 필수 아미도 모이어티에 결합되는 고리 A를 그래픽으로 도시한 것이다.

[0092]

제약상 허용가능한 염에는 산 부가 염 및 염기 부가 염이 포함된다. 이러한 염은 통상적인 수단에 의해, 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 유리 산 또는 유리 염기 형태를 선택적으로 용매 내에서, 또는 염이 용해될 수 없는 매체 내에서, 1 이상의 당량의 적절한 산 또는 염기와 반응시키고, 이어서 표준 기법을 이용하여(예컨대, 진공 내에서, 동결 건조에 의해 또는 여과에 의해) 상기 용매 또는 상기 매체를 제거하여, 형성될 수 있다. 또한, 염은 염 형태의 본 발명의 화합물의 반대이온을, 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여 또 다른 반대이온으로 교환시킴으로써 제조될 수 있다.

[0093]

위에 언급된 바와 같은 제약상 허용가능한 산 부가염은 화학식 I의 화합물이 형성할 수 있는 치료적으로 활성이 있는 비 독성 산 부가염 형태를 포함하고자 한 것이다. 이들 제약상 허용가능한 산 부가염은 염기 형태를 그러한 적당한 산으로 처리하여 편리하게 수득될 수 있다. 적절한 산은, 예를 들어 할로젠판수소산, 예를 들어 염화수소산 또는 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산 등과 같은 무기산; 또는 예를 들어, 아세트산, 프로판산, 히드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산(즉, 에탄디온산), 말론산, 숙신산(즉, 부탄디온산), 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 시클람산, 살리실산, p-아미노살리실산, 팜산 등과 같은 유기산을 포함한다.

[0094]

본 발명의 목적을 위하여, 본 발명의 화합물의 용매화물, 전구약물, N-옥시드 및 입체 이성질체가 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0095]

본 발명의 관련 화합물의 “전구약물”이라는 용어는 경구 또는 비경구 투여 후, 생체 내에서 대사되어 실험적으로 검출 가능한 양으로, 그리고 소정의 시간 내에(예컨대, 6시간 내지 24시간의 투여 간격 내에(즉, 1일에 1 내지 4회)) 그 화합물을 형성하는 임의의 화합물을 포함한다. 불확실함을 피하기 위하여, 용어 “비경구” 투여는 경구 투여 이외의 모든 투여 형태를 포함한다.

[0096]

본 발명의 화합물의 전구약물은 이러한 전구약물이 포유동물 대상체에 투여될 때 생체 내에서 변형된 부분이 절단되는 방식으로 화합물 상에 존재하는 작용기를 변형하여 제조할 수 있다. 개질은 전형적으로 전구약물 치환체를 갖는 모 화합물을 합성함으로써 달성된다. 전구약물은, 본 발명의 화합물의 히드록시, 아미노, 술프히드릴, 카르복시 또는 카르보닐 기가 생체 내에서 절단될 수 있는 임의의 기에 결합되어, 각각 유리 히드록시, 아미노, 술프히드릴, 카르복시 또는 카르보닐 기를 재형성하는, 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0097]

전구약물의 예에는 히드록시 작용기의 에스테르 및 카르바메이트, 카르복실 작용기의 에스테르 기, N-아실 유도체 및 N-만니히(Mannich) 염기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 전구약물에 대한 전반적인 정보는, 예를 들어 문헌[Bundgaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)]에서 찾을 수 있다.

[0098]

본 발명의 화합물은 이중 결합을 함유할 수 있으며, 따라서 각각의 개별적인 이중 결합에 대하여 E(엔트게겐(entgegen)) 또는 Z(주삼멘(zusammen)) 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 위치 이성질체가 또한 본 발명의 화합물에 포함될 수 있다. 이러한 모든 이성질체(예를 들어, 본 발명의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스- 형태가 포함됨) 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다(예를 들어, 단일의 위치 이성질체 및 위치 이성질체들의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있다).

[0099]

본 발명의 화합물은 또한 호변 이성을 나타낼 수 있다. 모든 호변이성질체 형태(또는 호변체) 및 이들의 혼합물

은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 용어 "호변체" 또는 "호변이성질체 형태"는 저에너지 장벽을 통해 상호변환 가능한 상이한 에너지의 구조 이성질체들을 지칭한다. 예를 들어, (양성자성 호변이성질체로도 알려져 있는) 양성자 호변이성질체는 케토-엔올 및 이민-엔아민 이성질화와 같은, 양성자의 이동을 통한 상호 전환을 포함한다. 원자가 호변체에는 결합성 전자들 중 일부의 재편성에 의한 상호교환이 포함된다.

[0100] 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있으며, 이에 따라 광학 이성 및/또는 부분입체 이성을 나타낼 수 있다. 부분입체 이성질체는 통상의 기술, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화를 사용하여 분리될 수 있다. 다양한 입체 이성질체는 통상의 기술, 예를 들어 분별 결정화 또는 HPLC를 사용하여 본 화합물의 라세미 또는 다른 혼합물의 분리에 의해 단리될 있다. 대안적으로, 하기에 의해 원하는 광학 이성질체가 제조될 수 있다: 라세미화 또는 애피머화를 일으키지 않을 조건 하에서의 적절한 광학적으로 활성인 출발 물질들의 반응(즉, '키랄 풀(chiral pool)' 방법); 적절한 출발 물질과 '키랄 보조제'(이는 이후에 적절한 스테이지에서 제거될 수 있음)의 반응; 예를 들어 호모키랄 산에 의한 유도체화(즉, 동적 분할을 포함한 분할) 후, 크로마토그래피와 같은 통상의 수단에 의한 부분입체 이성 유도체의 분리; 또는 당업자에게 공지된 조건 하에서의 모든 적절한 키랄 시약 또는 키랄 촉매와의 반응.

[0101] (부분입체 이성질체, 거울상 이성질체 및 회전장애 이성질체를 포함하지만 이로 한정되지 않는) 모든 부분입체 이성질체 및 이들의 혼합물(예를 들어, 라세미 혼합물)은 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0102] 본 명세서에 나타낸 구조에서, 임의의 특정 키랄 원자의 입체화학이 명시되지 않은 경우, 이때에는 모든 입체 이성질체가 본 발명의 화합물로서 고려되고 포함된다. 입체화학이 특정 배치를 나타내는 중실 쪘기 또는 패선으로 명시된 경우, 이때 이러한 입체 이성질체는 그렇게 명시되고 정의된다.

[0103] 본 발명의 화합물은 비용매화 형태뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 제약상 허용가능한 용매에 의한 용매화 형태로도 존재할 수 있으며, 본 발명은 용매화 형태 및 비용매화 형태 둘 다를 포함하고자 한다.

[0104] 본 발명은 또한, 하나 이상의 원자가 자연에서 통상 발견되는 원자 질량 또는 질량수(또는 자연에서 발견되는 가장 풍부한 것)와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고는, 본 명세서에서 언급된 것들과 동일한 본 발명의 동위원소-표지 화합물을 포함한다. 본 명세서에 명시된 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 발명의 화합물의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 본 발명의 화합물 내에 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ , 및  $^{125}\text{I}$ 를 포함한다. 본 발명의 특정한 동위원소 표지된 화합물(예컨대,  $^3\text{H}$  및  $^{14}\text{C}$ 로 표지된 화합물)은 화합물에서 그리고 기질 조직 분포 분석법에 유용하다. 삼중 수소화( $^3\text{H}$ ) 및 탄소-14( $^{14}\text{C}$ ) 동위원소는 제조의 용이함 및 검출 가능성 면에서 유용하다. 나아가, 중수소(즉,  $^2\text{H}$ )와 같은 더 무거운 동위원소에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 기인하는 특정 치료적 장점(예컨대, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요건)을 제공할 수 있으므로, 일부 상황에서 바람직 할 수 있다.  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  및  $^{18}\text{F}$ 와 같은 양전자 방출 동위원소는 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층 촬영(PET)에 유용하다. 일반적으로 본 발명의 동위원소 표지 화합물은, 본 명세서의 하기에서 반응 도식 1 및/또는 실시예에 개시된 것과 유사한 절차에 따라, 동위원소 비표지 시약 대신 동위원소 표지 시약을 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0105] 달리 특정되지 않는 한, 본 출원에 정의된  $\text{C}_{1-q}$ 알킬 기(여기서 q는 범위의 상한임)는 직쇄일 수 있거나, 충분한 수(즉, 적절히, 최소 둘 또는 세 개)의 탄소 원자가 존재할 때, 측쇄 및/또는 고리형(따라서  $\text{C}_{3-q}$ -시클로알킬 기를 형성)일 수 있다. 이러한 시클로알킬기는 단환식 또는 이환식일 수 있으며, 추가로 가교될 수 있다. 또한, 충분한 수(즉, 최소 4개)의 탄소 원자가 있는 경우, 이러한 기는 또한 부분 시클릭(part cyclic)일 수 있다. 이러한 알킬기는 또한 포화될 수 있거나, 또는 충분한 수(즉, 최소 두 개)의 탄소 원자가 존재할 때, 불포화될 수 있다(예를 들어,  $\text{C}_{2q}$ 알케닐 또는  $\text{C}_{2-q}$ 알키닐 기를 형성함).

[0106] 구체적으로 언급될 수 있는  $\text{C}_{3-q}$ 시클로알킬 기(여기서 q는 범위의 상한임)는 단환식 또는 이환식 알킬 기일 수 있는데, 이때, 시클로알킬기는 추가로 가교될 수 있다(따라서, 예를 들어, 세 개의 융합된 시클로알킬 기와 같은 융합 고리 시스템을 형성함). 이러한 시클로알킬기는 포화되거나 또는 하나 이상의 이중 결합을 함유하여 불포화될(예를 들어, 시클로알케닐 기를 형성할) 수 있다. 치환체가 시클로알킬 기 상의 임의의 위치에 부착될 수 있다. 또한, 충분한 수(즉, 최소 4개)가 존재하는 경우, 이러한 시클로알킬기는 또한 부분 시클릭일 수 있

다.

[0107] 본원에서 이용될 때, 용어 “할로”는 바람직하게는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

[0108] 복소환식 기는 본원에서 지칭될 때 방향족 또는 비-방향족 복소환식 기를 포함하여, 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴을 포괄할 수 있다. 이와 동등하게, “방향족 또는 비-방향족 5원 또는 6원 고리”는 고리 내에 5원 또는 6원을 갖는 복소환식 기 (이외에도, 탄소환식 기)일 수 있다.

[0109] 언급될 수 있는 헤테로시클로알킬 기에는 비-방향족 단환식 및 이환식 헤테로시클로알킬 기가 포함되는데, 여기서는 고리 시스템 내의 원자들 중 적어도 하나(예를 들어, 1개 내지 4개)는 탄소 이외의 것(즉, 헤테로원자)이고, 고리 시스템 내의 총 원자수는 3개 내지 20개(예를 들어, 3개 내지 10개, 예를 들어 3개 내지 8개, 예컨대 5개 내지 8개)인 것이다. 이러한 헤테로시클로알킬 기는 또한 가교될 수 있다. 추가로, 이러한 헤테로시클로알킬 기는 포화되거나, 불포화되어 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 함유하여, 예를 들어, C<sub>2-q</sub>-헤테로시클로알케닐(여기서 q는 범위의 상한임) 기를 형성할 수 있다. 언급될 수 있는 C<sub>2-q</sub>헤테로시클로알킬 기는 7-아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 6-아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 6-아자비시클로[3.2.1]-옥타닐, 8-아자비시클로-[3.2.1]옥타닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 디히드로피라닐, 디히드로피리딜, (2,5-디히드로피롤릴을 포함하는) 디히드로피롤릴, (1,3-디옥솔라닐을 포함하는) 디옥솔라닐, (1,3-디옥사닐 및 1,4-디옥사닐을 포함하는) 디옥사닐, (1,4-디티아닐을 포함하는) 디티아닐, (1,3-디티올라닐을 포함하는) 디티올라닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 모르폴리닐, 7-옥사비시클로[2.2.1]헵타닐, 6-옥사비시클로-[3.2.1]옥타닐, 옥세타닐, 옥시라닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 비-방향족 피라닐, 피라졸리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 술포라닐, 3-술포레닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, (1,2,3,4-테트라하이드로피리딜 및 1,2,3,6-테트라하이드로피리딜과 같은) 테트라하이드로피리딜, 티에타닐, 티이라닐, 티오라닐, 티오모르폴리닐, (1,3,5-트리티아닐을 포함하는) 트리티아닐, 트로파닐 등을 포함한다. 헤테로시클로알킬 기 상의 치환체가, 필요에 따라, 헤테로원자를 포함하는 고리 시스템 내의 임의의 원자 상에 위치될 수 있다. 헤테로시클로알킬 기의 부착점은 (적절한 경우) (질소 원자와 같은) 헤테로원자를 포함하는 고리 시스템 내의 임의의 원자, 또는 고리 시스템의 일부분으로서 존재할 수 있는 임의의 융합 탄소환식 고리 상의 원자를 통해서일 수 있다. 또한, 헤테로시클로알킬 기는 N- 또는 S-산화 형태일 수 있다. 본원에 언급된 헤테로시클로알킬은 구체적으로 단환식 또는 이환식으로 기재될 수 있다.

[0110] 방향족 기는 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다. 언급될 수 있는 아릴 기는 C<sub>6-20</sub>, 예컨대 C<sub>6-12</sub>(예를 들어 C<sub>6-10</sub>)아릴 기를 포함한다. 이러한 기는 단환식, 이환식 또는 삼환식일 수 있고, 6개 내지 12개(예컨대, 6개 내지 10개) 고리 탄소 원자를 가질 수 있으며, 여기서, 적어도 하나의 고리는 방향족이다. C<sub>6-10</sub>아릴 기에는 폐닐, 나프틸 등, 예컨대 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸이 포함된다. 아릴 기의 부착점은 고리 시스템의 임의의 원자를 통해서일 수 있다. 예를 들어, 아릴 기가 다환식일 때, 부착점은 비-방향족 고리의 원자를 포함하는 원자를 통해서일 수 있다. 그러나 아릴 기가 다환식(예컨대, 이환식 또는 삼환식)일 때, 그것들은 바람직하게는 방향족 고리를 통해 분자의 나머지에 연결된다. 본원에서 언급될 수 있는 가장 바람직한 아릴 기는 “폐닐”이다.

[0111] 달리 특정되지 않는 한, 용어 “헤테로아릴”은, 본원에 사용될 때, 바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자(들)(예컨대, 하나 내지 네 개의 헤테로원자)를 함유하는 방향족 기를 지칭한다. 헤테로아릴기는 5개 원자 내지 20개 원자(예컨대, 5개 원자 내지 10개 원자)를 보유하는 것들을 포함하며, 단환식, 이환식 또는 삼환식일 수 있되, 단, 고리 중 적어도 하나는 방향족이다(따라서 예를 들어, 단환식, 이환식 또는 삼환식 헤테로방향족 기를 형성함). 헤테로아릴 기가 다환식일 때, 부착점은 비-방향족 고리의 원자를 포함하는 임의의 원자를 통해서일 수 있다. 그러나 헤테로아릴 기가 다환식(예컨대, 이환식 또는 삼환식)일 때, 그것들은 바람직하게는 방향족 고리를 통해 분자의 나머지에 연결된다. 언급될 수 있는 헤테로아릴 기에는 3,4-디히드로-1H-이소퀴놀리닐, 1,3-디히드로이소인돌릴, 1,3-디히드로이소인돌릴(예를 들어, 3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일, 1,3-디히드로이소인돌-2-일, 1,3-디히드로이소인돌-2-일; 즉, 비-방향족 고리를 통해 연결되는 헤테로아릴 기), 또는 바람직하게는 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조디옥사닐, 벤조디옥세피닐, 벤조디옥솔릴(1,3-벤조디옥솔릴 포함), 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조티아디아졸릴(2,1,3-벤조티아디아졸릴 포함), 벤조티아졸릴, 벤족사디아졸릴(2,1,3-벤족사디아졸릴 포함), 벤족사지닐(3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사지닐 포함), 벤족사졸릴, 벤조모르폴리닐, 벤조셀레나디아졸릴(2,1,3-벤조셀레나디아졸릴 포함), 벤조티에닐, 카르바졸릴, 크로마닐, 신놀리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다조[1,2-a]피리딜, 인다졸릴, 인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아지올릴, 이소티오크로마닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐(1,6-나프티리디닐, 또는 바람직하게는 1,5-나프티리디닐 및 1,8-나프티리디닐 포함), 옥사디아졸릴(1,2,3-옥사디아졸-

릴, 1,2,4-옥사디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴 포함), 옥사졸릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐 및 5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀리닐 포함), 테트라히드로퀴놀리닐(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐 및 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리닐 포함), 테트라졸릴, 티아디아졸릴(1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-티아디아졸릴 포함), 티아졸릴, 티오크로마닐, 티오페네틸, 티에닐, 트리아졸릴(1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 1,3,4-트리아졸릴 포함) 등이 포함된다. 혜테로아릴 기 상의 치환체가, 필요에 따라, 혜테로원자를 포함하는 고리 시스템 내의 임의의 원자 상에 위치될 수 있다. 혜테로아릴 기의 부착점은 (적절한 경우) (질소 원자와 같은) 혜테로원자를 포함하는 고리 시스템 내의 임의의 원자, 또는 고리 시스템의 일부분으로서 존재할 수 있는 임의의 융합 탄소환식 고리 상의 원자를 통해서일 수 있다. 또한, 혜테로아릴 기는 N- 또는 S-산화 형태일 수 있다. 본원에 언급된 혜테로아릴 기는 구체적으로 단환식 또는 이환식으로 기재될 수 있다. 혜테로아릴 기가, 비-방향족 고리가 존재하는 다환식인 경우, 이때 이러한 비-방향족 고리는 하나 이상의 =O 기에 의해 치환될 수 있다. 본원에서 언급될 수 있는 가장 바람직한 혜테로아릴 기는 1, 2 또는 3개의 혜테로원자(예컨대, 바람직하게는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된)를 함유하는 5원 또는 6원 방향족 기이다.

[0112] 혜테로아릴 기는 단환식 또는 이환식인 것으로 구체적으로 기재될 수 있다. 혜테로아릴이 이환식인 것으로 명시된 경우에, 이때 이는 또 다른 5원, 6원 또는 7원 고리(예를 들어, 단환식 아릴 또는 혜테로아릴 고리)와 융합된 5원, 6원 또는 7원 단환식 고리(예를 들어, 단환식 혜테로아릴 고리)로 이루어질 수 있다.

[0113] 언급될 수 있는 혜테로원자에는 인, 규소, 붕소, 및 바람직하게는 산소, 질소 및 황이 포함된다.

[0114] 본원에서 “방향족” 기가 언급될 때, 이것은 아릴 또는 혜테로아릴일 수 있다. 본원에서 “방향족 링커 기”가 언급될 때, 이것은 본원에 정의된 바와 같이 아릴 또는 혜테로아릴일 수 있으며, 바람직하게는 단환식이고 (그러나 다환식일 수 있음), 그 링커 기의 임의의 가능한 원자를 통하여 그 문자의 나머지에 부착된다. 그러나, 구체적으로 탄소환식 방향족 링커 기가 언급되면, 그러한 방향족 기는 혜테로원자를 포함하지 않을 수 있으며, 즉, 이것은 (혜테로아릴이 아닌) 아릴일 수 있다.

[0115] 의심을 피하기 위하여, 본원에서 작용기가 (예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택된) 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 그러한 치환체(예컨대, 알킬 기)는 서로 관계가 없다. 즉, 이러한 기들은 동일한 치환체(예컨대, 동일한 알킬 치환체) 또는 상이한 (예컨대, 알킬) 치환체로 치환될 수 있다.

[0116] 본 명세서에 언급된 모든 개별 특징(예를 들어, 바람직한 특징)은 단독으로 취해지거나 또는 본 명세서에 언급된 (바람직한 특징을 포함한) 임의의 다른 특징과 조합하여 취해질 수 있다(따라서, 바람직한 특징은 다른 바람직한 특징과 함께 취해지거나, 그들과 독립적으로 취해질 수 있다).

[0117] 당업자는 본 발명의 대상인 본 발명의 화합물이 안정한 것들을 포함함을 알 것이다. 즉, 본 발명의 화합물에는, 예를 들어 반응 혼합물로부터의 유용한 정도의 순도로의 단리를 견뎌낼 정도로 충분히 견고한 것들이 포함된다.

[0118] 이상에서 언급된 바와 같이, 본 발명의 주요 실시 양태에서, 본 발명의 화합물은

[0119] L<sup>1</sup>이 링커 기 -C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-를 나타내고;

[0120] X<sup>1</sup>이 선택적 탄소환식 방향족 링커 기를 나타내며;

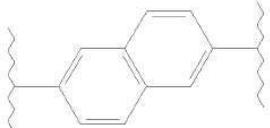
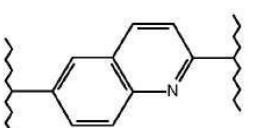
[0121] 화학식 IA의 화합물이 화학식 I의 화합물을 나타내는 것이다.

[0122] 이하에서 설명되는 바람직한 화합물, 또는 다른 측면 또는 실시 양태는 본 발명의 그러한 주요 실시 양태와 관련될 수 있으며 (이 경우 L<sup>1</sup> 또는 X<sup>1</sup>의 상반된 정의는 불필요함), 여기서 L<sup>1</sup> 및/또는 X<sup>1</sup>의 그러한 정의는 1가지 이상의 다른 특징 또는 측면 (예를 들어, 이하에서 설명된 것, 예컨대 설명된 일부 바람직한 측면)과 조합되어 취해질 수 있다.

[0123] 본 발명의 바람직한 화합물은,

[0124] X<sup>a</sup>가 C(R<sup>c</sup>)를 나타내면 이것이 바람직하게는 CH이며;

[0125] X<sup>a</sup>가 CH 또는 N을 나타내고;

- [0126]  $R^e$ 가 바람직하게는 수소를 나타내며;
- [0127]  $R^c$  및  $R^d$ 가 독립적으로 (그리고 바람직하게는) H를 나타내고;
- [0128]  $L^1$ 이 바람직하게는  $-C(R^a)(R^b)$ -로 정의되는 링커 기를 나타내고 (본 발명의 주요 실시 양태에 있어서, 이 링커기는 필수적임);
- [0129]  $X^1$ 이 존재하지 않을 수 있지만 바람직하게는 방향족 링커 기를 나타내며 (본 발명의 주요 실시 양태에 있어서, 이 링커기는 존재할 경우 탄소환식 방향족 링커 기여야 함);
- [0130]  $X^c$ (이는  $X^a$ 에 부착됨)가 존재하지 않거나, 또는  $X^a$ 가 CH를 나타내면,  $X^c$ 가 또한 -O-를 나타낼 수 있고;
- [0131]  $X^d$ 가 존재하지 않거나, 또는  $n1$ 이 2를 나타내거나  $X^c$ 가 존재하지 않으면  $X^a$ 가  $C(R^c)$ 를 나타내고  $n1$ 이 1을 나타내면,  $X^d$ 가 또한 -O-를 나타낼 수 있으며;
- [0132]  $X^e$  및  $X^f$ 가 독립적으로 존재하지 않거나, 또는 독립적으로 -O-를 나타낼 수 있되, 단, 전술한 산소 원자는 직접적으로 또 다른 혼화원자에 부착되지 않거나 또는 또 다른 혼화원자에 대하여  $\alpha$ 가 아니고;
- [0133]  $X^c$  및/또는  $X^d$ 가 -O-, -NH- 또는 -S-를 나타낼 때, 그러한 혼화원자가 직접적으로 또 다른 혼화원자에 부착되지 않을 수 있음이 (또는 또 다른 원자에 대하여  $\alpha$ 가 아닐 수 있음이) 이해되는 것을 포함한다.
- [0134] 더 바람직한 본 발명의 화합물은
- [0135]  $R^1$ 이 수소를 나타내고;
- [0136]  $R^a$  및  $R^b$ 가 독립적으로 수소를 나타내며;
- [0137]  $L^1$ 이  $-CH_2-$ 를 나타내고;
- [0138]  $X^1$ 이 방향족 링커 기를 나타낼 때 (여기서, 부착점은 고리 시스템의 임의의 원자를 통한 것일 수 있음), 그 방향족기는 탄소환식 또는 복소환식일 수 있으며, 따라서 이는 예를 들어 페닐, 5원 또는 6원 단환식 혼화로아릴기 또는 이환식 방향족기 (예컨대 각각의 고리가 5원 또는 6원이어서 6,6-, 또는 5,6- 또는 5,5-융합 이환식 고리를 형성하는, 2개의 별개의 고리가 서로 융합된 것으로 이루어진 8원 또는 10원 방향족기)를 형성하고, 이에 따라 페닐, 나프틸 (전 방향족(fully 방향족) 나프틸 및 1,2,3,4-테트라히드로나프틸을 포함함) 등과 같은 기를 포함하여 예를 들어 특허
- [0139] -페닐렌- (특히 1,4-페닐렌), 예를 들어:
- 
- [0140]
- [0141] -나프틸렌, 예를 들어:
- 
- [0142]
- [0143] -퀴놀릴렌 (예컨대 2-퀴놀릴렌), 예를 들어:
- 
- [0144] 를 형성한다.

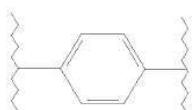
[0145]  $X^1$ 이 나타낼 수 있는 그러한 링커 기 (예를 들어 페닐렌)는 (예를 들어 플루오로,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$  및  $-\text{OCF}_3$ 으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로) 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시 양태에서,  $X^1$ 이 나타낼 수 있는 그러한 링커 기는 비치환된다.

[0146] 본 발명의 실시 양태 (예를 들어, 상기에 언급된 주요 실시 양태)에서, 하기가 적용된다:

[0147]  $X^1$ 은 선택적 탄소환식 방향족 링커 기를 나타내며, 즉, 이것은 존재할 수 있거나 존재하지 않을 수 있음;

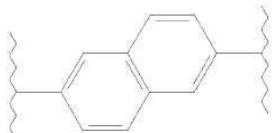
[0148]  $X^1$ 이 존재하면, 이것은 탄소환식 방향족 링커 기, 예를 들어 페닐 기 또는 이환식 (탄소환식) 방향족 링커 기 (여기서, 상기 이환의 고리들 중 적어도 하나는 방향족임)를 나타내어서, 예를 들어 이환은 2개의 별개의 고리들이 서로 융합된 것으로 이루어지게 되며 (여기서, 각각의 고리는 5원 또는 6원이어서 6,6-, 5,6- 또는 5,5-융합 이환식 고리를 형성하게 됨) 이에 따라 페닐, 나프틸 (전 방향족 나프틸 및 1,2,3,4-테트라히드로나프틸을 포함함) 등과 같은 기를 포함하여서 예를 들어 특히

[0149] -페닐렌- (특히 1,4-페닐렌), 예를 들어:



[0150]

[0151] -나프틸렌, 예를 들어:

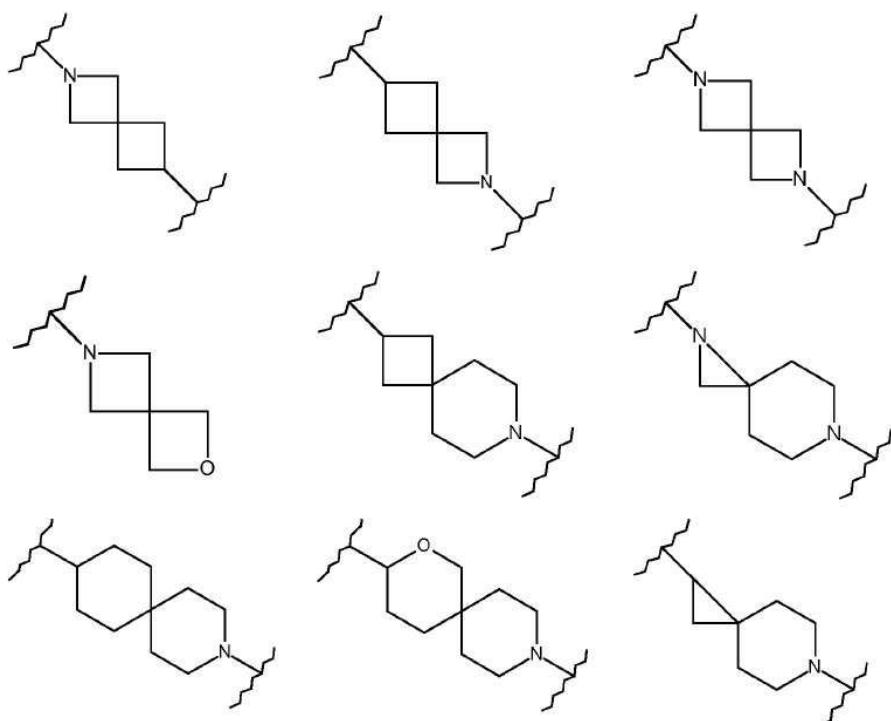


[0152]

를 형성함.

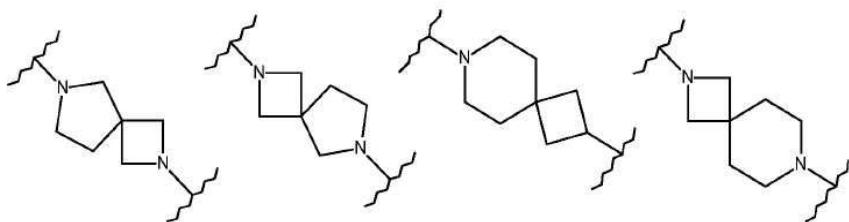
[0153] 본 발명의 측면에서,  $X^1$ , 즉 방향족 링커 기 (일 실시 양태에서, 탄소환식 방향족 링커 기, 예컨대 상기에 정의된 것)가 존재한다.

[0154] 스피로-시클릭 모이어티, 즉 조합된  $X^a$  및  $X^b$ -함유 고리는 하기와 같이 나타낼 수 있다:



[0155]

[0156] 언급될 수 있는 다른 스피로-시클릭 모이어티는 하기를 포함한다:



[0157]

[0158] 따라서, 다음이 바람직할 수 있다:

[0159]  $X^a$ 가 N 또는  $C(R^c)$  (예를 들어  $CH$ )를 나타내며;

[0160]  $X^b$ 가 N, O,  $C(R^c)$  (예를 들어  $CH$ ) 또는  $C=O$ 를 나타내고;

[0161]  $X^a$  및  $X^b$  중 적어도 하나가 N을 나타내며 다른 하나가  $C(R^c)$ , N 또는 ( $X^b$ 의 경우) O를 나타내며;

[0162]  $X^a$  및  $X^b$  둘 다가  $C(R^c)$ 를 나타내지 않는 것이 바람직하고;

[0163]  $X^c$ 가 존재하지 않거나  $-O-$ 를 나타내며;

[0164]  $X^d$ 가 존재하지 않고;

[0165]  $X^e$ 가 존재하지 않으며;

[0166]  $X^f$ 가 존재하지 않고;

[0167]  $X^g$ ,  $X^h$ ,  $X^i$  및  $X^j$ 가 독립적으로 존재하지 않으며;

[0168]  $n1 \circ$  0, 1 또는 2를 나타내고;

[0169]  $n2$ 가 1 또는 2를 나타내며;

[0170]  $n3 \circ$  1 또는 2를 나타내고;

[0171]  $n4$ 가 1 또는 2를 나타내며;

[0172]  $L^2$ 가 수소, 할로 (예를 들어 플루오로),  $-OR^f$ , 또는 방향족 기 (- $OC_{1-6}$ 알킬 (그 자체가 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환됨) 또는  $SF_5$ 로부터 선택되는 1개 또는 2개의 (예를 들어 1개의) 치환체(들)로, 또는 대안적으로 할로, 예를 들어 플루오로로 선택적으로 치환됨)를 나타낼 수 있고;

[0173] 더 구체적으로,  $L^2$ 가 수소, 할로 (예를 들어 플루오로),  $-OH$ , 페닐 (- $OCF_3$ ,  $-SF_5$  및/또는 대안적으로  $-OCH_3$  또는 플루오로로 선택적으로 치환됨; 추가 실시 양태에서, 언급될 수 있는 다른 치환체는  $-SCF_3$ 을 포함함), 피리딜 (예를 들어 3-피리딜 (이는 바람직하게는 비치환됨) 또는 대안적으로 2- 또는 4-피리딜 (이것도 바람직하게는 비치환됨), 트리아졸릴 또는 티아졸릴을 나타낼 수 있으며;

[0174] 대안적으로, 언급될 수 있는 다른  $L^2$ 기는 예를 들어  $R^f$ 가  $C_{1-6}$ 알킬 (예를 들어 메틸,  $-CH_3$ ) 또는 아릴 기 (예를 들어 페닐) ( $C_{1-3}$ 알킬 (그 자체가 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환되어서, 예를 들어  $-CF_3$  기를 형성함)로 선택적으로 치환됨)를 나타내는  $-OR^f$ 를 포함하거나, 또는  $L^2$ 가  $-C(O)-R^g$  (여기서,  $R^g$ 는 수소 또는  $C_{1-3}$ 알킬 (예를 들어 메틸; 플루오로로 선택적으로 치환되어서 예를 들어  $-CF_3$  기를 형성함)을 나타냄) 또는 페닐 (바람직하게는 비치환됨)을 나타낼 수 있으며; 따라서  $L^2$ 가 또한  $-C(O)H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CF_3$ ,  $-C(O)-페닐$ ,  $-OCH_3$  또는  $-O-페닐$ , 즉, 페녹시 (후자의 기는  $-CF_3$  모이어티로 치환될 수 있음) (또는  $L^2$  및  $R^d$ 는 함께 연결되어서 환

형 기를 형성할 수 있음)를 나타낼 수 있다. 추가의 실시 양태에서, 추가로 언급될 수 있는 또 다른 L<sup>2</sup> 기 (예를 들어, 질소에 부착될 때, X<sup>b</sup>가 N일 때)는 1개 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환되는 -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>알킬 기 (예를 들어 -S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>을 형성함)를 포함한다.

[0175] 추가의 실시 양태에서, X<sup>b</sup>는 또한 S, S(O), 또는 바람직한 실시 양태에서 S(O)<sub>2</sub>를 나타낼 수 있다.

[0176] 다음이 또한 바람직하다:

[0177] q<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -O-CH<sub>2</sub>- 또는 “-” (즉, 후자의 경우, n1 = 0이며, X<sup>c</sup>는 존재하지 않으며, X<sup>d</sup>는 존재하지 않음)를 나타내며;

[0178] q<sup>2</sup>는 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 나타내며;

[0179] q<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 나타내며;

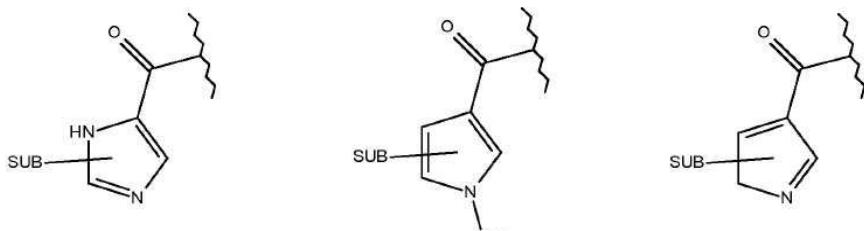
[0180] q<sup>4</sup>는 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 나타낸다.

[0181] 본 발명의 화합물은 다음을 포함하는 것이 바람직하다:

[0182] 적어도 1 내지 3개의 (예를 들어 1 또는 2개의) 헤테로원자를 포함하는 방향족 고리인 고리 A는 바람직하게는 적어도 1개의 질소 원자를 포함하며;

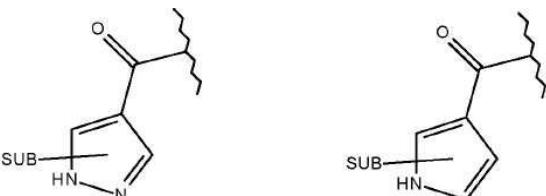
[0183] 고리 B는 더 바람직하게는 또한 방향족 고리 (예를 들어, 5원 또는 특히 6원 방향족 고리)로서, 이는 바람직하게는 적어도 1개의 질소 원자를 포함한다.

[0184] 본 발명의 화합물의 고리 A는 하기와 같이 나타내는 것이 바람직하다:



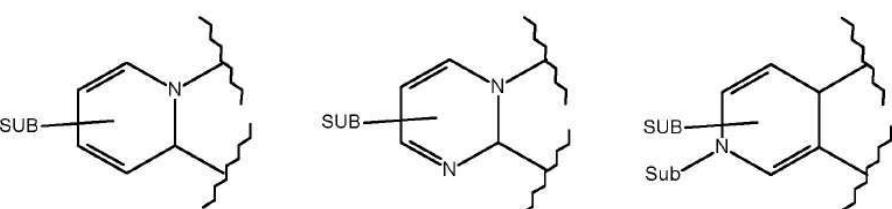
[0185]

[0186] 다른 바람직한 고리 A 모이어티는 하기를 포함한다:

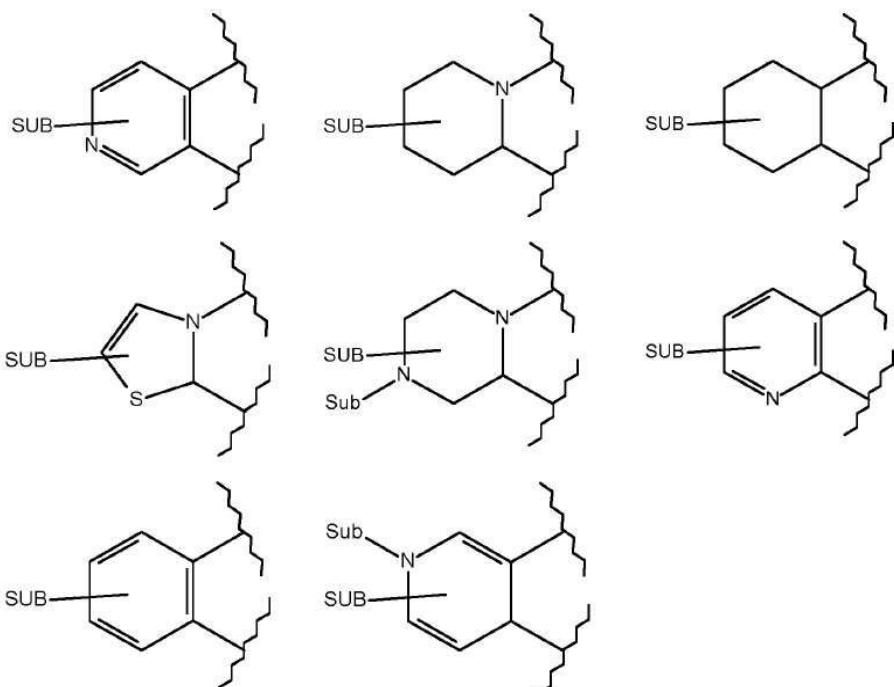


[0187]

[0188] 언급될 수 있는 단환식 헤테로아릴 기는 1 내지 4개의 헤테로원자 (바람직하게는 질소, 산소 및 황으로부터 선택됨)를 포함하는 5원 또는 6원 고리를 포함한다. 본 발명의 화합물의 고리 B는 하기와 같이 나타내는 것이 바람직하다:



[0189]



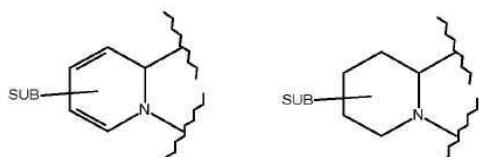
[0190]

[0191]

여기서, “SUB”는 탄소 원자 상의, 또는 가능할 경우 헤테로원자 상의, 예를 들어 NH 상의 관련된 선택적 치환체 (또는 가능할 경우, 관련된 치환체일 때보다 더 많음)이고 이에 따라 H를 대체할 수 있다.

[0192]

다른 바람직한 “고리 B” 모이어티는 하기를 포함한다:



[0193]

[0194]

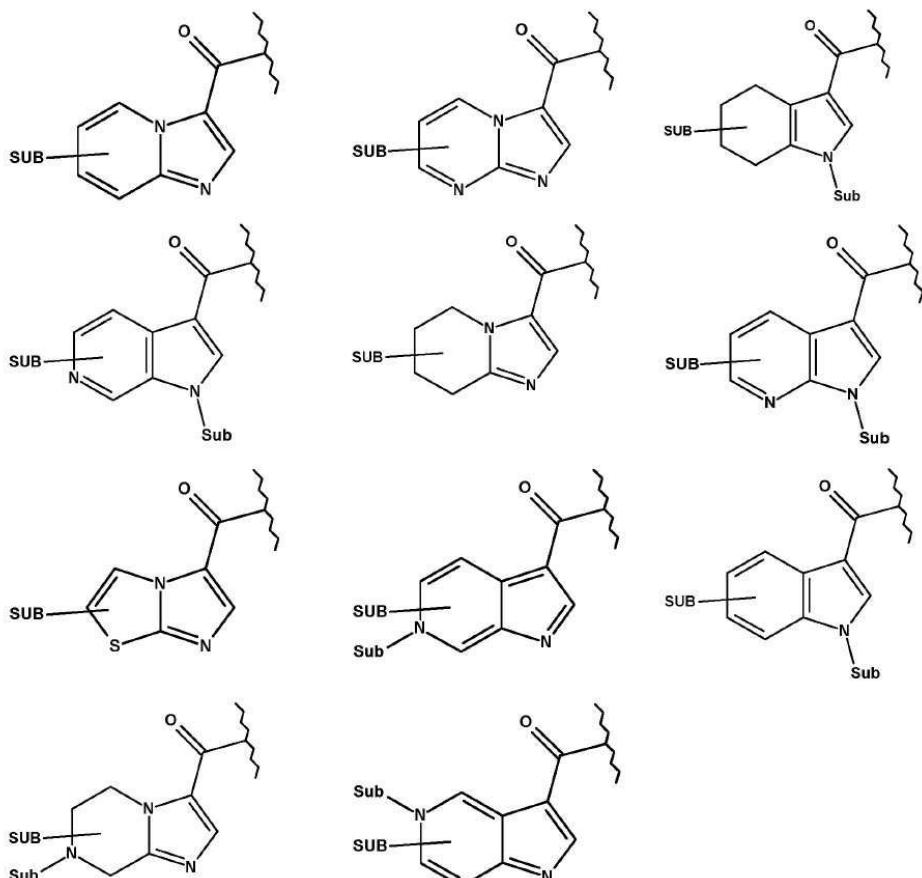
고리 B 상의 바람직한 치환체 (존재할 때; 예를 들어 그러한 선택적 치환체는 부재할 수 있거나, 1개가 있을 수 있음)는  $C_{1-3}$ 알킬 (예를 들어 메틸) 또는 할로 (예를 들어 브로모 또는 더 바람직하게는 클로로)를 포함한다. 고리 B 상의 다른 바람직한 치환체는  $-OC_{1-6}$ 알킬 (예를 들어  $-OC_{1-3}$ 알킬, 예컨대  $-OCH_3$ )을 포함한다.

[0195]

고리 A 상의 바람직한 치환체 (존재할 때; 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체가 있을 수 있음)는  $C_{1-3}$ 알킬 (예를 들어 메틸 또는 에틸)을 포함한다.  $L^2$ 가 방향족 기 (예를 들어 페닐 또는 피리딜)를 나타내고 그러한 기가 치환될 때, 바람직한 치환체는 할로 및 특히  $-OC_{1-6}$ 알킬 (예를 들어  $-O-$ 메틸)을 포함하며, 여기서, 후자는 플루오로로 치환되어서 예를 들어  $-OCF_3$  기를 형성한다.

[0196]

조합된 고리 시스템들, 즉 고리 A 및 고리 B는 하기와 같이 나타낼 수 있다:

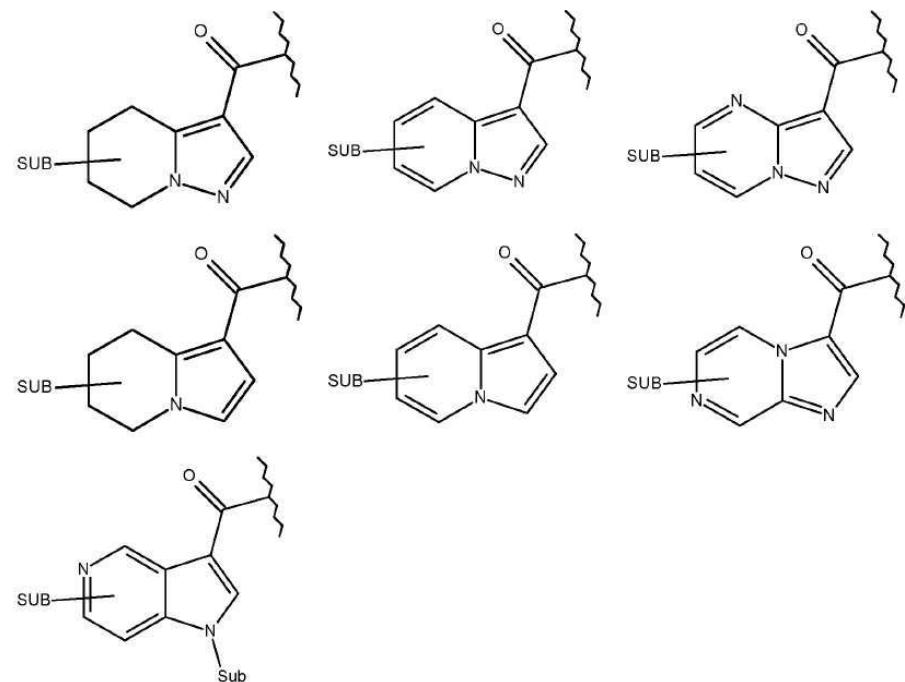


[0197]

여기서, “SUB”는 이환 상의(즉, 고리 A 상의 및/또는 고리 B 상의) 1개 이상의 가능한 치환체를 나타내며, “Sub”는 이환의 N 원자 상의 가능한 선택적 치환체를 나타낸다 (이 맥락에서 비치환된이란 “NH”를 의미함).

[0198]

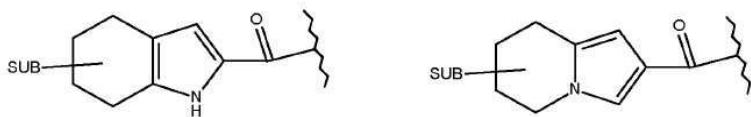
언급될 수 있는 다른 조합된 고리 A 및 고리 B 시스템은 하기를 포함한다:



[0200]

고리 A가 5원 A 고리의 “중심” 원자를 통하여 아미도 모이어티에 부착될 때 언급될 수 있는 조합된 고리 A 및

고리 B 시스템은 하기를 포함한다:

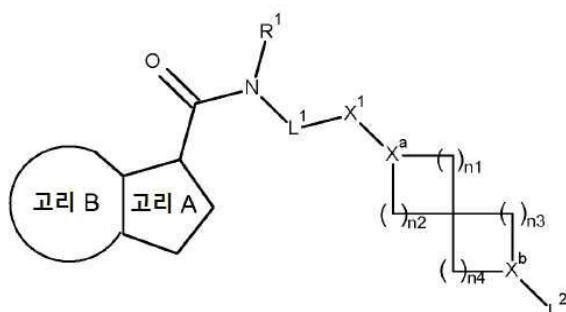


[0202]

하기 화학식 IA의 화합물이 바람직하다:

[0204]

[화학식 IA]



[0205]

여기서,

[0207]

정수는 이상에서 정의된 바와 같으며, 바람직하게는

[0208]

n1, n2, n3 및 n4는 독립적으로 1을 나타내고;

[0209]

X<sup>a</sup> 및 X<sup>b</sup> 중 적어도 하나는 N을 나타내며 다른 하나는 CH 또는 N을 나타낸다.

