(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0110089
(43) 공개일자 2019년09월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 221/04 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 239/70 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 403/04* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 221/04 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7018696
(22) 출원일자(국제) 2017년12월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년06월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/000094
(87) 국제공개번호 WO 2018/111315
국제공개일자 2018년06월21일
(30) 우선권주장
62/435,588 2016년12월16일 미국(US)

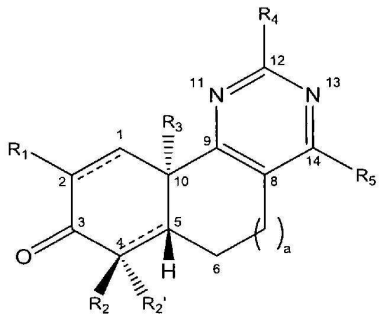
(71) 출원인
리아타 파마슈티컬즈, 아이엔씨.
미국 텍사스 75063-2648 어빙 게이트웨이 드라이브 2801 스위트 150
(72) 발명자
지앙, 신
미국 텍사스 75063-2648 어빙 게이트웨이 드라이브 2801 스위트 150 내
벤더, 크리스토퍼, 에프.
미국 텍사스 75063-2648 어빙 게이트웨이 드라이브 2801 스위트 150 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
서종완

전체 청구항 수 : 총 185 항

(54) 발명의 명칭 **RORγ의 억제를 위한 피리미딘 삼환형 에논 유도체 및 기타 용도**

(57) 요 약

하기 식의 화합물:



(I)

뿐만 아니라 그것의 유사체가 본 명세서에 개시되어 있고, 상기 변수는 본 명세서에 정의되어 있다. 상기의 약제학적 조성물이 또한 제공된다. 일부 양태에서, 본 명세서에서 제공된 화합물 및 조성물은 RORγ를 억제시키고/거나 IL-17의 발현을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 염증 또는 자가면역 장애와 연관된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에서 제공된 화합물 및 조성물을 그것이 필요한 환자에게 투여하는 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/517 (2013.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 239/70 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07D 413/04 (2013.01)

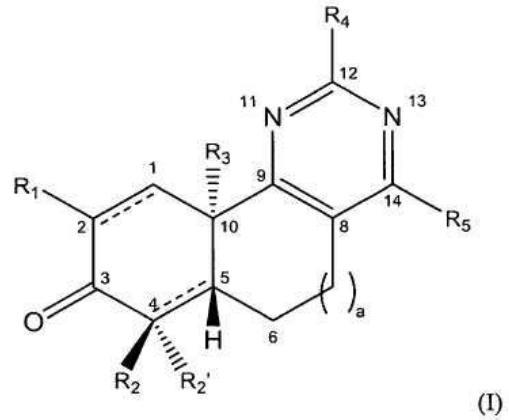
(72) 발명자
비스니크, 멜린
미국 텍사스 75063-2648 어빙 게이트웨이 드라이브 2801 스위트 150 내
호테마, 마사, 알.
미국 텍사스 75063-2648 어빙 게이트웨이 드라이브 2801 스위트 150 내
쉘돈, 자차리, 에스.
미국 텍사스 75063-2648 어빙 게이트웨이 드라이브 2801 스위트 150 내
이, 치타제
미국 미시간 48108 앤 아버 리서치 파크 드라이브 3915 스위트 A-1 내
카프라데, 브래들리, 윌리엄
미국 미시간 48108 앤 아버 리서치 파크 드라이브 3915 스위트 A-1 내
볼턴, 게리
미국 미시간 48108 앤 아버 리서치 파크 드라이브 3915 스위트 A-1 내
코른버그, 브라이언
미국 미시간 48108 앤 아버 리서치 파크 드라이브 3915 스위트 A-1 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 식의 화합물:



(I)

식 중:

상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

a는 0, 1, 또는 2이고;

R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

R_2'는 부재, 수소, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기의 치환된 버전이고; 단, 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합이 이중 결합일 때, R_2'는 부재이고;

R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이거나, 또는

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

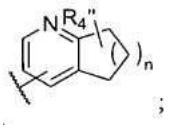
식 중:

X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는


;

식 중:

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4"는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

$-X_2-(CH_2)_p-R_4$"';

식 중:

X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4"'는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

$-OY_1-A_1$;

식 중:

Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

식 중:

Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

R_c는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

$-A_3R_d$;

식 중:

A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

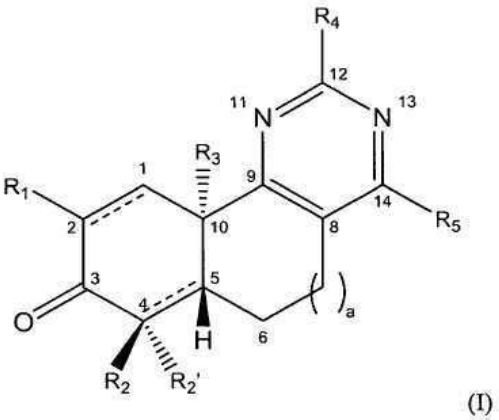
R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

단, 탄소 원자 4 및 5가 이중 결합에 의해 연결될 때, R_2' 및 탄소 원자 5에서의 수소 원자는 부재이고;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 아래와 같이 추가로 정의되는, 화합물:



(I)

식 중:

상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

a는 0, 1, 또는 2이고;

R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

R_2'는 부재, 수소, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기의 치환된 버전이고; 단, 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합이 이중 결합일 때, R_2'는 부재이고;

R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C2-18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$,

치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이거나, 또는

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

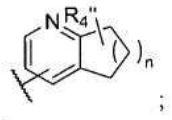
식 중:

X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는


;

식 중:

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4''는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

식 중:

X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4'''는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

$-OY_1-A_1$;

식 중:

Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

식 중:

Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

R_c는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

$-A_3R_d$;

식 중:

A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

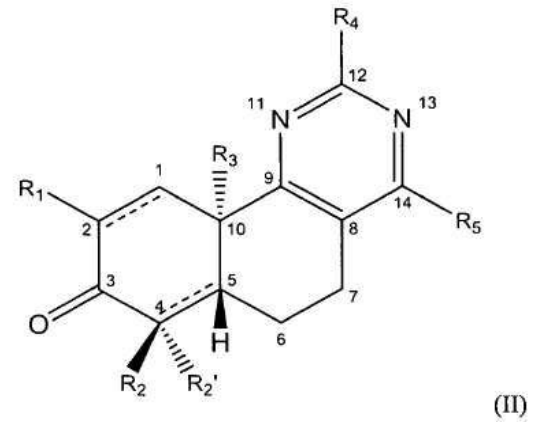
R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

단, 탄소 원자 4 및 5가 이중 결합에 의해 연결될 때, R_2' 및 탄소 원자 5에서의 수소 원자는 부재이고;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 아래와 같이 추가로 정의되는, 화합물:



(II)

식 중:

상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

R_2'는 부재, 수소, 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 또는 마지작 4개의 기들의 치환된 버전이고; 단, 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합이 이중 결합일 때, R_2'는 부재이고;

R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C2-18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이고, 또는

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

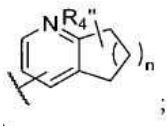
식 중:

X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는



;

식 중:

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4''는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

식 중:

X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4'''는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

$-OY_1-A_1$;

식 중:

Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

식 중:

Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

R_c는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

$-A_3R_d$;

식 중:

A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

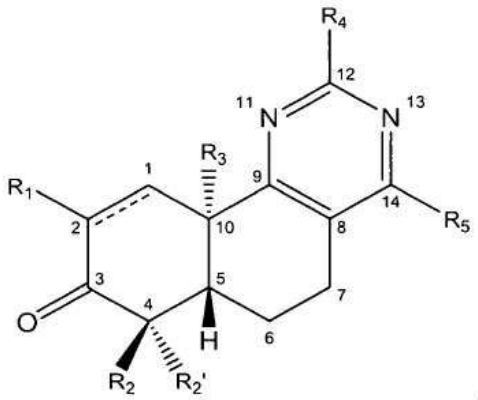
R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

단, 탄소 원자 4 및 5가 이중 결합에 의해 연결될 때, R_2' 및 탄소 원자 5에서의 수소 원자는 부재이고;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 아래와 같이 추가로 정의되는, 화합물:



(III)

식 중:

상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

R_2'는 수소, 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 또는 마지작 4개의 기들의 치환된 버전이

고;

R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C2-18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이고, 또는

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

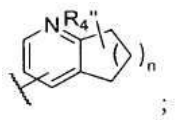
식 중:

X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는



;

식 중:

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

$R_4"$는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

$-X_2-(CH_2)_p-R_4"'$;

식 중:

X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

$R_4"'$는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

$-OY_1-A_1$;

식 중:

Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

식 중:

Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

$-A_3R_d$;

식 중:

A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

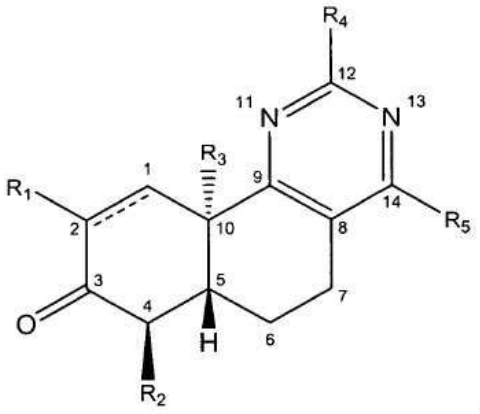
R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 아래와 같이 추가로 정의되는, 화합물:



(IV)

식 중:

상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사

이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C2-18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이고, 또는

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

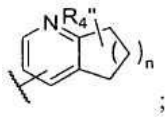
식 중:

X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는



;

식 중:

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

$R_4"$는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

$-X_2-(CH_2)_p-R_4"'$;

식 중:

X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

$R_4"'$는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

$-OY_1-A_1$;

식 중:

Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

식 중:

Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

$-A_3R_d$;

식 중:

A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

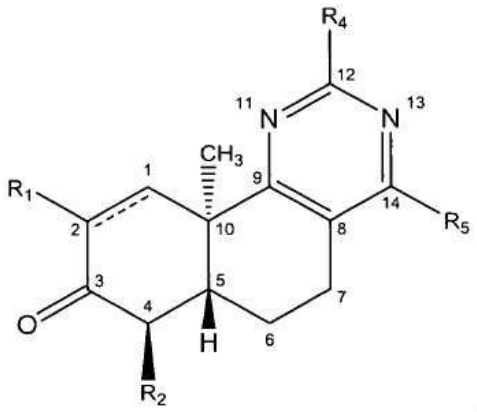
R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 아래와 같이 추가로 정의되는, 화합물:



(V)

식 중:

상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C2-18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이거나, 또는

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

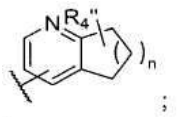
식 중:

X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는


;

식 중:

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4''는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

식 중:

X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4'''는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

$-OY_1-A_1$;

식 중:

Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

식 중:

Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

$-A_3R_d$;

식 중:

A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

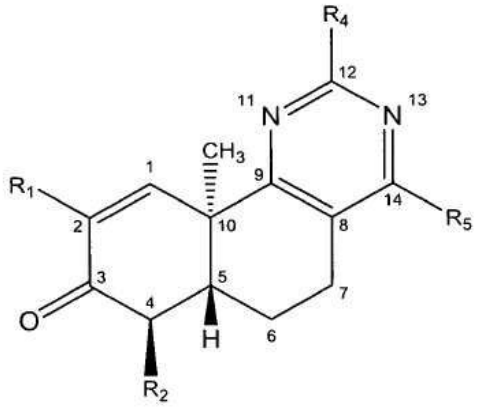
R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 아래와 같이 추가로 정의되는, 화합물:



(VI)

식 중:

R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C2-18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq}$

$_{18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이고, 또는

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

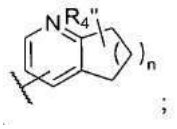
식 중:

X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는



;

식 중:

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4''는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

식 중:

X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4'''는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

$-OY_1-A_1$;

식 중:

Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

식 중:

Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

$-A_3R_d$;

식 중:

A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

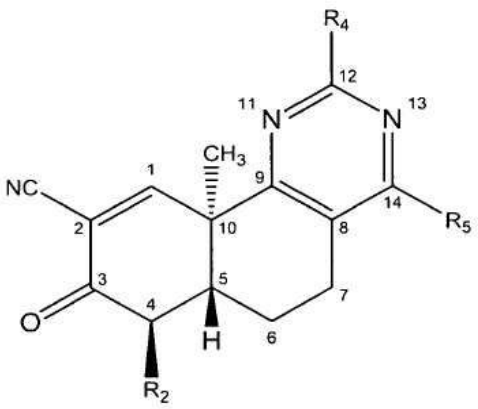
R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 아래와 같이 추가로 정의되는, 화합물:



(VII)

식 중:

R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C2-18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이고, 또는

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

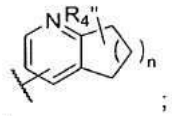
식 중:

X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는



;

식 중:

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4"는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

$-X_2-(CH_2)_p-R_4$"';

식 중:

X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4"'는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

$-OY_1-A_1$;

식 중:

Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

$-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

식 중:

Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

$-A_3R_d$;

식 중:

A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

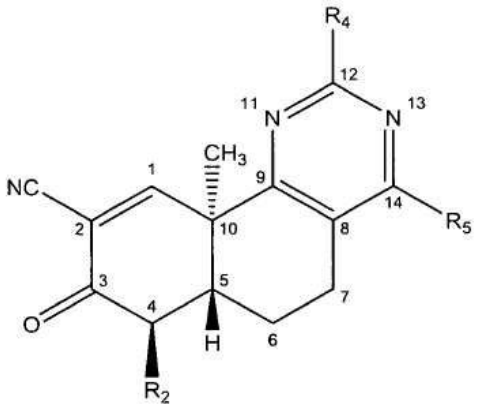
R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 아래와 같이 추가로 정의되는, 화합물:



(VII)

식 중:

R_2는 수소, 알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$이고;

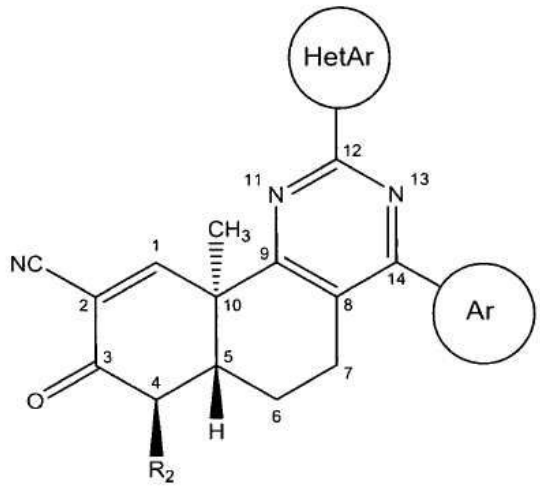
R_4는 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$ 또는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$이고; 그리고

R_5는 아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$이고;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

청구항 8에 있어서, 아래와 같이 추가로 정의되는, 화합물:



(VIII)

식 중:

R_2는 알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$이고;

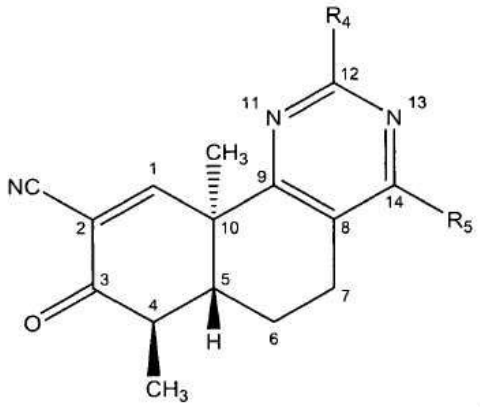
HetAr는 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$ 또는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$이고; 그리고

Ar는 아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$이고;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

청구항 9에 있어서, 아래와 같이 추가로 정의되는, 화합물:



(IX)

식 중:

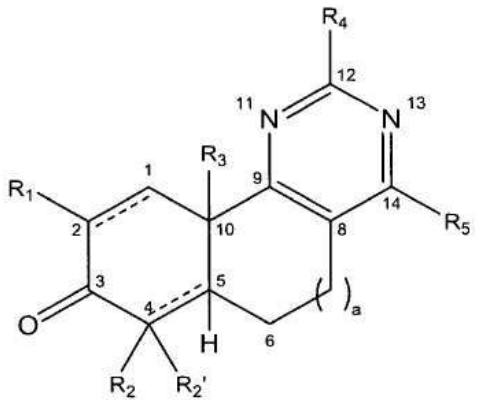
R_4는 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$ 또는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$이고; 그리고

R_5는 아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$이고;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

하기 식의 화합물:



(X)

식 중:

상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

a는 0, 1, 또는 2이고;

R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

R_2는 수소, 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 또는 마지작 4개의 기들의 치환된 버전, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

R_2'는 부재, 수소, 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 또는 마지작 4개의 기들의 치환된 버전, 단, 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합이 이중 결합일 때, R_2'는 부재이고;

R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

R_4는 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

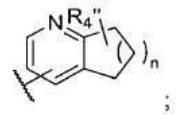
식 중:

X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4'는 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는



;

식 중:

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4"는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

$-X_2-(CH_2)_p-R_4"'$;

식 중:

X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4"'는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

R_5는 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 3개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 또는

$-OY_1-A_1$;

식 중:

Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

단, 탄소 원자 4 및 5가 이중 결합에 의해 연결될 때, R_2' 및 탄소 원자 5에서의 수소 원자는 부재이고;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

청구항 1 내지 6 및 12에 있어서, 상기 탄소 원자 1과 탄소 원자 2 사이의 결합은 에폭시화된 이중 결합인, 화합물.

청구항 14

청구항 1 내지 6 및 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 탄소 원자 1과 탄소 원자 2 사이의 결합은 이중 결합인, 화합물.

청구항 15

청구항 1 내지 3 및 12 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 탄소 원자 4와 탄소 원자 5 사이의 결합은 단일 결합인, 화합물.

청구항 16

청구항 1 내지 3 및 12 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 탄소 원자 4와 탄소 원자 5 사이의 결합은 이중 결합인, 화합물.

청구항 17

청구항 1, 2, 및 12 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, a는 1인, 화합물.

청구항 18

청구항 1, 2, 및 12 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, a는 0인, 화합물.

청구항 19

청구항 1, 2, 및 12 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, a는 2인, 화합물.

청구항 20

청구항 1 내지 7 및 12 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, R_1는 시아노인, 화합물.

청구항 21

청구항 1 내지 10 및 12 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 22

청구항 21에 있어서, R_2는 알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 23

청구항 22에 있어서, R_2는 메틸, 에틸, 또는 프로필인,화합물.

청구항 24

청구항 23 에 있어서, R_2는 메틸인, 화합물.

청구항 25

청구항 21 에 있어서, R_2는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 26

청구항 25에 있어서, R_2는 3-하이드록시프로필인, 화합물.

청구항 27

청구항 1 내지 10 및 12 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 알케닐$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알케닐$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 28

청구항 27에 있어서, R_2는 알케닐$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 29

청구항 28에 있어서, R_2는 2-프로페닐 또는 2-메틸-프로프-2-에닐인, 화합물.

청구항 30

청구항 1 내지 4 및 12 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, R_2'는 수소인, 화합물.

청구항 31

청구항 1 내지 4 및 12 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, R_2'는 알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 32

청구항 31에 있어서, R_2'는 알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 33

청구항 32에 있어서, R_2'는 메틸인, 화합물.

청구항 34

청구항 1 내지 5 및 12 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 35

청구항 34에 있어서, R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 36

청구항 35에 있어서, R_3는 메틸, 프로필, 또는 이소펜틸 인, 화합물.

청구항 37

청구항 36에 있어서, R_3는 메틸 인, 화합물.

청구항 38

청구항 1 내지 5 및 12 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, R_3는 아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$ 인, 화합물.

청구항 39

청구항 38에 있어서, R_3는 아릴$_{(C\leq12)}$ 인, 화합물.

청구항 40

청구항 39에 있어서, R_3는 페닐인, 화합물.

청구항 41

청구항 1 내지 8 및 13 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, R_4는 알킬$_{(C2-18)}$ 또는 치환된 알킬$_{(C2-18)}$인, 화합물.

청구항 42

청구항 1 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, R_4는 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$ 또는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$인, 화합물.

청구항 43

청구항 42에 있어서, R_4는 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$ 기이되, 상기 방향족 고리에서의 헤테로 원자 중 적어도 하나는 질소 원자인, 화합물.

청구항 44

청구항 42에 있어서, R_4는 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$인, 화합물.

청구항 45

청구항 44에 있어서, R_4는 3-피리디닐, 4-피리디닐, 4-(2-사이클로프로필)-피리디닐, 5-(2-사이클로프로필)-피리디닐, 4-(2-모폴리노)-피리디닐, 4-(2-페닐)-피리디닐, 3-(5-메틸)-피리디닐, 3-(6-메틸)-피리디닐, 4-(2-메틸)-피리디닐, 4-(3-메틸)-피리디닐, 3-피라졸로[1,5-*a*]피리디닐, 3-(*N*-메틸)-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 5-이소퀴놀리닐, 2-이소퀴놀리닐, 1-이소퀴놀리닐, 4-(2-페닐)-피리디닐, 5-(2-페닐)-피리디닐, 3-(5-메틸)-피리디닐, 4-(3-메틸)-피리디닐, 4-(3,5-디메틸)-이속사졸릴, 4-(2-메틸)-피리디닐, 4-(3-메틸)-피리디닐, 3-(4-메틸)-피리디닐, 4-(6-메틸)-피리미디닐, 6-(4-메틸)-피리미디닐, 4-피리다지닐, 2-퀴나졸리닐, 4-퀴나졸리닐, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 5-퀴놀리닐, 6-퀴놀리닐, 8-퀴놀리닐, 4-이소퀴놀리닐, 3-(8-메틸)-퀴놀리닐, 3-(1-메틸)-퀴놀리닐, 4-(2-메틸)-퀴놀리닐, 4-(2-이소프로필)-퀴놀리닐, 4-(6-메틸)-퀴놀리닐, 4-(7-메틸)-퀴놀리닐, 4-(8-메틸)-퀴놀리닐, 2-(*N*-메틸)-인돌릴, 5-(2,4-디메틸)-티아졸릴, 또는 5-(3-메틸)-옥사디졸릴인, 화합물.

청구항 46

청구항 42에 있어서, R_4는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$인, 화합물.

청구항 47

청구항 46에 있어서, R_4는 4-(2-트리플루오로메틸)-피리디닐, 4-(3-플루오로)-피리디닐, 4-(2-메톡시)-피리디닐, 4-(2-하이드록시메틸)-피리디닐, 4-(2-아세틸아미노)-피리디닐, 4-(2-플루오로메틸)-피리디닐, 4-(2-아세트아미딜에틸)-피리디닐, 4-(2-플루오로메틸)-퀴놀리닐, 4-(2-아세톡시메틸)-퀴놀리닐, 4-(2-포르밀)-퀴놀리닐, 4-(6-플루오로)-퀴놀리닐, 4-(7-플루오로)-퀴놀리닐, 4-(8-플루오로)-퀴놀리닐, 4-(6,8-디플루오로)-퀴놀리닐, 4-(6-플루오로-2-메틸)-퀴놀리닐, 또는 4-(8-플루오로-2-메틸)-퀴놀리닐인, 화합물.

청구항 48

청구항 1 내지 8 및 13 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, R_4는 아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 49

청구항 48에 있어서, R_4는 아릴$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 50

청구항 49에 있어서, R_4는 페닐인, 화합물.

청구항 51

청구항 48에 있어서, R_4는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 52

청구항 51에 있어서, R_4는 2-플루오로페닐 또는 4-트리플루오로메틸페닐인, 화합물.

청구항 53

청구항 1 내지 8 및 12 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, R_4는 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 54

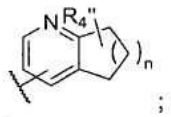
청구항 53에 있어서, R_4는 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 55

청구항 54에 있어서, R_4는 사이클로헥실인, 화합물.

청구항 56

청구항 1 내지 8 및 12 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, R_4는 하기인, 화합물:



;

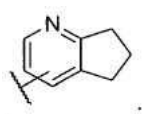
식 중:

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4"는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전인, 화합물.

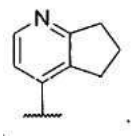
청구항 57

청구항 56에 있어서, R_4는 하기인, 화합물:



청구항 58

청구항 56에 있어서, R_4는 하기인, 화합물:



청구항 59

청구항 1 내지 8 및 12 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, R_4는 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$ 또는 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$인, 화합물.

청구항 60

청구항 59에 있어서, R_4는 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 61

청구항 60에 있어서, R_4는 모폴리닐, 4-피페리디닐, 3-(5-메틸-)1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 또는 4-*N*-메틸피페라지닐인, 화합물.

청구항 62

청구항 59에 있어서, R_4는 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 63

청구항 62에 있어서, R_4는 *N*-*t*-부틸옥시카보닐-4-피페리디닐, *N*-아세틸-4-피페리디닐, *N*-*t*-부틸옥시카보닐-5-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, *N*-아세틸-5-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 또는 4-*N*-아세틸피페라지닐인, 화합물.

청구항 64

청구항 1 내지 8 및 13 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, R_4는 수소인, 화합물.

청구항 65

청구항 1 내지 8 및 12 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, R_4는 $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$이되,

X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아닌, 화합물.

청구항 66

청구항 65에 있어서, X_1는 NR_b이되, R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$인, 화합물.

청구항 67

청구항 65 또는 청구항 66에 있어서, R_b는 수소인, 화합물.

청구항 68

청구항 65 내지 67 중 어느 한 항에 있어서, m는 0 또는 1인, 화합물.

청구항 69

청구항 68에 있어서, m는 0인, 화합물.

청구항 70

청구항 65 내지 69 중 어느 한 항에 있어서, R_4'는 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전인, 화합물.

청구항 71

청구항 65 내지 70 중 어느 한 항에 있어서, R_4'는 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 72

청구항 71에 있어서, R_4'는 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 73

청구항 72에 있어서, R_4'는 4-피리디닐인, 화합물.

청구항 74

청구항 1 내지 8 및 13 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, R_4는 아미노인, 화합물.

청구항 75

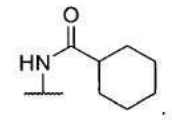
청구항 1 내지 8 및 13 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, R_4는 아미도$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아미도$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 76

청구항 75에 있어서, R_4는 아미도$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 77

청구항 76에 있어서, R_4는 하기인, 화합물:



청구항 78

청구항 1 내지 8 및 12 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, R_4는 $-X_2-(CH_2)_p-R_4$"'이되,

X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

R_4"'는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전인, 화합물.

청구항 79

청구항 78에 있어서, X_2는 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 80

청구항 79에 있어서, X_2는 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 81

청구항 80에 있어서, X_2는 피리딘-2,4-디일 또는 피리딘-2,5-디일인, 화합물.

청구항 82

청구항 78에 있어서, X_2는 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 83

청구항 82에 있어서, X_2는 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 84

청구항 83에 있어서, X_2는 피페리딘-1,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 또는 1,2,3,6-테트라하이드로피페리딘-1,5-디일인, 화합물.

청구항 85

청구항 78 내지 84 중 어느 한 항에 있어서, p는 0, 1, 또는 2인, 화합물.

청구항 86

청구항 85에 있어서, p는 0인, 화합물.

청구항 87

청구항 85에 있어서, p는 1인, 화합물.

청구항 88

청구항 85에 있어서, p는 2인, 화합물.

청구항 89

청구항 78 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, R_4"'는 아실$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아실$_{(C\leq8)}$인, 화합물.

청구항 90

청구항 89에 있어서, R_4"'는 아실$_{(C\leq8)}$인, 화합물.

청구항 91

청구항 90에 있어서, R_4"'는 아세틸인, 화합물.

청구항 92

청구항 89에 있어서, R_4"'는 치환된 아실$_{(C\leq8)}$인, 화합물.

청구항 93

청구항 92에 있어서, R_4"'는 카복시인, 화합물.

청구항 94

청구항 78 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, R_4"'는 아미도$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아미도$_{(C\leq8)}$인, 화합물.

청구항 95

청구항 94에 있어서, R_4"'는 아미도$_{(C\leq8)}$인, 화합물.

청구항 96

청구항 95에 있어서, R_4"'는 아세트아미딜인, 화합물.

청구항 97

청구항 78 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, R_4"'는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$인, 화합물.

청구항 98

청구항 97에 있어서, R_4"'는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$인, 화합물.

청구항 99

청구항 98에 있어서, R_4"'는 사이클로프로필인, 화합물.

청구항 100

청구항 78 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, R_4"'는 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$인, 화합물.

청구항 101

청구항 100에 있어서, R_4"'는 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$인, 화합물.

청구항 102

청구항 101에 있어서, R_4"'는 $-S(O)_2CH_3$ 또는 $-S(O)_2CH_2CH_3$인, 화합물.

청구항 103

청구항 78 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, R_4"'는 -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$인, 화합물.

청구항 104

청구항 103에 있어서, R_4"'는 -C(O)OEt인, 화합물.

청구항 105

청구항 78 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, R_4"'는 -C(O)-디알킬아미노$_{(C\leq8)}$인, 화합물.

청구항 106

청구항 105에 있어서, R_4"'는 $-C(O)NMe_2$인, 화합물.

청구항 107

청구항 1 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 108

청구항 107에 있어서, R_5는 아릴$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 109

청구항 108에 있어서, R_5는 페닐, 4-메틸페닐, 3-이소프로필페닐, 4-이소프로필페닐, 1,3-바이페닐, 또는 1,4-바이페닐인, 화합물.

청구항 110

청구항 107에 있어서, R_5는 하나 이상의 불소 원자를 추가로 포함하는, 화합물.

청구항 111

청구항 107 또는 청구항 110에 있어서, R_5는 치환된 아릴$_{(C\leq 12)}$인, 화합물.

청구항 112

청구항 111에 있어서, R_5는 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-하이드록시메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 또는 3,4-디클로로페닐인, 화합물.

청구항 113

청구항 1 내지 8 및 13 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 사이클로알킬$_{(C\leq 12)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq 12)}$인, 화합물.

청구항 114

청구항 113에 있어서, R_5는 사이클로프로필인, 화합물.

청구항 115

청구항 1 내지 8 및 12 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 사이클로알콕시$_{(C\leq 12)}$ 또는 치환된 사이클로알콕시$_{(C\leq 12)}$인, 화합물.

청구항 116

청구항 113에 있어서, R_5는 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 또는 사이클로헥실옥시인, 화합물.

청구항 117

청구항 1 내지 8 및 13 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 알킬아미노$_{(C\leq 12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq 12)}$, 또는 이들 2개의 기들 중 치환된 버전인, 화합물.

청구항 118

청구항 117에 있어서, R_5는 디알킬아미노$_{(C\leq 12)}$ 또는 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq 12)}$인, 화합물.

청구항 119

청구항 118에 있어서, R_5는 디알킬아미노$_{(C\leq 8)}$ 또는 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq 8)}$인, 화합물.

청구항 120

청구항 119에 있어서, R_5는 디메틸아미노인, 화합물.

청구항 121

청구항 1 내지 8 및 13 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 알킬설포닐아미노$_{(C\leq 12)}$ 또는 치환된 알킬설포닐아

미노$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 122

청구항 121에 있어서, R_6는 메틸설포닐아미노인, 화합물.

청구항 123

청구항 1 내지 8 및 12 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 $-OY_1-A$이되;

식 중:

Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$인, 화합물.

청구항 124

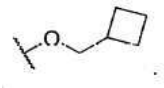
청구항 123에 있어서, Y_1는 메틸렌인, 화합물.

청구항 125

청구항 123 또는 청구항 124에 있어서, A_1는 사이클로부틸인, 화합물.

청구항 126

청구항 123에 있어서, R_5는 하기인, 화합물:



청구항 127

청구항 1 내지 8 및 13 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 $-Y_2-C(O)NR_c-A_2$이되:

Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

R_c는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 128

청구항 127에 있어서, Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$인, 화합물.

청구항 129

청구항 128에 있어서, Y_2는 벤젠디일인, 화합물.

청구항 130

청구항 127 내지 129 중 어느 한 항에 있어서, R_c는 알킬$_{(C\leq6)}$인, 화합물.

청구항 131

청구항 130에 있어서, R_c는 메틸인, 화합물.

청구항 132

청구항 127 내지 131 중 어느 한 항에 있어서, A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 133

청구항 132에 있어서, A_2는 벤질인, 화합물.

청구항 134

청구항 1 내지 8 및 12 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 135

청구항 134에 있어서, R_5는 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 136

청구항 135에 있어서, R_5는 5-(3-메틸)-옥사디아졸릴, 4-(3,5-디메틸)-이속사졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 2-티아졸릴, 5-(2-메틸)-푸라닐, 3-피리디닐, 또는 4-피리디닐인, 화합물.

청구항 137

청구항 1 내지 8 및 13 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 하이드록시인, 화합물.

청구항 138

청구항 1 내지 8 및 13 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$인, 화합물.

청구항 139

청구항 1 내지 8 및 13 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 140

청구항 139에 있어서, R_5는 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 141

청구항 140에 있어서, R_5는 피롤리디닐인, 화합물.

청구항 142

청구항 1 내지 8 및 13 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 알콕시$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알콕시$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 143

청구항 142에 있어서, R_5는 알콕시$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 144

청구항 143에 있어서, R_5는 메톡시 또는 이소프로폭시인, 화합물.

청구항 145

청구항 1 내지 8 및 13 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 146

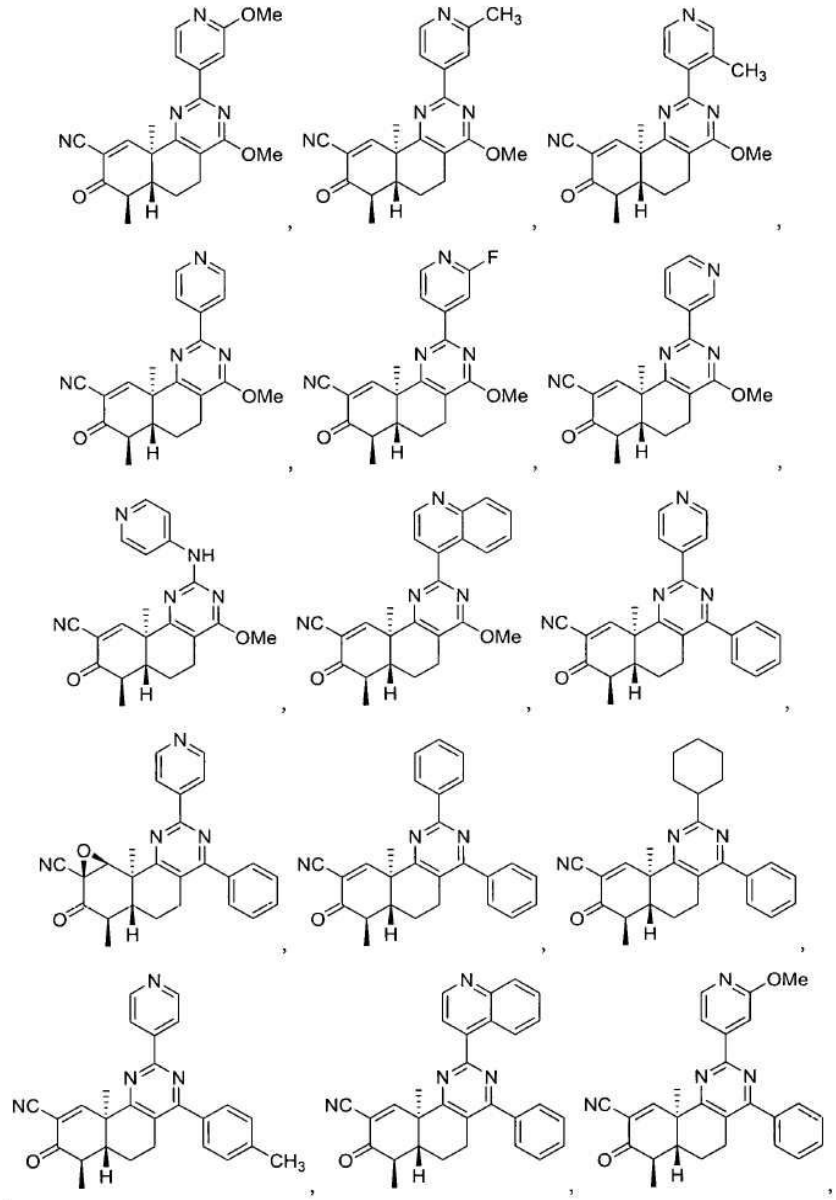
청구항 145에 있어서, R_5는 아르알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

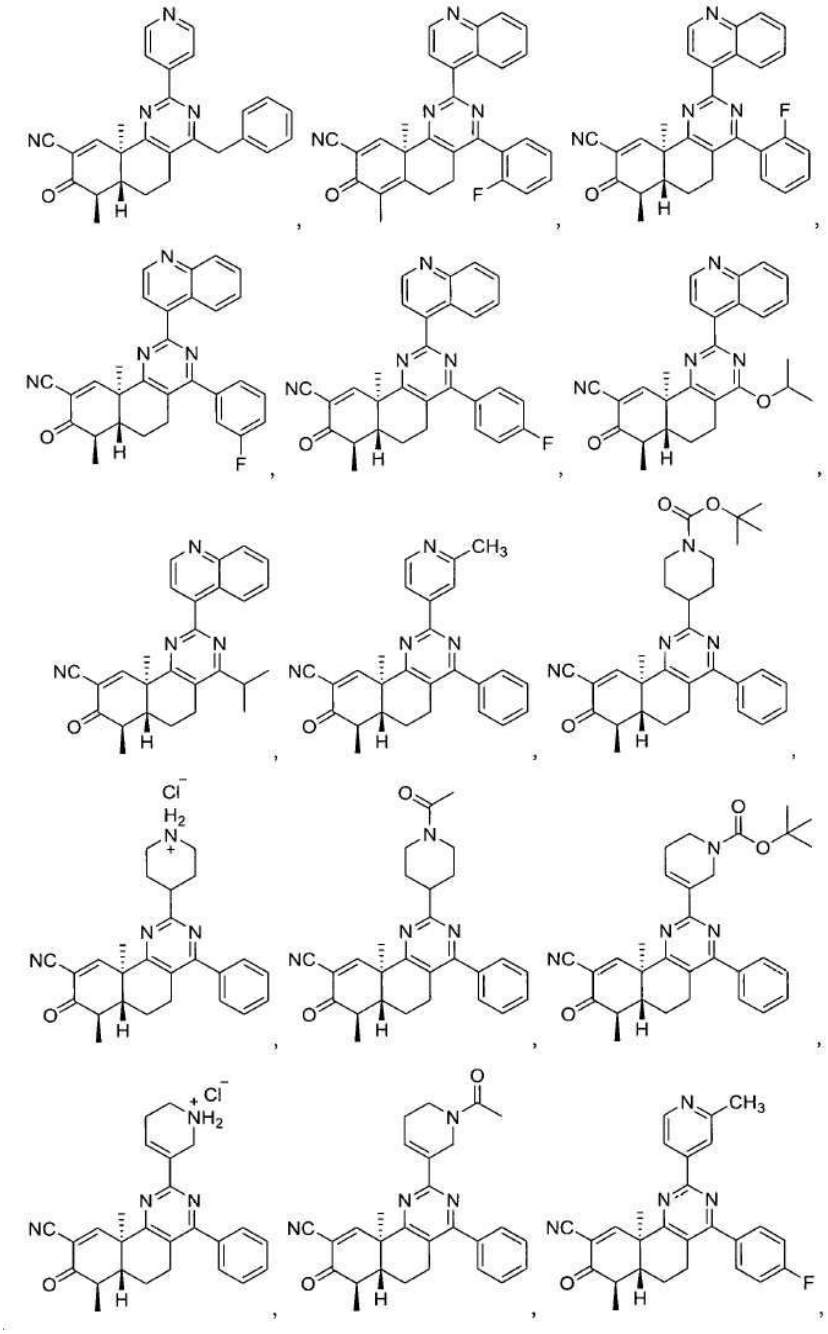
청구항 147

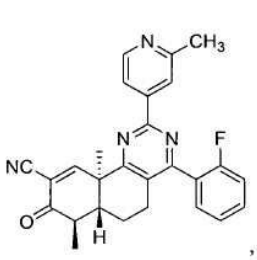
청구항 146에 있어서, R_5는 벤질인, 화합물.

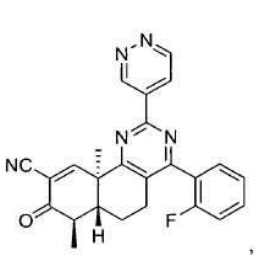
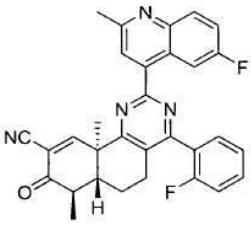
청구항 148

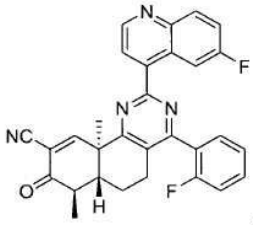
청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 아래와 같이 추가로 정의되는, 화합물:

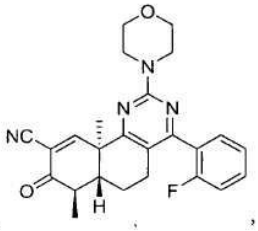
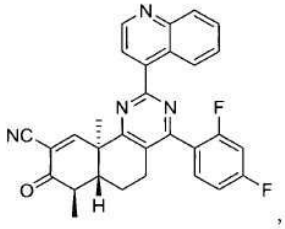
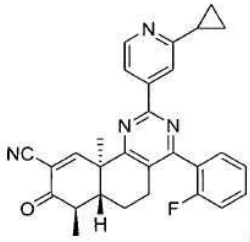
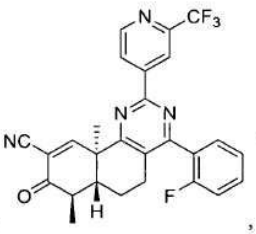
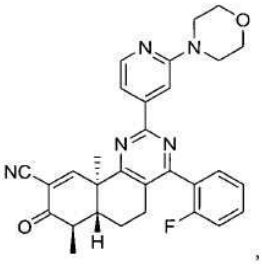
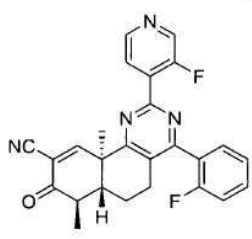
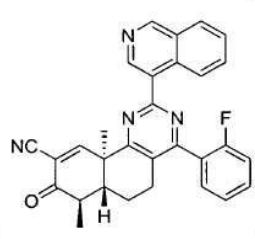
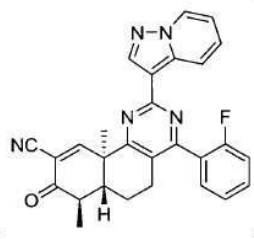





,

,

,

,

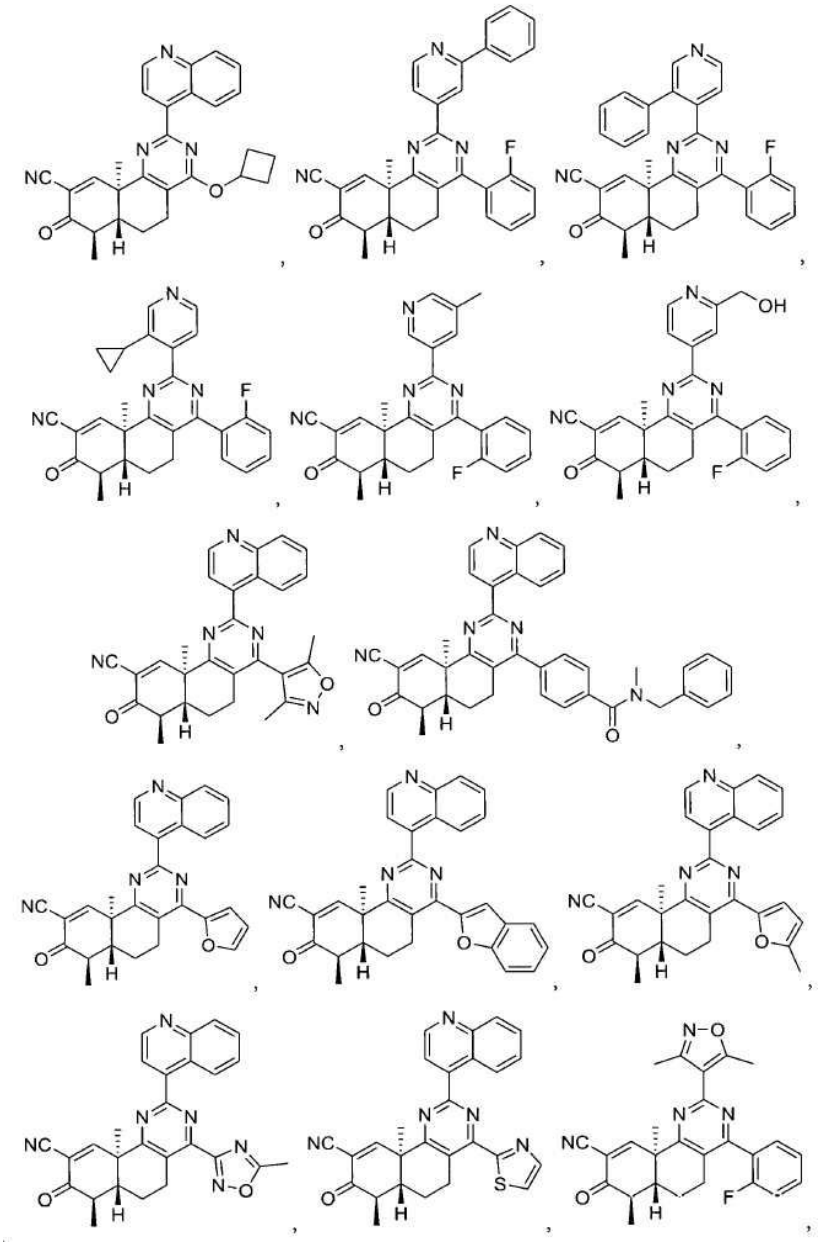
,

,

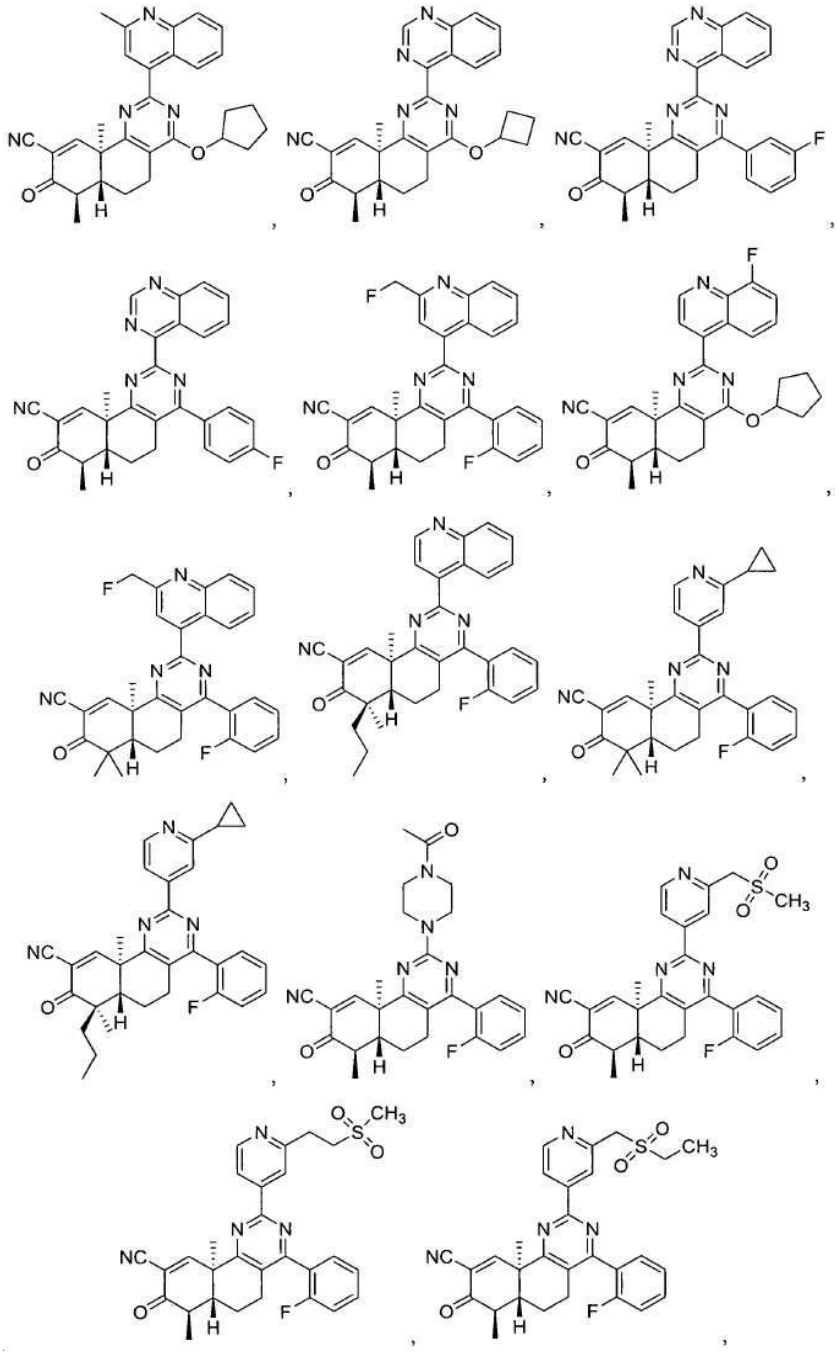
,

,

,

,

,

,

,

,

,

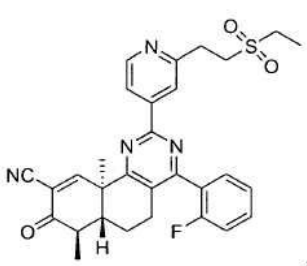
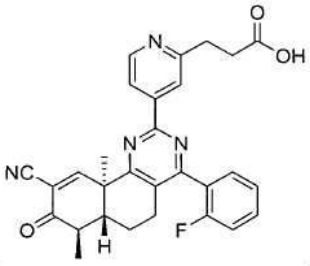
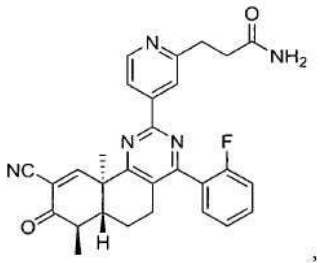
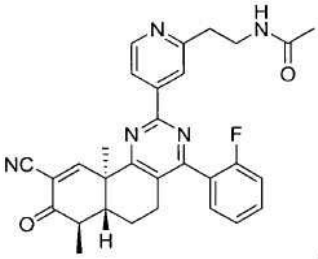
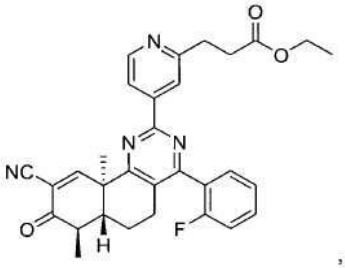
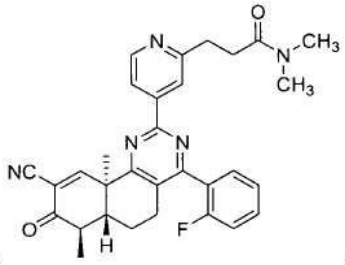
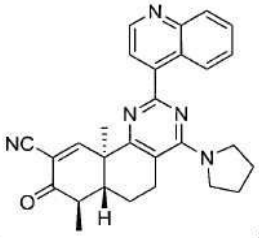
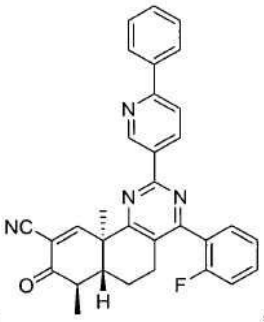
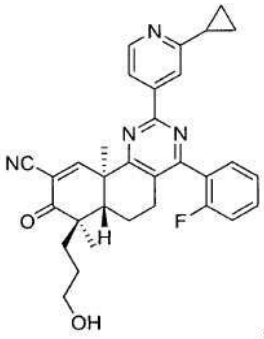
,

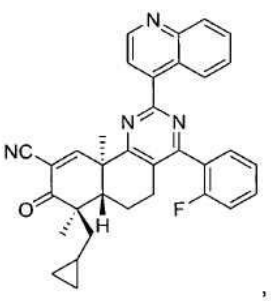
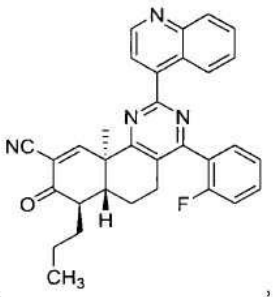
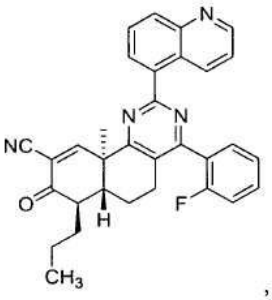
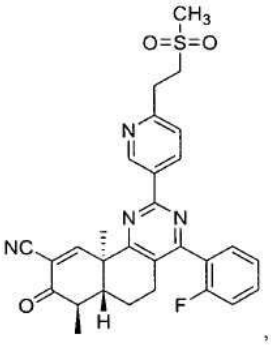
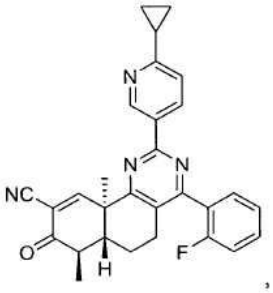
,

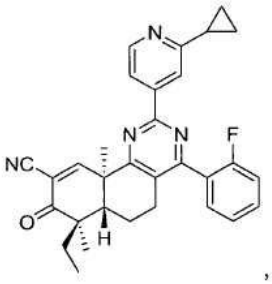
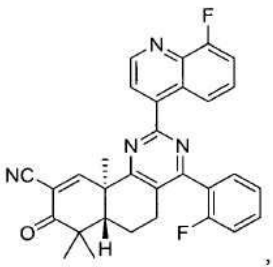
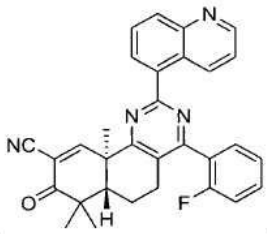
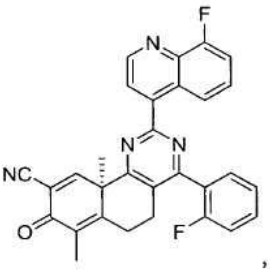
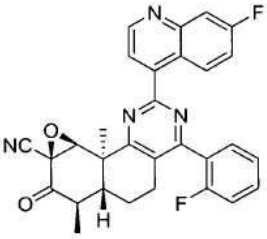
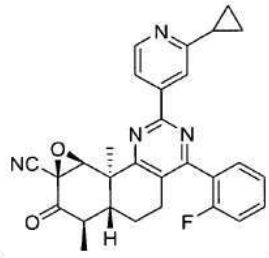
,

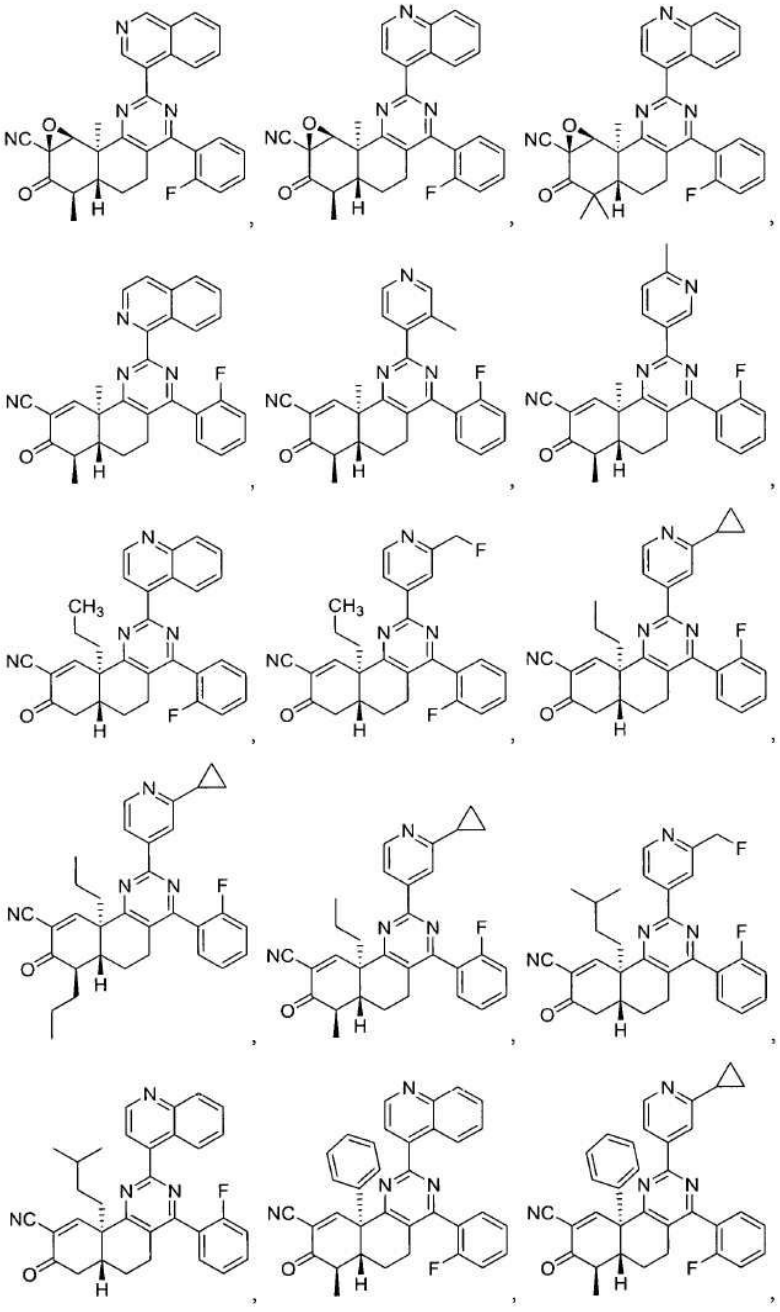


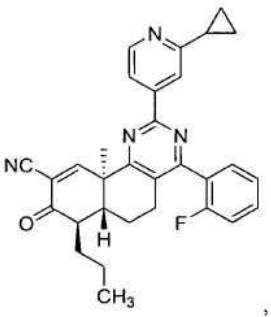
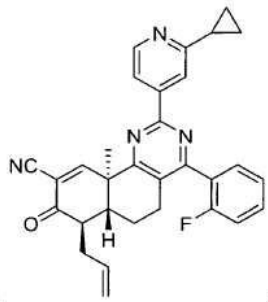
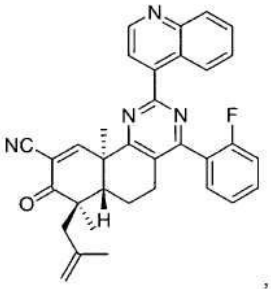
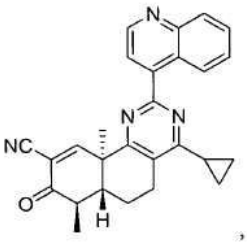
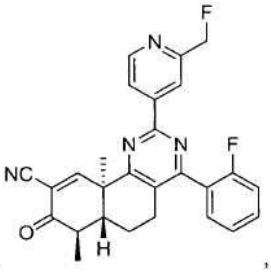
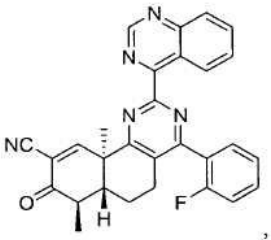
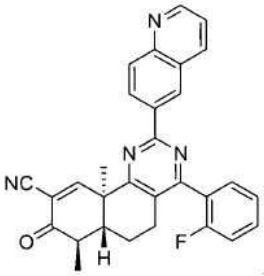
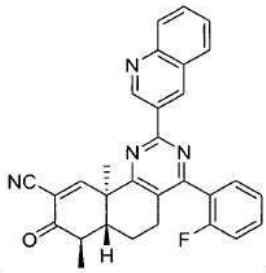
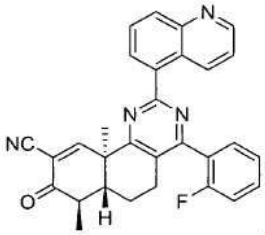
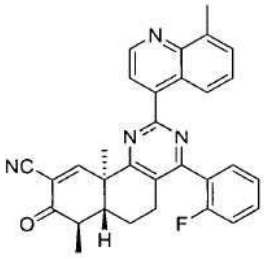
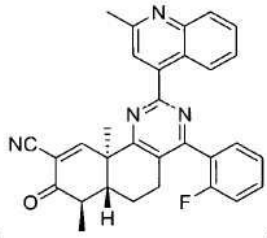
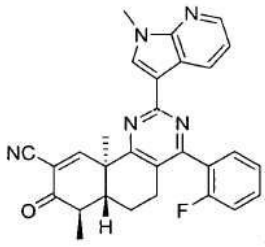


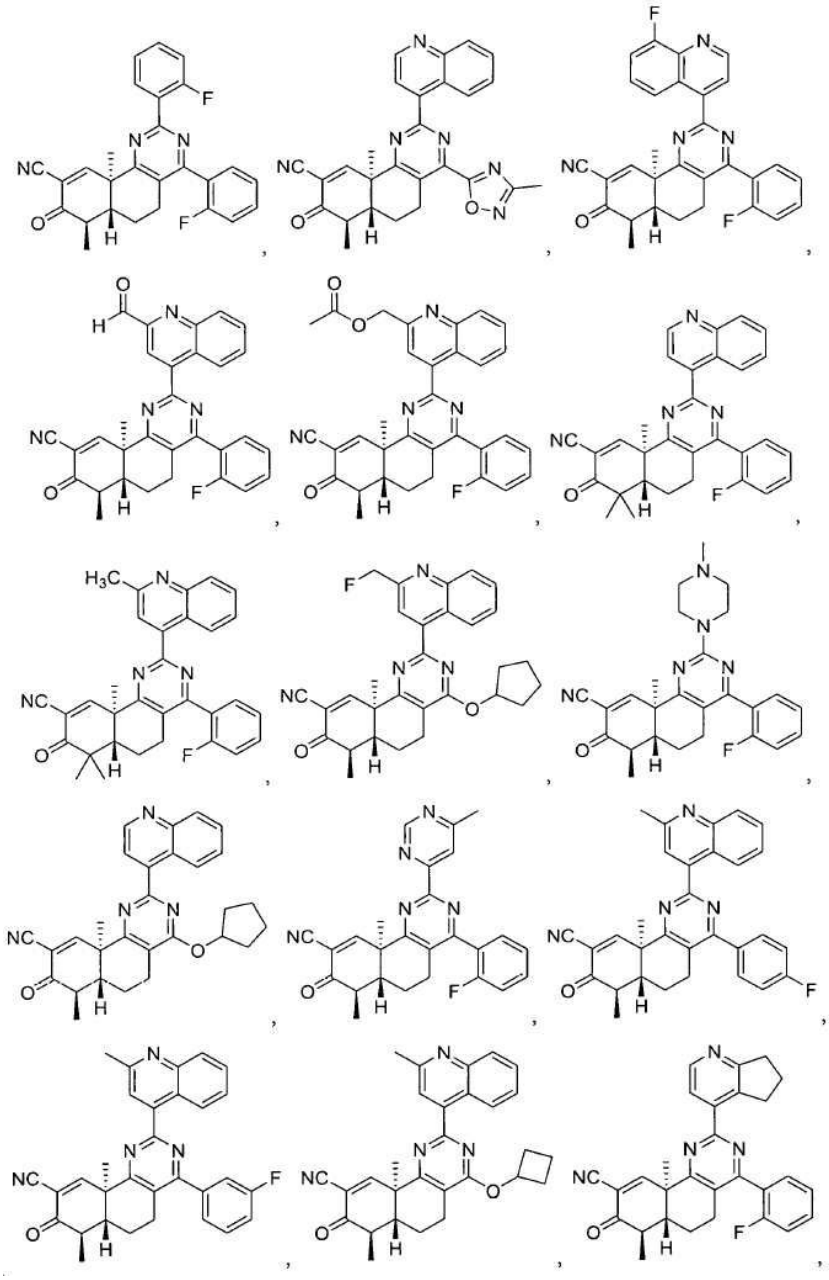

,

,

,

,

,

,

,

,

,

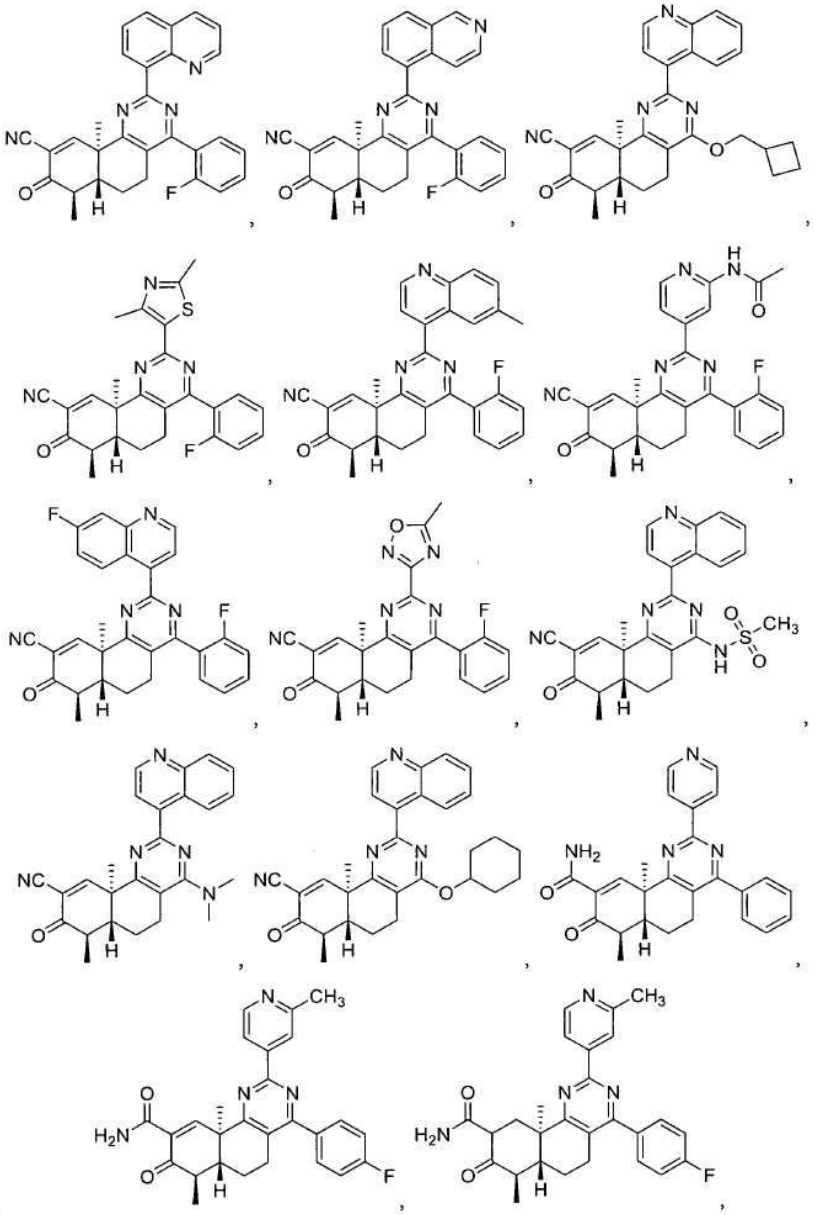

,

,

,

,

,

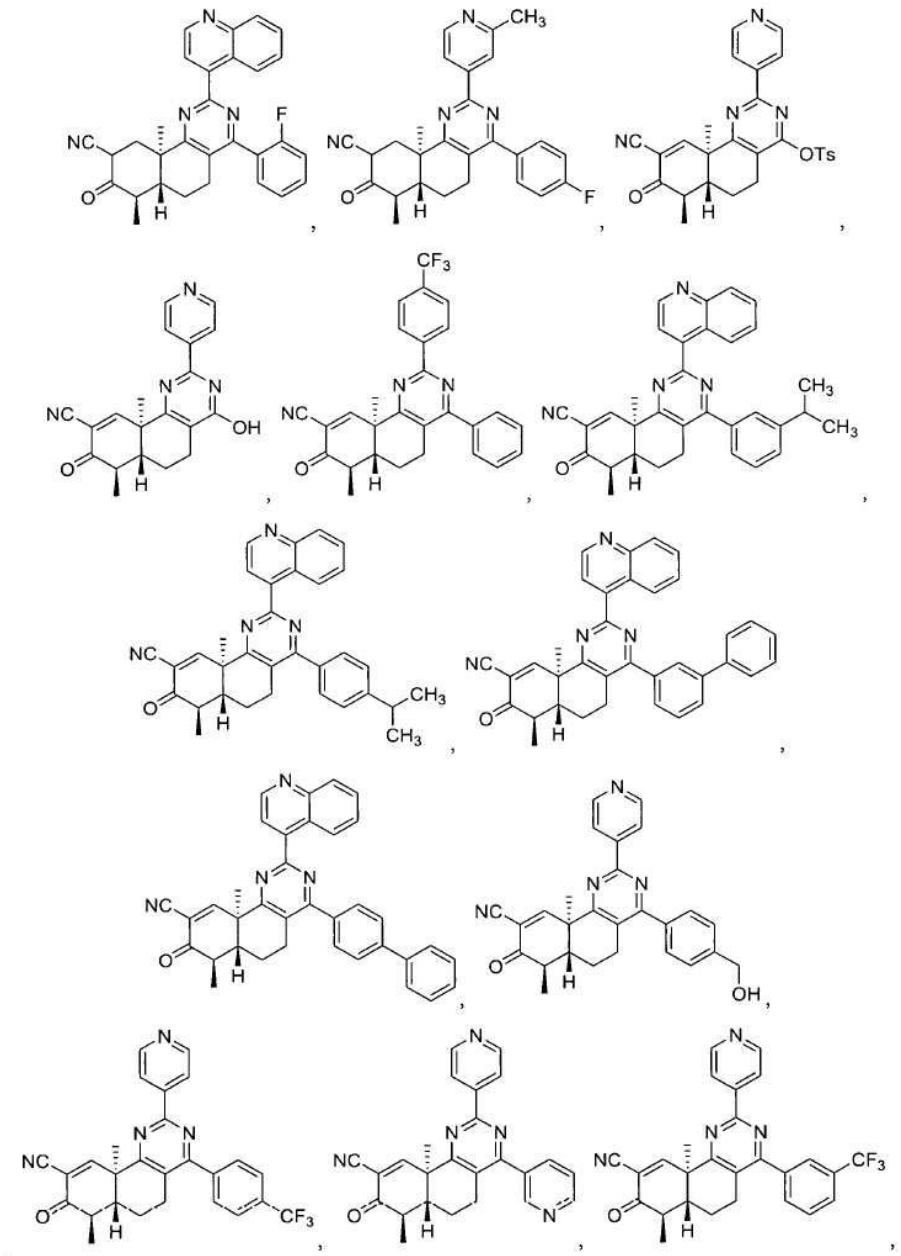
,

,

,

,

,

,

,

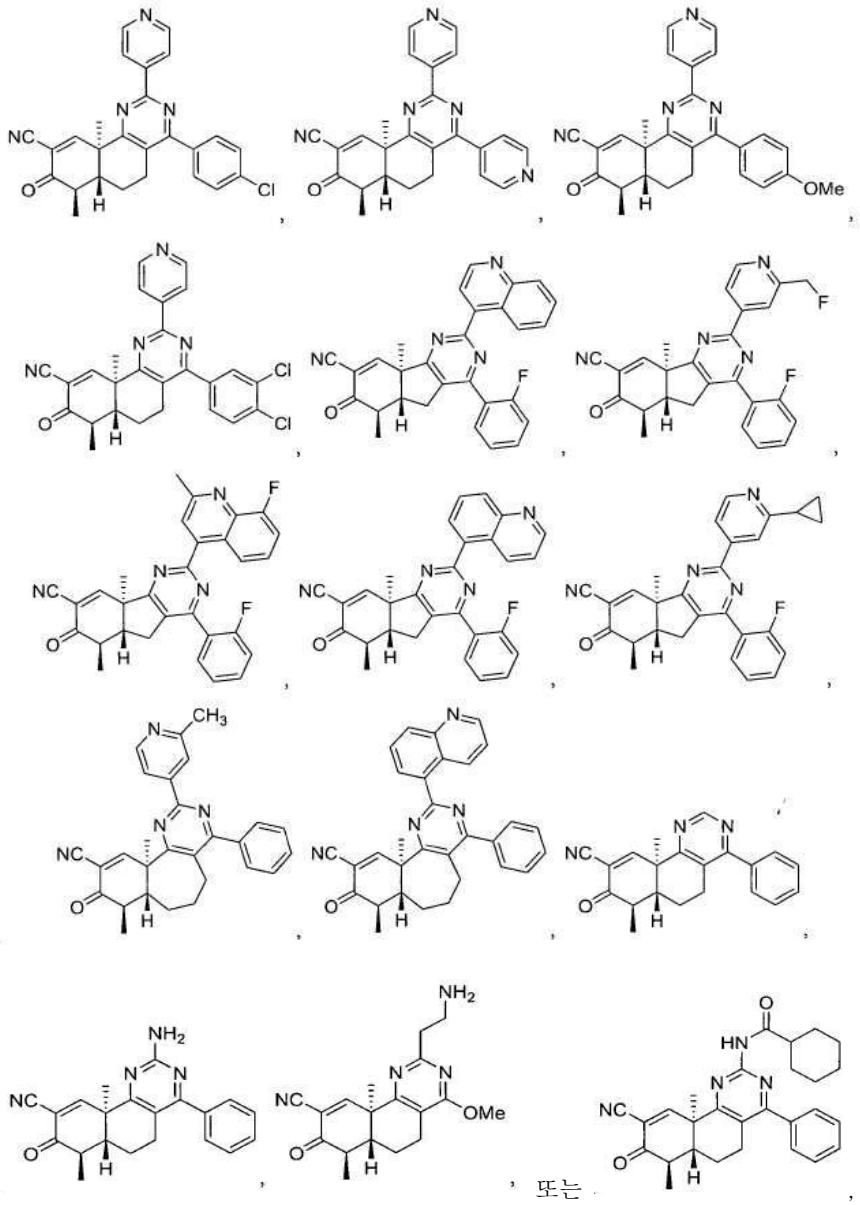



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,





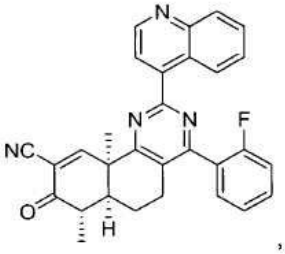
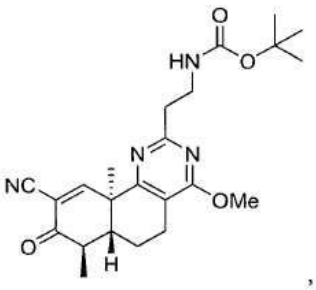
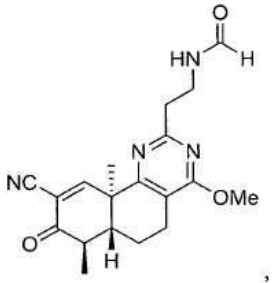
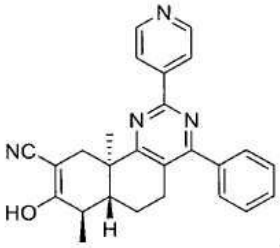
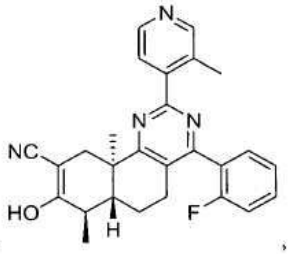
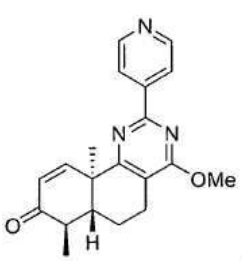
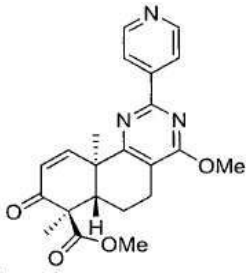




또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 149

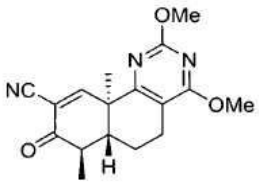
하기 식의 화합물:








, 또는 
;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 150

하기 식의 화합물:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 151

아래와 같이 추가로 정의되는, 화합물:

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-2,4-디메톡시-7,10a-디메틸-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-2-(2-메톡시피리딘-4-일)-7,10a-디메틸-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-2-(3-메틸피리딘-4-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴

나졸린-8(*6H*)-온;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-2-(피리딘-4-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-플루오로피리딘-4-일)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-2-(피리딘-3-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-2-(피리딘-4-일아미노)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(6H)-온;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-2-(퀴놀린-4-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

tert-부틸 (2-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트;

N-(2-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)에틸)포름아미드;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-아미노에틸)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(6H)-온;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-8-하이드록시-7,10a-디메틸-4-페닐-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,10,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-7,9b-디메틸-8-옥소-4-페닐-2-(피리딘-4-일)-6,6a,7,8,9a,9b-헥사하이드로옥시레노[2',3': 3,4]벤조[1,2-*h*]퀴나졸린-8a(*5H*)-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카복사미드;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-하이드록시-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-4-일 4-메틸벤젠설포네이트;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-2,4-디페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-(하이드록시메틸)페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-사이클로헥실-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-(피리딘-3-일)-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이

드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-4-(p-톨릴)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-클로로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*))-7,10a-디메틸-8-옥소-2,4-디(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-메톡시페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3,4-디클로로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-메톡시피리딘-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-아미노-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

N-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)사이클로헥산카복사미드;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-벤질-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,8,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-이소프로폭시-7,10a-디메틸-2-(퀴놀린-4-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-이소프로필-7,10a-디메틸-2-(퀴놀린-4-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

tert-부틸 4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-카복실레이트;

4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-이움 염화물;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(1-아세틸피페리딘-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

tert-부틸 5-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸

린-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(*2H*)-카복실레이트;

5-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-이움 염화물;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(1-아세틸-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2,4-디플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(2-플루오로페닐)-8-하이드록시-7,10a-디메틸-2-(3-메틸피리딘-4-일)-5,6,6a,7,10,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(3-메틸피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(3-플루오로피리딘-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(5-메틸피리딘-3-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-3-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-6-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

N-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-8-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(8-플루오로-2-메틸퀴놀린-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-모폴리노피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(2-페닐피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(이소퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(8-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로

벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2,4-디메틸티아졸-5-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(1-메틸-*1H*-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(6-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴나졸린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(이소퀴놀린-1-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(7-플루오로퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(8-플루오로퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(6-메틸피리미딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리다진-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6,7-디하이드로-*5H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2,4-비스(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(플루오로메틸)피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-5-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(이소퀴놀린-5-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(6-메틸피리딘-3-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(6-플루오로퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이

드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6,8-디플루오로퀴놀린-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-모폴리노-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-사이클로프로필-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-사이클로부톡시-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(사이클로부틸메톡시)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(사이클로헥실옥시)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(사이클로펜틸옥시)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

N-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-4-일)메탄설폰아미드;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(디메틸아미노)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

N-벤질-4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-4-일)-*N*-메틸벤즈아미드;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(푸란-2-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(벤조푸란-2-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-4-(5-메틸푸란-2-일)-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-4-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-4-(티아졸-2-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-사이클로부톡시-7,10a-디메틸-2-(2-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤

조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(사이클로펜틸옥시)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-사이클로부톡시-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴나졸린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴나졸린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴나졸린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(플루오로메틸)퀴놀린-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(2-포르밀퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)퀴놀린-2-일)메틸 아세테이트;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,7,10a-트리메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,7,10a-트리메틸-2-(2-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(사이클로펜틸옥시)-2-(2-(플루오로메틸)퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(사이클로펜틸옥시)-2-(8-플루오로퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*S*,10a*R*)-2-(2-(플루오로메틸)퀴놀린-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,7,10a-트리메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(2-이소프로필퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-7-프로필-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*S*,10a*R*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,7,10a-트리메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-7-에틸-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(8-플루오로퀴놀린-4-일)-7,7,10a-트리메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(*R*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(8-플루오로퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,8,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(7-플루오로퀴놀린-4-일)-7,9b-디메틸-8-옥소-6,6a,7,8,9a,9b-헥사하이드로옥시레노[2',3': 3,4]벤조[1,2-*h*]퀴나졸린-8a(*5H*)-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,9b-디메틸-8-옥소-6,6a,7,8,9a,9b-헥사하이드로옥시레노[2',3': 3,4]벤조[1,2-*h*]퀴나졸린-8a(*5H*)-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(이소퀴놀린-4-일)-7,9b-디메틸-8-옥소-6,6a,7,8,9a,9b-헥사하이

드로옥시레노[2',3': 3,4]벤조[1,2-*h*]퀴나졸린-8a(*5H*)-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,9b-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-6,6a,7,8,9a,9b-헥사하이드로옥시레노[2',3': 3,4]벤조[1,2-*h*]퀴나졸린-8a(*5H*)-카보니트릴;

(6a*S*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,7,9b-트리메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-6,6a,7,8,9a,9b-헥사하이드로옥시레노[2',3': 3,4]벤조[1,2-*h*]퀴나졸린-8a(*5H*)-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-메톡시-7,10a-디메틸-2-(피리딘-4-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

메틸 (6aS,7R,10aR)-4-메톡시-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-7-카복실레이트;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7-(3-하이드록시프로필)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-7-프로필-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-(피롤리딘-1-일)-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(4-아세틸피페라진-1-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6-사이클로프로필피리딘-3-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(6-페닐피리딘-3-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(6-(2-(메틸설포닐)에틸)피리딘-3-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-((메틸설포닐)메틸)피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-(2-(메틸설포닐)에틸)피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7-알릴-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-10a-메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-10a-메틸-8-옥소-7-프로필-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7-메틸-8-옥소-10a-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7-메틸-8-옥소-10a-페닐-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,7,10a-트리메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-5-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)프로판산;

에틸 3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)프로파노에이트;

3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)-*N*,*N*-디메틸프로판아미드;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(2-(에틸설포닐)에틸)피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-((에틸설포닐)메틸)피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,10a*S*)-2-(2-(플루오로메틸)피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-8-옥소-10a-프로필-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-8-옥소-10a-프로필-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*S*,10a*R*)-7-(사이클로프로필메틸)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-10a-메틸-8-옥소-7-프로필-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-10a-메틸-8-옥소-7-프로필-2-(퀴놀린-5-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-이소프로필페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-이소프로필페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-([1,1'-바이페닐]-3-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-([1,1'-바이페닐]-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-10a-이소펜틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,10a*S*)-2-(2-(플루오로메틸)피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-10a-이소펜틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-7-(2-메틸알릴)-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,10a*S*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-8-옥소-10a-프로필-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-8-옥소-7,10a-디프로필-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7-메틸-8-옥소-10a-프로필-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-6,9a-디메틸-7-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5a,6,7,9a-테트라하이드로-5*H*-인데노[1,2-*d*]피리미딘-8-카보니트릴;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-(플루오로메틸)피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-6,9a-디메틸-7-옥소-5a,6,7,9a-테트라하이드로-5*H*-인데노[1,2-*d*]피리미딘-8-카보니트릴;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(8-플루오로-2-메틸퀴놀린-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-6,9a-디메틸-7-옥소-5a,6,7,9a-테트라하이드로-5*H*-인데노[1,2-*d*]피리미딘-8-카보니트릴;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-6,9a-디메틸-7-옥소-2-(퀴놀린-5-일)-5a,6,7,9a-테트라하이드로-5*H*-인데노[1,2-*d*]피리미딘-8-카보니트릴;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-6,9a-디메틸-7-옥소-5a,6,7,9a-테트라하이드로-5*H*-인데노[1,2-*d*]피리미딘-8-카보니트릴;

(6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*S*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)프로판아미드;

N-(2-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)에틸)아세트아미드;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(3-페닐피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(3-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-7-에틸-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

(7a*R*,8*R*,11a*S*)-8,11a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-9-옥소-4-페닐-6,7,7a,8,9,11a-헥사하이드로-5*H*-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-*d*]피리미딘-10-카보니트릴;

(7a*R*,8*R*,11a*S*)-8,11a-디메틸-9-옥소-4-페닐-2-(퀴놀린-5-일)-6,7,7a,8,9,11a-헥사하이드로-5*H*-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-*d*]피리미딘-10-카보니트릴;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카복사미드;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(4-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카복사미드; 및

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(4-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 152

하기를 포함하는 약제학적 조성물:

(A) 청구항 1 내지 151 중 어느 한 항에 따른 화합물; 및

(B) 부형제.

청구항 153

청구항 152에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 하기로 투여하기 위해 제형화되는, 약제학적 조성물: 경구로, 지방질내로, 동맥내로, 관절내로, 두개내로, 진피내로, 병소내로, 근육내로, 비강내로, 안구내로, 심막내로, 복강내로, 늑막내로, 전립선내로, 직장내로, 척추강내로, 기관내로, 종양내로, 탯줄내로, 질내로, 정맥내로, 방광내로, 유리체내로, 리포좀으로, 국소적으로, 점막으로, 비경구로, 직장으로, 결막하, 피하로, 설하로, 국소적으로, 경협측으로, 경피로, 질로, 크렘에서, 지질 조성물에서, 카테터를 통해, 세척을 통해, 연속적 주입을 통해, 주입을 통해, 흡입을 통해, 주사를 통해, 국소 전달을 통해, 또는 국소화된 관류를 통해.

청구항 154

청구항 153에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 155

청구항 153에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 주사를 통한 투여를 위해 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 156

청구항 155에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 동맥내 투여, 근육내 투여, 복강내 투여, 또는 정맥내 투여용으로 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 157

청구항 153에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 국소적으로 투여하기 위해 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 158

청구항 157에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 피부 또는 눈에 국소 투여하기 위해 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 159

청구항 152 내지 158 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 단위 용량으로서 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 160

필요한 환자에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 환자에게, 청구항 1 내지 159 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물의 약제학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 161

청구항 160에 있어서, 상기 환자는 포유동물인, 방법.

청구항 162

청구항 161에 있어서, 상기 환자는 인간인, 방법.

청구항 163

청구항 160 내지 162 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 사이토카인 IL-17의 증가된 생산과 연관되는, 방법.

청구항 164

청구항 160 내지 163 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 이상조절된 혈관신생과 연관되는, 방법.

청구항 165

청구항 160 내지 164 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 자가면역 질환, 장기 거부, 천식, 암, 신경 장애, 정신과 장애, 신경정신 장애, 만성 통증 증후군, 염증성 병태, 망막 장애, 또는 심혈관 질환인, 방법.

청구항 166

청구항 165에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 암인, 방법.

청구항 167

청구항 165에 있어서, 상기 자가면역 질환은 건선, 다발성 경화증, 경피증, 류마티스성 관절염, 낭창, 건선성 관절염, 강직 척추염, 쇼그렌 증후군, 백반증, 포도막염, 안구 건조 증후군, 전신 경화증, 1형 당뇨병, 중증 근무력증, 및 염증성 장 질환인, 방법.

청구항 168

청구항 165에 있어서, 상기 심혈관 질환은 혈관염, 죽상경화증, 심근경색증, 심근염, 심부전, 폐 고혈압, 또는 뇌졸중인, 방법.

청구항 169

청구항 165에 있어서, 상기 신경 장애는 간질, 다발성 경화증, 척수 손상, 길랑-바레 증후군, 또는 이상조절된 염증성 신호전달 또는 산화적 스트레스를 수반하는 또 다른 신경 장애인, 방법.

청구항 170

청구항 169에 있어서, 상기 신경퇴행성 장애는 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축 측삭 경화증, 또는 헌팅턴병인, 방법.

청구항 171

청구항 165에 있어서, 상기 염증성 병태는 췌장염, 간염, 폐 섬유증, 낭포성 섬유증, 만성적 폐쇄성 폐 질환, 천식, 피부염, 위염, 식도염, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 신염, 근육 소모, 또는 골관절염인, 방법.

청구항 172

청구항 165에 있어서, 상기 만성 통증 증후군은 섬유근육통 또는 신경병성 통증인, 방법.

청구항 173

청구항 165에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 병원체에 대한 중증 염증 반응인, 방법.