[0210]

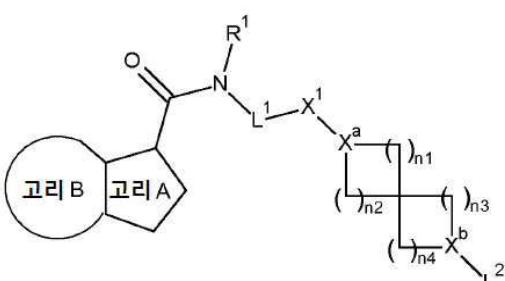
본 발명의 특정 화합물이 결핵 치료에서의 사용용으로 언급된다 (예를 들어 이상에서). 본원에 언급된 특정한 그러한 화합물은 또한 그 자체가 신규할 수 있다. 그리고 본원에 언급된 특정한 그러한 화합물은 약제/의약품으로서 신규할 수 있다 (또는 제약 조성물/제형의 성분으로서 신규할 수 있다). 따라서, 본 발명의 추가의 측면에서, 하기 화합물 그 자체 또는 의약품/약제로서 사용하기 위한 하기 화합물이 제공된다 (후자의 경우, 그러한 화합물은 제약 조성물/제형의 성분일 수 있다):

[0211]

(I) 하기에 도시된 바와 같은 화학식 IB의 화합물:

[0212]

[화학식 IB]



[0213]

(여기서,

[0215]

정수는 이상에서 정의된 바와 같으며, 바람직하게는

[0216]

n1, n2, n3 및 n4는 독립적으로 1을 나타내고;

[0217]

X<sup>a</sup> 및 X<sup>b</sup> 중 적어도 하나는 N을 나타내며 다른 하나는 CH 또는 N을 나타냄);

[0218]

(II) 이상에서 정의된 바와 같은, 그리고

[0219]

L<sup>1</sup>이 -CH<sub>2</sub>-를 나타내고;

[0220]  $X^1$ 이 존재하지 않으며;

[0221]  $X^a$  및  $X^b$  중 적어도 하나가 N을 나타내고 다른 하나가  $C(R^c)$ , N 또는 ( $X^b$ 의 경우) O를 나타내며;

[0222]  $X^a$  및  $X^b$ -함유 스피로-사이클 3원 내지 6원 고리가 4원 내지 6원 고리에 부착되고;

[0223] 일 측면에서,  $L^2$ 가 본원에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환되는 방향족 기 (본원에 정의된 바와 같음)를 나타내고/나타내거나, 또 다른 측면에서,  $L^2$ 는  $-OR^f$  (여기서,  $R^f$ 는 본원에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환되는 아릴 기 (본원에 정의된 바와 같음)를 나타냄)를 나타내며;

[0224]  $L^2$ 가 (선택적으로 치환되는) 방향족 기를 나타낼 때, 이것은 페닐 또는 5원 또는 6원 복소환식 기 (예를 들어 1개 이상의 질소 원자를 포함하여 피리딜, 티아졸릴 또는 트리아졸릴 고리를 형성함; 주요 실시 양태에서 복소환식 기는 피리딜임)일 수 있고, 여기서, 선택적 치환체는 본원에 정의된 바와 같으며;

[0225] 방향족  $L^2$  기 상의 선택적 치환체가 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $-CF_3$ ,  $-OC_{1-6}$ 알킬 및  $-OCF_3$ 으로부터 선택되고;

[0226]  $R^f$ 가 아릴 기를 나타내면, 이것은 바람직하게는  $C_{1-3}$ 알킬 (그 자체가 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되는 페닐이며;

[0227] 고리 A 및 고리 B는 함께, 1개 이상의 질소 원자 (그리고 주요 실시 양태에서, 상기 둘 다의 고리에 공통적인 1개 이상의 질소 원자)를 포함하는 8원 또는 9원 이환식 고리를 나타내고 (고리 A는 5원 고리이며, 고리 B는 5원 또는 6원 고리일 수 있으며, 상기 둘 다의 고리는 바람직하게는 방향족임);

[0228] 고리 A 및 고리 B 상의 선택적 치환체가 할로,  $C_{1-3}$ 알킬 및  $-OC_{13}$ 알킬인 화학식 IA의 화합물;

[0229] (III) 이상에서 정의된 바와 같은, 그리고

[0230]  $L^1$ 이  $-CH_2-$ 를 나타내고;

[0231]  $X^1$ 이 탄소환식 방향족 링커 기를 나타내며;

[0232]  $X^1$ 이 탄소환식 링커 기를 나타낼 때 이것은 예를 들어 페닐렌 (예를 들어 1,4-페닐렌):



[0233] 을 나타내고;

[0234]  $X^a$  및  $X^b$  중 적어도 하나가 N을 나타내고 다른 하나가  $C(R^c)$ , N 또는 ( $X^b$ 의 경우) O를 나타내며;

[0235]  $X^a$  및  $X^b$ -함유 스피로-사이클 3원 내지 6원 고리가 4원 내지 6원 고리에 부착되고;

[0236] 일 측면에서,  $L^2$ 가 본원에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환되는 방향족 기 (본원에 정의된 바와 같음)를 나타내고/나타내거나, 또 다른 측면에서,  $L^2$ 는  $-OR^f$  (여기서,  $R^f$ 는 본원에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환되는 아릴 기 (본원에 정의된 바와 같음)를 나타냄)를 나타내며;

[0237]  $L^2$ 가 (선택적으로 치환되는) 방향족 기를 나타낼 때, 이것은 페닐 또는 5원 또는 6원 복소환식 기 (예를 들어 1개 이상의 질소 원자를 포함하여 피리딜, 티아졸릴 또는 트리아졸릴 고리를 형성함; 주요 실시 양태에서 복소환식 기는 피리딜임)일 수 있고, 여기서, 선택적 치환체는 본원에 정의된 바와 같으며;

[0238] 방향족  $L^2$  기 상의 선택적 치환체가 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $-CF_3$ ,  $-OC_{1-6}$ 알킬 및  $-OCF_3$ 으로부터 선택되고;

[0239]  $R^f$ 가 아릴 기를 나타내면, 이것은 바람직하게는  $C_{1-3}$ 알킬 (그 자체가 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으

로 치환되는 페닐이며;

[0240] 고리 A 및 고리 B는 함께, 1개 이상의 질소 원자 (그리고 주요 실시 양태에서, 상기 둘 다의 고리에 공통적인 1개 이상의 질소 원자)를 포함하는 8원 또는 9원 이환식 고리를 나타내고 (고리 A는 5원 고리이며, 고리 B는 5원 또는 6원 고리일 수 있으며, 상기 둘 다의 고리는 바람직하게는 방향족임);

[0241] 고리 A 및 고리 B 상의 선택적 치환체가 할로, C<sub>1-3</sub>알킬 및 -OC<sub>1-3</sub>알킬인 화학식 IA의 화합물;

[0242] (IV) 이상에서 정의된 바와 같은 (예를 들어, 상기 (I), (II) 또는 (III)에서), 그리고 추가로,

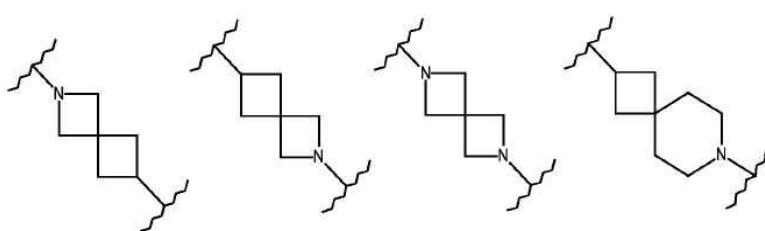
[0243] q<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -O-CH<sub>2</sub>- 또는 “-” (즉, 후자의 경우, n1 = 0이며, X<sup>c</sup>는 존재하지 않으며, X<sup>d</sup>는 존재하지 않음)를 나타내며;

[0244] q<sup>2</sup>는 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 나타내며;

[0245] q<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 나타내며;

[0246] q<sup>4</sup>는 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 나타내는 화합물;

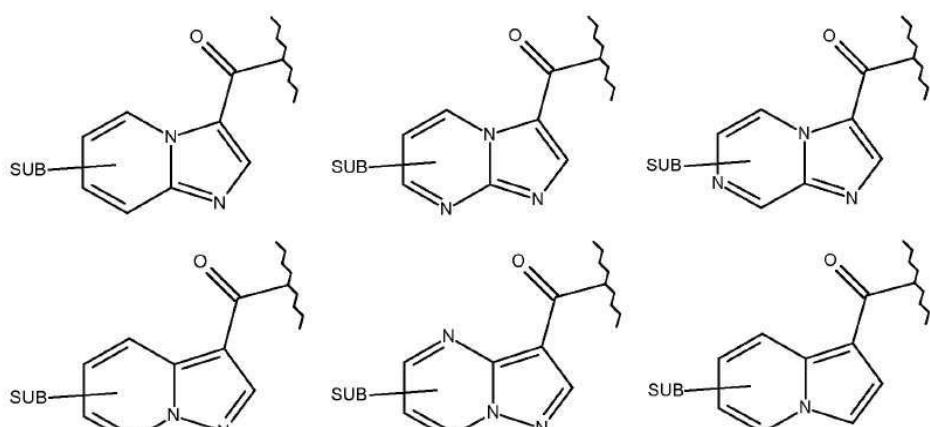
[0247] (V) 이상에서 정의된 바와 같은 (예를 들어, 상기 (I), (II), (III) 또는 (IV)에서), 그리고 추가로, X<sup>a</sup> 및 X<sup>b</sup>- 함유 고리가 본원에 정의된 바와 같이 표시되거나, 또는 더 구체적으로 하기와 같은 화합물:



[0248]

[0249] (또는 상기에 나타낸 것들 중 어느 하나); 및/또는

[0250] (VI) 이상에서 정의된 바와 같은 (예를 들어, 상기 (I), (II), (III), (IV) 또는 (V)에서), 그리고 추가로, 고리 A 및 고리 B 이환은 본원에 정의된 바와 같이 표시되거나 또는 더 구체적으로 하기와 같은 화합물:



[0251]

[0252] (또는 상기에 나타낸 것들 중 어느 하나).

[0253] 약리학적 특성

[0254] 본 발명에 따른 화합물은 놀랍게도, 마이코박테리아 감염을 포함하는 세균 감염, 특히 병원성 마이코박테리아, 예컨대 마이코박테리움 튜버클로시스(이의 잠복성 및 약물 내성 형태 포함)에 의해 야기되는 질환의 치료에 적합한 것으로 밝혀졌다. 이와 같이, 본 발명은 또한 약으로서 사용하기 위한, 특히 마이코박테리아 감염을 포함하는 세균 감염의 치료를 위한 약으로 사용하기 위한, 이상에서 정의된 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

- [0255] 그러한 본 발명의 화합물은 엠. 튜버클로시스에서 ATP 신타아제를 간섭함으로써 작용할 수 있으며, 이때 시토크롬  $bc_1$ 활성의 억제가 주 작용 양식이다. 시토크롬  $bc_1$ 은 ATP 합성에 필요한 전자 전달계의 필수 구성요소이다.
- [0256] 추가로, 본 발명은 또한 마이코박테리아 감염을 포함하는 세균 감염의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물과, 이의 제약 조성물들 (이하에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것의 용도에 관한 것이다.
- [0257] 따라서, 또 다른 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 제약 조성물을 환자에 투여하는 단계를 포함하는, 마이코박테리아 감염을 포함하는 박테리아 감염으로 고통받고 있거나, 이러한 위협이 있는 환자를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0258] 본 발명의 화합물은 또한 내성 세균 균주에 대해 활성을 나타낸다.
- [0259] 이상 또는 이하에서 화합물이 박테리아 감염을 치료할 수 있다고 사용되는 경우, 이는 언제나 이러한 화합물이 하나 이상의 박테리아 균주의 감염을 치료할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0260] 본 발명은 또한, 제약상 허용가능한 담체 및 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 활성 성분으로 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 투여 목적을 위한 다양한 제약 형태로 제형화될 수 있다. 적절한 조성물로는, 전신 투여 약물용으로 통상적으로 사용되는 모든 조성물이 언급될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 활성 성분으로서, 선택적으로 부가 염 형태의 유효량의 특정 화합물이 약제학적으로 허용되는 담체와 친밀한 혼합물(intimate admixture) 상태로 배합되며, 이때 이러한 담체는 투여에 요구되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 이러한 제약 조성물은 특히, 경구 투여 또는 비경구 주사에 의한 투여에 적합한 일원화 투여 형태(unitary dosage form)가 바람직하다. 예를 들어, 경구 투여 형태로 조성물을 제조하는데 있어서, 예를 들어, 혼탁액, 시럽, 엘럭시르, 에멀젼 및 용액과 같은 경구 액체 제제의 경우 물, 글리콜, 오일, 알코올 등; 또는 산체, 환제, 캡슐 및 정제의 경우 전분, 당, 카올린, 희석제, 활택제, 결합제, 봉해제 등과 같은 고체 담체와 같은 통상적인 제약 매체 중 임의의 것이 이용될 수 있다. 정제와 캡슐은 투여가 용이하기 때문에 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 대표하며, 이러한 경우, 고체 제약 담체가 명백히 이용된다. 비경구 조성물의 경우, 다른 성분이 예컨대 용해를 돋기 위하여 포함될 수 있긴 하지만, 담체는 대개 살균수를 적어도 아주 많이 포함할 것이다. 예를 들어, 담체가 식염수 용액, 글루코스 용액 또는 식염수와 글루코스 용액의 혼합물을 포함하는, 주사가능한 용액이 제조될 수 있다. 주사가능한 혼탁액이 또한 제조될 수 있는데, 이 경우에는 적절한 액체 담체, 혼탁제 등이 이용될 수 있다. 또한 사용 직전에 액체 형태의 제제로 전환되도록 의도된 고형 제제도 포함된다.
- [0261] 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 바람직하게 0.05 내지 99중량%, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 70중량%, 훨씬 더 바람직하게는 0.1 내지 50중량%의 활성 성분(들) 및 1 내지 99.95중량%, 더욱 바람직하게는 30 내지 99.9중량%, 훨씬 더 바람직하게는 50 내지 99.9중량%의 제약상 허용가능한 담체를 포함할 것이며, 모든 퍼센트는 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.
- [0262] 제약 조성물은 당해 기술 분야에 공지된 다양한 다른 성분, 예를 들어, 활택제, 안정화제, 완충제, 유화제, 점도 조절제, 계면활성제, 보존제, 착향제 또는 착색제를 추가적으로 함유할 수 있다.
- [0263] 투여의 용이성 및 용량의 균일성을 위해 전술한 제약 조성물을 단위 투여 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 단위 투여 형태는 단일 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 필요한 약학적 담체와 결부된, 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 성분을 함유한다. 그러한 단위 투여 형태의 예는 정제 (분할선이 있는 정제(scored tablet) 또는 코팅 정제를 포함), 캡슐, 환제, 분말 패킷(powder packet), 웨이퍼(wafer), 좌제(suppository), 주사 가능한 용액 또는 혼탁액 등, 그리고 이의 분리형 복수 단위(segregated multiple)가 있다.
- [0264] 본 발명에 따른 화합물의 일일 투여량은 물론, 사용되는 화합물, 투여 방식, 원하는 치료 및 제시된 마이코박테리아 질병에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로 본 발명에 따른 화합물을 1 g을 초과하지 않는 일일 투여량, 예를 들면, 체중 1 kg당 10 내지 50 mg의 범위로 투여될 때 만족스러운 결과를 얻게 될 것이다.
- [0265] 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물이 박테리아 감염에 대해 활성이 있다는 사실을 고려할 때, 본 발명의 화합물은 박테리아 감염을 효과적으로 구제하기 위하여 다른 항균제와 병용될 수 있다.
- [0266] 따라서, 본 발명은 또한 (a) 본 발명에 따른 화합물 및 (b) 하나 이상의 다른 항균제의 조합물에 관한 것이다.
- [0267] 또한, 본 발명은 의약으로 사용하기 위한 (a) 본 발명에 따른 화합물 및 (b) 하나 이상의 다른 항균제의 조합물

에 관한 것이다.

[0268] 또한, 본 발명은 박테리아 감염의 치료를 위해 위에서 직접적으로 정의된 조합물 또는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0269] 제약상 허용가능한 담체 그리고, 활성 성분으로서 치료적 유효량의 (a) 본 발명에 따른 화합물 및 (b) 하나 이상의 다른 항균제를 포함하는 제약 조성물 또한 본 발명에 포함된다.

[0270] 조합물로 제공될 때 (a) 본 발명에 따른 화합물 및 (b) 다른 항균제(들)의 중량비는 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 결정될 수 있다. 상기 비율과 정확한 용량 및 투여 빈도는 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 널리 공지된 바와 같이, 개인이 복용 중일 수 있는 다른 의약뿐만 아니라, 사용된 본 발명에 따른 특정 화합물과 다른 항균제(들), 치료되는 특정 병태, 치료되는 병태의 중증도, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 식이법, 투여 시간 및 종합적인 신체 조건, 투여 방식에 따라 달라진다. 더욱이, 일일 유효량은 치료되는 대상체의 응답에 따라 및/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 의사의 평가에 따라 저하되거나 증가될 수 있음이 명백하다. 본 발명의 화합물 및 다른 항균제에 대한 구체적인 중량비는 1/10 내지 10/1, 더욱 구체적으로는, 1/5 내지 5/1, 훨씬 더 구체적으로는, 1/3 내지 3/1의 범위일 수 있다.

[0271] 본 발명에 따른 화합물과 하나 이상의 다른 항균제는 단일 제제로 조합될 수 있거나 별개의 제제로 제형화되어 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 세균 감염의 치료 시에 동시, 별도 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 (a) 본 발명에 따른 화합물 및 (b) 하나 이상의 다른 항균제를 함유하는 제품에 관한 것이다.

[0272] 본 발명의 화합물과 병용될 수 있는 다른 항균제는 예를 들어, 당해 분야에 공지된 항균제이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 마이코박테리움 튜버클로시스의 호흡 사슬(respiratory chain)을 간섭하는 것으로 공지된 항균제와 배합될 수 있으며, 이는 예를 들어 ATP 신타아제의 직접적 억제제 (예를 들어, 베다勠린, 베다勠린 푸마레이트 또는 종래 기술에 개시되어 있을 수 있는 임의의 다른 화합물, 예를 들어 국제 공개 제2004/011436호에 개시된 화합물, ndh2의 억제제 (예를 들어 클로파지민) 및 시토크롬 bd의 억제제를 포함한다. 본 발명의 화합물과 배합될 수 있는 추가의 마이코박테리아용 에이전트로는 예를 들어 리팜피신 (=리팜핀); 이소니아지드; 피라진아미드; 아미카신; 에티오나미드; 에탐부톨; 스트렙토마이신; 파라-아미노살리실산; 시클로세린; 카프레오마이신; 카나마이신; 티오아세타존; PA-824; 엘라마니드; 퀴놀론/플루오로퀴놀론, 예를 들어 목시플록사신, 가티플록사신, 오플록사신, 시프로플록사신, 스파르플록사신; 마크로리드, 예를 들어 클라리트로마이신, 아목시실린 (클라불란산을 포함함); 리파마이신; 리파부틴; 리파펜틴과; 현재 개발 중인 기타의 것 (그러나 아직 판매되는 것은 아닐 수 있음; 예를 들어 <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> 참조)을 포함한다.

[0273] 일반적인 제조

[0274] 일반적으로 본 발명에 따른 화합물은 각각 당업자에게 공지되거나 본원에 기술된 일련의 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0275] 실험 파트

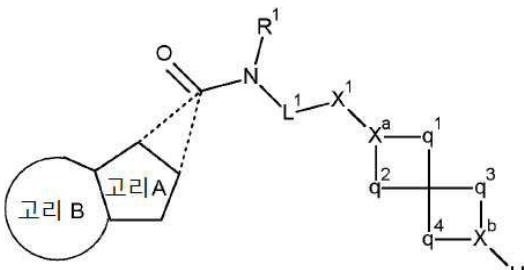
[0276] 화학식 I의 화합물을 이하의 실시예에서 이용되는 기술 (및 당업자에게 공지된 방법)에 따라, 예를 들어 하기 기술을 이용하여 제조할 수 있다.

[0277] X<sup>b</sup>가 N을 나타내는 화학식 I 또는 IA의 화합물을 하기에 의해 제조할 수 있다:

[0278] (i) 하기 화학식 II:

[0279]

[화학식 II]



[0280]

(여기서, 정수는 이상에서 정의됨)의 화합물과 하기 화학식 III:

[0281]

[화학식 III]

[0282]

LG¹-L²

[0283]

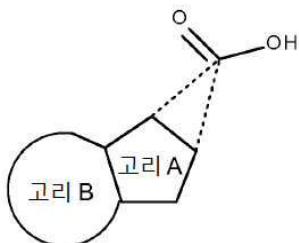
(여기서, L²는 이상에서 정의된 바와 같으며 (예를 들어 L²가 수소, 할로가 아니거나 O 또는 S에 결합되어 있지 않을 때), LG¹은 적합한 이탈기, 예컨대 클로로, 브로모, 요오도 또는 술포네이트 기임)의 화합물의 반응 (상기 반응은 특정 조건 (예를 들어, 본원에 기술된 것과 같은 친핵 방향족 치환 반응 조건)을 필요로 할 수 있음);

[0284]

(ii) 하기 화학식 IV:

[0285]

[화학식 IV]

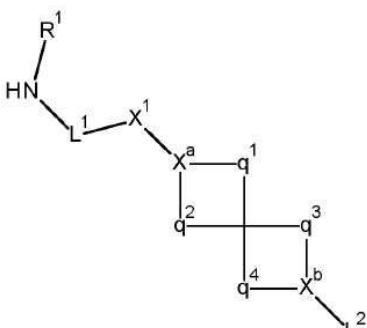


[0286]

(여기서, 정수는 이상에서 정의된 바와 같음)의 화합물, 또는 이의 적합한 유도체, 예컨대 카르복실산 에스테르 유도체와 하기 화학식 V:

[0287]

[화학식 V]



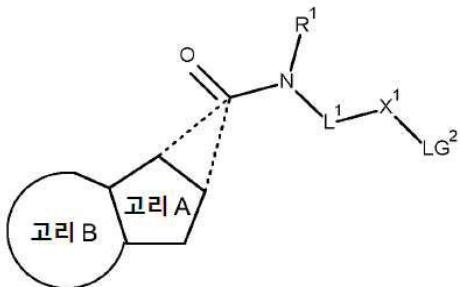
[0288]

(여기서, 정수는 이상에서 정의된 바와 같음)의 화합물의 반응으로서, 아미드 커플링 반응 조건 하에서의, 예를 들어 적합한 커플링제 (예를 들어 1,1'-카르보닐디아미다졸, N,N'-디시클로헥실카르보디아미드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디아미드 (또는 이의 히드로클로라이드) 또는 N,N'-디숙신아미딜 카르보네이트)의 존재 하에서의, 선택적으로 적합한 염기 (예를 들어 수산화나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘, 디이소프로필아민, 수산화나트륨, 포타슘 tert-부톡시드 및/또는 리튬 디이소프로필아미드 (또는 이의 변이체) 및 적절한 용매 (예를 들어 테트라히드로푸란, 피리딘, 톨루엔, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 트리플루오로메틸벤젠, 디옥산 또는 트리에틸아민)의 존재 하에서의

반응. 대안적으로, 화학식 IV의 화합물의 카르복실산 기를 먼저 표준 조건 하에 상응하는 아실 클로라이드 (예를 들어  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$  또는 옥살릴 클로라이드의 존재 하에)로 전환시킬 수 있으며, 그 후 상기 아실 클로라이드를 예를 들어 상기의 것과 유사한 조건 하에 화학식 V의 화합물과 반응시킴;

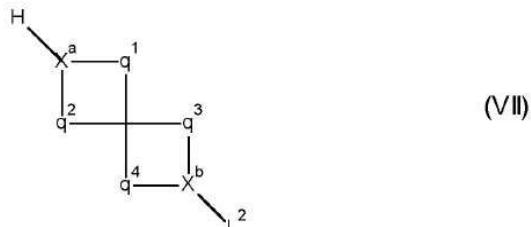
[0292] (iii) 하기 화학식 VI:

[0293] [화학식 VI]



[0294]

[0295] (여기서, 정수는 이상에서 정의된 바와 같으며,  $\text{LG}^2$ 는 적합한 이탈기, 예컨대 요오도, 브로모, 클로로 또는 술포네이트 기 (예를 들어 커플링에 활용될 수 있는 유형의 기)를 나타냄)의 화합물과 하기 화학식 VI:

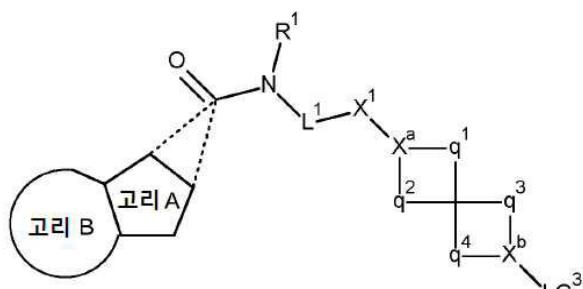


[0296]

[0297] (여기서, 정수는 이상에서 정의된 바와 같음)의 화합물의 커플링으로서, 당업자에게 공지된 반응 조건 하에 적합한 용매 (예를 들어 디옥산 등)에서, 적절한 염기 (예를 들어  $t\text{-BuONa}$  등)의 존재 하에, 선택적 첨가제, 예컨대  $\text{Ph}_3\text{P}$ , X-phos 등을 이용하여, 예를 들어 선택적으로 적절한 금속 촉매 (또는 이의 염 또는 착물), 예컨대  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cu}$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{NiCl}_2$  등의 존재 하에 표준 조건 하에서의 커플링;

[0298] (iv) 하기 화학식 VIII:

[0299] [화학식 VIII]



[0300]

[0301] (여기서, 정수는 이상에서 정의된 바와 같으며,  $\text{LG}^3$ 은  $\text{LG}^2$ 와 관련하여 이상에서 설명된 바와 같은 적합한 이탈기를 나타냄 (그리고 특히 클로로, 브로모 또는 요오도를 나타낼 수 있음))의 화합물과 하기 화학식 IX:

[0302] [화학식 IX]

[0303]  $\text{LG}^4 - \text{L}^2$

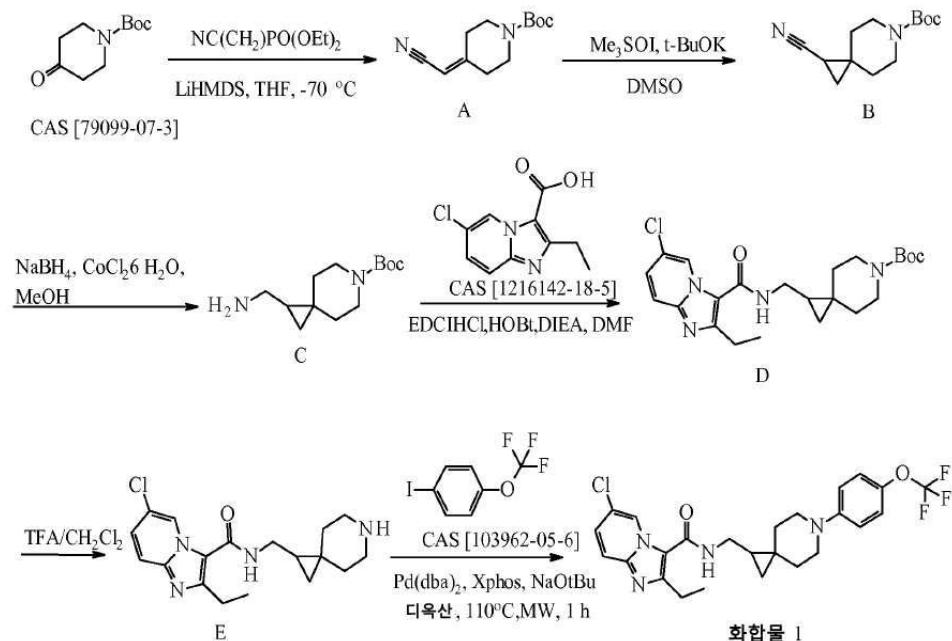
[0304] (여기서,  $\text{L}^2$ 는 이상에서 정의된 바와 같으며 (예를 들어  $\text{L}^2$ 가 수소, 할로가 아니거나 0 또는 S에 결합되지 않을

때),  $\text{LG}^4$ 는 적합한 기, 예컨대  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OR}^{\text{Wx}})_2$  또는  $-\text{SN}(\text{R}^{\text{Wx}})$ 임 (여기서, 각각의  $\text{R}^{\text{Wx}}$ 는 독립적으로  $\text{C}_{1-6}$  알킬기를 나타내거나, 또는  $-\text{B}(\text{OR}^{\text{Wx}})_2$ 의 경우, 각각의  $\text{R}^{\text{Wx}}$ 기는 함께 결합되어 4원 내지 6원 환형 기를 형성함으로써 예를 들어 피나콜라토 보로네이트 에스테르 기를 형성할 수 있음 (또는  $\text{LG}^4$ 는 요오도, 브로모 또는 클로로를 나타낼 수 있되, 단,  $\text{LG}^3$  및  $\text{LG}^4$ 는 상호 양립가능함))의 화합물의 커플링으로서, 상기 반응은 적합한 용매에서, 그리고 당업자에게 공지된 반응 조건 하에서, 적합한 촉매 시스템, 예를 들어 금속 (또는 이의 염 또는 착물), 예컨대  $\text{Pd}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  및/또는  $\text{NiCl}_2$  (등) 및 리간드, 예컨대  $\text{PdCl}_2(\text{dpfpf}).\text{DCM}$ ,  $t\text{-Bu}_3\text{P}$ ,  $(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\text{P}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$  등의 존재 하에 수행될 수 있는 커플링.

[0305] 이상 및 이하의 반응에서, 반응 생성물이 반응 매질로부터 단리될 수 있고, 필요할 경우 본 기술 분야에 일반적으로 공지된 방법, 예를 들어, 추출, 결정화 및 크로마토그래피에 따라 추가로 정제될 수 있음은 명백하다. 또한, 1가지 초과의 거울상 이성질체 형태로 존재하는 반응 생성물은 공지된 기술, 특히, 분취용 크로마토그래피, 예를 들어, 분취용 HPLC, 키랄 크로마토그래피에 의해 그의 혼합물로부터 단리될 수 있음이 명백하다. 개별적인 부분입체이성질체 또는 개별적인 거울상 이성질체는 또한 초임계 유체 크로마토그래피(SCF)로 얻어질 수 있다.

[0306] 출발 물질 및 중간체는 구매가능하거나 본 기술 분야에 일반적으로 공지된 통상적인 반응 절차에 따라 제조될 수 있는 화합물이다.

### 화합물 1의 합성



[0308]

### 중간체 A의 제조

[0310]  $\text{N}_2$  유동 하에  $-70^\circ\text{C}$ 에서  $\text{LiHMDS}$  ( $50 \text{ mL}$ ,  $\text{THF}$  중  $1 \text{ M}$ )를  $\text{THF}$  ( $180 \text{ mL}$ ) 중  $\text{N-tert-부톡시카르보닐-4-피페리돈}$  (CAS [79099-07-3],  $8.86 \text{ g}$ ,  $50.0 \text{ mmol}$ )의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을  $10 \text{ 분}$  동안 교반시켰다. 디에틸 시아노메틸 포스포네이트 ( $9 \text{ g}$ ,  $45.2 \text{ mmol}$ )를  $-70^\circ\text{C}$ 에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을  $1 \text{ 시간}$  동안 교반시켰다. 상기 혼합물을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액으로 캔칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 다음을 제공하였다: A,  $10.0 \text{ g}$ ,  $90.0\%$ .

[0311]

### 중간체 B의 제조

[0312]  $\text{Me}_3\text{SOI}$  ( $10.9 \text{ g}$ ,  $49.5 \text{ mmol}$ )를  $\text{DMSO}$  ( $60 \text{ mL}$ ) 중  $t\text{-BuOK}$  ( $5.55 \text{ g}$ ,  $49.5 \text{ mmol}$ )의 용액에 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을  $1.5 \text{ 시간}$  동안 교반시켰다.  $\text{DMSO}$  ( $80 \text{ mL}$ ) 중 A ( $10.0 \text{ g}$ ,  $45.0 \text{ mmol}$ )의 용액을 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을  $45^\circ\text{C}$ 에서  $24 \text{ 시간}$  교반시켰다. 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액을 상기 혼합물에 첨가하고,  $0.5 \text{ 시간}$  동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여

과시켰다. 여과액을 농축시켜 다음을 제공하였다: B, 10.0 g, 93%.

#### [0313] 중간체 C의 제조

MeOH (10 mL) 중 B (460 mg, 1.95 mmol)의 용액에  $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  (463 mg, 1.95 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을  $-10^\circ\text{C}$ 에서 10분 동안 교반시켰다.  $\text{NaBH}_4$  (368 mg, 9.74 mmol)를 상기 혼합물에 일부씩 첨가하였다. 그 후 상기 혼합물을 추가 1시간 동안 교반시켰다. 1 M HCl 수성 용액을 첨가하고, 고형물을 용해시켰다. 수성상을 pH = 9가 될 때까지 수성  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 로 염기성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 중 옥살산 용액으로 미분화하고, 여과시켜 백색 고형물을 수득하였다. 상기 고형물을 1 N NaOH 수용액으로 염기성화하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 다음을 제공하였다: C, 120 mg, 26%.

#### [0315] 중간체 D의 제조

HOBt (55.1 mg, 0.408 mmol), 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]페리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 91.7 mg, 0.408 mmol), DIEA (105 mg, 0.816 mmol) 및 EDCI · HC1 (117 mg, 0.612 mmol)을 DMF (10 mL) 중 C (100 mg, 0.416 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 교반시키고 가열하였다 ( $60^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안). 상기 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기층을  $\text{H}_2\text{O}$ 로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 다음을 제공하였다: D, 100 mg, 51%.

#### [0317] 중간체 E의 제조

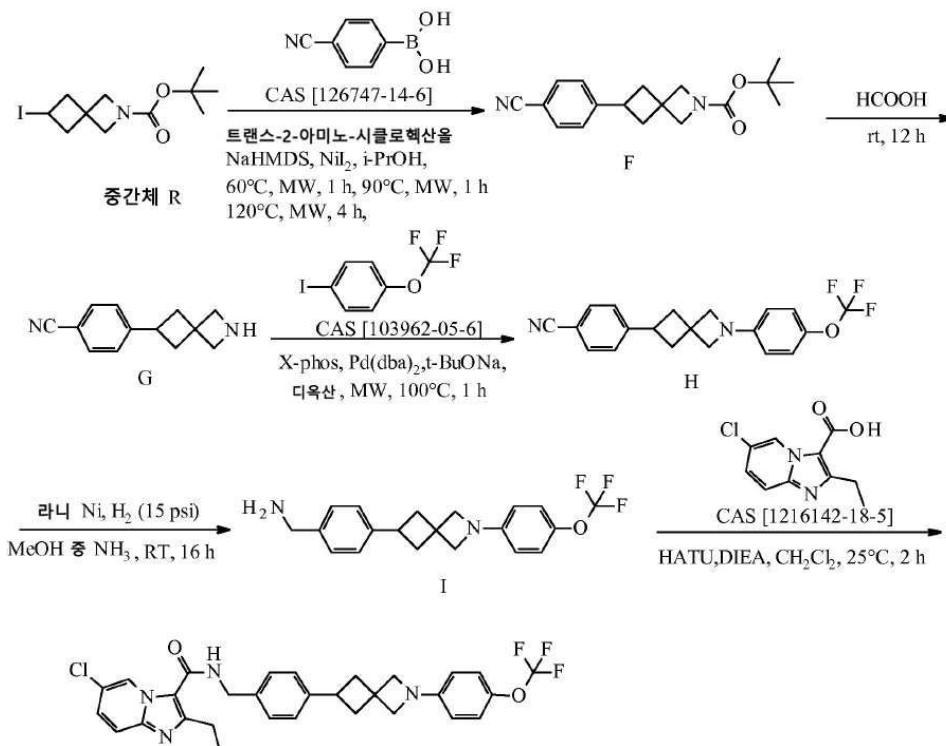
TFA (5 mL)를  $0^\circ\text{C}$ 에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 중 D (90 mg, 0.201 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해시키고, 상기 혼합물을  $\text{NaHCO}_3$  용액을 이용하여 pH=7까지 조정하였다. 유기층을 분리하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 0으로부터 1까지의 에틸 아세테이트/석유 에테르). 생성물 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: E, 70 mg, 90%.

#### [0319] 화합물 1의 제조

1,4-디옥산 (5 mL) 중 E (20 mg, 0.058 mmol), 1-요오도-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 (CAS [103962-05-6], 16.7 mg, 0.058 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (3.34 mg, 0.006 mmol), Xphos (4.57 mg, 0.009 mmol) 및 t-BuONa (22.3 mg, 0.232 mmol)의 용액을  $\text{N}_2$  하에 마이크로웨이브 하에  $110^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 조사하였다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 제미니(Gemini)에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 30/70에서 70/30까지의 암모니아수( $\text{NH}_3$  water)/아세토니트릴). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 화합물 1, 19.3 mg, 64%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.47 (s, 1 H) 7.54(d,  $J=9.29$  Hz, 1 H) 7.30 (dd,  $J=9.41$ , 1.83 Hz, 1 H) 7.10 (d,  $J=8.80$  Hz, 2 H) 6.91 (d,  $J=9.05$  Hz, 2 H) 5.87 (br. s., 1 H) 3.51 – 3.60 (m, 2 H) 3.30 – 3.42 (m, 2 H) 3.08 – 3.17 (m, 2 H) 3.02 (q,  $J=7.58$  Hz, 2 H) 1.86 – 1.94 (m, 1 H) 1.73 – 1.82 (m, 1H) 1.64 – 1.69 (m, 1 H) 1.43 (t,  $J=7.58$  Hz, 3 H) 1.36 (d,  $J=13.45$  Hz, 1 H) 1.01 – 1.10 (m, 1 H) 0.70 (dd,  $J=8.44$ , 4.77 Hz, 1 H) 0.38(t,  $J=4.89$  Hz, 1 H)

[0322]

화합물 2의 합성

[0323]

[0324] 중간체 F의 제조

[0325]

*i*-PrOH (4 mL) 중 중간체 R (364 mg, 2.47 mmol), 트랜스-2-아미노-시클로헥산을 (28.5 mg, 0.248 mmol) 및 니켈 요오드 (38.7 mg, 0.124 mmol)의 혼합물을 질소 유동 하에 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. NaHMDS (2.48 mL, THF 중 1 M)를 첨가하고, 상기 혼합물을 질소 유동 하에 10분 동안 교반시켰다. *i*-PrOH (4 mL) 중 4-시아노페닐보론산 (CAS [126747-14-6], 400 mg, 1.24 mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 마이크로웨이브 하에 60°C에서 1시간 동안, 90°C에서 1시간 동안 및 120°C에서 4시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석시키고, 물 (2x50 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1)) 중간체 F (300 mg, 수율: 37%)를 제공하였다.

[0326] 중간체 G의 제조

[0327]

포름산 (5 mL) 중 중간체 F (300 mg, 1.01 mmol)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 농축시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 G (150 mg, 수율: 64%).

[0328] 중간체 H의 제조

[0329]

디옥산 (4 mL) 중 중간체 G (100 mg, 0.504 mmol), 1-요오도-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 (CAS [103962-05-6], 145 mg, 0.504 mmol), X-Phos (28.8 mg, 0.06 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (17.4 mg, 0.03 mmol) 및 t-BuONa (194 mg, 2.02 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 조사하였다. 상기 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 0으로부터 1/1까지의 에틸 아세테이트 / 석유 에테르). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 H (100 mg, 수율: 55%).

[0330] 중간체 I의 제조

[0331]

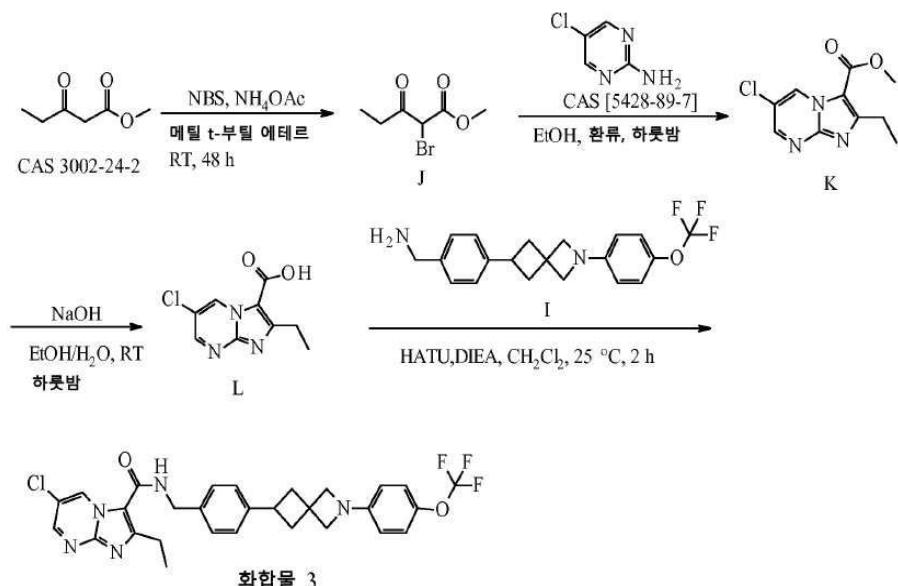
NH<sub>3</sub>·MeOH (메탄올 중 7 M, 20 mL) 중 중간체 H (70.0 mg, 0.195 mmol)의 혼합물을 촉매로서 라니 니켈 (Raney

Nickel) (7 mg)을 이용하여 25°C에서 16시간 동안 수소화하였다 (15 psi). H<sub>2</sub>의 흡수 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 I (50.0 mg, 수율: 71%).

[0332] 화합물 2의 제조

[0333] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]피리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 22.5 mg, 0.100 mmol), HATU (49.4 mg, 0.130 mmol), DIEA (33.6 mg, 0.260 mmol)의 용액을 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. 중간체 I (40.0 mg, 0.110 mmol)를 상기 혼합물을 첨가하고, 상기 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 제미니에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 물 중 0.05% 암모니아/메탄올 (20/80에서 5/95까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 화합물 2 (9.80 mg, 수율: 17%).

[0334] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 9.54 (s, 1 H) 7.55 (d, J=9.26 Hz, 1 H) 7.27 – 7.37 (m, 3 H) 7.22 (d, J=7.94 Hz, 2 H) 7.00 – 7.10 (m, 2 H) 6.40 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 6.11 (br. s., 1 H) 4.68 (d, J=5.73 Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 3.80 (s, 2 H) 3.48 (q, J=8.93 Hz, 1 H) 2.98 (q, J=7.50 Hz, 2 H) 2.59 – 2.71 (m, 2 H) 2.35 (td, J=9.70, 2.65 Hz, 2 H) 1.36 – 1.47 (m, 3 H)

[0335] 화합물 3의 합성[0336] 중간체 J의 제조

[0337] 중간체 J의 제조  
[0338] NBS (45.1 g, 254 mmol) 및 NH<sub>4</sub>OAc (5.33 g, 69.2 mmol)을 메틸 t-부틸에테르 (600 mL) 중 메틸-3-옥소발레레이트 (CAS[30414-53-0], 30 g, 231 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 여과시키고, H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 석유 에테르/에틸 아세테이트 20/1) 중간체 J (20.0 g, 수율: 35%)를 제공하였다.

[0339] 중간체 K의 제조

[0340] 에탄올 (60 mL) 중 5-클로로-2-피리딘아민 (CAS [5428-89-7], 12.0 g, 93.0 mmol) 및 중간체 J (25.0 g, 112 mmol)의 용액을 하룻밤 환류시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 (100 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 물 (2x100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3/1)) 중간체 K (700 mg, 수율: 3%)를 제공하였다.

[0341] 중간체 L의 제조

[0342] 에탄올 (2 mL) 및 H<sub>2</sub>O (2 mL) 중 중간체 K (700 mg, 2.10 mmol) 및 수산화나트륨 (252 mg, 6.30 mmol)의 혼합

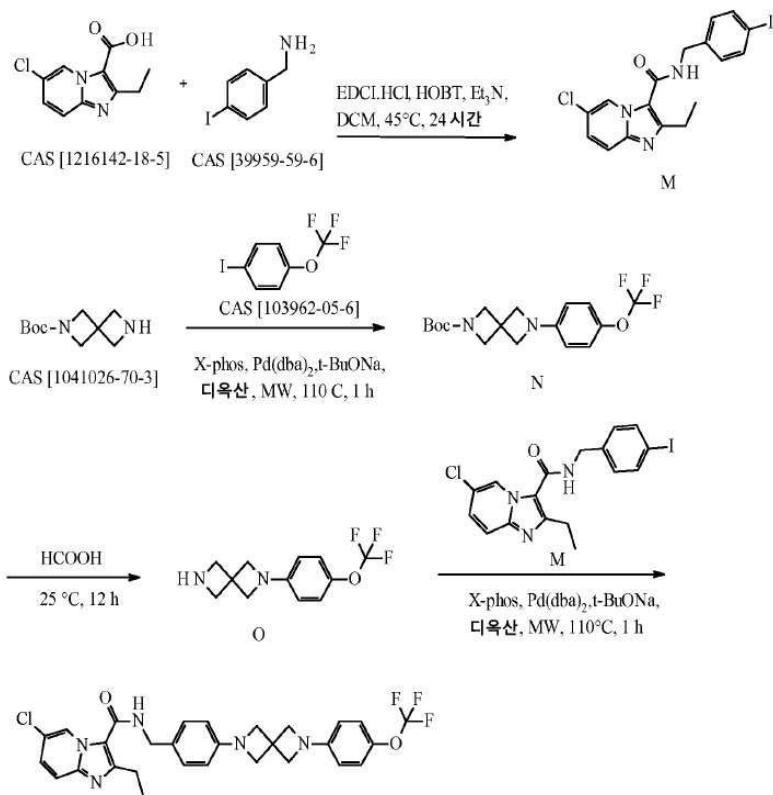
물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 상기 용액을 2 M 수성 히드로클로라이드를 이용하여 pH ~3까지 산성화하였다. 상기 용액을 동결건조시켜 조 중간체 L (2 g)을 제공하였다.

#### [0343] 화합물 3의 제조

따라서, 중간체 L 및 중간체 I로부터 출발하여 화합물 2와 동일한 방식으로 화합물 3을 제조하여 9.60 mg, 수율: 8%를 생성하였다.

[0345]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.84 (d,  $J=2.51$  Hz, 1 H) 8.57 (d,  $J=2.76$  Hz, 1 H) 7.30 – 7.35 (m, 2 H) 7.22 (d,  $J=8.03$  Hz, 2 H) 7.06 (d,  $J=8.03$  Hz, 2 H) 6.37 – 6.43 (m, 2 H) 6.14 – 6.20 (m, 1 H) 4.68 (d,  $J=5.77$  Hz, 2 H) 4.01 (s, 2H) 3.80 (s, 2 H) 3.48 (q,  $J=8.85$  Hz, 1 H) 3.02 (q,  $J=7.53$  Hz, 2 H) 2.61 – 2.70(m, 2 H) 2.31 – 2.40 (m, 2 H) 1.45 (t,  $J=7.53$  Hz, 3 H)

#### [0346] 화합물 4의 합성



**화합물 4**

#### [0347] 중간체 M의 제조

[0349] 디클로로메탄 (8 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]파리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 1 g, 4.45 mmol), 4-요오도벤젠에탄아민 (CAS [39959-59-6], 1.09 g, 4.67 mmol), EDCI · HCl (1.28 g, 6.68 mmol), HOBT (0.601 g, 4.45 mmol) 및 트리에틸아민 (1.24 mL, 9 mmol)의 용액을 교반시키고, 45°C에서 24시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 15°C까지 냉각시켰다. 고형물을 여과로 수집하고, 물 및 아세토니트릴로 세척하고, 고형물을 건조시켜 (진공, 45°C, 1시간) 다음을 제공하였다: 중간체 M, 1.2 g, 55%.

#### [0350] 중간체 N의 제조

[0351] 디옥산 (8 mL) 중 tert-부틸 2,6-디아자스페로[3,3]헵坦-2-카르복실레이트 (CAS [1041026-70-3], 500 mg, 2.52 mmol), 1-요오도-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 (CAS [103962-05-6], 726 mg, 2.52 mmol), X-phos (240 mg, 0.504 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (145 mg, 0.252 mmol) 및 t-BuONa (969 mg, 10.1 mmol)의 용액을  $\text{N}_2$  하에 마이크로웨이브 하에 110°C에서 1시간 동안 조사하였다. 물을 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 농축시켰다. 조생성물을 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 0으로부터 1/5까지의 에틸 아세테이

트/헥산). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: N, 500 mg, 50%.

#### [0352] 중간체 0의 제조

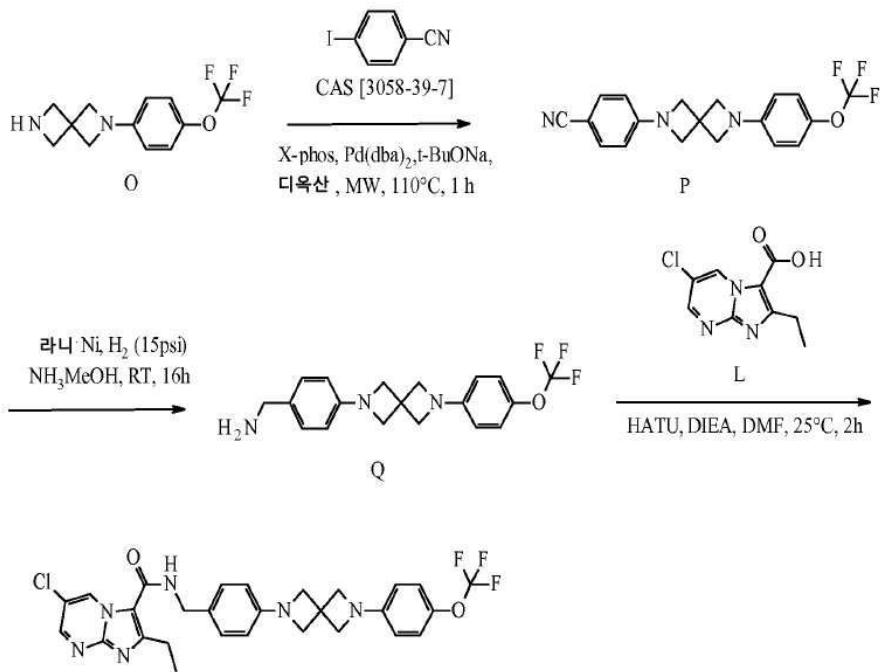
HCOOH (5 mL) 중 N (100 mg, 0.279 mmol)의 혼합물을 12시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 농축시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

#### [0354] 화합물 4의 제조

디옥산 (8 mL) 중 중간체 0 (72 mg, 0.279 mmol), 중간체 M (123 mg, 0.279 mmol), X-Phos (26.6 mg, 0.056 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (16.0 mg, 0.028 mmol) 및 t-BuONa (107 mg, 1.12 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 마이크로웨이브 하에 110°C에서 1시간 동안 조사하였다. 상기 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 제미니에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 물 중 암모니아/아세토니트릴 (50/50에서 20/80까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 화합물 4, 35.8 mg, 22%.

[0356] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 9.53 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=9.54, 2.01 Hz, 1 H) 7.24 (s, 2 H) 7.08 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 6.49 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 6.42 (d, J=9.03 Hz, 2 H) 6.01 (br. s., 1 H) 4.59 (d, J=5.27 Hz, 2H) 4.04 (s, 4 H) 4.02 (s, 4 H) 2.96 (q, J=7.36 Hz, 2 H) 1.39 (t, J=7.53 Hz, 3 H)

#### [0357] 화합물 5의 합성



#### [0358] 중간체 P의 제조

디옥산 (5 mL) 중 중간체 0 (100 mg, 0.387 mmol), 4-요오도벤조니트릴 (CAS [3058-39-7], 115 mg, 0.503 mmol), X-phos (22.0 mg, 46.2 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (13.3 mg, 23.1 mmol) 및 t-BuONa (149 mg, 1.55 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 마이크로웨이브 하에 110°C에서 1시간 동안 조사하였다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 제미니에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 물 중 0.05% 암모니아/메탄올 (30/70에서 5/95까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 P (60.0 mg, 수율: 35%).

#### [0361] 중간체 Q의 제조

따라서, 중간체 P로부터 출발하여 중간체 I와 동일한 방식으로 중간체 Q를 제조하여 60.0 mg, 수율: 99%를 생성

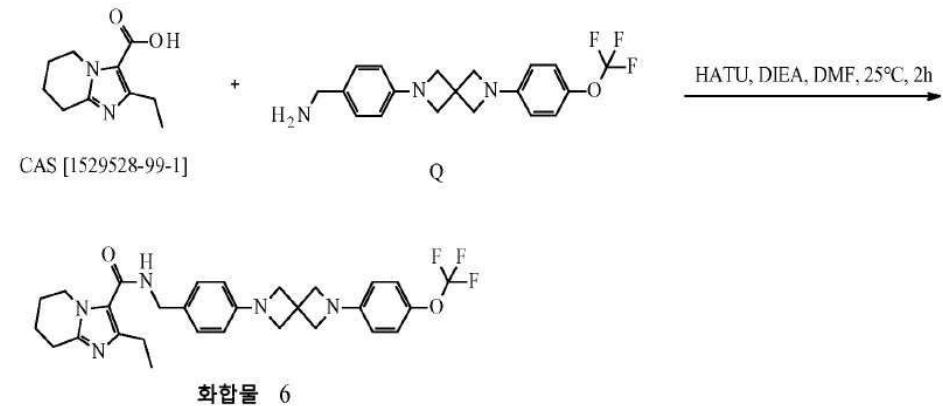
하였다.

#### [0363] 화합물 5의 제조

[0364] DMF (5 mL) 중 중간체 L (28.3 mg, 0.125 mmol), HATU (61.8 mg, 0.162 mmol), DIEA (42.0 mg, 0.325 mmol)의 용액을 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. 중간체 Q (50.0 mg, 0.138 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 제미니에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 물 중 0.05% 암모니아/메탄올 (25/75에서 5/95까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 화합물 5 (10.3 mg, 수율: 14%).

[0365]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = ppm 9.84 (d,  $J=2.51$  Hz, 1 H) 8.56 (d,  $J=2.51$  Hz, 1 H) 7.25 (d,  $J=8.53$  Hz, 2 H) 7.08 (d,  $J=8.78$  Hz, 2H) 6.49 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H) 6.43 (d,  $J=9.03$  Hz, 2 H) 6.06 (s, 1 H) 4.59 (d,  $J=5.27$  Hz, 2 H) 4.05 (s, 4 H) 4.03 (s, 4 H) 2.99 (q,  $J=7.45$  Hz, 2 H) 1.43 (t,  $J=7.53$  Hz, 3 H)

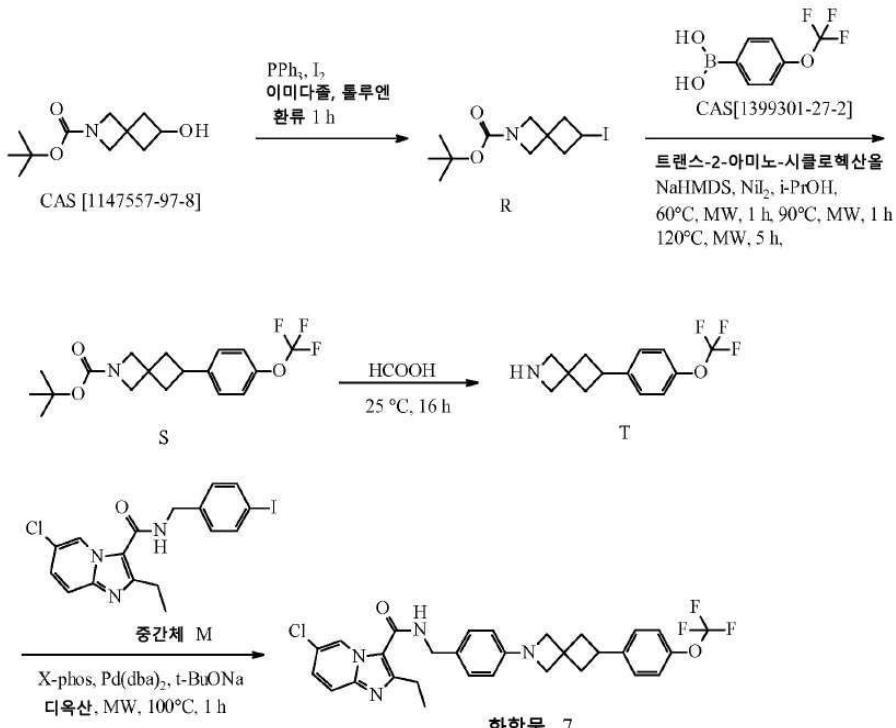
#### [0366] 화합물 6의 합성



[0367] 따라서, 2-에틸-5H,6H,7H,8H-이미다조[1,2-a]페리딘-3-카르복실산 CAS [1529528-99-1] 및 중간체 Q로부터 출발하여 화합물 5와 동일한 방식으로 화합물 6을 제조하여 153.90 mg, 수율: 32%를 생성하였다.