청구항 174

청구항 173에 있어서, 상기 병원체에 대한 중증 염증 반응은 뇌염, 수막염, *H. 파일로리*, *톡소플라스마 곤디이*, 또는 *라이쉬마니아 spp.로부터 유래하는, 방법.*

청구항 175

청구항 165에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 비만 또는 비만과 연관된 병태인, 방법.

청구항 176

청구항 175에 있어서, 상기 비만과 연관된 병태는 인슐린 내성 또는 지방 간 질환인, 방법.

청구항 177

청구항 165에 있어서, 상기 망막 장애는 황반 변성 또는 망막의 또 다른 장애인, 방법.

청구항 178

청구항 160에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 염증과 연관되어 있는,방법.

청구항 179

청구항 178에 있어서, 상기 염증과 연관된 질환 또는 장애는 비만, 2형 당뇨병, 또는 1형 또는 2형 당뇨병의 합병증인, 방법.

청구항 180

청구항 179에 있어서, 상기 1형 또는 2형 당뇨병의 합병증은 신경병증, 감소된 신장 기능 또는 만성 신장 질환, 망막증, 당뇨병성 궤양, 또는 심혈관 질환인, 방법.

청구항 181

청구항 178에 있어서, 상기 염증과 연관된 질환 또는 장애는 만성 신장 질환인, 방법.

청구항 182

청구항 181에 있어서, 상기 만성 신장 질환은 선천성인, 방법.

청구항 183

청구항 181에 있어서, 상기 만성 신장 질환은 비-선천성 원인으로 인한 것인, 방법.

청구항 184

청구항 160 내지 174 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 화합물을 1회 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 185

청구항 160 내지 174 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 화합물을 2회 이상 투여하는 것을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본원은 미국 가출원 번호 62/435,588(2016년 12월 16일 출원)에 대한 우선권의 이점을 주장하며, 그 전체 내용은 참고로 편입되어 있다.

[0002] **I. 발명의 분야**

[0003] 본 발명은 일반적으로 생물학 및 의약의 분야에 관한 것이다. 더 상세하게는, 화합물, 조성물, 및 질환 예컨대 RAR-관련된 고아 수용체 γ (RORγ) 및 IL-17의 과잉 생산과 연관된 것들의 치료 및 예방 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] **II. 관련 기술의 설명**

[0005] 염증성 질환, 특히 자가면역 질환, 예컨대 류마티스성 관절염, 골관절염, 건선, 및 다발성 경화증은 빈번하게 중증이고 환자의 신체적 안녕 및 삶의 질에 대해 장기간 역효과를 미친다. 많은 환자들에서 이들 질환은 상당한 장애를 야기하고, 그리고 일부 경우에 (*예를 들어*, 낭창 및 다발성 경화증), 이들은 생명을 위협할 수 있다. 치료 선택권에서 최근 진전, 예컨대 종양 괴사 인자 (TNF)에 대한 치료적 항체의 발달은 많은 환자에 대해 개선된 결과 및 삶의 질을 가져왔다. 그러나, 상당한 수의 환자는 이들 요법으로부터 증상의 적절한 완화를 달성하지 못하거나 또는 이들을 용인할 수 없다. 반응하지 않는 환자조차도, 부작용은 상당할 수 있고 면역 억제 또는 다른 합병증에 기인하여 생명을 위협할 수 있다.

[0006] 만성 염증 및 자가면역에 대한 최근 연구는 Th17 세포로 알려진 T 림프구의 부분모집단에 의해 작용하는 중요한 역할을 드러냈다. 이들 세포는 염증성 사이토카인 인터류킨 17 (IL-17)을 생성한다. 과도한 수준의 IL-17은 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 건선, 염증성 장질환, 백반증, 쇼그렌 증후군, 및 강직 척추염을 포함한 다양한 자가면역 질환에서 보고되었다 (Miossec and Kolls, 2012; Yang 등, 2014; Gaffen 등, 2014). 증거는 IL-17은 또한 혈관염, 죽상경화증, 및 염증성 폐질환, 예컨대 낭포성 섬유증 및 만성적 폐쇄성 폐질환 (COPD)의 병리학에서 상당한 역할을 수행한다는 것을 시사한다. IL-17은 또한 알츠하이머병, 파킨슨병, 및 ALS를 포함한 간질 및 신경퇴행성 질환의 병리생리학에 연루된다. IL-17 또는 Th17 세포의 상승된 수준은 정신분열증, 강박 장애, 양극성 장애, 외상후스트레스 장애, 주요 우울증, 및 자폐증을 포함한 정신과 및 신경정신 병태가 있는 환자에서 보고되었다. IL-17에서의 상승은 비만, 인슐린 내성, 및 지방간 질환을 비롯한, 이상조절된 염증성 신호전달을 포함한 다른 병태에 연루된다.

[0007] 비록 Th17 세포가 IL-17의 유일한 공급원은 아니지만, 이들 세포는 자가면역 질환, 예컨대 관절염 관절로부터 손상을 당한 조직에서 이 사이토카인의 주요 공급원이다는 것이 보고되었다. 그리고 IL-17의 상승된 수준은, *예를 들어*, 매트릭스 메탈로프로테이나제 (결합 조직 및 연골에 대한 손상의 공급원)의 생산을 자극하고 NF-κB 리간드 (RANKL)의 수용체 활성제의 발현을 증진시킴에 의해, 조직 열화를 촉진시켜, 파골세포 활성을 자극하고 뼈 손상을 촉진한다는 것이 보고되었다.

[0008] IL-17의 과잉 생산을 포함한 Th17 세포의 부적절한 활성은 또한 특정 바이러스성 및 기생충 감염과 연관된 병리학에 연루되었다. 예를 들어, IL-17은 *톡소플라스마 곤디이* 감염과 연관된 중증 신경염증 및 *라이쉬마니아* 감염과 연관된 병변의 증가된 중증도의 전개와 연루된다. 이들 및 다른 사례에서, IL-17은 감염을 영속하게 하고,

과도한 염증반응을 촉진시키고, 그리고 감염원의 청소능을 억제하는데 역할을 수행하는 것으로 나타난다 (Waite and Skokos, 2011). 따라서, IL-17의 과잉 생산을 방지 또는 억제하거나, 또는 달리는 IL-17의 순환 수준을 감소시키는 요법은 염증성 및 자가면역-관련된 성분을 갖는 것들을 포함하여, 광범위한 질환 또는 장애에서 상당한 잠재력을 가질 것이다.

[0009] Th17 세포의 분화 및 그것의 IL-17의 생산 양자는 핵 호르몬 수용체 계열의 구성원인, RAR-관련된 고아 수용체 RORγt에 의해 상당한 정도로 조절된다. RORγt의 발현은 모든 유형의 Th17 세포에 공통되고 그것의 분화뿐만 아니라 그것의 활성에서 상당한 역할을 한다. RORγ는 또한 감마 델타 T 세포, 선천적인 림프양 세포, 및 림프양 조직 유발제 세포를 포함하여 다른 세포 유형에서 IL-17의 생산을 조절한다 (Bronner 등, 2016). RORγt 활성의 억제는 감소된 IL-17의 발현을 초래하는 것으로 밝혀졌다. 이와 같이, RORγt의 소분자 억제제의 확인 및 합성은 매우 관심있는 것이다.

발명의 내용

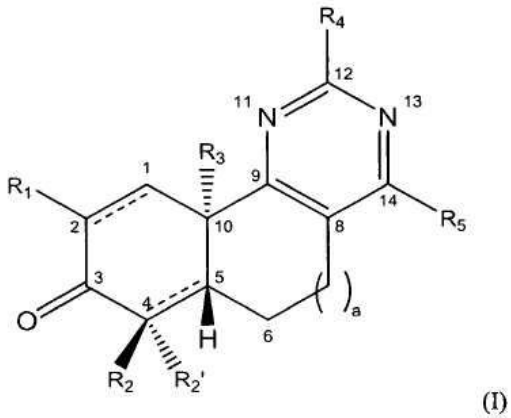
해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0010] **발명의 요약**

[0011] 본 개시내용은 항-염증성 및/또는 산화방지제 특성을 갖는, 피리미디닐 삼환형 에논 유도체를 포함하는신규한 화합물, 그의 약제학적 조성물, 그것의 제조 방법, 및 RORγ 핵 수용체의 억제를 위해 IL-17 및/또는 IL-17의 과잉생산과 연관된 질환 또는 장애의 예방 및 치료를 포함하는 그것의 사용 방법을 제공한다.

[0012] 일부 양태에서, 본 개시내용은 하기 식의 화합물을 제공한다:



(I)

[0013]

[0014] 식 중:

[0015] 상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

[0016] 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0017] a는 0, 1, 또는 2이고;

[0018] R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

[0019] R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0020] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0021] R_2'는 부재, 수소, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기의 치환된 버전이고; 단, 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합이 이중 결합일 때, R_2'는 부재이고;

[0022] R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0023] R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이거나, 또는

[0024] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

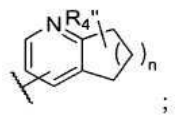
[0025] 식 중:

[0026] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0027] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0028] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0029] R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0030] 

;

[0031] 식 중:

[0032] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0033] R_4"는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0034] $-X_2-(CH_2)_p-R_4"'$;

[0035] 식 중:

[0036] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0037] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0038] R_4"'는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0039] R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치

환된 버전이거나, 또는

[0040] $-OY_1-A_1$;

[0041] 식 중:

[0042] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0043] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0044] $-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

[0045] 식 중:

[0046] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

[0047] R_c는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0048] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

[0049] $-A_3R_d$;

[0050] 식 중:

[0051] A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

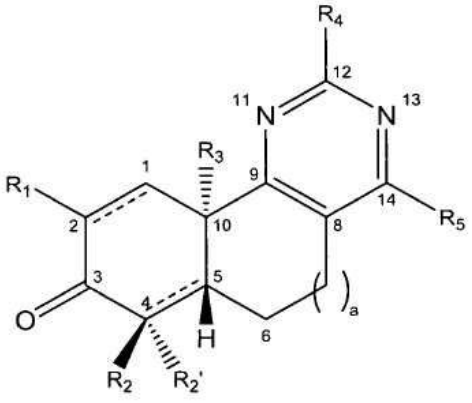
[0052] R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0053] R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

[0054] 단, 탄소 원자 4 및 5가 이중 결합에 의해 연결될 때, R_2' 및 탄소 원자 5에서의 수소 원자는 부재이고;

[0055] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0056] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 하기 식의 화합물을 제공한다:



(I)

[0057]

[0058] 식 중:

[0059] 상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

[0060] 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0061] a는 0, 1, 또는 2이고;

[0062] R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

[0063] R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0064] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0065] R_2'는 부재, 수소, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기의 치환된 버전이고; 단, 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합이 이중 결합일 때, R_2'는 부재이고;

[0066] R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0067] R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이거나, 또는

[0068] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

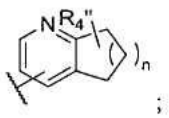
[0069] 식 중:

[0070] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0071] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0072] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0073] R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0074] 

;

[0075] 식 중:

[0076] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0077] R_4"는 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0078] $-X_2-(CH_2)_p-R_4"'$;

[0079] 식 중:

[0080] X_2는 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0081] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0082] $R_4"'$는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0083] R_5는 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 11개의 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0084] $-OY_1-A_1$;

[0085] 식 중:

[0086] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0087] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0088] $-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

[0089] 식 중:

[0090] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

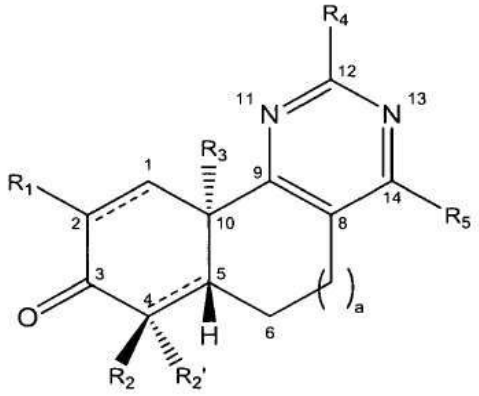
[0091] R_c는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0092] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

[0093] 단, 탄소 원자 4 및 5가 이중 결합에 의해 연결될 때, R_2' 및 탄소 원자 5에서의 수소 원자는 부재이고;

[0094] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0095] 일부 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(I)

[0096]

[0097] 식 중:

[0098] 상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

[0099] 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0100] a는 0, 1, 또는 2이고;

[0101] R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

[0102] R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0103] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0104] R_2'는 부재, 수소, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기의 치환된 버전이고; 단, 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합이 이중 결합일 때, R_2'는 부재이고;

[0105] R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0106] R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C2-18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이거나, 또는

[0107] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

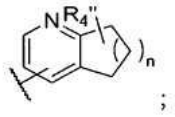
[0108] 식 중:

[0109] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0110] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0111] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0112] R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는

[0113] 

;

[0114] 식 중:

[0115] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0116] R_4"는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0117] $-X_2-(CH_2)_p-R_4"'$;

[0118] 식 중:

[0119] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0120] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0121] R_4"'는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0122] R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C}$

$_{\leq 12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq 12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq 12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq 12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0123] $-OY_1-A_1$;

[0124] 식 중:

[0125] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq 8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq 8)}$이고; 그리고

[0126] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq 8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq 8)}$이거나; 또는

[0127] $-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

[0128] 식 중:

[0129] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq 8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq 8)}$이고;

[0130] R_c는 수소, 알킬$_{(C\leq 6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq 6)}$이고; 그리고

[0131] A_2는 아르알킬$_{(C\leq 12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq 12)}$이거나; 또는

[0132] $-A_3R_d$;

[0133] 식 중:

[0134] A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

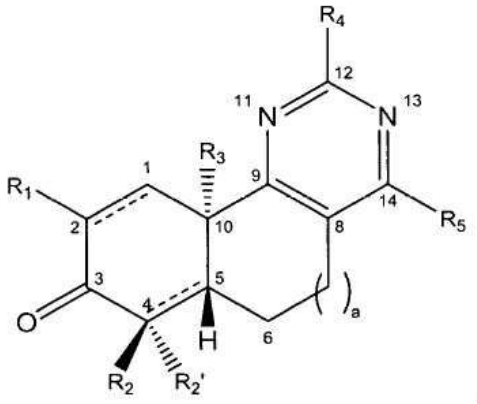
[0135] R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq 6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq 6)}$이고; 그리고

[0136] R_d는 아실$_{(C\leq 12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq 12)}$이고;

[0137] 단, 탄소 원자 4 및 5가 이중 결합에 의해 연결될 때, R_2' 및 탄소 원자 5에서의 수소 원자는 부재이고;

[0138] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0139] 다른 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(I)

[0140]

[0141] 식 중:

[0142] 상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

[0143] 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0144] a는 0, 1, 또는 2이고;

[0145] R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq 8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

[0146] R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq 8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq 8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq 8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq 8)}$, 또는 이

들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0147] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0148] R_2'는 부재, 수소, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기의 치환된 버전이고; 단, 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합이 이중 결합일 때, R_2'는 부재이고;

[0149] R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0150] R_4는 수소, 아미노, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$, 또는

[0151] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

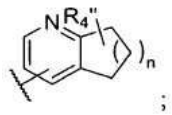
[0152] 식 중:

[0153] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0154] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0155] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0156] R_4'는 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0157] 

;

[0158] 식 중:

[0159] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0160] R_4"는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0161] $-X_2-(CH_2)_p-R_4"'$;

[0162] 식 중:

[0163] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0164] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0165] R_4"'는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0166] R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0167] $-OY_1-A_1$;

[0168] 식 중:

[0169] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0170] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0171] $-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

[0172] 식 중:

[0173] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

[0174] R_c는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0175] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

[0176] $-A_3R_d$;

[0177] 식 중:

[0178] A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

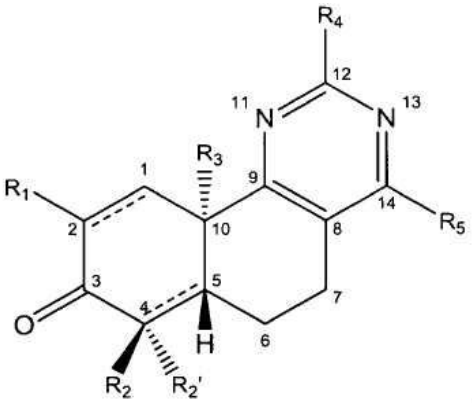
[0179] R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0180] R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

[0181] 단, 탄소 원자 4 및 5가 이중 결합에 의해 연결될 때, R_2' 및 탄소 원자 5에서의 수소 원자는 부재이고;

[0182] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0183] 일부 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(II)

[0184]

[0185] 식 중:

[0186] 상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

[0187] 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0188] R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

[0189] R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0190] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0191] R_2'는 부재, 수소, 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 또는 마지작 4개의 기들의 치환된 버전이고; 단, 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합이 이중 결합일 때, R_2'는 부재이고;

[0192] R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0193] R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C2-18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이거나, 또는

[0194] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

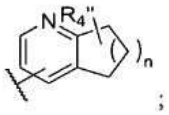
[0195] 식 중:

[0196] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0197] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0198] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0199] R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는

[0200] 

;

[0201] 식 중:

[0202] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0203] R_4"는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0204] $-X_2-(CH_2)_p-R_4"'$;

[0205] 식 중:

[0206] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0207] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0208] R_4"'는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0209] R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0210] $-OY_1-A_1$;

[0211] 식 중:

[0212] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0213] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0214] $-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

[0215] 식 중:

[0216] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

[0217] R_c는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0218] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

[0219] $-A_3R_d$;

[0220] 식 중:

[0221] A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

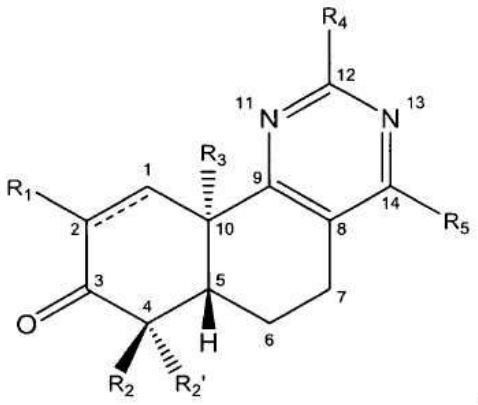
[0222] R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0223] R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

[0224] 단, 탄소 원자 4 및 5가 이중 결합에 의해 연결될 때, R_2' 및 탄소 원자 5에서의 수소 원자는 부재이고;

[0225] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0226] 일부 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(III)

[0227]

[0228] 식 중:

[0229] 상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

[0230] R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

[0231] R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0232] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0233] R_2'는 수소, 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 또는 마지작 4개의 기들의 치환된 버전이고;

[0234] R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0235] R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C2-18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이거나, 또는

[0236] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

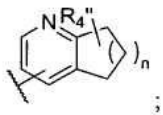
[0237] 식 중:

[0238] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0239] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0240] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0241] R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는

[0242] 

;

[0243] 식 중:

[0244] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0245] R_4"는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0246] $-X_2-(CH_2)_p-R_4"'$;

[0247] 식 중:

[0248] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$,

헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0249] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0250] R_4"'는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0251] R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0252] $-OY_1-A_1$;

[0253] 식 중:

[0254] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0255] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0256] $-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

[0257] 식 중:

[0258] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

[0259] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0260] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

[0261] $-A_3R_d$;

[0262] 식 중:

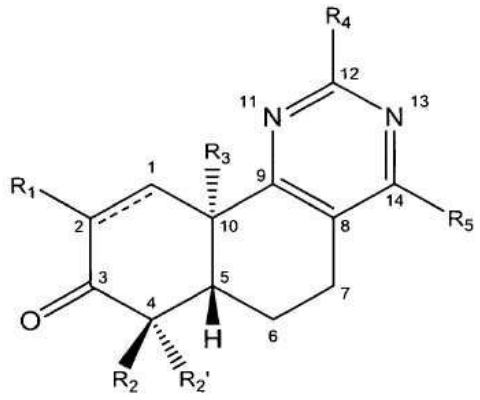
[0263] A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

[0264] R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0265] R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

[0266] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0267] 다른 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(III)

[0268]

[0269] 식 중:

[0270] 상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

[0271] R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

[0272] R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0273] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0274] R_2'는 수소, 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 또는 마지작 4개의 기들의 치환된 버전이고;

[0275] R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0276] R_4는 수소, 아미노, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$, 또는

[0277] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

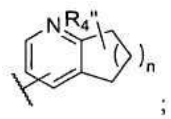
[0278] 식 중:

[0279] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0280] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0281] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0282] R_4'는 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1이 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는

[0283] 
;

[0284] 식 중:

[0285] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0286] R_4"는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0287] $-X_2-(CH_2)_p-R_4"'$;

[0288] 식 중:

[0289] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$,

헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0290] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0291] R_4"'는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0292] R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0293] $-OY_1-A_1$;

[0294] 식 중:

[0295] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0296] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0297] $-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

[0298] 식 중:

[0299] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

[0300] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0301] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

[0302] $-A_3R_d$;

[0303] 식 중:

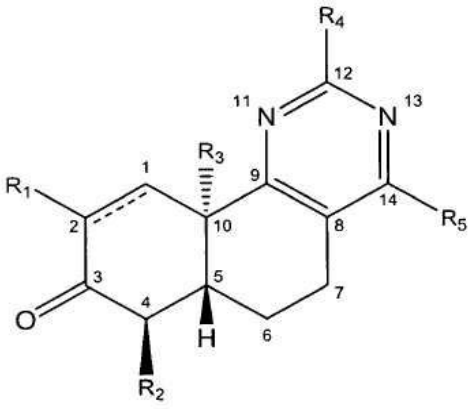
[0304] A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

[0305] R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0306] R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

[0307] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0308] 일부 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(IV)

[0309]

[0310] 식 중:

[0311] 상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

[0312] R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

[0313] R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0314] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0315] R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0316] R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C2-18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이거나, 또는

[0317] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

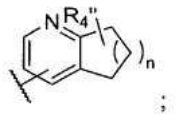
[0318] 식 중:

[0319] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0320] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0321] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0322] R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는

[0323] 

;

[0324] 식 중:

[0325] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0326] R_4''는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0327] $-X_2-(CH_2)_p-R_4''''$;

[0328] 식 중:

[0329] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0330] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0331] R_4"'는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0332] R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0333] $-OY_1-A_1$;

[0334] 식 중:

[0335] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0336] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0337] $-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

[0338] 식 중:

[0339] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

[0340] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0341] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

[0342] $-A_3R_d$;

[0343] 식 중:

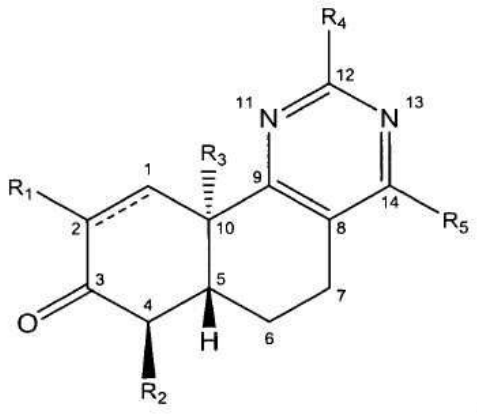
[0344] A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

[0345] R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0346] R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

[0347] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0348] 다른 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(IV)

[0349]

[0350] 식 중:

[0351] 상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

[0352] R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

[0353] R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0354] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0355] R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0356] R_4는 수소, 아미노, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$, 또는

[0357] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

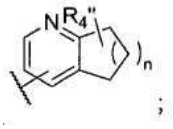
[0358] 식 중:

[0359] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0360] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0361] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0362] R_4'는 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1이 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는

[0363] 

;

[0364] 식 중:

[0365] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0366] $R_4"$는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0367] $-X_2-(CH_2)_p-R_4"'$;

[0368] 식 중:

[0369] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0370] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0371] $R_4"'$는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$,

알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0372] R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0373] $-OY_1-A_1$;

[0374] 식 중:

[0375] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0376] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0377] $-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

[0378] 식 중:

[0379] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

[0380] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0381] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

[0382] $-A_3R_d$;

[0383] 식 중:

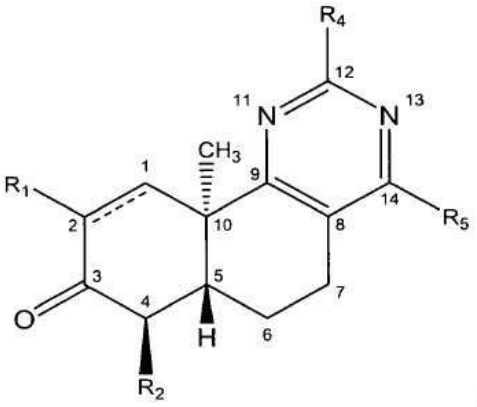
[0384] A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

[0385] R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0386] R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

[0387] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0388] 일부 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(V)

[0389]

[0390] 식 중:

[0391] 상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

[0392] R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

[0393] R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0394] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0395] R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C2-18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이거나, 또는

[0396] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

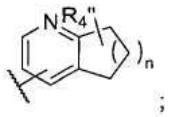
[0397] 식 중:

[0398] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0399] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0400] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0401] R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는

[0402] 

;

[0403] 식 중:

[0404] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0405] R_4''는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0406] $-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

[0407] 식 중:

[0408] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0409] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0410] R_4'''는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0411] R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0412] $-OY_1-A_1$;

[0413] 식 중:

[0414] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0415] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0416] $-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

[0417] 식 중:

[0418] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

[0419] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0420] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

[0421] $-A_3R_d$;

[0422] 식 중:

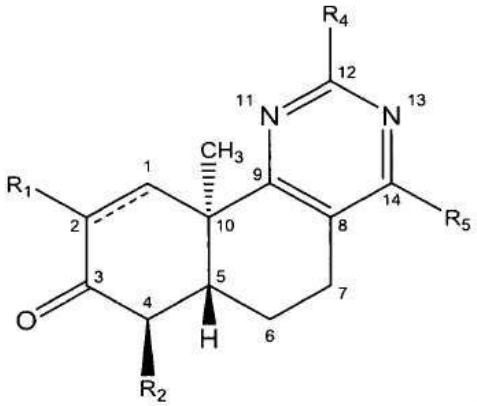
[0423] A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

[0424] R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0425] R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

[0426] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0427] 다른 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(V)

[0428]

[0429] 식 중:

[0430] 상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

[0431] R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

[0432] R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0433] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0434] R_4는 수소, 아미노, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$, 또는

[0435] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

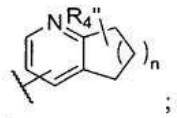
[0436] 식 중:

[0437] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0438] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0439] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0440] R_4'는 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1이 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는

[0441] 
;

[0442] 식 중:

[0443] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0444] R_4''는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0445] $-X_2-(CH_2)_p-R_4''$;

[0446] 식 중:

[0447] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0448] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0449] R_4'''는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0450] R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0451] $-OY_1-A_1$;

[0452] 식 중:

[0453] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0454] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0455] $-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

[0456] 식 중:

[0457] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

[0458] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0459] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

[0460] $-A_3R_d$;

[0461] 식 중:

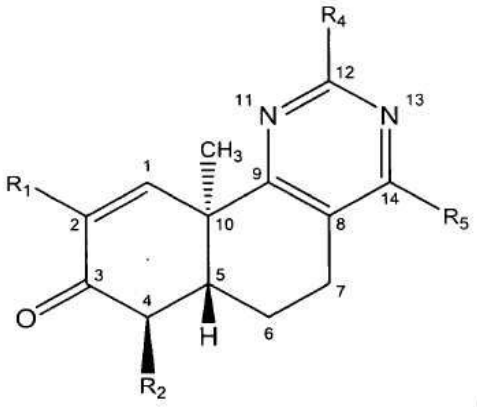
[0462] A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

[0463] R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0464] R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

[0465] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0466] 일부 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(VI)

[0467]

[0468] 식 중:

[0469] R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

[0470] R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0471] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0472] R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C2-18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알

킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이거나, 또는

[0473] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

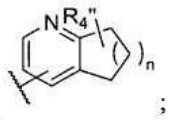
[0474] 식 중:

[0475] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0476] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0477] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0478] R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는

[0479] ;

[0480] 식 중:

[0481] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0482] R_4''는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0483] $-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

[0484] 식 중:

[0485] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0486] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0487] R_4'''는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0488] R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0489] $-OY_1-A_1$;

[0490] 식 중:

[0491] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0492] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0493] $-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

[0494] 식 중:

[0495] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

[0496] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0497] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

[0498] $-A_3R_d$;

[0499] 식 중:

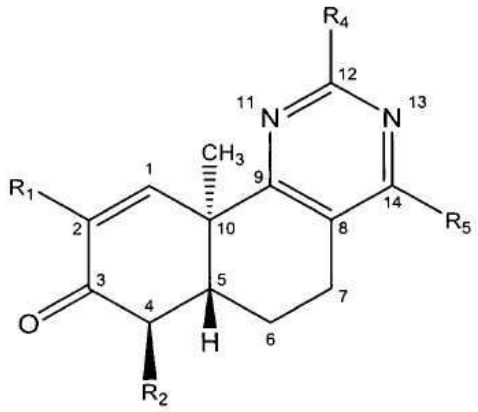
[0500] A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

[0501] R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0502] R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

[0503] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0504] 다른 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(VI)

[0505]

[0506] 식 중:

[0507] R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

[0508] R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0509] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0510] R_4는 수소, 아미노, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$, 또는

[0511] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

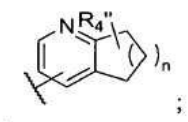
[0512] 식 중:

[0513] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0514] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0515] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0516] R_4'는 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0517] ;

[0518] 식 중:

[0519] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0520] R_4"는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0521] $-X_2-(CH_2)_p-R_4"'$;

[0522] 식 중:

[0523] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0524] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0525] R_4"'는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0526] R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0527] $-OY_1-A_1$;

[0528] 식 중:

[0529] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0530] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0531] $-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

[0532] 식 중:

[0533] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

[0534] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0535] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

[0536] $-A_3R_d$;

[0537] 식 중:

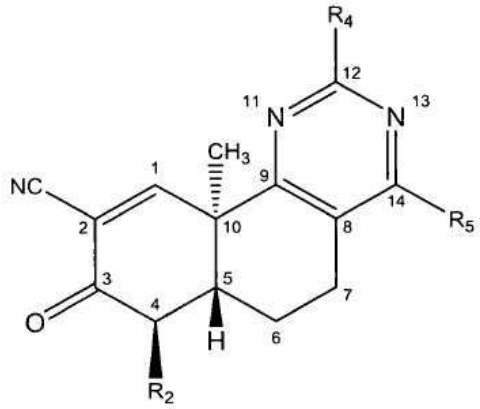
[0538] A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

[0539] R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0540] R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

[0541] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0542] 일부 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(VII)

[0543]

[0544] 식 중:

[0545] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0546] R_4는 수소, 아미노, 알킬$_{(C2-18)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq18)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$이거나, 또는

[0547] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

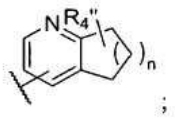
[0548] 식 중:

[0549] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0550] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0551] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0552] R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아니거나; 또는

[0553] 

[0554] 식 중:

[0555] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0556] R_4"는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0557] $-X_2-(CH_2)_p-R_4$"';

[0558] 식 중:

[0559] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0560] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0561] R_4"'는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0562] R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0563] $-OY_1-A_1$;

[0564] 식 중:

[0565] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0566] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0567] $-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

[0568] 식 중:

[0569] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

[0570] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0571] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

[0572] $-A_3R_d$;

[0573] 식 중:

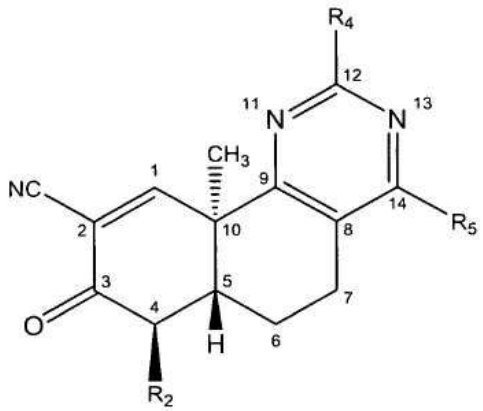
[0574] A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

[0575] R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0576] R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

[0577] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0578] 다른 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(VII)

[0579]

[0580] 식 중:

[0581] R_2는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0582] R_4는 수소, 아미노, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq18)}$, 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 치환된 알킬티오$_{(C\leq18)}$, 아미도$_{(C\leq18)}$, 치환된 아미도$_{(C\leq18)}$, 또는

[0583] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

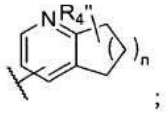
[0584] 식 중:

[0585] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0586] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0587] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0588] R_4'는 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는



[0589] ;

[0590] 식 중:

[0591] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0592] R_4''는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq}$

$_{8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0593] $-X_2-(CH_2)_p-R_4"'$;

[0594] 식 중:

[0595] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0596] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0597] $R_4"'$는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0598] R_5는 아미노, 하이드록시, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, 알킬$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 14개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0599] $-OY_1-A_1$;

[0600] 식 중:

[0601] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0602] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0603] $-Y_2-C(O)NR_b-A_2$;

[0604] 식 중:

[0605] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

[0606] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0607] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이거나; 또는

[0608] $-A_3R_d$;

[0609] 식 중:

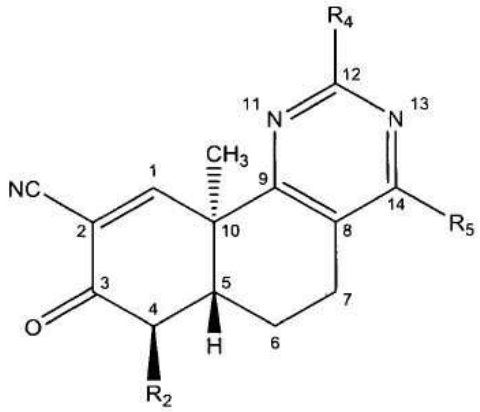
[0610] A_3는 -O- 또는 $-NR_e-$이되,

[0611] R_e는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

[0612] R_d는 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이고;

[0613] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0614] 일부 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(VII)

[0615]

[0616] 식 중:

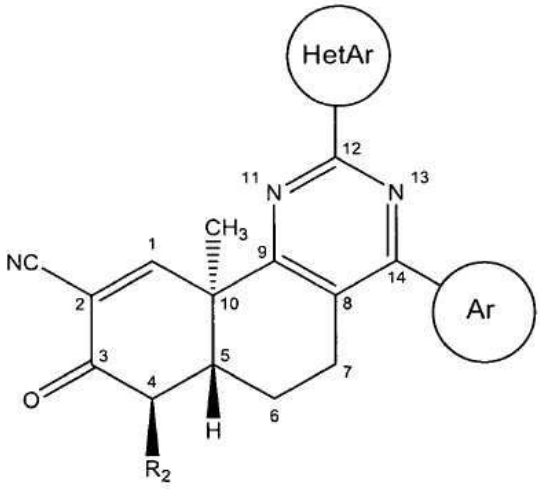
[0617] R_2는 수소, 알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$이고;

[0618] R_4는 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$ 또는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$이고; 그리고

[0619] R_5는 아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$이고;

[0620] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0621] 일부 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(VIII)

[0622]

[0623] 식 중:

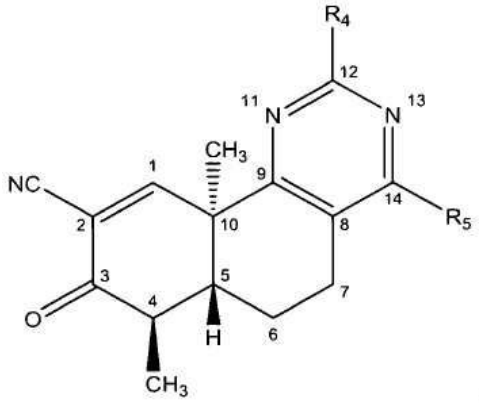
[0624] R_2는 알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$이고;

[0625] HetAr는 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$ 또는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$이고; 그리고

[0626] Ar는 아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$이고;

[0627] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0628] 일부 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:



(IX)

[0629]

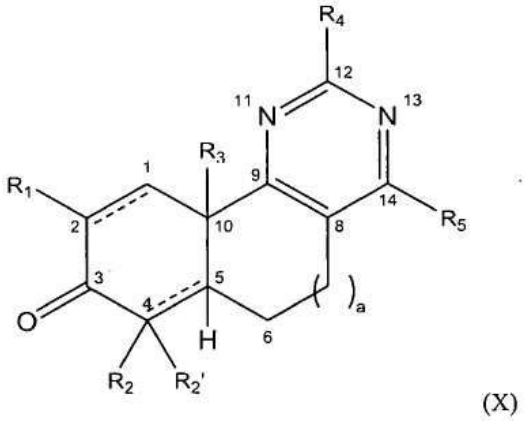
[0630] 식 중:

[0631] R_4는 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$ 또는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$이고; 그리고

[0632] R_5는 아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$이고;

[0633] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0634] 다른 구현예에서, 본 개시내용은 하기 식의 화합물을 제공한다:



(X)

[0635]

[0636] 식 중:

[0637] 상기 탄소 원자 1과 2 사이의 결합은 단일 결합, 에폭시화된 이중 결합, 또는 이중 결합이고;

[0638] 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0639] a는 0, 1, 또는 2이고;

[0640] R_1는 시아노, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이되,

[0641] R_a는 하이드록시, 아미노, 또는 알콕시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐아미노$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0642] R_2는 수소, 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 또는 마지작 4개의 기들의 치환된 버전, 또는 -알칸디일$_{(C\leq8)}$-사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기의 치환된 버전이고;

[0643] R_2'는 부재, 수소, 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 또는 마지작 4개의 기들의 치환된 버전, 단, 상기 탄소 원자 4와 5 사이의 결합이 이중 결합일 때, R_2'는 부재이고;

[0644] R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고;

[0645] R_4는 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는

[0646] $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

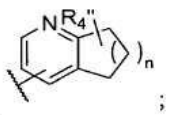
[0647] 식 중:

[0648] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0649] R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고;

[0650] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0651] R_4'는 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0652] ;

[0653] 식 중:

[0654] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0655] R_4''는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, 알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이거나; 또는

[0656] $-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

[0657] 식 중:

[0658] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0659] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0660] R_4'''는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬-아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고; 그리고

[0661] R_5는 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 또는 마지막 3개의 기들 중 임의의 것의 치환된 버전이거나, 또는

[0662] $-OY_1-A_1$;

[0663] 식 중:

[0664] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0665] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이거나; 또는

[0666] 단, 탄소 원자 4 및 5가 이중 결합에 의해 연결될 때, R_2' 및 탄소 원자 5에서의 수소 원자는 부재이고;

[0667] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0668] 일부 구현예에서, 탄소 원자 1과 탄소 원자 2 사이의 결합은 에폭시화된 이중 결합이다. 다른 구현예에서, 탄소 원자 1과 탄소 원자 2 사이의 결합은 이중 결합이다. 일부 구현예에서, 탄소 원자 4와 탄소 원자 5 사이의 결합은 단일 결합이다. 다른 구현예에서, 탄소 원자 4와 탄소 원자 5 사이의 결합은 이중 결합이다. 일부 구현예에서, a는 1이다. 일부 구현예에서, R_1는 시아노이다.

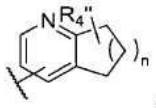
[0669] 일부 구현예에서, R_2는 알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_2는 알킬$_{(C\leq12)}$ 예컨대 메틸, 에틸, 또는 프로필이다. 일부 구현예에서, R_2는 메틸이다. 일부 구현예에서, R_2는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$ 예컨대 3-하이드록시프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 알케닐$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알케닐$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_2는 알케닐$_{(C\leq12)}$ 예컨대 2-프로페닐이다. 일부 구현예에서, R_2'는 수소이다. 다른 구현예에서, R_2'는 알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_2'는 알킬$_{(C\leq12)}$ 예컨대 메틸이다.

[0670] 일부 구현예에서, R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_3는 알킬$_{(C\leq12)}$ 예컨대 메틸, 프로필, 또는 이소펜틸이다. 일부 구현예에서, R_3는 메틸이다. 다른 구현예에서, R_3는 아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_3는 아릴$_{(C\leq12)}$ 예컨대 페닐이다.

[0671] 일부 구현예에서, R_4는 알킬$_{(C2-18)}$ 또는 치환된 알킬$_{(C2-18)}$이다. 다른 구현예에서, R_4는 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$ 또는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$이다. 일부 구현예에서, R_4는 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$ 기이되, 상기 방향족 고리에서의 헤테로원자 중 적어도 하나는 질소 원자이다. 일부 구현예에서, R_4는 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$ 예컨대 3-피리디닐, 4-피리디닐, 4-(2-사이클로프로필)-피리디닐, 5-(2-사이클로프로필)-피리디닐, 4-(2-모폴리노)-피리디닐, 4-(2-페닐)-피리디닐, 3-(5-메틸)-피리디닐, 3-(6-메틸)-피리디닐, 4-(2-메틸)-피리디닐, 4-(3-메틸)-피리디닐, 3-피라졸로[1,5-*a*]피리디닐, 3-(*N*-메틸)-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 5-이소퀴놀리닐, 2-이소퀴놀리닐, 1-이소퀴놀리닐, 4-(2-페닐)-피리디닐, 5-(2-페닐)-피리디닐, 3-(5-메틸)-피리디닐, 4-(3-메틸)-피리디닐, 4-(3,5-디메틸)-이속사졸릴, 4-(2-메틸)-피리디닐, 4-(3-메틸)-피리디닐, 3-(4-메틸)-피리디닐, 4-(6-메틸)-피리미디닐, 6-(4-메틸)-피리미디닐, 4-피리다지닐, 2-퀴나졸리닐, 4-퀴나졸리닐, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 5-퀴놀리닐, 6-퀴놀리닐, 8-퀴놀리닐, 4-이소퀴놀리닐, 3-(8-메틸)-퀴놀리닐, 3-(1-메틸)-퀴놀리닐, 4-(2-메틸)-퀴놀리닐, 4-(2-이소프로필)-퀴놀리닐, 4-(6-메틸)-퀴놀리닐, 4-(7-메틸)-퀴놀리닐, 4-(8-메틸)-퀴놀리닐, 2-(*N*-메틸)-인돌릴, 5-(2,4-디메틸)-티아졸릴, 또는 5-(3-메틸)-옥사디졸릴이다. 다른 구현예에서, R_4는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$ 예컨대 4-(2-트리플루오로메틸)-피리디닐, 4-(3-플루오로)-피리디닐, 4-(2-메톡시)-피리디닐, 4-(2-하이드록시메틸)-피리디닐, 4-(2-아세틸아미노)-피리디닐, 4-(2-플루오로메틸)-피리디닐, 4-(2-아세트아미딜에틸)-피리디닐, 4-(2-플루오로메틸)-퀴놀리닐, 4-(2-아세톡시메틸)-퀴놀리닐, 4-(2-포르밀)-퀴놀리닐, 4-(6-플루오로)-퀴놀리닐, 4-(7-플루오로)-퀴놀리닐, 4-(8-플루오로)-퀴놀리닐, 4-(6,8-디플루오로)-퀴놀리닐, 4-(6-플루오로-2-메틸)-퀴놀리닐, 또는 4-(8-플루오로-2-메틸)-퀴놀리닐이다.

[0672] 다른 구현예에서, R_4는 아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_4는 아릴$_{(C\leq12)}$ 예컨대 페닐이다. 다른 구현예에서, R_4는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$ 예컨대 2-플루오로페닐 또는 4-트리플루오로메틸페닐이다. 다른 구현예에서, R_4는 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_4는 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 예컨대 사이클로헥실이다.

[0673] 다른 구현예에서, R_4는 하기이다:

[0674] 

;

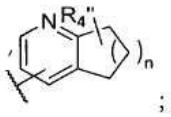
[0675] 식 중:

[0676] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0677] R_4"는 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C}$

≤8), 아릴(C≤8), 헤테로아릴(C≤8), 헤테로사이클로알킬(C≤8), 아실(C≤8), 아미도(C≤8), 알콕시(C≤8), 아실옥시(C≤8), 알킬아미노(C≤8), 디알킬아미노(C≤8), -C(O)-알콕시(C≤8), -C(O)-알킬아미노(C≤8), -C(O)-디알킬-아미노(C≤8), 알킬설포닐(C≤8), 아릴설포닐(C≤8), 알콕시설포닐(C≤8), 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이다.

[0678] 다른 구현예에서, R_4는 하기이다:

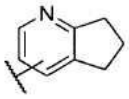
[0679] ;

[0680] 식 중:

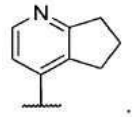
[0681] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0682] R_4"는 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -SH, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$, 또는 알킬(C≤8), 사이클로알킬(C≤8), 아릴(C≤8), 헤테로아릴(C≤8), 헤테로사이클로알킬(C≤8), 아실(C≤8), 아미도(C≤8), 알콕시(C≤8), 아실옥시(C≤8), 알킬아미노(C≤8), 디알킬아미노(C≤8), -C(O)-알콕시(C≤8), -C(O)-알킬아미노(C≤8), -C(O)-디알킬-아미노(C≤8), 알킬설포닐(C≤8), 아릴설포닐(C≤8), 알콕시설포닐(C≤8), 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전인, 화합물.

[0683] 일부 구현예에서, R_4는 하기이다:

[0684] 

[0685] 일부 구현예에서, R_4는 하기이다:

[0686] 

[0687] 다른 구현예에서, R_4는 헤테로사이클로알킬(C≤18) 또는 치환된 헤테로사이클로알킬(C≤18)이다. 일부 구현예에서, R_4는 헤테로사이클로알킬(C≤12) 예컨대 모폴리닐, 4-피페리디닐, 3-(5-메틸-)1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 또는 4-*N*-메틸피페라지닐이다. 다른 구현예에서, R_4는 치환된 헤테로사이클로알킬(C≤12) 예컨대 *N*-*t*-부틸옥시카보닐-4-피페리디닐, *N*-아세틸-4-피페리디닐, *N*-*t*-부틸옥시카보닐-5-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, *N*-아세틸-5-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 또는 4-*N*-아세틸피페라지닐이다. 다른 구현예에서, R_4는 수소이다.

[0688] 다른 구현예에서, R_4는 $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$; 식 중:

[0689] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

[0690] R_b는 수소, 알킬(C≤6), 또는 치환된 알킬(C≤6)이고;

[0691] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0692] R_4'는 알킬(C≤12), 사이클로알킬(C≤18), 아릴(C≤18), 아르알킬(C≤18), 헤테로아릴(C≤18), 헤테로아르알킬(C≤18), 헤테로사이클로알킬(C≤18), 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이고, 단, X_1는 O일 때, R_4'는 메틸이 아닌, 화합물.

[0693] 다른 구현예에서, R_4는 $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$; 식 중:

[0694] X_1는 NR_b, O, 또는 S이되,

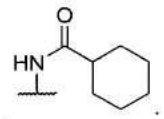
[0695] R_b는 수소, 알킬(C≤6), 또는 치환된 알킬(C≤6)이고;

[0696] m는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0697] R_4'는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이다.

[0698] 일부 구현예에서, X_1는 NR_b이되, R_b는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$인, 화합물.일부 구현예에서, R_b는 수소이다. 일부 구현예에서, m는 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, m는 0이다. 일부 구현예에서, R_4'는 사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 아릴$_{(C\leq18)}$, 아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq18)}$, 헤테로아르알킬$_{(C\leq18)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq18)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이다. 일부 구현예에서, R_4'는 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_4'는 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$ 예컨대 4-피리디닐이다.

[0699] 다른 구현예에서, R_4는 아미노이다. 다른 구현예에서, R_4는 아미도$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아미도$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_4는 하기와 같은 아미도$_{(C\leq12)}$이다:

[0700] 

[0701] 다른 구현예에서, R_4는 $-X_2-(CH_2)_p-R_4''$'이되,

[0702] X_2는 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 아렌디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0703] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0704] R_4'''는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 아미도$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전인, 화합물.

[0705] 다른 구현예에서, $-X_2-(CH_2)_p-R_4''$'; 식 중:

[0706] X_2는 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$, 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이고;

[0707] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 그리고

[0708] R_4'''는 알킬$_{(C\leq8)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq8)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$, 아실$_{(C\leq8)}$, 알콕시$_{(C\leq8)}$, 아실옥시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$, -C(O)-알킬아미노$_{(C\leq8)}$, -C(O)-디알킬아미노$_{(C\leq8)}$, 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$, 아릴설포닐$_{(C\leq8)}$, 알콕시설포닐$_{(C\leq8)}$, 또는 이들 기 중 임의의 것의 치환된 버전이다.

[0709] 일부 구현예에서, X_2는 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, X_2는 헤테로아렌디일$_{(C\leq12)}$ 예컨대 피리딘-2,4-디일 또는 피리딘-2,5-디일이다. 다른 구현예에서, X_2는 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, X_2는 헤테로사이클로알칸디일$_{(C\leq12)}$ 예컨대 피페리딘-1,4-디일, 피페라진-1,4-디일, 또는 1,2,3,6-테트라하이드로피페리딘-1,5-디일이다. 일부 구현예에서, p는 0, 1, 또는 2이다. 일부 구현예에서, p는 0이다. 다른 구현예에서, p는 1이다. 다른 구현예에서, p는 2이다.

[0710] 일부 구현예에서, R_4'''는 아실$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아실$_{(C\leq8)}$이다. 일부 구현예에서, R_4'''는 아실$_{(C\leq8)}$ 예컨대 아세틸이다. 다른 구현예에서, R_4'''는 아미도$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아미도$_{(C\leq8)}$이다. 일부 구현예에서, R_4'''는 아미도$_{(C\leq8)}$ 예컨대 아세트아미딜이다. 다른 구현예에서, R_4'''는 치환된 아실$_{(C\leq8)}$ 예컨대 카복시이다. 다른 구현예에서, R

$_4$"'는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$이다. 일부 구현예에서, R_4"'는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 예컨대 사이클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_4"'는 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$이다. 일부 구현예에서, R_4"'는 알킬설포닐$_{(C\leq8)}$ 예컨대 $-S(O)_2CH_3$ 또는 $-S(O)_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_4"'는 -C(O)-알콕시$_{(C\leq8)}$ 예컨대 -C(O)OEt이다. 다른 구현예에서, R_4"'는 -C(O)-디알킬아미노$_{(C\leq8)}$ 예컨대 $-C(O)NMe_2$이다.

[0711] 일부 구현예에서, R_5는 아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_5는 아릴$_{(C\leq12)}$ 예컨대 페닐, 4-메틸페닐, 3-이소프로필페닐, 4-이소프로필페닐, 1,3-바이페닐, 또는 1,4-바이페닐이다. 다른 구현예에서, R_5는 하나 이상의 불소 원자를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, R_5는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$ 예컨대 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-하이드록시메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 또는 3,4-디클로로페닐이다. 다른 구현예에서, R_5는 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 예컨대 사이클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_5는 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 사이클로알콕시$_{(C\leq12)}$ 예컨대 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 또는 사이클로헥실옥시이다. 다른 구현예에서, R_5는 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 2개의 기들 중 치환된 버전이다. 일부 구현예에서, R_5는 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_5는 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 디알킬아미노$_{(C\leq8)}$ 예컨대 디메틸아미노이다. 다른 구현예에서, R_5는 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알킬설포닐아미노$_{(C\leq12)}$ 예컨대 메틸설포닐아미노이다. 다른 구현예에서, R_5는 $-OY_1-A_1$;

[0712] 식 중:

[0713] Y_1는 알칸디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 알칸디일$_{(C\leq8)}$이고; 그리고

[0714] A_1는 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 사이클로알킬$_{(C\leq8)}$인, 화합물.

[0715] 일부 구현예에서, Y_1는 메틸렌이다. 일부 구현예에서, A_1는 사이클로부틸이다. 일부 구현예에서, R_5는 하기이다:

[0716] 다른 구현예에서, R_5는 $-Y_2-C(O)NR_c-A_2$이되:

[0717] Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 또는 치환된 아렌디일$_{(C\leq8)}$이고;

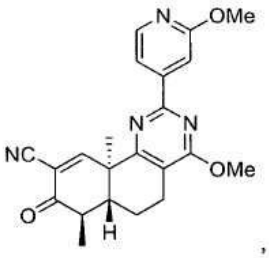
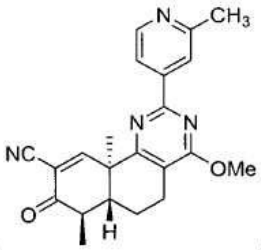
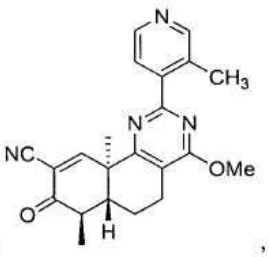
[0718] R_c는 수소, 알킬$_{(C\leq6)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq6)}$이고; 그리고

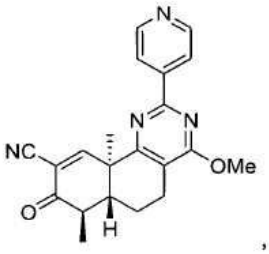
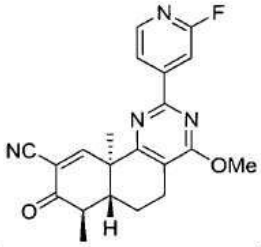
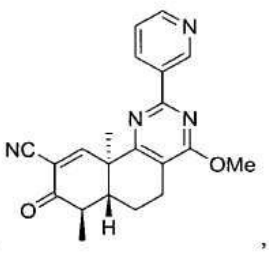
[0719] A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

[0720] 일부 구현예에서, Y_2는 아렌디일$_{(C\leq8)}$ 예컨대 벤젠디일이다. 일부 구현예에서, R_c는 알킬$_{(C\leq6)}$ 예컨대 메틸이다. 일부 구현예에서, A_2는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 예컨대 벤질이다.

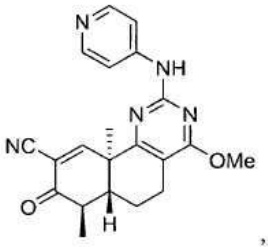
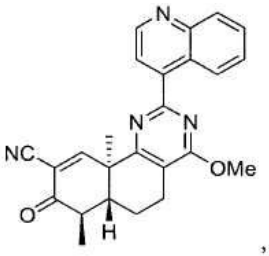
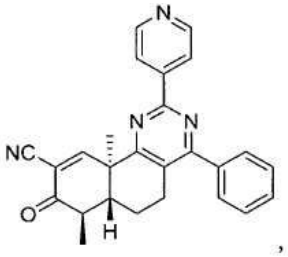
[0721] 다른 구현예에서, R_5는 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_5는 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$ 예컨대 5-(3-메틸)-옥사디아졸릴, 4-(3,5-디메틸)-이속사졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 2-티아졸릴, 5-(2-메틸)-푸라닐, 3-피리디닐, 또는 4-피리디닐이다. 다른 구현예에서, R_5는 하이드록시이다. 다른 구현예에서, R_5는 $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_5는 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_5는 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$ 예컨대 피롤리디닐이다. 다른 구현예에서, R_5는 알콕시$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알콕시$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_5는 알콕시$_{(C\leq12)}$ 예컨대 메톡시 또는 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_5는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아르알킬$_{(C\leq12)}$이다. 일부 구현예에서, R_5는 아르알킬$_{(C\leq12)}$ 예컨대 벤질이다.

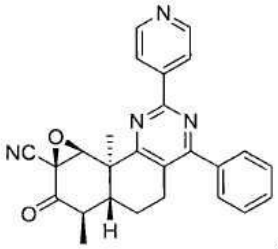
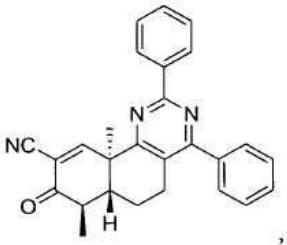
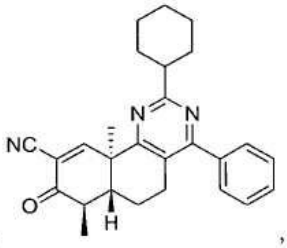
[0722] 일부 구현예에서, 본 화합물은 아래와 같이 추가로 정의된다:

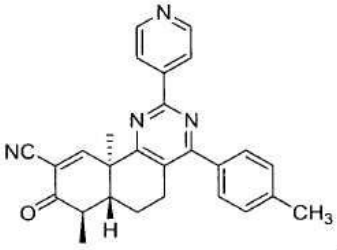
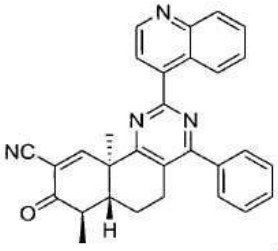
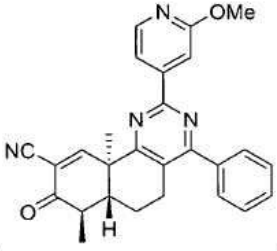

,

,

,

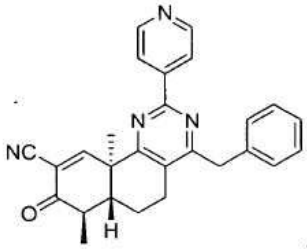
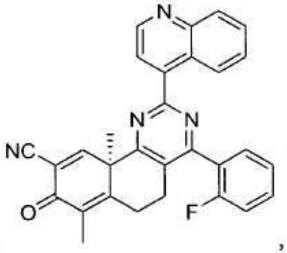
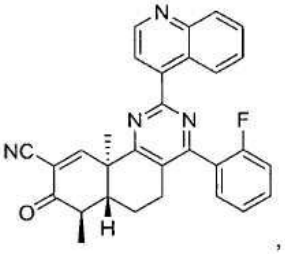

,

,

,

[0723]

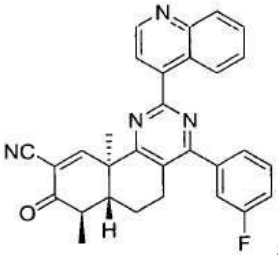
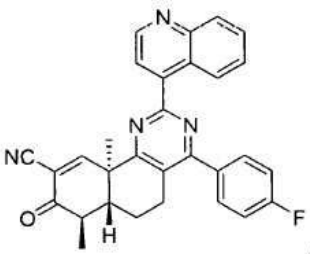
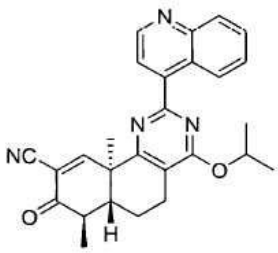

,

,

,

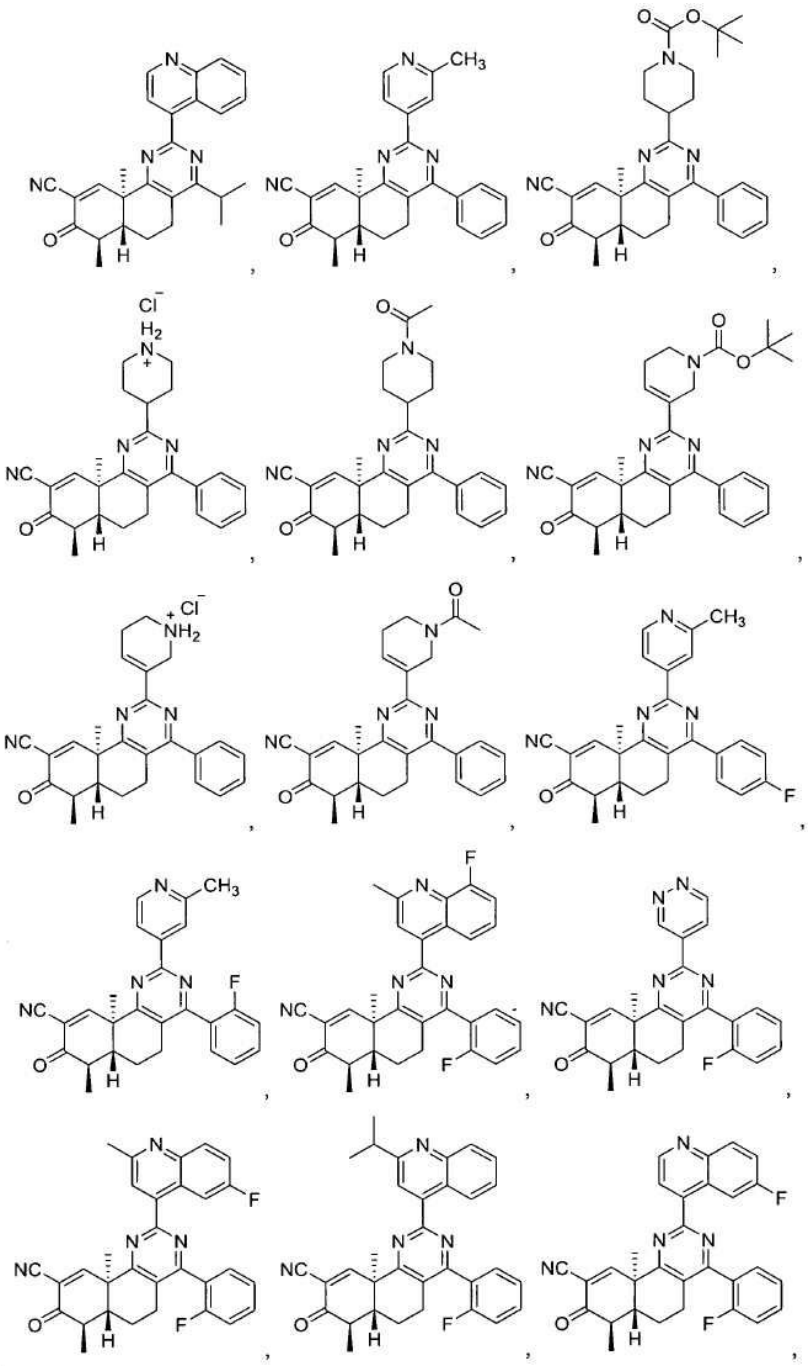

,

,

,

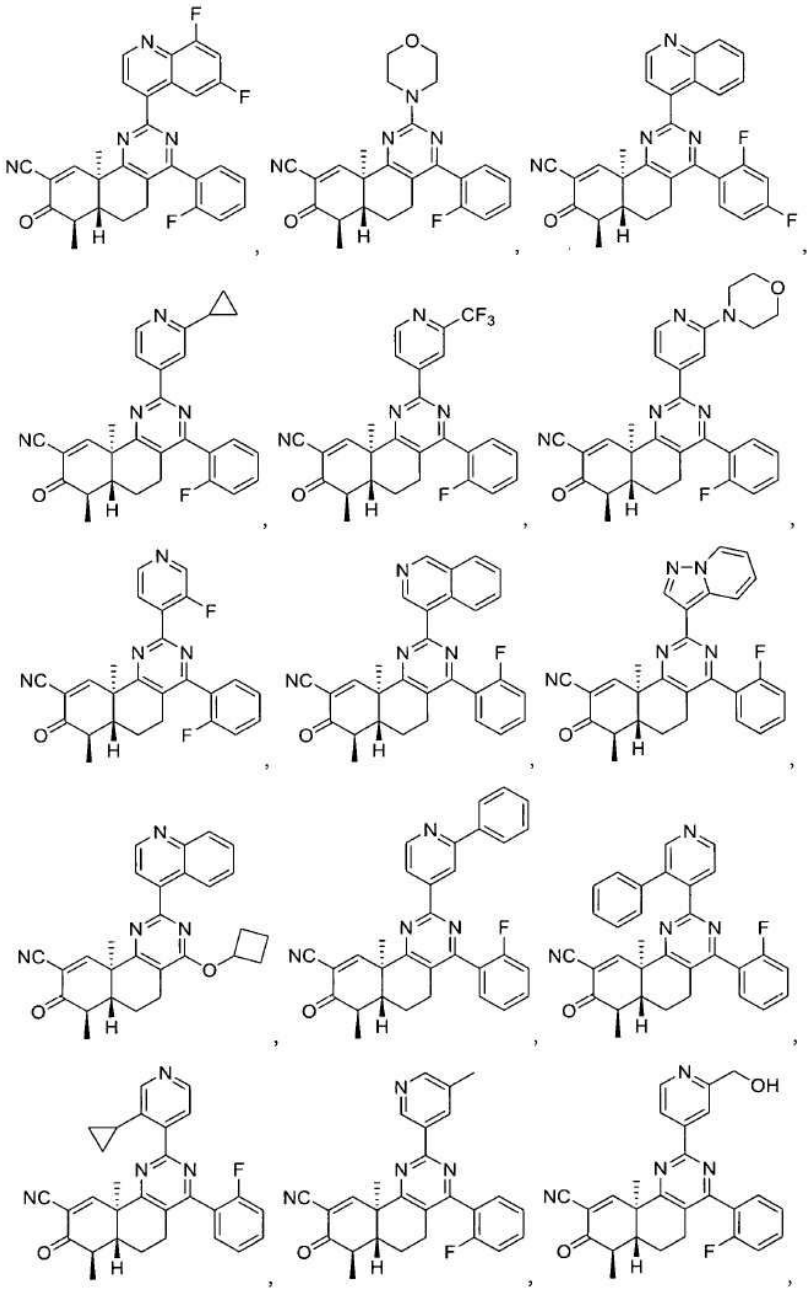

,

,

,

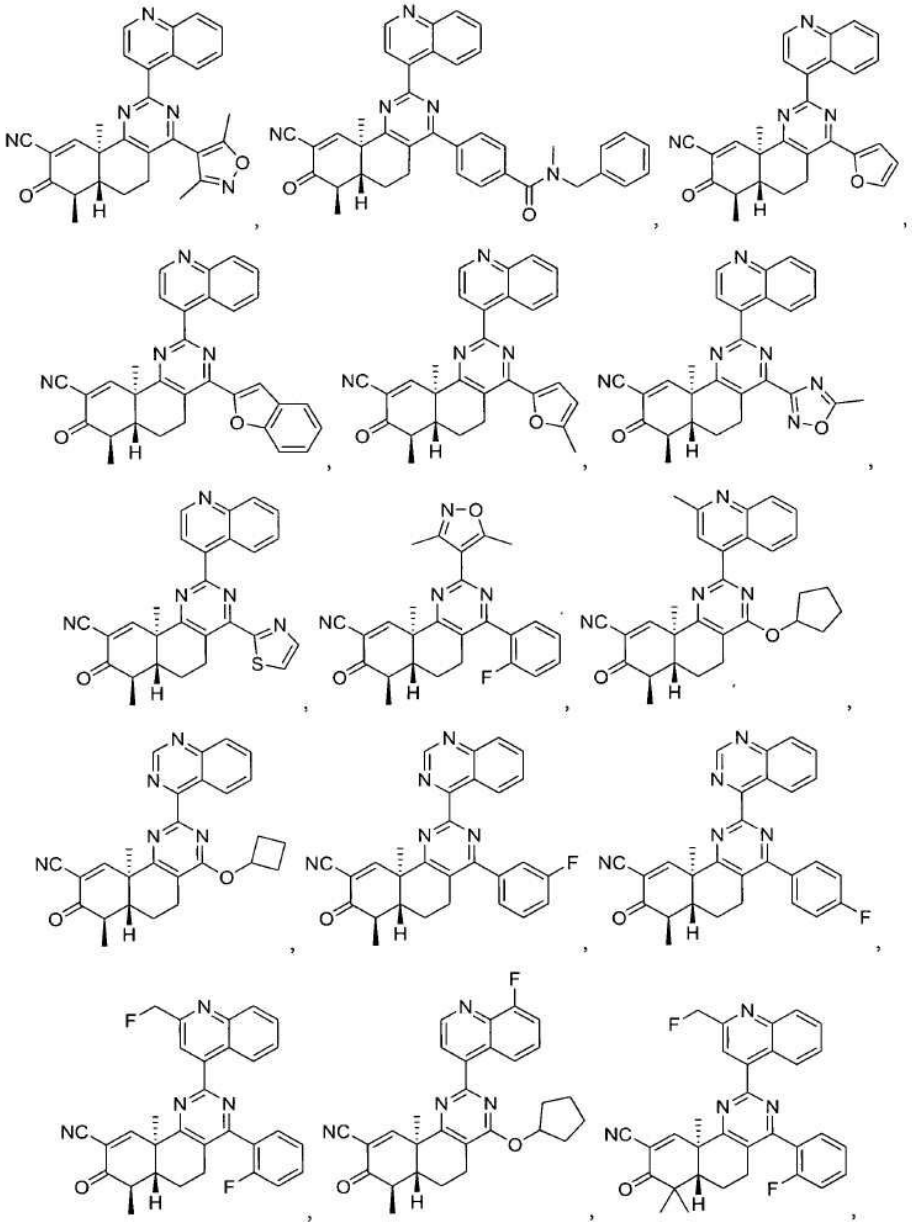

,

,

,

[0724]

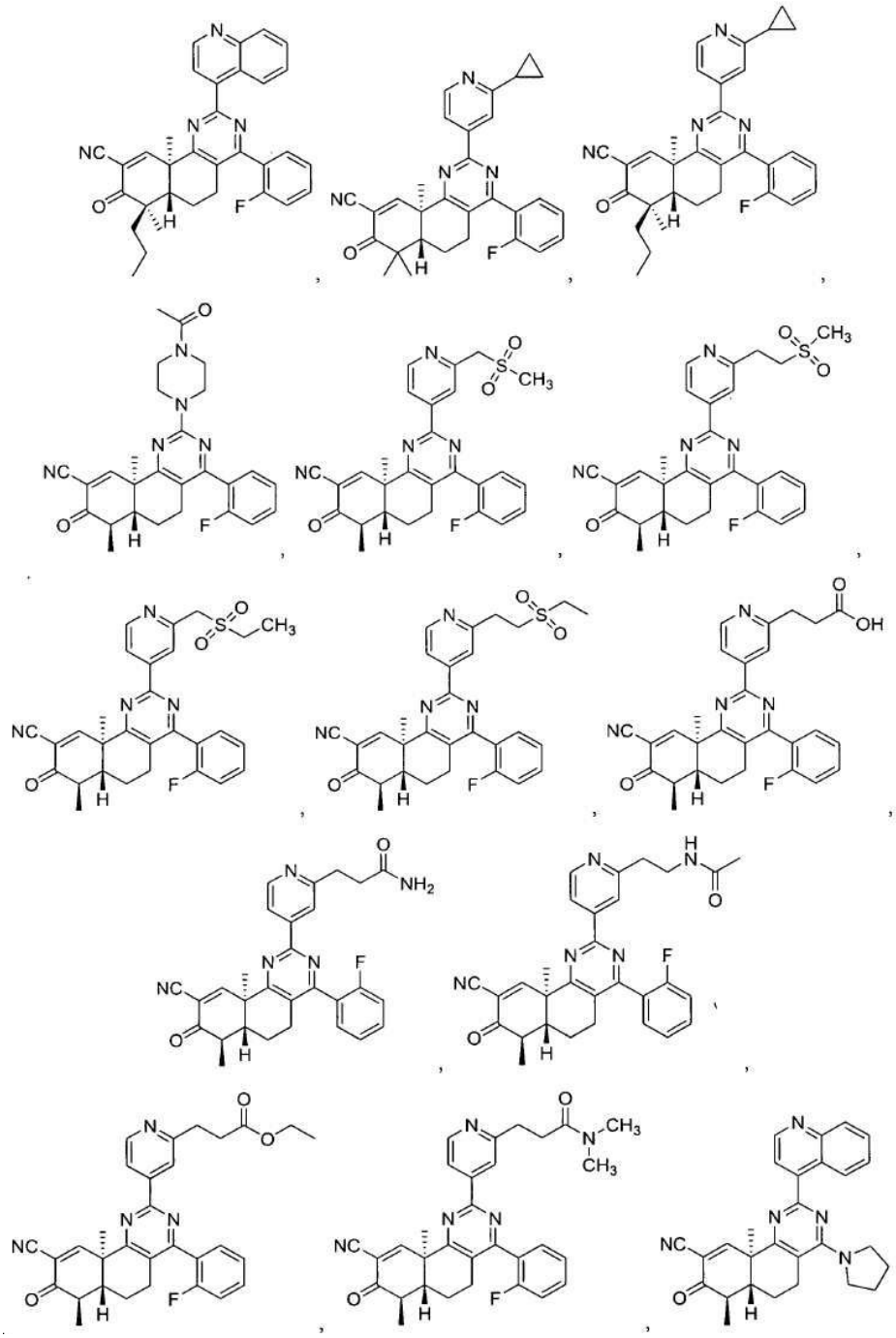

,

,

,

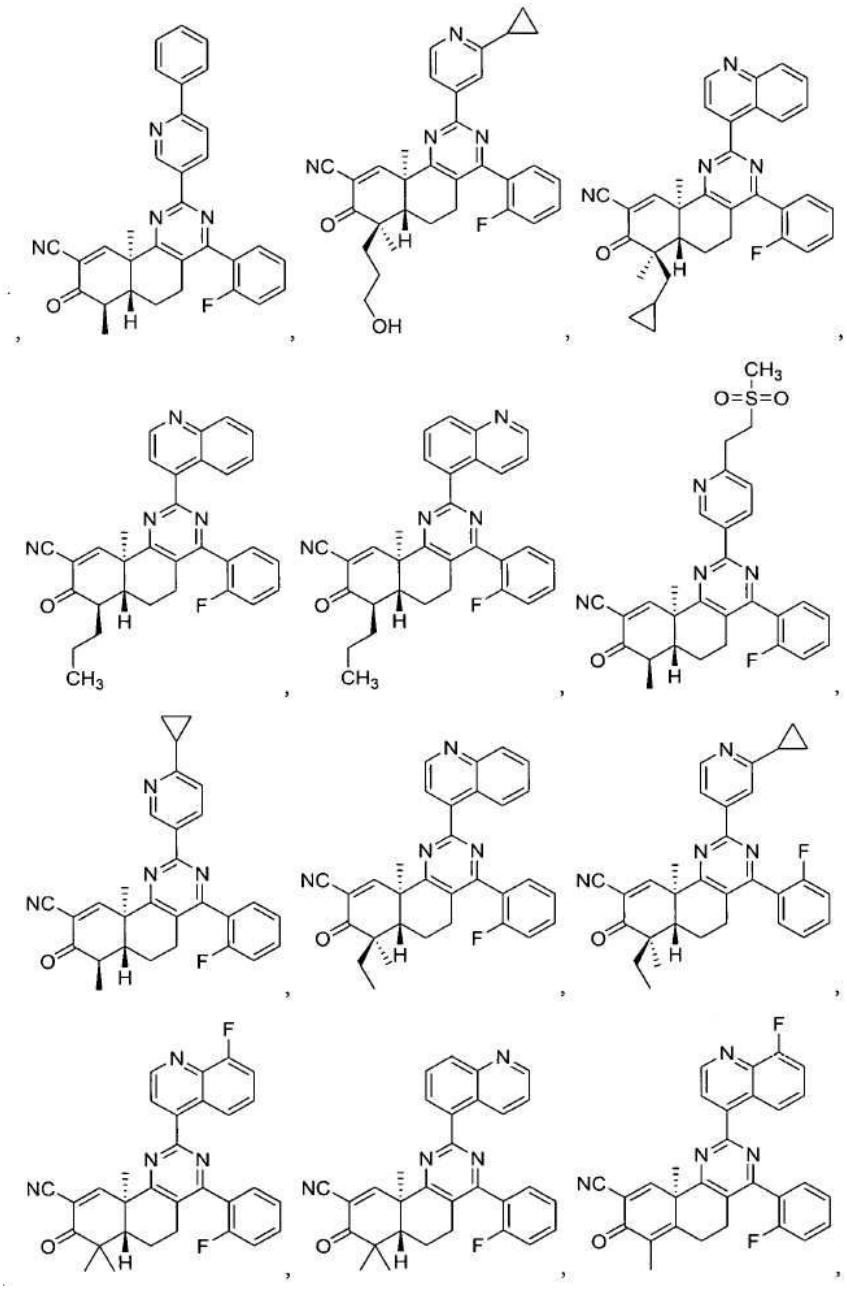
[0725] 

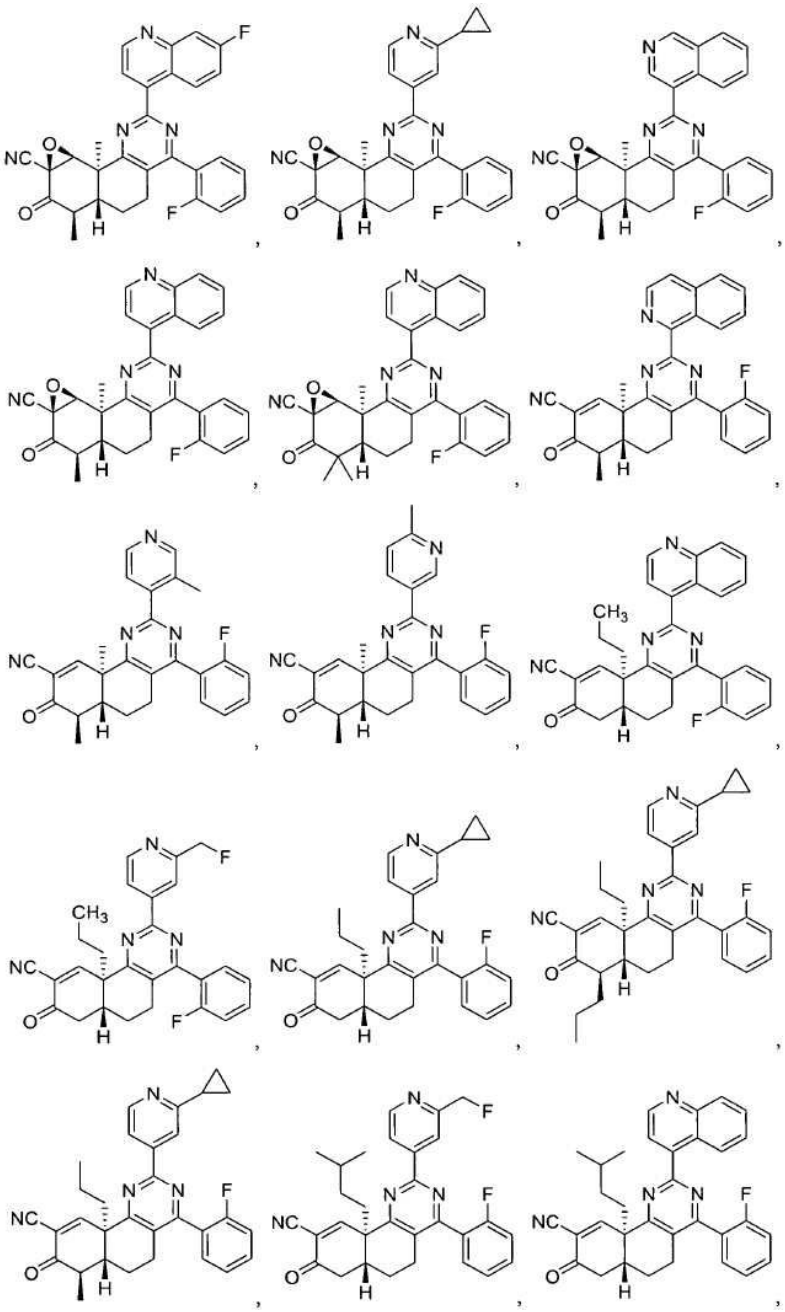
[0726] 

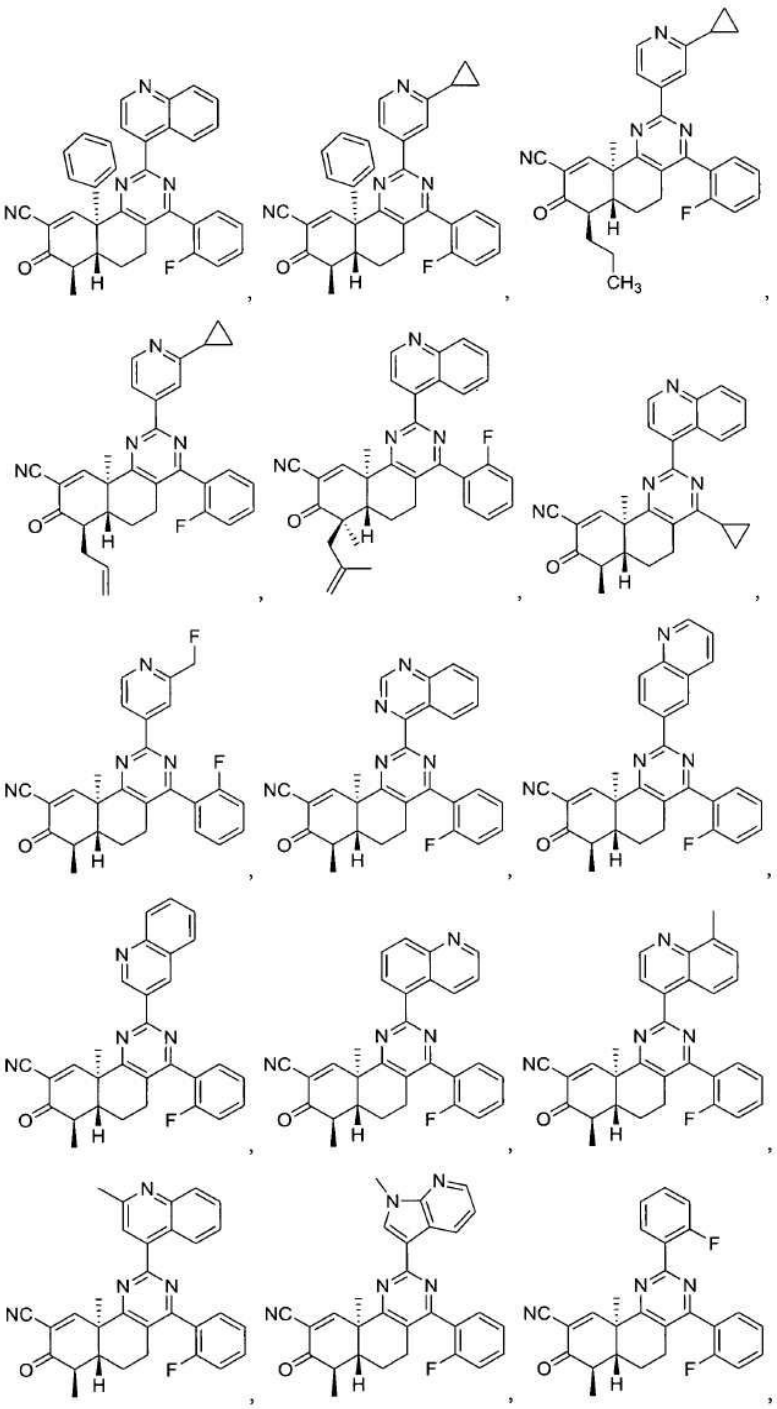


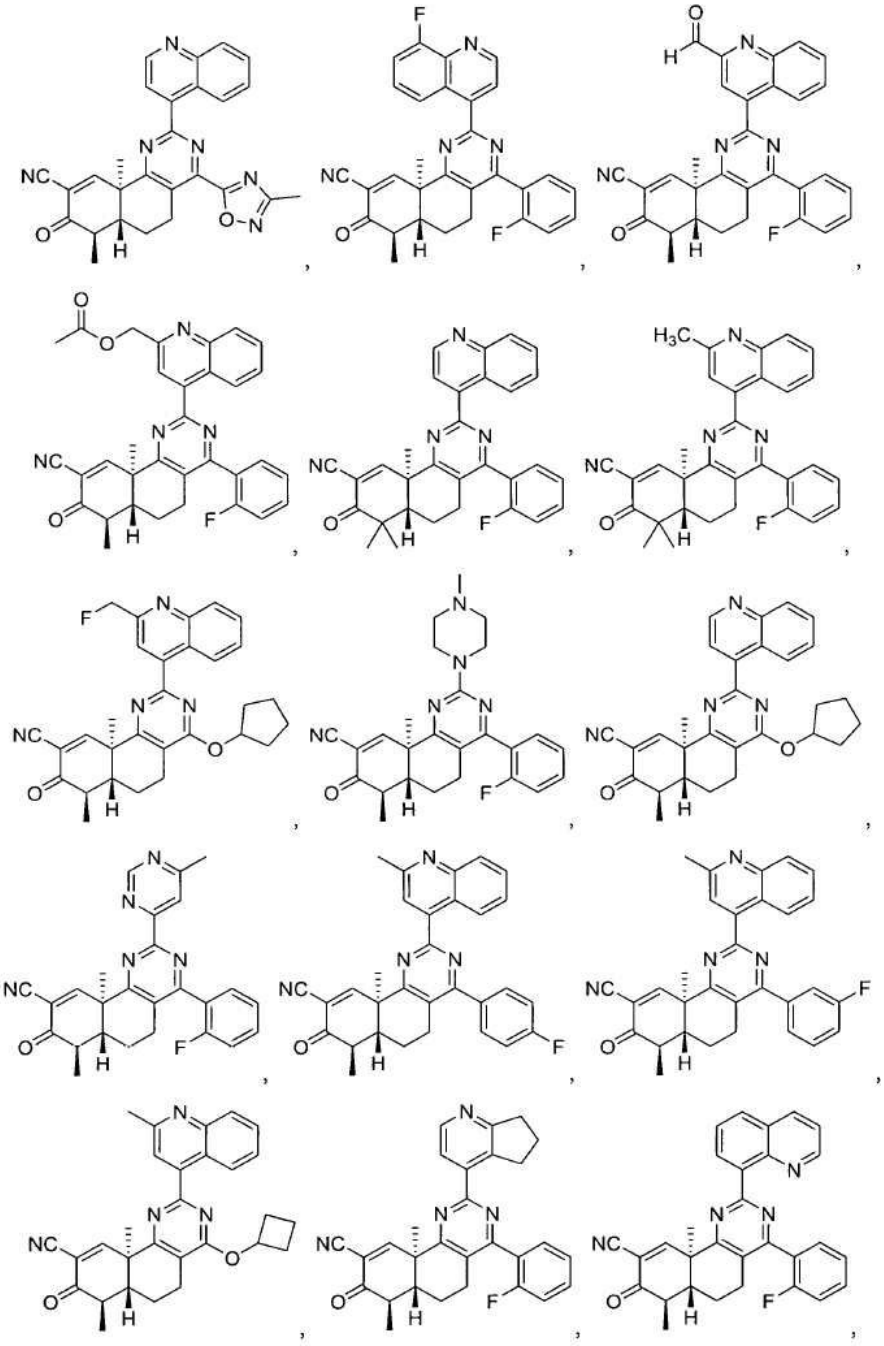
[0727]

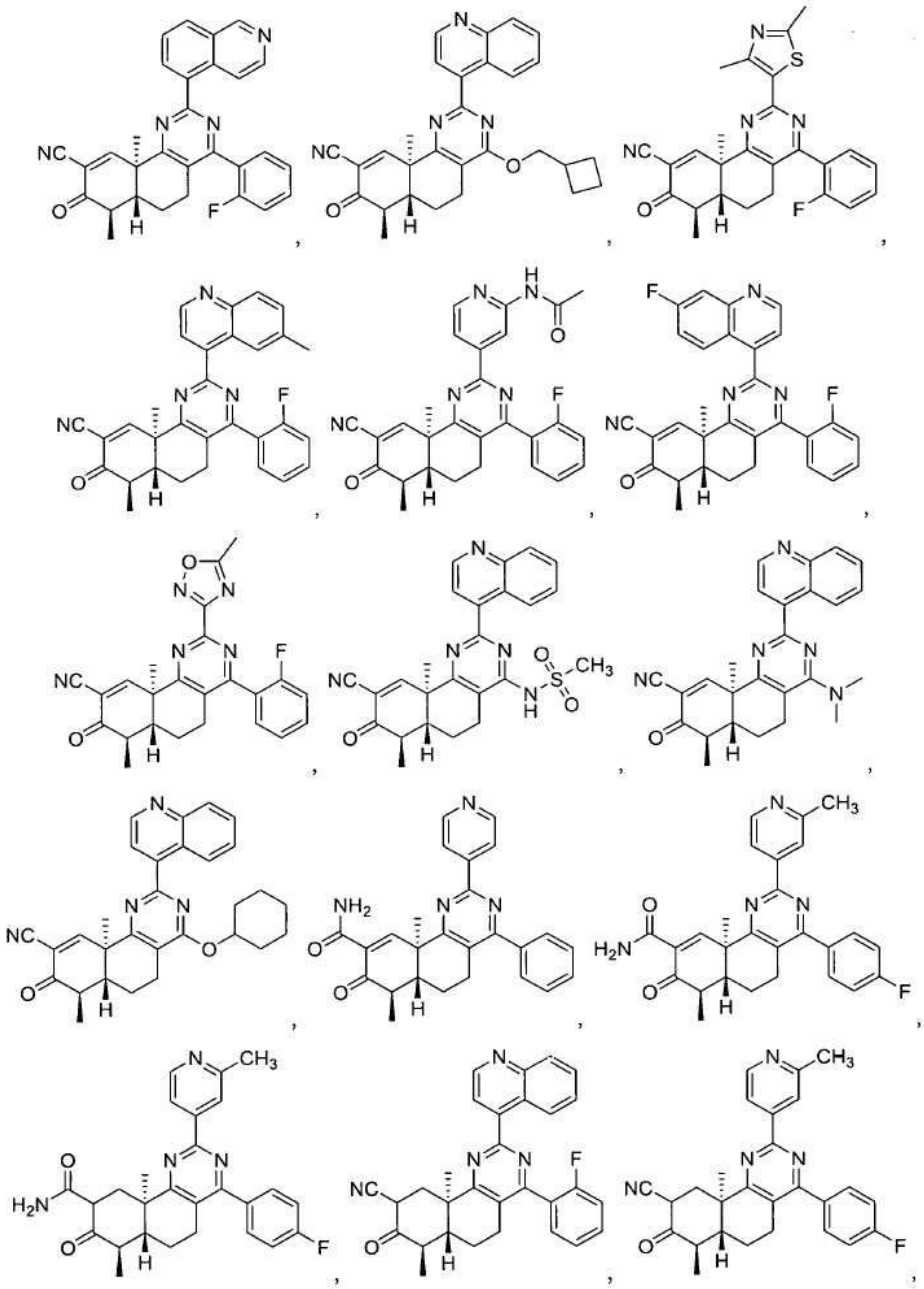
[0728] 