[0368]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.21 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H) 7.08 (d,  $J=8.03$  Hz, 2 H) 6.47 (d,  $J=8.53$  Hz, 2 H) 6.40–6.45 (m, 2 H) 5.83 (br. s., 1 H) 4.50 (d,  $J=5.52$  Hz, 2 H) 4.23 (t,  $J=5.77$  Hz, 2 H) 4.04 (s, 8 H) 2.86 (t,  $J=6.40$  Hz, 2 H) 2.68 (q,  $J=7.53$  Hz, 2 H) 1.83 – 2.01 (m, 4 H) 1.23 (t,  $J=7.53$  Hz, 3H)

[0370]

화합물 7의 합성

[0371]

[0372] 중간체 R의 제조

[0373]

트리페닐포스핀 (1.89 g, 7.20 mmol), 이미다졸 (735 mg, 10.8 mmol) 및 요오드 (1.37 g, 5.40 mmol)를 톨루엔 (50 mL) 중 tert-부틸 6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (CAS [1147557-97-8], 768 mg, 3.60 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 25°C까지 냉각시키고, 물 (100 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 분리된 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/0에서 1/1까지)) 중간체 R (1.20 g, 수율: 93%)을 제공하였다.

[0374] 중간체 S의 제조

[0375]

이소프로판올 (4 mL) 중 4-(트리플루오로메톡시)페닐보론산 (CAS [139301-27-2], 510 mg, 2.48 mmol), 트랜스-2-아미노-시클로헥산올 (23.0 mg, 0.200 mmol) 및 니켈 요오드 (62.5 mg, 0.200 mmol)의 혼합물을 질소 유동 하에 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. NaHMDS (2.47 mL, THF 중 1 M, 2.47 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 질소 유동 하에 10분 동안 교반시켰다. 이소프로판올 (1 mL) 중 중간체 R (400 mg, 1.24 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 마이크로웨이브 하에 60°C에서 1시간 동안, 90°C에서 1시간 동안 및 120°C에서 5시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석시키고, 물 (2x50 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1)) 중간체 S (230 mg, 수율: 52%)를 제공하였다.

[0376] 중간체 T의 제조

[0377]

질소 분위기 하에 0°C에서 중간체 S (220 mg, 0.616 mmol)를 포름산 (5 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 25°C에서 5시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 포화 탄산나트륨 수용액 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 중간체 T (150 mg, 수율: 85%)를 제공하였다.

[0378] 화합물 7의 제조

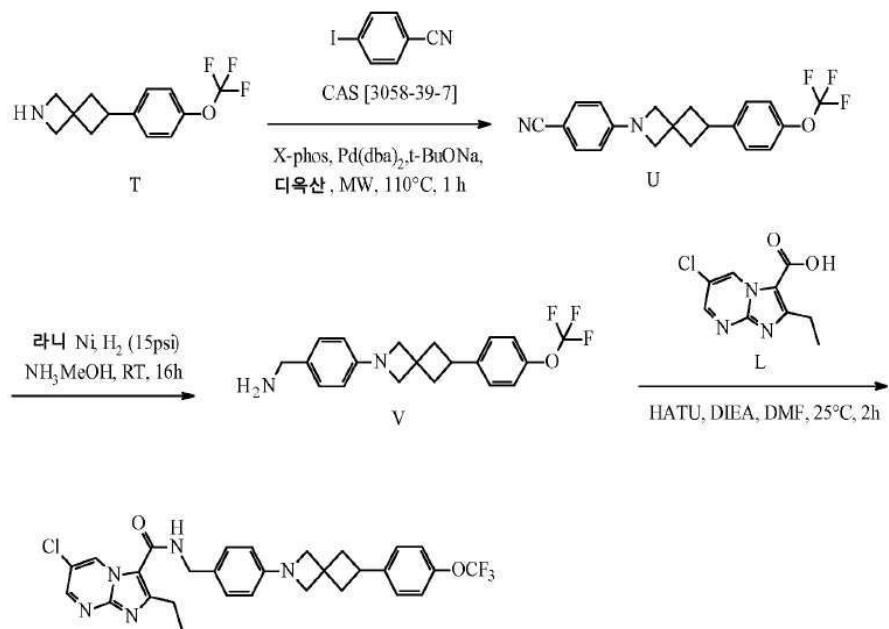
[0379]

1,4-디옥산 (5 mL) 중 중간체 T (110 mg, 0.428 mmol), 중간체 M (226 mg, 0.514 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (14.8 mg, 0.0260 mol), X-phos (20.4 mmol, 0.0430 mmol) 및 소듐 tert-부톡시드 (165 mg, 1.71 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 분위

기 하에 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 조사하였다. 에틸 아세테이트 (30 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 물 (10 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/0에서 0/1까지)) 조 화합물을 제공하였다. 이것을 페노메넥스 제미니(Phenomenex Gemini) C18 200x25 mmx10 μm에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하였다 (용출제: 0.5% 물 중 암모니아/아세토니트릴 (80/20에서 14.5/85.5까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 동결건조시켜 다음을 제공하였다: 화합물 7 (84.60 mg, 수율: 35%)을 제공하였다.

[0380]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.52 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J=2.0, 9.5$  Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 4H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 6.47 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 5.99 (br.s., 1H), 4.58 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.47 (q,  $J=8.9$  Hz, 1H), 2.94 (q,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.70 – 2.61 (m, 2H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 1.38 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H)

#### 화합물 8의 합성



화합물 8

#### 중간체 U의 제조

[0384] 따라서, 중간체 T 및 4-요오도벤조니트릴 CAS [3058-39-7]로부터 출발하여 중간체 H와 동일한 방식으로 중간체 U를 제조하여 120 mg, 수율: 40%를 생성하였다.

#### 중간체 V의 제조

[0386] 따라서, 중간체 U로부터 출발하여 중간체 I와 동일한 방식으로 중간체 V를 제조하여 120 mg, 수율: 92%를 생성하였다.

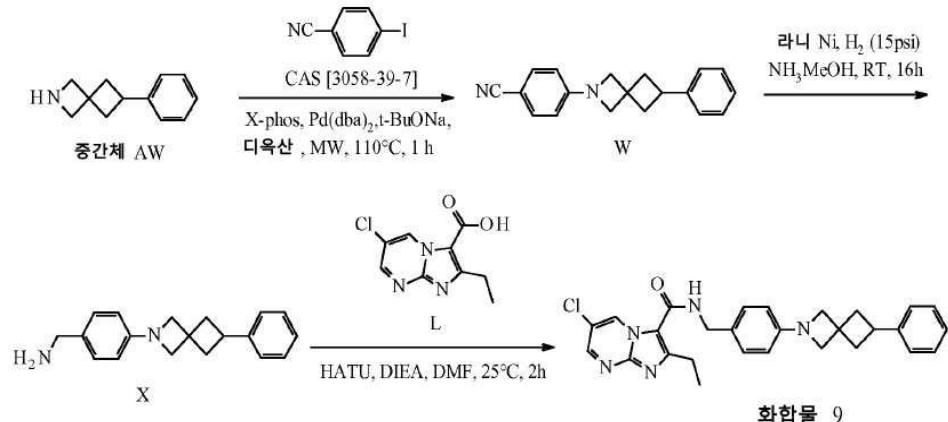
#### 화합물 8의 제조

[0388] 디클로로메탄 (10 mL) 중 중간체 V (125 mg, 0.222 mmol), 중간체 L (80.5 mg, 0.222 mmol), HATU (110 mg, 0.289 mmol) 및 DIEA (74.6 mg, 0.577 mmol)의 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 디클로로메탄 (50 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 분리한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 에틸 아세테이트) 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 제미니 150x25 5 μm에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하였다 (용출제: 0.05% 암모늄수/ 아세토니트릴 (21/79)). 요망되는 분획물을 수집하고, 동결건조시켜 다음을 제공하였다: 화합물 8 (36.6 mg, 수율: 28%)을 제공하였다.

[0389]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.83 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.25 – 7.08 (m, 6H), 6.46

(d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 6.06 (br. s., 1H), 4.58 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.47 (q,  $J=8.8$  Hz, 1H), 2.98 (q,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 2H), 1.42 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H).

[0390]

화합물 9의 합성

[0391]

[0392] 중간체 W의 제조

[0393] 따라서, 중간체 AW (120 mg, 0.693 mmol) 및 4-요오도벤조니트릴 (CAS [3058-39-7], 238 mg, 1.04 mmol)로부터 출발하여 중간체 H와 동일한 방식으로 중간체 W를 제조하여 100 mg, 52%를 생성하였다.

[0394] 중간체 X의 제조

[0395] 따라서, 중간체 W (100 mg, 0.364 mmol)로부터 출발하여 중간체 I와 동일한 방식으로 중간체 X를 제조하여 100 mg, 94%를 생성하였다.

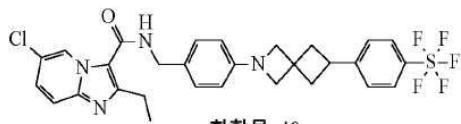
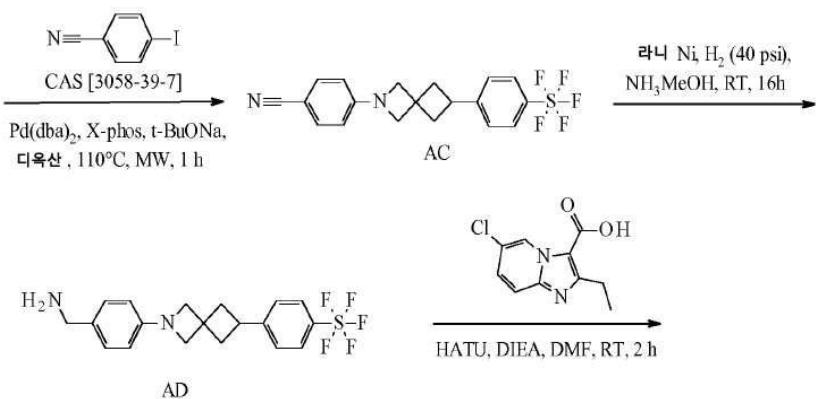
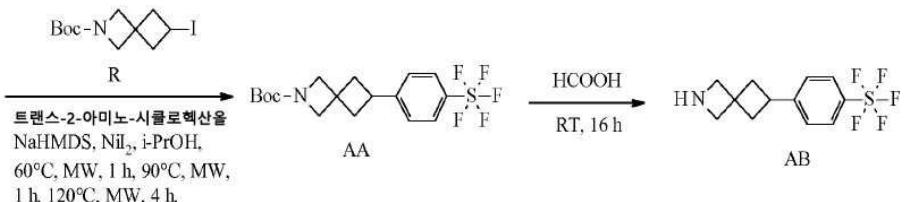
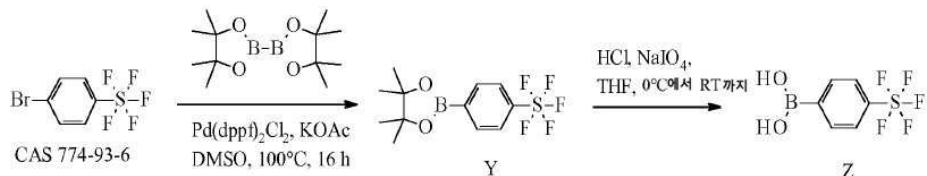
[0396] 화합물 9의 제조

[0397] DMF (5 mL) 중 중간체 L (50.0 mg, 0.222 mmol), HATU (110 mg, 0.289 mmol), DIPEA (74.6 mg, 0.577 mmol)의 용액을 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. 중간체 X (68.0 mg, 0.244 mmol)를 상기 혼합물을 첨가하고, 상기 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 제미니에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 25/75로부터 5/95까지의 물 중 0.05% 암모니아/메탄올의 구배). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 화합물 9 (34.7 mg, 수율: 31%).

[0398]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.82 (d,  $J=2.51$  Hz, 1 H) 8.55 (d,  $J=2.76$  Hz, 1 H) 7.28 – 7.35 (m, 2 H) 7.18 – 7.23 (m, 5 H) 6.41 – 6.50 (m, 2 H) 6.08 (t,  $J=5.02$  Hz, 1 H) 4.58 (d,  $J=5.52$  Hz, 2 H) 4.00 – 4.04(m, 2 H) 3.77 – 3.83 (m, 2 H) 3.42 – 3.53 (m, 1 H) 2.98 (q,  $J=7.36$  Hz, 2 H) 2.62 – 2.69 (m, 2 H) 2.33 – 2.40 (m, 2 H) 1.37 – 1.46 (m, 3 H)

[0399]

화합물 10의 합성

[0400]

중간체 Y의 제조

[0402]

1,4-디옥산 (50 mL) 중 4-브로모페닐설퍼 펜타플루오라이드 (CAS [774-93-6] 4 g, 14.1 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (CAS [73183-34-3], 4.30 g, 16.9 mmol), 아세트산칼륨 (2.80 g, 28.5 mmol) 및 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.946 g, 1.29 mmol)의 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반시켰다. 에틸 아세테이트 (200 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 분리한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1)) 중간체 Y (4.60 g, 수율: 89%)를 제공하였다.

[0403]

중간체 Z의 제조

[0404]

파요오드산나트륨 (3.49 g, 16.3 mmol)을 0°C에서 진한 히드로클로라이드 (5 mL) 및 THF (20 mL) 중 중간체 Y (1.80 g, 5.45 mmol)의 용액에 일부씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 에틸 아세테이트 (50 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 포화 아황산나트륨 수용액 (2x20 mL)으로 세척하였다. 분리한 유기층을 물 (20 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 중간체 Z (1 g, 수율: 72%)를 제공하였다.

[0405]

중간체 AA의 제조

[0406]

이소프로판올 (7 mL) 중 중간체 Z (500 mg, 2.02 mmol), 트랜스-3-아미노-시클로헥산올 (11.5 mg, 0.100 mmol) 및 니켈 요오드 (31.3 mg, 0.100 mmol)의 혼합물을 질소 유동 하에 실온에서 30분 동안 교반시켰다.

NaHMDS (2.02 mL, 2.02 mmol, THF 중 1 M)를 첨가하고, 상기 혼합물을 질소 유동 하에 10분 동안 교반시켰다. 이소프로판올 (3 mL) 중 중간체 R (326 mg, 1.01 mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 마이크로웨이브 하에 60°C에서 1시간 동안, 90°C에서 1시간 동안 및 120°C에서 4시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석시키고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 석유에테르/에틸 아세테이트 (5/1)) 중간체 AA (170 mg, 수율: 43%)를 제공하였다.

[0407]

중간체 AB의 제조

[0408]

따라서, 중간체 AA (170 mg, 0.426 mmol)로부터 출발하여 중간체 G와 동일한 방식으로 중간체 AB를 제조하여 100 mg, 78%를 생성하였다.

[0409]

중간체 AC의 제조

[0410]

따라서, 중간체 AB (80.0 mg, 0.267 mmol) 및 4-요오도벤조니트릴 (CAS [3058-39-7], 91.6 mg, 0.4 mmol)로부터 출발하여 중간체 H와 동일한 방식으로 중간체 AC를 제조하여 90 mg, 71%를 생성하였다.

[0411]

중간체 AD의 제조

[0412]

따라서, 중간체 AC (80.0 mg, 0.200 mmol)로부터 출발하여 중간체 I와 동일한 방식으로 중간체 AD를 제조하여 80 mg, 99%를 생성하였다.

[0413]

화합물 10의 제조

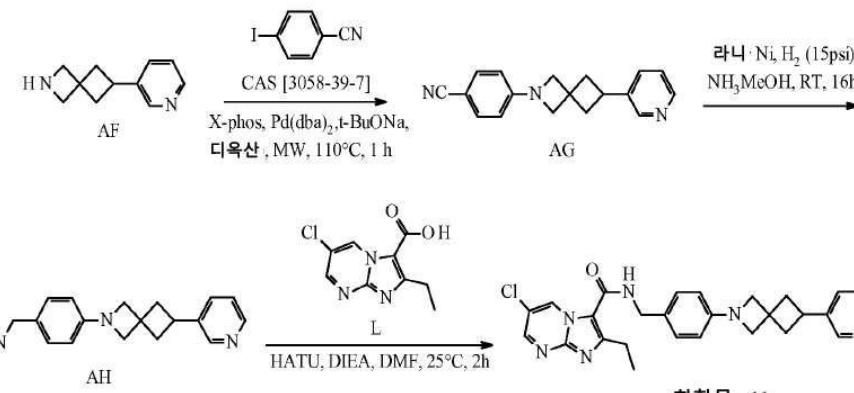
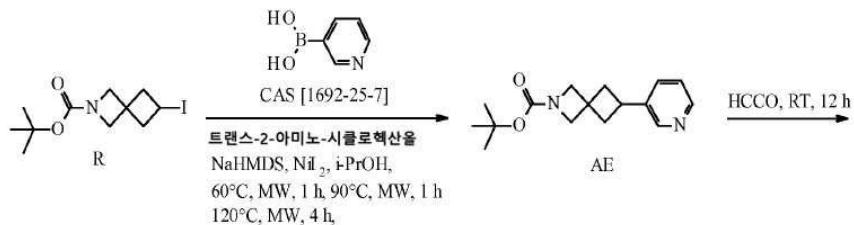
[0414]

DMF (4 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]파리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 44.5 mg, 0.198 mmol), 중간체 AD (80 mg, 0.198 mmol), HATU (97.9 mg, 0.257 mmol) 및 DIEA (76.8 mg, 0.594 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 워터스 액스브리지 프렙(Waters Xbridge Prep) OBD C18 150x30 5 μM에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 0.05% 암모늄수/메탄올 (15/85에서 5/95까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 동결건조시켜 다음을 제공하였다: 화합물 10 (36.6 mg, 수율: 28%)을 제공하였다.

[0415]

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.52 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (br. s., 3H), 6.47 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.99 (br. s., 1H), 4.58 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.52 (quin, J=8.5 Hz, 1H), 2.94 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J=9.5 Hz, 2H), 2.36 (t, J=10.1 Hz, 2H), 1.38 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[0416]

화합물 11의 합성

[0417]

[0418] 중간체 AE의 제조

i-PrOH (6 mL) 중 중간체 R (608 mg, 4.95 mmol), 트랜스-2-아미노-시클로헥산을 (57.0 mg, 0.495 mmol) 및  $\text{NiI}_2$  (77.3 mg, 0.248 mmol)의 혼합물을 질소 유동 하에 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. NaHMDS (908 mg, 4.95 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 질소 유동 하에 10분 동안 교반시켰다. i-PrOH (4 mL) 중 3-페리딘보론산 (CAS [1692-25-7], 800 mg, 2.48 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 마이크로웨이브 하에 60°C에서 1시간 동안, 90°C에서 1시간 동안 및 120°C에서 4시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석시키고, 물 (50 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1)) 중간체 AE (250 mg, 수율: 37%)를 제공하였다.

[0420] 중간체 AF의 제조

따라서, 중간체 AE (200 mg, 0.729 mmol)로부터 출발하여 중간체 G와 동일한 방식으로 중간체 AF를 제조하여 120 mg, 94%를 생성하였다.

[0422] 중간체 AG의 제조

따라서, 중간체 AF (80.0 mg, 0.459 mmol) 및 4-요오도벤조니트릴 (CAS [3058-39-7], 158 mg, 0.688 mmol)로부터 출발하여 중간체 AG와 동일한 방식으로 중간체 AG를 제조하여 80.0 mg, 63%를 생성하였다.

[0424] 중간체 AH의 제조

따라서, 중간체 AG (70.0 mg, 0.254 mmol)로부터 출발하여 중간체 I와 동일한 방식으로 중간체 AH를 제조하여 70.0 mg, 99%를 생성하였다.

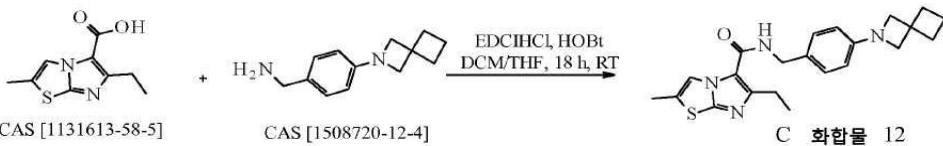
[0426] 화합물 11의 제조

DMF (10 mL) 중 중간체 L (51.4 mg, 0.228 mmol), HATU (113 mg, 0.296 mmol), DIEA (76.6 mg, 0.593 mmol)의 용액을 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. 중간체 AH (70.0 mg, 0.251 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 제미니에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 30/70로부터 5/95까지의 물 중 0.05% 암모니아/메탄올의

구배). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 화합물 11 (10.5 mg, 수율: 9%).

- [0428]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.83 (d,  $J=2.51$  Hz, 1 H) 8.55 (d,  $J=2.76$  Hz, 1 H) 8.42 – 8.49 (m, 2 H) 7.53 (d,  $J=7.78$  Hz, 1 H) 7.23 (d,  $J=8.53$  Hz, 3 H) 6.47 (d,  $J=8.53$  Hz, 2 H) 6.06 (br. s., 1 H) 4.58 (d,  $J=5.27$  Hz, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 3.83 (s, 2 H) 3.50 (q,  $J=8.72$  Hz, 1 H) 2.99 (q,  $J=7.53$  Hz, 2 H) 2.65 – 2.74 (m, 2 H) 2.33 – 2.43 (m, 2 H) 1.42 (t,  $J=7.53$  Hz, 3 H)

화합물 12 및 화합물 13의 합성



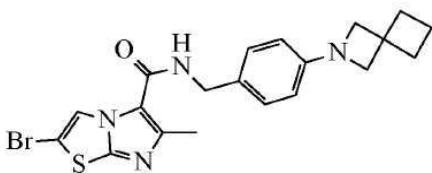
[0430]

디클로로메탄 (1.3 mL) 및 THF (1.3 mL) 중 6-에틸-2-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-카르복실산 (CAS [1131613-58-5], 40 mg, 0.19 mmol), (4-{2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일}페닐)메탄아민 (CAS [1508720-12-4], 46 mg, 0.23 mmol), EDCI · HCl (29 mg, 0.15 mmol), HOEt (26 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (0.033 mL, 0.19 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실리카로 증량시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔사를 분취형 LC (규칙 SiOH 30  $\mu\text{m}$ , 12 g 인터chimp(Interchim), 전식 로딩, 이동상 구배: 70/30으로부터 50/50까지의 헵탄/EtOAc)에 의해 정제하여, 증발 후 41 mg의 화합물 12를 백색 고형물 (55%)로서 제공하였다.

- [0432]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (t,  $J=7.4$  Hz, 2 H) 1.70 – 1.86 (m, 2 H) 2.15 (t,  $J=7.6$  Hz, 4 H) 2.42 (d,  $J=1.3$  Hz, 3 H) 2.84 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 3.72 (s, 4 H) 4.34 (d,  $J=6.0$  Hz, 2 H) 6.36 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H) 7.14 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H) 7.88 (d,  $J=1.3$  Hz, 1 H) 8.02 (br t,  $J=6.0$  Hz, 1 H).

[0433]

화합물 13

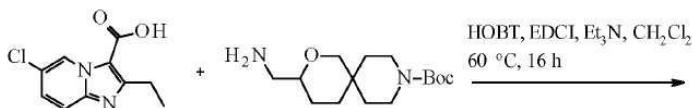


[0434]

따라서, 42-브로모-6-메틸이미다조[2,3-b][1,3]티아졸-5-카르복실산 CAS [86933-04-2] 및 (4-{2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일}페닐)메탄아민 CAS [1508720-12-4]로부터 출발하여 화합물 12와 동일한 방식으로 화합물 13을 제조하여 41 mg, 55%를 생성하였다.

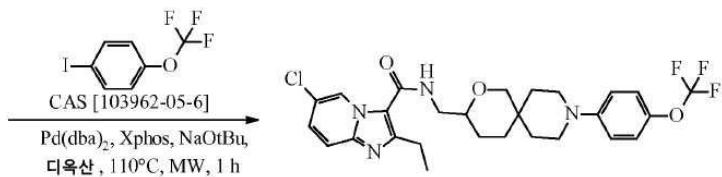
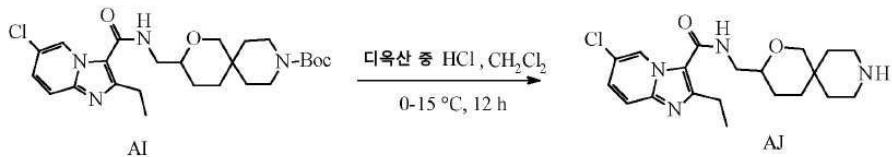
- [0436]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (t,  $J=7.4$  Hz, 2 H) 1.70 – 1.86 (m, 2 H) 2.15 (t,  $J=7.6$  Hz, 4 H) 2.42 (d,  $J=1.3$  Hz, 3 H) 2.84 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 3.72 (s, 4 H) 4.34 (d,  $J=6.0$  Hz, 2 H) 6.36 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H) 7.14 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H) 7.88 (d,  $J=1.3$  Hz, 1 H) 8.02 (br t,  $J=6.0$  Hz, 1 H).

[0437]

화합물 14의 합성

CAS 1216142-18-5

CAS 1160246-99-0



화합물 14

[0438]

중간체 AI의 제조

[0440]

트리에틸아민 (0.096 mL, 0.690 mmol), tert-부틸 3-(아미노메틸)-2-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-카르복실레이트 (CAS [1160246-99-0], 100 mg, 0.352 mmol), HOBT (46.6 mg, 0.345 mmol) 및 EDCI · HCl (99.3 mg, 0.518 mmol)을 차례대로 디클로로메탄 (2 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]페리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 77.5 mg, 0.345 mmol)의 용액에 첨가하였다. 60°C에서 16시간 동안 교반시킨 후, 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 물 (2x20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 분리한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1에서 0/1까지)) 중간체 AI (160 mg, 수율: 86%)를 제공하였다.

[0441]

중간체 AJ의 제조

[0442]

히드로클로라이드 (2 mL, 8 mmol, 디옥산 중 2 M)를 0°C에서 디클로로메탄 (2 mL) 중 중간체 AI (120 mg, 0.244 mmol)의 용액에 첨가하였다. 15°C에서 12시간 동안 교반시킨 후, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 물 (20 mL)에 용해시키고, 그 후 포화 수성 탄산나트륨으로 pH ~ 10까지 염기성화하였다. 상기 용액을 디클로로메탄/메탄올 (10/1, 2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 여과된 것을 진공 하에 농축시켜 중간체 AJ (50 mg, 수율: 56%)를 제공하였다.

[0443]

화합물 14의 제조

[0444]

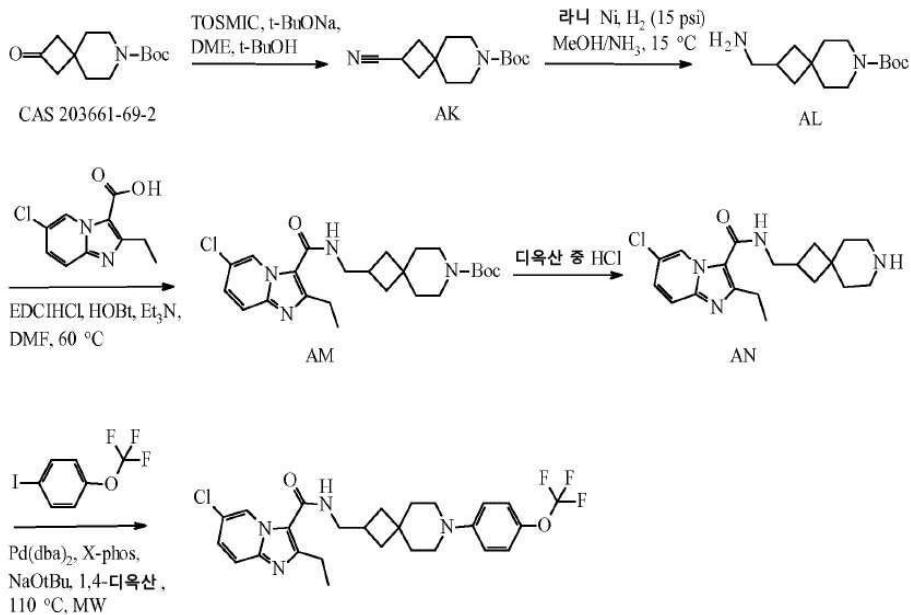
디옥산 (4 mL) 중 중간체 AJ (30.0 mg, 0.0770 mmol), 1-요오도-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 (CAS [103962-05-6], 22.2 mg, 0.0770 mmol), Pd(dba)2 (4.60 mg, 8.00 μmol, X-phos (7.63 mg, 16.0 μmol) 및 소듐 tert-부톡시드 (29.6 mg, 0.308 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 분위기 하에 마이크로웨이브 하에 110°C에서 1시간 동안 조사하였다. 상기 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1에서 0/1까지)) 조 화합물을 제공하였다. 이것을 제미니 C18 150x25 mmx10 μl에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하였다 (용출제: 0.5% 물 중 암모니아/아세토니트릴 (45/55에서 15/85까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 동결건조시켜 다음을 제공하였다: 화합물 14 (1.30 mg, 수율: 3%)를 제공하였다.

[0445]

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.50 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.1, 9.4 Hz,

1H), 7.10 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=9.3 Hz, 2H), 6.35 (br. s., 1H), 3.93 – 3.85 (m, 2H), 3.51 (br. s., 1H), 3.30 (m, 1H), 3.24 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 3.21 – 3.07 (m, 4H), 3.03 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.79 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 1.66 – 1.62 (m, 1H), 1.61 – 1.59 (m, 2H), 1.50 – 1.47 (m, 2H), 1.44 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)

[0446]

화합물 15의 합성

## 화합물 15

[0447]

중간체 AK의 제조

[0448]

디메톡시에탄 (5 mL) 및 부탄올 (5 mL) 중 소듐 테트라-부톡시드 (481 mg, 5.01 mmol)를 질소 분위기 하에 10 내지 15°C에서 1시간에 걸쳐 디메톡시에탄 (5 mL) 중 7-Boc-7-아자스피로[3.5]노난-2-온 (CAS [203661-69-2], 600 mg, 2.51 mmol) 및 토스믹(Tosmic) (548 mg, 2.81 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 20°C에서 12 시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 빙수에 봇고, 그 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (20% 에틸 아세테이트-헥산) 중간체 AK (50.0 mg, 수율: 8%)를 제공하였다.

[0449]

중간체 AL의 제조

[0450]

NH<sub>3</sub> · MeOH (메탄올 중 7 M, 10 mL) 중 중간체 AK (50 mg, 0.200 mmol)를 촉매로서 라니 니켈 (25 mg)을 이용하여 15°C (H<sub>2</sub>, 15 psi)에서 16시간 동안 수소화하였다. 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 중간체 AL (50.9 mg, 수율: 95%)을 제공하였다.

[0451]

중간체 AM의 제조

[0452]

DMF (2 mL) 중 중간체 AL (44.9 mg, 0.200), 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]페리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 50.9 mg, 0.200 mmol), HOEt (27.0 mg, 0.200 mmol), EDCI (57.5 mg, 0.300 mmol) 및 트리에틸아민 (0.056 mL, 0.400 mmol)의 용액을 60°C에서 16시간 동안 교반시켰다. 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유/에틸 아세테이트 (1/1)) 중간체 AM (50.0 mg, 수율: 51%)을 제공하였다.

[0453]

중간체 AN의 제조

[0454]

히드로클로라이드 (1.00 mL, 4.00 mmol, 에틸 아세테이트 중 4 M)를 0°C에서 C 중 중간체 AM (50.0 mg, 0.108 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 20°C까지 가온하고, 16시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 탄산나트륨으로 pH ~10까지 중화시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL)으로 희석시켰다. 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 박층 크로마토

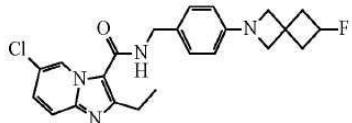
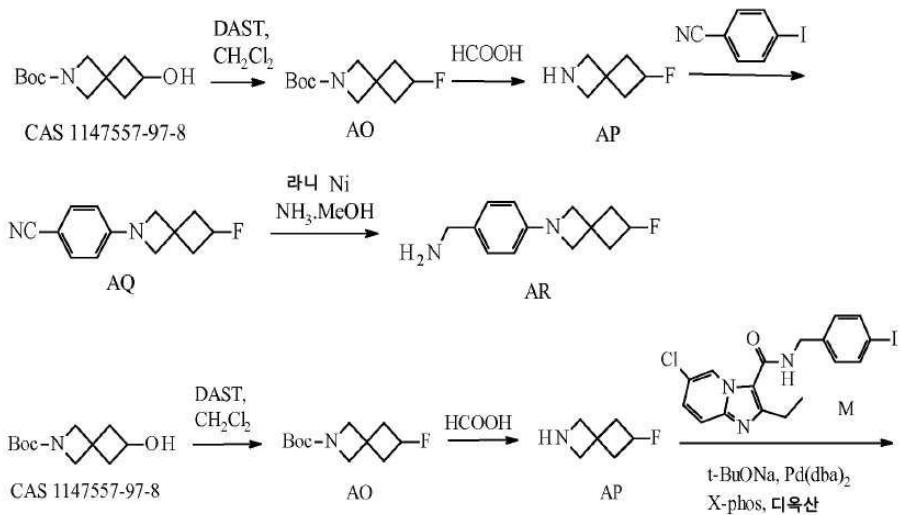
그래피에 의해 정제하여 (용출제: 디클로로메탄/메탄올 (10/1)) 중간체 AN (35.0 mg, 수율: 81%)을 제공하였다.

#### 화합물 15의 제조

[0457] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 중간체 AN (15.0 mg, 0.0420 mmol), 1-요오도-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 (CAS [103962-05-6], 12.1 mg, 0.042 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (3.66 mg, 6.37 μmol), X-phos (3.81 mg, 8.00 mmol) 및 소듐 tert-부톡시드 (16.1 mg, 0.168 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 분위기 하에 마이크로웨이브 하에 110°C에서 60분 동안 조사하였다. 상기 혼합물을 여과시키고, 그 후 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1)) 조 화합물을 제공하였다. 이것을 제미니 C18 150x25 mmx10 μl에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하였다 (용출제: 물 중 암모니아/아세토니트릴 (30/70에서 0/100까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 동결건조시켜 다음을 제공하였다: 화합물 15 (2.30 mg, 수율: 10%)를 제공하였다.

[0458] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.47 (s, 1H), 7.54 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.0, 9.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J=9.0 Hz, 2H), 5.80 (br. s., 1H), 3.57 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 2H), 3.09 – 3.03 (m, 2H), 3.00 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.61 (td, J=8.3, 16.1 Hz, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.71 (d, J=5.5 Hz, 2H), 1.60 – 1.54 (m, 2H), 1.45 (t, J=7.7 Hz, 3H)

#### 화합물 16, 화합물 17, 화합물 18 및 화합물 19의 합성



화합물 16

#### 중간체 AO의 제조

[0462] 질소 분위기 하에 0°C에서 DAST (0.507 mL, 3.84 mmol)를 견조 디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 6-히드록시-2-아자스페로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (CAS [63711570], 700 mg, 3.28 mmol)의 용액에 적가하였다. 상기 혼합물을 서서히 40°C까지 가온하고, 하룻밤 교반시켰다. 생성된 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 AO (200 mg, 수율: 27%)를 제공하였다.

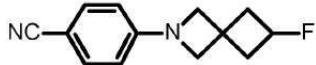
#### 중간체 AP의 제조

[0464] 포름산 (5 mL) 중 중간체 AO (200 mg, 0.929 mmol)의 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 AP (149 mg, 수율: 100%)를 제공하였다.

[0465] 화합물 16의 제조

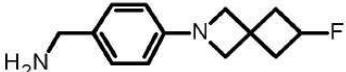
[0466] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 중간체 AP (59.4 mg, 0.369 mmol), 중간체 M (195 mg, 0.443 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (21.2 mg, 0.037 mmol), X-phos (35.2 mg, 0.074 mmol) 및 소듐 tert-부톡시드 (177 mg, 1.85 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 마이크로웨이브 하에 110°C에서 60분 동안 조사하였다. 디클로로메탄 (50 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/0에서 0/1까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켰다. 잔사를 워터스 엑스브리지 C18 150x20 mmx5 μm에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하였다 (용출제: 0.5% 암모니아수/메탄올 (35/65에서 5/95까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 동결건조시켜 다음을 제공하였다: 화합물 16 (33.30 mg, 수율: 21%)을 제공하였다.

[0467] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.52 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.1, 9.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.43 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.99 (br. s., 1H), 5.10 - 4.85 (m, 1H), 4.57 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.87 (d, J=16.4 Hz, 4H), 2.94 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.52 - 2.36 (m, 2H), 1.38 (t, J=7.6 Hz, 3H).

[0468] 중간체 AQ의 제조

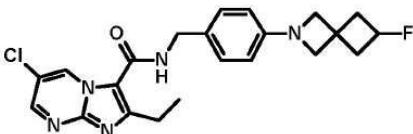
## [0469]

[0470] 디옥산 (20 mL) 중 중간체 AP (400 mg, 3.47 mmol), 4-요오도벤조니트릴 (1.19 g, 5.21 mmol), X-phos (199 mg, 0.42 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (120 mg, 0.208 mmol) 및 t-BuONa (1.34 g, 13.9 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 마이크로 웨이브 하에 110°C에서 1시간 동안 조사하였다. 상기 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 에틸 아세테이트 / 석유 에테르 (0으로부터 1/5까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 AQ (450 mg, 수율: 60%).

[0471] 중간체 AR의 제조

## [0472]

[0473] NH<sub>3</sub> · MeOH (메탄올 중 7 M, 20 mL) 중 중간체 AQ (450 mg, 2.08 mmol)의 혼합물을 촉매로서 라니 니켈 (50 mg)을 이용하여 25°C에서 16시간 동안 수소화하였다 (15 psi). H<sub>2</sub>의 흡수 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 AR (450 mg, 수율: 98%).

[0474] 화합물 17의 제조

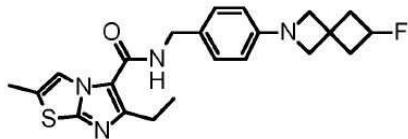
화합물 17

## [0475]

[0476] 따라서, 중간체 AR 및 중간체 L로부터 출발하여 화합물 11과 동일한 방식으로 화합물 17을 제조하여 5.20 mg, 수율: 3%를 생성하였다.

[0477] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.82 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 6.43 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 6.05 (br. s., 1 H) 5.05-4.9 (m, 1 H) 4.57 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 3.89 (s, 2 H) 3.85 (s, 2 H) 2.98 (q, J=7.53 Hz, 2 H) 2.61 - 2.69 (m, 2 H) 2.38 - 2.50(m, 2 H) 1.42 (t, J=7.53 Hz, 3 H)

[0478]

화합물 18의 제조

화합물 18

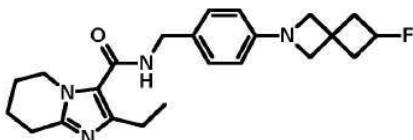
[0479]

따라서, 중간체 AR 및 6-에틸-2-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-카르복실산 CAS[1131613-58-5]로부터 출발하여 화합물 11과 동일한 방식으로 화합물 18을 제조하여 41.8 mg, 수율: 27%를 생성하였다.

[0480]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.99 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H) 7.20 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H) 6.40 – 6.45 (m, 2 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.05–4.9 (m, 1H) 4.54 (s, 2 H) 3.88 (s, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 2.82 (q, *J*=7.70 Hz, 2 H) 2.60 – 2.70 (m, 2 H) 2.37 – 2.52 (m, 5 H) 1.29 – 1.36 (m, 3 H).

[0481]

화합물 19의 제조

화합물 19

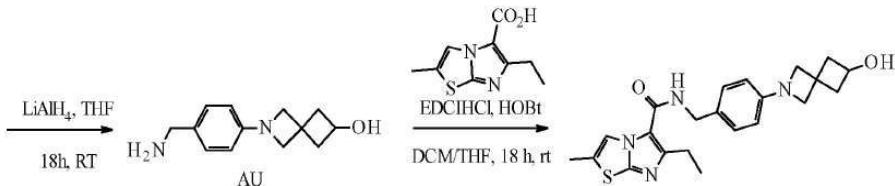
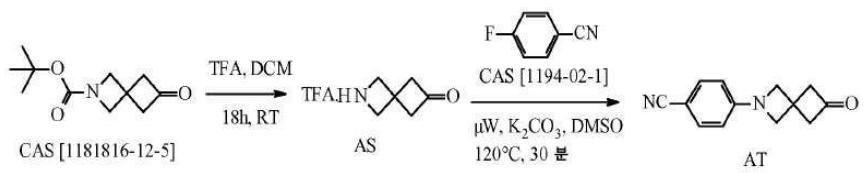
[0482]

따라서, 중간체 AR 및 2-에틸-5H,6H,7H,8H-이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실산 CAS [1529528-99-1]로부터 출발하여 화합물 11과 동일한 방식으로 화합물 19를 제조하여 32.0 mg, 수율: 21.5%를 생성하였다.

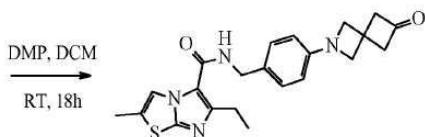
[0483]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.18 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H) 6.41 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 5.81 (br. s., 1 H) 4.86 – 5.10 (m, 1 H) 4.48 (d, *J*=5.52 Hz, 2 H) 4.22 (t, *J*=5.90 Hz, 2 H) 3.88 (s, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 2.85 (t, *J*=6.40 Hz, 2H) 2.60 – 2.70 (m, 4 H) 2.37 – 2.51 (m, 2 H) 1.83 – 1.99 (m, 4 H) 1.22 (t, *J*=7.65 Hz, 3 H)

[0484]

화합물 20 및 화합물 21의 합성

화합물 20



화합물 21

[0485]

중간체 AS의 제조

[0486]

TFA (1.6 mL, 21 mmol)를 디클로로메탄 (9.8 mL) 중 *tert*-부틸 6-옥소-2-아자스페로[3.3]헵탄-2-카르복실레이

트 (CAS [1181816-12-5], 0.3 g, 1.4 mmol)의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시키고, 틀루엔과 함께 2회 동시증발시켜 320 mg의 중간체 AS를 무색 오일로서 수득하였다 (100%).

#### [0490] 중간체 AT의 제조

DMSO (5.4 mL) 중 중간체 AS (0.34 g, 1.5 mmol), 4-플루오로벤조니트릴 (CAS [1194-02-1], 0.37 g, 3.0 mmol) 및  $K_2CO_3$  (0.62 g, 4.5 mmol)의 용액을 0 내지 400 W의 범위의 전력 출력을 갖는 단일 모드 마이크로웨이브 (바이오테이지 아이시에이터(Biotage initiator)60)를 이용하여 120°C에서 30분 동안 가열하였다. 염수 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 추출하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사의 정제를 분취용 LC에 의해 실시하였다 (인터컴, 12 g, 30  $\mu$ m, 헵坦/EtOAc (90/10)). 순수 분획물을 수집하고, 증발시켜 60 mg의 중간체 AT를 백색 고형물로서 제공하였다 (19%).

#### [0492] 중간체 AU의 제조

건조 THF (1.1 mL) 중 중간체 AT (60 mg, 0.28 mmol)의 용액을 0°C에서 건조 THF (1.2 mL) 중 LiAlH<sub>4</sub> (64 mg, 1.7 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 상기 혼합물을 서서히 실온까지 되돌아가게 하고, 하룻밤 교반시켰다. 물 (0.24 mL), 그 후 디클로로메탄 (30 mL)을 매우 서서히 첨가하고, 20분 동안 교반시켰다. MgSO<sub>4</sub>를 첨가하고, 불용성 물질을 셀라이트 패드에서 여과시키고, 여과액을 건조될 때까지 증발시켜 57 mg의 중간체 AU를 백색 고형물로서 제공하였다 (92%).

#### [0494] 화합물 20의 제조

디클로로메탄 (1.5 mL) 및 THF (1.5 mL) 중 6-에틸-2-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-카르복실산 (CAS [1131613-58-5], 46 mg, 0.22 mmol), 중간체 AU (57 mg, 0.26 mmol), EDCI · HC1 (34 mg, 0.22 mmol), HOEt (29 mg, 0.22 mmol) 및 DIPEA (0.038 mL, 0.22 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실리카로 증량시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔사를 분취형 LC (규칙 SiOH 30  $\mu$ m, 12 g, 건식 로딩, 이동상 구배: DCM/MeOH (99/1로부터 96/4까지))에 의해 실시하여, 증발, Et<sub>2</sub>O에서의 미분화 및 두 번째 증발 후, 53 mg의 화합물 20을 베이지색 고형물로서 제공하였다 (59%).

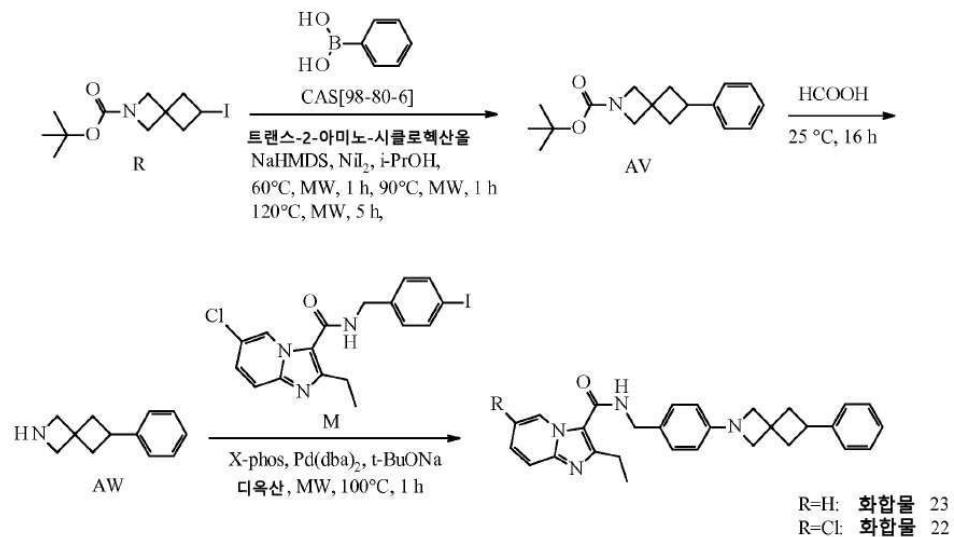
[0496]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.89 - 2.02 (m, 2 H) 2.38 - 2.45 (m, 2H) 2.41 (s, 3 H) 2.83 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 3.67 (s, 2 H) 3.72 (s, 2 H) 3.90 - 4.08 (m, 1 H) 4.34 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H) 5.01 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 6.34 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.13 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.87 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 7.99 (t, *J*=6.1 Hz, 1 H).

#### [0497] 화합물 21의 제조

[0498] 질소 하에, 디클로로메탄 (0.20 mL, 94  $\mu$ mol) 중 DMP (15%)를 디클로로메탄 (2.7 mL) 중 화합물 20 (35 mg, 85  $\mu$ mol)의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실리카로 증량시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔사를 분취형 LC (규칙 SiOH 30  $\mu$ m, 12 g, 건식 로딩, 이동상 구배: DCM/MeOH (99/1로부터 97/3까지))에 의해 정제하여, 증발, Et<sub>2</sub>O에서의 미분화 및 증발 후, 18 mg의 베이지색 고형물을 제공하였다. 이 고형물을 역상 (고정상: 엑스-브리지-C18 5  $\mu$ m 30\*150 mm, 이동상: 75% 수성 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (0.5%), 25% MeCN으로부터 35% 수성 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (0.5%), 65% MeCN까지의 구배)을 통하여 정제하여 5 mg의 화합물 21을 베이지색 고형물로서 제공하였다 (14%).

[0499]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.84 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 3.32 (s, 4 H) 3.95 (s, 4 H) 4.35 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H) 6.43 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.17 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.88 (s, 1 H) 8.02 (t, *J*=5.6 Hz, 1 H).

[0500]

화합물 23 및 화합물 22의 합성

[0501]

[0502] 중간체 AV의 제조

따라서, 중간체 R 및 폐닐보론산 CAS [98-80-6]로부터 출발하여 중간체 S와 동일한 방식으로 중간체 AV를 제조하여 0.3 g, 62%를 생성하였다.

[0504] 중간체 AW의 제조

따라서, 중간체 AV로부터 출발하여 중간체 T와 동일한 방식으로 중간체 AW를 제조하여 0.27 g, 99%를 생성하였다.

[0506] 화합물 22 및 화합물 23의 제조

따라서, 중간체 AW 및 중간체 M으로부터 출발하여 화합물 7과 동일한 방식으로 화합물 22를 제조하여 다음을 생성하였다.: 화합물 22, 0.031 g, 16% 및 화합물 23 (부산물로서), 0.0071 g, 13%.

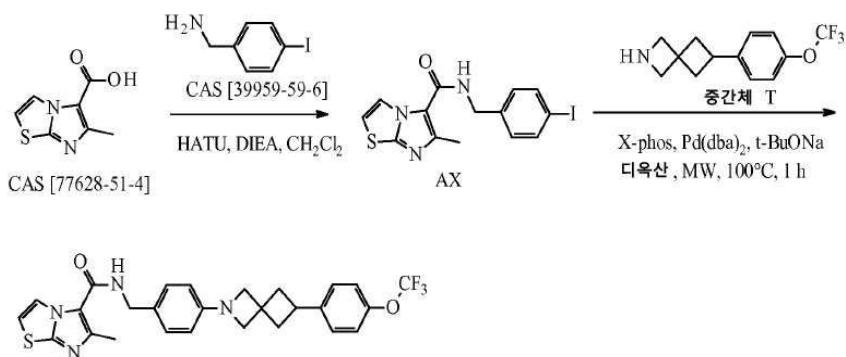
[0508]

화합물 22  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 9.53 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.28 (d,  $J=2.3$  Hz, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 4H), 6.47 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 5.98 (br. s., 1H), 4.58 (d,  $J=5.5$  Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.48 (quin,  $J=8.9$  Hz, 1H), 2.94 (q,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 1.38 (t,  $J=7.7$  Hz, 3H).

[0509]

화합물 23  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 9.40 (d,  $J=7.28$  Hz, 1 H) 7.60 (d,  $J=9.03$  Hz, 1 H) 7.34 – 7.31 (m, 3 H) 7.29 – 7.20 (m, 5 H) 6.88 – 6.95 (m, 1 H) 6.47 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H) 5.97 (br. s., 1 H) 4.59 (d,  $J=5.27$  Hz, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 3.81 (s, 2 H) 3.38 – 3.54 (m, 1 H) 2.96 (q,  $J=7.61$  Hz, 2 H) 2.59 – 2.74 (m, 2 H) 2.31 – 2.42 (m, 2 H) 1.39 (t,  $J=7.53$  Hz, 3 H)

[0510]

화합물 24의 합성

[0511]

화합물 24

[0512]

중간체 AX의 제조

[0513]

디클로로메탄 (5 mL) 중 6-메틸이미다조[2,1-B][1,3]티아졸-5-카르복실산 (CAS [77628-51-4], 200 mg, 1.10 mmol), 4-요오도벤젠메탄아민 (CAS [39959-59-6], 256 mg, 1.10 mmol), HATU (544 mg, 1.43 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (425 mg, 3.29 mmol)의 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석시켰다. 상기 용액을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 석유에테르/에틸 아세테이트 (0/1)) 중간체 AX (220 mg, 수율: 47.3%)를 제공하였다.