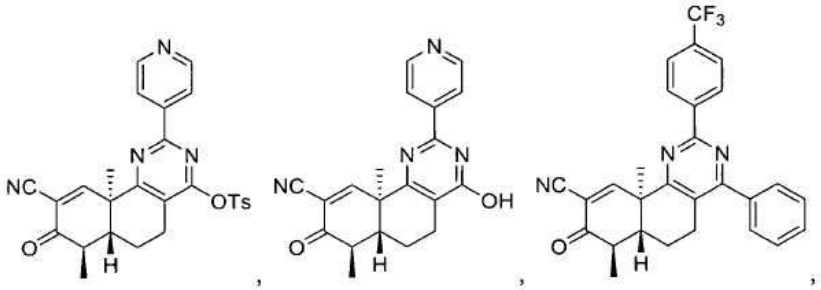
[0729] 

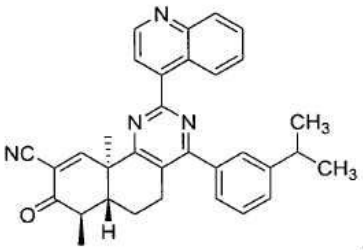
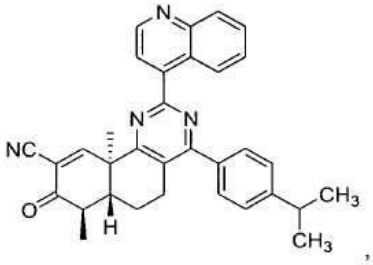
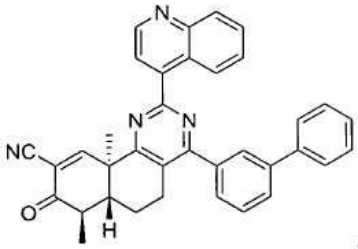
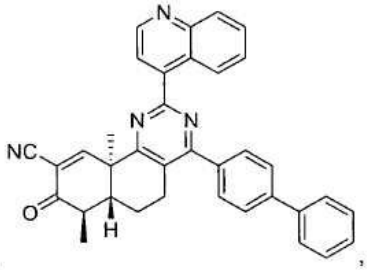
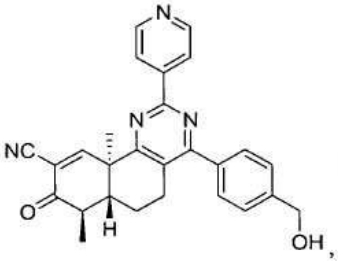
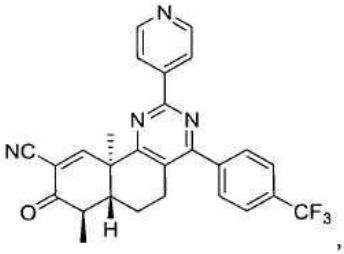
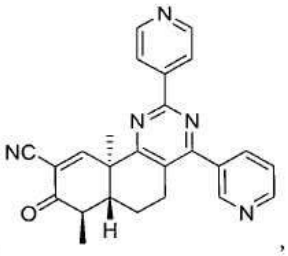
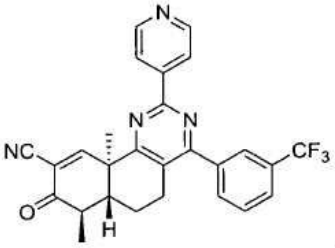
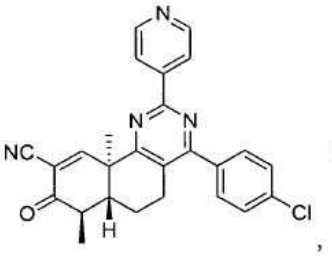
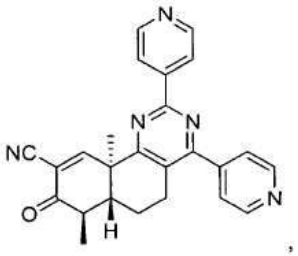
[0730] 

[0731] 

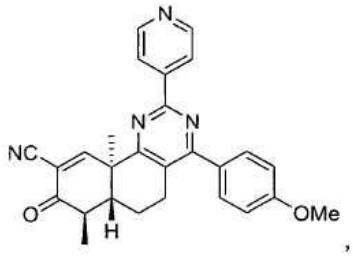
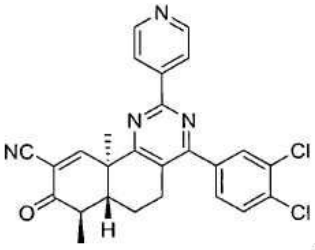
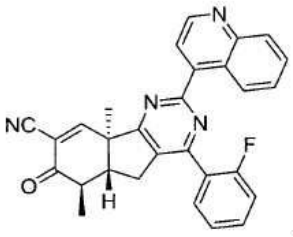
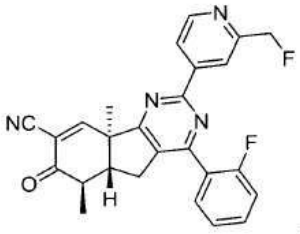
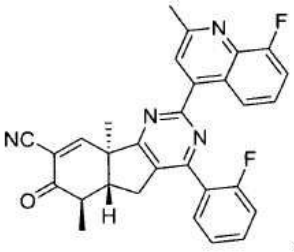
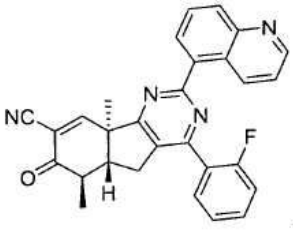
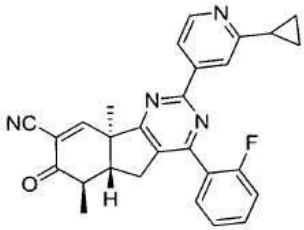
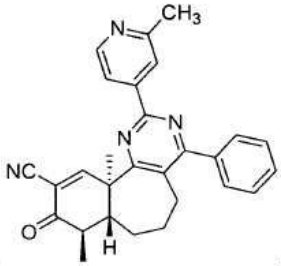
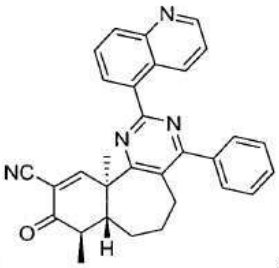
[0732] 

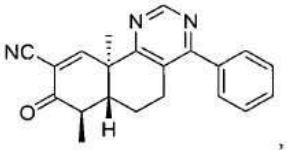
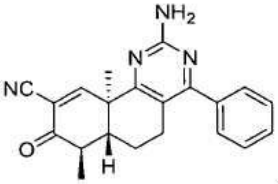
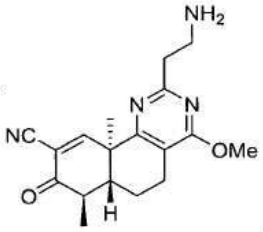
[0733] 

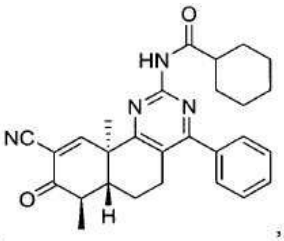


[0734]

[0735] , , , , , , , , 

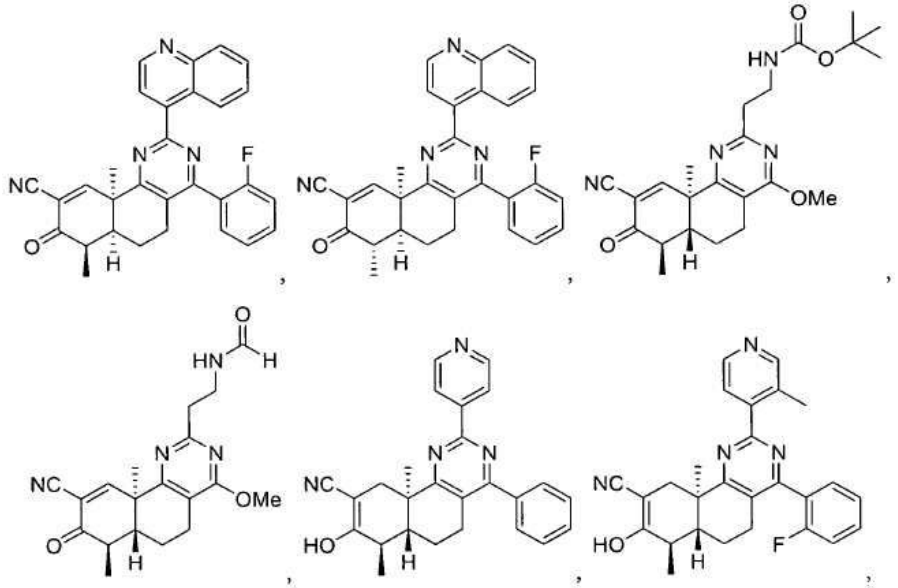
[0736] , , , 또는

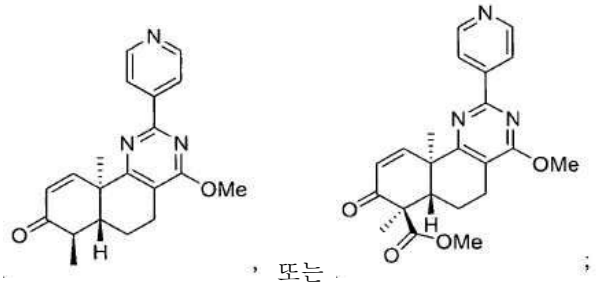


[0737] ,

[0738] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

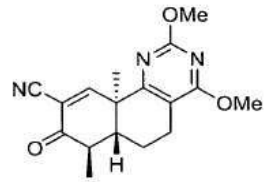
[0739] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기 식의 화합물을 제공한다:

[0740] 

[0741] , 또는 ;

[0742] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0743] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기 식의 화합물을 제공한다:

[0744] 

[0745] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0746] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 아래와 같이 추가로 정의된 화합물을 제공한다:

[0747] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-2,4-디메톡시-7,10a-디메틸-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

[0748] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-2-(2-메톡시피리딘-4-일)-7,10a-디메틸-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

[0749] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

[0750] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-2-(3-메틸피리딘-4-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

[0751] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-2-(피리딘-4-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

[0752] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-플루오로피리딘-4-일)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조

[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

[0753] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-2-(피리딘-3-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

[0754] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-2-(피리딘-4-일아미노)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(6H)-온;

[0755] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-2-(퀴놀린-4-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

[0756] *tert*-부틸 (2-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)에틸)카바메이트;

[0757] *N*-(2-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)에틸)포름아미드;

[0758] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-아미노에틸)-9-시아노-4-메톡시-7,10a-디메틸-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(6H)-온;

[0759] (6a*R*,7*R*,10a*R*)-8-하이드록시-7,10a-디메틸-4-페닐-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,10,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0760] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0761] (6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-7,9b-디메틸-8-옥소-4-페닐-2-(피리딘-4-일)-6,6a,7,8,9a,9b-헥사하이드로옥시레노[2',3': 3,4]벤조[1,2-*h*]퀴나졸린-8a(*5H*)-카보니트릴;

[0762] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카복사미드;

[0763] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-하이드록시-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0764] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-4-일 4-메틸벤젠설포네이트;

[0765] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-2,4-디페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0766] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0767] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-(하이드록시메틸)페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0768] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0769] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-사이클로헥실-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0770] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0771] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-(피리딘-3-일)-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0772] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0773] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-4-(p-톨릴)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0774] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-클로로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조

[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0775] (6a*R*,7*R*,10a*S*))-7,10a-디메틸-8-옥소-2,4-디(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0776] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-메톡시페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0777] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3,4-디클로로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0778] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0779] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-메톡시피리딘-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0780] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-아미노-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0781] *N*-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)사이클로헥산카복사미드;

[0782] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-벤질-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0783] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0784] (*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,8,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0785] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0786] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0787] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-이소프로폭시-7,10a-디메틸-2-(퀴놀린-4-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

[0788] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-이소프로필-7,10a-디메틸-2-(퀴놀린-4-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

[0789] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0790] *tert*-부틸 4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-카복실레이트;

[0791] 4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-이움 염화물;

[0792] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(1-아세틸피페리딘-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0793] *tert*-부틸 5-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(*2H*)-카복실레이트;

[0794] 5-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-이움 염화물;

[0795] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(1-아세틸-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-페닐-

5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0796] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0797] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0798] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2,4-디플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0799] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0800] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0801] (6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(2-플루오로페닐)-8-하이드록시-7,10a-디메틸-2-(3-메틸피리딘-4-일)-5,6,6a,7,10,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0802] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(3-메틸피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0803] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(3-플루오로피리딘-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0804] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(5-메틸피리딘-3-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0805] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-3-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0806] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-6-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0807] *N*-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드;

[0808] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-8-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0809] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(8-플루오로-2-메틸퀴놀린-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0810] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-모폴리노피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0811] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(2-페닐피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0812] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(이소퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0813] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0814] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(8-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0815] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0816] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2,4-디메틸티아졸-5-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이

드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0817] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0818] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(1-메틸-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0819] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(6-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0820] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴나졸린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0821] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(이소퀴놀린-1-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0822] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(7-플루오로퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0823] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(8-플루오로퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0824] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(6-메틸피리미딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0825] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리다진-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0826] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6,7-디하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0827] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2,4-비스(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0828] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0829] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(플루오로메틸)피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0830] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-5-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0831] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0832] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(이소퀴놀린-5-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0833] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0834] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(6-메틸피리딘-3-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0835] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(6-플루오로퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0836] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6,8-디플루오로퀴놀린-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0837] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드

로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0838] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-모폴리노-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0839] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-사이클로프로필-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0840] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-사이클로부톡시-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0841] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(사이클로부틸메톡시)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0842] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(사이클로헥실옥시)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0843] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(사이클로펜틸옥시)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0844] *N*-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-4-일)메탄설폰아미드;

[0845] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(디메틸아미노)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0846] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0847] *N*-벤질-4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-4-일)-*N*-메틸벤즈아미드;

[0848] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(푸란-2-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0849] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(벤조푸란-2-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0850] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-4-(5-메틸푸란-2-일)-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0851] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-4-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0852] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0853] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-4-(티아졸-2-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0854] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0855] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0856] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-사이클로부톡시-7,10a-디메틸-2-(2-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0857] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(사이클로펜틸옥시)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0858] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-사이클로부톡시-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴나졸린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조

[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0859] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴나졸린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0860] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴나졸린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0861] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(플루오로메틸)퀴놀린-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0862] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(2-포르밀퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0863] (4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)퀴놀린-2-일)메틸 아세테이트;

[0864] (6a*S*,10a*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,7,10a-트리메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0865] (6a*S*,10a*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,7,10a-트리메틸-2-(2-메틸퀴놀린-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0866] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(사이클로펜틸옥시)-2-(2-(플루오로메틸)퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0867] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(사이클로펜틸옥시)-2-(8-플루오로퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0868] (6a*S*,10a*R*)-2-(2-(플루오로메틸)퀴놀린-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,7,10a-트리메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0869] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(2-이소프로필퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0870] (6a*S*,7*R*,10a*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-7-프로필-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0871] (6a*S*,10a*R*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,7,10a-트리메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0872] (6a*S*,7*R*,10a*R*)-7-에틸-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0873] (6a*S*,10a*R*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(8-플루오로퀴놀린-4-일)-7,7,10a-트리메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0874] (*R*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(8-플루오로퀴놀린-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,8,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0875] (6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(7-플루오로퀴놀린-4-일)-7,9b-디메틸-8-옥소-6,6a,7,8,9a,9b-헥사하이드로옥시레노[2',3': 3,4]벤조[1,2-*h*]퀴나졸린-8a(*5H*)-카보니트릴;

[0876] (6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,9b-디메틸-8-옥소-6,6a,7,8,9a,9b-헥사하이드로옥시레노[2',3': 3,4]벤조[1,2-*h*]퀴나졸린-8a(*5H*)-카보니트릴;

[0877] (6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-플루오로페닐)-2-(이소퀴놀린-4-일)-7,9b-디메틸-8-옥소-6,6a,7,8,9a,9b-헥사하이드로옥시레노[2',3': 3,4]벤조[1,2-*h*]퀴나졸린-8a(*5H*)-카보니트릴;

[0878] (6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,9b-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-6,6a,7,8,9a,9b-헥사하이드로옥시레노[2',3': 3,4]벤조[1,2-*h*]퀴나졸린-8a(*5H*)-카보니트릴;

[0879] (6a*S*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,7,9b-트리메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-6,6a,7,8,9a,9b-헥사하이드

로옥시레노[2',3': 3,4]벤조[1,2-*h*]퀴나졸린-8a(*5H*)-카보니트릴;

[0880] (6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-메톡시-7,10a-디메틸-2-(피리딘-4-일)-5,6a,7,10a-테트라하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-8(*6H*)-온;

[0881] 메틸 (6aS,7R,10aR)-4-메톡시-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-7-카복실레이트;

[0882] (6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7-(3-하이드록시프로필)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0883] (6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-7-프로필-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0884] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-디메틸-8-옥소-4-(피롤리딘-1-일)-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0885] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(4-아세틸피페라진-1-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0886] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6-사이클로프로필피리딘-3-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0887] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(6-페닐피리딘-3-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0888] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(6-(2-(메틸설포닐)에틸)피리딘-3-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0889] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-((메틸설포닐)메틸)피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0890] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-(2-(메틸설포닐)에틸)피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0891] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-7-알릴-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-10a-메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0892] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-10a-메틸-8-옥소-7-프로필-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0893] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7-메틸-8-옥소-10a-페닐-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0894] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7-메틸-8-옥소-10a-페닐-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0895] (6a*S*,10a*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,7,10a-트리메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-5-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0896] 3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)프로판산;

[0897] 에틸 3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)프로파노에이트;

[0898] 3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)-*N*,*N*-디메틸프로판아미드;

[0899] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(2-(에틸설포닐)에틸)피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0900] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-((에틸설포닐)메틸)피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0901] (6a*R*,10a*S*)-2-(2-(플루오로메틸)피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-8-옥소-10a-프로필-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0902] (6a*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-8-옥소-10a-프로필-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0903] (6a*S*,10a*R*)-7-(사이클로프로필메틸)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0904] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-10a-메틸-8-옥소-7-프로필-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0905] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-10a-메틸-8-옥소-7-프로필-2-(퀴놀린-5-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0906] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-이소프로필페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0907] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-이소프로필페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0908] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-([1,1'-바이페닐]-3-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0909] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-([1,1'-바이페닐]-4-일)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0910] (6a*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-10a-이소펜틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0911] (6a*R*,10a*S*)-2-(2-(플루오로메틸)피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-10a-이소펜틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0912] (6a*S*,7*R*,10a*R*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-7-(2-메틸알릴)-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0913] (6a*R*,10a*S*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-8-옥소-10a-프로필-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0914] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-8-옥소-7,10a-디프로필-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0915] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7-메틸-8-옥소-10a-프로필-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0916] (5a*R*,6*R*,9a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-6,9a-디메틸-7-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5a,6,7,9a-테트라하이드로-5*H*-인데노[1,2-*d*]피리미딘-8-카보니트릴;

[0917] (5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-(플루오로메틸)피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-6,9a-디메틸-7-옥소-5a,6,7,9a-테트라하이드로-5*H*-인데노[1,2-*d*]피리미딘-8-카보니트릴;

[0918] (5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(8-플루오로-2-메틸퀴놀린-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-6,9a-디메틸-7-옥소-5a,6,7,9a-테트라하이드로-5*H*-인데노[1,2-*d*]피리미딘-8-카보니트릴;

[0919] (5a*R*,6*R*,9a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-6,9a-디메틸-7-옥소-2-(퀴놀린-5-일)-5a,6,7,9a-테트라하이드로-5*H*-인데노[1,2-*d*]피리미딘-8-카보니트릴;

[0920] (5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-6,9a-디메틸-7-옥소-5a,6,7,9a-테트라하이드로-5*H*-인데노[1,2-*d*]피리미딘-8-카보니트릴;

[0921] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0922] (6a*S*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(퀴놀린-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0923] 3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)프로판아미드;

[0924] *N*-(2-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-시아노-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)에틸)아세트아미드;

[0925] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-2-(3-페닐피리딘-4-일)-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0926] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(3-사이클로프로필피리딘-4-일)-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0927] (6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-7-에틸-4-(2-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0928] (7a*R*,8*R*,11a*S*)-8,11a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-9-옥소-4-페닐-6,7,7a,8,9,11a-헥사하이드로-5*H*-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-*d*]피리미딘-10-카보니트릴;

[0929] (7a*R*,8*R*,11a*S*)-8,11a-디메틸-9-옥소-4-페닐-2-(퀴놀린-5-일)-6,7,7a,8,9,11a-헥사하이드로-5*H*-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-*d*]피리미딘-10-카보니트릴;

[0930] (6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,10a-헥사하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카복사미드;

[0931] (6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(4-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카복사미드; 및

[0932] (6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(4-플루오로페닐)-7,10a-디메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-8-옥소-5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-9-카보니트릴;

[0933] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0934] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:

[0935] (A) 본 명세서에 기재된 화합물; 및

[0936] (B) 부형제.

[0937] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기로 투여하기 위해 제형화된다: 경구로, 지방질내로, 동맥내로, 관절내로, 두개내로, 진피내로, 병소내로, 근육내로, 비강내로, 안구내로, 심막내로, 복강내로, 늑막내로, 전립선내로, 직장내로, 척추강내로, 기관내로, 종양내로, 탯줄내로, 질내로, 정맥내로, 방광내로, 유리체내로, 리포좀으로, 국소적으로, 점막으로, 비경구로, 직장으로, 결막하, 피하로, 설하로, 국소적으로, 경협측으로, 경피로, 질로, 크렘에서, 지질 조성물에서, 카테터를 통해, 세척을 통해, 연속적 주입을 통해, 주입을 통해, 흡입을 통해, 주사를 통해, 국소 전달을 통해, 또는 국소화된 관류를 통해.일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 주사를 통한 투여를 위해 제형화된다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 동맥내 투여, 근육내 투여, 복강내 투여, 또는 정맥내 투여용으로 제형화된다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 투여 국소적으로 투여용으로 예컨대 피부 또는 눈에 대한 국소 투여용으로 제형화된다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 단위 용량으로서 제형화된다.

[0938] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 필요한 환자에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 환자에게 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 약제학적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 포유동물 예컨대 인간이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 사이토카인 IL-17의 증가된 생산 과 연관된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 이상조절된 혈관신생과 연관된다.

[0939] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 자가면역 질환, 장기 거부, 천식, 암, 신경 장애, 정신과 장애, 신경정신 장애, 만성 통증 증후군, 염증성 병태, 망막 장애, 또는 심혈관 질환이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 자가면역 질환 예컨대 건선, 다발성 경화증, 경피증, 류마티스성

관절염, 낭창, 건선성 관절염, 강직 척추염, 쇼그렌 증후군, 백반증, 포도막염, 안구 건조 증후군, 전신 경화증, 1형 당뇨병, 중증 근무력증, 및 염증성 장 질환이다. 다른 구현예에서, 질환 또는 장애는 심혈관 질환 예컨대 혈관염, 죽상경화증, 심근경색증, 심근염, 심부전, 폐 고혈압, 또는 뇌졸중이다. 다른 구현예에서, 질환 또는 장애는 신경 장애 예컨대 간질, 다발성 경화증, 척수 손상, 길랑-바레 증후군, 또는 이상조절된 염증성 신호전달을 수반하는 또 다른 신경 장애이다. 다른 구현예에서, 질환 또는 장애는 신경퇴행성 장애 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축 측삭 경화증, 또는 헌팅턴병이다. 다른 구현예에서, 질환 또는 장애는 염증성 병태 예컨대 췌장염, 간염, 폐 섬유증, 낭포성 섬유증, 만성적 폐쇄성 폐 질환, 천식, 피부염, 위염, 식도염, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 신염, 근육 소모, 또는 골관절염이다. 다른 구현예에서, 질환 또는 장애는 만성 통증 증후군 예컨대 섬유근육통 또는 신경병성 통증.다른 구현예에서, 질환 또는 장애는 병원체에 대한 중증 염증 반응 예컨대 뇌염, 수막염, *H. 파일로리*, *톡소플라스마 곤디이*, 또는 *라이쉬마니아 spp.로부터 유래한다.* 다른 구현예에서, 질환 또는 장애는 비만 또는 비만과 연관된 병태이다. 일부 구현예에서, 비만과 연관된 병태는 인슐린 내성 또는 지방 간 질환이다. 일부 구현예에서, 망막 장애는 황반 변성 또는 망막의 또 다른 장애이다.

[0940] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 염증과 연관되어 있다. 일부 구현예에서, 염증과 연관된 질환 또는 장애는 비만, 2형 당뇨병, 또는 1형 또는 2형 당뇨병의 합병증이다. 일부 구현예에서, 1형 또는 2형 당뇨병의 합병증은 신경병증, 감소된 신장 기능 또는 만성 신장 질환, 망막증, 당뇨병성 궤양, 또는 심혈관 질환이다. 다른 구현예에서, 염증과 연관된 질환 또는 장애는 만성 신장 질환이다. 일부 구현예에서, 만성 신장 질환은 선천성이다. 다른 구현예에서, 만성 신장 질환은 비-선천성 원인으로 인한 것이다.

[0941] 일부 구현예에서, 본 방법은 상기 화합물을 1회 투여하는 것을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 방법은 상기 화합물을 2회 이상 투여하는 것을 포함한다.

[0942] 본 개시내용의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 분명하게 될 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정 예는 본 발명의 특이적 구현예들을 나타내지만, 본 발명의 사상 및 범위 내에서 다양한 변화 및 변형이 이 상세한 설명으로부터 당해 분야의 숙련가에게 분명하게 될 것이므로, 단지 예시로서 주어진다는 것이 이해되어야 한다. 단순히 특정 화합물이 하나의 특정 일반식에 귀속하기 때문에 그것이 또 다른 일반 일반식에 또한 속할 수 없다는 것을 의미하지는 않는다는 것을 인지한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0943] **예시적 구현예의 설명**

[0944] RORɣ 핵 수용체 및/또는 IL-17의 활성을 억제하는데 사용될 수 있고, 따라서 다양한 상이한 징후 예컨대 자가면역 질환, 대사 질환, 암, 및 감염의 치료에 유용한 신규한 화합물 및 조성물이 본 명세서에 개시된다. 일부 구현예에서, 이들 화합물은 하나 이상의 다운스트림 화합물 예컨대 인터류킨-17 (IL-17)의 발현을 조정하고, IL-17의 과도한 생산을 방지하거나 억제하고, IL-17의 순환 수준을 감소시키고, 및/또는 염증성 및 자가면역-관련된 성분을 갖는 것들을 포함한 광범위한 질환 또는 장애를 예방하거나 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0945] **I. 화합물 및 합성 방법**

[0946] 본 발명의 화합물 (또한 일명 "본 개시내용의 화합물")은, 예를 들어, 상기, 발명의 요약 부문, 및 하기 청구항에 나타나 있다. 이들은 실시예 부문에서 설명된 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 이들 방법은 당해 분야의 숙련가에 의해 적용된 바와 같이 유기화학의 원리 및 기술을 사용하여 추가로 변형되고 최적화될 수 있다. 이러한 원리 및 기술은, 예를 들어, 하기 문헌에 교시되어 있다: Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,* (2013), 이것은 본 명세서에 참고로 편입된다. 또한, 합성 방법은 당해 분야의 숙련가에 의해 적용된 바와 같이 가공 화학의 원리 및 기술을 사용하여, 배치 또는 연속적 중 어느 하나로, 예비적, 파일로트-또는 대규모 생산을 위해 추가로 변형되고 최적화될 수 있다. 이러한 원리 및 기술은, 예를 들어, 하기 문헌에 교시되어 있다: Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists* (2012), 이것은 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0947] 본 발명의 모든 화합물은 본 명세서에 논의되거나 또는 그렇지 않은 하나 이상의 질환 또는 장애의 예방 및 치료에 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 중간체, 대사물, 및/또는 전구약물로 본 명세서에서 특성규명된 또는 예시된 화합물 중 하나 이상은 그럼에도 불구하고 또한 하나 이상의 질환 또는 장애의 예방 및 치료에 유용할 수 있다. 반대로 명백하게 언급되지 않는 한, 본 발명의 모든 화합물은 활성 약제학적 성분 (API)으로 사용이 고려되는 "활성 화합물" 및 "치료적 화합물"로 간주된다. 인간 또는 수의적 용도를 위한 실제의 적합성은 전형적으로 임상 시험 프로토콜 및 조절 절차, 예컨대 식품의약품국 (FDA)에 의해 관리된 것들의 조합을 사용하여

결정된다. 미국에서, FDA는 인간 및 수의과 약물의 안전성, 유효성, 품질, 및 보안, 백신 및 다른 생물학적 생성물, 및 의료기기를 보장함에 의해 공중 건강을 보호할 책임이 있다.

[0948] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 이들이 본 명세서에서 언급된 징후에 사용되든 그렇지 않든 간에 선행기술에서 알려진 화합물보다 유효하고, 덜 독성이고, 더 길게 작용하고, 더 강하고, 보다 낮은 부작용을 생성하고, 보다 쉽게 흡수되고, 및/또는 더 나은 약동학적 프로파일 (*예를 들어*, 더 높은 경구 생체이용률 및/또는 더 낮은 청소능), 및/또는 다른 유용한 약동학적, 물리적, 또는 화학적 특성을 가질 수 있다는 이점을 갖는다.

[0949] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭으로-치환된 탄소 또는 질소 원자를 함유할 수 있고, 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 따라서, 특이적 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 지시되지 않는 한, 화학식의 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미 형태, 에피머 형태, 및 모든 기하이성질체 형태가 의도된다. 화합물은 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 개별 부분입체이성질체로 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 부분입체이성질체가 수득된다. 본 발명의 화합물의 키랄 중심은 *S* 또는 *R* 배치형태를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 본 화합물은 정의된 입체화학적 배향을 가지는 2개의 또는 그 초과의 원자를 함유할 수 있다.

[0950] 일 양태에서, 본 발명의 화합물은 탄소 원자 4, 5, 및 10에서 적어도 하나의 입체 중심을 함유한다. 일부 구현예에서, 탄소 원자 10은 *S* 배치형태로 된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 탄소원자 5에서 입체 중심을 함유하고, 단, 탄소 원자 5는 이중 결합의 일부가 아니다. 이들 구현예들 중 일부에서 탄소 원자 5는 *R* 배치형태로 된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 탄소 원자 4에서 입체 중심을 함유하고, 단, 탄소 원자 4는 이중 결합의 일부가 아니다. 이들 구현예들 중 일부에서, 탄소 원자 4는 *R* 배치형태로 된다.

[0951] 이론에 의한 구속됨 없이, 일부 구현예에서, 탄소원자 4, 5, 및/또는 10에서 특이적 입체화학적 배향을 나타내는 본 명세서에 제공된 화합물은 탄소원자 4, 5, 및/또는 10에서 상이한 입체화학적 배향을 갖는 화합물에 비하여 감소된 NRF2 활성화을 나타내면서 hIL17의 유지된 억제를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은, 예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같이 NRF2의 2배 활성화에 비교될 때, 형광 태그된 항-IL17 항체를 사용하여 억제하는데 요구된 농도를 결정함에 의해 측정될 때, hIL17의 억제에 대해 보다 낮은 IC_{50}을 나타내는 화합물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은, 예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같이, DMSO 처리된 세포에 비하여 AREc32 세포에서 GST ARE 루시퍼라아제 리포터 활성을 2-배로 증가시키는 농도 요건을 결정함에 의해 2-배 NRF2 활성화가 측정될 때, 2배 NRF2 활성화 값에 비교할 때 hIL17 억제에서의 증가를 나타내는 화합물을 제공한다.

[0952] 본 발명의 화합물을 나타내기 위해 사용된 화학식은 가능하게는 몇 개의 상이한 호변이성질체 중 전형적으로 단지 하나만을 나타낼 것이다. 예를 들어, 많은 유형의 케톤기가 상응하는 에놀기와 평형상태로 존재하는 것이 알려져 있다. 유사하게, 많은 유형의 이민기가 엔아민기와 평형상태로 존재한다. 호변이성질체가 주어진 화합물에 대해 묘사된 것과 무관하게, 그리고 하나가 가장 보편적으로 된 것과 무관하게, 주어진 화학식의 모든 호변이성질체가 의도된다.

[0953] 또한, 본 발명의 화합물을 구성하는 원자는 이러한 원자의 모든 동위원소 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 동위원소는 동일한 원자번호이지만 상이한 질량 수를 가지는 이들 원자를 포함한다. 일반적인 예이고 비제한적인 방식으로, 수소의 동위원소는 하기를 포함하고: 삼중수소 및 중수소, 그리고 i 탄소의 동위원소는 하기를 포함한다: ^{13}C 및 ^{14}C.

[0954] 본 발명의 화합물은 또한 전구약물 형태로 존재할 수 있다. 전구약물은 의약품의 수 많은 바람직한 품질 (*예를 들어*, 용해도, 생체이용률, 제조, *등*)을 고양하는 것으로 알려져 있고, 본 발명의 일부 방법에서 이용된 화합물은, 요망하는 경우, 전구약물 형태로 전달될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본발명의 화합물의 전구약물뿐만 아니라 전구약물을 전달하는 방법도 고려한다. 본 발명에서 이용된 화합물의 전구약물은 변형이 모화합물에 대해 일상적인 조작 또는 *생체내* 중 어느 하나에서 절단되는 그와 같은 방식으로 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴에 의해 제조될 수 있다. 따라서, 전구약물은, 예를 들어, 전구약물이 대상체에게 투여될 때 각각 하이드록시, 아미노, 또는 카복실산을 형성하도록 절단하는 임의의 기에 하이드록시, 아미노, 또는 카복시기가 결합되는 본 명세서에 기재된 화합물을 포함한다.

[0955] 본 명세서에서 제공된 임의의 염 형태의 화합물의 일부를 형성하는 특정한 음이온 또는 양이온은 염이 전체적으로 약리적으로 허용가능한 것인 한 중요하지 않다는 것이 인식되어야 한다. 약제학적으로 허용가능한 염의 추가

의 예 및 그것의 제조와 사용의 방법은 다음 문헌에 제시되어 있다: *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002), 이것은 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0956] 많은 유기 화합물은 이들이 그 안에서 반응하거나 또는 이로부터 침전 또는 결정화되는 용매와 복합체를 형성할 수 있다는 것이 인정될 것이다. 이들 복합체는 "용매화물"로 알려져 있다. 용매가 물인 경우, 복합체는 "수화물"로 알려져 있다. 많은 유기 화합물은 결정성 및 비정질 형태를 포함하여 1 초과의 고체 형태로 존재할 수 있다는 것이 또한 인정될 것이다. 그것의 임의의 용매화물을 포함하여 본 명세서에 제공된 화합물의 모든 고체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0957] **II. 염증성 사이토카인 IL-17과 연관된 질환**

[0958] 다양한 보고는 류마티스성 관절염, 건선 및 건선성 관절염, 염증성 장질환 (비제한적으로 크론병을 포함함), 다발성 경화증, 자가면역 신염, 자가면역 포도막염, 1형 당뇨병, 및 강직척추염을 포함한 많은 자가면역 질환의 발병에 염증성 사이토카인 IL-17이 연루된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 이들 질환 또는 장애 중 하나 이상을 치료하거나 예방하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. Th17 세포로 알려진 T 림프구의 유형은 IL-17의 일차 공급원이다. IL-17 계열의 다중 구성원이 있다. 처음 확인된 구성원인, IL-17A는 통상적으로 IL-17로 지칭된다. IL-17는 동종이량체를 형성하도록 디설파이드 결합에 의해 연결된 2개의 단량체로 구성된다 (Miossec and Kolls, 2012). IL-17A 외에도, 다른 주요한 패밀리 일원은 IL-17F이다. 일부 증거는 IL-17F 및 IL-17A가, 비록 이들이 공통적인 많은 효과를 가지지만, 특정 설정 예컨대 폐 염증에서 상이한 효과를 가질 수 있다는 것을 시사한다. IL-17 사이토카인은 선택 세포 유형의 막에 위치한 IL-17 수용체 (IL-17R)에 결합한다. 비록 다중 아형의 IL-17 수용체가 있지만, IL-17RA/IL-17RC 복합체가 IL-17A 및 IL-17F의 활성에 필요하다. IL-17RA는 대부분의 인터류킨 수용체에 의해 이용된 야누스키나제/신호변환체 및 활성제의 전사 (JAK/STAT) 경로보다는 어댑터 단백질 (ACT1)을 포함하는 경로를 통해 신호전달의 흔치않은 특성을 갖는다. IL-17RA에 IL-17A의 결합은 미토겐-활성화된 단백질 키나제 (MAPK) 경로의 전-염증 핵 인자-카파 B (NF-κB) 경로 및 전-염증 요소 예컨대 JUN N-말단 키나제 (JNK), p38 및 세포외 신호-관련된 키나제 (ERK)를 활성화시킨다. IL-17 활성은 간엽 세포로부터 IL-6 및 IL-8의 분비를 자극하고 혈액 및 조직에서 중성구의 축적과 함께 열을 유발시킨다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 간엽 세포로부터 IL-6 및 IL-8의 분비를 억제하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 환자에서 열을 방지하거나 억제하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 환자의 혈액 또는 조직에서 중성구의 축적을 방지하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0959] 급성 염증에 대한 그것의 기여 외에도, IL-17은 또한 만성 염증에 기여할 수 있다 (Miossec and Kolls, 2012). 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 만성 염증을 방지하거나 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. IL-17은 다른 효과들 중에서도 관절에서 연골을 분해할 수 있는 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP)의 생산을 자극한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 환자의 연골의 열화를 방지하거나 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. IL-17은 또한 파골 세포의 분화 및 활성화와 뼈 열화를 초래하는 골아세포에서 NF-κB 리간드 (RANKL)의 수용체 활성제의 발현을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 환자의 뼈의 열화를 방지하거나 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 노출된 표적 세포에 의존하여, IL-17은 IL-6, IL-8, IL-1, 종양 괴사 인자 (TNF), MMP, 산화질소, 또는 염증성 병태에 연루된 몇 개의 다른 단백질 (*예를 들어*, 조직 인자, CCL20, G-CSF 및 GM-CSF)의 생산을 자극할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 IL-6, IL-8, IL-1, 종양 괴사 인자 (TNF), MMP, 산화질소, 또는 염증성 병태에 연루된 몇 개의 다른 단백질 ((*예를 들어*, 조직 인자, CCL20, G-CSF 및 GM-CSF)의 생산을 억제하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0960] 비록 IL-17은 침입한 병원체에 대해 면역 반응에서 역할을 수행하지만, 과도한 IL-17 활성은 감염에 대한 과도한 면역반응과 연관된 병리학에 연루된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 감염에 대한 과도한 면역반응을 방지하거나 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, IL-17은 *톡소플라스마 곤디이* 감염과 연관된 중증 신경염증 및 *라이쉬마니아* 감염과 연관된 병변의 증가된 중증도에 연루된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 신경염증, 예를 들어, *톡소플라스마 곤디이* 감염과 연관된 신경염증을 치료하거나 예방하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 *라이쉬마니아* 감염과 연관된 병변을 치료하거나 예방하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 이들 및 다른 사례에서, IL-17은 감염을 영속시키고, 과도한 염증반응을 촉진시키고, 감염원의 청소능을 억제하는데 역할을 수행하는 것으로 나타난다 (Waite and Skokos, 2012). 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 과도한 염증 반응을 방지하고 및/또는 감염원의 청소능을 촉진시키기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0961] IL-17을 표적화하는 약물은 건선, 류마티스성 관절염, 강직척추염, 포도막 염, 베체트병, 건선성 관절염, 크론병, 류마티스성 다발근육통, 안구 건조 증후군, 다발성 경화증, 이식편대숙주 질환, 및 천식을 포함한, 다양한 염증성 병태에 대해 임상시험에 들어갔다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 이들 질환 또는 장애 중 하나 이상을 치료하거나 예방하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 전임상 증거는 또한 1형 당뇨병의 병리학에 IL-17을 연루시키고, Th17 세포는 성인형 스틸 장애, 또 다른 자가면역 질환이 있는 환자에서 상승된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 1형 당뇨병을 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 성인형 스틸 장애를 치료하거나 예방하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. Th17 세포의 활성은 동종이계 줄기 세포 (*예를 들어*, 골수) 이식에 따른 이식편대숙주 질환의 발달에 연루된다 (Fujiwara, *등*, 2014). 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은, 예를 들어, 동종이계 줄기 세포 (*예를 들어*, 골수) 이식에 따른 이식편대숙주 질환을 치료하거나 예방하기 위해 환자에게 투여될 수 있다현재까지 많은 증거가 제공되었기 때문에, IL-17의 발현을 감소시키거나 또는 달리는 순환 또는 표적 조직 (*예를 들어*, 항-IL17 단클론성 항체)에서 그것의 수준을 감소시키는 요법은 자가면역 질환 및 다른 염증성 병태의 치료에서 넓은 적용을 가질 수 있었기 쉽다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 IL-17의 발현 또는 순환이나 표적 조직 (*예를 들어*, 항-IL17 단클론성 항체)에서 그것의 수준을 감소시키기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 자가면역 질환 또는 다른 염증성 병태를 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0962] IL-17의 과잉생산 또는 상승된 수의 Th17 세포는 자가면역 질환, 신경 장애, 심혈관 질환, 암, 정신과 및 신경정신 장애, 급성 및 만성 염증성 병태, 만성 통증증후군, 장기거부 또는 이식편대숙주 질환, 또는 천식 및 다른 알러지성 병태를 포함한 다수의 병태의 환자 연구 또는 동물 모델에서 보고되었다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 이들 질환 또는 장애 중 하나 이상을 치료하거나 예방하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0963] Th17 세포의 분화 및 그것의 IL-17의 생산 양자는 핵 호르몬 수용체 계열의 구성원인, RAR-관련된 고아 수용체 RORγt에 의해 상당한 정도로 조절된다. RORγt의 발현은 모든 유형의 Th17 세포에 공통적이다. RORγ는 또한 γδ T 세포, 선천적인 림프양 세포, 및 림프양 조직 유발제 세포 및 포함한, 다른 세포 유형에서 IL-17의 생산을 조절한다 (Bronner *등*, 2016). RORγt 활성의 억제는 IL-17의 감소된 발현을 초래한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 RORγt 활성을 억제하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0964] 본 명세서에서 제공된 화합물 및 조성물은 Th17 세포로의 분화를 유도하는 것으로 알려진 사이토카인의 혼합물에 노출된 인간 T 세포의 배양물에서 IL-17 생산을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, RORγt의 역효능제로서 작용하는 능력이 또한 실증된다. 어떤 이론에 의해 구속되기를 바라지 않으면서, 예를 들어, RORγt-독립적인 기전은 IL-17 생산의 억제에 기여하는 것으로 보인다고 여겨진다. 따라서, 본 명세서에서 제공된 화합물 및 조성물은 Th17 세포로의 T 세포의 분화를 억제할뿐만 아니라 성숙한 Th17 세포에 의한 IL-17의 생산을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 이들 구현예들 중 일부에서, 최종 결과는 IL-17 수준에서의 감소이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 환자의 조직 또는 기관 중 하나 이상에서 IL-17 생산을 억제하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0965] **III. 약제학적 제형 및 투여 경로**

[0966] 그와 같은 치료가 필요한 환자에게 투여하기 위해, 약제학적 제형 (또한 일명 약제학적 제제, 약제학적 조성물, 의약품, 의료품, 의약, 약물, 또는 약제)은 지시된 투여 경로에 적절한 하나 이상의 부형제 및/또는 약물 캐리어로 제형화된 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 인간 및/또는 수의과 환자의 치료를 위해 잘 받아 들이는 방식으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 제형화는 하기 부형제 중 하나 이상과 본 발명의 화합물 중 하나 이상을 혼합 또는 배합시키는 것을 포함한다: 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 탈크, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 및/또는 폴리비닐 알코올.일부 구현예에서, *예를 들어*, 경구 투여의 경우, 약제학적 제형은 정제로 만들어 지거나 또는 캡슐화될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알코올, 염화나트륨, 및/또는 다양한 완충액에 용해 또는 슬러리화될 수 있다. 약제학적 제형은 종래의 약제학적 조작, 예컨대 멸균을 거칠 수 있고 및/또는 약물 캐리어 및/또는 부형제 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 캡슐화제제 예컨대 지질, 덴드리머, 폴리머, 단백질 예컨대 알부민, 또는 핵산, 및 완충액, *등*을 함유할 수 있다.

[0967] 약제학적 제형은 다양한 방법, *예를 들어*, 경구로 또는 주사로 투여될 수 있다 (*예를 들어*피하, 정맥내,

복강내, 등). 투여 경로에 의존하여, 본 발명의 화합물은 화합물을 불활성화시킬 수 있는 산 및 다른 천연 상태의 작용으로부터 화합물을 보호하는 물질에 코팅될 수 있다. 비경구 투여 이외로 활성 화합물을 투여하기 위해, 그것의 불활성화를 방지하기 위한 물질로 화합물을 코팅하거나 또는 그 물질과 화합물을 공동-투여하는 것이 필요할 수 있다. 예를 들어, 활성 화합물은 적절한 담체, 예를 들어, 리포좀, 또는 희석제에서 환자에게 투여될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 희석제는 염수 및 수성 완충 용액을 포함한다. 리포좀은 수중수중유 CGF 에멀션뿐만 아니라 종래의 리포좀을 포함한다.

[0968] 본 발명의 화합물은 또한 비경구로, 복강내로, 척수내로, 또는 뇌내로 투여될 수 있다. 분산물은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 혼합물에서 그리고 오일에서 제조될 수 있다. 저장 및 사용의 통상적인 조건하에서, 이들 제형은 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다.

[0969] 주사가능 용도에 적합한 약제학적 조성물은 멸균 수용액 (수용성인 경우) 또는 분산물 및 멸균 주사가능 용액 또는 분산물의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 기타 동종의 것), 적합한 이들의 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산매일 수 있다. 적절한 유체성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산물의 경우에는 요구된 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다미생물 작용의 예방은 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살, 및 기타 동종의 것에 의해 달성될 수 있다. 많은 사례에서, 조성물에 등장제, 예를 들어, 당, 염화나트륨, 또는 폴리알코올 예컨대 만니톨 및 소르비톨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가능 조성물의 장기적인 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 조성물에 포함시킴에 의해 초래될 수 있다.

[0970] 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 불활성 희석제 또는 동화할 수 있는 식용 담체로 경구로 투여될 수 있다. 화합물 및 다른 성분은 또한 경질 또는 연질 쉘 젤라틴 캡슐에 봉입될 수 있거나, 정제로 압축될 수 있거나, 또는 대상체의 식이에 직접적으로 편입될 수 있다. 경구 치료적 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 부형제로 편입될 수 있고 섭취가능 정제, 볼정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 및 기타 동종의 것의 형태로 사용될 수 있다. 조성물 및 제형에서 치료적 화합물의 백분율은 물론 다양할 수 있다. 이러한 약제학적 제형에서 치료적 화합물의 양은 적합한 투약량이 수득되도록 된다.

[0971] 치료적 화합물은 또한 피부, 눈, 귀, 또는 점막 막에 국소적으로 투여될 수 있다. 국소적으로 치료적 화합물의 투여는 국소 용액, 로션, 크림, 연고, 겔, 포옴, 경피 패치, 또는 팅크 같은 화합물의 제형을 포함할 수 있다. 치료적 화합물이 국소 투여를 위해 제형화될 때, 화합물은 투여되는 조직을 통해 화합물의 투과도를 증가시키는 하나 이상의 제제와 조합될 수 있다. 다른 구현예에서, 국소 투여는 눈으로 투여되는 것이 고려된다. 이러한 투여는 각막, 결막, 또는 공막의 표면에 적용될 수 있다. 어떤 이론에 의해 구속되기를 바라지 않으면서, 눈의 표면에 투여는 치료적 화합물이 눈의 후측 부분에 도달하도록 한다고 여겨진다. 안과 국소 투여는 용액, 현탁액, 연고, 겔, 또는 에멀션으로 제형화될 수 있다. 마지막으로, 국소 투여는 또한 점막 막 예컨대 입의 내측에 투여를 포함할 수 있다. 이러한 투여는 점막 막 예컨대 치아, 상처부위, 또는 궤양 내의 특정 위치로 직접적으로 될 수 있다. 대안적으로, 폐로 국소 전달이 요구되는 경우 치료적 화합물은 건조-분말 또는 에어로졸 제형으로 흡입에 의해 투여될 수 있다.

[0972] 일부 구현예에서, 투여 용이성 및 투약량의 균일성을 위해 투약량 단위 형태로 비경구 조성물을 제형화하는 것이 유리할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 투약량 단위 형태는 치료되는 대상체에 대해 일원화된 투약량으로 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭한다; 각각의 단위는 요구된 약제학적 담체와 회합하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 치료적 화합물의 사전결정된 양을 함유한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 투약량 단위 형태에 대한 상세는 (a) 치료적 화합물 및 달성되는 특정한 치료 효과의 고유의 특성, 및 (b) 환자에서의 선택된 병태의 치료를 위한 그와 같은 치료적 화합물을 배합하는 당업계에서 고유한 제한에 의해 지시되고 직접적으로 의존한다. 일부 구현예에서, 활성 화합물은 환자에서의 병태와 연관된 병태를 치료하기 위해 충분한 치료적으로 효과적인 투약량으로 투여된다. 예를 들어, 화합물의 효능은 인간 또는 또 다른 동물에서 질환을 치료하는 효능을 예측할 수 있는 동물 모델 시스템에서 평가될 수 있다.

[0973] 일부 구현예에서, 치료적 화합물의 효과적인 용량 범위는 다양한 상이한 동물에 대한 동물 연구에서 결정된 효과적인 용량으로부터 외삽될 수 있다. 일반적으로 mg/kg으로 인간 등가 용량 (HED)이 하기 식에 따라 계산될 수 있다 (다음 참고, *예를 들어,* Reagan-Shaw *등, FASEB J.,* 22(3): 659-661, 2008, 이것은 본 명세서에 참고로 편입된다):

[0974] HED (mg/kg) = 동물 용량 (mg/kg) X (동물 K_m/인간 K_m)

[0975] 전환에서 K_m 인자의 사용은 체질량에 대해서만 보다는 체표면적 (BSA)에 기반한 보다 정확한 HED 값을 초래한다. 인간 및 다양한 동물에 대한 K_m 값은 잘 알려져 있다. 예를 들어, 평균 60 kg 인간에 대한 K_m (1.6 m^2의 BSA를 가짐)은 37이고, 반면에 20 kg 아동 (BSA 0.8 m^2)은 25의 K_m을 가질 수 있다. 일부 관련된 동물 모델에 대한 K_m 또한 잘 알려져 있으며 하기를 포함한다: 3 (0.02 kg의 중량 및 0.007의 BSA가 주어짐)의 마우스 K_m; 5 (0.08 kg의 중량 및 0.02의 BSA가 주어짐)의 햄스터 K_m; 6 (0.15 kg의 중량 및 0.025의 BSA가 주어짐)의 랫트 K_m 및 12 (3 kg의 중량 및 0.24의 BSA가 주어짐)의 원숭이 K_m.

[0976] 치료적 조성물의 정밀량은 종사자의 판단에 의존하고 각각의 개체에 대해 특이하다. 그럼에도 불구하고, 계산된 HED 용량은 일반적인 가이드를 제공한다. 용량에 영향을 미치는 다른 인자는 환자의 신체 및 임상 상태, 투여 경로, 치료 및 효력의 의도된 목표, 특정한 치료적 제형의 안정성 및 독성을 포함한다.

[0977] 대상체에게 투여된 본 개시내용의 화합물 또는 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물의 실제 투약량은 신체적 및 생리적 인자 예컨대 치료되는 동물의 유형, 연령, 성별, 체중, 병태의 중증도, 치료되는 질환의 유형, 이전의 또는 동반 치료적 개입, 대상체의 특발증 및 투여 경로에 의해 결정될 수 있다. 이들 인자는 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 투여를 담당하는 종사자는 조성물에서의 활성 성분(들)의 농도 및 개별 대상체에 대한 적절한 용량(들)을 전형적으로 결정할 것이다. 투약량은 임의의 합병증의 건에서 개별 의사에 의해 조정될 수 있다.

[0978] 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 1일 또는 며칠 동안 매일 투여의 하나 이상의 용량에서 약 0.001 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 750 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 250 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 150 mg/kg (물론 투여 방식 및 상기에 논의된 인자에 의존함)으로 전형적으로 다양할 것이다. 다른 적합한 용량 범위는 1 mg 내지 10,000 mg/1일, 100 mg 내지 10,000 mg/1일, 500 mg 내지 10,000 mg/1일, 및 500 mg 내지 1,000 mg/1일을 포함한다. 일부 특정 구현예에서, 양은 750 mg 내지 9,000 mg/1일의 범위로 10,000 mg/1일 미만이다.

[0979] 일부 구현예에서, 약제학적 제형에서 활성 화합물의 양은 약 2 내지 약 75 중량 퍼센트이다. 이들 구현예들 중 일부에서, 양은 약 25 내지 약 60 중량 퍼센트이다.

[0980] 제제의 단일 또는 다중 용량이 고려된다. 다중 용량의 전달을 위한 원하는 시간 간격은 일상적인 실험 과정 이하를 이용하여 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 예로서, 대상체는 대략 12 시간 간격으로 매일 2개의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제제는 1일 1회 투여된다.

[0981] 제제(들)는 일상적인 스케줄로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 일상적인 스케줄은 사전결정된 지정된 기간을 지칭한다. 일상적인 스케줄은 스케줄이 사전결정되는 한 길이가 동일하거나 또는 상이한 기간을 포괄할 수 있다. 예를 들어, 일상적인 스케줄은 1일 2회, 매일, 매 2일, 매 3일, 매 4일, 매 5일, 매 6일, 매주 기준, 매월 기준 또는 그 사이의 임의의 설정일 수 또는 주 투여를 포함할 수 있다대안적으로, 사전결정된 일상적인 스케줄은 다음 기준 투여를 포함할 수 있다: 제1 주 동안 1일 2회 기준, 이어서 몇 개월 동안 1일 기준, 등. 다른 구현예에서, 본 발명은 제제(들)가 경구로 취해질 수 있고 그 타이밍은 음식 섭취에 의존하거나 또는 그렇지 않다는 것을 제공한다. 따라서, 예를 들어, 제제는 대상체가 언제 식사를 하였는지 또는 할것인지에 무관하게 매일 아침 및/또는 매일 저녁에 섭취될 수 있다.

[0982] **IV. 병용 요법**

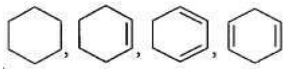
[0983] 단일요법으로 사용되는 것에 부가하여, 본 발명의 화합물은 또한 병용 요법으로 사용될 수 있다. 효과적인 병용 요법은 양 제제를 포함하는 단일 조성물 또는 약리적 제형으로, 또는 동시에 투여되는, 하나의 조성물은 본 발명의 화합물을 포함하고, 다른 것은 제2 제제(들)을 포함하는 2개의 구별되는 조성물 또는 제형으로 달성될 수 있다. 대안적으로, 요법은 수 분 내지 수 개월의 범위인 간격으로 다른 제제 치료가 선행되거나 또는 이어질 수 있다.

[0984] 이러한 병용 요법의 비-제한적인 예는 또 다른 항-염증제, 화학치료제, 방사선 요법, 항우울제, 항정신병약제제, 항경련제, 기분안정화제, 항-감염제, 혈압강하 제제, 콜레스테롤-저하제 또는 혈중 지질의 다른 조절제, 체중 감소 증진용 제제, 항혈전제, 심혈관 사건 예컨대 심근경색증 또는 뇌졸중을 치료 또는 예방하는 제제, 항당뇨제, 이식거부 또는 이식편대숙주 질환을 감소시키기 위한 제제, 항-관절염제제, 진통제, 항-천

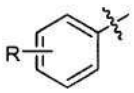
식제제 또는 호흡질환에 대한 다른 치료, 또는 피부 장애의 치료 또는 예방을 위한 제제와 본 발명의 하나 이상의 화합물의 조합을 포함한다. 본 발명의 화합물은 (비제한적으로) 암 백신을 포함한 암에 대한 환자의 면역반응을 개선하기 위해 설계된 제제와 조합될 수 있다. 참고 Lu 등. (2011), 이것은 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0985] **V. 정의**

[0986] 화학기의 맥락에서 사용되는 경우: "수소"는 -H를 의미하고; "하이드록시"는 -OH를 의미하고; "옥소"는 =O를 의미하고; "카보닐"은 -C(=O)-를 의미하고; "카복시"는 -C(=O)OH (또한 -COOH 또는 $-CO_2H$로 표기됨)를 의미하고; "할로"는 독립적으로 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미하고; "아미노"는 $-NH_2$를 의미하고; "하이드록시아미노"는 -NHOH를 의미하고; "니트로"는 $-NO_2$를 의미하고; 이미노는 =NH를 의미하고; "시아노"는 -CN을 의미하고; "이소시아네이트"는 -N=C=O를 의미하고; "아지도"는 $-N_3$를 의미하고; 1가 맥락에서 "포스페이트"는 $-OP(O)(OH)_2$ 또는 이들의 것으로부터 탈양성자화된 것을 의미하고; 2가 맥락에서 "포스페이트"는 -OP(O)(OH)O- 또는 이들의 것으로부터 탈양성자화된 것을 의미하고; "머캅토"는 -SH를 의미하고; 그리고 "티오"는 =S를 의미하고; "설포닐"은 $-S(O)_2-$를 의미하고; 그리고 "설피닐"은 -S(O)-를 의미한다.

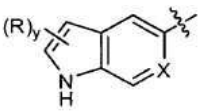
[0987] 화학식들의 맥락에서, 기호 "-"은 단일 결합을 의미하고, "="은 이중 결합을 의미하고, 그리고 "≡"은 삼중 결합을 의미한다. 기호 "----"는 존재할 경우 단일 또는 이중인 선택적인 결합을 나타낸다. 기호 "----"는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 따라서, 식  은 하기를 커버한다; 예를 들어,  및  그리고 하나의 그러한 고리 원자가 1 초과의 이중 결합의 일부를 형성하지 않는다는 것이 이해된다. 게다가, 공유 결합 기호 "-"은 1 또는 2개 입체 원자를 연결할 때 임의의 바람직한 입체화학을 나타내지 않는다는 것이 인지된다. 대신에, 이것은 모든 입체이성질체뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포괄한다. 기호 "~~~"는, 결합을 가로질러 수직으로 그려질 때 (*예를 들어*, 메틸 경우 ) 기의 부착점을 나타낸다. 부착점은 전형적으로 부착점을 명확하게 확인하는 데 판독기를 돕기 위해 더 큰 기에 대해서만 이런 식으로 확인된다는 것이 인지된다. 기호 "◀"은 쐐기의 두꺼운 말단에 부착된 기가 "페이지의 밖으로"되는 단일 결합을 의미한다. 기호 "▪▪▪"은 쐐기의 두꺼운 말단에 부착된 기가 "페이지의 안으로"되는 단일 결합을 의미한다. 기호 "~~~"은 이중 결합 주위의 기하학 (*예를 들어*, *E* 또는 *Z* 중 어느 하나)이 미정의된 단일 결합을 의미한다. 양자 옵션뿐만 아니라 이들의 조합도 따라서 의도된다. 본원에 도시된 구조의 원자에 대한 임의의 미정의된 원자가는 전적으로 그 원자에 결합된 수소원자를 나타낸다. 탄소 원자 상의 굵은 점은 그 탄소에 부착된 수소가 종이의 면으로 배향되어 있음을 나타낸다.

[0988] 변수가, 예를 들어, 식에서 "R" 기인, 고리계 상에서 "부유기"로 묘사된 경우:



[0989] ,

[0990] 그러면 변수는, 안정한 구조가 형성되는 한, 묘사된, 암시된, 또는 명시적으로 정의된 수소를 포함하여, 임의의 고리 원자에 부착된 임의의 수소 원자를 대체할 수 있다. 변수가, 예를 들어, 식에서 "R" 기인, 융합 고리계 상에서 "부유기"로 묘사된 경우:



[0991] ,

[0992] 그러면 변수는, 달리 명시되지 않는 한 융합 고리 중 어느 하나의 임의의 고리 원자에 부착된 임의의 수소를 대체할 수 있다. 대체가능한 수소는, 안정한 구조가 형성되는 한, 묘사된 수소 (*예를 들어*, 상기 식에서 질소에 부착된 수소), 암시된 수소 (*예를 들어*, 존재하는 것으로 이해되지만 도시되지 않은 상기 식의 수소), 명시적으로 정의된 수소, 및 그 존재가 고리 원자의 동일성 좌우하는 선택적인 수소 (*예를 들어*, X가 -CH-인 경우, X 기

에 부착된 수소)를 포함한다. 묘사된 예에서, R은 융합 고리계의 5-원 또는 6-원 고리 중 어느 하나 상에 있을 수 있다. 상기 식에서, 괄호에 봉입된 R에 즉시 이어지는 하첨자 문자 "y"는 가변 수를 나타낸다. 달리 명시되지 않는 한, 이 변수는 0, 1, 2, 또는 다만 고리 또는 고리계의 대체가능한 수소 원자의 최대 수에 의해서만 제한된, 2초과의 임의의 정수일 수 있다.

[0993] 화학기 및 화합물 부류에 대해, 기 또는 부류에서 탄소 원자의 수는 아래와 같이 표시된다: "Cn"은 기/부류에서 탄소 원자의 정확한 수 (n)를 한정한다. "C≤n"은 문제의 기/부류에 대해 가능한 한 작은 최소 수로 기/부류에 있을 수 있는 탄소 원자의 최대 수 (n)를 한정한다. 예를 들어, "알킬$_{(C\leq8)}$", "알칸디일$_{(C\leq8)}$", "헤테로아릴$_{(C\leq8)}$", "아실$_{(C\leq8)}$", 및 "헤테로사이클로알킬$_{(C\leq8)}$" 기에서 탄소 원자의 최소 수는 1이고, "알케닐$_{(C\leq8)}$", "알켄디일$_{(C\leq8)}$", 및 "알키닐$_{(C\leq8)}$" 기에서 탄소 원자의 최소 수는 2이고, "사이클로알킬$_{(C\leq8)}$" 및 "사이클로알칸디일$_{(C\leq8)}$" 기에서 탄소 원자의 최소 수는 3이고, 그리고 "아릴$_{(C\leq8)}$" 및 "아렌디일$_{(C\leq8)}$" 기에서 탄소 원자의 최소 수는 6이다는 것이 이해되어야 한다. "Cn-n'"은 기에서 탄소 원자의 최소 (n) 및 최대 수 (n') 둘 모두를 한정한다. 따라서, "알킬$_{(C2-10)}$"은 2 내지 10 탄소 원자를 갖는 이들 알킬기를 지정한다. 이들 탄소수 지표는 변경되는 화학기 또는 부류에 선행하거나 또는 따를 수 있고 의미에서 임의의 변화를 나타냄이 없이 괄호 안에 봉입될 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 따라서, 용어들 "C5 올레핀", "C5-올레핀", "올레핀$_{(C5)}$", 및 "올레핀$_{C5}$" 모두는 동의어이다. 본 명세서에서 정의된 임의의 화학기 또는 화합물 부류가 용어 "치환된"에 의해 변형된 경우, 수소 원자를 대체하는 모이어티에서 임의의 탄소 원자는 카운트되지 않는다. 따라서 총 7개 탄소 원자를 가지는 메톡시헥실은 다음의 예이다: 치환된 알킬$_{(C1-6)}$. 달리 명시되지 않는 한, 탄소 원자 한계 없이 제시된 청구항에 열거된 임의의 화학기 또는 화합물 부류는 12개 이하의 탄소 원자 한계를 갖는다.

[0994] 화합물 또는 화학기를 수사하기 위해 사용될 때 용어 "포화된"은 아래에 명시된 경우를 제외하고 화합물 또는 화학기가 탄소-탄소 이중 및 탄소-탄소 삼중 결합을 갖지 않는다는 것을 의미한다. 본 용어가 원자를 수사하기 위해 사용되는 경우, 원자는 임의의 이중 또는 삼중 결합의 일부가 아니다는 것을 의미한다. 포화된 기의 치환된 버전의 경우, 하나 또는 그 초과 개의 탄소 산소 이중 결합 또는 탄소 질소 이중 결합이 존재할 수 있다. 그리고 그와 같은 결합이 존재하는 경우, 케노-에놀 호변이성질체 현상 또는 이민/엔아민 호변이성질체 현상의 일부로 일어날 수 있는 탄소-탄소 이중 결합이 배제되지는 않는다. 용어 "포화된"이 서브스턴스의 용액을 수사하기 위해 사용되는 경우, 그 서브스턴스는 그 용액에 더 이상 용해될 수 없음을 의미한다.

[0995] 용어 "지방족"은 그렇게 변형된 화합물 또는 화학기가 비환형 또는 환형이지만 비-방향족 화합물 또는 기인 것을 나타낸다. 지방족 화합물/기에서, 탄소 원자는 직쇄, 분지쇄, 또는 비-방향족 고리 (지환족)로 함께 연결될 수 있다. 지방족 화합물/기는 포화될 수 있어, 단일 탄소-탄소 결합 (알칸/알킬)에 의해 연결되거나, 또는 하나 또는 그 초과 개의 탄소-탄소 이중 결합 (알켄/알케닐) 또는 하나 또는 그 초과 개의 탄소-탄소 삼중 결합 (알킨/알키닐)으로 불포화될 수 있다.

[0996] 용어 "방향족"은 그렇게 변형된 화합물 또는 화학 기가 완전하게 접합된 환형 π 시스템에서 $4n$ +2 전자를 갖는 원자의 평면 불포화된 고리를 갖는다는 것을 나타낸다.

[0997] "치환된" 수식어 없이 사용될 때 용어 "알킬"은 부착점으로 탄소 원자, 선형 또는 분지형 비환형 구조를 가지고, 그리고 탄소 및 수소 이외의 원자가 없는 1가 포화된 지방족기를 지칭한다. 기들 $-CH_3$ (Me), $-CH_2CH_3$ (Et), $-CH_2CH_2CH_3$ (*n*-Pr 또는 프로필), $-CH(CH_3)_2$ (*i*-Pr, ^{i}Pr 또는 이소프로필), $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ (*n*-Bu), $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (*sec*-부틸), $-CH_2CH(CH_3)_2$ (이소부틸), $-C(CH_3)_3$ (*tert*-부틸, *t*-부틸, *t*-Bu 또는 ^{t}Bu), 및 $-CH_2C(CH_3)_3$ (*neo*-펜틸)는 알킬기의 비-제한적인 예이다. "치환된" 수식어 없이 사용될 때 용어 "알칸디일"은 부착점(들)으로 1 또는 2 포화된 탄소 원자(들), 선형 또는 분지형 비환형 구조를 가지고, 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합이 없고, 그리고 탄소 및 수소 이외의 원자가 없는 2가 포화된 지방족기를 지칭한다. 기들 $-CH_2-$ (메틸렌), $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, 및 $-CH_2CH_2CH_2-$는 알칸디일기의 비-제한적인 예이다. "치환된" 수식어 없이 사용될 때 용어 "알킬리덴"은 R 및 R'이 독립적으로 수소 또는 알킬인 2가기 =CRR'을 지칭한다. 알킬리덴기의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: $=CH_2$, $=CH(CH_2CH_3)$, 및 $=C(CH_3)_2$."알칸"은 식 H-R을 갖는 화합물의 부류를 지칭하고, 여기서 R은 알킬로 이 용어는 상기에 정의되어 있다. 임의의 이들 용어들이 "치환된" 수식어와 함께 사용될 때, 하나 이상의 수소 원자는 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, -C(O)H, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH,

$-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 독립적으로 대체된다. 하기 기는 치환된 알킬기의 비-제한적인 예이다: $-CH_2OH$, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, 및 $-CH_2CH_2Cl$. 용어 "할로알킬"은 치환된 알킬의 서브셋으로, 여기서 수소 원자 대체는 탄소, 수소 및 할로겐이외의 다른 원자가 존재하지 않도록 할로 (즉-F, -Cl, -Br, 또는 -I)에 제한된다. 기, $-CH_2Cl$는 할로알킬의 비-제한적인 예이다. 용어 "플루오로알킬"은 치환된 알킬의 서브셋으로, 여기서 수소 원자 대체는 탄소, 수소 및 불소이외의 다른 원자가 존재하지 않도록 플루오로에 제한된다. 기들 $-CH_2F$, $-CF_3$, 및 $-CH_2CF_3$은 플루오로 알킬기의 비-제한적인 예이다.

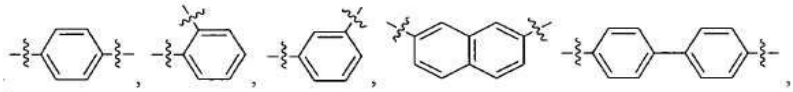
[0998] "치환된" 수식어 없이 사용될 때 용어 "사이클로알킬"은 부착점으로 탄소 원자로, 상기 탄소 원자는 하나 이상의 비-방향족 고리 구조의 일부를 형성하는 탄소 원자를 가지고, 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합이 없고, 그리고 탄소 및 수소 이외의 원자가 없는 1가 포화된 지방족기를 지칭한다. 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: $-CH(CH_2)_2$ (사이클로프로필), 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실 (Cy). 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 용어는 비-방향족 고리 구조의 탄소 원자에 부착된 하나 이상의 알킬기 (탄소수 제한 허용)의 존재를 배제하지 않는다. "치환된" 수식어 없이 사용될 때 용어 "사이클로알칸디일"은 부착점으로 2개의 탄소 원자를 가지고, 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합이 없고, 그리고 탄소 및 수소 이외의 원자가 없는 2가 포화된 지방족기를 지칭한다. 기  는 사이클로알칸디일기의 비-제한적인 예이다. "사이클로알칸"은 식 H-R을 갖는 화합물의 부류를 지칭하고, 여기서 R은 사이클로알킬로 이 용어는 상기에 정의되어 있다. 임의의 이들 용어들이 "치환된" 수식어와 함께 사용될 때, 하나 이상의 수소 원자는 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, -C(O)H, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 독립적으로 대체된다.

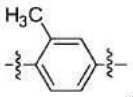
[0999] "치환된" 수식어 없이 사용될 때 용어 "알케닐"은 부착점으로 탄소 원자, 선형 또는 분지형, 비환형 구조를 가지고, 적어도 하나의 비방향족 탄소-탄소 이중 결합이 없고, 탄소-탄소 삼중 결합이 없고, 그리고 탄소 및 수소 이외의 원자가 없는 1가 불포화된 지방족기를 지칭한다. 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: $-CH=CH_2$ (비닐), $-CH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH=CH_2$ (알릴), $-CH_2CH=CHCH_3$, 및 $-CH=CHCH=CH_2$."치환된" 수식어 없이 사용될 때 용어 "알켄디일"은 부착점으로 2개의 탄소 원자, 선형 또는 분지형, 선형 또는 분지형 비환형 구조, 적어도 하나의 비방향족 탄소-탄소 이중 결합을 가지고, 탄소-탄소 삼중 결합이 없고, 그리고 탄소 및 수소 이외의 원자가 없는 2가 불포화된 지방족기를 지칭한다. 기들 -CH=CH-, $-CH=C(CH_3)CH_2-$, $-CH=CHCH_2-$, 및 $-CH_2CH=CHCH_2-$는 알켄디일기의 비-제한적인 예이다. 비록 알켄디일기는 지방족이지만, 일단 양 단부에 연결되면, 이 기는 방향족 구조의 일부를 형성하는 것을 배제하지 않는다는 것이 인지된다. 용어들 "알켄" 및 "올레핀"은 동의어이고 식 H-R을 갖는 화합물의 부류를 지칭하고, 여기서 R은 알케닐로 이 용어는 상기에 정의되어 있다. 유사하게, 용어들 "말단 알켄" 및 "α-올레핀"은 동의어이고 단지 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 알켄을 지칭하고, 여기서 그 결합은 분자의 말단에 있는 비닐기의 일부이다. 임의의 이들 용어들이 "치환된" 수식어와 함께 사용될 때 하나 이상의 수소 원자는 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, -C(O)H, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 독립적으로 대체된다. 기들 -CH=CHF, -CH=CHCl 및 -CH=CHBr은 치환된 알케닐기의 비-제한적인 예이다.

[1000] "치환된" 수식어 없이 사용될 때 용어 "알키닐"은 부착점으로 탄소 원자, 선형 또는 분지형 비환형 구조, 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지고, 그리고 탄소 및 수소 이외의 원자가 없는 1가 불포화된 지방족기를 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 알키닐은 하나 이상의 비-방향족 탄소-탄소 이중 결합의 존재를 배제하지 않는다. 기들 $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, 및 $-CH_2C\equiv CCH_3$은 알키닐기의 비-제한적인 예이다. "알킨"은 식 H-R을 갖는 화합물의 부류를 지칭하고, 여기서 R은 알키닐이다. 임의의 이들 용어들이 "치환된" 수식어와 함께 사용될 때 하나 이상의 수소 원자는 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, -C(O)H, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$,

$-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 독립적으로 대체된다.

[1001] "치환된" 수식어 없이 사용될 때 용어 "아릴"은 부착점으로 방향족 탄소 원자로, 상기 탄소 원자는 하나 이상의 방향족 고리 구조의 일부를 형성하고 각각은 모두 탄소인 6개 고리 원자인 탄소 원자를 가지고, 그리고 여기서 기는 탄소 및 수소 이외의 원자로 구성되지 않는 1가 불포화된 방향족기를 지칭한다. 1 초과 고리가 존재하는 경우, 고리는 융합되거나 또는 비융합될 수 있다. 비융합된 고리는 공유 결합과 연결된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 아릴은 제1 방향족 고리 또는 존재하는 임의의 추가의 방향족 고리에 부착된 하나 이상의 알킬기 (탄소수 제한 허용)의 존재를 배제하지 않는다. 아릴기의 비-제한적인 예는 페닐 (Ph), 메틸페닐, (디메틸)페닐, $-C_6H_4CH_2CH_3$ (에틸페닐), 나프틸, 및 바이페닐로부터 유래된 1가기 (*예를 들어*, 4-페닐페닐)를 포함한다. "치환된" 수식어 없이 사용될 때 용어 "아렌디일"은 부착점으로 2개의 방향족 탄소 원자로, 상기 탄소 원자는 하나 이상의 6-원 방향족 고리 구조의 일부를 형성하고 각각은 모두 탄소인 6개 고리 원자인 탄소 원자를 가지고, 그리고 여기서 2가 기는 탄소 및 수소 이외의 원자로 구성되지 않는 2가 방향족기를 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 아렌디일은 제1 방향족 고리 또는 존재하는 임의의 추가의 방향족 고리에 부착된 하나 이상의 알킬, 아릴, 및/또는 아르알킬기 (탄소수 제한 허용)의 존재를 배제하지 않는다. 1 초과 고리가 존재하는 경우, 고리는 융합되거나 또는 비융합될 수 있다. 비융합된 고리는 공유 결합과 연결된다. 아렌디일기의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다:

[1002]  및

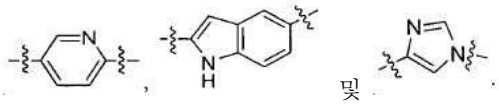
[1003] 

[1004] "아렌"은 식 H-R을 갖는 화합물의 부류를 지칭하고, 여기서 R은 아릴로 그 용어는 상기에 정의되어 있다. 벤젠 및 톨루엔은 아렌의 비-제한적인 예이다. 임의의 이들 용어들이 "치환된" 수식어와 함께 사용될 때 하나 이상의 수소 원자는 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, -C(O)H, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 독립적으로 대체된다.

[1005] "치환된" 개질제 없이 사용될 때 용어 "아르알킬"은 1가기 -알칸디일-아릴을 지칭하고, 여기서 용어들 알칸디일 및 아릴은 각각 상기에서 제공된 정의와 일치하는 방식으로 사용된다. 비-제한적인 예는: 페닐메틸 (벤질, Bn) 및 2-페닐-에틸이다. 용어 아르알킬이 "치환된" 수식어와 함께 사용될 때 알칸디일 및/또는 아릴기로부터의 하나 이상의 수소 원자는 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, -C(O)H, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 독립적으로 대체된다. 치환된 아르알킬의 비-제한적인 예는 다음과 같다: (3-클로로페닐)-메틸, 및 2-클로로-2-페닐-에트-1-일.

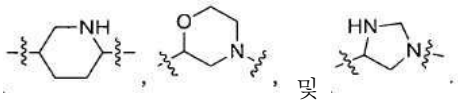
[1006] "치환된" 수식어 없이 사용될 때 용어 "헤테로아릴"은 부착점으로 방향족 탄소 원자 또는 질소 원자로, 상기 탄소 원자 또는 질소 원자는 하나 이상의 방향족 고리 구조의 일부를 형성하고 각각은 3개 내지 8개 고리 원자를 갖는 고리 구조인, 탄소 원자 또는 질소 원자를 가지고, 여기서 방향족 고리 구조(들)의 고리 원자 중 적어도 하나는 질소, 산소 또는 황이고, 그리고 여기서 헤테로아릴기는 탄소, 수소, 방향족 질소, 방향족 산소 및 방향족 황 이외의 원자로 구성되지 않는 1가 방향족기를 지칭한다. 1 초과 고리가 존재하는 경우, 고리는 융합된다; 그러나, 용어 헤테로아릴은 1개 이상의 고리 원자에 부착된 하나 이상의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및/또는 아르알킬기 (탄소수 제한 허용)의 존재를 배제하지 않는다. 헤테로아릴기의 비-제한적인 예는 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴 (Im), 이속사졸릴, 메틸피리디닐, 옥사졸릴, 페닐피리디닐, 피리디닐(피리딜), 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹살리닐, 트리아지닐, 테트라졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 및 트리아졸릴을 포함한다. "치환된" 수식어 없이 사용될 때 용어 "헤테로아렌디일"은 부착점으로 2개의 방향족 탄소원자, 2개의 방향족 질소 원자, 또는 하나의 방향족 탄소 원자 또는 하나의 방향족 질소 원자로, 상기 원자들은 하나 이상의 방향족 고리 구조의 일부를 형성하고 각각은 3개 내지 8개 고리 원자를 갖는, 탄소 원자 또는 질소 원자를 가지고, 여기서 방향족 고리 구조(들)의 고리 원자 중 적어도 하나는 질소, 산소 또는

황이고, 그리고 여기서 2가기는 탄소, 수소, 방향족 질소, 방향족 산소 및 방향족 황 이외의 원자로 구성되지 않는 2가 방향족기를 지칭한다. 1 초과 고리가 존재하는 경우, 고리는 융합된다; 그러나, 용어 헤테로아렌디일은 1개 이상의 고리 원자에 부착된 하나 이상의 알킬 또는 아릴기 (탄소수 제한 허용)의 존재를 배제하지 않는다. 헤테로아렌디일기의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다:

[1007]  및 .

[1008] 용어 "*N*-헤테로아릴"은 부착점으로 질소 원자를 갖는 헤테로아릴기를 지칭한다. "헤테로아렌"은 식 H-R을 갖는 화합물의 부류를 지칭하고, 여기서 R은 헤테로아릴이다. 피리딘 및 퀴놀린은 헤테로아렌의 비-제한적인 예이다. 이들 용어들이 "치환된" 수식어와 함께 사용될 때, 헤테로아릴 고리 또는 여기에 부착된 임의의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및/또는 아르알킬기 상의 하나 이상의 수소 원자는 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, -C(O)H, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 독립적으로 대체된다.

[1009] "치환된" 수식어 없이 사용될 때 용어 "헤테로사이클로알킬"은 부착점으로 탄소 원자 또는 질소 원자로, 상기 탄소 원자 또는 질소 원자는 하나 이상의 비-방향족 고리 구조의 일부를 형성하고 각각은 3개 내지 8개 고리 원자를 갖는 고리 구조인, 탄소 원자 또는 질소 원자를 가지고, 여기서 비-방향족 고리 구조(들)의 고리 원자 중 적어도 하나는 질소, 산소 또는 황이고, 그리고 여기서 헤테로사이클로알킬기는 탄소, 수소, 질소, 산소 및 황 이외의 원자로 구성되지 않는 1가 비-방향족기를 지칭한다. 1 초과 고리가 존재하는 경우, 고리는 융합된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 용어는 1개 이상의 고리 원자에 부착된 하나 이상의 알킬 또는 사이클로알킬기 (탄소수 제한 허용)의 존재를 배제하지 않는다. 또한, 본 용어는 고리 또는 고리계에서 하나 이상의 이중 결합의 존재를 배제하지 않고, 단, 얻어진 기는 비-방향족으로 남아있다. 헤테로사이클로알킬기의 비-제한적인 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피라닐, 옥시라닐, 및 옥세타닐을 포함한다. "치환된" 수식어 없이 사용될 때 용어 "헤테로사이클로알칸디일"은 2개의 부착점으로 2개의 탄소 원자, 2개의 질소 원자, 또는 1개의 탄소 원자 및 1개의 질소 원자로, 상기 원자들은 1개 이상의 고리 구조(들)의 일부를 형성하는, 탄소 원자 및 질소 원자를 가지고, 여기서 비-방향족 고리 구조(들)의 고리 원자 중 적어도 하나는 질소, 산소 또는 황이고, 그리고 여기서 2가기는 탄소, 수소, 질소, 산소 및 황 이외의 원자로 구성되지 않는 2가 환형기를 지칭한다. 1 초과 고리가 존재하는 경우, 고리는 융합된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 헤테로사이클로알칸디일은 1개 이상의 고리 원자에 부착된 하나 이상의 알킬기 (탄소수 제한 허용)의 존재를 배제하지 않는다. 또한, 본 용어는 고리 또는 고리계에서 하나 이상의 이중 결합의 존재를 배제하지 않고, 단, 얻어진 기는 비-방향족으로 남아있다. 헤테로사이클로알칸디일기의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다:

[1010]  및 .

[1011] 용어 "*N*-헤테로사이클로알킬"은 부착점으로 질소 원자를 갖는 헤테로사이클로알킬기를 지칭한다. *N*-피롤리디닐은 그와 같은 기의 예이다. 이들 용어들이 "치환된" 수식어와 함께 사용될 때, 헤테로사이클로알킬 고리 또는 여기에 부착된 임의의 알킬 및/또는 사이클로알킬기 상의 하나 이상의 수소 원자는 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, -C(O)H, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 독립적으로 대체된다.

[1012] 용어 "아실"은 "치환된" 수식어 없이 사용될 때 -C(O)R 기를 지칭하고, 여기서 R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴로 이들 용어들은 상기에 정의된 바와 같다. 기, -CHO, $-C(O)CH_3$ (아세틸, Ac), $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH(CH_2)_2$, $-C(O)C_6H_5$, 및 $-C(O)C_6H_4CH_3$은 아실기의 비-제한적인 예이다. "티오아실"은 유사한 방식으로 정의되고, 단, -C(O)R 기의 산소 원자는 황 원자로 대체된, -C(S)R이다. 용어 "알데하이드"는, 상기에서 정의된 바와 같이, -CHO에 부착된 알킬기에 상응한다. 임의의 이들 용어들이 "치환된" 수식어와 함께 사

용될 때, 하나 이상의 수소 원자(있다면, 카보닐 또는 티오카보닐기의 탄소 원자에 직접적으로 부착된 수소 원자를 포함함)는 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, -C(O)H, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 독립적으로 대체된다. 기, $-C(O)CH_2CF_3$, $-CO_2H$ (카복실), $-CO_2CH_3$ (메틸카복실), $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$ (카바모일), 및 $-CON(CH_3)_2$는 치환된 아실기의 비-제한적인 예이다.

[1013] 용어 "알콕시"는 "치환된" 수식어 없이 사용될 때 -OR 기를 지칭하고, 여기서 R은 알킬로 그 용어는 상기에 정의되어 있는 바와 같다. 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: $-OCH_3$ (메톡시), $-OCH_2CH_3$ (에톡시), $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ (이소프로폭시), 또는 $-OC(CH_3)_3$ (*tert*-부톡시). 용어들 "사이클로알콕시", "알케닐옥시", "알키닐옥시", "아릴옥시", "아르알콕시", "헤테로아릴옥시", "헤테로사이클로알콕시", 및 "아실옥시"는 "치환된" 수식어 없이 사용될 때 -OR로 정의된 기를 지칭하고, 여기서 R은 각각 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 및 아실이다. 용어 "알킬티오" 및 "아실티오"는 "치환된" 수식어 없이 사용될 때 -SR 기를 지칭하고, 여기서 R은 각각 알킬 및 아실이다. 용어 "알코올"은 수소 원자 중 적어도 하나가 하이드록시기로 대체된 상기에서 정의된 바와 같은 알칸에 상응한다. 용어 "에테르"는 수소 원자 중 적어도 하나가 알콕시기로 대체된 상기에서 정의된 바와 같은 알칸에 상응한다. 임의의 이들 용어들이 "치환된" 수식어와 함께 사용될 때, 하나 이상의 수소 원자는 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, -C(O)H, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 독립적으로 대체된다.

[1014] 용어 "알킬아미노"는 "치환된" 수식어 없이 사용될 때 -NHR 기를 지칭하고, 여기서 R은 알킬로 그 용어는 상기에 정의되어 있는 바와 같다. 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: $-NHCH_3$ 및 $-NHCH_2CH_3$. 용어 "디알킬아미노"는 "치환된" 수식어 없이 사용될 때 -NRR' 기를 지칭하고, 여기서 R은 R'은 동일 또는 상이한 알킬기일 수 있다. 디알킬아미노기의 비-제한적인의 예는 하기를 포함한다: $-N(CH_3)_2$ 및 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$. 용어들 "사이클로알킬아미노", "알케닐아미노", "알키닐아미노", "아릴아미노", "아르알킬아미노", "헤테로아릴아미노", "헤테로사이클로알킬아미노", 및 "알콕시아미노"는 "치환된" 수식어 없이 사용될 때 -NHR로 정의된 기를 지칭하고, 여기서 R은 각각 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 및 알콕시이다. 아릴아미노기의 비-제한적인 예는 $-NHC_6H_5$이다. 용어 "아미도" (아실아미노)는 "치환된" 수식어 없이 사용될 때, -NHR 기를 지칭하고, 여기서 R은 아실로 그 용어는 상기에 정의되어 있는 바와 같다. 아미도기의 비-제한적인 예는 $-NHC(O)CH_3$이다. 임의의 이들 용어들이 "치환된" 수식어와 함께 사용될 때, 탄소 원자에 부착된 하나 이상의 수소 원자는 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, -C(O)H, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 독립적으로 대체된다. 기들 $-NHC(O)OCH_3$ 및 $-NHC(O)NHCH_3$은 치환된 아미도기의 비-제한적인 예이다.

[1015] 청구항 및/또는 명세서에서 용어 "포함하는"과 공조하여 사용될 때 단어 "a" 또는 "an"의 사용은 "하나"를 의미할 수 있지만, 이것은 "하나 이상," "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 초과"를 의미하는 것과 또한 일치한다.

[1016] 본원 전반에 걸쳐, 용어 "약"은 값이 디바이스에 대한 오차의 고유한 변이, 값을 결정하기 위해 이용된 방법 또는 연구 대상체들 사이에 존재하는 변이을 포함하는 것을 나타내는 데 사용된다.