[0514]

화합물 24의 제조

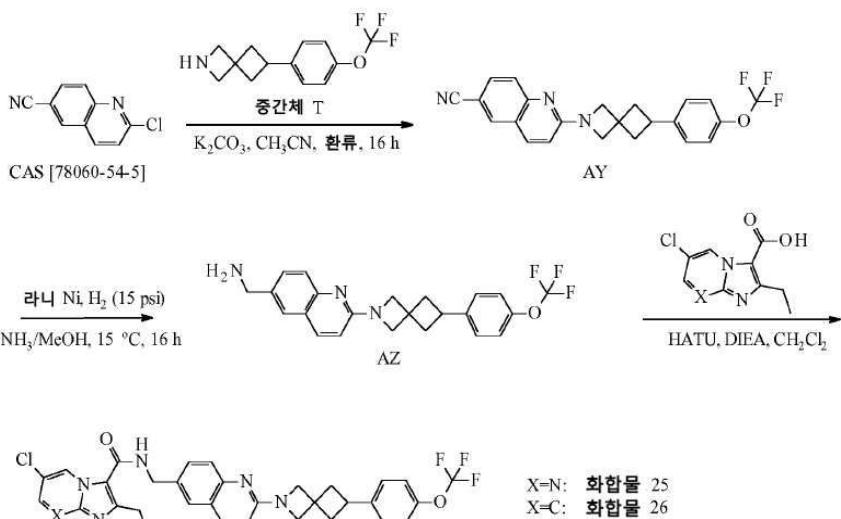
[0515]

따라서, 중간체 AX 및 중간체 T로부터 출발하여 화합물 7과 동일한 방식으로 화합물 24를 제조하여 0.029 g, 17%를 생성하였다.

[0516]

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.29 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 4H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 6.88 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.85 (br. s., 1H), 4.56 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.47 (quin, J=8.9 Hz, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38 – 2.29 (m, 2H)

[0517]

화합물 25 및 화합물 26의 합성

[0518]

중간체 AY의 제조

[0519]

아세토니트릴 (5 mL) 중 2-클로로-6-퀴놀린카르보니트릴 (CAS [78060-54-5], 14.7 mg, 0.078 mmol), 중간체 T (20.0 mg, 0.078 mmol) 및 탄산칼륨 (21.6 mg, 0.156 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 석유에테르/에틸 아세

테이트 (1/1)) 중간체 AY (20.0 mg, 수율: 62.8%)를 제공하였다.

[0521] 중간체 AZ의 제조

[0522] NH<sub>3</sub> · MeOH (20 mL, MeOH 중 7 M NH<sub>3</sub>) 중 중간체 AY (20.0 mg, 0.049 mmol)의 용액을 촉매로서 라니 니켈 (3 mg)을 이용하여 15°C (15 psi)에서 16시간 동안 수소화하였다. 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 중간체 AZ (20.0 mg, 수율: 91.84%)를 제공하였다.

[0523] 화합물 26의 제조

[0524] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]페리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 9.79 mg, 0.044 mmol), HATU (21.7 mg, 0.057 mmol), DIEA (14.8 mg, 0.114 mmol)의 용액을 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. 중간체 AZ (20 mg, 0.048 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 제미니에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 물 중 0.05% 암모니아/메탄올 (35/65에서 5/95까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 화합물 26 (4.30 mg, 15.91%).

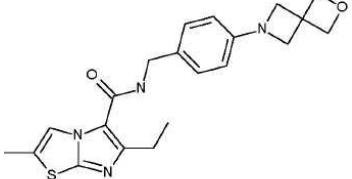
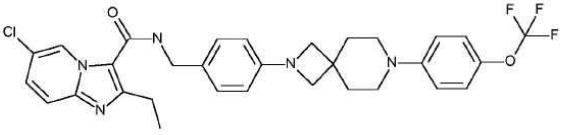
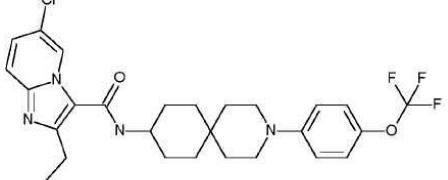
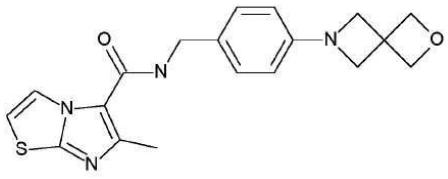
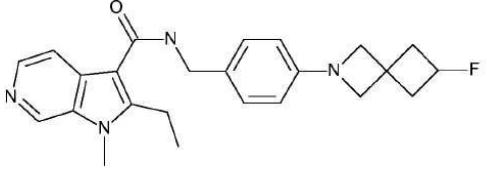
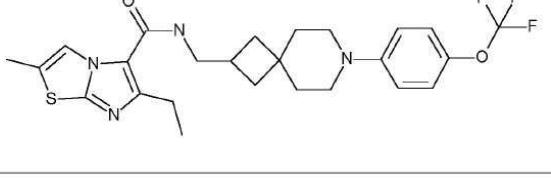
[0525] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.56 (s, 1 H) 7.84 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.55 (d, J=9.29 Hz, 2 H) 7.31 (d, J=9.78 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 7.16 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 6.59 (d, J=9.05 Hz, 1 H) 6.13 (br. s., 1 H) 4.79 (d, J=5.62 Hz, 2 H) 4.33 (s, 2 H) 4.11 (s, 2 H) 3.50 (t, J=8.68 Hz, 1 H) 2.97 (q, J=7.42 Hz, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 2 H) 2.33 - 2.44 (m, 2 H) 1.38 (t, J=7.58 Hz, 3 H)

[0526] 화합물 25의 제조

[0527] 따라서, 중간체 L 및 중간체 AZ로부터 출발하여 화합물 26과 동일한 방식으로 화합물 25를 제조하여 0.037 g, 25%를 생성하였다.

[0528] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.83 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=9.20 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=6.80 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.15 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 6.58 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 6.26 (t, J=5.27 Hz, 1 H) 4.77 (d, J=5.60 Hz, 2 H) 4.33 (s, 2 H) 4.11 (s, 2 H) 3.50 (quin, J=8.85 Hz, 1 H) 3.01 (q, J=7.53 Hz, 2H) 2.65 - 2.74 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 1.41 (t, J=7.53 Hz, 3 H)

[0529] 하기 화합물을 본원에 설명한 절차에 따라 또한 제조하였다:

화합물 번호	구조
27	
28	
29	
30	
31	
32	

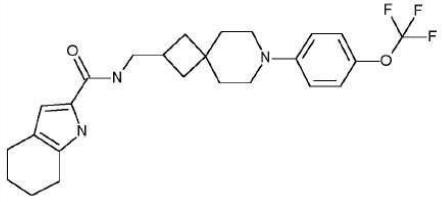
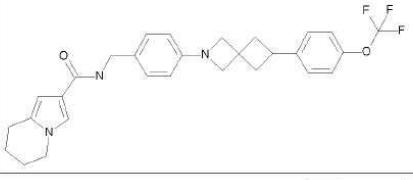
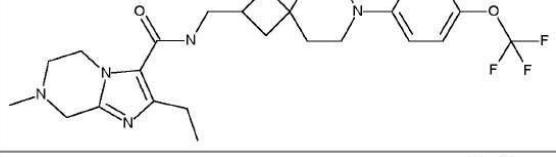
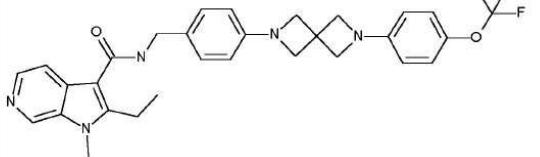
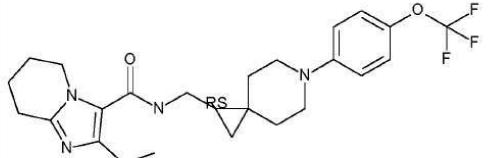
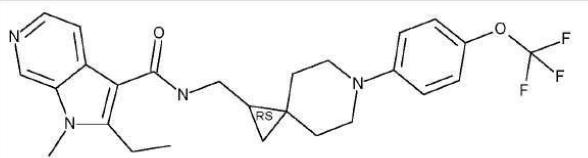
[0530]

화합물 번호	구조
33	
34	
35	
36	
37	

[0531]

화합물 번호	구조
38	
39	
40	
41	
42	
43	

[0532]

화합물 번호	구조
44	
45	
46	
47	
48	
49	

[0533]

화합물 번호	구조
50	
51	
52	
53	
54	

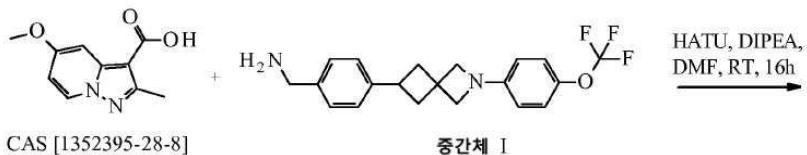
[0534]

화합물 번호	구조
55	

[0535]

[0536]

## 화합물 56의 합성



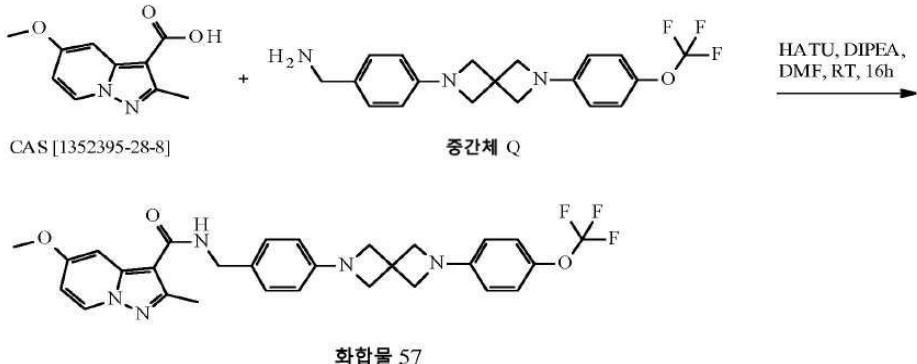
[0537]

[0538] DMF (5 mL) 중 5-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]파리딘-3-카르복실산 (CAS [1352395-28-8], 0.055 g mg, 0.26 mmol)의 용액에 중간체 I (0.08 g, 0.22 mmol), HATU (0.1 g, 0.26 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.085 g, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 용매를 건조 상태까지 진공에서 제거하였다. 잔사를 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (워터스 엑스브리지 프렙 OBD C18 150x30x5  $\mu$ , 25 mL/min, 85/15로부터 55/45까지의 물 (0.05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O를 함유함)/아세토니트릴의 구배). 요망되는 분획물을 수집하고, 아세토니트릴을 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사를 동결건조시켜 다음을 제공하였다: 화합물 56, 0.027 g, 21%.

[0539]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.19 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.54 (dd,  $J=2.4$ , 7.3 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.96 (br. s., 1H), 4.67 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 5H), 2.41 – 2.30 (m, 2H).

[0540]

## 화합물 57의 합성



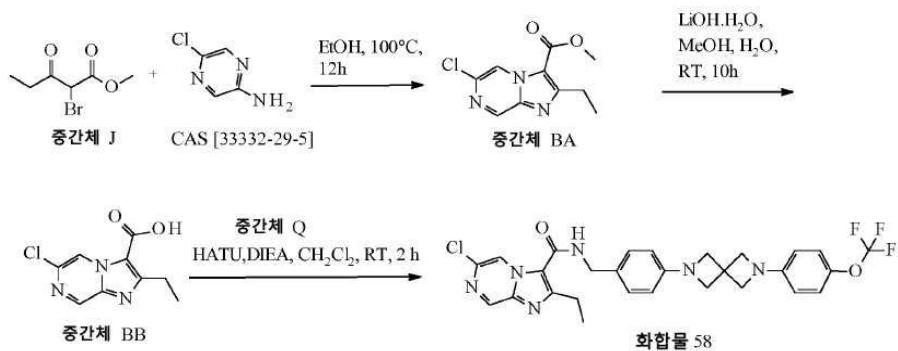
[0541]

[0542] 따라서, 5-메톡시-2-메틸파라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 CAS [1352395-28-8], 및 중간체 Q로부터 출발하여 화합물 56과 동일한 방식으로 화합물 57을 제조하여 0.027 g, 21%를 생성하였다.

[0543]

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.18 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.25 (br. s., 2H), 7.09 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.53 (dd, *J*=2.6, 7.5 Hz, 1H), 6.49 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.43 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.86 (br. s., 1H), 4.59 (d, *J*=5.3 Hz, 2H), 4.04 (s, 8H), 3.91 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)

[0544]

화합물 58의 합성

[0545]

[0546]

중간체 BA의 제조

[0547]

EtOH (10 mL) 중 2-아미노-5-클로로피라진 (CAS [33332-29-5], 6 g, 46.31 mmol) 및 중간체 J (14.52 g, 69.47 mmol)의 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (석유 에테르/에틸 아세테이트=5/1). 생성물 분획물을 수집하고, 용매를 증발시켜 다음을 제공하였다: 중간체 BA, 0.81 g, 7%.

[0548]

중간체 BB의 제조

[0549]

MeOH (30 mL) 및 물 (6 mL) 중 중간체 BA (0.8 g, 3.34 mmol)의 용액에 수산화리튬 1수화물 (0.7 g, 16.69 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공에서 제거하였다. 상기 혼합물을 2 N 수성 HCl (5 mL)을 이용하여 pH=3~4까지 산성화하였다. 생성된 백색 침전물을 여과시키고, 물 (20 mL)로 세척하여 다음을 수득하였다: 중간체 BB, 0.65 g, 86%.

[0550]

화합물 58의 제조

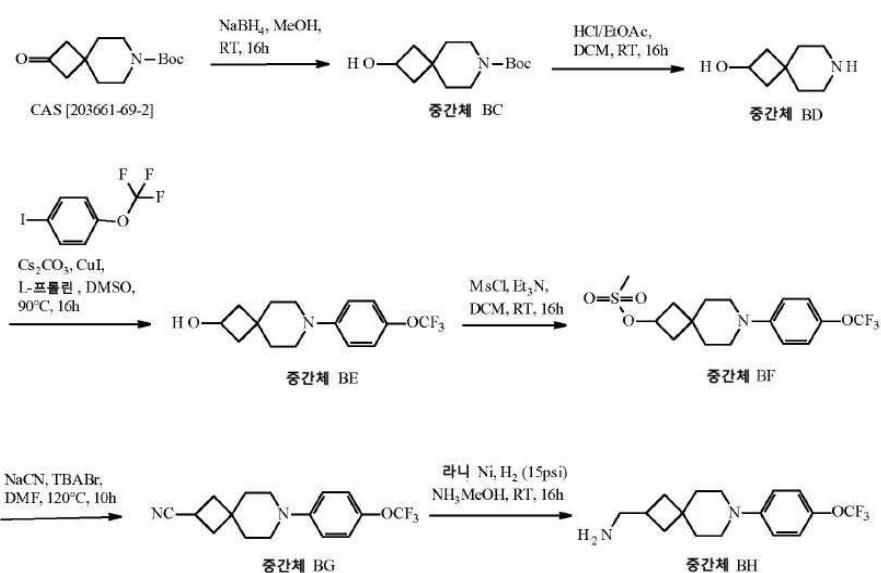
[0551]

따라서, 중간체 BB 및 중간체 Q로부터 출발하여 화합물 56과 동일한 방식으로 화합물 58을 제조하여 0.05 g, 29%를 생성하였다.

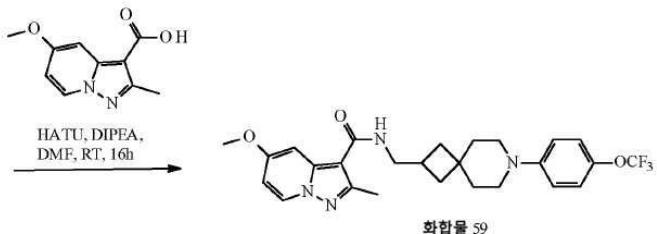
[0552]

1H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.41 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.24 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.49 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.42 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.10(br. s., 1H), 4.60 (d, J=5.3 Hz, 2H), 4.04 (d, J=3.5 Hz, 8H), 3.00 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.5 Hz, 3H)

[0553]

화합물 59의 합성

[0554]



[0555]

중간체 BC의 제조

[0557]

수소화붕소나트륨 (2.13 g, 56.41 mmol)을 MeOH (30 mL) 중 7-Boc-7-아자스피로[3.5]노난-2-온(CAS [203661-69-2], 2.5 g, 10.45 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 (50 mL)으로 희석시키고, 물 (2x50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 분리한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 BC, 2.5 g, 99%.

[0558]

중간체 BD의 제조

[0559]

EtOAc 중 4 M HCl 용액 (5.18 mL, 20.72 mmol)을 0°C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) 중 중간체 BC (2.5 g, 10.36 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 용매를 진공 하에 농축시켜 중간체 BD를 히드로클로라이드 염, 1.84 g, 100%로서 수득하였다.

[0560]

중간체 BE의 제조

[0561]

DMSO (50 mL) 중 1-요오도-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 (CAS [103962-05-6], 4.48 g, 15.54 mmol)의 용액에 중간체 BD (1.84 g, 10.36 mmol), 탄산세슘 (8.44 g, 25.9 mmol), L-프롤린 (0.48 g, 4.14 mmol) 및 요오드화구리 (0.39 g, 2.07 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 18시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 물 (100 mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (50 mLx3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르/에틸 아세테이트=4/1) 다음을 제공하였다: 중간체 BE, 1.5 g, 48%.

[0562]

중간체 BF의 제조

[0563]

메탄술포닐 클로라이드 (0.77 mL, 9.96 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 중 중간체 BE (1.5 g, 4.98 mmol) 및 트리에틸아민 (2.78 mL, 19.91 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응 용액을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을 물 (100 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (석유 에테르/에틸 아세테이트 (4/1)). 순수 분획물을 수집하고, 증발시켜 다음을 제공하였다: 중간체 BF, 1.6 g, 85%.

[0564]

중간체 BG의 제조

[0565]

DMF (30 mL) 중 중간체 BF (1.6 g, 4.22 mmol), 시안화나트륨 (0.83 g, 16.87 mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.82 g, 2.53 mmol)의 혼합물을 120°C에서 10시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물 (200 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (200 mLx3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (석유 에테르/에틸 아세테이트 (4/1)). 생성물 분획물을 수집하고, 용매를 증발시켜 다음을 수득하였다.: 중간체 BG, 1.3 g, 99%.

[0566]

중간체 BH의 제조

[0567]

NH<sub>3</sub> · MeOH (메탄올 중 7 M, 20 mL) 중 중간체 BG (1.3 g, 4.19 mmol)의 혼합물을 촉매로서 라니 니켈 (1 g)을 이용하여 25°C에서 16시간 동안 수소화하였다 (15 psi). H<sub>2</sub>의 흡수 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 BH, 1.3 g, 99%.

[0568]

화합물 59의 제조

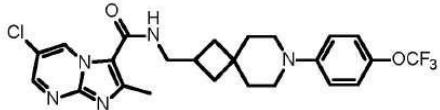
[0569]

따라서, 5-메톡시-2-메틸파라졸로[1,5-a]페리딘-3-카르복실산 CAS [1352395-28-8] 및 중간체 BH로부터 출발하여

화합물 56과 동일한 방식으로 화합물 59를 제조하여 0.048 g, 36%를 생성하였다.

[0570]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.18 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.53 (dd,  $J=2.6$ , 7.5 Hz, 1H), 5.66 (br. s., 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.16 – 3.09 (m, 2H), 3.08 – 3.02 (m, 2H), 2.63 – 2.60 (m, 3H), 2.04 (t,  $J=10.4$  Hz, 2H), 1.81 – 1.75 (m, 2H), 1.72 – 1.66 (m, 2H), 1.62 (br. s., 2H)

#### 화합물 60의 합성

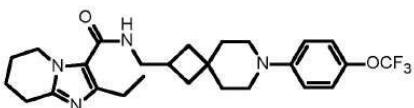


화합물 60

[0572] 따라서, 중간체 L 및 중간체 BH로부터 출발하여 화합물 59와 동일한 방식으로 화합물 60을 제조하여 0.075 g, 45%를 생성하였다.

[0574]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.79 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.86 (br. s., 1H), 3.57 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.17 – 3.11 (m, 2H), 3.10 – 3.00 (m, 4H), 2.61 (td,  $J=8.0$ , 16.2 Hz, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.83 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.49 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H).

#### 화합물 61의 합성

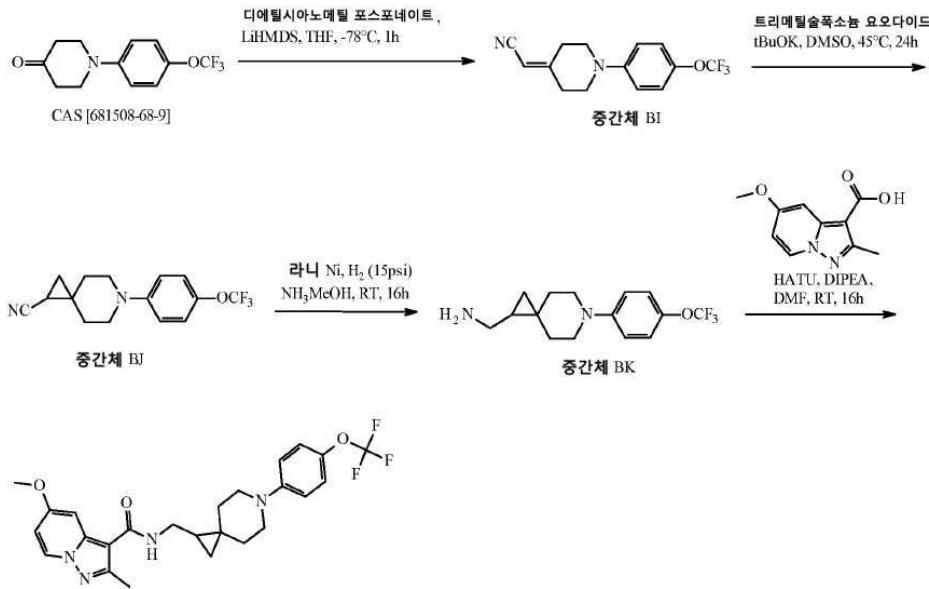


화합물 61

[0575] 따라서, 2-에틸-5H,6H,7H,8H-օ미다조[1,2-a]페리딘-3-카르복실산 CAS [1529528-99-1] 및 중간체 BH로부터 출발하여 화합물 59와 동일한 방식으로 화합물 61을 제조하여 0.082 g, 65%를 생성하였다.

[0576]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.09 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 6.96 – 6.85 (m, 2H), 5.64 (br. s., 1H), 4.20 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H), 3.47 (dd,  $J=5.8$ , 7.3 Hz, 2H), 3.16 – 3.09 (m, 2H), 3.08 – 3.02 (m, 2H), 2.86 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 2.73 (q,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.55 (td,  $J=7.9$ , 16.0 Hz, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 4H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.71 – 1.67 (m, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.30 (t,  $J=7.7$  Hz, 3H).

[0579]

화합물 62의 합성

[0580]

중간체 BI의 제조

[0581]

중간체 BI의 제조

[0582]

$N_2$  유동 하에  $-70^{\circ}C$ 에서 LiHMDS (19.27 mL, 19.27 mmol)를 THF (180 mL) 중 디에틸시아노메틸 포스포네이트 (3.41 g, 19.27 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 교반시켰다. 1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-4-피페리디논 (CAS [681508-68-9], 4.5 g, 17.36 mmol)을  $-78^{\circ}C$ 에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을  $-78^{\circ}C$ 에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을  $NH_4Cl$  용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (300 mL)로 추출하고, 염수 (200 mL)로 세척하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (에틸 아세테이트/석유 에테르 (0으로부터 1/3까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 BI, 7.8 g, 72%.

[0583]

중간체 BJ의 제조

[0584]

트리메틸실풀소듐 요오다이드 (5.83 g, 26.5 mmol)를 DMSO (50 mL) 중 포타슘 *tert*-부톡시드 (2.97 g, 26.5 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. DMSO (50 mL) 중 중간체 BI (6.8 g, 24.09 mmol)의 용액을 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을  $45^{\circ}C$ 에서 24시간 동안 교반시켰다. 포화  $NH_4Cl$  용액을 상기 혼합물에 첨가하고, 0.5시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하고, 유기층을 염수 (70 mL)로 세척하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (에틸 아세테이트/석유 에테르 (0으로부터 1/3까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 BJ, 4.5 g, 63%.

[0585]

중간체 BK의 제조

[0586]

따라서, 중간체 BJ로부터 출발하여 중간체 BH와 동일한 방식으로 중간체 BK를 제조하여 0.18 g을 수득하였다.

[0587]

화합물 62의 제조

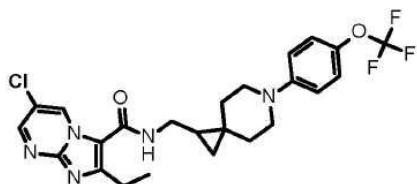
[0588]

따라서, 5-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 CAS [1352395-28-8] 및 중간체 BK로부터 출발하여 화합물 56과 동일한 방식으로 화합물 62를 제조하여 0.04 g, 9%를 생성하였다.

[0589]

$^1H$  NMR ( $400MHz$ ,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.18 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J=9.3$  Hz, 2H), 6.52 (dd,  $J=2.4$ , 7.3 Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 3.89 (s, 3H), 3.60 – 3.48 (m, 2H), 3.34 (t,  $J=13.0$  Hz, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.42 – 1.34 (m, 1H), 1.10 – 1.00 (m, 1H), 0.67 (dd,  $J=4.6$ , 8.2 Hz, 1H), 0.36 (t,  $J=4.9$  Hz, 1H)

[0590]

화합물 63의 합성

화합물 63

[0591]

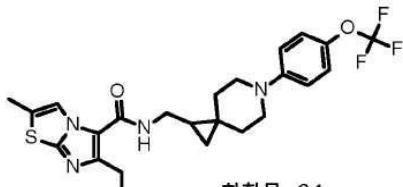
[0592]

따라서, 중간체 L 및 중간체 BK로부터 출발하여 화합물 62와 동일한 방식으로 화합물 63을 제조하여 0.019 g, 16%를 생성하였다.

[0593]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.78 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H) 8.56 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H) 7.11 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H) 6.86 – 6.96 (m, 2 H) 5.92 (br. s., 1 H) 3.57 (dd, *J*=7.65, 5.40 Hz, 2 H) 3.30 – 3.43 (m, 2 H) 3.09 – 3.17 (m, 2 H) 3.06 (q, *J*=7.53 Hz, 2 H) 1.90 (ddd, *J*=12.92, 9.16, 3.26 Hz, 1 H) 1.74 – 1.83 (m, 1 H) 1.63 (br. s., 1 H) 1.47 (t, *J*=7.65 Hz, 3 H) 1.30 – 1.41 (m, 1 H) 0.99 – 1.10 (m, 1 H) 0.71 (dd, *J*=8.28, 4.77 Hz, 1 H) 0.38 (t, *J*=5.02 Hz, 1 H)

[0594]

화합물 64의 합성

화합물 64

[0595]

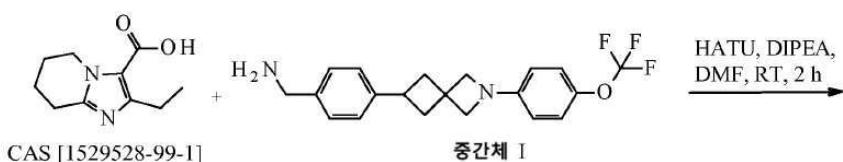
[0596]

따라서, 6-에틸-2-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-카르복실산 CAS [1131613-58-5], 및 중간체 BK로부터 출발하여 화합물 62와 동일한 방식으로 화합물 64를 제조하여 0.048 g, 32%를 생성하였다.

[0597]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.95 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 6.91 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 5.72 (br. s., 1 H) 3.45 – 3.58 (m, 2 H) 3.34 (t, *J*=13.05 Hz, 2 H) 3.07 – 3.18 (m, 2 H) 2.89 (q, *J*=7.53 Hz, 2 H) 2.43 (d, *J*=1.51 Hz, 3 H) 1.82 – 1.93 (m, 1 H) 1.69 – 1.80 (m, 1 H) 1.63 (br. s., 1 H) 1.38 (t, *J*=7.65 Hz, 3 H) 1.30 (t, *J*=7.65 Hz, 1 H) 0.97 – 1.07 (m, 1 H) 0.68 (dd, *J*=8.91, 4.39 Hz, 1 H) 0.35 (t, *J*=4.89 Hz, 1 H)

[0598]

화합물 65의 합성

화합물 65

[0599]

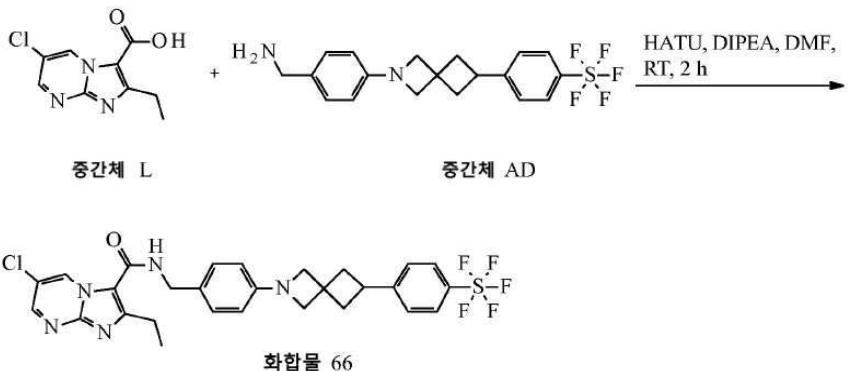
[0600]

DMF (5 mL) 중 2-에틸-5H,6H,7H,8H-이미다조[1,2-a]페리딘-3-카르복실산 (CAS [1529528-99-1], 0.18 g, 0.41 mmol), HATU (0.204 g, 0.54 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.139 g, 1.08 mmol)의 용액을 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. 중간체 I (0.15 g, 0.41 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 조 생성물을 워터스 엑스브리지 프렙 OBD에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 물 중 0.05% 암모니아/아세토니트릴 (25/75에서 5/95까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 동결건조시켜 다

음을 제공하였다: 화합물 65 0.035 g, 29%.

- [0601]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.27 – 7.31 (m, 2 H) 7.19 (d,  $J=8.03$  Hz, 2 H) 7.06 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H) 6.37 – 6.42 (m, 2 H) 5.92 (br. s., 1 H) 4.58 (d,  $J=5.77$  Hz, 2 H) 4.23 (t,  $J=5.77$  Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 3.79 (s, 2 H) 3.47 (quin,  $J=8.72$  Hz, 1 H) 2.86 (t,  $J=6.40$  Hz, 2 H) 2.71 (q,  $J=7.70$  Hz, 2 H) 2.61 – 2.68 (m, 2 H) 2.31 – 2.39 (m, 2 H) 1.83 – 2.00 (m, 4 H) 1.25 (t,  $J=7.65$  Hz, 3 H)

#### 화합물 66의 합성

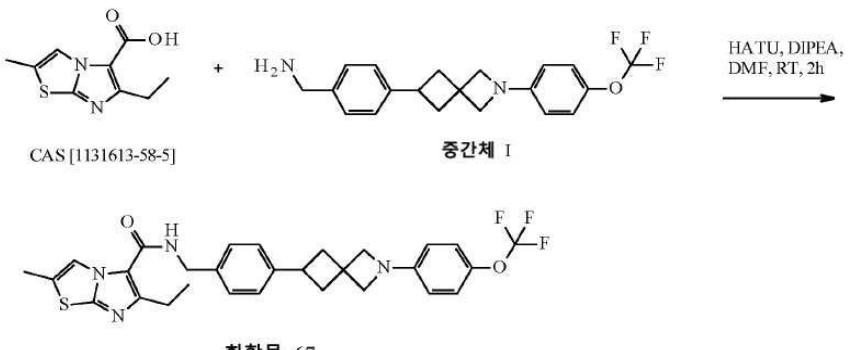


[0603]

- [0604] 디클로로메탄 (1 mL) 중 중간체 L (0.011 g, 0.049 mmol), 중간체 AD (0.02 g, 0.049 mmol), HATU (0.024 g, 0.063 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (0.032 g, 0.245 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 물 (2x20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 분리한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 페노메넥스 제미니 C18 250x21.2 mmx5  $\mu\text{m}$ 에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 물 (0.05% 수산화암모늄 (v/v))/메탄올 (25/75에서 5/95까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 동결건조시켜 다음을 제공하였다: 화합물 66, 0.011 g, 37%.

[0605]

#### 화합물 67의 합성



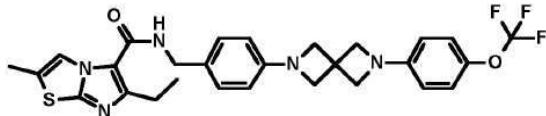
[0606]

- [0607] DMF (20 mL) 중 6-에틸-2-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-카르복실산 (CAS [1131613-58-5], 0.038 g, 0.18 mmol), HATU (0.082 g, 0.22 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (0.056 g, 0.43 mmol)의 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. 중간체 I (0.06 g, 0.17 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 페노메넥스 제미니에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (물 (0.05% HC1)/ACN (60/40에서 30/70까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 동결건조시켜 다음을 제공하였다: 화합물 67, 0.036 g, 33%.

[0608]

- $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.98 (s, 1H), 7.28 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.38 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.96 (br. s., 1H), 4.62 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.45 (quin,  $J=8.8$  Hz, 1H), 2.84 (q,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 3H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 1.40 – 1.29 (m, 3H)

[0609]

화합물 68의 합성

화합물 68

[0610]

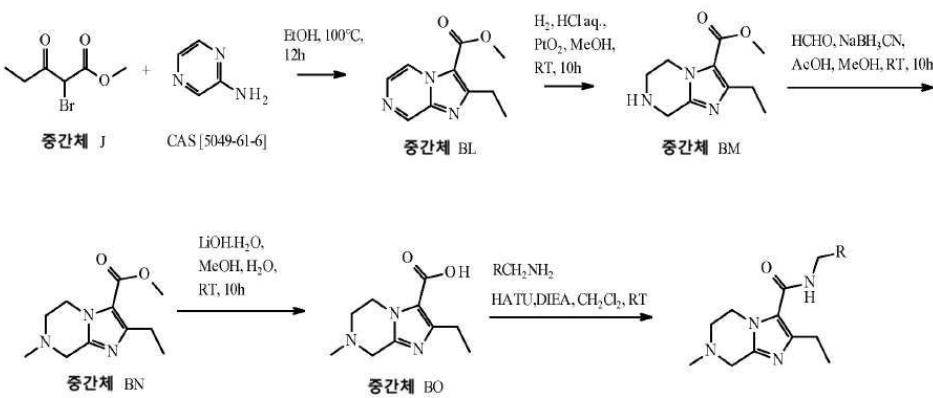
[0611]

디이소프로필에틸아민 (0.512 mL; 2.98 mmol) 및 HATU (0.588 g; 1.55 mmol)를 DMF (30 mL) 중 6-에틸-2-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-카르복실산 (CAS [1131613-58-5], 0.25g, 1.19 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시킨 후 중간체 Q (0.432 g, 1.19 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 진공에서 증발시키고, EtOAc으로 희석시키고, 염수로 세척하였다 (2회). 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 1.1 g을 갈색 오일로서 제공하였다. 조 생성물을 분취용 LC (규칙 SiOH 30 μm, 40 g 인터컴, 전식 로딩 (셀라이트(celite)<sup>®</sup>), 이동상 구배: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:0으로부터 95:5까지))에 의해 정제하여 0.203 g을 미색 품으로 수득하고, 이를 Et<sub>2</sub>O에서 미분화하고, 여과시키고, 고 진공 하에 건조시켜 0.151 g의 화합물 68을 미색 고형물로서 제공하였다 (23%).

[0612]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.02 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 4 H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.42 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.35 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.94 (s, 4 H) 4.00 (s, 4 H), 2.84 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.41 (d, J = 1.5 Hz, 3 H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).

[0613]

화합물 69, 화합물 70 및 화합물 71의 합성

[0614]

중간체 BL의 제조

[0615]

EtOH (10 mL) 중 2-아미노피라진 (CAS [5049-61-6], 12 g, 126.18 mmol) 및 중간체 J (39.6 g, 189.27 mmol)의 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공에서 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (석유 에테르/에틸 아세테이트=5/1~1/1). 생성물 분획물을 수집하고, 용매를 증발시켜 다음을 제공하였다: 중간체 BL, 2 g, 8%.

[0616]

중간체 BM의 제조

[0617]

N<sub>2</sub> 하에 MeOH (20 mL) 중 중간체 BL (5 g, 24.36 mmol)의 용액에 이산화백금 (500 mg)을 첨가하고, 이어서 진한 HCl 한 드롭을 첨가하였다. 상기 혼탁물을 진공 하에 탈기시키고, H<sub>2</sub>로 수 회 펴지하였다. 상기 혼합물을 H<sub>2</sub> (15 psi) 하에 25°C에서 10시간 동안 교반시켰다. 상기 혼탁물을 셀라이트<sup>®</sup> 패드를 통하여 여과시키고, 상기 패드를 메탄올 (50 mL)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축 건조시켜 다음을 제공하였다: 중간체 BM, 5 g, 98%.

[0618]

중간체 BN의 제조

[0619]

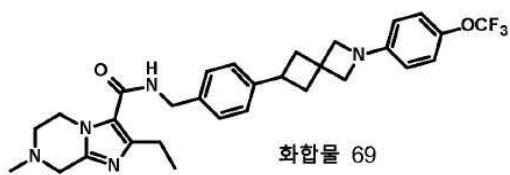
MeOH (75 mL) 중 중간체 BM (5 g, 23.89 mmol)의 용액에 포름알데히드 수성 용액 (9.7 g, 119.47 mmol, 37%)을

0°C에서 첨가하고, 이어서 소듐 보로시아노히드라이드 (7.5 g, 119.47 mmol) 및 한 드롭의 아세트산 (0.2 mL)을 첨가하였다. 그 후 상기 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 10% NH<sub>4</sub>Cl 용액 (25 mL)을 적가하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=15:1에서 10:1까지)에 의해 정제하여 다음을 제공하였다: 중간체 BN, 1.3 g, 24%.

[0621] 중간체 BO의 제조

[0622] MeOH (25 mL) 및 물 (5 mL) 중 중간체 BN (0.55 g, 2.46 mmol)의 용액에 수산화리튬 1수화물 (0.52 g, 12.32 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반시켰다. 용매를 건조 상태까지 진공에서 제거하였다. 잔사를 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (듀라쉘(DuraShell) 150x25 mmx5 μm, 25 mL/min, 물 (0.05% HCl을 함유함)/아세토니트릴 (100/0으로부터 70/30까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 아세토니트릴을 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사를 동결건조시켜 다음을 제공하였다: 중간체 BO, 0.4 g, 78%.

[0623] 화합물 69의 제조

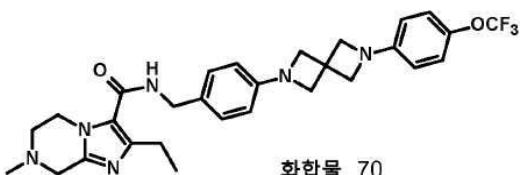


[0624]

[0625] DMF (5 mL) 중 중간체 BO (0.04 g, 0.19 mmol), HATU (0.095 g, 0.25 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.064 g, 0.5 mmol)의 용액을 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. 중간체 I (0.069 g, 0.19 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 조생성물을 워터스 엑스브리지 프렙 OBD에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 0.05% 암모니아수/아세토니트릴 (50/50으로부터 20/80까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 동결건조시켜 다음을 제공하였다: 화합물 69, 0.053 g, 50%

[0626] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.27 – 7.31 (m, 2 H) 7.17 – 7.22(m, 2 H) 7.06 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 6.37 – 6.42 (m, 2 H) 5.94 (br. s., 1 H) 4.58 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 4.32 (t, J=5.65 Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 3.79 (s, 2 H) 3.65 (s, 2 H) 3.39 – 3.53 (m, 1 H) 2.80 (t, J=5.65 Hz, 2 H) 2.72 (q, J=7.70 Hz, 2 H) 2.61 – 2.68 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.29 – 2.40 (m, 2 H) 1.26 (t, J=7.53 Hz, 3 H)

[0627] 화합물 70의 제조

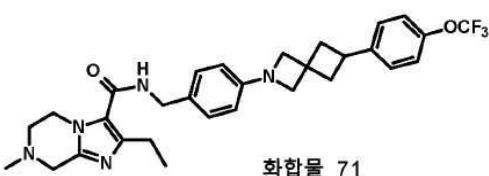


[0628]

[0629] 따라서, 중간체 BO 및 중간체 Q로부터 출발하여 화합물 69와 동일한 방식으로 화합물 70을 제조하여 0.06 g, 50%를 수득하였다.

[0630] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.45 (dd, J=8.5, 17.8 Hz, 4H), 5.85 (br. s., 1H), 4.50 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.32 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 8H), 3.65 (s, 2H), 2.80 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.70 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[0631] 화합물 71의 제조

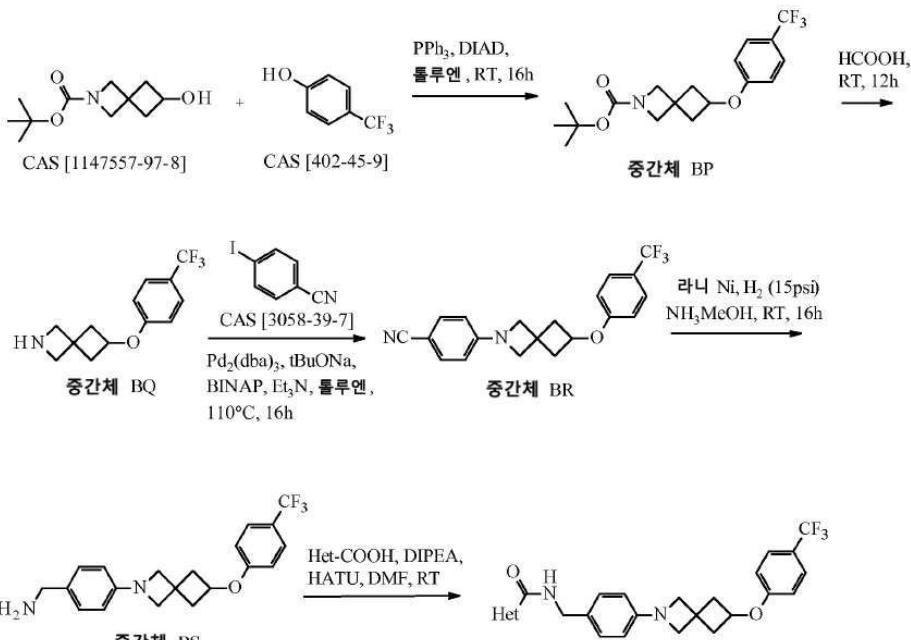


[0632]

[0633] 따라서, 중간체 BO 및 중간체 V로부터 출발하여 화합물 69와 동일한 방식으로 화합물 71을 제조하여 0.035 g, 38%를 수득하였다.

[0634]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.10 – 7.23 (m, 6 H) 6.45 (d,  $J=7.94$  Hz, 2 H) 5.83 (br. s., 1 H) 4.48 (d,  $J=5.29$  Hz, 2 H) 4.32 (t,  $J=5.51$  Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 3.80 (s, 2 H) 3.64 (s, 2 H) 3.43 – 3.50 (m, 1 H) 2.79 (t,  $J=5.51$  Hz, 2 H) 2.67 (dt,  $J=15.33$ , 7.99 Hz, 4 H) 2.47 (s, 3 H) 2.28 – 2.39 (m, 2 H) 1.23 (t,  $J=7.50$  Hz, 3 H)

#### 화합물 72, 화합물 73 및 화합물 74의 합성



[0636]

#### 중간체 BS의 제조

[0638]  $\text{N}_2$  유동 하에  $0^\circ\text{C}$ 에서 툴루엔 (10 mL) 중 DIAD (1.40 g, 6.92 mmol)를 툴루엔 (40 mL) 중 tert-부틸 6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵坦-2-카르복실레이트 (CAS [1147557-97-8], 1.2 g, 5.63 mmol), 4-(트리플루오로메틸)페놀 (CAS [402-45-9], 1.10 g, 6.75 mmol), 및 트리페닐포스핀 (2.31 g, 8.80 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/0으로부터 3/1까지)). 요망되는 분획물을 수집하고 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 BP, 2 g, 99%.

[0639]

#### 중간체 BQ의 제조

[0640] 포름산 (10 mL) 중 중간체 BP (2 g, 5.60 mmol)의 혼합물을 12시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 BQ, 1.4 g, 97%.

[0641]

#### 중간체 BR의 제조

[0642] 툴루엔 (50 mL) 중 중간체 BQ (1.4 g, 5.44 mmol), 4-요오도벤조니트릴 (CAS [3058-39-7], 0.99 g, 5.44 mmol), BINAP (0.203 g, 0.33 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.1 g, 0.11 mmol), 소듐 tert-부톡시드 (1.57 g, 16.33 mmol) 및 트리에틸아민 (0.38 mL)의 용액을  $\text{N}_2$  유동 하에  $110^\circ\text{C}$ 에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을 농축시켰다. 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) 및 물 (100 mL)에 용해시켰다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (에틸 아세테이트 / 석유 에테르 (0으로부터 1/5까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 BR, 1.8 g, 92%.

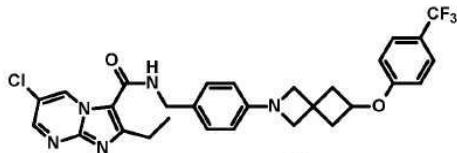
[0643]

#### 중간체 BS의 제조

[0644] 메탄올 중 7 N 암모니아 (20 mL) 중 중간체 BR (0.2 g, 0.56 mmol)의 혼합물을 촉매로서 라니 니켈 (20 mg)을

이용하여 25°C (15 Psi)에서 16시간 동안 수소화하였다. H<sub>2</sub>의 흡수 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 BS, 0.2 g, 99%.

[0645]

화합물 73의 제조

화합물 73

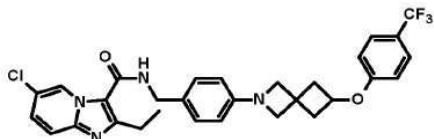
[0646]

DMF (10 mL) 중 중간체 L (0.112 g, 0.25 mmol), HATU (0.122 g, 0.32 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.083 g, 0.65 mmol)의 용액을 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. 중간체 BS (0.09 g, 0.25 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 폐노메넥스 제미니에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 0.05% 암모니아수/아세토니트릴 (35/65에서 5/95까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 동결건조시켜 다음을 제공하였다: 화합물 73, 0.016 g, 11%.

[0648]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.83 (d, *J*=2.65 Hz, 1 H) 8.47 – 8.60 (m, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.38 Hz, 2 H) 7.22 (d, *J*=7.94 Hz, 2 H) 6.86 (d, *J*=8.38 Hz, 2 H) 6.45 (d, *J*=8.38 Hz, 2 H) 6.05 (br. s., 1 H) 4.63 – 4.71 (m, 1 H) 4.58 (d, *J*=5.29 Hz, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 3.90 (s, 2 H) 2.98 (q, *J*=7.50 Hz, 2 H) 2.76 – 2.84 (m, 2 H) 2.39 – 2.47 (m, 2 H) 1.42 (t, *J*=7.50 Hz, 3 H)

[0649]

화합물 72의 제조

화합물 72

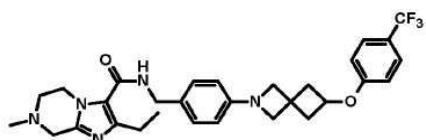
[0650]

따라서, 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]파리딘-3-카르복실산 CAS [1216142-18-5] 및 중간체 BS로부터 출발하여 화합물 73과 동일한 방식으로 화합물 72를 제조하여 0.035 g, 28%를 수득하였다.

[0652]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.52 (s, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.38 Hz, 3 H) 7.29 (dd, *J*=9.48, 1.98 Hz, 1 H) 7.23 (d, *J*=8.38 Hz, 2 H) 6.86 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 6.46 (d, *J*=8.38 Hz, 2 H) 5.99 (br. s., 1 H) 4.64 – 4.70 (m, 1 H) 4.58 (d, *J*=5.29 Hz, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 3.90 (s, 2 H) 2.94 (q, *J*=7.50 Hz, 2 H) 2.80 (ddd, *J*=10.47, 6.95, 2.87 Hz, 2 H) 2.43 (ddd, *J*=10.25, 6.73, 3.31 Hz, 2 H) 1.38 (t, *J*=7.50 Hz, 3 H)

[0653]

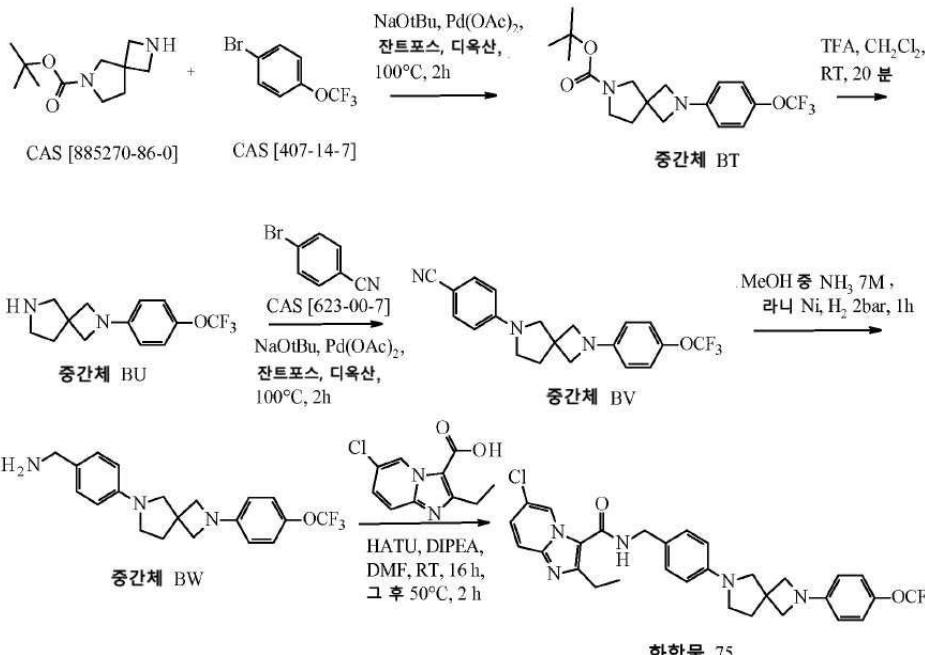
화합물 74의 제조

화합물 74

[0654]

따라서, 중간체 BO 및 중간체 BS로부터 출발하여 화합물 73과 동일한 방식으로 화합물 74를 제조하여 0.064 g, 70%를 수득하였다.

[0656]

화합물 75의 합성

[0657]

[0658] 중간체 BT의 제조

[0659]

슈렌크(Shlenck) 반응기에서, 1,4-디옥산 (25 mL) 중 6-Boc-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄 (CAS [885270-86-0], 0.5g, 2.36 mmol), 1-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 (CAS [407-14-7], 525 μL, 3.53 mmol) 및 소듐 ter부톡시드 (0.453 g, 4.71 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub>로 펴지하였다. 그 후 아세트산팔라듐 (II) (52.9 mg, 0.236 mmol) 및 잔트포스(Xantphos) (0.136 g, 0.236 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 N<sub>2</sub>로 다시 펴지하고, 100°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 합하고, 셀라이트® 패드에서 여과시켰다. 케이크를 EtOAc로 세척하고, 여과액을 진공에서 증발시켜 1.2 g을 갈색 고형물로서 제공하였다. 잔사를 분취형 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40 μm, 50 g, 머크(Merck), 건식 로딩 (셀라이트®), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (95/5로부터 60/40까지))에 의해 정제하여 0.756 g의 중간체 BT를 미색 고형물로서 제공하였다 (80%).

[0660] 중간체 BU의 제조

[0661]

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 중 중간체 BT (0.706 g, 1.90 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (7.25 mL, 94.7 mmol)을 첨가하고 (반응 혼합물을 갈색으로 변함), 상기 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>의 포화 용액에 부었다. 층들을 분리하고, 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 제거하고, 진공에서 증발시켜 갈색 오일을 제공하고, 이를 Et<sub>2</sub>O에서 미분화하고, 여과 제거하여 0.519 g의 중간체 BU를 미색 분말로서 제공하였다 (98%).

[0662] 중간체 BV의 제조

[0663]

밀봉 튜브에서, 1,4-디옥산 (20 mL) 중 중간체 BU (0.5 g, 1.84 mmol), 4-브로모벤조니트릴 (CAS [623-00-7], 0.5 g, 2.76 mmol) 및 소듐 ter부톡시드 (0.53 g, 5.51 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub>로 펴지하였다. 그 후 아세트산팔라듐 (II) (0.041 g, 0.184 mmol) 및 잔트포스 (0.106 g, 0.184 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 N<sub>2</sub>로 다시 펴지하고, 100°C에서 3시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트® 패드에서 여과시키고, 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 여과액을 진공에서 증발시켜 갈색 오일을 제공하였다. 잔사를 분취형 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40 μm, 40 g, 그레이스(Grace), 건식 로딩 (셀라이트®), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (95/5로부터 50/50까지))에 의해 정제하여 0.429 g의 황색 오일 (이는 정치시에 결정화됨)을 제공하였다. 상기 오일을 역상 (고정상: YMC-액투스(actus) 트리아트(Triart)-C18 10 μm 30x150 mm, 이동상: 50/50으로부터 0/100까지의 (수성 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 0.2%)/CAN의 구배)에 의해 정제하여 0.328 g의 중간체 BV를 황색 고형물로서 제공하였다.

(48%).

#### [0664] 중간체 BW의 제조

오토클레이브에서, 메탄을 중 7 M 암모니아 (7.8 mL) 중 중간체 BV (0.28 g, 0.75 mmol)의 용액에 라니 니켈을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2 bar 하에 1시간 동안 수소화하였다. 상기 혼합물을 셀라이트® 패드에서 여과시키고, 케이크를 MeOH로 세척하였다. 여과액을 진공에서 증발시켜 흑색 고형물을 제공하고, 이를 EtOAc에 용해시키고, 여과 제거하고, 여과액을 증발시켜 0.244 g의 중간체 BW를 백색 고형물로서 제공하였다 (86%).

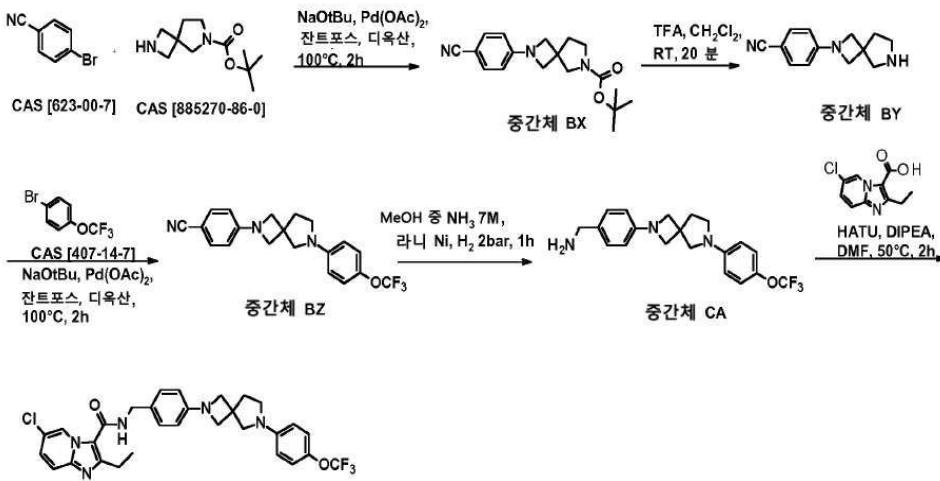
#### [0666] 화합물 75의 제조

DMF (6.5 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]페리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 0.155 g, 0.647 mmol), 중간체 BW (0.244 g, 0.647 mmol), HATU (0.271 g, 0.712 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.286 mL, 1.68 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공에서 증발시켜 980 mg의 흑색 오일을 제공하였다. 잔사를 분취형 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 50 g, 머크, 건식 로딩 (셀라이트®), 이동상 구배: 향탄/EtOAc (95/5로부터 50/50까지))에 의해 정제하여 0.254 g의 잔사를 황색 고형물로서 제공하였다.

잔사를 역상 (구형 C18, 25  $\mu\text{m}$ , 40 g YMC-ODS-25, 건식 로딩 (셀라이트®), 이동상 구배: (수성  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  0.2%)/MeCN (30/70으로부터 0/100까지))에 의해 정제하여 백색 고형물을 제공하고, 이를 펜탄에서 미분화하고, 여과 제거하고, 진공 하에 증발시켜 (50°C, 16시간) 0.156 g의 화합물 75를 백색 고형물로서 수득하였다 (41%).

[0669]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.06 (s, 1 H), 8.35 (br t,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H), 7.65 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1 H), 7.44 (dd,  $J$  = 9.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (br d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 7.16 (br d,  $J$  = 8.6 Hz, 2 H), 6.53 (br d,  $J$  = 8.6 Hz, 2 H), 6.49 (br d,  $J$  = 8.6 Hz, 2 H), 4.40 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2 H), 3.82 (s, 4 H), 3.46 (s, 2 H), 3.25 – 3.29 (m, 2 H), 2.96 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 2.23 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H), 1.25 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H)

#### [0670] 화합물 76의 합성



[0671] 화합물 76

#### [0672] 중간체 BX의 제조

따라서, 6-Boc-2,6-디아스페로[3.4]옥탄 CAS [885270-86-0] 및 4-브로모벤조니트릴 CAS [623-00-7]로부터 출발하여 중간체 BT와 동일한 방식으로 중간체 BX를 제조하여 0.673 g, 84%를 수득하였다.

#### [0674] 중간체 BY의 제조

따라서, 중간체 BX로부터 출발하여 중간체 BU와 동일한 방식으로 중간체 BY를 제조하여 0.312 g, 80%를 수득하였다.

#### [0676] 중간체 BZ의 제조

따라서, 중간체 BY 및 1-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 CAS [407-14-7]로부터 출발하여 중간체 BV와 동일한 방식으로 중간체 BZ를 제조하여 0.369 g, 73%를 수득하였다.

중간체 CA의 제조

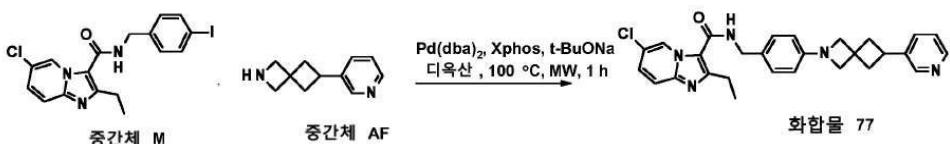
따라서, 중간체 BZ로부터 출발하여 중간체 BW와 동일한 방식으로 중간체 CA를 제조하여 0.2 g, 56%를 수득하였다.

## 화합물 76의 제조

따라서, 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]페리딘-3-카르복실산 CAS [1216142-18-5] 및 중간체 CA로부터 출발하여 화합물 75와 동일한 방식으로 화합물 76을 제조하여 0.078 g, 30%를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.07 (s, 1 H), 8.41 (t, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 9.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.21 (m, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.15 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 6.46 (m, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 4.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 3.79 (s, 4 H), 3.47 (s, 2 H), 3.30 – 3.33 (m, 2 H), 2.97 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 1.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H)

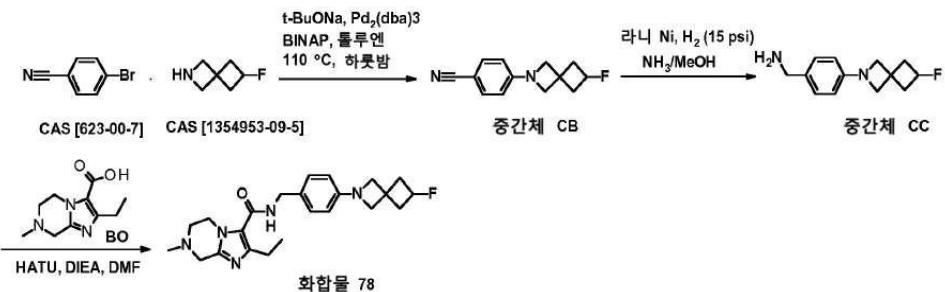
화합물 77의 합성



니옥산 (4 mL) 중 중간체 AF (0.1 g, 0.574 mmol), 중간체 M (0.28 g, 0.631 mmol), X-phos (0.033 g, 0.069 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (0.02 g, 0.034 mmol) 및 소듐 tert-부톡시드 (0.221 g, 2.30 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 조사하였다. 상기 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 제미니에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 암모니아수/아세토니트릴 (45/55에서 45/55까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 화합물 77, 0.0076 g, 3%.

1H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.53 (d,  $J=1.25$  Hz, 1 H) 8.47 (s, 2 H) 7.50 – 7.56 (m, 2 H) 7.30 (d,  $J=2.01$  Hz, 1 H) 7.28 (d,  $J=2.01$  Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 6.47 (d,  $J=8.53$  Hz, 2 H) 5.99 (s, 1 H) 4.59 (d,  $J=5.27$  Hz, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 3.83 (s, 2 H) 3.50 (t,  $J=8.78$  Hz, 1 H) 2.95 (q,  $J=7.53$  Hz, 2 H) 2.63 – 2.75 (m, 2 H) 2.30 – 2.44 (m, 2 H) 1.39 (t,  $J=7.65$  Hz, 3 H)

## 화합물 78의 합성



중간체 CB의 제조

톨루엔 (50 mL) 중 2-플루오로-6-아자스페로[3.3]헵탄 (CAS [1354953-09-5], 0.8 g, 6.95 mmol), 4-브로모벤조니트릴 (CAS [623-00-7], 1.265 g, 6.95 mmol), BINAP (0.26 g, 0.42 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.127 g, 0.14 mmol), 소듐 tert-부톡시드 (2 g, 20.84 mmol) 및 트리에틸아민 (0.48 mL)의 용액을  $\text{N}_2$  유동 하에 110°C에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을 농축시켰다. 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) 및 물 (150 mL)에 용해시켰다. 유기층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔에서 캘럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 에틸 아세테이트 / 석유 에테르 (0으로부터 1/5까

지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 CB, 1 g, 66%.

#### [0691] 중간체 CC의 제조

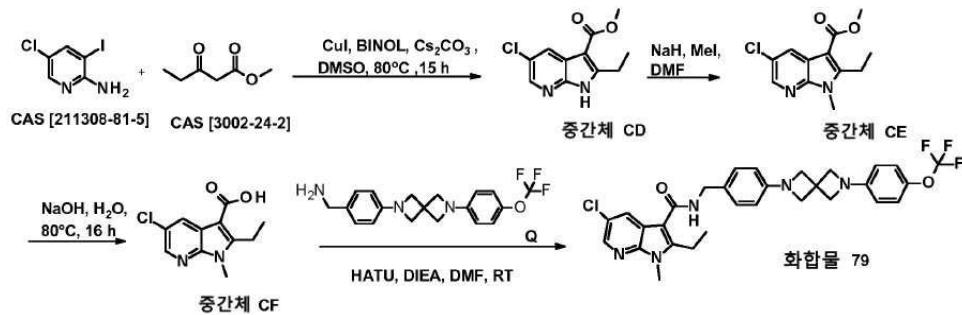
[0692] MeOH 중 7 M 암모니아 (20 mL) 중 중간체 CB (0.45 g, 2.08 mmol)의 혼합물을 촉매로서 라니 니켈 (40 mg)을 이용하여 25°C ( $H_2$ , 15 Psi)에서 16시간 동안 수소화하였다.  $H_2$ 의 흡수 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 CC, 0.45 g, 98%.

#### [0693] 화합물 78의 제조

[0694] DMF (10 mL) 중 중간체 BO (0.048 g, 0.23 mmol), HATU (0.112 g, 0.3 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.076 g, 0.59 mmol)의 용액을 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. 중간체 CC (0.05 g, 0.23 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 조 생성물을 폐노메넥스 제미니에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 0.05% 암모니아수/메탄올 (30/70에서 0/100까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 동결건조시켜 다음을 제공하였다: 화합물 78, 0.0134 g, 14%.

[0695]  $^1H$  NMR (400 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  ppm 7.18 (d,  $J=8.53$  Hz, 2 H) 6.38 – 6.45 (m, 2 H) 5.83 (br. s., 1 H) 4.86 – 5.09 (m, 1 H) 4.48 (d,  $J=5.52$  Hz, 2 H) 4.31 (t,  $J=5.65$  Hz, 2 H) 3.88 (s, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 3.64 (s, 2 H) 2.79 (t,  $J=5.52$  Hz, 2 H) 2.67 – 2.71 (m, 2 H) 2.60 – 2.67 (m, 2 H) 2.38 – 2.50 (m, 5 H) 1.22 (t,  $J=7.53$  Hz, 3 H)

#### [0696] 화합물 79의 합성



[0697]

#### [0698] 중간체 CD의 제조

[0699] DMSO (50 mL) 중 5-클로로-3-요오도파리딘-2-아민 (CAS [211308-81-5], 4 g, 15.72 mmol), 2,4-헥사디온 (CAS [3002-24-2], 4.50 g, 34.58 mmol), 탄산세슘 (5.12 g, 15.71 mmol), BINOL (900.20 mg, 3.14 mmol) 및 요오드화구리 (299.39 mg, 1.57 mmol)의 혼합물을  $N_2$  유동 하에 15시간 동안 교반시켰다. 염수 및 에틸 아세테이트를 상기 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 에틸 아세테이트/헥산 (0으로부터 1/1까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 CD, 2.5 g, 67%

#### [0700] 중간체 CE의 제조

[0701] 수산화나트륨 (0.354 g, 8.85 mmol)을 0°C에서 THF (40 mL) 중 중간체 CD (2.2 g, 7.38 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 동안 교반시킨 후, 메틸 요오다이드 (1.26 g, 8.85 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 25°C까지 가온하고, 3시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 냉수에 부었다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mLx2)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시켰다. 조 생성물을 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 에틸 아세테이트 / 석유 에테르 (0으로부터 1/3까지)). 여과액을 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 CE, 1.6 g, 86%.

#### [0702] 중간체 CF의 제조

[0703] 수산화나트륨 수용액 (5 g, 62.51 mmol,  $H_2O$  중 50%) 중 중간체 CE (1.6 g, 6.33 mmol)의 혼합물을 80°C에서 하룻밤 교반시켰다. 박층 크로마토그래피 (용출제: 에틸 아세테이트 / 석유 에테르 = 1/3)는 출발 재료가 소비되었음을 보여주었다. 상기 혼합물을 농축시켰다. 상기 혼합물을 메틸 tert-부틸 에테르 (25 mLx2)로 추출하였다. 수층을 용액 (에틸 아세테이트 / 석유 에테르 = 1/3) (2x50 mL)으로 추출하였다. 수층을 pH가 4가 될 때까지 1

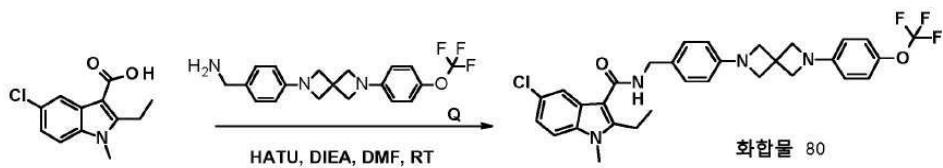
N HCl로 조정하였다. 잔사를 여과시키고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 중간체 CF, 1.3 g, 86%.

#### [0704] 화합물 79의 제조

[0705] DMF (10 mL) 중 중간체 CF (0.06 g, 0.25 mmol), HATU (0.123 g, 0.33 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.08 g, 0.62 mmol)의 용액을 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. 중간체 Q (0.1 g, 0.28 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 제미니에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 0.05% 암모니아/메탄올 (40/60에서 10/90까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 화합물 79, 0.052 g, 36%.

[0706]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  ppm 8.22 (d,  $J=1.76$  Hz, 1 H) 7.91 (d,  $J=1.76$  Hz, 1 H) 7.28 (s, 2 H) 7.08 (d,  $J=8.82$  Hz, 2 H) 6.49 (d,  $J=8.38$  Hz, 2 H) 6.42 (d,  $J=8.82$  Hz, 2 H) 5.89 (br. s., 1 H) 4.59 (d,  $J=5.29$  Hz, 2 H) 4.04 (d,  $J=2.21$  Hz, 7H) 3.83 (s, 3 H) 3.21 (q,  $J=7.50$  Hz, 2 H) 1.33 (t,  $J=7.72$  Hz, 3 H)

#### [0707] 화합물 80의 합성

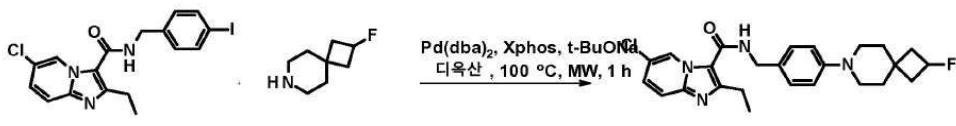


CAS [1784796-04-8]

[0709] DMF (10 mL) 중 5-클로로-2-에틸-1-메틸인돌-3-카르복실산 (CAS [1784796-04-8], 0.131 g, 0.55 mmol), HATU (0.272 g, 0.72 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.185 g, 1.43 mmol)의 용액을 25°C에서 30분 동안 교반시켰다. 중간체 Q (0.1 g, 0.28 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 워터스 엑스브리지 프렙 OBD C18 150x30x5  $\mu$ 에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 암모니아수/아세토니트릴 (70/65로부터 40/95까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 동결건조시켜 다음을 제공하였다: 화합물 80, 0.0423 g, 13%.

[0710]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  ppm 7.62 (d,  $J=1.76$  Hz, 1 H) 7.28 (d,  $J=8.53$  Hz, 2 H) 7.22 - 7.25 (m, 1 H) 7.14 - 7.19 (m, 1 H) 7.08 (d,  $J=8.78$  Hz, 2 H) 6.49 (d,  $J=8.53$  Hz, 2 H) 6.42 (d,  $J=9.03$  Hz, 2 H) 6.01 (br. s., 1 H) 4.61 (d,  $J=5.52$  Hz, 2 H) 4.04 (s, 8 H) 3.72 (s, 3 H) 3.19 (q,  $J=7.19$  Hz, 2 H) 1.30 (t,  $J=7.53$  Hz, 3 H)

#### [0711] 화합물 81의 합성



중간체 M

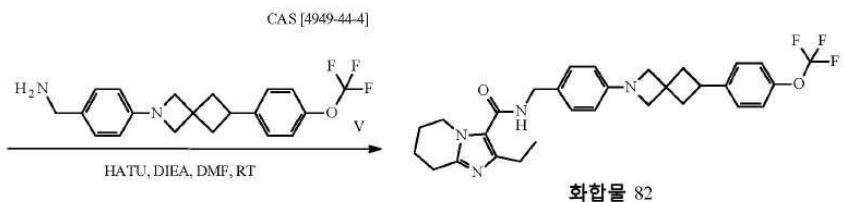
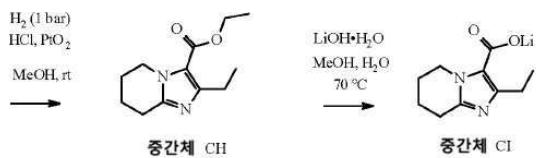
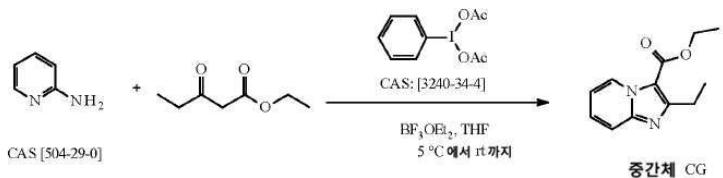
CAS [1263178-15-9]

화합물 81

[0712] [0713] 디옥산 (3 mL) 중 중간체 M (0.1 g, 0.23 mmol), 2-플루오로-7-아자-스페로[3.5]노난 (CAS [1263178-15-9], 0.049 g, 0.23 mmol), X-phos (0.0105 g, 0.022 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (0.0065 g, 0.011 mmol) 및 소듐 tert-부톡시드 (0.055 g, 0.57 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 조사하였다. 상기 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 제미니에서 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (C18 150x25mmx10  $\mu$ , 25 mL/min, 용출제: 암모니아수/아세토니트릴 (45/55에서 45/55까지)). 요망되는 분획물을 수집하고, 농축시켜 다음을 제공하였다: 화합물 81, 0.0073 g, 7%.

[0714]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.53 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 6.95 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 6.02 (br. s., 1H), 5.86 (tdd,  $J=7.4$ , 10.0, 17.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 2H), 4.61 (d,  $J=5.5$  Hz, 2H), 3.50 (d,  $J=12.3$  Hz, 2H), 3.10 (dt,  $J=2.4$ , 12.2 Hz, 2H), 2.96 (q,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 1.99 - 1.63 (m, 4H), 1.39 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H)

[0715]

화합물 82의 합성

[0716]

중간체 CG의 제조

[0717]

중간체 CG의 제조

THF (220 mL) 중 2-아미노피리딘 (CAS [504-29-0], 4.0 g; 42.5 mmol)의 용액을 5°C까지 냉각시킨 후 에틸 프로페오닐아세테이트 (CAS [4949-44-4], 6.1 mL; 42.5 mmol), 요오도벤젠 디아세테이트 (CAS [3240-34-4], 13.7 g; 42.5 mmol) 및  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (556  $\mu\text{L}$ ; 2.13 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온시키고, 그 후 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ 에 붓고,  $\text{EtOAc}$ 로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 18.8 g을 주황색 고형물로서 제공하였다. 조 물질을  $\text{Et}_2\text{O}$ 중에 테이크업되게 하여 침전을 초래하였다. 침전물을 여과시켜 3.8 g의 조 물질을 미색 고형물 (41%)로서 제공하였다. 여과액을 분취용 LC (규칙 실리카 30  $\mu\text{m}$ , 25 g, 액체 로딩 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 이동상 구배: 햅탄/ $\text{EtOAc}$  (100/0에서 50/50까지))에 의해 정제하여 1.7 g의 중간체 30을 미색 고형물로서 수득하고, 이를  $\text{Et}_2\text{O}$  중에 테이크업되게 하고, 고형물을 여과시키고, 고 진공 하에 건조시켜 1.2 g의 중간체 CG를 백색 고형물로서 제공하였다 (13%).

[0718]

중간체 CH의 제조

[0719]

MeOH (27 mL) 중 중간체 CG (1.2 g; 5.50 mmol)의 용액을 10분 동안  $\text{N}_2$  버블링함으로써 탈기시킨 후 산화백금 (125 mg; 0.55 mmol) 및 HCl (125  $\mu\text{L}$ ; 1.50 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 bar 하에 하룻밤 수소화하였다.  $\text{EtOAc}$ 를 첨가하고, 상기 혼합물을 셀라이트® 페드를 통하여 여과시키고, 여과액을 건조될 때 까지 농축시켜 1.4 g의 중간체 CH를 무색 오일로서 제공하였다 (정량적).

[0720]

중간체 CI의 제조

[0721]

수산화리튬 1수화물 (170 mg; 4.05 mmol)을 MeOH (3 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (158  $\mu\text{L}$ ) 중 중간체 CH (300 mg; 1.35 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 48시간 동안 교반시켰다. 용매를 건조될 때까지 진공에서 증발시켜 미색 검을 제공하고, 틀루엔 (2회)을 이용하여 공비혼합시키고, 그 후 고 진공 하에 건조시켜 0.353 g의 중간체 CI를 미색 고형물로서 제공하였다 (다음 단계에서 그대로 사용함).

[0722]

화합물 82의 제조

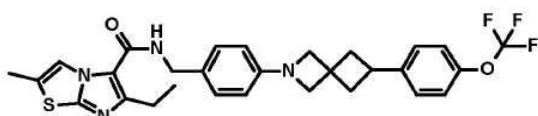
[0723]

디이소프로필에틸아민 (0.232 mL; 1.35 mmol) 및 HATU (0.267 g; 0.70 mmol)를 DMF (10 mL) 중 중간체 CI (0.108 g; 0.54 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시킨 후 DMF (7 mL) 중 중간체 V (0.196 g; 0.54 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 진공에서 증발시키고, 그 후  $\text{EtOAc}$ 으로 희석시키고, 염수 (2회)로 세척하였다. 유기층

을  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 증발 건조시켜 585 mg을 갈색 오일로서 제공하고, 이를 분취용 LC (규칙 실리카 30  $\mu m$ , 12 g, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc/MeOH (90/8/2에서 50/40/10까지)에 의해 정제하여 0.131 g을 미색 고형물로서 수득하였다. 상기 고형물을  $Et_2O$ 에서 미분화하고, 여과시키고, 고 진공 하에 건조시켜 97 mg의 화합물 82를 백색 고형물로서 제공하였다 (2단계에 걸쳐 33%).

[0725]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.08 (t,  $J=6.1$  Hz, 1 H) 7.35 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 7.29 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H) 7.11 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 6.39 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H) 4.28 (d,  $J=6.1$  Hz, 2 H) 3.96 (t,  $J=5.6$  Hz, 2 H) 3.91 (s, 2 H) 3.70 (s, 2 H) 3.47 (quint,  $J=8.8$  Hz, 1 H) 2.66 – 2.72 (m, 2 H) 2.52 – 2.62 (m, 4 H) 2.26 – 2.34 (m, 2 H) 1.74 – 1.87 (m, 4 H) 1.08 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H)

#### 화합물 83의 합성



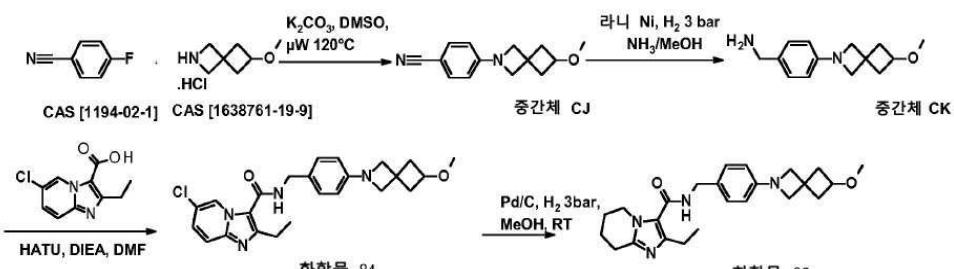
화합물 83

[0727]

디이소프로필에틸아민 (0.31 mL, 1.78 mmol) 및 HATU (0.353 g, 0.927 mmol)를 DMF (20 mL) 중 6-에틸-2-메틸 이미다조[2,1-b]티아졸-5-카르복실산 (CAS [1131613-58-5], 0.15 g, 0.713 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시킨 후 중간체 V (259 mg, 0.713 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 포화  $NaHCO_3$  수용액 (2회) 및 염수 (2회)로 세척하였다. 합한 유기층을  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 조 물질을 분취용 LC (불규칙 실리카 15 내지 40  $\mu m$ , 12 g, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (90/10에서 50/50까지))에 의해 정제하고, 수득된 고형물을 펜坦에서 미분화하고, 여과시키고, 진공 하에 45°C에서 건조시켜 0.167 g의 화합물 83을 백색 고형물로서 수득하였다 (42%).

[0729]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.01 (t,  $J=5.8$  Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.36 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 7.28 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 7.15 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H) 6.40 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 4.35 (d,  $J=5.6$  Hz, 2 H) 3.91 (s, 2 H) 3.70 (s, 2 H) 3.47 (br t,  $J=8.6$  Hz, 1 H) 2.84 (q,  $J=7.2$  Hz, 2 H) 2.55 – 2.62 (m, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 2.25 – 2.35 (m, 2 H) 1.19 (t,  $J=7.58$  Hz, 3 H).

#### 화합물 84 및 화합물 85의 합성



[0731]

#### 중간체 CJ의 제조

[0733] DMSO (11 mL) 중 6-메톡시-2-아자스페로[3.3]헵탄 히드로클로라이드 (CAS [1638761-19-9], 0.47 g, 2.36 mmol), 4-플루오로벤조니트릴 (CAS [1194-02-1], 0.576 g, 4.71 mmol) 및 탄산칼륨 (0.976 g, 7.07 mmol)의 혼탁물을 0 내지 400 W의 범위의 전력 출력을 갖는 단일 모드 마이크로웨이브 (바이오테이지 이니시에이터60)를 이용하여 120°C에서 30분 동안 [고정된 홀드 시간] 가열하였다. 반응 혼합물을 진백(Genevac) 장치에서 증발시키고, 분취용 LC (불규칙 실리카, 15 내지 40  $\mu m$ , 50 g, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (95/5로부터 70/30까지))에 의해 정제하여 0.361 g의 중간체 CJ를 백색 고형물로서 제공하였다 (67%).

#### 중간체 CK의 제조

[0735] 오토클레이브에서, 라니 니켈 (0.8 g, 13.6 mmol)을 MeOH 중 7 N 암모니아 (15 mL) 중 중간체 CJ (0.713 g, 3.12 mmol)의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3 bar의 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을 셀라이트®에서 여과시키고, 진공에서 증발시켜 0.717 g의 중간체 CK를 청색 오일로서 제공하였다 (99%).

#### 화합물 84의 제조

[0737] 디이소프로필에틸아민 (0.461 mL, 2.71 mmol) 및 HATU (436 mg, 1.15 mmol)를 DMF (10 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]페리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 0.25 g, 1.04 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 그 후 DMF (5 mL) 중 중간체 CK (0.242 g, 1.04 mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카, 15 내지 40 μm, 120 g, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: DCM 100%, MeOH 0%로부터 DCM 90%, MeOH 10%까지 (20 CV))에 의해 정제하여 0.5 g의 주황색 고형물을 제공하고, 이를 Et<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O/EtOH (9:1), iPr<sub>2</sub>O 및 EtOH에서 연속적으로 미분화하여 0.317 g의 화합물 84를 약간 주황색인 고형물로서 제공하였다 (69%).

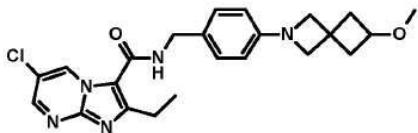
[0738] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 8.37 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.44 (dd, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 4.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.81 – 3.74 (m, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.95 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.47 – 2.41 (m, 2 H), 2.02 (ddd, *J* = 10.0, 7.0, 2.8 Hz, 2 H), 1.27 – 1.21 (m, 3 H)

#### 화합물 85의 제조

[0740] MeOH (3.5 mL) 중 화합물 84 (0.08 g; 114 mmol)의 용액을 5분 동안 N<sub>2</sub> 버블링하여 탈기시킨 후 Pd/C (0.0032 g; 3.01 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3 bar 하에 하룻밤 수소화하였다. 상기 혼합물을 셀라이트® 패드를 통하여 여과시키고, 여과액을 진공 하에 증발 건조시켰다. 조 물질을 분취용 LC (규칙 실리카 15 내지 40 μm, 12 g, 건식 로딩 (셀라이트®), 이동상 구배: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100/0에서 95/5까지)에 의해 정제하여 0.057 g의 고형물을 수득하고, 이를 햅탄에서 미분화하고, 여과시키고, 고 진공 하에 50°C에서 72시간 동안 건조시켜 0.043 g의 화합물 85를 백색 고형물로서 제공하였다 (58%).

[0741] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.19 (br s, 1 H) 7.10 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 6.36 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 4.28 (d, *J*=5.9 Hz, 2 H) 3.98 (br t, *J*=5.5 Hz, 2 H) 3.73 – 3.79 (m, 3 H) 3.70 (s, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 2.72 (br t, *J*=5.9 Hz, 2 H) 2.58 – 2.65 (m, 2 H) 2.41 – 2.48 (m, 2 H) 2.03 (m, 2 H) 1.85 (br d, *J*=4.7 Hz, 2 H) 1.79 (br d, *J*=5.4 Hz, 2 H) 1.09 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H).

#### 화합물 86의 합성



화합물 86

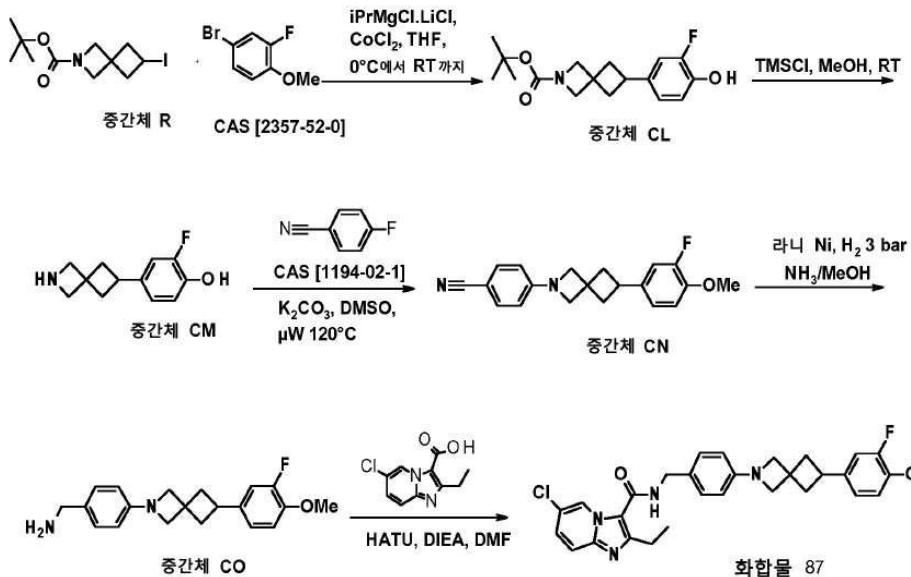
[0743]

[0744] 디이소프로필에틸아민 (0.293 mL, 1.73 mmol) 및 HATU (0.402 g, 1.06 mmol)를 DMF (5 mL) 중 중간체 L (0.2 g, 0.704 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 그 후 DMF (2.3 mL) 중 중간체 CK (0.135 g, 0.581 mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 진공에서 증발시켜 0.96 g의 갈색 오일을 제공하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카 15 내지 40 μm, 40 g, 건식 로딩 (셀라이트®), 이동상 구배: DCM 99.5%, MeOH/수성 NH<sub>3</sub> (95:5) 0.5%로부터 DCM 94%, MeOH/수성 NH<sub>3</sub> (95:5) 6%까지)에 의해 정제하여 0.516 g을 주황색 검으로서 수득하였다. 생성물을 역상 (구형 C18 실리카, 25 μm, 120 g YMC-ODS-25, 건식 로딩 (셀라이트®), 이동상 구배: 60%

수성 ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  0.2%), 40% MeCN으로부터 20% 수성 ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  0.2%), 80% MeCN까지)에 의해 정제하여 0.164 g의 담황색 고형물을 제공하고, 이를  $\text{Et}_2\text{O}$ 에서 미분화하고, 여과시키고, 고 진공 하에 건조시켜 0.085 g의 화합물 86을 백색 고형물로서 수득하였다 (27%).

[0745]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) δ ppm 9.38 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 8.67 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 8.47 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 7.18 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 4.40 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 3.79 – 3.69 (m, 5 H), 3.11 (s, 3 H), 2.99 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.46 – 2.39 (m, 2 H), 2.06 – 1.97 (m, 2 H), 1.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H)

#### 화합물 87의 합성



[0747]

#### 중간체 CL의 합성

[0749]

화염-건조시킨 등근 바닥 플라스크에서,  $\text{N}_2$  하에, 1.3 M의  $i\text{PrMgCl}.Li\text{Cl}$ 의 용액 (7.14 mL, 9.28 mmol)을 실온에서 무수 THF (30 mL) 중 4-브로모-2-플루오로아니솔 (CAS [2357-52-0], 1.90 g, 9.28 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 용액을  $\text{N}_2$  스트림 하에 실온에서 5시간 동안 교반시키고, 그 후  $\text{N}_2$  하에 0°C에서 무수 THF (30 mL) 중 중간체 R (1.00 g, 3.09 mmol), N1,N1,N2,N2-테트라-메틸시클로헥산-1,2-디아민 (CAS [38383-49-2], 0.063 g, 0.37 mmol) 및 염화코발트 II (0.04 g, 0.31 mmol)의 용액에 적가하였다 (대략 15분). 생성된 혼합물을 실온에서 주말에 걸쳐 교반시키고, 10% 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 mL)로 가수분해시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카, 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 220 g, 전식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/ $\text{EtOAc}$  (90/10으로부터 60/40까지))에 의해 정제하여 0.619 g의 중간체 CL을 백색 고형물로서 제공하였다 (62%).

[0750]

#### 중간체 CM의 제조

[0751]

트리메틸실릴 클로라이드 (1.21 mL, 9.60 mmol)를  $\text{N}_2$  하에 무수 메탄올 (20 mL) 중 중간체 CL (0.615 g, 1.91 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시키고, 그 후 증발 건조시켜 0.447 g의 중간체 CM을 백색 고형물로서 제공하였다 (91%).

[0752]

#### 중간체 CN의 제조

[0753]

무수 DMSO (10 mL) 중 중간체 CM (0.425 g, 1.65 mmol), 4-플루오로벤조니트릴 (CAS [1194-02-1], 0.3 g, 2.47 mmol) 및 탄산칼륨 (0.912 g, 6.60 mmol)의 혼합물을 0 내지 400 W의 범위의 전력 출력을 갖는 단일 모드 마이크로웨이브 (바이오테이지 이니시에이터60)를 이용하여 120°C에서 1시간 동안 [고정된 홀드 시간] 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (40 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2 x 50 mL) 및 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 분취용

LC (불규칙 실리카, 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 120 g, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (90/10으로부터 40/60까지))에 의해 정제하여 0.349 g의 중간체 CN을 백색 고형물로서 제공하였다 (65%).

#### [0754] 중간체 CO의 제조

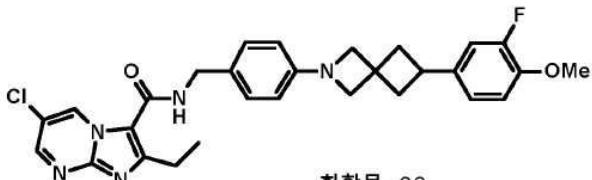
[0755] 오토클레이브에서, MeOH 중 7 N 암모니아 (11 mL) 중 중간체 CN (0.34 g, 1.06 mmol), 및 라니 니켈 (0.269 g, 4.58 mmol)의 혼합물을 3 bar의  $\text{H}_2$  하에 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 셀라이트<sup>®</sup> 패드를 통하여 여과시키고, 증발 건조시켜 0.3 g의 중간체 CO를 미색 고형물로서 제공하였다 (87%).

#### [0756] 화합물 87의 제조

[0757] 디이소프로필에틸아민 (0.19 mL, 1.09 mmol) 및 HATU (0.175 g, 0.46 mmol)를 DMF (7 mL) 중 6-클로로-2-에틸 이미다조[3,2-a]페리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 0.1 g, 0.42 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 그 후 중간체 CO (0.15 g, 0.46 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카, 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 40 g, 액체 로딩, 이동상 구배: DCM/MeOH (100/0으로부터 95/5까지))에 의해 정제하여 황색 고형물을 제공하였다. 이 고형물을 Et<sub>2</sub>O에서 미분화하여 0.132 g의 황색 고형물을 제공하고, 이를 EtOH에 용해시키고, 증발 건조시켜 0.123 g의 화합물 87을 약간 황색인 고형물로 제공하였다 (55%).

[0758] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.05 (s, 1 H), 8.39 (br t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 7.45 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.13 – 7.04 (m, 2 H), 6.99 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 4.40 (br d, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 3.40 – 3.33 (m, 1 H), 2.96 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.28 – 2.23 (m, 2 H), 1.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H)

#### [0759] 화합물 88의 합성



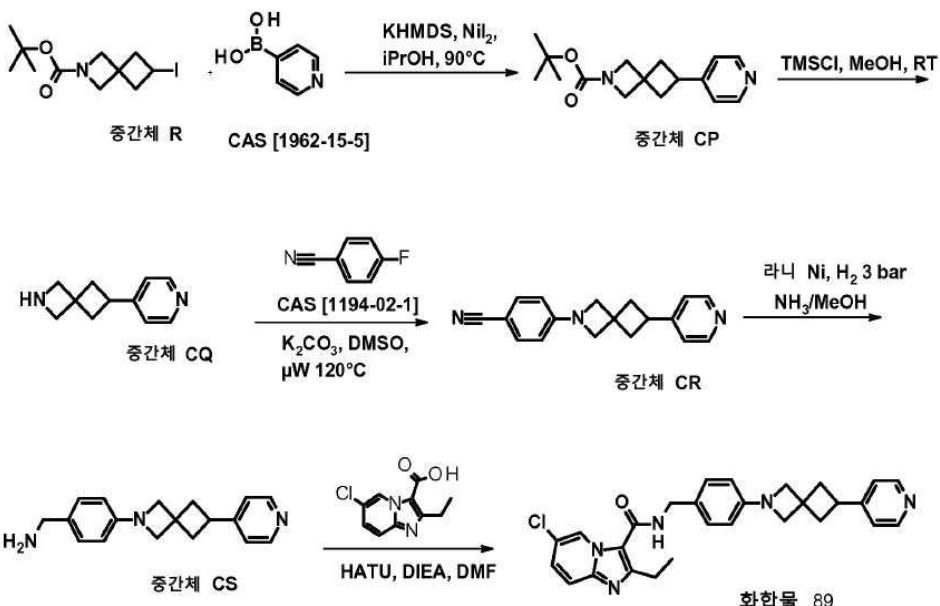
화합물 88

[0760]

[0761] 디이소프로필에틸아민 (0.171 mL, 1.01 mmol) 및 HATU (0.162 g, 0.43 mmol)를 DMF (4 mL) 중 중간체 L (0.11 g, 0.39 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반시키고, 그 후 DMF (2 mL) 중 중간체 38 (0.139 g, 0.43 mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카, 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 40 g, 그레이스, 액체 로딩, 이동상 구배: DCM/MeOH (100/0으로부터 90/10까지))에 의해 정제하여 갈색을 띠는 고형물을 제공하고, 이를 Et<sub>2</sub>O에서 미분화하고, 고 진공 하에 50°C에서 하룻밤 건조시켜 0.098 g의 누르스름한 고형물을 제공하였다. 이 고형물을 에탄올에 용해시키고, 증발 건조시켜 누르스름한 고형물을 제공하고, 이를 iPr<sub>2</sub>O에서 미분화하여 0.091 g의 화합물 88을 백색 고형물로서 제공하였다 (44%).

[0762] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.39 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.47 (br s, 1 H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.13 – 7.03 (m, 2 H), 7.02 – 6.96 (m, 1 H), 6.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 4.41 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.69 (s, 2 H), 3.41 – 3.33 (m, 1 H), 3.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.27 – 2.21 (m, 2 H), 1.26 (br t, *J* = 7.6 Hz, 3 H)

[0763]

화합물 89의 합성

[0764]

중간체 CP의 제조

[0765]

[0766] *iPrOH (20 mL) 중 피리딘-4-보론산 (CAS [1692-15-5], 0.571 g, 4.64 mmol), 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.14 g, 6.19 mmol), 요오드화나이켈 II (0.097 g, 0.31 mmol) 및 트랜스-2-아미노시클로헥산을 히드로클로라이드 (CAS [5456-63-3], 0.036 g, 0.31 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 그 후, 중간체 R (1.00 g, 3.09 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 가수분해시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카, 15 내지 40 μm, 120 g, 액체 로딩, 이동상 구배: DCM/MeOH (95/5로부터 90/10까지))에 의해 정제하여 0.251 g의 중간체 39를 백색 고형물로서 제공하였다 (30%).*

[0767]

중간체 CQ의 제조

[0768]

[0768] N<sub>2</sub> 하에 트리메틸실릴 클로라이드 (0.52 mL, 4.15 mmol)를 무수 메탄올 (10 mL) 중 중간체 CP (0.227 g, 0.83 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시키고, 그 후 증발 건조시켜 0.194 g의 중간체 CQ를 백색 고형물로서 제공하고 (정량적), 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0769]

중간체 CR의 제조

[0770]

[0770] 무수 DMSO (5.5 mL) 중 중간체 CQ (0.179 g), 4-플루오로벤조니트릴 (CAS [1194-02-1], 0.206 g, 1.70 mmol) 및 탄산칼륨 (0.587 g, 4.25 mmol)의 혼합물을 0 내지 400 W의 범위의 전력 출력을 갖는 단일 모드 마이크로웨이브 (바이오테이지 이니시에이터60)를 이용하여 120°C에서 1시간 동안 [고정된 홀드 시간] 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2회). 합한 유기층을 물 (2회) 및 염수 (2회)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카, 15 내지 40 μm, 40 g, 액체 로딩, 이동상 구배: DCM/MeOH (100/0로부터 95/5까지))에 의해 정제하여 0.095 g의 중간체 CR을 백색 고형물로서 제공하였다 (41%).

[0771]

중간체 CS의 제조

[0772]

[0772] MeOH 중 7 N 암모니아 (4 mL) 중 중간체 CR (0.095 g, 0.35 mmol), 및 라니 니켈 0.088 g, 1.5 mmol)의 혼합물을 3 bar의 H<sub>2</sub> 하에 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 셀라이트<sup>®</sup> 패드를 통하여 여과시키고, 건조될 때까지 증발시켜 0.078 g의 중간체 CS를 백색 고형물로서 제공하였다 (81%).

[0773]

화합물 89의 제조

[0774]

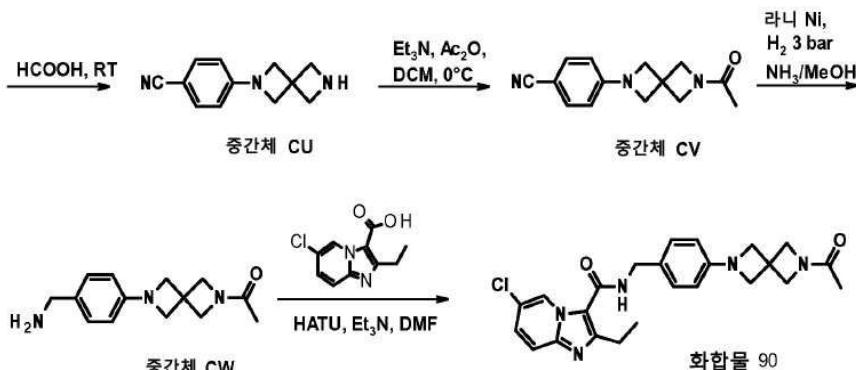
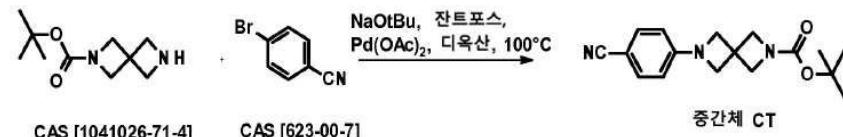
디이소프로필에틸아민 (0.118 mL, 0.69 mmol) 및 HATU (0.112 g, 0.29 mmol)를 DMF (3 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]페리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 0.064 g, 0.27 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반시켰고, 그 후 DMF (2 mL) 중 중간체 CS (0.078 g, 0.28 mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카, 15 내지 40 μm, 40 g, 액체 로딩, 이동상 구배: DCM/MeOH 100/0으로부터 90/10까지))에 의해 정제하여 점성 고형물을 제공하였다. 이 고형물을 Et<sub>2</sub>O에서 미분화하고, 그 후 DCM에 용해시키고, 물로 2회 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시켰고, 증발 건조시켜 0.072 g의 백색 고형물을 제공하였다. 이 고형물을 에탄올에 용해시키고, 증발 건조시키고, 그 후 Et<sub>2</sub>O 및 iPr<sub>2</sub>O/EtOH (9:1)에서 연속적으로 미분화하였다. 생성된 고형물을 분취형 LC (구형 C18 실리카, 25 μm, 40 g YMC-ODS-25, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 0.2% 수성 (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) / MeCN (30:70으로부터 0:100까지, 6 CV))에 의해 정제하고, 최종적으로 Et<sub>2</sub>O에서 미분화하여 0.032 g의 화합물 89를 백색 고형물로서 제공하였다 (25%).

[0775]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.06 (s, 1 H), 8.47 (br d, J = 5.6 Hz, 2 H), 8.37 (br t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.44 (br d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.41 (br d, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.41 (br d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.48 – 3.43 (m, 1 H), 2.96 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.62 – 2.57 (m, 2 H), 2.35 – 2.29 (m, 2 H), 1.25 (br t, J = 7.3 Hz, 3 H)

[0776]

### 화합물 90의 합성



[0777]

### 중간체 CT의 제조

[0779]

1,4-디옥산 (70 mL) 중 2-Boc-2,6-디아자스페로[3,3]헵탄 옥살레이트 (CAS [1041026-71-4], 2.0 g, 6.73 mmol), 4-브로모벤조니트릴 (CAS [623-00-7], 1.84 g, 10.1 mmol) 및 소듐 ter-부톡시드 (2.59 g, 26.9 mmol)의 용액을 탈기시켰다. 그 후, 아세트산팔라듐 (0.151 g, 0.673 mmol) 및 전트포스 (0.389 g, 0.673 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 N<sub>2</sub>로 다시 퍼지하고, 100°C에서 3시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트<sup>®</sup> 패드에서 여과시켰다. 케이크를 EtOAc로 세척하고, 여과액을 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카, 15 내지 40 μm, 120 g, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (95/5로부터 60/40까지))에 의해 정제하여 0.919 g의 중간체 CT를 백색 고형물로서 제공하였다 (48%).

[0780]

### 중간체 CU의 제조

[0781]

포름산 (5 mL) 중 중간체 CT (0.5 g, 1.67 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 증발시켜 0.526 g의 중간체 44를 주황색 겉으로서 제공하였으며, 이는 정치시에 결정화되었다

(정량적).

#### [0782] 중간체 CV의 제조

[0783] 0°C에서 DCM (7.5 mL) 중 중간체 CU (0.25 mg, 0.715 mmol) 및 트리에틸아민 (0.5 mL, 3.60 mmol)의 용액에 아세트산 무수물 (0.075 mL, 0.79 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 제거하고, 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카, 15 내지 40 μm, 24 g, 액체 로딩 (DCM), 이동상 구배: DCM/MeOH (99/1로부터 94/6까지))에 의해 정제하여 0.167 g의 중간체 CV를 백색 고형물로서 제공하였다 (97%).