[1017] "활성 성분" (AI) (또한 일명 활성 화합물, 활성 서브스턴스, 활성제, 약제학적 제제, 제제, 생물학적 활성 분자, 또는 치료적 화합물)은 생물학적 활성인 약제학적 약물 또는 살충제에서의 성분이다. 유사한 용어들 활성 약제학적 성분 (API) 및 벌크 활성이 또한 의약에서 사용되고, 용어 활성 서브스턴스는 살충제 제형에 대해 사용될 수 있다.

[1018] 용어들 "포함한다", "갖는다" 및 "함유한다"는 개방형 연결 동사이다. 이들 동사 중 하나 이상의 임의의 형태 또는 시제, 예컨대 "포함한다" "포함하는", "갖는다", "갖는", "함유한다" 및 "함유하는"은 또한 개방형이다. 예를 들어, 하나 이상의 단계를 "포함하는", "갖는" 또는 "함유하는" 임의의 방법은 이들 하나 이상의 단계로만 가공하는 것에 제한되지 않고 또한 다른 열거되지 않은 단계를 커버한다.

[1019] 용어 "효과적인"은 그 용어가 명세서 및/또는 청구항에서 사용될 때, 원하는, 기대된, 또는 의도된 결과를 성취

하기에 적절한 것을 의미한다. "유효량", "치료적 유효량" 또는 "약제학적 유효량"은 화합물로 환자 또는 대상체를 치료하는 맥락에서 사용될 때, 질환을 치료 또는 예방하기 위해 대상체 또는 환자에게 투여될 때 화합물의 양이 질환의 이러한 치료 또는 예방을 효과적으로 하기에 충분한 양이다는 것을 의미한다.

[1020] "부형제"는 약물, 약제학적 조성물, 제형, 또는 약물 전달 시스템의 활성 성분(들)과 함께 제형화된 약제학적으로 허용가능한 서브스턴스이다. 부형제는, 예를 들어, 조성물을 안정시키기 위해, 조성물을 대량으로 하기 위해 (따라서 이러한 목적을 위해 사용될 때 종종 "증량제," "충전제", 또는 "희석제"로 칭함), 또는 최종 투약 형태에서 활성 성분에 대해 치료적 향상, 예컨대 약물 흡수 용이, 점도 감소, 또는 용해도 향상을 부여하기 위해 사용될 수 있다. 부형제는 부착방지제, 결합제, 코팅물, 색상, 붕해제, 풍미제, 활택제, 윤활제, 보존제, 흡수제, 감미제, 및 비히클의 약제학적으로 허용가능한 버전을 포함한다. 활성 성분을 이송하기 위한 배지로 작용하는 주요 부형제는 일반적으로 비히클로 지칭된다. 부형제는 또한 제조 공정에서, 예를 들어, 기대된 유통 기한에 걸쳐 변성 또는 응집의 예방과 같은 *시험관내* 안정성에 도움이 되는 것에 부가하여, 분말 유동능 또는 비점착 특성을 촉진함에 의해서와 같이 활성 서브스턴스의 취급을 돕는데 사용될 수 있다. 부형제의 적합성은 투여 경로, 투약 형태, 활성 성분뿐만 아니라 다른 인자에 의존하여 전형적으로 다양할 것이다.

[1021] 용어 "수화물"은 화합물에 대한 수식어로 사용될 때 본 화합물이, 화합물의 고체 형태에서와 같은 각각의 화합물 분자와 연관된 하나 미만 (*예를 들어*, 반수화물), 하나 (*예를 들어*, 일수화물), 또는 하나 초과 (*예를 들어*, 이수화물) 물 분자를 가지는 것을 의미한다.

[1022] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "IC_{50}"은 수득된 최대 반응의 50%인 억제성 용량을 지칭한다. 이 정량적 측정은 주어진 생물학적, 생화학적 또는 화학적 과정 (또는 과정의 성분, 즉 효소, 세포, 세포 수용체 또는 미생물)을 반으로 억제하기 위해 특정 약물 또는 다른 서브스턴스 (억제제)가 얼마나 많이 필요한지를 나타낸다.

[1023] 제1 화합물의 "이성질체"는 각각의 분자가 제1 화합물과 동일한 구성성분 원자를 함유하지만, 3차원에서 이들 원자의 배치형태가 다른 별개의 화합물이다.

[1024] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "환자" 또는 "대상체"는 살아 있는 포유동물 유기체, 예컨대 인간, 원숭이, 소, 양, 염소, 개, 고양이, 마우스, 랫트, 기니아피그, 또는 이들의 형질전환 종을 지칭한다. 특정 구현예에서, 환자 또는 대상체는 영장류이다. 인간 환자의 비-제한적인 예는 성인, 유년, 영아 및 태아이다.

[1025] 본 명세서에서 일반적으로 사용된 바와 같이 "약제학적으로 허용가능한"은 건전한 의료적 판단의 범위 내에서, 합리적인 유익/유해 비율에 비례하여 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직, 기관, 및/또는 체액과 접촉시 사용하기에 적합한 화합물들, 물질, 조성물, 및/또는 투약 형태를 지칭한다.

[1026] "약제학적으로 허용가능한 염"은, 상기에서 정의된 바와 같이, 약제학적으로 허용가능하고, 원하는 약리적 활성을 보유하는 본 발명의 화합물의 염을 의미한다. 이러한 염은 무기산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 및 기타 동종의 것; 또는 유기산 예컨대 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 3-페닐프로피온산, 4,4'-메틸렌비스(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 4-메틸바이사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 아세트산, 지방족 모노- 및 디카복실산, 지방족 황산, 방향족 황산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 카본산, 신남산, 시트르산, 사이클로펜탄프로피온산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글라이콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드록시나프토산, 락트산, 라우릴 황산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 뮤콘산, *o*-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 옥살산, *p*-클로로벤젠설폰산, 페닐-치환된 알칸산, 프로피온산, *p*-톨루엔설폰산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 타르타르산, 삼차부틸아세트산, 트리메틸아세트산, 및 기타 동종의 것으로 형성된 산부가염을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 존재하는 산성 양성자가 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있을 때 형성될 수 있는 염기부가염을 포함한다. 허용가능한 무기 염기는 수산화나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 알루미늄하이드록사이드 및 수산화칼슘을 포함한다. 허용가능한 유기 염기는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, *N*-메틸글루카민 및 기타 동종의 것을 포함한다. 본 발명의 임의의 염의 일부를 형성하는 특정한 음이온 또는 양이온은, 전체적으로 염이 약리적으로 허용가능한 한 중요하지 않다는 것이 인식되어야 한다. 약제학적으로 허용가능한 염의 추가의 예 및 그것의 제조와 사용의 방법은 다음 문헌에 제시되어 있다: *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P.H.Stahl & C. G.Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

[1027] "약제학적으로 허용가능한 담체", "약물 담체", 또는 단순히 "담체"는 화학적 제제를 담지하고, 전달하고 및/또는 이송하는데 관여된 활성 성분 약물과 함께 제형화된 약제학적으로 허용가능한 서브스턴스이다. 약물 담체는,

예를 들어, 약물 생체이용률을 조절하고, 약물 대사를 감소시키고, 및/또는 약물 독성을 감소시키는 조절-방출 기술을 포함한, 약물의 전달 및 유효성을 개선하기 위해 사용될 수 있다. 일부 약물 담체는 특이적 표적 부위에 약물 전달의 유효성을 증가시킬 수 있다. 담체의 예는 하기를 포함한다: 리포좀, 마이크로구형체 (*예를 들어*, 폴리(락트산-코-글라이콜산) 산으로 제조됨), 알부민 마이크로구형체, 합성 폴리머, 나노섬유, 단백질-DNA 복합체, 단백질 콘주게이트, 적혈구, 바이로좀, 및 덴드리머.

[1028] "약제학적 약물" (또한 일명 약품, 약제학적 제제, 약제학적 조성물, 약제학적 제형, 의료품, 의약품, 의약, 약물, 약제, 또는 단순히 약물)은 질환을 진단하고, 치유하고, 치료하고 또는 예방하기 위해 사용된 화합물 또는 조성물이다. 활성 성분 (AI) (상기에 정의됨)은 생물학적으로 활성인 약제학적 약물 또는 살충제에서의 성분이다. 유사한 용어들 활성 약제학적 성분 (API) 및 벌크 활성이 또한 의약에서 사용되고, 용어 활성 서브스턴스는 살충제 제형에 대해 사용될 수 있다. 일부 약물 및 살충제 생성물은 1 초과 활성 성분을 함유할 수 있다. 활성 성분과 대비하여, 불활성 성분은 일반적으로 약제학적 내용물에서 부형제(상기에 정의됨)로 지칭된다.

[1029] "예방" 또는 "예방하는"은 하기를 포함한다: (1) 질환의 위험에 있고 및/또는 취약할 수 있지만 질환의 임의의 또는 모든 병리 또는 징후를 아직 경험하지 않거나 또는 나타내지 않은 대상체 또는 환자에서 질환의 개시를 억제하는 것, 및/또는 (2) 질환의 위험에 있고 및/또는 취약할 수 있지만 질환의 임의의 또는 모든 병리 또는 징후를 아직 경험하지 않거나 또는 나타내지 않은 대상체 또는 환자에서 질환의 병리 또는 징후의 개시를 늦추는 것.

[1030] "전구약물"은 *생체내* 대사성으로 본 발명에 따른 억제제로 전환가능한 화합물을 의미한다. 전구약물 자체는 표적 단백질에 관하여 또한 활성을 가질 수 있거나 가질 수 없다. 예를 들어, 하이드록시를 포함하는 화합물은 *생체내* 가수분해에 의해 하이드록시 화합물로 전환되는 에스테르로 투여될 수 있다. *생체내* 하이드록시 화합물로 전환될 수 있는 적합한 에스테르는 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 포스페이트, 타르트레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 메틸렌-비스-β-하이드록시나프토네이트, 겐티세이트, 이세티오네이트, 디-*p*-톨루오일타르트레이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 사이클로헥실설파메이트, 퀴네이트, 아미노산의 에스테르, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 유사하게, 아민기를 포함하는 화합물이 *생체내* 가수분해에 의해 아민 화합물로 전환되는 아미드로 투여될 수 있다.

[1031] "입체이성질체" 또는 "광학이성질체"는 동일한 원자가 동일한 다른 원자에 결합되지만, 3차원에서 이들 원자의 배치형태가 상이한 주어진 화합물의 이성질체이다. "거울상이성질체"는 좌측 및 우측편과 같이 서로 거울상인 주어진 화합물의 입체이성질체이다. "부분입체이성질체"는 거울상이성질체가 아닌 주어진 화합물의 입체이성질체이다. 키랄 분자는 임의의 2개의 기의 상호교환이 입체이성질체를 유발하도록 분자 함유 기에서, 꼭 그렇지는 않지만, 임의의 지점인, 입체중심 또는 입체의 중심으로 또한 지칭되는 키랄 중심을 함유한다. 유기 화합물에서, 키랄 중심은 전형적으로 탄소, 인 또는 황 원자이지만, 또한 다른 원자가 유기 및 무기 화합물에서 입체중심이 되는 것도 가능하다. 분자는 다중 입체중심을 가질 수 있어, 이것은 많은 입체이성질체를 제공한다. 입체이성질현상이 사면체 입체중심 (*예를 들어*, 사면체 탄소)에 기인하는 화합물에서, 가설로 가능한 입체이성질체의 총수는 2^n을 초과하지 않을 것이고, 여기서 n은 사면체 입체중심의 수이다. 빈번하게 대칭을 갖는 분자는 입체이성질체의 최대가능한 수보다 적게 가진다. 거울상이성질체의 50: 50 혼합물은 라세미 혼합물로 지칭된다. 대안적으로, 거울상이성질체의 혼합물은 거울상이성질체로 풍부할 수 있어 하나의 거울상이성질체는 50% 초과의 양으로 존재한다. 전형적으로, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체는 당 업계에서 알려진 기술을 사용하여 분해되거나 또는 분리될 수 있다. 입체화학이 정의되지 않은 키랄성의 임의의 입체중심 또는 축에 대해, 그 키랄성의 입체중심 또는 축은 라세미 및 비-라세미 혼합물을 포함하여 그것의 *R* 형태, *S* 형태, 또는 *R* 및 *S* 형태의 혼합물로 존재할 수 있다는 것이 고려된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 어구 "실질적으로 다른 입체이성질체가 없는"은 조성물이 ≤ 15%, 더 바람직하게는 ≤ 10%, 더욱 더 바람직하게는 ≤ 5%, 또는 가장 바람직하게는 ≤ 1%의 또 다른 입체이성질체(들)를 함유한다는 것을 의미한다.

[1032] "치료" 또는 "치료하는"은 (1) 질환의 병리 또는 징후를 경험하거나 또는 나타내는 대상체 또는 환자에서 질환을 억제하는 것 (*예를 들어*, 병리학 및/또는 증상의 추가의 전개를 저지하는 것), (2) 질환의 병리 또는 징후를 경험하거나 또는 나타내는 대상체 또는 환자에서 질환을 완화하는 것 (*예를 들어*, 병리학 및/또는 증상을 역행시키는 것), 및/또는 (3) 질환의 병리 또는 징후를 경험하거나 또는 나타내는 대상체 또는 환자에서 질환 또는 증상(들)에서 임의의 측정가능한 감소에 영향을 미치는 것을 포함한다.

[1033] 용어 "단위 용량"은 제형이 단일 투여에서 환자에게 활성 성분의 단일 치료적으로 효과적인 용량을 제공하기에

충분한 방식으로 제조되도록 된 화합물 또는 조성물의 제형을 지칭한다. 사용될 수 있는 이러한 단위 용량 제형은 비제한적으로 단일 정제, 캡슐, 또는 다른 경구 제형, 또는 주사가능 액체를 갖는 단일 바이알 또는 다른 주사가능 제형을 포함한다.

[1034] 본 명세서에서 사용된 다른 약어는 아래와 같다: NO, 산화질소; iNOS, 유도성 산화질소 합성효소; COX-2, 사이클로옥시게나제-2; FBS, 우태혈청; IFNγ 또는 IFN-γ, 인터페론-γ; TNFα 또는 TNF-α, 종양 괴사 인자-α; IL-1b, 인터류킨-1β; IL17 또는 IL-17, 인터류킨 17; RORγ, 레틴산 수용체-관련된 고아 수용체 γ; HO-1, 유도성 헴 옥시게나제; Me, 메틸; Bn, 벤질; Et, 에틸; Pr, 프로필; *i*Pr, 이소프로필; Bu, 부틸; *i*-Bu, 이소부틸; *t*Bu 또는 Bu^t, *tert*-부틸; Ph, 페닐; Ac, 아세틸; Bz, 벤조일; Ts, 토실; Boc, *t*-부틸옥시카보닐; quant., 정량적; aq., 수성; w/w, 중량 당 중량; ℃, 섭씨온도, N, 노르말 또는 정상; h 또는 hr, 시간; atm, 분위기; rt, 실온; TLC, 박층 크로마토그래피; DMSO, 디메틸설폭사이드; EtOAc, 에틸아세테이트; DMF, *N,N*-디메틸포름아미드; DMA, 디메틸아세트아미드; MeCN, 아세토니트릴; MTBE, 메틸*t*-부틸에테르; Et_2O, 디에틸에테르; THF, 테트라하이드로푸란; MeOH, 메탄올, EtOH, 에탄올; *i*PrOH, 이소프로판올; HMPA, 헥사메틸포스포르아미드; DME, 디메톡시에탄; Pd/C, 탄소상 팔라듐; $Pd_2(dba)_3$, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0); $Pd(dppf)Cl_2$, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II); Ac_2O, 아세트산 무수물; Tf_2O, 트리플루오로메탄설폰산 무수물; MsCl, 메실 콜로라이드; TFA, 트리플루오로아세트산; TFAA, 트리플루오로아세트산 무수물; TsOH 또는 *p*-TsOH, *p*-톨루엔설폰산; Py, 피리딘; Et_3N, 트리에틸아민; LDA, 리튬디이소프로필아미드; DIPEA, 디이소프로필에틸아민; LHMDS, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드; DMAP, 디메틸아미노피리딘; NMP, *N*-메틸-2-피롤리돈; mCPBA 또는 *m*-CPBA, *m*-클로로퍼옥시벤조산; MOMCl, 메톡시메틸 염화물; TBSCl, *t*-부틸디메틸실릴 염화물; SEMCl, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 염화물; TBAF, 테트라-*n*-부틸암모늄플루오라이드; PDC, 피리디늄디크로메이트; DMP, 데스마틴페리오디난; IBX, 2-아이오독시벤조산; T_3P®, 프로필포스폰산 무수물; DPPA, 디페닐포스포릴아자이드; Ph_3P 또는 PPh_3, 트리페닐포스핀; HATU, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄3-옥시드헥사플루오로포스페이트; NMO, *N*-메틸모폴린*N*-옥사이드; Xphos, 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐; Xantphos, 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐; PPTS, 피리디늄*p*-톨루엔설포네이트; DDQ, 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논; DAST, 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드; $TMSCHN_2$, 트리메틸실릴디아조메탄; 9-BBN, 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난; DBDMH, 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인.

[1035] 상기 정의는 본 명세서에서 참고로 편입된 임의의 참고문헌에서 임의의 충돌하는 정의보다 우선한다. 그러나, 특정 용어들이 정의된다는 사실은 정의되지 않은 용어가 규정되지 않은 것을 나타내는 지표로 간주되어서는 안된다. 오히려, 사용된 모든 용어들은 숙련가가 범위를 인정할 수 있고 본 발명을 실시할 수 있도록 하는 관점에서 본 발명을 기술하는 것으로 여겨진다.

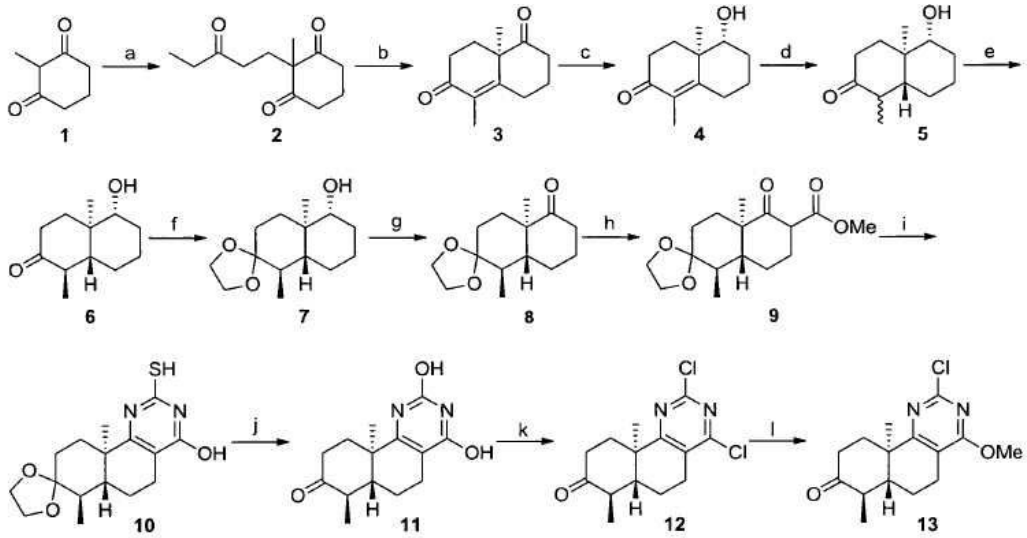
[1036] **VI. 실시예**

[1037] 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 구현예들을 입증하기 위해 포함된다. 하기 실시예에 개시된 기술은 본 발명의 실시에서 잘 기능하기 위해 발명자에 의해 발견된 기술을 나타내고 따라서 그것의 실시를 위해 바람직한 방식을 구성하는 것으로 간주될 수 있다는 것이 당해 분야의 숙련가에 의해 인정되어야 한다. 그러나, 당해 분야의 숙련가는, 본 개시내용에 비추어, 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어남이 없이 개시된 특정 구현예에서 많은 변화가 이루어질 수 있고 여전히 같거나 유사한 결과를 얻을 수 있음을 인정해야 한다.

[1038] **실시예 1: 합성 및 특성규명**

[1039] **i. 합성**

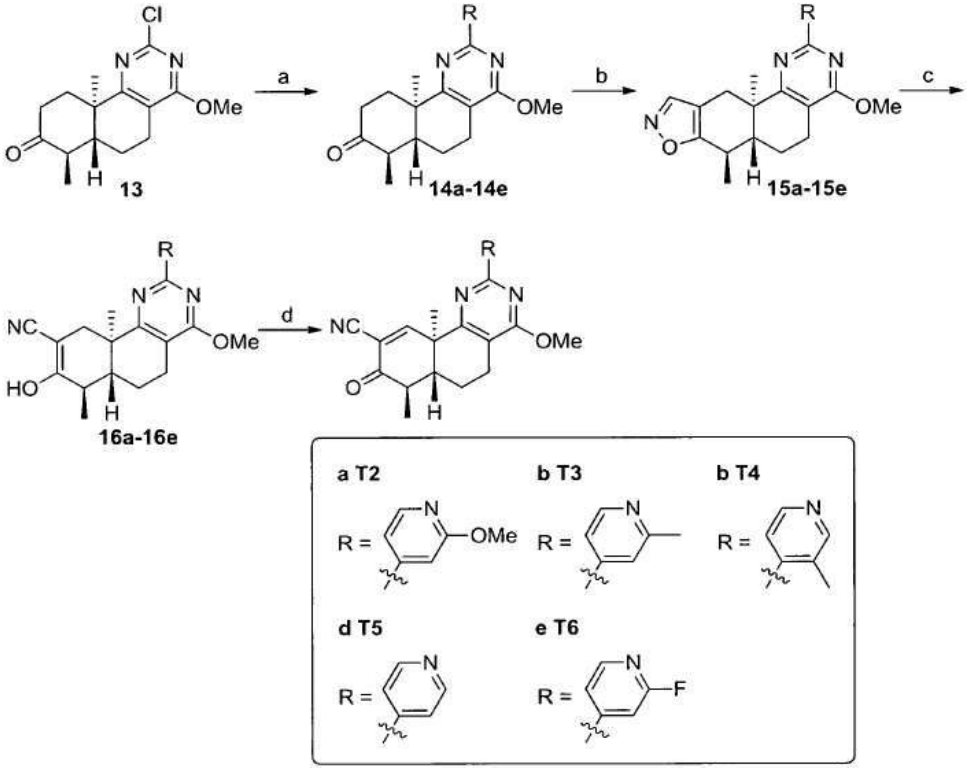
[1040] 반응식 1



[1041]

[1042] 시약 및 조건: a) 에틸 비닐 케톤, Et_3N, MeCN, rt; b) i) (*R*)-페닐알라닌, (1*S*)-(+)-캄포르설폰산, MeCN, 50 - 60 ℃; ii) 결정화; c) $NaBH_4$, EtOH, -5 ℃; d) H_2, 5% Pd/$BaSO_4$, EtOAc, 20 ℃; e) aq.3 N HCl, EtOH, 20 ℃; f) 에틸렌 글리콜, PPTS, 톨루엔, 환류, $-H_2O$; g) $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$, $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$, aq.30% H_2O_2, DMA, 90 ℃; h) $CO(OMe)_2$, NaH, THF, rt-80 ℃; i) 티오우레아, $KOBu^t$, EtOH, 환류; j) $ClCH_2CO_2H$, H_2O, 농축HCl, 75-100 ℃; k) $POCl_3$, DIPEA, 90 ℃; l) NaOMe, MeOH, 50 ℃.

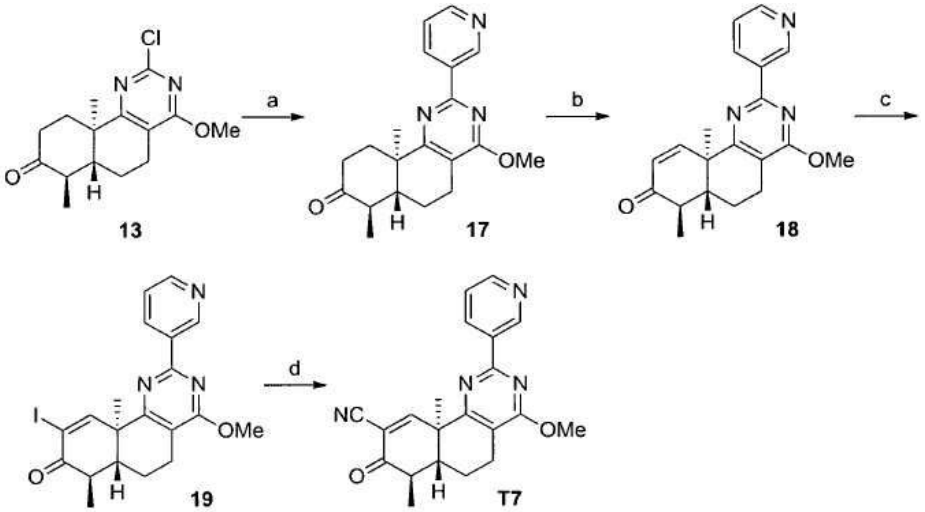
[1043] 반응식 2



[1044]

[1045] 시약 및 조건: a) 붕산 또는 붕산 에스테르, Ph_3P, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, DME, DMF; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 ℃; c) NaOMe, MeOH, 55 ℃; 또는 K_2CO_3, MeOH, rt; e) DDQ, 벤젠, 환류.

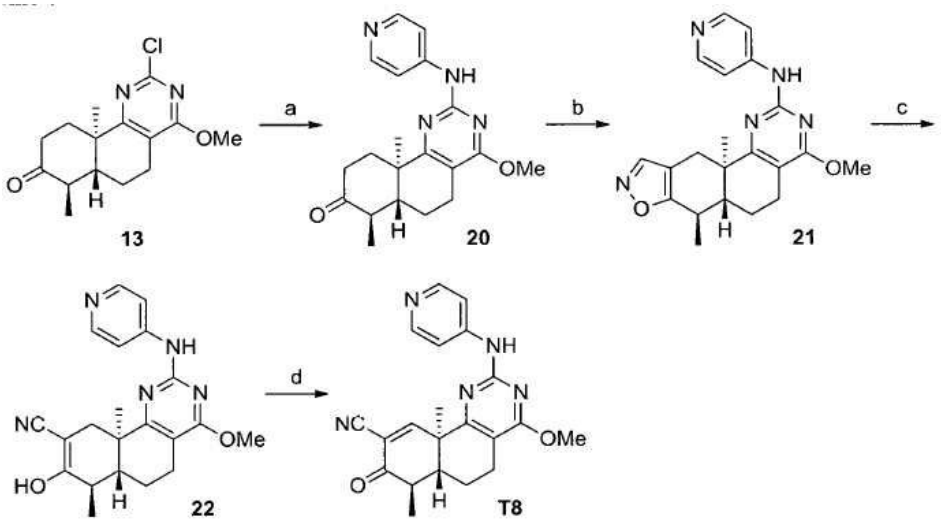
[1046] 반응식 3



[1047]

[1048] 시약 및 조건: a) 피리딘-3-붕산, Ph_3P, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, DME, DMF, 마이크로웨이브, 100 ℃; b) i) LHMDS, PhSeCl, THF, -78 ℃; ii) 30% aq.H_2O_2, EtOAc, THF, rt; c) I_2, 피리딘, 80 ℃; d) $Zn(CN)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, DMF, 80 ℃.

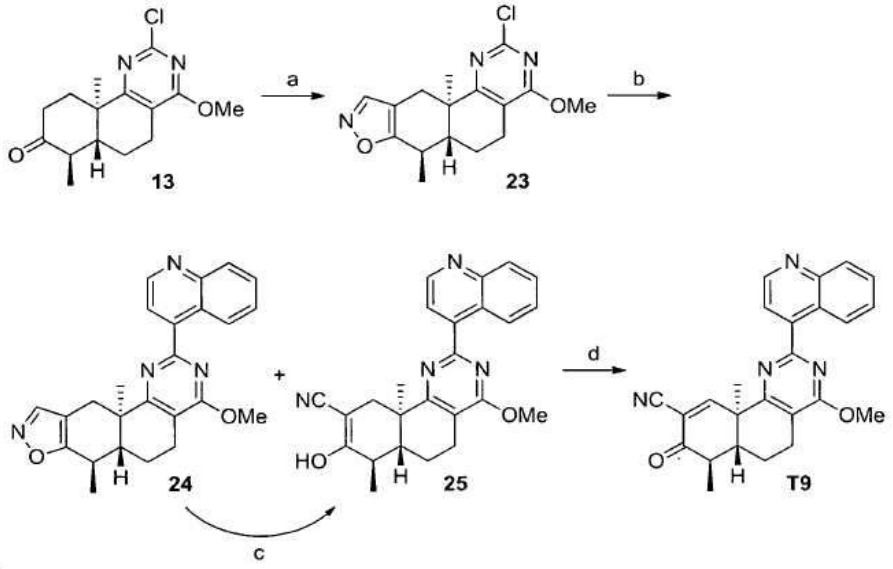
[1049] 반응식 4



[1050]

[1051] 시약 및 조건: a) 4-피리딘아민, Cs_2CO_3, 크산트포스, $Pd_2(dba)_3$, 1,4-디옥산, 100 ℃; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 ℃; c) NaOMe, MeOH, 55 ℃; d) DDQ, 벤젠, 85 ℃.

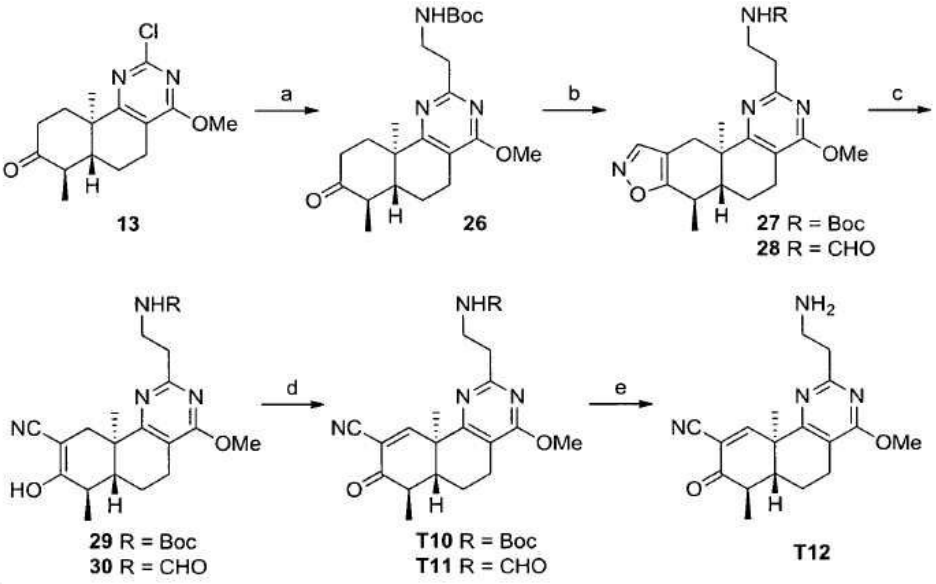
[1052] 반응식 5



[1053]

[1054] 시약 및 조건: a) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 ℃; b) 퀴놀린-4-붕산, Ph_3P, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, DME, DMF, 마이크로웨이브, 110 ℃; c) NaOMe, MeOH, 55 ℃; d) DDQ, 벤젠, 85 ℃.

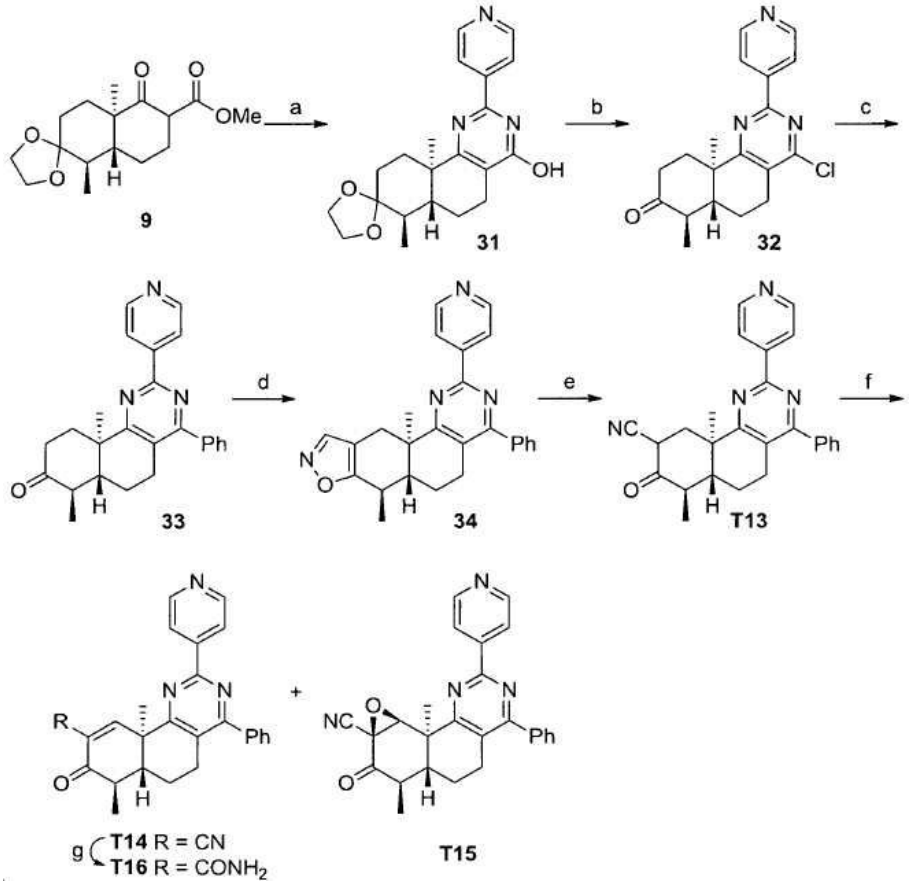
[1055] 반응식 6



[1056]

[1057] 시약 및 조건: a) K^+BF_3-$(CH_2)_2$NHBoc, Cs_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 톨루엔, H_2O, 100 ℃; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 ℃; c) NaOMe, MeOH, 55 ℃; d) DDQ, 톨루엔, 90 ℃; e) TFA, THF, rt.

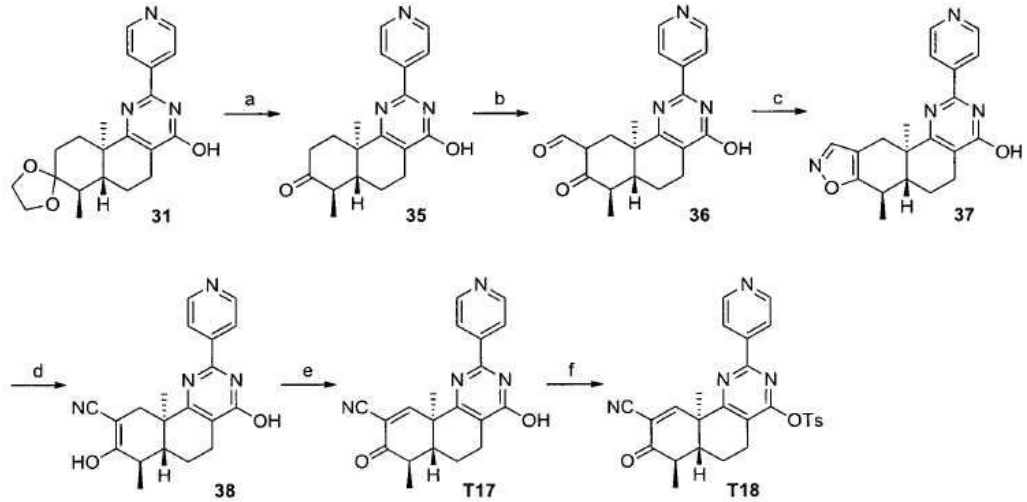
[1058] 반응식 7



[1059]

[1060] 시약 및 조건: a) 4-아미디노피리딘 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, rt; b) $POCl_3$, 톨루엔, 100 ℃; c) $PhB(OH)_2$, Na_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-디옥산, H_2O, 마이크로웨이브, 100 ℃; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 ℃; e) NaOMe, MeOH, 55 ℃; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃; g) 하이드리도(디메틸아포스핀 산-kP)[수소 비스(디메틸포스피니토-kP)]백금(II), EtOH, H_2O, 환류.

[1061] 반응식 8

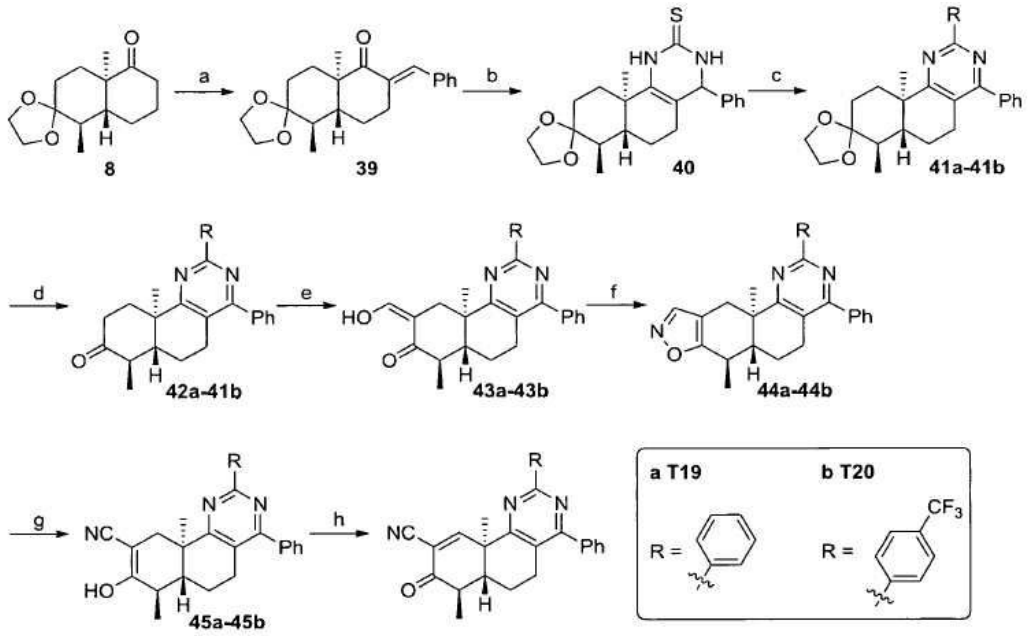


[1062]

[1063] 시약 및 조건: a) aq.3 N HCl, THF, MeOH, rt; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; c) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ℃-rt; d) NaOMe, MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃; f) TsCl, 피리딘, DMAP, CH_2Cl_2,

rt.

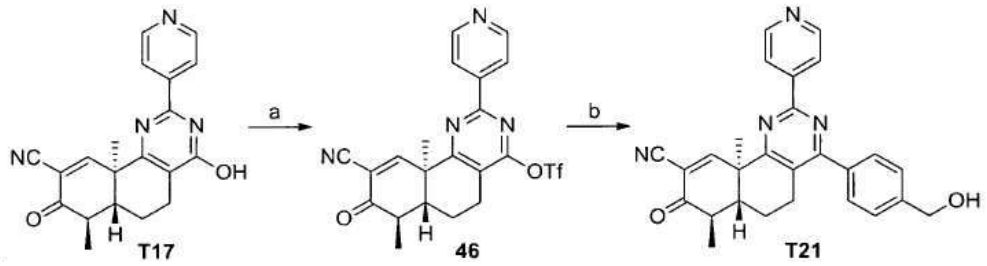
[1064] 반응식 9



[1065]

[1066] 시약 및 조건: a) PhCHO, NaOMe, THF, rt; b) 티오우레아, $KOBu^t$, EtOH, 환류; c) $RB(OH)_2$, 구리(I) 티오펜-2-카복실레이트, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-디옥산, 100 ℃; d) aq.3 N HCl, THF, rt; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; f) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃; g) NaOMe, MeOH, THF, rt; h) i) Br_2, DMF/CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃에서.

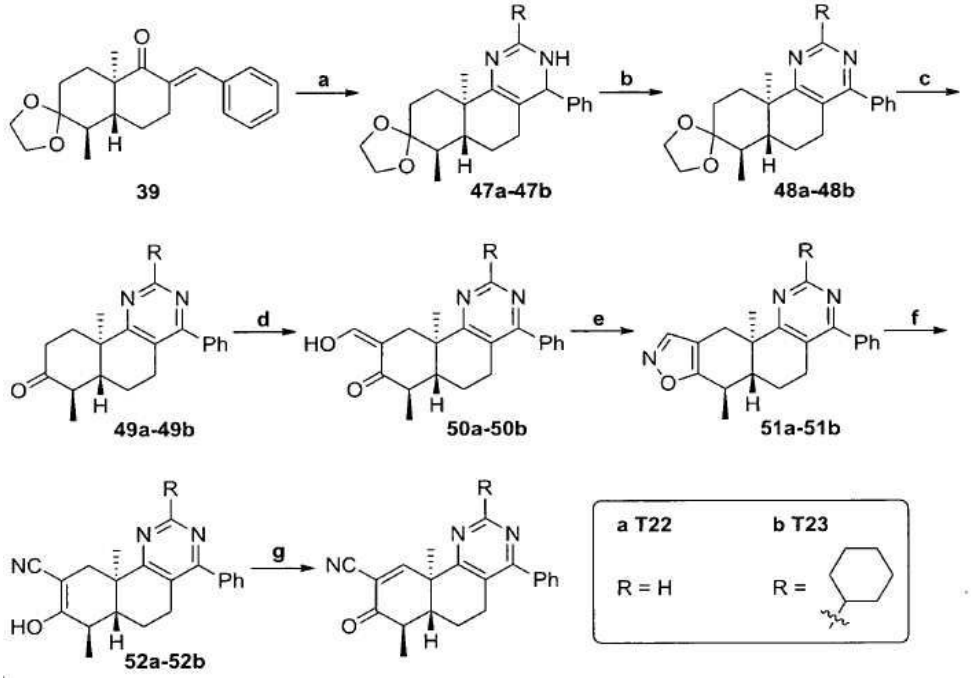
[1067] 반응식 10



[1068]

[1069] 시약 및 조건: a) Tf_2O, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 ℃; b) 4-CH_2OH-$PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-디옥산, 90 ℃.

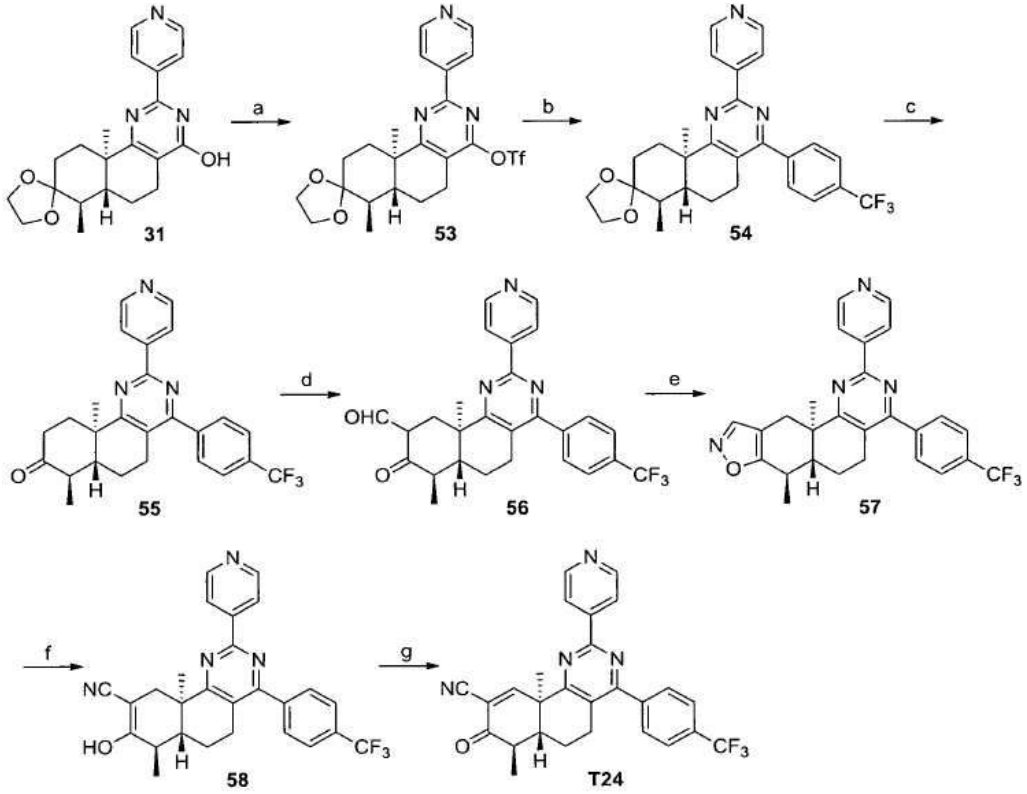
[1070] 반응식 11



[1071]

[1072] 시약 및 조건: a) $RC(NH)NH_2$, $KOBu^t$, EtOH, 환류; b) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; c) aq.3 N HCl, THF, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃; f) NaOMe, MeOH, THF, rt; g) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃.