#### [0784] 중간체 CW의 제조

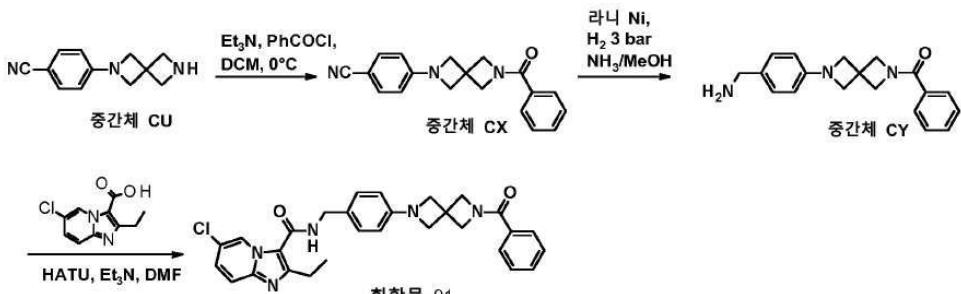
[0785] 오토클레이브에서, MeOH 중 7 N 암모니아 (4 mL) 중 중간체 CV (0.167 g, 0.69 mmol)의 용액에 라니 니켈 0.2 g, 3.4 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3 bar의 H<sub>2</sub> 하에 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 여과 제거하고, 진공에서 증발시켜 0.153 g의 중간체 CW를 백색 고형물로서 제공하였다 (90%).

#### [0786] 화합물 90의 제조

[0787] 트리에틸아민 (0.29 mL, 2.09 mmol) 및 HATU (0.285 g, 0.75 mmol)를 DMF (4 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조 [3,2-a]피리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 0.163 g, 0.68 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 그 후 DMF (3 mL) 중 중간체 CW (0.178 g, 0.726 mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 진공에서 증발시켜 0.717 g을 담황색 고형물로서 제공하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카 15 내지 40 μm, 50 g, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: DCM/MeOH (99/1%로부터 95/5까지))에 의해 정제하여 0.351 g을 황색 검으로서 수득하였다. 생성물을 역상 (고정상: YMC-액투스 트리아트-C18 10 μm 30x150 mm, 이동상: 70% 수성 (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 0.2%), 30% MeCN으로부터 100% MeCN까지의 구배)에 의해 정제하여 0.234 g의 백색 고형물을 제공하고, 이를 Et<sub>2</sub>O에서 미분화하고, 여과시키고, 고 진공 하에 건조시켜 0.222 g의 화합물 90을 백색 고형물로서 수득하였다 (72%).

[0788] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.06 (s, 1 H), 8.41 (br s, 1 H), 7.67 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.43 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.41 (br d, J = 5.0 Hz, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 3.91 (s, 4 H), 2.96 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

#### [0789] 화합물 91의 합성



[0790]

#### [0791] 중간체 CX의 제조

[0792] 0°C에서 DCM (7.5 mL) 중 중간체 CU (0.25 g, 0.715 mmol) 및 트리에틸아민 (0.50 mL, 3.60 mmol)의 용액에 벤조일 클로라이드 (0.09 mL, 0.78 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 제거하고, 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카, 15 내지 40 μm, 24 g, 그레이스, 액체 로딩 (DCM), 이동상 구배: DCM 99%, MeOH 1%로부터 DCM 96%, MeOH 4%까지)에 의해 정제하여 0.128 g의 중간체 CX를 백색 고형물로서 제공하였다 (59%).

#### [0793] 중간체 CY의 제조

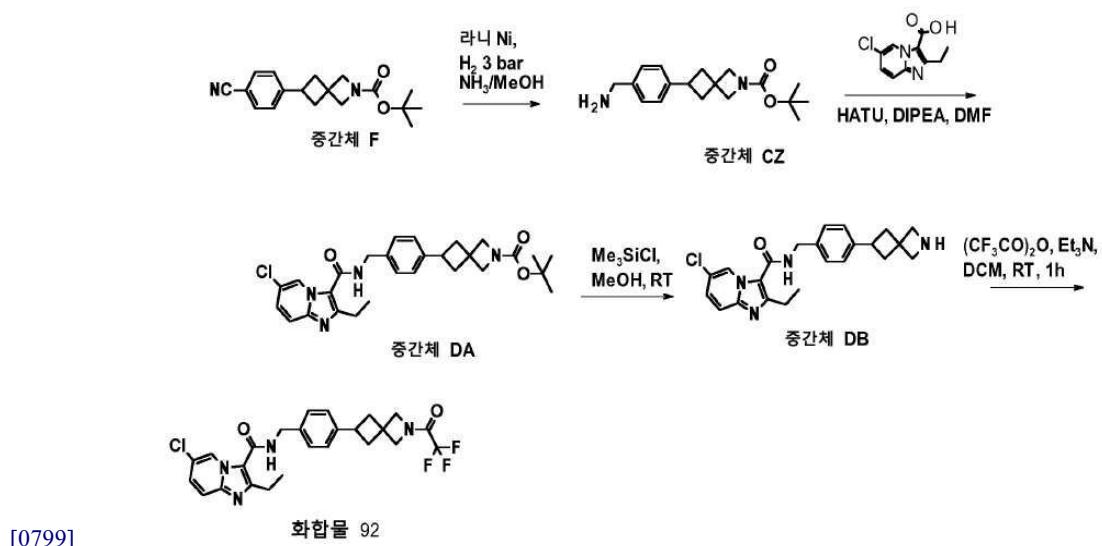
[0794] 오토클레이브에서, MeOH 중 7 N 암모니아 (2.4 mL) 중 중간체 CX (0.128 g, 0.422 mmol)의 용액에 라니 니켈 (0.12 g, 2.1 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 3 bar 하에 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 여과 제거하고, 진공에서 증발시켜 0.108 g의 중간체 CY를 무색 오일로서 제공하였으며, 이는 정차시에 결정화되었다 (83%).

#### 화합물 91의 제조

[0796] 디이소프로필에틸아민 (0.168 mL, 0.99 mmol) 및 HATU (0.168 g, 0.44 mmol)를 DMF (2.5 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]페리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 0.09 g, 0.38 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 그 후 DMF (1.7 mL) 중 중간체 CY (0.13 g, 0.42 mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 진공에서 증발시켜 0.52 g을 주황색 검으로서 제공하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카 15 내지 40  $\mu$ m, 40 g, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: DCM/MeOH (99/1로부터 94/6까지))에 의해 정제하여 0.137 g을 황색 검으로서 수득하였다. 생성물을 역상 (고정상: YMC-악투스 트리아트-C18 10  $\mu$ m 30x150 mm, 이동상: 60% 수성 ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  0.2%), 40% MeCN으로부터 100% MeCN까지의 구배)에 의해 정제하여 0.109 g의 무색 오일을 제공하고, 이를  $\text{Et}_2\text{O}$ 에서 미분화하고, 여과시키고, 고 진공 하에 건조시켜 0.095 g의 화합물 91을 백색 고형물로서 수득하였다 (49%).

[0797]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.06 (s, 1 H), 8.40 (br t,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H), 7.68 – 7.62 (m, 3 H), 7.54 – 7.44 (m, 4 H), 7.20 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 6.43 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 4.41 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 3.99 – 3.90 (br q, 4 H), 2.96 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 1.25 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H)

#### 화합물 92의 합성



[0799]

[0800] 중간체 CZ의 제조

[0801] 오토클레이브에서, MeOH 중 7 M 암모니아 (50 mL) 중 중간체 F (1.57 g, 5.26 mmol)의 용액에 라니 니켈 (1.4 g, 23.9 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3 bar 하에 주말에 걸쳐 수소화하였다 (3시간 후, 모든 수소가 소비되었다. 오토클레이브를 3 bar까지의  $\text{H}_2$ 로 재충전시켰다). 상기 혼합물을 여과 제거하고, 진공에서 증발시켰다. 잔존 회색 검을  $\text{EtOAc}$ 에 용해시키고, SiliMetS(R) 이미다졸 (1 당량 (w/w))을 이용하여 1시간 동안 교반시키고, 그 후 셀라이트<sup>®</sup> 패드에서 여과시켰다. 여과액을 진공에서 증발시켜 1.29 g의 중간체 CZ를 백색 고형물로서 수득하였다.

#### 중간체 DA의 제조

[0803] 디이소프로필에틸아민 (0.74 mL, 4.35 mmol) 및 DMF (15 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]페리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 0.4 g, 1.67 mmol)의 용액에 HATU (0.7 g, 1.84 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물

을 실온에서 20분 동안 교반시켰다. 중간체 CZ (505 mg, 1.67 mmol)를 첨가하고, 그 후 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 증발시켜 갈색 검을 제공하였다. 잔사를 분취형 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu$ m, 50 g, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 헵탄/EtOAc/MeOH (9:1) (85/15로부터 35/65까지))에 의해 정제하여 0.784 g의 중간체 DA를 백색 고형물로서 제공하였다 (92%).

## 중간체 DB의 제조

MeOH (16 mL) 중 중간체 DA (0.784 g, 1.54 mmol)의 용액에 클로로트리메틸실란 (1 mL, 7.92 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 증발시켜 0.79 g의 중간체 DA를 담황색 폼으로 수득하였다 (조 물질을 다음 단계에서 그대로 사용함).

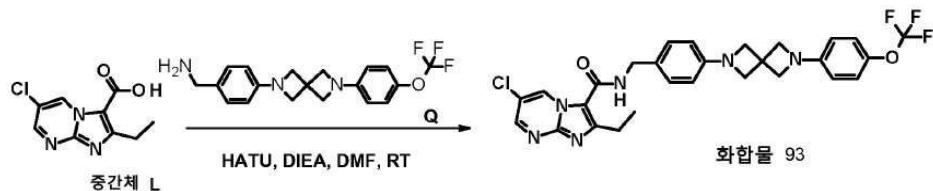
## 화합물 92의 제조

트리플루오로아세트산 무수물 ( $0.235\text{ mL}$ ,  $1.69\text{ mmol}$ )을  $0^\circ\text{C}$ 에서 DCM ( $9\text{ mL}$ ) 중 중간체 DB ( $0.79\text{ g}$ ,  $80\%$ ,  $1.54\text{ mmol}$ ) 및 트리에틸아민 ( $1.1\text{ mL}$ ,  $7.91\text{ mmol}$ )의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안, 그 후 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$ 으로 켄칭하고, DCM (2회)으로 추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과 제거하고, 그 후 진공에서 증발시켜  $0.75\text{ g}$ 의 미색 품을 생성하였다. 잔사를 분취형 LC (불규칙 SiOH, 15 내지  $40\text{ }\mu\text{m}$ ,  $50\text{ g}$ , 전식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 헵탄/EtOAc/MeOH (9:1) (90/10으로부터 60/40까지))에 의해 정제하여  $0.643\text{ g}$ 의 백색 품을 제공하였다.

잔사를 역상 (구형 C18, 25  $\mu\text{m}$ , 120 g YMC-ODS-25, 견식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 35% 수성 (NH4HCO3 0.2%), 65% MeCN으로부터 100% MeCN까지)에 의해 정제하고, 투명 분획물을 직접적으로 냉동 건조시켰다. 거품 같은 (fluffy) 고형물을 MeCN에 용해시키고, 그 후 진공 하에 증발시켜 무색 오일을 제공하였다. 이 ○오일을 Et<sub>2</sub>O에서 미분화하고, 진공 하에 증발시켜 0.593 g의 화합물 92를 백색 고형물로서 수득하였다 (2단계에 걸쳐 76%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.46 (br t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 4.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 4.33 (s, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 3.41 – 3.33 (m, 1 H), 2.99 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.68 – 2.55 (m, 2 H), 2.33 – 2.25 (m, 2 H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H)

### 화합물 93의 합성



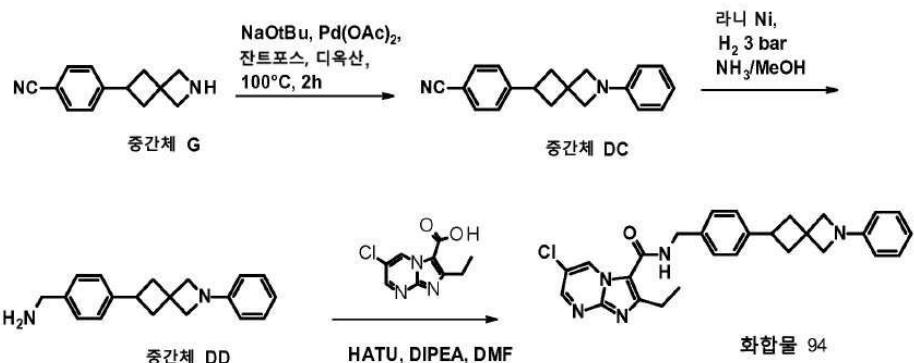
[0811]

디이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.764 mmol) 및 DMF (2 mL) 중 중간체 L (0.085 g, 0.299 mmol) 및 HATU (0.17 g, 0.447 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 그 후, DMF (1.4 mL) 중 중간체 Q (0.085 g, 0.304 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 증발시켜 0.543 g의 갈색 검을 제공하였다. 잔사를 분취형 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu$ m, 30 g, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 헵탄/EtOAc/MeOH (9:1) (90/10으로부터 45/55까지))에 의해 정제하여 0.088 g의 황색 검을 제공하였다 (이는 정치시에 결정화됨). 잔사를 Et<sub>2</sub>O/EtOH (9:1)에서 미분화하고, 여과 제거하고, 진공 하에 건조시켜 (50°C, 16시간) 0.064 g의 화합물 93을 담황색 고형물로서 제공하였다 (36%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.51 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.21 – 7.15 (m, 4 H), 6.68 (br t, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 6.44 (br d, *J* = 8.1 Hz, 4 H), 4.41 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 3.95 (br s, 8 H), 3.00 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0814]

## 화합물 94의 합성



[0815]

[0816]

[0817] 따라서, 중간체 G (0.315 g, 1.34 mmol) 및 브로모벤젠으로부터 출발하여 중간체 BV와 동일한 방식으로 중간체 DC를 제조하여 0.245 g, 66%를 수득하였다.

[0818]

[0819] 따라서, 중간체 DC (0.14 g, 0.51 mmol)로부터 출발하여 중간체 CZ와 동일한 방식으로 중간체 DD를 제조하여 0.135 g, 83%를 제공하였다.

[0820]

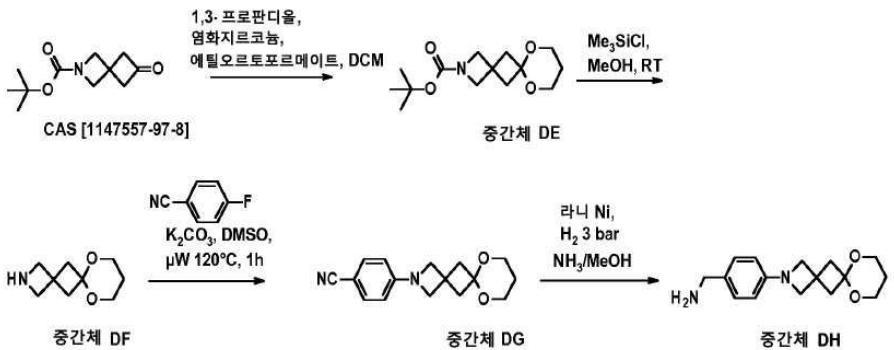
### 화학물 94의 제조

[0821] 디이소프로필에틸아민 ( $200 \mu\text{L}$ ,  $1.18 \text{ mmol}$ ) 및 DMF ( $2.5 \text{ mL}$ ) 중 중간체 L ( $0.135 \text{ g}$ ,  $0.475 \text{ mmol}$ ) 및 HATU ( $0.27 \text{ g}$ ,  $0.71 \text{ mmol}$ )의 용액을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 그 후, DMF ( $2.5 \text{ mL}$ ) 중 중간체 52 ( $0.135 \text{ g}$ ,  $0.485 \text{ mmol}$ )를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 증발시켜  $0.848 \text{ g}$ 의 갈색 오일을 제공하였다. 잔사를 분취형 LC (불규칙 SiOH, 15 내지  $40 \mu\text{m}$ ,  $40 \text{ g}$ , 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 헵탄/EtOAc/MeOH (9:1) (80/20으로부터 35/65까지)에 의해 정제하여  $0.159 \text{ g}$ 의 담황색 고형물을 제공하였다. 고형물을 Et<sub>2</sub>O/EtOH (9:1)에서 미분화하고, 여과 제거하고, 진공 하에 건조시켜 ( $50^\circ\text{C}$ , 16시간)  $0.118 \text{ g}$ 의 백색 고형물을 제공하였다. 이 고형물을 역상 (고정상: YMC-악투스 트리아트-C18 10  $\mu\text{m}$  30x150 mm, 이동상:  $40\%$  수성. ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  0.2%), 60% ACN으로부터 100% ACN까지의 구배)에 의해 정제하고, 그 후 진공 하에 건조시켜 ( $60^\circ\text{C}$ , 16시간)  $0.076 \text{ g}$ 의 화합물 94를 백색 고형물로서 제공하였다 (29%).

[0822]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.40 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1 H), 8.68 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 8.57 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H), 7.32 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 7.22 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 7.15 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2 H), 6.65 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 6.41 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 4.51 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.42 (quin,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H), 3.03 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.61 - 2.54 (m, 2 H), 2.34 - 2.23 (m, 2 H), 1.28 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H).

[0823]

## 화합물 95 및 화합물 96의 합성



[0824]

## 중간체 DE의 제조

[0826]

무수 DCM (10 mL) 중 2-Boc-2-아자스페로[3.3]헵탄-6-온(CAS [1181816-12-5], 0.5 g, 2.37 mmol), 1,3-프로판디올 (0.26 mL, 3.55 mmol), 에틸오르토포르메이트 (0.39 mL, 2.37 mmol) 및 염화지르코늄 (0.028 g, 0.118 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 2시간 후, 0.25 당량의 에틸오르토포르메이트 (0.099 mL, 0.59 mmol) 및 0.5 당량의 1,3-프로판디올 (0.09 mL, 1.18 mmol)을 첨가하였다.

[0827]

5시간 후, 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 켄칭하고, DCM (30 mL)으로 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 증발 건조시켜 0.633 g의 중간체 DE를 무색 오일로서 제공하였다.

[0828]

## 중간체 DF의 제조

[0829]

따라서, 중간체 DE ( $0.63\text{ g}$ ,  $2.35\text{ mmol}$ )로부터 출발하여 중간체 DB와 동일한 방식으로 중간체 DF를 제조하여  $0.431\text{ g}$ ,  $2.1\text{ mmol}$ 을 히드로클로라이드 염으로 수득하였다.

[0830]

중간체 DG의 제조

[0831]

무수 DMSO (12 mL) 중 중간체 DF (0.426 g, 2.07 mmol), 4-플루오로벤조니트릴 (0.376 g, 3.11 mmol) 및 탄산칼륨 (0.859g, 6.21 mmol)의 혼합물을 0 내지 400 W의 범위의 전력 출력을 갖는 단일 모드 마이크로웨이브 (바이오테이지 이니시에이터60)를 이용하여 120°C에서 1시간 동안 [고정된 홀드 시간] 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2 x 30 mL) 및 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 증발 건조시켜 녹색 고형물을 제공하였다. 잔사를 분취형 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40 μm, 80 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 헵탄/EtOAc (90/10으로부터 50/50까지))에 의해 정제하여 0.369 g의 중간체 DG를 백색 고형물로서 제공하였다 (66%).

[0832]

중간체 DH의 제조

[0833]

따라서, 중간체 DG ( $0.334\text{ g}$ ,  $1.24\text{ mmol}$ )로부터 출발하여 중간체 CZ와 동일한 방식으로 중간체 DH를 제조하여  $0.297\text{ g}$ ,  $88\%$ 를 제공하였다.

[0834]

## 화합물 95의 제조

[0835]

트리에틸아민 (0.39 mL, 2.81 mmol) 및 DMF (6 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조[3,2-a]페리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 0.225 g, 0.939 mmol) 및 HATU (0.39 g, 1.03 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 그 후 DMF (5 mL) 중 중간체 DH (0.27 g, 0.984 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 증발시켜 1.22 g의 주황색 검을 제공하였다. 잔사를 분취형 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu$ m, 50 g, 머크, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 헵탄/EtOAc/MeOH (9:1) (90/10으로부터

45/55까지))에 의해 정제하여 0.483 g의 백색 품을 제공하였다 (96%).

[0836] 51 mg의 잔사를 MeCN에 용해시키고, 펜탄 (2회)으로 세척하고, 진공에서 증발시켰다. 잔존 무색 오일을 Et<sub>2</sub>O에서 미분화하고, 여과 제거하고, 고 진공 하에 건조시켜 (50°C, 16시간) 43 mg의 화합물 95를 백색 고형물로서 수득하였다.

[0837] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 8.37 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 6.39 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.40 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.77 – 3.72 (m, 8 H), 2.95 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.39 (s, 4 H), 1.60 – 1.55 (m, 2 H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

#### 화합물 96의 제조

[0839] 아세톤 (7.5 mL) 및 물 (1.8 mL) 중 화합물 95 (0.35 g, 0.673 mmol) 및 파라-톨루엔솔폰산 (0.013 g, 0.0673 mmol)의 용액을 0 내지 400 W의 범위의 전력 출력을 갖는 단일 모드 마이크로웨이브 (바이오테이지 이니시에이터60)를 이용하여 100°C에서 2시간 동안 [고정된 홀드 시간] 가열하였다. 상기 혼합물을 0 내지 400 W의 범위의 전력 출력을 갖는 단일 모드 마이크로웨이브 (바이오테이지 이니시에이터60)를 이용하여 100°C에서에서 2시간 동안 [고정된 홀드 시간] 다시 가열하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 제거하고, 진공에서 증발시켜 0.301 g의 황색 고형물을 수득하였다. 잔사를 분취형 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40 μm, 24 g, 그레이스, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 헵탄/EtOAc/MeOH (9:1) (80/20로부터 40/60까지))에 의해 정제하여 0.275 g의 미색 고형물을 제공하였다. 고형물을 Et<sub>2</sub>O (3회), 그 후 Et<sub>2</sub>O/EtOH (9:1, 2회)에서 미분화하고, 여과 제거하여 0.256 g의 백색 고형물을 수득하였다.

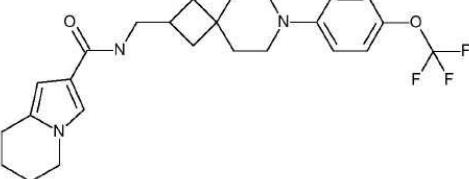
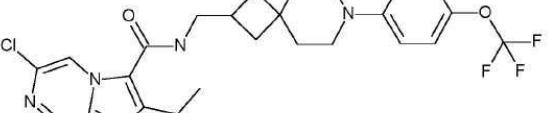
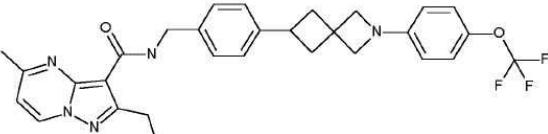
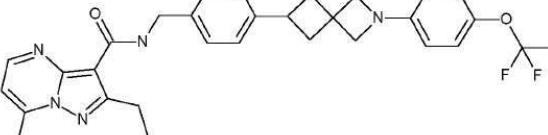
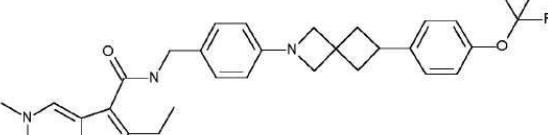
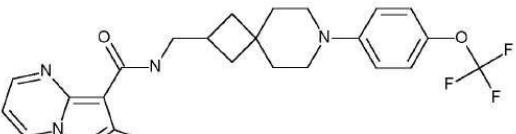
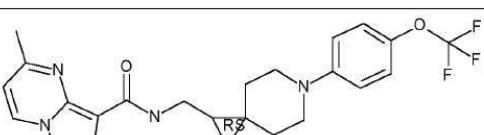
[0840] 고형물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40 μm, 24 g, 그레이스, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 헵탄/EtOAc/MeOH (9:1) (90/10으로부터 50/50까지))에 의해 정제하고, 투명 분획물을 직접적으로 합하여 0.151 g의 백색 고형물을 제공하였다. 고형물을 역상 (구형 C18, 25 μm, 40 g YMC-ODS-25, 건식 로딩 (셀라이트), 이동상 구배: 75% 수성 (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 0.2%), 25% MeCN으로부터 35% 수성 (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 0.2%), 65% MeCN까지))에 의해 정제하고, 투명 분획물을 냉동 건조시켜 0.045 g의 화합물 96을 백색 고형물로서 수득하였다.

[0841] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.39 (br s, 1 H), 7.66 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 6.45 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 4.41 (br d, J = 4.6 Hz, 2 H), 3.96 (s, 4 H), 3.35–3.29 (m, 4 H), 2.96 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

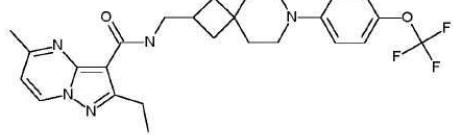
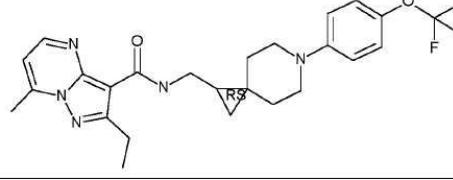
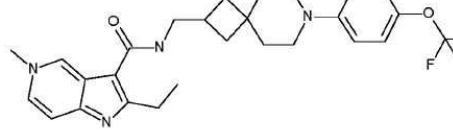
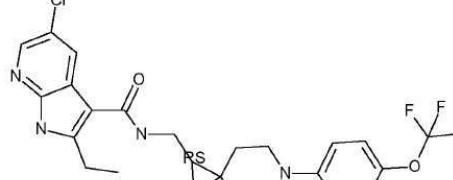
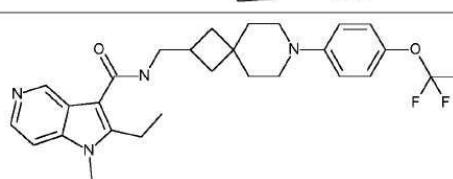
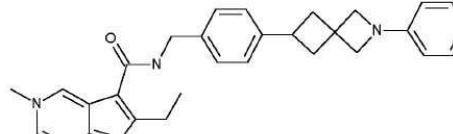
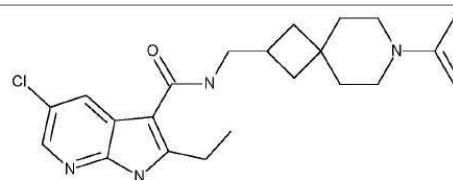
[0842] 또한 하기 화합물을 본원에서의 절차에 따라 제조하였다:

화합물 번호	구조
97	
98	
99	

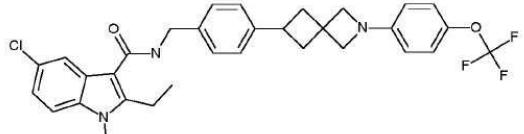
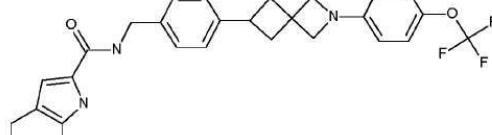
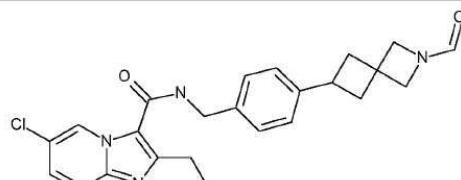
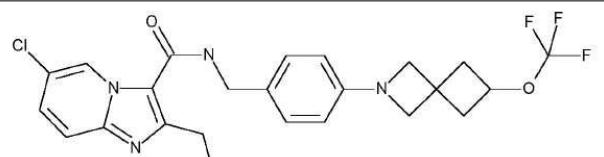
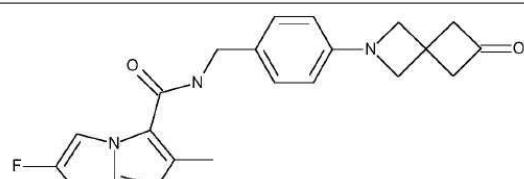
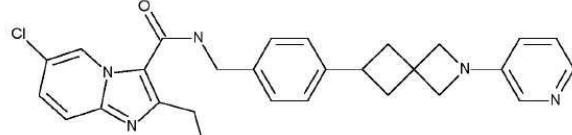
[0843]

화합물 번호	구조
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

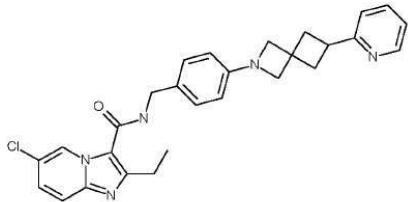
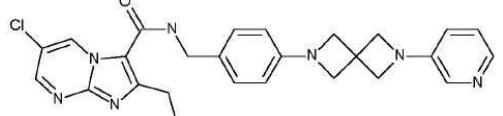
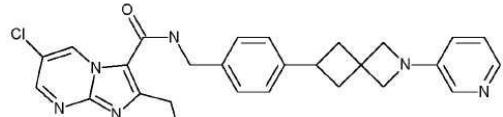
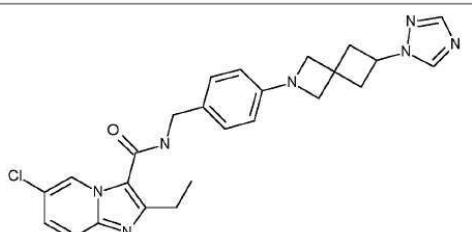
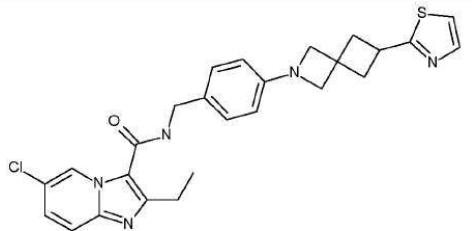
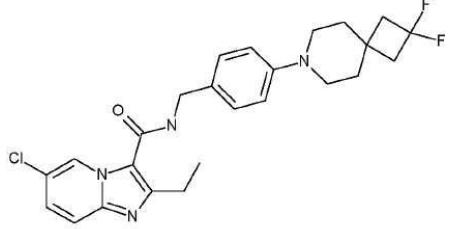
[0844]

화합물 번호	구조
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

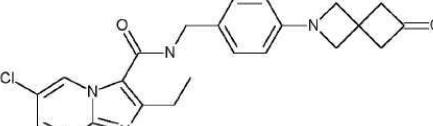
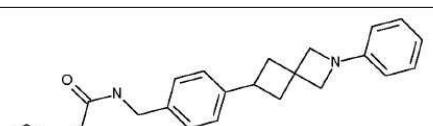
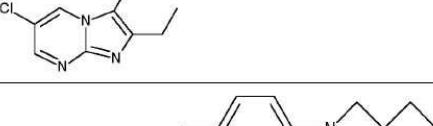
[0845]

화합물 번호	구조
114	
115	
116	
117	
118	
119	

[0846]

화합물 번호	구조
120	
121	
122	
123	
124	
125	

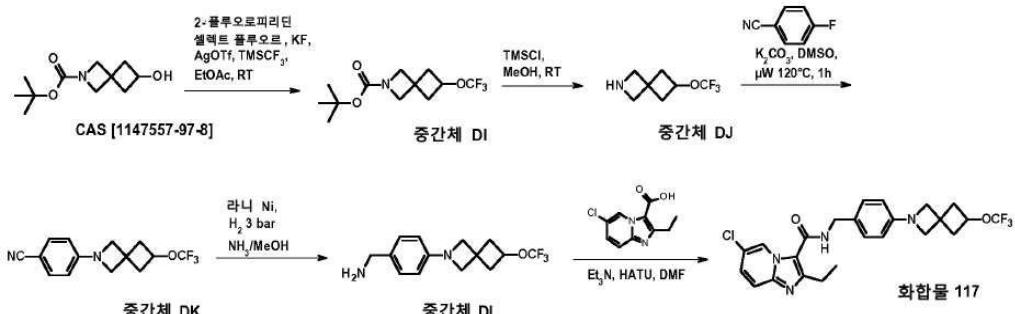
[0847]

화합물 번호	구조
126	
127	
128	
129	

[0848]

[0849]

화합물 117, 화합물 130 및 화합물 131의 합성



[0850]

[0851]

[0852] 은 트리플레이트 (3.6 g, 14.1 mmol), 셀렉트플루오르(Selectfluor)<sup>®</sup> (2.49 g, 7.03 mmol), 플루오르화칼륨 (1.09 g, 18.8 mmol) 및 6-옥소-2-아자스페로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (CAS [1147557-97-8], 1.00 g, 4.69 mmol)의 혼탁물을 N<sub>2</sub>로 펴지하였다. 그 후, EtOAc (24 mL), 2-플루오로파리딘 (1.21 mL, 14.1 mmol) 및 트리플루오로메틸트리메틸실란 (THF 중 2 M) (7.03 mL, 14.1 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 다시 펴지하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 셀라이트<sup>®</sup>에서 여과시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카, 15 내지 40 μm, 50 g, 머크, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (90/10으로부터 50/50까지))에 의해 정제하여 0.64 g의 중간체 DI를 백색 결정으로서 제공하였다 (49%).

[0853]

[0854] 클로로트리메틸실란 ( $0.9\text{ mL}$ ,  $7.12\text{ mmol}$ )을 무수 메탄올 ( $9\text{ mL}$ ) 중 중간체 DI ( $0.4\text{ g}$ ,  $1.42\text{ mmol}$ )의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 증발시켜  $0.308\text{ g}$ 의 중간체 DJ를 연한 분홍색 겉으로 제공하였으며, 이는 정치시에 결정화되었다 (정량적).

[0855] 중간체 DK의 제조

DMSO (7 mL) 중 중간체 DJ (0.308 g, 1.42 mmol), 4-플루오로벤조니트릴 (CAS [1194-02-1], 0.346 g, 2.83 mmol) 및 탄산칼륨 (0.782 g, 5.66 mmol)의 혼탁물을 0 내지 400 W의 범위의 전력 출력을 갖는 단일 모드 마이크로웨이브 (바이오테이지 이니시에이터60)를 이용하여 120°C에서 30분 동안 [고정된 훌드 시간] 가열하였다. 상기 혼합물을 EtOAc에서 회석시키고, 물 (3x), 염수 (3x)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 제거하고, 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카, 15 내지 40 μm, 24 g, 그레이스, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (95/5로부터 60/40까지))에 의해 정제하여 0.101 g의 중간체 DK를 백색 고형물로서 제공하였다 (25%).

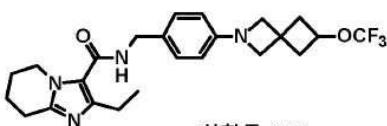
[0857] 중간체 DL의 제조

오토클레이브에서, MeOH 중 7 N 암모니아 (1.8 mL) 중 중간체 DK (0.101 g, 0.36 mmol)의 용액에 라니 니켈 (대략 0.1 g, 1.7 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3 bar의 H<sub>2</sub> 하에 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 여과 제거하고, 진공에서 증발시켰다. 여과액을 EtOAc 중에 테이크업되게 하고, 셀라이트<sup>®</sup> 패드에서 여과시켰다. 여과액을 진공에서 증발시켜 0.09 g의 중간체 DL을 무색 오일로서 제공하였다 (87%).

[0859] 화합물 117의 제조

디이소프로필에틸아민 (0.132 mL, 0.78 mmol) 및 HATU (125 mg, 0.33 mmol)를 DMF (2 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조[1,2-a]페리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 0.072 g, 0.30 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 그 후 DMF (1 mL) 중 중간체 DL (0.09 g, 0.31 mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 진공에서 증발시켜 0.26 g의 갈색 오일을 제공하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 실리카 15 내지 40 μm, 12 g 그레이스, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc/MeOH (9:1) (90/10으로부터 50/50까지))에 의해 정제하여 0.126 g을 황색 고형물로서 수득하였다. 생성물을 역상 (구형 C18, 25 μm, 120 g YMC-ODS-25, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 30% 수성 (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 0.2%), 70% MeCN으로부터 100% MeCN까지)에 의해 정제하여 0.107 g의 백색 고형물을 제공하고, 이를 Et<sub>2</sub>O에서 미분화하고, 여과시키고, 고 진공 하에 건조시켜 0.085 g의 화합물 117을 백색 고형물로서 수득하였다 (57%).

[0861] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 8.37 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 9.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.38 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.79 (m, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.40 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.78 (d, J = 11.6 Hz, 4 H), 2.95 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.68 - 2.55 (m, 2 H), 2.45 - 2.38 (m, 2 H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

[0862] 화합물 130의 제조

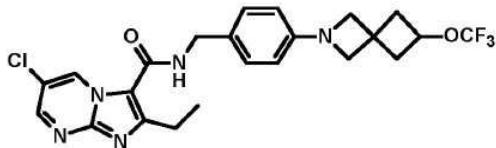
화합물 130

## [0863]

중간체 CI 및 중간체 DL로부터 출발하여 화합물 117과 동일한 방식으로 화합물 130을 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (규칙 SiOH 30 μm, 12 g 인터립, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc/MeOH (70:25:5로부터 40:50:10까지))에 의해 정제하여 0.099 g의 화합물 130을 미색 고형물로서 제공하였다 (31%).

[0865] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.09 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.36 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.79 (quint., J = 7.3 Hz, 1 H), 4.28 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.96 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 2.70 - 2.63 (m, 4 H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.47 - 2.39 (m, 2 H), 1.86 - 1.75 (m, 4 H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

[0866]

화합물 131의 제조

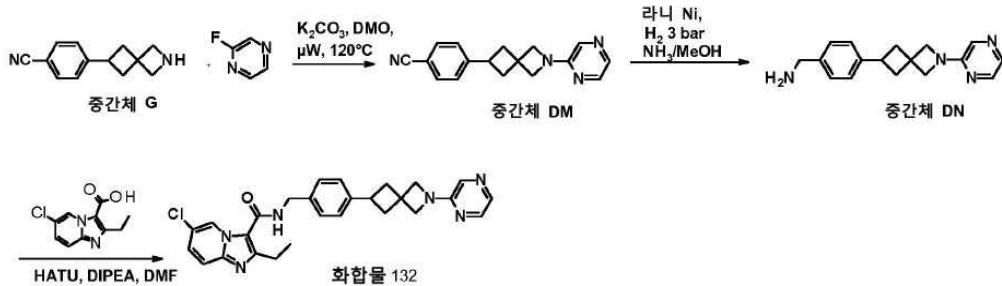
[0867]

트리에틸아민 (0.4 mL, 2.88 mmol) 및 DCM (8.5 mL) 중 중간체 L (250 mg, 1.03 mmol)의 용액에 EDCI (300 mg, 1.57 mmol) 및 HOt (210 mg, 1.55 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. DCM (2 mL) 중 중간체 DL (312 mg, 1.09 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 그 후 상기 혼합물을 물 (2x) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40 μm, 40 g, 그레이스, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (80/20으로부터 20/80까지))에 의해 정제하여 담황색 고형물로서 제공하고, 이를 에탄올에서 미분화하고, 여과 제거하여 0.248 g의 화합물 131을 백색 고형물로서 수득하였다 (49%).

[0869]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.38 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.49 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.38 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.79 (quin, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.40 (br d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.7 (s, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 2.99 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.67 – 2.63 (m, 2 H), 2.43 – 2.39 (m, 2 H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

[0870]

화합물 132의 합성

[0871]

중간체 DM의 제조

[0873]

DMSO (6.2 mL) 중 중간체 G (0.238 g, 1.01 mmol), 2-플루오로피라진 (0.123 mL, 1.52 mmol) 및 탄산칼륨 (420 mg, 3.04 mmol)의 혼탁물을 0 내지 400 W의 범위의 전력 출력을 갖는 단일 모드 마이크로웨이브 (바이오테이지 이니시에이터60)를 이용하여 120°C에서 1시간 동안 [고정된 홀드 시간] 가열하였다. 반응 혼합물을 진백에서 증발시키고, 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40 μm, 40 g, 머크, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: DCM/MeOH (100/0으로부터 90/10까지))에 의해 정제하여 0.194 g의 중간체 DM을 황색 고형물로서 제공하였다 (69%).

[0874]

중간체 DN의 제조

[0875]

따라서, 중간체 DM으로부터 출발하여 중간체 DL과 동일한 방식으로 중간체 DN을 제조하여 0.169 g, 88%를 생성하였다.

[0876]

화합물 132의 제조

[0877]

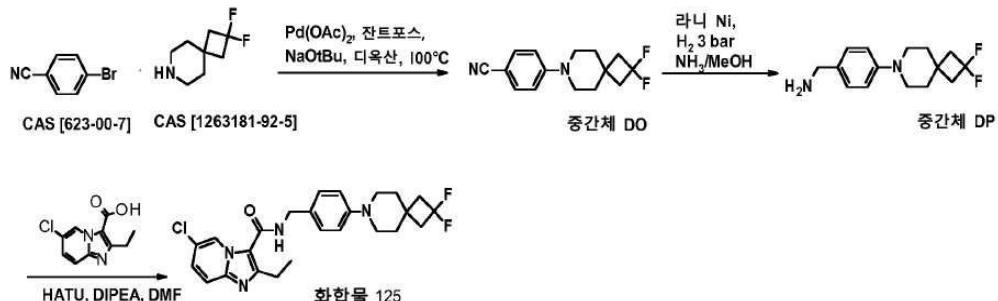
디이소프로필에틸아민 (0.24 mL, 1.41 mmol) 및 HATU (0.227 g, 0.60 mmol)를 DMF (3.2 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조[1,2-a]파리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 0.125 g, 0.54 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 그 후 DMF (3.2 mL) 중 중간체 DN (0.152 g, 0.54 mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 건조 상태까지 증발시켰다. 잔사를 DCM에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub> 1% (2x), 물 (2x) 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40 μm, 40 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: DCM/MeOH (100/0으로부터 90/10까지))에 의해 정제하여 갈색 고형물을 제공하고, 이를 Et<sub>2</sub>O에서 미분화하여 0.121 g의 화합물 132를 미색 고형물로서 수득하였다 (46%).

[0878]

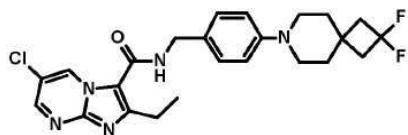
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.07 (s, 1 H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.85 (s, 1

H), 7.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.50 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 4.17 (s, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.42 (quin, J = 8.9 Hz, 1 H), 2.99 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.63 – 2.57 (m, 2 H), 2.33 – 2.27 (m, 2 H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

#### [0879] 화합물 125 및 화합물 133의 합성



[0888]

화합물 133의 제조

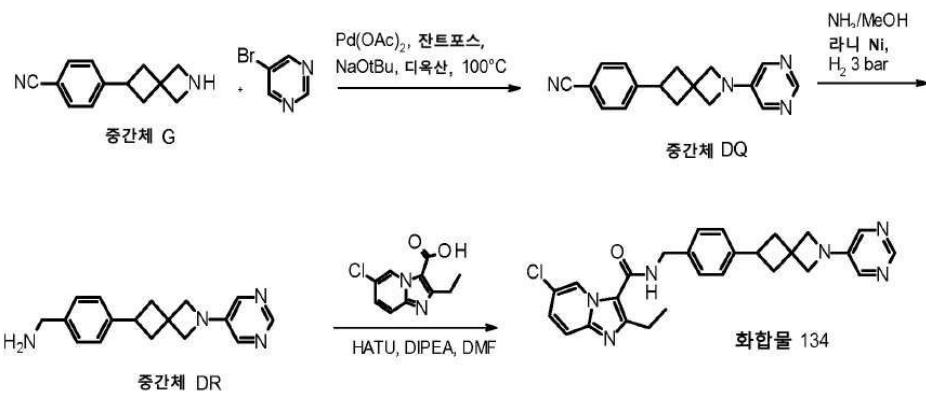
[0889]

[0890] 중간체 L 및 중간체 DP로부터 출발하여 화합물 125와 동일한 방식으로 화합물 133을 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 40 g 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 햅탄/(AcOEt/MeOH (9/1)) (90/10으로부터 60/40까지); 그 후 구형 C18 25  $\mu\text{m}$ , 40 g YMC-ODS-25, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 0.2% 수성 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/MeCN (65/35로부터 25/75까지))에 의해 정제하여 0.083 g의 화합물 133을 백색 고형물로서 제공하였다 (36%).

[0891]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 9.39 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 8.67 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 8.51 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H), 7.21 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H), 6.92 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 4.42 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H), 3.10 - 3.06 (m, 4 H), 3.00 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 2.39 (t,  $J$  = 13.5 Hz, 4H), 1.71 - 1.67 (m, 4 H), 1.26 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H)

[0892]

화합물 134의 합성

[0893]

중간체 DQ의 제조

[0894]

[0895] 아세트산팔라듐 (0.107 g, 117  $\mu\text{mol}$ ) 및 잔트포스 (0.182 g, 293  $\mu\text{mol}$ )를 1,4-디옥산 (8.3 mL) 중 중간체 G (0.55 g, 2.34 mmol), 5-브로모피리미딘 (0.373 g, 2.34 mmol) 및 소듐 t-부톡시드 (0.676 g, 7.03 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 분위기를 소기시키고, N<sub>2</sub>로 역충전시켰다. 반응 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 AcOEt 및 DCM으로 희석시키고, 셀라이트<sup>®</sup> 패드에서 여과시켰다. 여과액을 건조 상태까지 증발시켰다. 조 혼합물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 120 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: DCM/MeOH (100/0으로부터 95/5까지))에 의해 정제하여 0.306 g의 중간체 DQ를 황색 고형물로서 제공하였다 (47%).

[0896]

중간체 DR의 제조

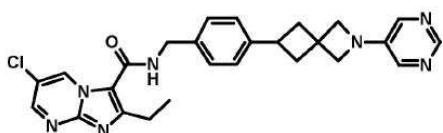
[0897]

따라서, 중간체 DQ로부터 출발하여 중간체 DL과 동일한 방식으로 중간체 DR을 제조하여 0.298 g, 96%를 황색 고형물로서 생성하였다.

[0898]

화합물 134의 제조

[0899]



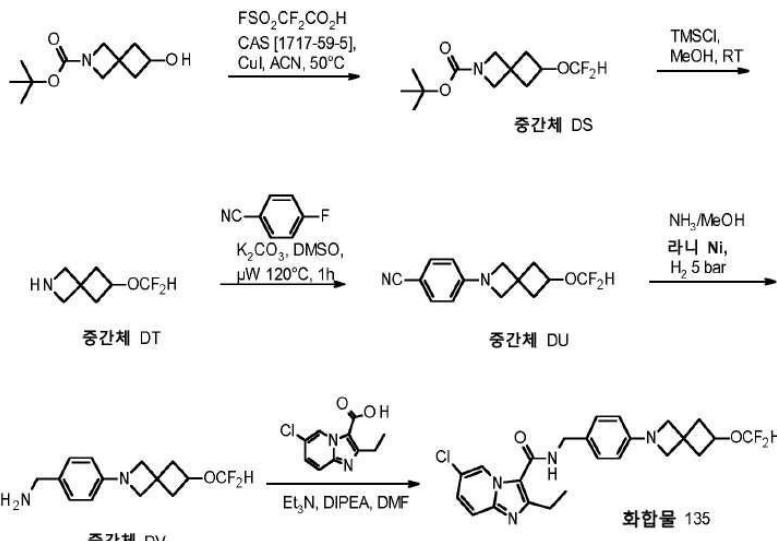
[0900]

6-클로로-2-에틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실산 CAS [1216142-18-5] 및 중간체 DR로부터 출발하여 화합물 132와 동일한 방식으로 화합물 134를 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 80 g,

그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: DCM/MeOH (100/0으로부터 90/10까지))에 의해 정제하여 0.268 g의 화합물 134를 백색 고형물로서 제공하였다 (56%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 8.53 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.03 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 7.88 Hz, 2 H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 3.46 – 3.36 (m, 1 H), 3.00 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.62 – 2.58 (m, 2 H), 2.33 – 2.28 (m, 2 H), 1.29 – 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

## 화합물 135 및 화합물 136의 합성



[0903]

## 중간체 DS의 제조

[0905]

$\text{N}_2$  하에  $50^\circ\text{C}$ 에서 아세토니트릴 ( $6 \text{ mL}$ ) 중  $2,2\text{-디클루오로-2-(클루오로솔포닐)아세트산}$  (CAS [1717-59-5],  $1.25 \text{ g}$ ,  $7.03 \text{ mmol}$ )의 용액을 아세토니트릴 ( $12 \text{ mL}$ ) 중 *tert*-부틸 6-히드록시-2-아자스페로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (CAS [1147557-97-8],  $1.00 \text{ g}$ ,  $4.69 \text{ mmol}$ ) 및 요오드화구리 ( $0.179 \text{ g}$ ,  $0.94 \text{ mmol}$ )의 용액에 1시간 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 추가로 교반시키고, 그 후 건조 상태까지 증발시켰다. 조생성물을 분취용 LC (불규칙  $\text{SiOH}$ , 15 내지  $40 \mu\text{m}$ ,  $80 \text{ g}$ , 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/ $\text{EtOAc}$  ( $100/0$ 으로부터  $70/30$ 까지))에 의해 정제하여  $0.788 \text{ g}$ 의 중간체 DS를 백색 고형물로서 제공하였다 ( $64\%$ ).

중간체 DT의 제조

[0907]

따라서, 중간체 DS로부터 출발하여 중간체 DJ와 동일한 방식으로 중간체 DT를 제조하여 0.563 g (정량적)을 무색 오일로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다.

중간체 DU의 제조

[0909]

따라서, 중간체 DT로부터 출발하여 중간체 DK와 동일한 방식으로 중간체 DU를 제조하여 0.445 g, 60%를 백색 고형물로서 제공하였다.

중간체 DV의 제조

[0911]

따라서, 중간체 DU로부터 출발하여 중간체 DL과 동일한 방식으로 중간체 DV를 제조하여 0.433 g, 96%를 무색 오일로서 생성하였다.

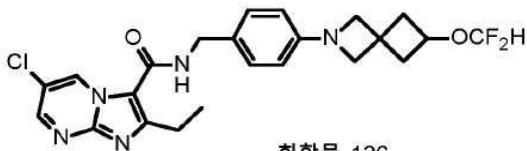
## 화합물 135의 제조

[0913]

6-클로로-2-에틸이미다조[1,2-a]페리딘-3-카르복실산 CAS [1216142-18-5] 및 중간체 DV로부터 출발하여 화합물 132와 동일한 방식으로 화합물 135를 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40 μm, 80 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: DCM 100%, MeOH 0%부터 DCM 95%, MeOH 5%까지)에 의해 정제하여 0.176 g의 화합물 135를 백색 고형물로서 제공하였다 (53%).

[0914]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 9.05 (s, 1 H), 8.38 (br t,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H), 7.66 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1 H), 7.45 (dd,  $J$  = 9.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.18 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 6.62 (t,  $J$  = 76 Hz, 1 H), 6.38 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H), 4.54 (quin,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 4.40 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 2.95 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.59 – 2.55 (m, 2 H), 2.30 – 2.26 (m, 2 H), 2.28, 1.24 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H)

#### 화합물 136의 제조



화합물 136

[0916]

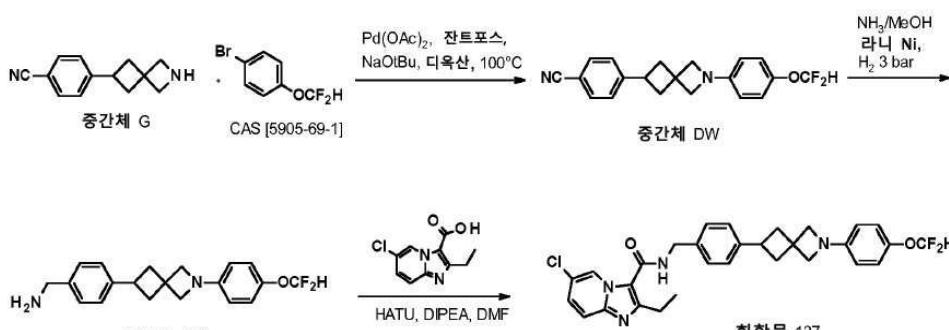
[0917] 중간체 L 및 중간체 DV로부터 출발하여 화합물 135와 동일한 방식으로 화합물 136을 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 80 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: DCM/MeOH 100/0으로부터 90/10까지))에 의해 정제하여 0.127 g의 화합물 136을 백색 고형물로서 제공하였다 (38%).

[0918]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 9.38 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 8.67 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 8.48 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H), 7.18 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2 H), 6.62 (t,  $J$  = 76 Hz, 1 H), 6.37 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 4.54 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H), 4.40 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 2.99 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 2.59 – 2.54 (m, 2 H), 2.30 – 2.25 (m, 2 H), 1.26 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H)

[0919]

#### 화합물 137의 합성



[0920]

#### 중간체 DW의 제조

[0921] 따라서, 중간체 G 및 4-브로모디플루오로메톡시벤젠 CAS [5905-69-1]로부터 중간체 DQ와 동일한 방식으로 중간체 DW를 제조하여 0.13 g을 백색 고형물로서 생성하였다 (30%).

#### 중간체 DX의 제조

[0922] 따라서, 중간체 DW로부터 출발하여 중간체 DR과 동일한 방식으로 중간체 DX를 제조하여 0.264 g를 백색 고형물로서 생성하였다 (90%).

#### 화합물 137의 제조

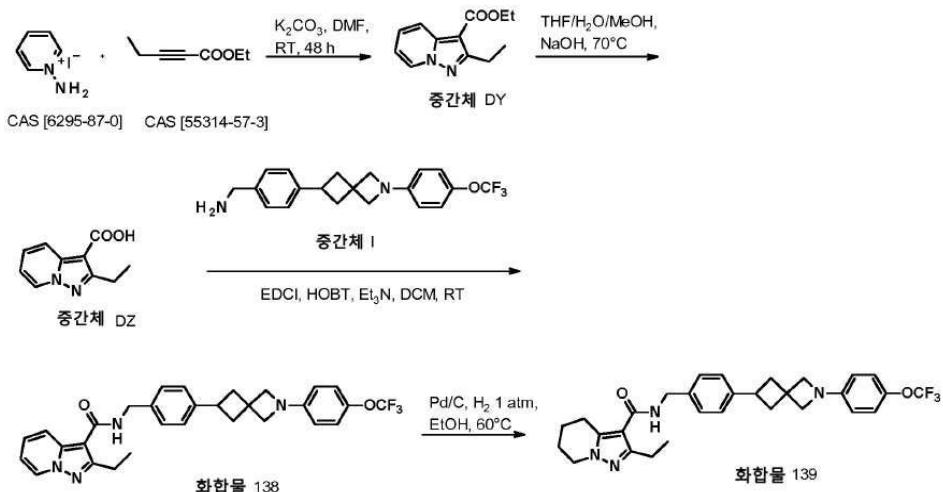
[0923] [0924] 따라서, 중간체 DW로부터 출발하여 중간체 DR과 동일한 방식으로 중간체 DX를 제조하여 0.264 g를 백색 고형물로서 생성하였다 (90%).

[0925] [0926] 6-클로로-2-에틸이미다조[1,2-a]파리딘-3-카르복실산 CAS [1216142-18-5] 및 중간체 DX로부터 출발하여 화합물 132와 동일한 방식으로 화합물 137을 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 40 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: DCM/MeOH 100/0으로부터 90/10까지))에 의해 정제하여 0.132 g의 화합물 137을 백색 고형물로서 제공하였다 (69%).

[0927]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 9.07 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 8.47 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1 H), 7.67 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1 H), 7.46 (dd,  $J$  = 9.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.31 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H), 7.22 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H), 6.98 (t,  $J$  = 76 Hz, 1 H), 6.98 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2 H), 6.43 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2 H), 4.50 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.46 – 3.36 (m, 1 H), 2.99 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.59 – 2.54 (m, 2 H), 2.30 – 2.25 (m, 2 H), 1.27 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H)

[0928]

## 화합물 138 및 화합물 139의 합성



[0929]

## 중간체 DY의 제조

[0931]

에틸 2-펜티노에이트 (18 mL, 135 mmol)를 DMF (250 mL) 중 1-아미노페리디늄 요오다이드 (25 g, 113 mmol) 및 탄산칼륨 (19 g, 135 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하였다 (3x). 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 증발 건조시켜 14.5 g의 갈색 고형물을 제공하고, 이를  $\text{Et}_2\text{O}$ , 및 MeCN에서 연속적으로 미분화하고, 여과시켜 8.1 g의 중간체 DY를 미색 고형물로서 제공하였다. 여과액을 증발 건조시키고, 분취용 LC (규칙 SiOH 30  $\mu\text{m}$ , 120 g 인터컴, 건식 로딩 (셀라이트®), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (100/0으로부터 70/30까지))에 의해 정제하여 추가의 1.2 g의 중간체 73을 백색 고형물로서 제공하였다 (전체 수율: 38%).

[0932]

중간체 DZ의 제조

[0933]

8 M 수성 수산화나트륨 (20 mL, 164 mmol)을 THF (39 mL) 및 메탄올 (39 mL) 중 중간체 DY (7 g, 32.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70°C에서 하룻밤 교반시켰다. HCl (1 M)을 pH~7-8이 될 때까지 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 고 진공 하에 건조시켜 5.3 g의 중간체 DZ를 미색 고형물로서 제공하였다 (87%).

[0934]

화합물 138의 제조

[0935]

DCM (6 mL) 중 중간체 DY (0.1 g, 0.52 mmol) 및 트리에틸아민 (0.188 mL, 1.36 mmol)의 용액에 EDCI (0.152 g, 0.78 mmol) 및 HOBr (0.108 g, 0.78 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시킨 후 중간체 I (0.202 g, 0.56 mmol)을 첨가하고, 그 후 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (2x)로 세척하였다. 유기층을  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (규칙 SiOH 30  $\mu m$ , 25 g 인터컴, 전식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상: 햅탄/AcOEt/MeOH (100:35:5); 그 후 구형 C18 25  $\mu m$ , 40 g YMC-ODS-25, 액체 로딩 (MeOH/MeCN), 이동상 구배: 50:50으로부터 0:100까지의 0.2% 수성  $NH_4HCO_3$ /MeCN, 그 후 100% MeCN)에 의해 정제하여 백색 고형물을 제공하고, 추가로  $Et_2O$ 에서 미분화하여 0.145 g의 화합물 138을 백색 고형물로서 제공하였다 (52%).

[0936]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.68 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.18 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.40 – 7.36 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.95 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1 H), 6.45 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.45 – 3.35 (m, 1 H), 3.01 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.59 – 2.55 (m, 2 H), 2.31 – 2.25 (m, 2 H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

[0937]

화합물 139의 제조

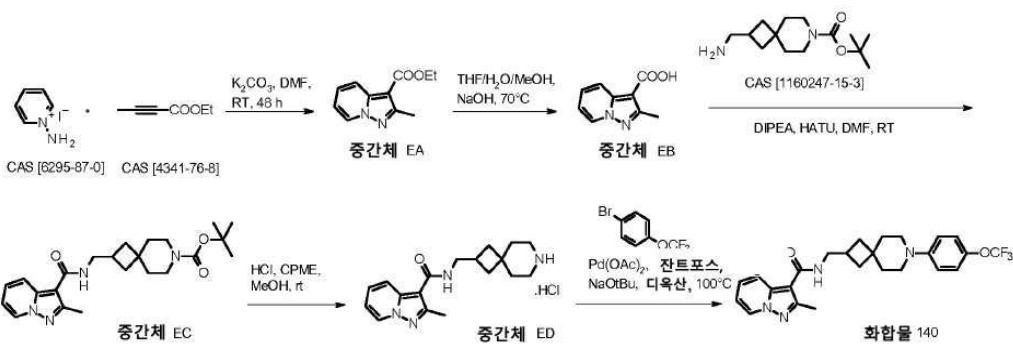
[0938]

회합률 138 (0.1 g, 0.187 mmol)을 에탄올 (1.3 mL)에 용해시키고 Pd/C 10% (10 mg)로 처리하였다. 살기 반응

물을  $H_2$  하에 대기압에서 60°C에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트<sup>®</sup>에서 여과시키고, EtOAc로 헹구었다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu m$ , 24 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (70/30으로부터 10/90까지))에 의해 정제하여 0.065 g의 화합물 139를 백색 고형물로서 제공하였다 (65%).

[0939]  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 7.69 (br t,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 7.29 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H), 7.10 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 6.38 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 4.26 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H), 3.96 (br t,  $J$  = 5.8 Hz, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 3.50 – 3.43 (m, 1 H), 2.84 (br t,  $J$  = 6.1 Hz, 2 H), 2.67 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H), 2.60 – 2.56 (m, 2 H), 2.31 – 2.27 (m, 2 H), 1.93–1.88 (m, 2 H), 1.76–1.72 (m, 2 H), 1.09 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H)

#### 화합물 140, 화합물 141 및 화합물 142의 합성



[0941]

#### 중간체 EA의 제조

[0943] 에틸-2-부티노에이트 (CAS [4341-76-8], 6.2 mL, 54.0 mmol)를 DMF (100 mL) 중 1-아미노피리디늄 요오다이드 (CAS [6295-37-0], 10 g, 45 mmol) 및 탄산칼륨 (7.5 g, 54 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조 상태까지 증발시키고, 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하였다 (3x). 유기층을  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 증발 건조시켜 5.1 g의 중간체 EA를 갈색 고형물로서 제공하였다 (55%).

#### 중간체 EB의 제조

[0945] 따라서, 중간체 EA로부터 출발하여 중간체 DZ와 동일한 방식으로 중간체 EB를 제조하여 3.7 g을 미색 고형물로서 생성하였다.

#### 중간체 EC의 제조

[0947] DMF (15 mL) 중 중간체 EB (0.2 g, 1.14 mmol), HATU (0.475 g, 1.25 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.47 mL, 3.41 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반시킨 후 DMF (5 mL) 중 tert-부틸 2-(아미노메틸)-7-아자스 피로-[3.5]노난-7-카르복실레이트 (CAS [1160247-15-3], 0.303g, 1.19 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조 상태까지 증발시키고, 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 1%  $NaHCO_3$  수용액 (2x), 물 (2x) 및 염수 (2x)로 세척하였다. 유기층을  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (규칙 SiOH 30  $\mu m$ , 12 g 인터컴, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc/MeOH (100:0:0으로부터 70:25:5까지); 그 후 구형 C18 25  $\mu m$ , 40 g YMC-ODS-25, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 0.2% 수성  $NH_4HCO_3$ /MeOH (50:50으로부터 10:90까지), 그 후 0.2% 수성  $NH_4HCO_3$ /MeOH (10:90))에 의해 정제하여 0.318 g의 중간체 EC를 무색 오일로서 제공하였다 (68%).

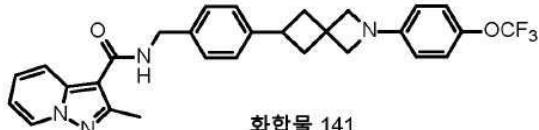
#### 중간체 ED의 제조

[0949] CPME 중 3 M HCl (0.77 mL, 2.31 mmol)을 0°C에서 메탄올 (6 mL) 중 중간체 EC (0.318 g, 0.77 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 하룻밤 가온되게 하였다. 추가의 3 M HCl (CPME 중) (0.51 mL, 1.54 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온까지 하룻밤 가온되게 하였다. 상기 혼합물을 건조 상태까지 증발시켜 0.306 g의 중간체 ED를 백색 고형물로서 제공하였다 (정량적).

[0950] 화합물 140의 제조

[0951] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 중간체 ED (0.26 g, 0.745 mmol), 4-브로모트리플루오로메톡시벤젠 (0.166 mL, 1.12 mmol) 및 소듐 t-부톡시드 (0.286 g, 2.98 mmol)의 혼합물을 10분 동안 N<sub>2</sub> 베블링하여 탈기시킨 후 아세트산팔라듐 (0.016 g, 75 μmol) 및 잔트포스 (0.043 g, 75 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 하룻밤 교반시키고, 그 후 실온까지 냉각시키고, 셀라이트® 패드를 통하여 여과시켰다. 케이크를 EtOAc로 세척하고, 여과액을 건조 상태까지 증발시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하였다 (2x). 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 놓축시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH 15 내지 40 μm, 10 g 바이오테이지, 액체 로딩 (DCM), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc/MeOH (80:17:3에서 60:35:5까지); 그 후 구형 C18 25 μm, 40 g YMC-ODS-25, 건식 로딩 (셀라이트®), 이동상 구배: 0.2% 수성 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/MeCN (70:30으로부터 0:100 까지, 10 CV), 그 후 0.2% 수성 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/MeCN (0:100)에서 5 CV)에 의해 정제하여 0.062 g의 화합물 140을 백색 고형물로서 제공하였다 (18%).

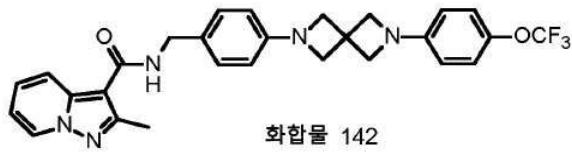
[0952] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.64 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.60 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.37 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.00 – 6.93 (m, 3 H), 3.37 – 3.30 (m, 2 H), 3.17 – 3.12 (m, 2 H), 3.07 – 3.05 (m, 2 H), 2.58 – 2.50 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 1.93 – 1.88 (m, 2 H), 1.69 – 1.65 (m, 2 H), 1.63 – 1.54 (m, 4 H)

[0953] 화합물 141의 제조

## [0954]

[0955] 중간체 EB 및 중간체 I로부터 출발하여 화합물 140과 동일한 방식으로 화합물 141을 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40 μm, 40 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (70/30으로부터 10/90까지))에 의해 정제하여 0.056 g의 화합물 141을 백색 고형물로서 제공하였다 (43%).

[0956] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.65 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.08 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.40 – 7.37 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.97–6.95 (m, 1 H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.41 (quin, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.60 – 2.55 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.30 – 2.26 (m, 2 H)

[0957] 화합물 142의 제조

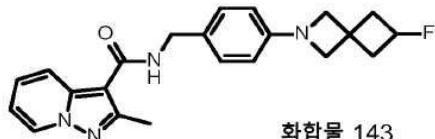
## [0958]

[0959] 중간체 EB 및 중간체 Q로부터 출발하여 화합물 140과 동일한 방식으로 화합물 142를 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40 μm, 40 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (70/30으로부터 10/90까지))에 의해 정제하여 0.165 g의 화합물 142를 백색 고형물로서 생성하였다 (62%).

[0960] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.64 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.98 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.39 – 7.35 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.97–6.93 (m, 1 H), 6.49 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.43 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.37 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.00 (s, 4 H), 3.95 (s, 4 H), 2.55 (s, 3 H)

[0961]

## 화합물 143의 제조



[0962]

화합물 143

[0963]

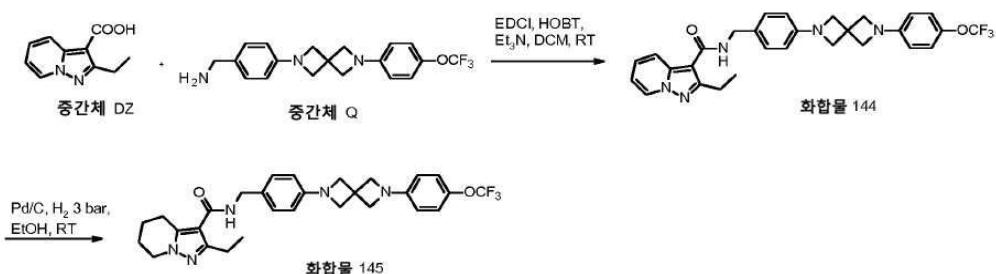
중간체 EB 및 중간체 CC로부터 출발하여 화합물 140과 동일한 방식으로 화합물 143을 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu$ m, 40 g, 그레이스, 전식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (70/30으로부터 10/90까지))에 의해 정제하여 0.252 g의 화합물 143을 백색 고형물로서 제공하였다 (74%).

[0964]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.98 (br t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.39 – 7.35 (m, 1 H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.96–6.93 (m 1 H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 5.01 (dquin, J = 56, 6.5 Hz, 1 H), 4.35 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 2.61 – 2.58 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.39 – 2.30 (m, 2 H)

[0965]

#### 화합물 144 및 화합물 145의 합성



[0966]

## 화합물 144의 제조

[0968]

중간체 DZ 및 중간체 Q로부터 출발하여 화합물 138과 동일한 방식으로 화합물 144를 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu$ m, 40 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (70/30으로부터 10/90까지))에 의해 정제하여 0.128 g의 화합물 144를 백색 고형물로서 제공하였다 (51%).

[0969]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.66 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 8.06 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.38 – 7.34 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.95–6.92 (m, 1 H), 6.49 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 6.43 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.37 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 4.00 (s, 4 H), 3.95 (s, 4 H), 2.99 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

[0970]

## 화합물 145의 제조

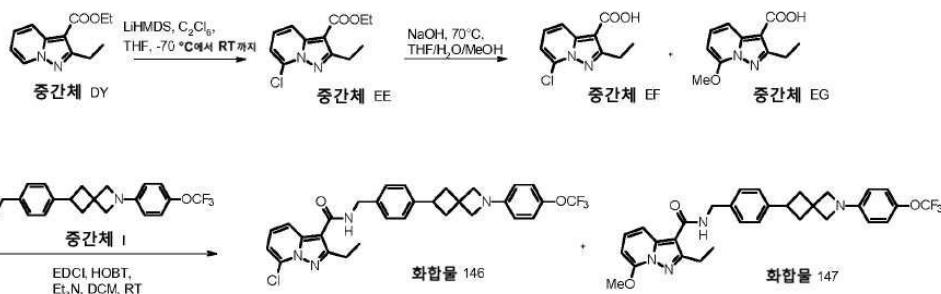
[0971]

화합물 144 (0.32 g, 0.56 mmol)를 에탄올 (5 mL)에 용해시키고, Pd/C 10% (0.064 g, 0.060 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 3 bar의 H<sub>2</sub> 하에 실온에서 3일 동안 교반시키고, 그 후 셀라이트® 패드에서 여과시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15-40 μm, 24 g, 그레이스, 액체 로딩 (DCM), 이동상 구배: 헵탄/(EtOAc /MeOH) (9:1) (90/0으로부터 20/80까지); 그 후 구형 C18, 25 μm, 40 g YMC-ODS-25, 건식 로딩 (셀라이트®), 이동상 구배: 50% (수성 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 0.2%), 50% MeCN으로부터 100% MeCN까지, 그 후 MeCN 100%)에 의해 정제하여 0.184 g의 화합물 145를 백색 고형물로서 제공하였다 (56%).

[0972]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.69 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.41 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.27 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.0 (s, 4 H), 3.99 – 3.94 (m, 2 H), 3.94 (s, 4 H), 2.85 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.67 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.94 – 1.88 (m, 2 H), 1.77 – 1.72 (m, 2 H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)

[0973]

화합물 146 및 화합물 147의 합성

[0974]

중간체 EE의 제조

[0976]

$\text{N}_2$  하에  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 1.5 M LiHMDS (2.64 mL, 3.96 mmol)를 THF (10 mL) 중 중간체 DY (0.721 g, 3.30 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 상기 반응물을  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반시키고, 그 후 THF (2 mL) 중 헥사클로로에탄 (0.938 g, 3.96 mmol)을 적가하였다. 상기 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반시키고, 물 및 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 켄칭하였다. 수성상을  $\text{EtOAc}$ 로 추출하였다. 유기상을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 증발시켜 0.913 g의 중간체 EE (정량적)를 제공하고, 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0977]

중간체 EF/EG의 제조

[0978]

8 M 수산화나트륨 (2.05 mL, 16.4 mmol)을 THF (3.9 mL) 및 MeOH (3.9 mL) 중 중간체 EE (813 mg, 3.22 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을  $70^{\circ}\text{C}$ 에서 하룻밤 교반시켰다. HCl (1 M)을 pH 1이 될 때까지 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 고 진공 하에  $50^{\circ}\text{C}$ 에서 건조시켜 중간체 EF와 EG의 혼합물 0.612 g을 제공하고, 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0979]

화합물 146 및 화합물 147의 제조

[0980]

중간체 EF/EG의 혼합물 및 중간체 I로부터 출발하여 화합물 138과 동일한 방식으로 화합물 146 및 147을 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 24 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (70/30으로부터 10/90까지))에 의해 정제하여 0.128 g (61%)의 화합물 146 및 0.037 g (17%)의 화합물 147 (둘 다 백색 고형물로서)을 제공하였다.

[0981]

화합물 146

[0982]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 8.36 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 7.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 7.42 – 7.38 (m, 1 H), 7.31 – 7.26 (m, 3 H), 7.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.14 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.45 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2 H), 4.46 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.43 – 3.38 (m, 1 H), 3.04 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.60 – 2.54 (m, 2 H), 2.31 – 2.25 (m, 2 H), 1.26 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H)

[0983]

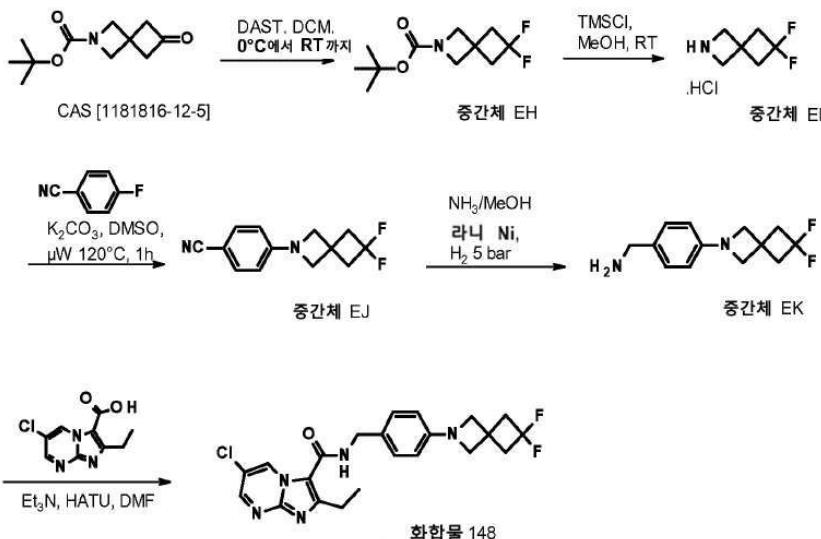
화합물 147

[0984]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 8.14 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1 H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.40 – 7.36 (m, 1 H), 7.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.14 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 6.46 – 6.44 (m, 3 H), 4.44 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 3.96 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.46 – 3.38 (m, 1 H), 3.00 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.60 – 2.54 (m, 2 H), 2.31 – 2.25 (m, 2 H), 1.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H)

[0985]

화합물 148의 합성



[0986]

## 중간체 EH의 제조

[0988]

0°C에서 건조 DCM (50 mL) 중 tert-부틸 6-옥소-2-아자스페로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (CAS [1181816-12-5], 1 g, 4.73 mmol)의 용액에 DAST (1.86 mL, 14.2 mmol)를 첨가하고, 그 후 상기 혼합물을 실온까지 가온시키고, 16시간 동안 교반시켰다. 추가의 DAST (0.62 mL, 1 eq., 4.73 mmol)를 첨가하고, 그 후 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$ 으로 켄칭하고, 그 후 10분 동안 교반시켰다. 충들을 분리하고, 수성층을 DCM으로 추출하였다 (2x). 합한 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과 제거하고, 건조 상태까지 증발시켜 1.02 g의 중간체 EH를 황색 고형물로서 제공하였다 (76%).

[0989]

## 중간체 EI의 제조

[0990]

따라서, 중간체 EH로부터 출발하여 중간체 DJ와 동일한 방식으로 중간체 83을 제조하여 0.764 g을 베이지색 고형물로서 생성하였다.

[0991]

중간체 EJ의 제조

[0992]

따라서, 중간체 EI로부터 출발하여 중간체 DK 및 4-플루오로벤조니트릴과 동일한 방식으로 중간체 EJ를 제조하여 0.608 g을 백색 고형물로서 생성하였다.

[0993]

중간체 EK의 제조

[0994]

따라서, 중간체 EJ로부터 출발하여 중간체 DL과 동일한 방식으로 중간체 EK를 제조하여 0.559 g을 청색 고형불로서 생성하였다 (74%).

[0005]

회한문 148회 제3

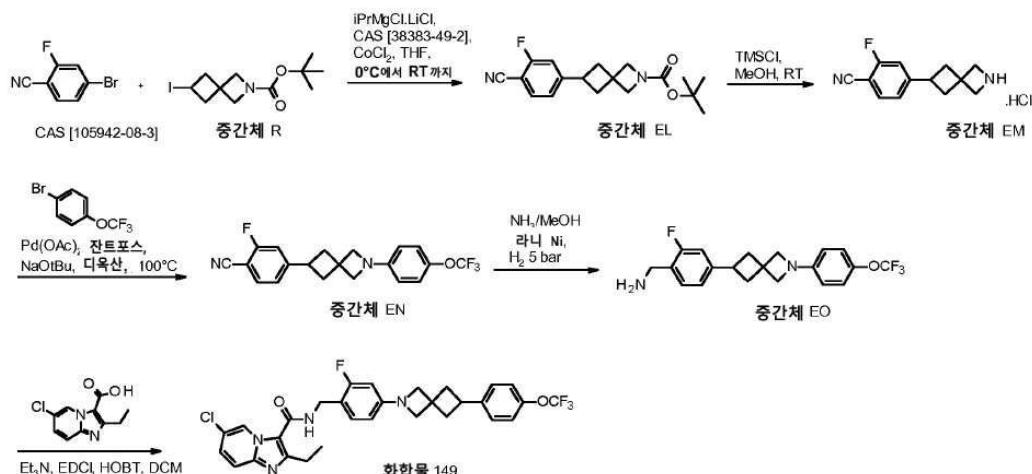
[0006]

중간체 L 및 중간체 EK로부터 출발하여 화합물 117과 동일한 방식으로 화합물 148을 제조하였다 (DIPEA 대신 트리에틸아민을 사용함). 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu$ m, 40 g, 그레이스, 전식 로딩 (셀라이트®), 이동상 구배: 헵탄/(EtOAc /MeOH) (9:1) (85/15로부터 40/60까지))에 의해 정제하여 0.285 g의 화합물 148을 백색 고형물로서 제공하였다 (70%).

[0997]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.38 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.41 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.85 (s, 4 H), 2.99 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.84 (t, J = 12.6 Hz, 4 H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

[0998]

화합물 149의 합성

[0999]

중간체 EL의 제조

[1000]

$N_2$  하에  $0^\circ C$ 에서  $1.3\text{ M}$  iPrMgCl.LiCl ( $7.14\text{ mL}$ ,  $9.28\text{ mmol}$ )을 무수 THF ( $25\text{ mL}$ ) 중 2-플루오로-4-브로모벤조니트릴의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을  $N_2$  스트림 하에  $0^\circ C$ 에서 4시간 동안 교반시킨 후  $N_2$  하에  $0^\circ C$ 에서 무수 THF ( $25\text{ mL}$ ) 중 중간체 R 및 N1,N1,N2,N2-테트라메틸시클로헥산-1,2-디아민 (CAS [38383-49-2],  $0.063\text{ g}$ ,  $0.37\text{ mmol}$ ) 및  $CoCl_2$  ( $0.04\text{ g}$ ,  $0.31\text{ mmol}$ )의 용액에 캐뉼러를 삽입하였다 (대략 30분). 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다, 그 후 물로 켄칭하였다. EtOAc를 첨가하고, 수성충을 분리하고, EtOAc으로 추출하였다 (2x). 합한 유기층을 염수로 세척하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과 제거하고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 혼합물을 분취용 LC (규칙 SiOH,  $30\text{ }\mu m$ ,  $80\text{ g}$ , 인터킴, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (95/5로부터 60/40까지); 그 후 구형 C18,  $25\text{ }\mu m$ ,  $120\text{ g}$  YMC-ODS-25, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 20% (수성  $NH_4HCO_3$  0.2%), 80% MeCN으로부터 100% MeCN까지)에 의해 정제하여 0.933-g의 중간체 EL을 백색 고형물로서 제공하였다 (95%).

[1002]

중간체 EM의 제조

[1003]

따라서, 중간체 EL로부터 출발하여 중간체 DJ와 동일한 방식으로 중간체 EM을 제조하여 0.608 g를 백색 고형물로서 생성하였다 (74%).

[1004]

중간체 EN의 제조

[1005]

따라서, 중간체 EM 및 4-브로모트리플루오로메톡시벤젠으로부터 출발하여 중간체 DW와 동일한 방식으로 중간체 EN을 제조하여 0.478 g를 백색 고형물로서 생성하였다.

[1006]

중간체 EO의 제조

[1007]

따라서, 중간체 EN으로부터 출발하여 중간체 DL과 동일한 방식으로 중간체 EO를 제조하여 0.18 g을 청색 고형물로서 생성하였다 (89%).

[1008]

화합물 149의 제조

[1009]

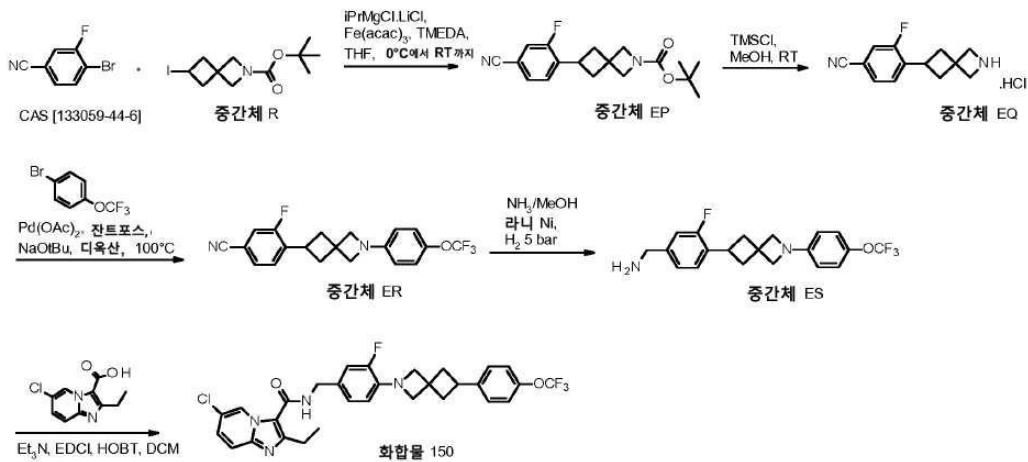
6-클로로-2-에틸이미다조[1,2-a]페리딘-3-카르복실산 CAS [1216142-18-5], 및 중간체 EO로부터 출발하여 화합물 131과 동일한 방식으로 화합물 149를 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지  $40\text{ }\mu m$ ,  $24\text{ g}$ , 그레이스, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 헵탄/(EtOAc /MeOH) (9:1) (95/5로부터 50/50까지); 그 후 구형 C18,  $25\text{ }\mu m$ ,  $40\text{ g}$  YMC-ODS-25, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 50% (수성  $NH_4HCO_3$  0.2%), 50% MeCN으로부터 100% MeCN까지, 그 후 100% MeCN)에 의해 정제하여 0.148 g의 화합물 149를 백색 고형물로서 제공하였다 (41%).

[1010]

$^1H$  NMR ( $500\text{ MHz}$ , DMSO-d6)  $\delta$  ppm  $9.06\text{ (d, }J = 1.6\text{ Hz, 1 H)}$ ,  $8.46\text{ (t, }J = 5.7\text{ Hz, 1 H)}$ ,  $7.67\text{ (d, }J =$

9.5 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.15 – 7.06 (m, 4 H), 6.45 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.54 (br d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.44 (quin, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.98 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.59 – 2.55 (m, 2 H), 2.32 – 2.28 (m, 2 H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

### [1011] 화합물 150의 합성



[1012]

### [1013] 중간체 EP의 제조

[1014]

$N_2$  하에  $0^\circ C$ 에서 1.3 M iPrMgCl.LiCl (10.5 mL, 13.7 mmol)을 무수 THF (8 mL) 중 4-브로모-3-플루오로벤조니트릴 (1.39 g, 6.96 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을  $N_2$  스트림 하에  $0^\circ C$ 에서 4시간 동안 교반시켰다. 이 용액을  $N_2$  하에  $0^\circ C$ 에서 1시간에 걸쳐 무수 THF (15 mL) 중 중간체 R (0.75 g, 2.32 mmol), Fe(acac)<sub>3</sub> (0.082 g, 0.23 mmol) 및 TMEDA (0.84 mL, 5.57 mmol)의 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시키고, 그 후  $NH_4Cl$ 로 켄칭하였다. EtOAc 및 물을 첨가하고, 수성층을 분리하고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조합물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu m$ , 50 g, 머크, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (100/0으로부터 65/35까지))에 의해 정제하여 0.391 g의 중간체 EP를 황색 고형물로서 제공하였다 (53%).

[1015]

### [1016] 중간체 EQ의 제조

[1017]

따라서, 중간체 EP로부터 출발하여 중간체 EM과 동일한 방식으로 중간체 EQ를 제조하여 0.325 g을 녹색 겉으로서 생성하였다 (정량적).

[1018]

따라서, 중간체 EQ 및 4-브로모트리플루오로메톡시벤젠으로부터 출발하여 중간체 EN과 동일한 방식으로 중간체 ER을 제조하여 0.385 g를 백색 고형물로서 생성하였다 (81%).

[1019]

### [1020] 중간체 ES의 제조

[1021]

따라서, 중간체 ER로부터 출발하여 중간체 EO와 동일한 방식으로 중간체 ES를 제조하여 0.229 g을 회색 고형물로서 생성하였다 (59%).

[1022]

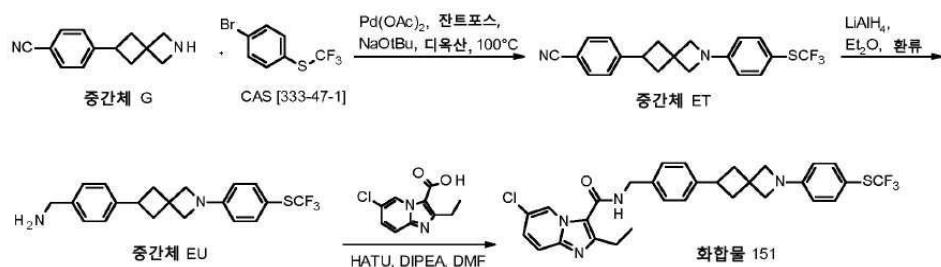
6-클로로-2-에틸이미다조[1,2-a]페리딘-3-카르복실산 CAS [1216142-18-5] 및 중간체 ES로부터 출발하여 화합물 149와 동일한 방식으로 화합물 150을 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu m$ , 24 g, 그레이스, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 헵탄/(EtOAc /MeOH) (9:1) (95/5로부터 50/50까지))에 의해 정제하여 0.289 g의 화합물 150을 백색 고형물로서 제공하였다 (84%).

[1023]

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 9.08 (s, 1 H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 9.6 Hz, 1 H),

7.46 (dd,  $J = 9.6$ , 2.0 Hz, 1 H), 7.33 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.19 – 7.11 (m, 4 H), 6.45 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 4.51 (br d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.57 (quin,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 3.00 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.61 – 2.56 (m, 2 H), 2.37 – 2.31 (m, 2 H), 1.27 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H)

[1024]

화합물 151의 합성

[1025]

중간체 ET의 제조

[1026]

따라서, 중간체 G 및 1-브로모-4-(트리플루오로메틸티오)벤젠 CAS [333-47-1]로부터 출발하여 중간체 DQ와 동일한 방식으로 중간체 ET를 제조하여 0.37 g을 적색을 띠는 고형물로서 생성하였다 (60%).

[1027]

중간체 EU의 제조

[1028]

$N_2$  하에 0°C에서 중간체 ET (0.32 g, 0.855 mmol)를 건조  $Et_2O$  (8 mL) 중  $LiAlH_4$  (0.04 g, 1.05 mmol)의 혼탁물에 일부씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온까지 가온시키고, 그 후 3시간 동안 환류시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 잔사를  $MeOH$  중에 테이크업되게 하고, 셀라이트<sup>®</sup> 패드에서 여과시켰다. 케이크를  $MeOH$ 로 세척하고, 여과액을 건조 상태까지 증발시켜 0.328 g의 중간체 EU를 담황색 고형물로서 제공하였다 (정량적).

[1029]

화합물 151의 제조

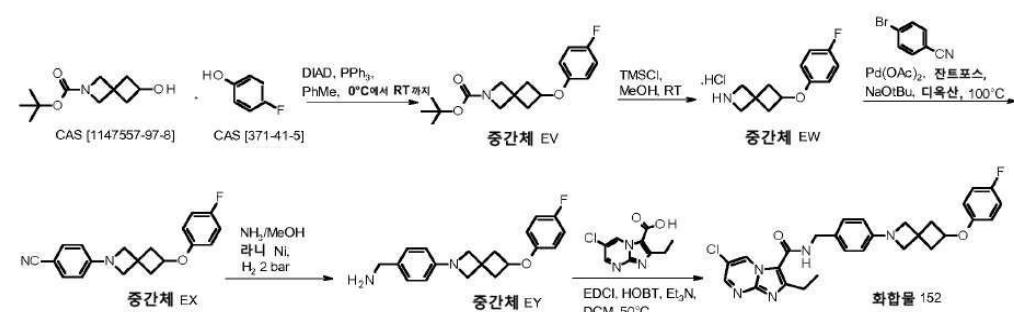
[1030]

6-클로로-2-에틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실산 CAS [1216142-18-5] 및 중간체 EU로부터 출발하여 화합물 150과 동일한 방식으로 화합물 151을 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙  $SiOH$ , 15 내지 40  $\mu m$ , 30 g, 머크, 건식 로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 헵탄/ $EtOAc$  (90/10으로부터 10/90까지))에 의해 정제하여 0.189 g의 화합물 151을 백색 고형물로서 제공하였다 (41%).

[1031]

$^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.08 (s, 1 H), 8.47 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1 H), 7.67 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H), 7.49 – 7.41 (m, 3 H), 7.32 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 7.23 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 6.48 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 4.50 (br d,  $J = 5.7$  Hz, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.32 (quin,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 2.99 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.66 – 2.62 (m, 2 H), 2.33 – 2.27 (m, 2 H), 1.27 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H)

[1032]

화합물 152의 합성

[1033]

중간체 EV의 제조

[1034]

$N_2$  하에 0°C에서 톨루엔 (5 mL) 중 DIAD (0.74 mL, 3.75 mmol)의 용액을 톨루엔 (35 mL) 중 6-옥소-2-아자스페로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (CAS [1147557-97-8], 0.8 g, 3.75 mmol), 4-플루오로페놀 (0.421 g, 3.75 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.48 g, 5.63 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 실온까지 하룻밤 서서히 가온되게 하였다. 추가의 4-플루오로페놀 (0.21 g, 1.88 mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 3일 동안 추가로 교반시켰다. 반응 혼합물을 건조 상태까지 증발시키고, 그 후 최소의 디에틸 에테르에 용해시키고,

0°C까지 냉각시켰다. 과량의 헵탄을 첨가하고, 생성된 혼합물을 진공 하에 증발시키고 (이는  $\text{PPh}_3\text{O}$ 의 침전을 유도함), 이를 여과 제거하고, 디에틸 에테르로 세척하였다. 여과액을 건조 상태까지 증발시키고, 분취용 LC (불규칙  $\text{SiOH}$ , 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 40 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/ $\text{EtOAc}$  (90/10으로부터 50/50까지))에 의해 정제하여 1.07 g의 중간체 EV를 황색 고형물로서 제공하였다 (순수하게 수득되지는 않지만, 다음 단계에 그대로 참여시킴).

#### [1037] 중간체 EW의 제조

[1038] 무수 메탄올 (31 mL) 중 중간체 EV (0.945 g, 3.08 mmol) 및 클로로트리메틸실란 (1.95 mL, 15.4 mmol)의 용액을  $\text{N}_2$  하에 하룻밤 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 건조 상태까지 증발시키고, 잔사를  $\text{Et}_2\text{O}$ 에서 미분화시키고, 여과시키고, 건조시켜 0.543 g의 중간체 EW를 베이지색 고형물로서 제공하였다 (85%).

#### [1039] 중간체 EX의 제조

[1040] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 중간체 EW (0.393g, 1.90 mmol), 4-브로모벤조니트릴 (0.518 g, 2.84 mmol) 및 소듐 t-부톡시드 (0.729 g, 7.59 mmol)의 혼합물을  $\text{N}_2$  하에 탈기시켰다. 그 후, 아세트산팔라듐 (0.043 g, 0.190 mmol) 및 잔트포스 (0.11 g, 0.190 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 다시 펴지하고, 120°C까지 하룻밤 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트<sup>®</sup> 패드에서 여과시켰다. 케이크를  $\text{EtOAc}$ 로 세척하고, 여과액을 건조 상태까지 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙  $\text{SiOH}$ , 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 80 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/ $\text{EtOAc}$  (90/10으로부터 50/50까지))에 의해 정제하여 0.24 g의 중간체 EX를 황색 고형물로서 제공하였다 (41%).

#### [1041] 중간체 EY의 제조

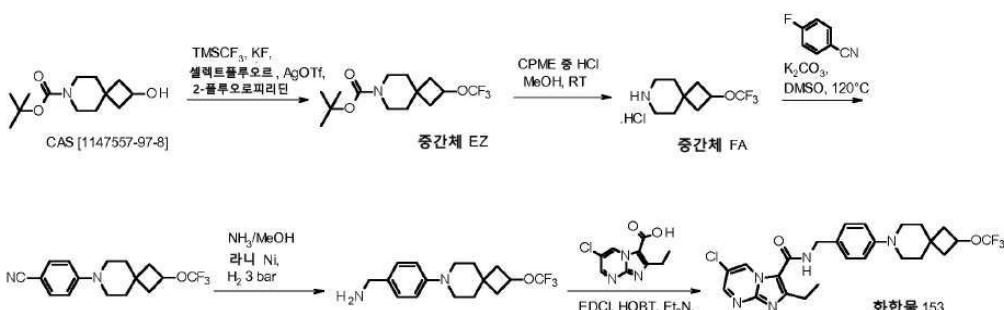
[1042] 따라서, 중간체 EX로부터 출발하여 중간체 ES와 동일한 방식으로 중간체 EY를 제조하여 0.304 g을 백색 고형물로서 생성하였다 (97%).

#### [1043] 화합물 152의 제조

[1044] 중간체 L 및 중간체 EY로부터 출발하여 화합물 131과 동일한 방식으로 (가열, 50°C) 화합물 152를 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙  $\text{SiOH}$ , 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 40 g 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/ $\text{EtOAc}$  (90/10으로부터 10/90까지))에 의해 정제하여 0.157 g의 화합물 152를 황색 고형물로서 제공하였다 (67%).

[1045]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.38 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 8.67 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 8.49 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 7.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.10 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 6.86 (dd,  $J = 9.1, 4.4$  Hz, 2 H), 6.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 4.63 (quin,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 4.40 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 2.99 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.75–2.72 (m, 2 H), 2.26–2.22 (m, 2 H), 1.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H)

#### [1046] 화합물 153의 합성



[1047]

#### [1048] 중간체 EZ의 제조

[1049] 은 트리플레이트 (4.79 g, 18.6 mmol), 셀렉트플루오르 (3.30 g, 9.32 mmol), 플루오르화칼륨 (1.44 g, 24.9 mmol) 및 tert-부틸 2-히드록시-7-아자스페로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (CAS [240401-28-9], 1.50 g, 6.22

mmol)를 에틸 아세테이트 (33 mL)에 용해시켰다. 2-플루오로파리딘 (1.60 mL) 및 2 M 트리플루오로메틸트리메틸 실란 (9.32 mL, 18.6 mmol)을 N<sub>2</sub> 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 셀라이트®에서 여과시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 혼합물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40 μm, 120 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (90/10으로부터 80/20까지))에 의해 정제하여 0.855 g의 중간체 EZ를 백색 고형물로서 제공하였다 (44%).

## [1050]

중간체 FA의 제조

## [1051]

중간체 EZ (0.853 g, 2.76 mmol)를 메탄올 (21 mL)에 용해시키고, CPME 중 3 M HCl 3M (4.6 mL, 13.8 mmol)로 처리하였다 (0°C에서). 그 후 상기 반응물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 0.674 g의 중간체 FA를 백색 고형물로서 제공하였다 (99%).

## [1052]

중간체 FB의 제조

## [1053]

DMSO (32 mL) 중 중간체 FA (0.67 g, 3.21 mmol), 4-플루오로벤조니트릴 (0.79 g, 6.45 mmol) 및 탄산칼륨 (3.53 g, 25.5 mmol)의 혼탁물을 120°C에서 하룻밤 가열하였다. 상기 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다 (3x). 합한 유기상을 물 (3x) 및 염수 (2x)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH 15 내지 40 μm, 40 g 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (90/10으로부터 70/30까지))에 의해 정제하여 0.747 g의 중간체 FB를 백색 고형물로서 제공하였다 (70%).

## [1054]

중간체 FC의 제조

## [1055]

따라서, 중간체 FB로부터 출발하여 중간체 ES와 동일한 방식으로 중간체 FC를 제조하여 0.241 g을 백색 고형물로서 생성하였다.

## [1056]

화합물 153의 제조

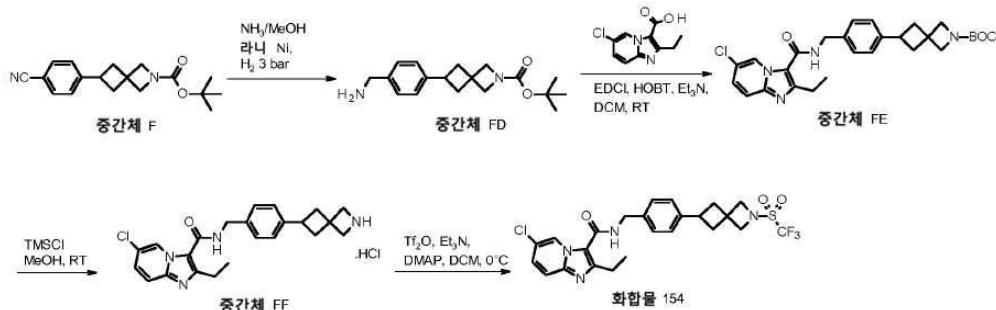
## [1057]

중간체 L 및 중간체 103으로부터 출발하여 화합물 152와 동일한 방식으로 화합물 153을 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40 μm, 40 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (90/10으로부터 10/90까지))에 의해 정제하여 0.222 g의 화합물 153을 황색 고형물로서 제공하였다 (59%).

## [1058]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.39 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.89 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.09 – 3.07 (m, 2 H), 3.04 – 3.02 (m, 2 H), 3.00 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.36 – 2.32 (m, 2 H), 1.98 – 1.94 (m, 2 H), 1.66 – 1.64 (m, 4 H), 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)

## [1059]

화합물 154

## [1060]

중간체 FD의 제조

## [1061]

따라서, 중간체 F로부터 출발하여 중간체 ES와 동일한 방식으로 중간체 FD를 제조하여 1.29 g을 백색 고형물로서 생성하였다 (81%).

## [1062]

중간체 FE의 제조

## [1064]

DCM (5.1 mL) 및 트리에틸아민 (0.18 mL) 중 6-클로로-2-에틸이미다조[1,2-a]파리딘-3-카르복실산 (CAS [1216142-18-5], 0.117 g, 0.504 mmol)의 용액에 EDCI (145 mg, 0.756 mmol) 및 HOBr (103 mg, 0.760 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 중간체 FD (0.162 g, 0.536 mmol)를 첨가하고, 상기

혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물 (2x)로 세척하였다. 유기층을  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 증발시켜 0.293 g의 중간체 FE를 무색 오일로서 제공하고 (정량적), 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

#### [1065] 중간체 FF의 제조

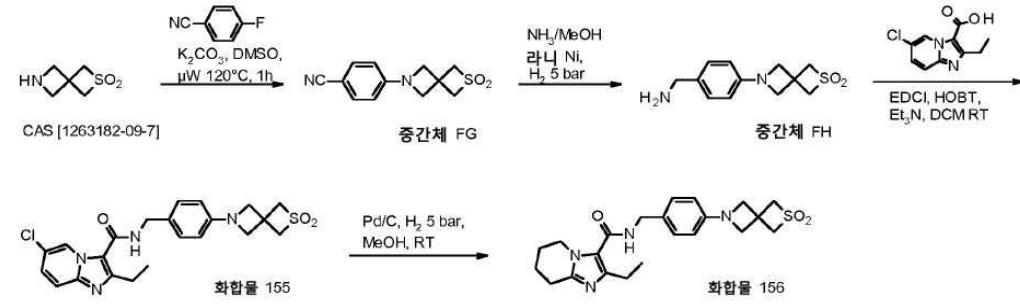
메탄올 (5.9 mL) 중 중간체 FE (0.291 g, 0.572 mmol)의 용액에 트리메틸클로로실란 (0.37 mL, 2.94 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조 상태까지 증발시켜 0.304 g의 중간체 FF를 담황색 폼으로서 제공하였다 (정량적).

#### [1067] 화합물 154의 제조

트리플루오로메탄술폰산 무수물 (0.12 mL, 0.696 mmol)을 0°C에서 트리에틸아민 (0.39 mL, 2.78 mmol) 및 DCM (5.3 mL) 중 중간체 FF (155 mg, 0.348 mmol) 및 DMAP (2.13 mg, 17.4  $\mu$ mol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 6시간 동안 교반시켰다. 물을 첨가하고, 유기층을 물로 세척하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu$ m, 40 g, 그레이스, 건식로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (90/10으로부터 10/90까지))에 의해 정제하여 186 mg의 담황색 고형물을 수득하고, 이를 헵탄에서 미분화하고, 분취용 LC (구형 C18 25  $\mu$ m, 40 g YMC-ODS-25, 건식로딩 (셀라이트<sup>®</sup>), 이동상 구배: 0.2% 수성  $NH_4HCO_3$ /MeCN (90/10으로부터 0/100까지))에 의해 정제하여 0.112 g의 화합물 154를 백색 고형물로서 제공하였다 (59%).

[1069]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 9.07 (s, 1 H), 8.47 (br s, 1 H), 7.67 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 7.46 (br d,  $J$  = 9.1 Hz, 1 H), 7.30 (br d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 7.20 (br d,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 4.49 (br d,  $J$  = 5.1 Hz, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.39-3.31 (m, 1 H), 2.98 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 2.63 - 2.58 (m, 2 H), 2.34-2.29 (m, 2 H), 1.26 (br t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H)

#### [1070] 화합물 155 및 화합물 156의 합성



#### [1072] 중간체 FG의 제조

따라서, 2-티아-6-아자스페로[3.3]헵탄 2,2-디옥시드 CAS [1263182-09-7] 및 4-플루오로벤조니트릴로부터 출발하여 중간체 DK와 동일한 방식으로 중간체 FG를 제조하여 0.206 g을 백색 고형물로서 생성하였다 (51%).

#### [1074] 중간체 FH의 제조

따라서, 중간체 FG로부터 출발하여 중간체 ES와 동일한 방식으로 중간체 FH를 제조하여 0.208 g을 백색 고형물로서 생성하였다 (93%).

#### [1076] 화합물 155의 제조

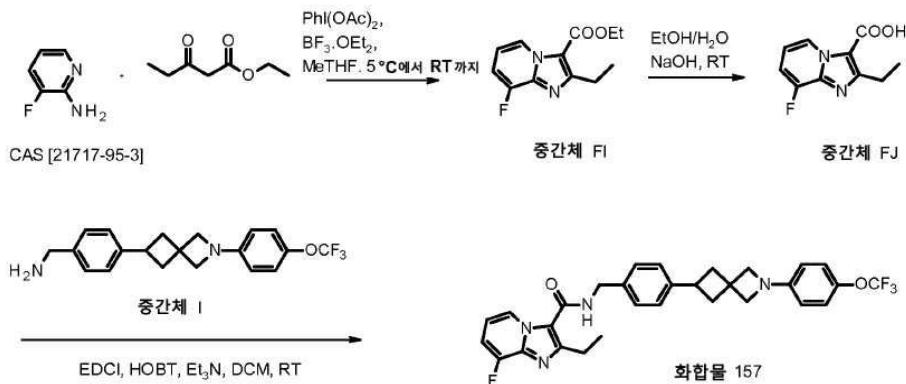
[1077] 6-클로로-2-에틸이미다조[1,2-a]페리딘-3-카르복실산 CAS [1216142-18-5] 및 중간체 FH로부터 출발하여 화합물 153과 동일한 방식으로 화합물 155를 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu$ m, 24 g, 그레이스, 건식로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (90/10으로부터 10/90까지))에 의해 정제하여 0.252 g의 화합물 155를 백색 고형물로서 생성하였다 (69%).

[1078]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 9.05 (s, 1 H), 8.40 (br s, 1 H), 7.66 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 7.45 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1 H), 7.21 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 6.46 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 4.47 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 4 H), 4.41 (br s, 2 H), 3.99 (s, 4 H), 2.96 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 1.25 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H)

[1079] 화합물 156의 제조

[1080] 메탄올 (5.6 mL) 중 화합물 155 (0.117 g, 255  $\mu\text{mol}$ )의 용액을 5분 동안  $\text{N}_2$  버블링으로 탈기시킨 후 Pd/C 10% (8.99 mg, 8.44  $\mu\text{mol}$ )를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5 bar의  $\text{H}_2$  하에 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을 셀라이트® 패드를 통하여 여과시키고, EtOAc로 헹구고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 LC (규칙 SiOH 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 24 g 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (70/30으로부터 0/100까지), 그 후 MeOH 100%)에 의해 정제하여 0.095 g의 화합물 156를 백색 고형물로서 제공하였다 (69%).

[1081]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 8.10 (br t,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 7.13 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.44 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 4.46 (s, 4 H), 4.29 (br d,  $J = 6.1$  Hz, 2 H), 3.98 (s, 4 H), 3.97 – 3.94 (m, 2 H), 2.71 – 2.68 (m, 2 H), 2.58 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 1.83–1.78 (m, 4 H), 1.08 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H)

[1082] 화합물 157의 합성

[1083]

[1084] 중간체 FI의 제조

[1085] Me-THF (9 mL) 중 2-아미노-3-플루오로파리딘 (CAS [21717-95-3], 0.2 g, 1.78 mmol)의 용액을 5°C까지 냉각시켰다. 에틸 3-옥소발레레이트에틸 3-옥소발레레이트 (0.50 mL, 3.53 mmol), 요오도벤젠 디아세테이트 (0.578 g, 1.79 mmol) 및 보론 트리플루오라라이드 에테레이트 (0.024 mL, 0.089 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 상기 용액을 5°C에서 2시간 동안 교반시키고, 그 후 실온까지 하룻밤 가온시켰다. EtOAc 및 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ 을 첨가하였다. 충들을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 혼합물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 120 g, 그레이스, 액체 로딩 (DCM), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (90/10으로부터 70/30까지))에 의해 정제하여 0.274 g의 중간체 FI를 백색 고형물로서 제공하였다 (65%).

[1086] 중간체 FJ의 제조

[1087] 물 (2.4 mL) 및 에탄올 (2.4 mL) 중 중간체 FI (0.172 g, 0.73 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (0.088 g, 2.19 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을  $\text{HCl}$  (3 N)로 pH 3까지 산성화하였다. EtOH를 증발시키고, 잔사를 KOH 용액으로 염기성화하였다. 생성된 백색 침전물을 여과에 의해 수집하고,  $\text{HCl}$  (1 M)로 pH 1까지 산성화하고, 백색 고형물을 여과시키고, 건조시켜 0.119 g의 중간체 FJ를 백색 고형물로서 제공하였다 (79%).

[1088] 화합물 157의 제조

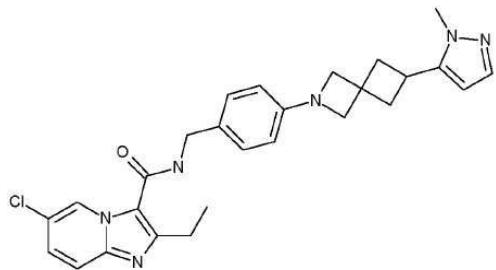
[1089] 중간체 FJ 및 중간체 I로부터 출발하여 화합물 131과 동일한 방식으로 화합물 157을 제조하였다. 조 생성물을 분취용 LC (불규칙 SiOH, 15 내지 40  $\mu\text{m}$ , 40 g, 그레이스, 건식 로딩 (실리카), 이동상 구배: 헵탄/EtOAc (90/10으로부터 10/90까지)에 의해 정제하여 0.091 g의 JNJ-65053092-AAA를 백색 고형물로서 제공하였다 (42%).

[1090]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 8.76 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 8.56 (br t,  $J = 5.7$  Hz, 1 H), 7.32 – 7.27 (m, 3 H), 7.22 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.00 – 6.96 (m, 1 H), 6.45 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2 H), 4.50 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.45–3.38 (m, 1 H), 2.99 (q,  $J =$

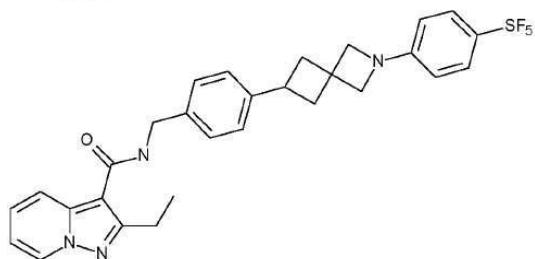
7.6 Hz, 2 H), 2.60 – 2.55 (m, 2 H), 2.30 – 2.26 (m, 2 H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

[1091] 또한 하기 화합물을 본원에 개시된 절차에 따라 제조하였다:

화합물 158

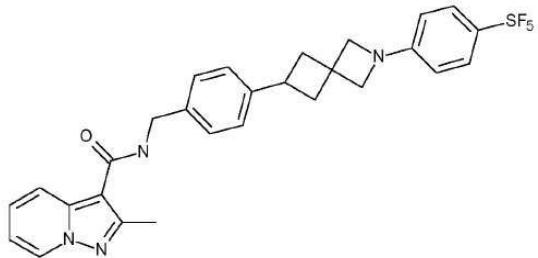


화합물 159

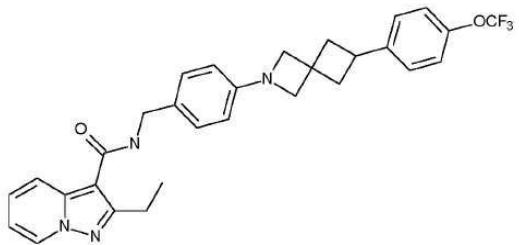


[1092]

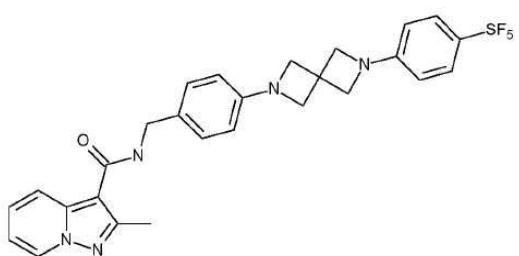
화합물 160



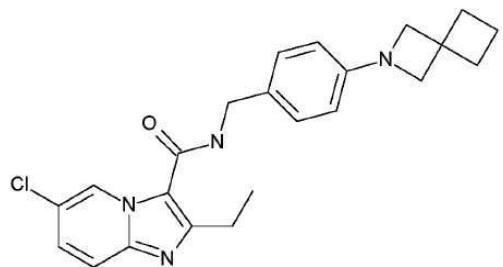
화합물 161



화합물 162

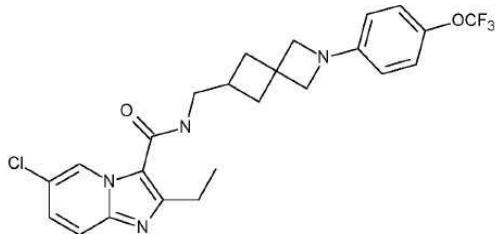


화합물 163

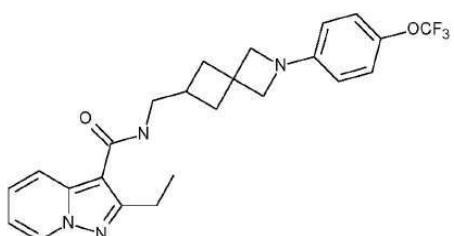


[1093]

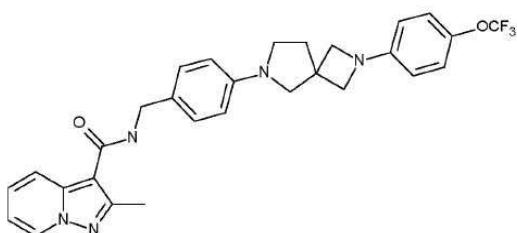
화합물 164



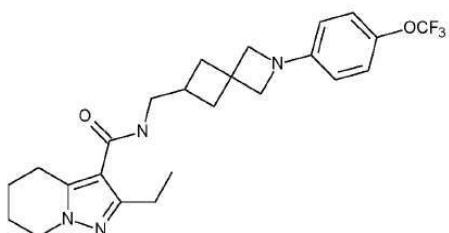
화합물 165



화합물 166

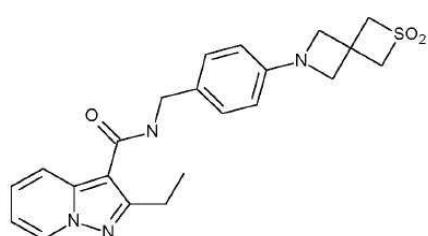


화합물 167



[1094]

화합물 168



[1095]

[1096]

## 특성화 데이터 표

화합물 번호	용점 (쾨플러 (Kofler) 또는 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 면적 %	정확한 MW	BPM1/ BPM2	LCMS 법
1		3.21	97.9	506.2	507.1	방법 A
17		3.18	98.3	427.2	428.1	방법 A
2		4.40	96.9	568.2	569.1	방법 A
3		4.88	99.3	569.2	570.1	방법 A
23		3.39	94.2	450.2	451.2	방법 A
22		3.72	99.6	484.2	485.1	방법 A
5		4.45	99.3	570.2	571.1	방법 A
9		4.08	97.0	485.2	486.1	방법 A
7		3.96	100.0	568.2	569.1	방법 A
15		4.41	100.0	520.2	521.2	방법 B
4		4.10	98.1	569.2	570.1	방법 A
12	25°C에서 300°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.33	98.7	394.2	395.4/ 393.1	방법 C
25		3.69	95.0	620.2	621.2	방법 A
6		3.64	99.4	539.3	540.2	방법 A
8		4.49	97.7	569.2	570.1	방법 A
10		4.16	92.1	610.2	611.1	방법 A
18		5.10	99.1	412.2	413.1	방법 A
24		3.96	96.3	526.2	527.1	방법 A
13	131.37 °C/-58.88 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.43	98.8	444.1	445/ 442.9	방법 C

[1097]

화합물 번호	용점(쾨플러 또는 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 면적 %	정확한 MW	BPM1/ BPM2	LCMS 법
16		4.12	98.4	426.2	427.2	방법 B
26		3.52	100.0	619.2	620.2	방법 A
19		2.52	99.6	396.2	397.1	방법 A
11		2.52	97.1	486.2	487.1	방법 A
21		2.58	96.7	410.2	409/ 407	방법 C
14		3.29	100.0	550.2	551.2	방법 A
27	136 °C (쾨플러)	2.47	92.7	396.2	397.1/ 395	방법 C
28		2.44	95.5	485.2	486.1	방법 A
29		4.45	98.2	534.2	535.1	방법 B
30	160 °C (쾨플러)	2.38	99.4	368.1	369/ 367	방법 C
31		2.39	97.7	406.2	407.2	방법 A

[1098]

[1099]

## 추가의 특성화 데이터

화합물 번호	용점(코플러 또는 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 면적 %	MW (이론적)	BPM1/ BPM2	LCMS 법
28		3.78	96.6	597.2	598.1	방법 D
14		3.29	100.0	550.2	551.2	방법 D
15		4.41	100.0	520.2	521.2	방법 E
1		3.21	97.9	506.2	507.1	방법 D
7		3.96	100.0	568.2	569.1	방법 D
29		4.45	98.2	534.2	535.1	방법 E
81		3.79	100.0	454.2	455.1	방법 E
16		3.01	99.7	426.2	427.1	방법 D
4	184.57 °C/-35.49 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.72	98.73	569.18	570.2/ 568.6	방법 F
24		3.96	96.3	526.2	527.1	방법 D
23		3.39	94.2	450.2	451.2	방법 D
26		3.52	100.0	619.2	620.2	방법 D
22		3.72	99.6	484.2	485.1	방법 D

[1100]

화합물 번호	용점(코플러 또는 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 면적 %	MW (이론적)	BPM1/ BPM2	LCMS 법
2		4.40	96.9	568.2	569.1	방법 D
3		4.61	97.6	569.2	570.1	방법 D
77		2.44	95.47	485.2	486.1	방법 D
8		4.49	97.71	569.2	570.1	방법 D
9		4.08	97.02	485.2	486.1	방법 D
13	131.37 °C / -58.88 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.43	98.8	444.1	445/ 442.9	방법 F
12	곡선 참조: 25°C에서 300°C까지/10°Cmin/40 μl Al	3.33	98.7	394.2	395.4/ 393.1	방법 F
5	242.43 °C / -52.69 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.56	98.2	570.2	571.3/ 569.5	방법 F
30	160 °C (코플러)	2.11	98.2	368.1	369/ 367	방법 F
20	곡선 참조: 25°C에서 300°C까지/10°Cmin/40 μl Al	2.38	99.4	410.2	411.1/ 409.1	방법 F
27	136 °C (코플러)	2.47	92.7	396.2	397.1/ 395	방법 F
21		2.77	99.3	408.2	409.1	방법 G
11		2.52	97.06	486.1	487.1	방법 D
18		5.1	99.14	412.2	413.1	방법 H
10		4.16, 4.22 92.14, 4.77		610.2	611.1, 611.1	방법 D
17		3.18	98.34	427.2	428.1	방법 D
19		2.52	99.61	396.2	397.1	방법 D
6		3.64	99.4	539.3	540.2	방법 D
31		2.39	97.7	406.2	407.2	방법 D
66		4.41	97.7	611.2	612.1	방법 D
80		4.93	100.0	582.2	583.1	방법 D
32		3.48	99.5	506.2	507.1	방법 D
79		4.86	98.7	583.2	584.1	방법 D
34		3.52	96.45	406.2	407.2	방법 E

[1101]

화합물 번호	용점(쾨플러 또는 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 면적 %	MW (이론적)	BPM1/ BPM2	LCMS 법
35		4.59	98.76	510.2	511.2	방법 D
68	180.57 °C/-42.61 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.62	99.3	555.2	556.2/ 554.5	방법 F
64		3.4	98.1	492.2	493.1	방법 D
39		4.27	98.46	519.2	520	방법 D
40		3.72	97.68	447.2	448.1	방법 D
38		4.03	97.72	520.2	521.1	방법 D
41		2.77	98.27	491.3	492.2	방법 D
70		3.53	99.43	554.3	555.2	방법 D
43		4.02	99.14	535.0	535.1	방법 D
44		3.91	97.85	461.2	462.1	방법 D
78		3.53	99.32	411.2	412.2	방법 E
48		3.03	99.74	476.2	477.2	방법 D
49		2.93	97.41	486.2	487.2	방법 D
61		3	98.65	490.3	491.2	방법 D
46		2.83	95.62	505.3	506.2	방법 D
47		3.71	95	549.2	550.2	방법 D
51		3.67	98.3	549.6	550.1	방법 D
53		2.92	100.0	486.2	487.2	방법 D
52		3.11	93.0	500.2	501.2	방법 D
65		3.95	96.8	538.3	539.2	방법 D
69		3.79	98.8	553.3	554.2	방법 D
33		3.43	98.0	447.2	448.1	방법 D
63		5.51	95.4	507.2	508.1	방법 H
60		3.55	100.0	521.2	522.1	방법 D
71		3.55	100.0	553.3	554.2	방법 D
36		3.62	99.5	548.2	549.2	방법 D
37		4.35	98.4	509.2	510.2	방법 D
42		4.28	99.9	510.2	511.2	방법 D
45		4.16	98.8	509.2	510.1	방법 D
50		2.87	98.8	500.2	501.2	방법 D
54		3.70	99.1	507.2	508.1	방법 D
55		2.90	99.2	486.2	487.1	방법 D
97		4.40	99.9	549.2	550.2	방법 D

[1102]

화합물 번호	융점(코플러 또는 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 면적 %	MW (이론적)	BPM1/ BPM2	LCMS 법
98		4.47	99.9	549.2	550.2	방법 D
99		2.85	100.0	486.2	487.2	방법 D
100		5.57	100.0	461.2	462.2	방법 H
101		3.70	100.0	522.0	522.1	방법 D
102		4.90	100.0	549.2	550.2	방법 D
103		4.97	100.0	549.2	550.2	방법 D
104		3.61	99.4	548.2	549.2	방법 D
105		3.78	100.0	501.2	502.2	방법 D
106		3.77	98.67	487.2	488.1	방법 D
107		3.75	100.0	501.2	502.2	방법 D
108		3.80	98.6	487.2	488.1	방법 D
109		3.95	96.4	500.2	501.2	방법 E
58		4.47	98.9	570.2	571.1	방법 D
67		4.39	98.9	554.2	555.1	방법 D
110		5.61	99.0	506.2	507.1	방법 H
72		4.16	99.5	568.2	569.1	방법 G
111		2.87	97.8	500.2	501.2	방법 G
73		3.61, 3.68	91.65, 7.33	569.2	570.1	방법 I
74		5.43	99.9	553.3	554.2	방법 H
112		3.74	98.9	548.2	549.2	방법 G
113		5.18	99.1	520.2	521.1	방법 J
56		4.86	96.5	550.2	551.2	방법 G
57		4.47	96.8	551.2	552.1	방법 G
59		3.67	95.3	502.2	503.1	방법 G
114		5.40	99.1	581.2	582.1	방법 G
115		5.07	98.0	509.2	510.2	방법 G
76	136.04 °C / -55.97 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.88	96.9	583.2	584.3/ 582.7	방법 F
75	183.86 °C / -50.09 J/g 25°C에서 300°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.89	100.0	583.2	584.3/ 582.6	방법 F

[1103]

화합물 번호	용점(코플러 또는 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 면적 %	MW (이론적)	BPM1/ BPM2	LCMS 법
92	80.75 °C / -33.76 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.16	100	504.2	505.1/ 503.5	방법 F
116		2.86	99.8	436.2	437.1	방법 G
84	137.48 °C / -87.44 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.06	100.0	438.2	439.1/ 437.4	방법 F
87	190.35 °C / -55.85 J/g 25°C에서 250°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.61	100.0	532.2	533.2/ 531.6	방법 F
88	156.54 °C / -49.74 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.44	97.2	533.2	534.2/ 532.4	방법 F
86	127.22 °C / -63.46 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μl Al	2.85	96.4	439.2	440.1/ 438.3	방법 F
83	108.84 °C / -49.64 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.86	100.0	554.2	555.2/ 613.6 [M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	방법 F
82	190.78 °C / -58.34 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.54	96.8	538.3	539.4/ 597.6 [M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	방법 F
117	167.85 °C / -87.32 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μl Al	3.48	100.0	492.2	493.1/ 491.4	방법 F
89	192.86 °C / -45.19 J/g 25°C에서 220°C까지/10°Cmin/40 μl Al	3.02	100.0	485.2	486.2/ 484.4	방법 F
85	147.41 °C / -31.45 J/g	2.52	99.5	408.3	409.2/ 467.3 [M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	방법 F
90	237.63 °C / -116.22 J/g 25°C에서 300°C 까지/10°Cmin/40μl Al	2.30	100.0	451.2	452.5/ 450.2	방법 K

화합물 번호	용점(코플러 또는 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 면적 %	MW (이론적)	BPM1/ BPM2	LCMS 법
91	204.21 °C / -81.42 J/g 25°C에서 300°C 까지/10°Cmin/40μlAI	2.72	100.0	513.2	514.5/ 512.3	방법 K
93	182.04 °C / -67.31 J/g 25°C에서 300°C 까지/10°Cmin/40μlAI	3.19	98.32	486.2	487.5/ 485.3	방법 K
118	201.34 °C / -67.10 Jg^-1 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μlAI	2.39	94.45	398.1	399.4/ 397.2	방법 K
119	147.85 °C / -51.51 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μlAI	3	100	485.2	486.4/ 484.3	방법 K
120	139.57 °C / -113.34 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μlAI	3.02	100	485.2	486.5/ 484.2	방법 K
94	168.80 °C / -55.36 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μlAI	3.61	99.27	485.2	486.1/ 484.3	방법 F
95	154.23 °C / -78.85 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μlAI	2.84	100	480.2	481.4/ 497.2	방법 K
121	241.08 °C / -75.05 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μlAI	2.65	96.76	487.2	488.1/ 486.3	방법 F
122	161.23 °C / -54.16 J/g 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μlAI	2.92	96.6	486.2	487.1/ 485.4	방법 F
96	182.82 °C / -91.28 J/g 25°C에서 300°C 까지/10°Cmin/40μlAI	2.62	100	422.2	423.5/ 421.2	방법 K
Cpd 123	166.63 °C / -55.15 J/g, 25°C에서 300°C 까지/10°Cmin/40μlAI (DSC: 25°C에서 300°C까지/10°Cmin/4 0μlAI)	2.58	97.1	475.2	476.2/ 474.3	방법 F

화합물 번호	용점(쾨플러 또는 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 면적 %	MW (이론적)	BPM1/ BPM2	LCMS 법
Cpd 124	135.97 °C / -75.64 J/g, 25°C에서 300°C 까지/10°Cmin/40μl Al (DSC: 25°C에서 300°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.02	100.0	491.2	492.4/ 490.3	방법 K
Cpd 125	146.77 °C / -81.28 Jg^-1, 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/40μl Al (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.35	100.0	472.2	473.1/ 471.3	방법 F
Cpd 126	187.49 °C / -68.56 J/g ; 289.39 °C / +284.49 J/g (DSC: 25°C에서 300°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	2.59	99.3	423.1	424/ 482.2 [M+CH <sub>3</sub> COO]-	방법 F
Cpd 127	201.15 °C / -111.61 J/g (DSC: 25°C에서 300°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.39	98.7	436.2	437.1/ 495.3 [M+CH <sub>3</sub> COO]-	방법 F
Cpd 128	160.59 °C / -94.05 J/g (DSC: 25°C에서 300°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	2.97	100.0	505.2	506.1/ 504.3	방법 F
Cpd 129	188.46 °C / -42.53 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	2.68	90.7	414.1	414.9/ 413.1	방법 F
Cpd 158	101.95 °C / -40.87 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	2.93	100.0	488.2	489.1/ 487.4	방법 F
Cpd 152	곡선 참조: (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.41	98.5	519.2	520.1/ 518.4	방법 F
Cpd 148	158.14 °C / -65.57 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3	100.0	445.1	446/ 444.3	방법 F
Cpd 133	84.29 °C / -42.38 Jg^-1 (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.18	100.0	473.2	474.1/ 472.3	방법 F

화합물 번호	용점(코플러 또는 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 면적 %	MW (이론적)	BPM1/ BPM2	LCMS 법
Cpd 159	177.08 °C / -85.31 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.76	100.0	576.2	575.4/ 577.2	방법 F
Cpd 141	158.48 °C / -115.36 Jg^-1 (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.64	98.9	520.2	521.2/ 579.5 [M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	방법 F
Cpd 142	193.19 °C / -79.28 Jg^- 1 (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.4	100.0	521.2	522.2/ 580.5 [M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	방법 F
Cpd 131	172.76 °C / -68.86 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.31	100.0	493.1	494.1/ 492.3	방법 F
Cpd 144	135.80 °C / -64.11 Jg^- 1 (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.51	97.8	535.2	536.2/ 594.5 [M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	방법 F
Cpd 138	105.98 °C / -50.26 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.75	98.5	534.2	535.2/ 593.5 [M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	방법 F
Cpd 130	169.56 °C / -68.85 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	2.91	100.0	462.2	463.5/ 521.3 [M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	방법 K
Cpd 134	188.07 °C / -99.63 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	2.89	100.0	486.2	487.2/ 485.5	방법 F
Cpd 160	166.29 °C / -77.23 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.52	100.0	562.2	563.4/ 621.4 [M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	방법 K
Cpd 143	130.31 °C/-83.46 Jg^-1 (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	2.73	97.9	378.2	379/ 437.3	방법 F
Cpd 153	150.61 °C / -64.88 Jg^- 1 (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.5	98.7	521.2	522.2/ 520.5	방법 F

화합물 번호	용점(쾨플러 또는 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 면적 %	MW (이론적)	BPM1/ BPM2	LCMS 법
Cpd 161	126.57 °C / -47.92 J/g (DSC: 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.61	100.0	534.2	535.5/ 593.3 [M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	방법 K
Cpd 162	238.06 °C / -64.81 J/g (DSC: 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.27	100.0	563.2	564.5/ 622.4 [M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	방법 K
Cpd 132	149.46 °C / -64.76 J/g (DSC: 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/4 0μl Al)	2.99	100.0	486.2	487.1/ 485.4	방법 F
Cpd 163	142.39 °C / -61.91 J/g (DSC: 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.37	100.0	408.2	409.4/ 407.4	방법 K
Cpd 149	141.92 °C / -60.55 J/g (DSC: 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.98	100.0	586.2	587.4/ 585.3	방법 K
Cpd 164	165.12 °C / -58.86 J/g (DSC: 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.52	100.0	492.15	493.5/ 491.2	방법 K
Cpd 157	144.55 °C / -60.51 Jg^-1 (DSC: 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.67	99.5	552.2	553.5/ 551.4	방법 K
Cpd 139	135.21 °C / -62.94 Jg^-1 (DSC: 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.62	100.0	538.3	539.5/ 597.5 [M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	방법 F
Cpd 165	150.69 °C / -73.99 J/g (DSC: 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.4	100.0	458.2	459.2/ 457.3	방법 F
Cpd 150	144.49 °C / -43.61 J/g (DSC: 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/4 0μl Al)	4.03	97.0	586.2	587.3/ 585.4	방법 F
Cpd 146	119.23 °C / -38.89 Jg^-1 (DSC: 25°C에서 350°C 까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.88	100.0	568.2	569.5/ 627.4 [M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	방법 K

화합물 번호	용점(쾨플러 또는 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 면적 %	MW (이론적)	BPM1/ BPM2	LCMS 법
Cpd 147	151.74 °C / -63.26 Jg^-1 (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.66	100.0	564.2	565.4/ 623.5 [M+CH <sub>3</sub> COO]-	방법 F
Cpd 140	121.52 °C / -62.48 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.45	99.4	472.2	473.2/ 531.6 [M+CH <sub>3</sub> COO]-	방법 F
Cpd 154	132.95 °C / -79.92 Jg^-1 (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.25	100.0	540.1	541.5/ 539.3	방법 K
Cpd 155	232.10 °C / -88.86 Jg^-1 (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	2.44	100.0	458.1	459.5/ 457.2	방법 K
Cpd 166	156.21 °C / -30.90 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	5.22	100.0	535.2	536.3/ 594.4 [M+CH <sub>3</sub> COO]-	방법 F
Cpd 145	198.95 °C / -102.61 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.42	100.0	539.3	540.4/ 598.7 [M+CH <sub>3</sub> COO]-	방법 F
Cpd 167	164.95 °C / -78.44 Jg^-1 (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.66	98.0	538.3	539.4/ 597.6 [M+CH <sub>3</sub> COO]-	방법 F
Cpd 156	202.90 °C / -47.56 Jg^-1 (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	2.13	100.0	428.2	429.2/ 427.4	방법 F
Cpd 136	163.21 °C / -60.16 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.05	99.4	475.16	476.2/ 474.4	방법 F
Cpd 151	164.83 °C / -27.18 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	4.32	98.9	584.2	585.3/ 583.5	방법 F
Cpd 135	148.28 °C / -63.15 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.22	98.8	474.16	475.2/ 473.4	방법 F

[1109]

화합물 번호	용점(쾨플러 또는 DSC)	LCMS				
		Rt	UV 면적 %	MW (이론적)	BPM1/ BPM2	LCMS 법
Cpd 137	201.30 °C / -41.79 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	3.65	98.9	550.2	551.3/ 549.5	방법 F
Cpd 168	183.37 °C / -57.51 J/g (DSC: 25°C에서 350°C까지/10°Cmin/4 0μl Al)	2.33	100.0	424.2	425.1/ 423.1	방법 F

[1110]

분석 방법

[1111]

LCMS

[1113] 일부 화합물의 질량을 LCMS(액체 크로마토그래피 질량 분광분석법)로 기록하였다. 사용한 방법을 아래에 기술하였다.

#### 방법 C의 일반적 절차

[1115] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 측정을 LC 펌프, 다이오드-어레이(DAD) 또는 UV 검출기, 및 각각의 방법에 명시된 바와 같은 컬럼을 사용하여 수행하였다. 필요할 경우, 추가의 검출기를 포함시켰다(하기의 방법에 대한 표를 참조).

[1116] 컬럼으로부터의 유동물을 대기압 이온 공급원으로 구성된 질량 분석계(MS)로 가져왔다. 화합물의 명목상 단일 동위 원소 분자량(MW)의 확인을 허용하는 이온을 얻기 위하여 조정 파라미터(예를 들어, 스캐닝 범위, 드웰(dwell) 시간 등)을 설정하는 것은 당업자의 지식 이내이다. 적절한 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 화합물을 그의 실험적 체류 시간( $R_t$ ) 및 이온에 의해 설명한다. 데이터의 표에서 다르게 특정되지 않으면, 보고된 분자 이온은  $[M+H]^+$ (양성자화된 분자) 및/또는  $[M+H]^-$ (탈양성자화된 분자)에 상응한다. 화합물이 직접 이온화될 수 없었을 경우, 부가물의 유형이 특정되어 있다(즉,  $[M+NH_4]^+$ ,  $[M+HCOO]^-$  등). 다수의 동위원소 패턴을 갖는 분자 (Br, Cl...)에 있어서, 보고된 값은 최저 동위원소 질량에 대하여 얻어진 것이다. 모든 결과는 일반적으로 사용된 방법과 연관된 실험적 불확실성을 가지고서 얻어졌다.

[1117] 이하에서, "SQD"는 단일 사중극자 검출기(Single Quadrupole Detector)를 의미하며, "RT"는 실온을 의미하며, "BEH"는 가교된 에틸실록산/실리카 하이브리드(bridged ethylsiloxane/silica hybrid)를 의미하며, "DAD"는 다이오드 어레이 검출기를 의미한다.

[1118] 표: LCMS법 코드 (유량은 mL/min으로 표현되며; 컬럼 온도(T)는 °C 단위로 표현되고; 실행 시간은 분 단위로 표현됨).

방법 코드	기기	컬럼	이동상	구배	유량	실행 시간
					컬럼 T	
C	워터스: 어퀴티(Acquity) UPLC® - DAD 및 쿼트로 마이크로 (Quattro Micro)™	워터스: BEH C18 (1.7 μm, 2.1x100 mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> (7 mM) / 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	0.49 분 동안 84.2% A에서 2.18 분 내에 A 까지, 1.94 분 동안 유지, 84.2% A 까지 0.73 분 내에 되돌아감, 0.73 분 동안 유지	0.343 40	6.2

[1119]

#### LCMS법 A 및 B의 일반적 절차

[1121] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 측정을 LC 펌프, 다이오드-어레이(DAD) 또는 UV 검출기, 및 각각의 방법에 명시된 바와 같은 컬럼을 사용하여 수행하였다. 필요할 경우, 추가의 검출기를 포함시켰다(하기의 방법에 대한 표를 참조).

[1122] 컬럼으로부터의 유동물을 대기압 이온 공급원으로 구성된 질량 분석계(MS)로 가져왔다. 화합물의 명목상 단일 동위 원소 분자량(MW)의 확인을 허용하는 이온을 얻기 위하여 조정 파라미터(예를 들어, 스캐닝 범위, 드웰 시간 등)을 설정하는 것은 당업자의 지식 이내이다. 적절한 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 화합물을 그의 실험적 체류 시간( $R_t$ ) 및 이온에 의해 설명한다. 데이터의 표에서 다르게 특정되지 않으면, 보고된 분자 이온은  $[M+H]^+$ (양성자화된 분자) 및/또는  $[M+H]^-$ (탈양성자화된 분자)에 상응한다. 화합물이 직접 이온화될 수 없었을 경우, 부가물의 유형이 특정되어 있다(즉,  $[M+NH_4]^+$ ,  $[M+HCOO]^-$  등). 다수의 동위원소 패턴을 갖는 분

자 (Br, Cl...)에 있어서, 보고된 값은 최저 동위원소 질량에 대하여 얻어진 것이다. 모든 결과는 일반적으로 사용된 방법과 연관된 실험적 불확실성을 가지고서 얻어졌다.

[1123] 이하에서, "MSD"는 질량 선택 검출기이고, "DAD"는 다이오드 어레이 검출기이다.

[1124] 표: LCMS법 코드 (유량은 mL/min으로 표현되며; 컬럼 온도(T)는 °C 단위로 표현되고; 실행 시간은 분 단위로 표현됨).

방법 코드	기기	컬럼	이동상	구배	유량	실행 시간
방법 B	애질런트 (Agilent): 1100/12 00 -DAD 및 MSD	애질런트: TC-C18 (5 μm, 21x50 mm)	A: 물 중 0.1% CF <sub>3</sub> COOH, B: CH <sub>3</sub> CN 중 0.05% CF <sub>3</sub> COOH	1 분 동안 100% A에서 4 분 내에 40%	0.8	10.5
				A 까지, 2.5 분 내에 15% A 까지, 2 분 내에 100% A 까지 되돌아감	50	
방법 A	애질런트 : 1100/12 00 -DAD 및 MSD	애질런트: TC-C18 (5 μm, 21x50 mm)	A: 물 중 0.1% CF <sub>3</sub> COOH, B: CH <sub>3</sub> CN 중 0.05% CF <sub>3</sub> COOH	0.8 분 동안 90% A에서 3.7 분 내에 20%	0.8	10.5
				A 까지, 3 분 동안 유지, 2 분 내에 90% A 까지 되돌아감	50	

[1125]

[1126] 화합물이 LCMS법에서 상이한 피크를 제공하는 이성질체의 혼합물인 경우, 주요 성분의 체류 시간만이 LCMS 표에 제공되어 있다.

#### 일반적 절차

[1127]

[1128] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 측정을 LC 펌프, 다이오드-어레이(DAD) 또는 UV 검출기, 및 각각의 방법에 명시된 바와 같은 컬럼을 사용하여 수행하였다. 필요할 경우, 추가의 검출기를 포함시켰다(하기의 방법에 대한 표를 참조).

[1129]

컬럼으로부터의 유동물을 대기압 이온 공급원으로 구성된 질량 분석계(MS)로 가져왔다. 화합물의 명목상 단일 동위 원소 문자량(MW)의 확인을 허용하는 이온을 얻기 위하여 조정 파라미터(예를 들어, 스캐닝 범위, 드웰 시간 등)을 설정하는 것은 당업자의 지식 이내이다. 적절한 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 화합물을 그의 실험적 체류 시간( $R_t$ ) 및 이온에 의해 설명한다. 데이터의 표에서 다르게 특정되지 않으면, 보고된 문자 이온은  $[M+H]^+$ (양성자화된 문자) 및/또는  $[M-H]^-$ (탈양성자화된 문자)에 상응한다. 화합물이 직접 이온화될 수 없었을 경우, 부가물의 유형이 특정되어 있다(즉,  $[M+NH_4]^+$ ,  $[M+HCOO]^-$  등). 다수의 동위원소 패턴을 갖는 문자 (Br, Cl...)에 있어서, 보고된 값은 최저 동위원소 질량에 대하여 얻어진 것이다. 모든 결과는 일반적으로 사용된 방법과 연관된 실험적 불확실성을 가지고서 얻어졌다.

[1130]

이하에서, "SQD"는 단일 사중극자 검출기를 의미하며, "RT"는 실온을 의미하며, "BEH"는 가교된 에틸실록산/실리카 하이브리드를 의미하며, "HSS"는 고강도 실리카를 의미하며, "DAD"는 다이오드 어레이 검출기를 의미한다.

[1131]

표: LCMS법 코드 (유량은 mL/min으로 표현되며; 컬럼 온도(T)는 °C 단위로 표현되고; 실행 시간은 분 단위로 표현됨).

방법 코드	기기	컬럼	이동상	구배	유량	실행 시간
					컬럼 T	
F	워터스: 어퀴티® UPLC® - DAD 및 큐트로 마이크로™	워터스: BEH C18 (1.7 μm, 2.1x100 mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> (7 Mm) / 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	0.49 분 동안 84.2% A에서 2.18 분 내에 A 까지, 1.94 분 동안 유지, 84.2% A 까지 0.73 분 내에 되돌아감, 0.73 분 동안 유지	0.343 40	6.2
K	워터스: 어퀴티® H-클래스 (Class) - DAD 및 SQD2™	워터스: BEH C18 (1.7 μm, 2.1x100 mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> (7 mM) / 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	84.2% A에서 2.18 분 내에 10.5% A 까지, 1.96 분 동안 유지, 84.2% A 까지 0.73 분 내에 되돌아감, 0.73 분 동안 유지	0.343 40	6.1

[1132]

[1133] 이하에서, “MSD”는 질량 선택 검출기이고, “DAD”는 다이오드 어레이 검출기이다.

[1134]

표: LCMS법 코드 (유량은 mL/min으로 표현되며; 컬럼 온도(T)는 °C 단위로 표현되고; 실행 시간은 분 단위로 표현됨).

방법 코드	기기	컬럼	이동상	구배	유량	실행 시간
					컬럼 T	
방법 E	애질런트 : 1100/12 00 -DAD 및 MSD	애질런트: TC-C18 (5 μm, 2.1x50 mm)	A: 물 중 0.1% CF <sub>3</sub> COOH, B: CH <sub>3</sub> CN 중 0.05% CF <sub>3</sub> COOH	1 분 동안 100% A에서 4 분 내에 40% A 까지, 2.5 분 내에 15% A 까지, 2 분 내에 100% A 까지 되돌아감	0.8 50	10. 5
방법 D	애질런트 : 1100/12 00 -DAD 및 MSD	애질런트: TC-C18 (5 μm, 2.1x50 mm)	A: 물 중 0.1% CF <sub>3</sub> COOH, B: CH <sub>3</sub> CN 중 0.05% CF <sub>3</sub> COOH	0.8 분 동안 90% A에서 3.7 분 내에 20% A 까지, 3 분 동안 유지, 2 분 내에 90% A 까지 되돌아감	0.8 50	10. 5
방법 H	애질런트 : 1100/12 00 -DAD 및 MSD	워터스: 엑스브리지 TM 쉴드(Shield) RP18 (5 μm, 2.1x50 mm)	A: 물 중 0.05% NH <sub>4</sub> OH, B: CH <sub>3</sub> CN	1 분 동안 100% A에서 4 분 내에 40% A 까지, 2.5 분 동안 유지, 2 분 내에 100% A 까지 되돌아감	0.8 40	10. 5

[1135]

방법 코드	기기	컬럼	이동상	구배	유량	실행 시간
					컬럼 T	
방법 G	애질런트 : 1200 - DAD 및 MSD611 0	페노메넥스: 루나(Luna) -C18 (5 μm, 2 x50 mm)	A: 물 중 0.1% CF <sub>3</sub> COOH, B: CH <sub>3</sub> CN 중 0.05% CF <sub>3</sub> COOH	0.8 분 동안 90% A에서 3.7 분 내에 20% A 까지, 3 분 동안 유지, 2 분 내에 90% A 까지 되돌아감	0.8 50	10
방법 I	애질런트 : 1200 - DAD 및 MSD611 0	페노메넥스: 루나-C18 (5 μm, 2 x50 mm)	A: 물 중 0.1% CF <sub>3</sub> COOH, B: CH <sub>3</sub> CN 중 0.05% CF <sub>3</sub> COOH	0.8 분 동안 70% A에서 3.7 분 내에 10% A 까지, 3 분 동안 유지, 2 분 내에 70% A 까지 되돌아감	0.8 50	10
방법 J	애질런트 : 1200 - DAD 및 MSD611 0	페노메넥스: 루나-C18 (5 μm, 2 x50 mm)	A: 물 중 0.1% CF <sub>3</sub> COOH, B: CH <sub>3</sub> CN 중 0.05% CF <sub>3</sub> COOH	1 분 동안 100% A에서 4 분 내에 40% A 까지, 2.5 분 내에 15% A 까지, 2 분 내에 100% A 까지 되돌아감	0.8	10

[1136]

약리학적 실시예

[1137]

엠. 투버클로시스에 대한 화합물의 테스트를 위한 MIC의 결정

[1139]

테스트 1

[1140]

실험용 화합물 및 기준 화합물의 적절한 용액을 7H9 배지를 이용하여 96웰 플레이트에서 제조하였다. 마이코박 테리움 투버클로시스 균주 H37Rv의 샘플을 대수 증식기의 배양물로부터 취하였다. 이것을 먼저 600 nm 파장에서 0.3의 광학 밀도를 얻도록 희석시키고, 그 후 1/100으로 희석시켜 웰당 대략 5x10 exp5개의 콜로니 형성 단위의 접종물을 생성하였다. 플레이트를 증발을 방지하도록 플라스틱 백에서 37°C에서 인큐베이션하였다. 7일 후, 래사주린을 모든 웰에 첨가하였다. 2일 후, 543 여기 파장 및 590 nm 방출 파장을 이용하여 제미니 EM 마이크로플레이트 판독기(Microplate Reader)에서 형광을 측정하고, MIC<sub>50</sub> 및/또는 pIC<sub>50</sub> 값 (또는 이와 유사한 것, 예를 들어 IC<sub>50</sub>, IC<sub>90</sub>, pIC<sub>90</sub> 등)을 계산하였다 (또는 이를 계산할 수 있다).

[1141]

테스트 2

[1142]

동근 바닥 살균 96웰 플라스틱 마이크로타이터 플레이트를 100 μl의 미들브룩(Middlebrook) (1x) 7H9 브로스 배지로 충전시킨다. 후속적으로, 가외의 100 μl의 배지를 컬럼 2에 첨가한다. 화합물 원액 (최종 테스트 농도의 200배)을 컬럼 2의 일련의 중복 웰에 2 μl 부피로 첨가하여 세균 성장에 대한 영향의 평가를 허용한다. 멀티피펫을 이용하여 컬럼 2부터 11까지 마이크로타이터 플레이트에서 연속 2배 희석물을 직접 제조하였다. 매 3회

희석 후 피펫 텁을 교환하여 고도 소수성 화합물에 의한 피펫팅 오차를 최소화한다. 접종물을 포함하는 비처리된 대조 샘플(컬럼 1) 및 이를 포함하지 않는 비처리된 대조 샘플(컬럼 12)을 각 마이크로타이터 플레이트에 포함시켰다. 미들브룩 (1x) 7H9 브로스 배지 중의,  $100 \mu\text{l}$ 의 부피의, 웨당 대략 10000 CFU의 마이코박테리움 튜버클로시스 (균주 H37RV)를 컬럼 12를 제외하고서 열 A 내지 H에 첨가한다. 접종물을 포함하지 않는 동일 부피의 브로스 배지를 열 A 내지 H에서 컬럼 12에 첨가한다. 배양물을 가습된 분위기에서 (개방 공기 밸브를 갖추고 통풍이 계속되는 인큐베이터)에서 37°C에서 7일 동안 인큐베이션한다. 제7일에 세균 성장을 시각적으로 체크한다. 90% 최소 억제 농도(MIC<sub>90</sub>)를 어떠한 시각적 세균 성장도 없는 농도로 결정하였다.

#### [1143] 테스트 3: 타임 킬(time kill) 분석

화합물의 살균 또는 정균 활성을 브로스 희석법을 이용하여 타임 킬 분석으로 결정할 수 있다. 마이코박테리움 튜버클로시스 (균주 H37RV)에서의 타임 킬 분석에서, 엠. 튜버클로시스의 출발 접종물은 미들브룩 (1x) 7H9 브로스 중의  $10^6$  CFU /  $\text{mL}$ 이다. 항균 화합물을 MIC<sub>90</sub>의 0.1 내지 10배의 농도로 사용한다. 항균제를 받지 않은 튜브는 배양 성장 대조구를 구성한다. 미생물 및 테스트 화합물을 함유하는 튜브를 37°C에서 인큐베이션한다. 0일, 1일, 4일, 7일, 14일 및 21일의 인큐베이션 후, 샘플을 미들브룩 7H9 배지에서 연속 희석 ( $10^{-1}$  내지  $10^{-6}$ )하여 생균 계수치를 결정하기 위해, 그리고 미들브룩 7H11 한천 상에 도말 ( $100 \mu\text{l}$ )하기 위해 꺼낸다. 플레이트를 37°C에서 21일 동안 인큐베이션하고 콜로니 수를 결정한다. 사멸 곡선은 시간에 대한  $\text{mL}$ 당  $\log_{10}\text{CFU}$ 를 도시하여 작성할 수 있다. 살균 효과는 통상 비처리된 접종물과 비교하여  $\text{mL}$ 당 CFU 수의 3- $\log_{10}$  감소로서 정의된다. 연속 희석에 의해, 그리고 도말에 사용된 최고 희석치에서 콜로니를 계수함으로써 약물의 잠재적인 잔효를 제거한다.

[1144] **테스트 4** (상기 테스트 1을 또한 참조; 이 테스트에서, 마이코박테리움 튜버클로시스 균주의 상이한 균주를 이용함)

[1145] 실험용 화합물 및 기준 화합물의 적절한 용액을 7H9 배지를 이용하여 96웰 플레이트에서 제조하였다. 마이코박테리움 튜버클로시스 균주 EH 4.0 (361.269)의 샘플을 정체 성장기의 배양물로부터 취하였다. 이것을 먼저 600 nm 파장에서 0.3의 광학 밀도를 얻도록 희석시키고, 그 후 1/100으로 희석시켜 웨당 대략  $5 \times 10^5$ 개의 콜로니 형성 단위의 접종물을 생성하였다. 플레이트를 증발을 방지하도록 플라스틱 백에서 37°C에서 인큐베이션하였다. 7일 후, 레사주린을 모든 웰에 첨가하였다. 2일 후, 543 nm 여기 파장 및 590 nm 방출 파장을 이용하여 제미니 EM 마이크로플레이트 판독기에서 형광을 측정하고, MIC<sub>50</sub> 및/또는 pIC<sub>50</sub> 값 (또는 이와 유사한 것, 예를 들어 IC<sub>50</sub>, IC<sub>90</sub>, pIC<sub>90</sub> 등)을 계산하였다. pIC<sub>50</sub> 값은 하기에서  $\mu\text{g/mL}$ 의 단위로 기록되어 있을 수 있다.

#### [1146] 결과

[1147] 본 발명/실시예의 화합물은, 예를 들어 상기 테스트 1 또는 테스트 2에서 테스트할 때, 전형적으로 0.01 내지  $10 \mu\text{g/mL}$ 의 IC<sub>90</sub> 값을 가질 수 있다. 본 발명/실시예의 화합물은, 예를 들어 상기 테스트 1 또는 테스트 2에서 테스트할 때, 전형적으로 3 내지 10 (예를 들어 4.0 내지 9.0, 예컨대 5.0 내지 8.0)의 pIC<sub>50</sub>을 가질 수 있다.

[1148] 실시예의 화합물을 (“약리학적 실시예” 섹션에서) 상기에 설명한 테스트 1에서 테스트하였으며, 다음의 결과를 얻었다:

[1150]

## 생물학적 데이터 표

화합물 번호	pIC50	pIC50 *	pIC50 **
1	8.03	7.88	
17	7.82	6.5	6.33
2	7.79	7.83	7.93
3	7.59	7.58	7.59
23	7.32	7.35	7.35
22	7.26	7.18	7.24
5	7.16	7.13	7.13
9	7.08	7.14	7.27
7	7	7.12	7.1
15	6.99	7.02	
4	6.92		
12	6.89	7.15	6.97

화합물 번호	pIC50	pIC50 *	pIC50 **
25	6.87	6.88	6.96
6	6.85	6.99	6.89
8	6.83	6.73	6.77
10	6.83	6.85	6.97
18	6.72	6.91	6.9
24	6.7	6.56	6.94
13	6.57	6.59	6.58
16	6.55	6.61	
26	6.17	6.16	6.23
19	6.1	5.94	5.97
11	5.73	5.52	5.92
21	5.61	5.98	5.86

[1151]

화합물 번호	pIC50	pIC50 *	pIC50 **
14	5.55	5.53	
27	5.39	5.38	5.54
28	5.22	5.12	5.13

화합물 번호	pIC50	pIC50 *	pIC50 **
29	5.1	5.17	5.15
30	5.05	< 4.9	4.96
31	< 4.9	< 4.9	< 4.9

[1152]

\* 및 \*\*는 관련 분석에서 반복된 (두 번째 및 세 번째) 테스트를 나타내며; 약간의 실험 편차가 결과에서 관찰될 수 있음

[1153]

[1154] 추가의 생물학적 데이터

실시예의 화합물을 (“약리학적 실시예” 섹션에서) 상기에 설명한 테스트 4에서 테스트하였으며, 다음의 결과를 얻었다:

화합물 번호	pIC <sub>50</sub>
28	8.5
14	6.4
15	6.8
1	7.0
7	7.8
29	5.1
81	8.3
16	8.0
4	8.3
24	6.6
23	7.5
26	6.4
22	7.9
2	7.3
3	8.3
77	6.1
8	7.3
9	7.9
13	7.5
12	7.5
5	7.5
30	5.1

화합물 번호	pIC <sub>50</sub>
20	6.5
27	6.4
21	7.0
11	6.1
18	7.5
10	7.5
17	7.4
19	5.9
6	7.6
31	<4.9
66	8.1
80	<4.9
32	7.4
79	<4.9
34	<4.9
35	5.1
68	7.2
64	7.0
39	<4.9
40	<4.9
38	<4.9
41	5.1

화합물 번호	pIC <sub>50</sub>
70	6.5
43	<4.9
44	5.1
78	5.6
48	5.2
49	<4.9
61	6.2
46	5.1
47	5.2
51	5.2
53	<4.9
52	5.1
65	8.0
69	7.5
33	<4.9
63	6.5
60	7.0
71	6.5
36	5.1
37	5.4
42	5.0
45	5.1

화합물 번호	pIC <sub>50</sub>
50	<4.9
54	5.1
55	<4.9
97	<4.9
98	<4.9
99	<4.9
100	<4.9
101	5.8
102	5.4
103	5.1
104	<4.9
105	<4.9
106	<4.9
107	<4.9
108	<4.9
109	<4.9
58	7.0
67	8.0
110	<4.9
72	8.0

화합물 번호	pIC <sub>50</sub>
111	<4.9
73	6.7
74	7.2
112	5.5
113	<4.9
56	8.2
57	8.1
59	6.5
114	4.9
115	5.5
76	7.6
75	7.8
92	6.6
116	6.5
84	7.0
87	6.6
88	6.6
86	6.8
83	7.0
82	7.2

화합물 번호	pIC <sub>50</sub>
117	7.7
89	5.2
85	6.0
90	4.9
91	5.0
93	6.9
118	4.9
119	6.2
120	5.0
94	7.1
95	6.8
121	5.6
122	6.1
96	6.9
124	7.1/7.2
126	5/4.9
127	6.9/7.0
128	7.5
129	6.4/6.5

화합물 번호	pIC <sub>50</sub>
123	5.8
125	8.7
158	6.4
152	7.8
148	7.8
133	8.7
159	7.4
141	7.5
142	6.9
131	8.3

화합물 번호	pIC <sub>50</sub>
144	7.1
138	7.4
130	7.8
134	8.2
160	7.5
143	6.4
153	8.7
161	5.6
162	5.1
132	5.1

화합물 번호	pIC <sub>50</sub>
163	5.1
149	8.7
164	5.1
157	5.1
139	5.1
165	5.1
150	8.7
146	6.5
147	5.9
140	5.8