[1073] 반응식 12

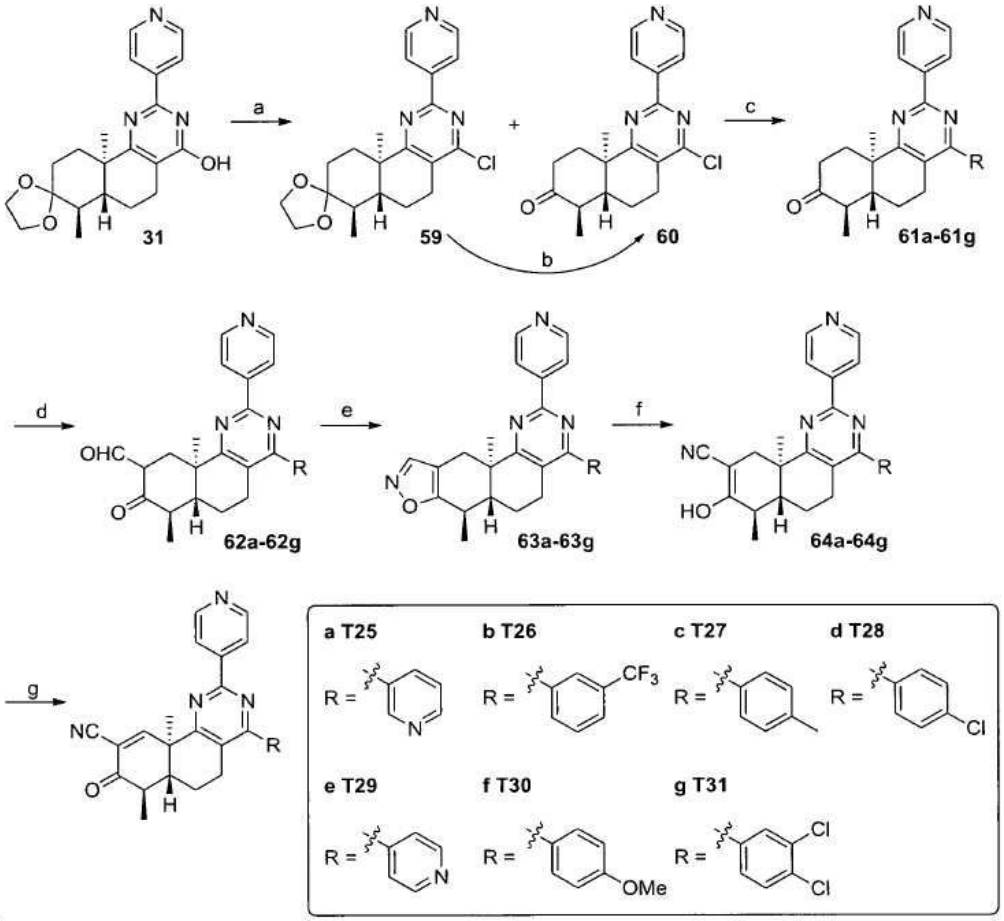


[1074]

[1075] 시약 및 조건: a) Tf_2O, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 ℃; b) 4-CF_3-$PhB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, DME, 90 ℃; c) aq.3 N HCl, MeOH, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 ℃-rt; f) NaOMe, MeOH, rt; g) i) DBDMH,

DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

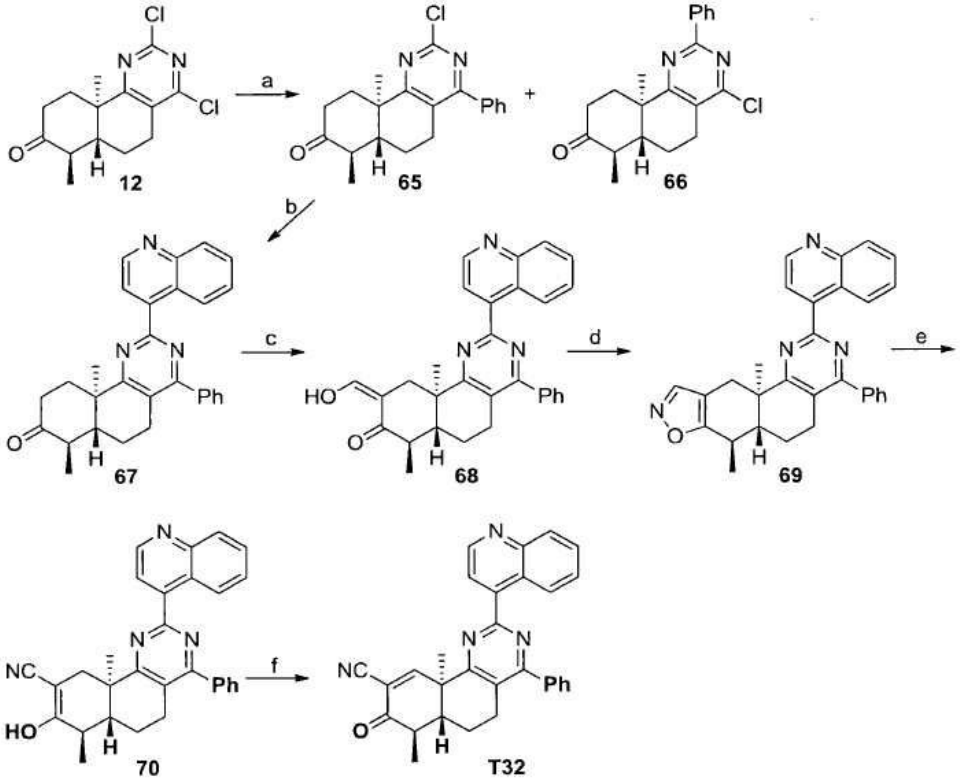
[1076] 반응식 13



[1077]

[1078] 시약 및 조건: a) $POCl_3$, 톨루엔, 100 ℃; b) aq.3 N HCl, MeOH, THF, rt; c) $RB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, solvent, 90 ℃; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 ℃-rt; f) NaOMe, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

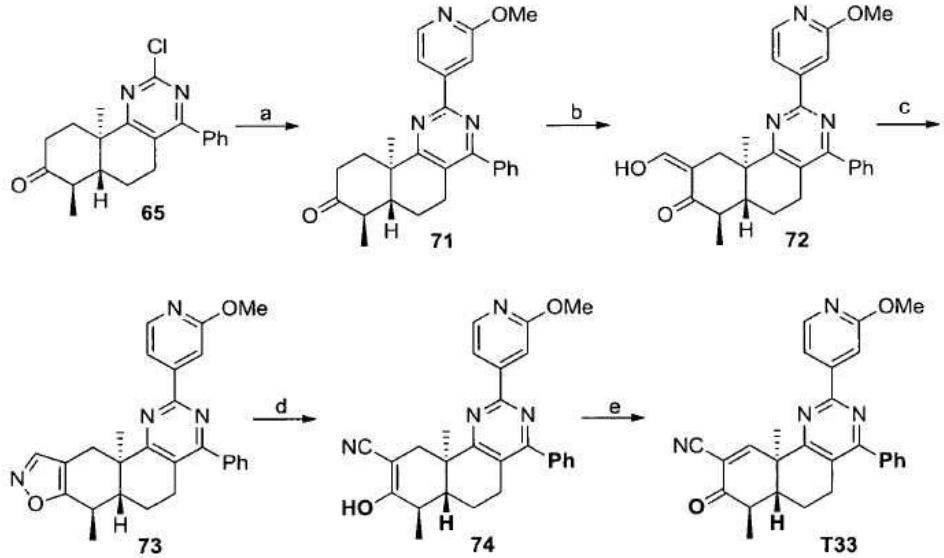
[1079] 반응식 14



[1080]

[1081] 시약 및 조건: a) $PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-디옥산, 90 ℃; b) 퀴놀린-4-일붕산, K_2CO_3, $Pd(dppf))Cl_2$, 1,4-디옥산, DMF, 100 ℃; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃; e) NaOMe, MeOH, THF, rt; f) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃.

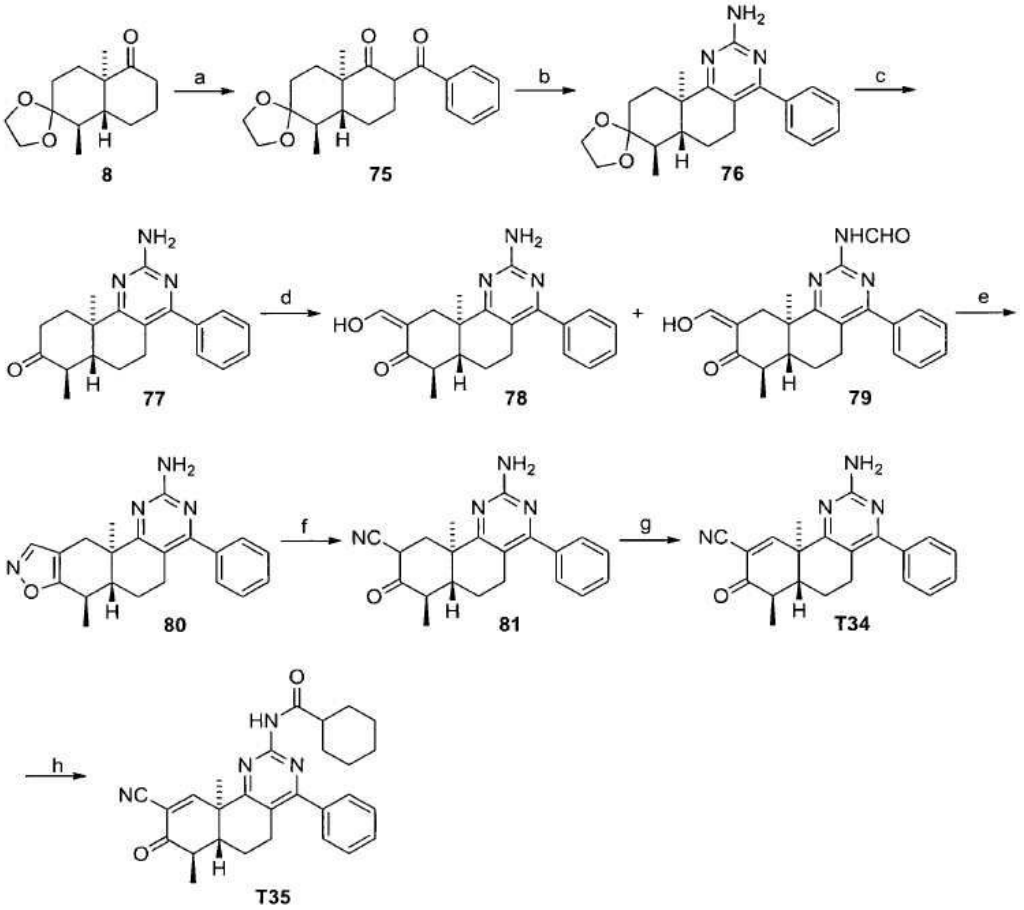
[1082] 반응식 15



[1083]

[1084] 시약 및 조건: a) 2-메톡시피리딘-4-붕산, K_2CO_3, $Pd(dppf))Cl_2$, 1,4-디옥산, DMF, 100 ℃; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; c) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃; d) NaOMe, MeOH, THF, rt; e) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃.

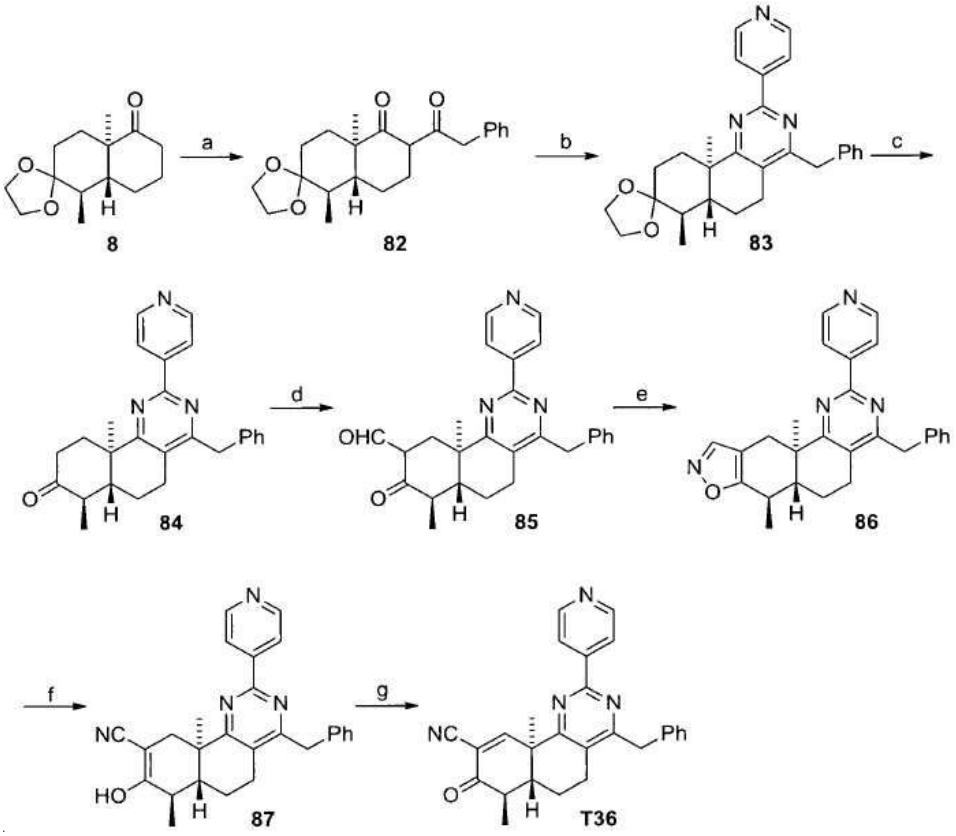
[1085] 반응식 16



[1086]

[1087] 시약 및 조건: a) $MgBr_2 \cdot OEt_2$, DIPEA, PhCOCl, CH_2Cl_2, rt; b) 구아니딘 카보네이트, NaOMe, EtOH, 환류; c) aq.1 N HCl, MeOH, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, rt; f) NaOMe, MeOH, THF, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 65 ℃; h) 사이클로헥산카보닐 염화물, 피리딘, CH_2Cl_2, rt.

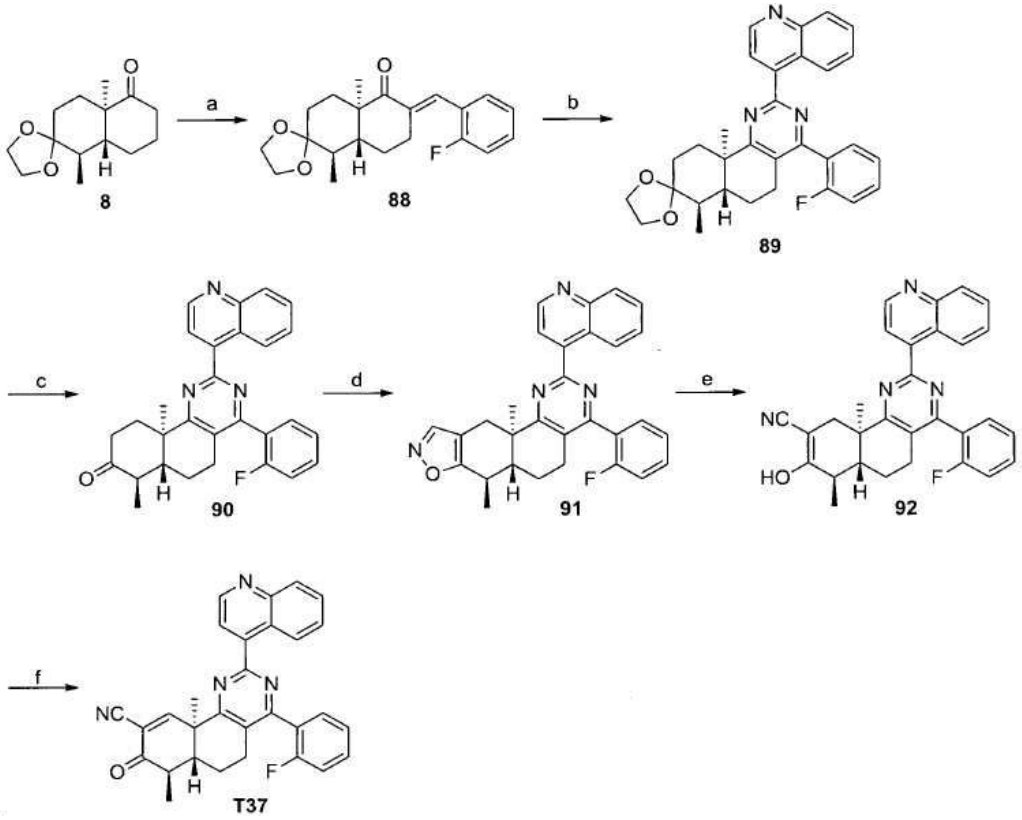
[1088] 반응식 17



[1089]

[1090] 시약 및 조건: a) $MgBr_2 \cdot OEt_2$, DIPEA, $PhCH_2COCl$, CH_2Cl_2, rt; b) 아미디노피리딘 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, rt; c) aq.3 N HCl, MeOH, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 ℃-rt; f) NaOMe, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

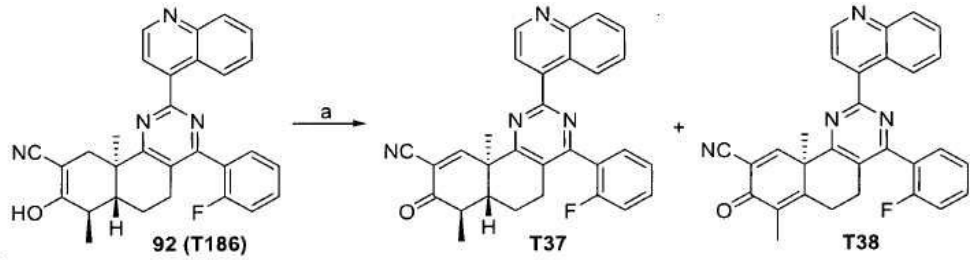
[1091] 반응식 18



[1092]

[1093] 시약 및 조건: a) 2-플루오로벤즈알데하이드, KF/Al_2O_3, EtOH, rt; b) i) 4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; 또는 ii) DDQ, CH_2Cl_2, rt; c) aq.3 N HCl, THF, rt; d) i) HCO_2Et, NaOMe, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; e) NaOMe, MeOH, 55 ℃; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

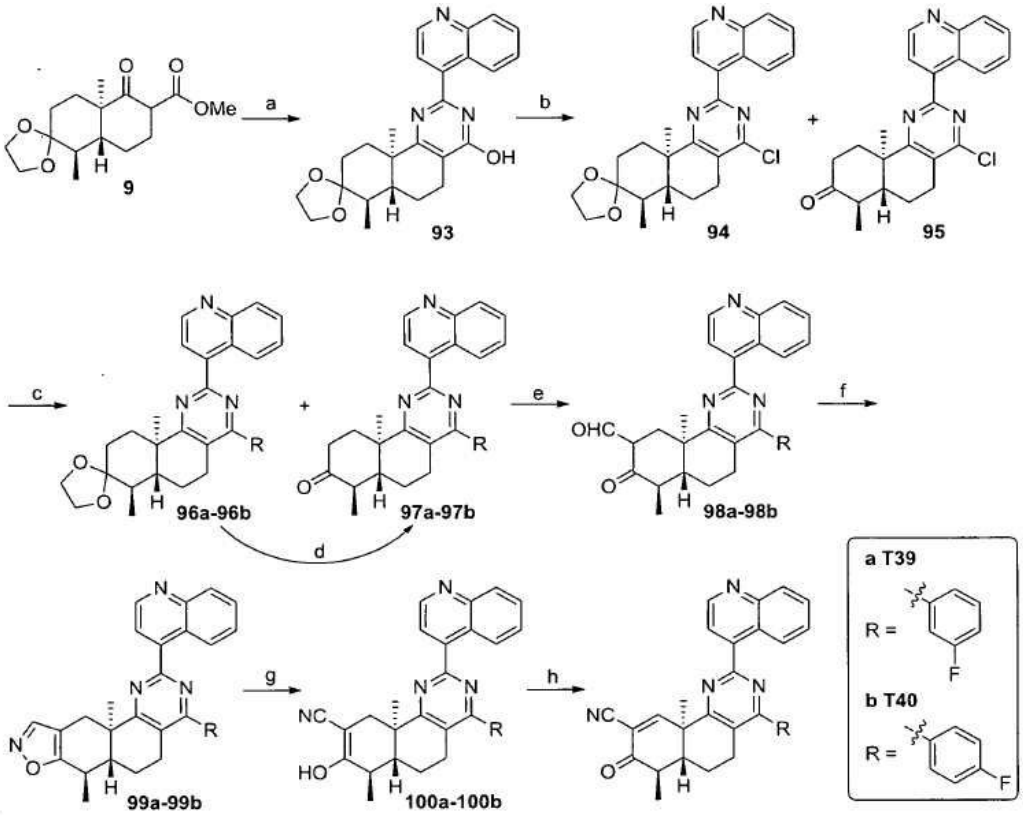
[1094] 반응식 19



[1095]

[1096] 시약 및 조건: a) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃.

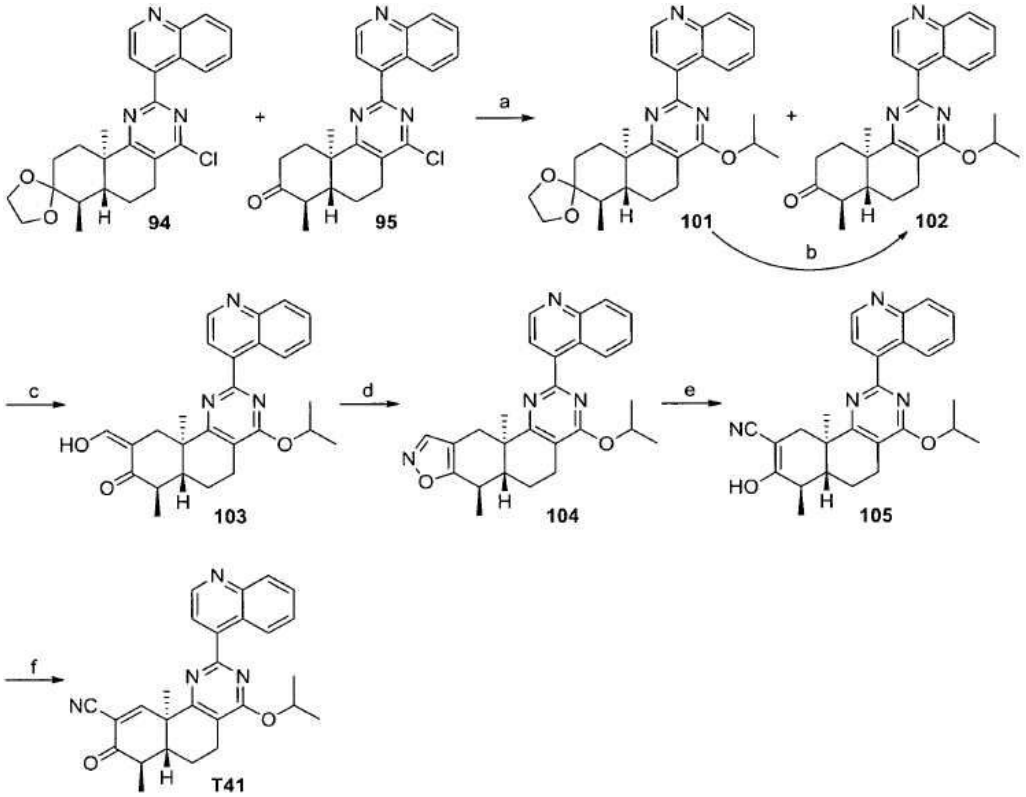
[1097] 반응식 20



[1098]

[1099] 시약 및 조건: a) 퀴놀린-4-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, rt; b) $POCl_3$, 톨루엔, 마이크로웨이브, 100 ℃; c) $RB(OH)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-디옥산, 90 ℃; d) aq.3 N HCl, THF, rt; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; f) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃; g) NaOMe, MeOH, THF, rt; h) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃.

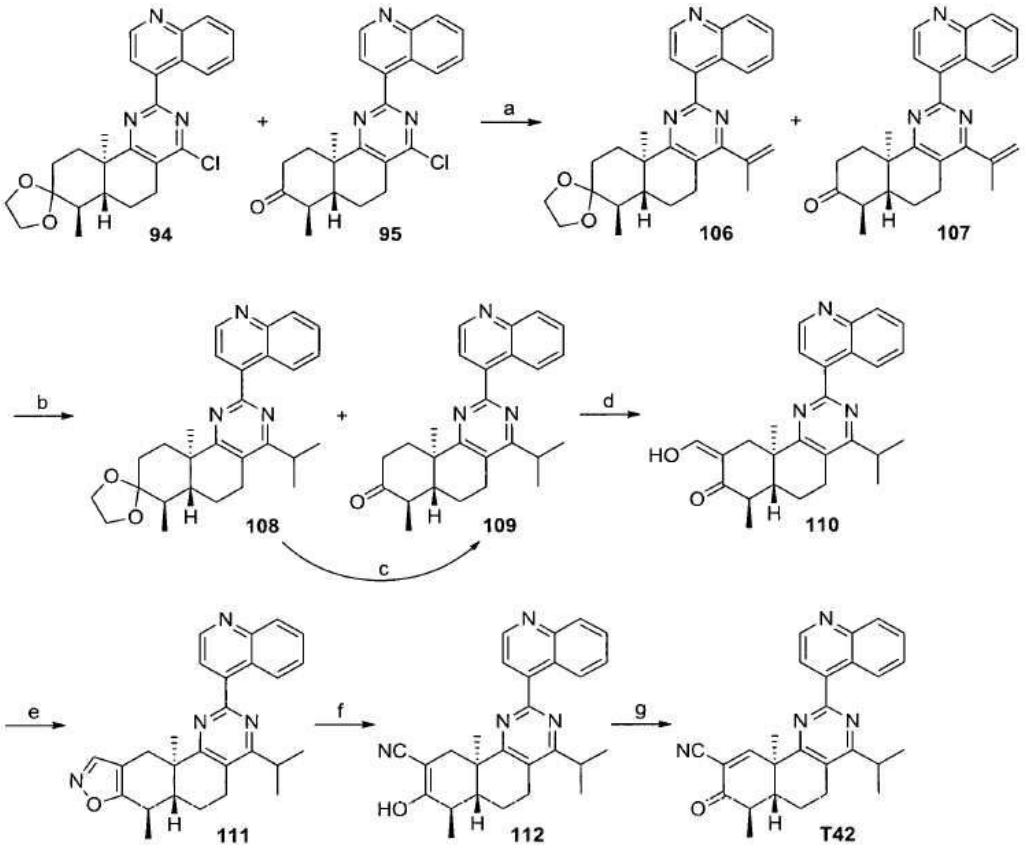
[1100] 반응식 21



[1101]

[1102] 시약 및 조건: a) 2-프로판올, NaH, THF, rt; b) aq.3 N HCl, THF, rt; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; d) NH_2OH·HCl, EtOH, 50 ℃; e) NaOMe, MeOH, THF, rt; f) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃.

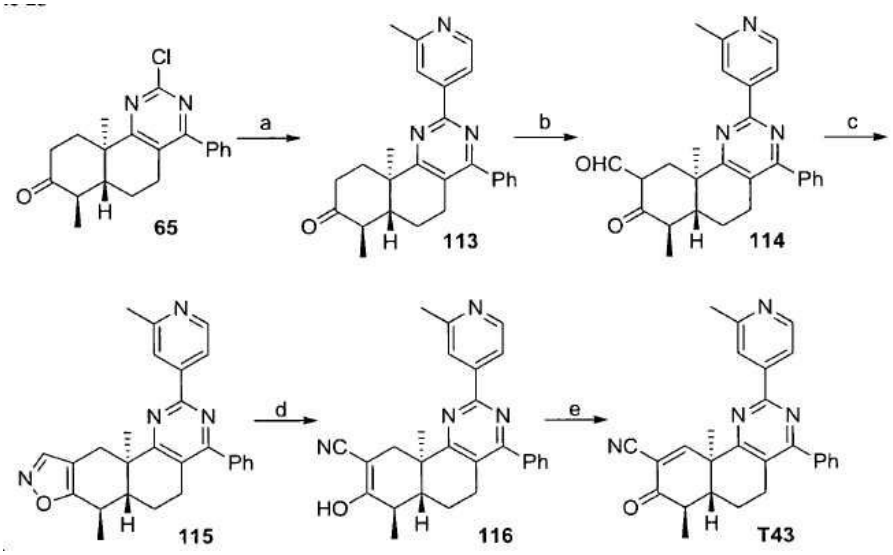
[1103] 반응식 22



[1104]

[1105] 시약 및 조건: a) 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-디옥산, 90 ℃; b) H_2, 10% Pd/C, THF, rt; c) aq.3 N HCl, THF, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃; f) NaOMe, MeOH, THF, rt; g) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃.

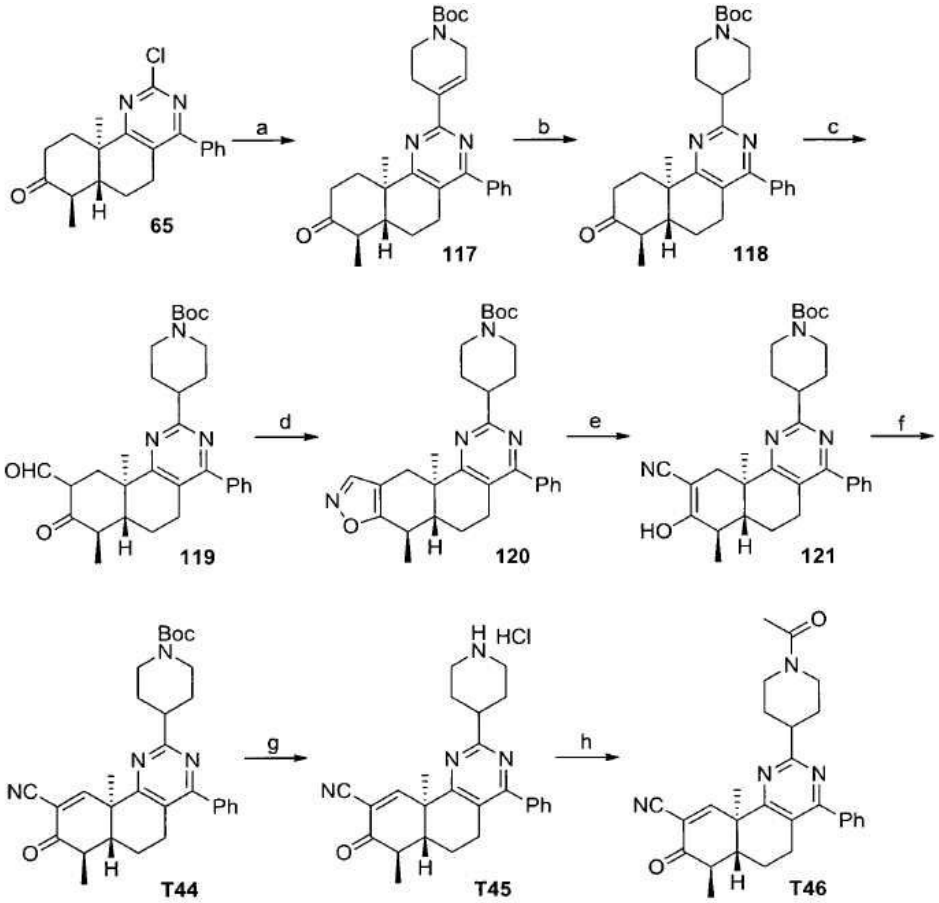
[1106] 반응식 23



[1107]

[1108] 시약 및 조건: a) 2-메틸피리딘-4-붕산, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-디옥산, DMF, 90 ℃; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; c) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 ℃-rt; d) NaOMe, MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

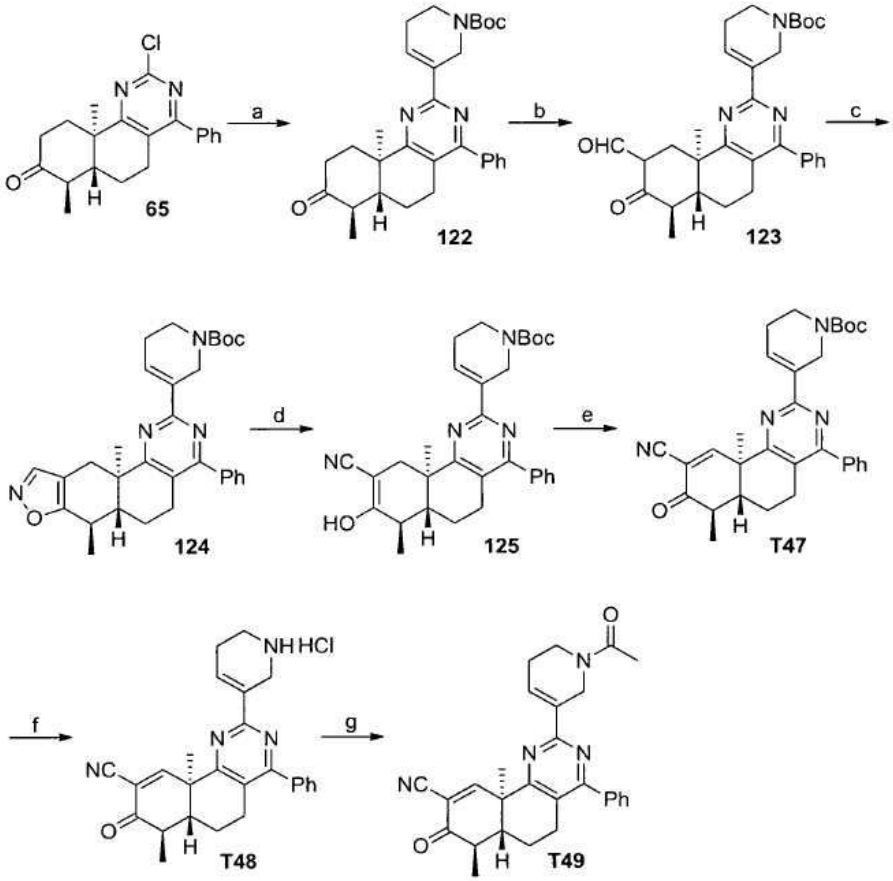
[1109] 반응식 24



[1110]

[1111] 시약 및 조건: a) *N*-Boc-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-붕산 피나콜 에스테르, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-디옥산, 90 ℃; b) 10% Pd/C, H_2, EtOAc, rt; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 ℃-rt; e) NaOMe, MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃; g) HCl, 1,4-디옥산, CH_2Cl_2, rt; h) NaOAc, Ac_2O, rt.

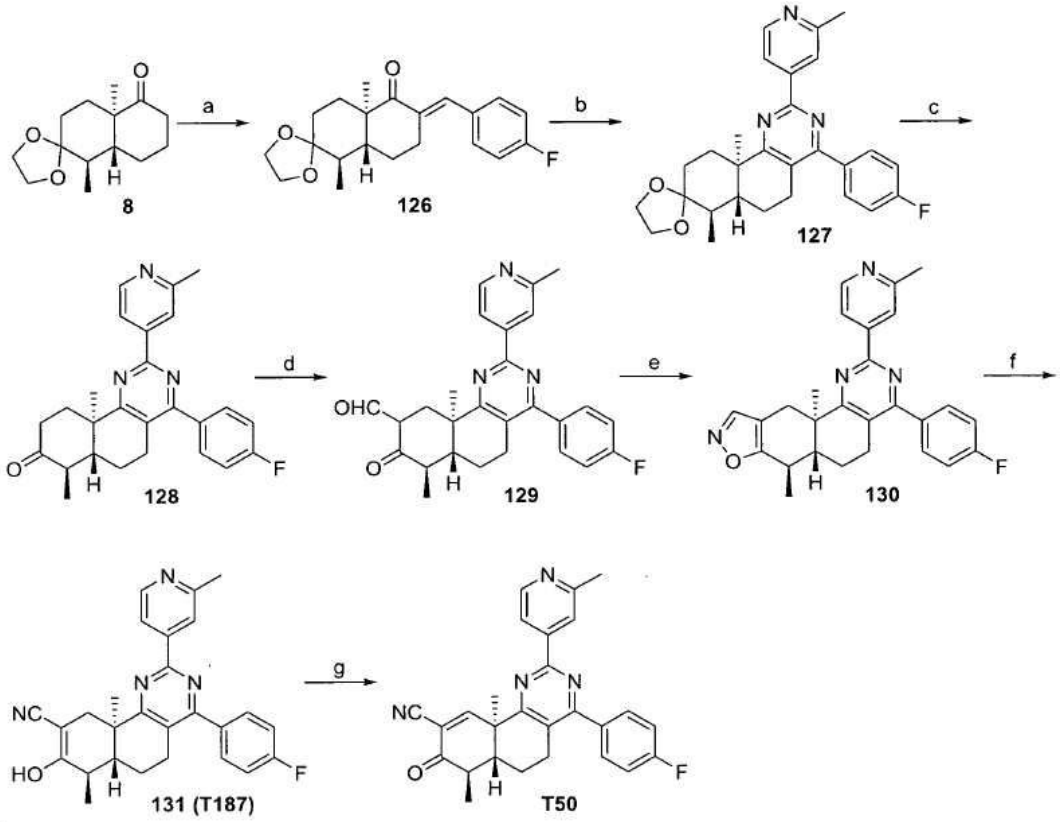
[1112] 반응식 25



[1113]

[1114] 시약 및 조건: a) *tert*-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디하이드로피리딘-1(*2H*)-카복실레이트, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-디옥산, 90 ℃; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; c) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 ℃-rt; d) NaOMe, MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃; f) HCl, 1,4-디옥산, CH_2Cl_2, rt; g) NaOAc, Ac_2O, rt.

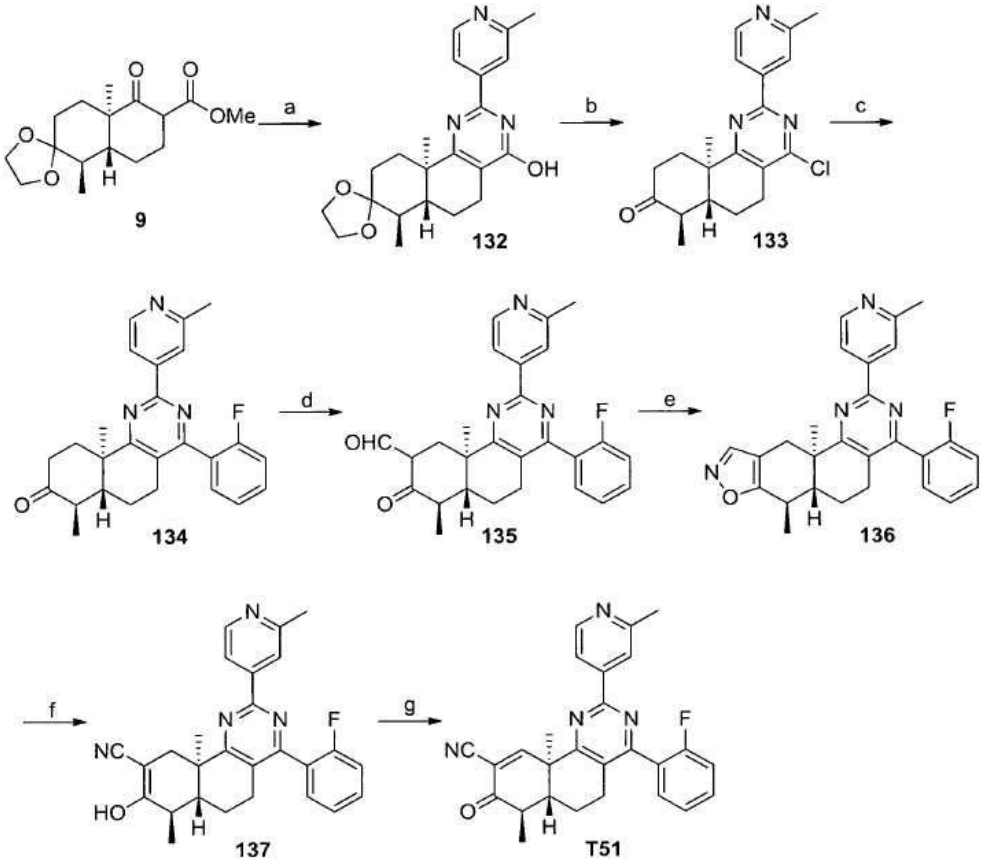
[1115] 반응식 26



[1116]

[1117] 시약 및 조건: a) 4-플루오로벤즈알데하이드, KF/Al_2O_3, 2-PrOH, 60 ℃-rt; b) i) 2-메틸-4-피리딘카복스이미드 아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; c) aq.3 N HCl, MeOH, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, 0 ℃ 내지 rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ℃-rt; f) K_2CO_3, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

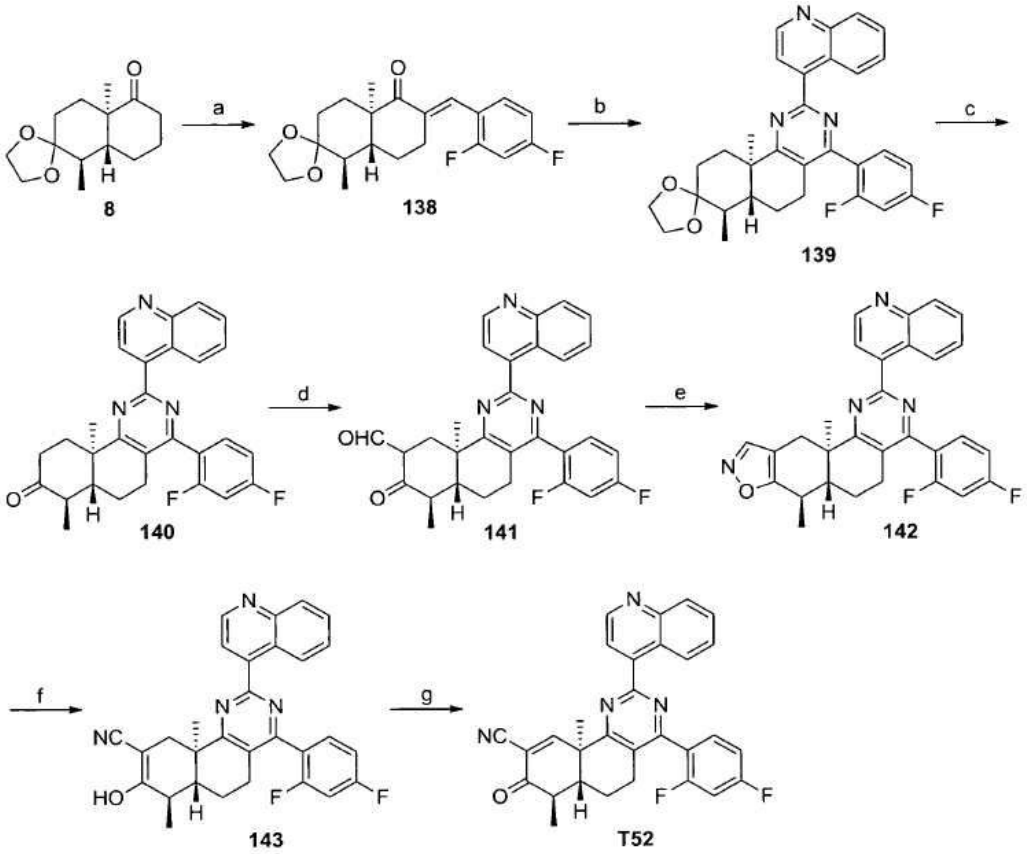
[1118] 반응식 27



[1119]

[1120] 시약 및 조건: a) 2-메틸-4-피리딘카복스이미드아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, rt; b) i) $POCl_3$, 톨루엔, 마이크로웨이브, 100 ℃; ii) aq.3 N HCl, MeOH, rt; c) 2-F-PhB(OH)$_2$, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-디옥산, 마이크로웨이브, 100 ℃; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ℃-rt; f) NaOMe, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

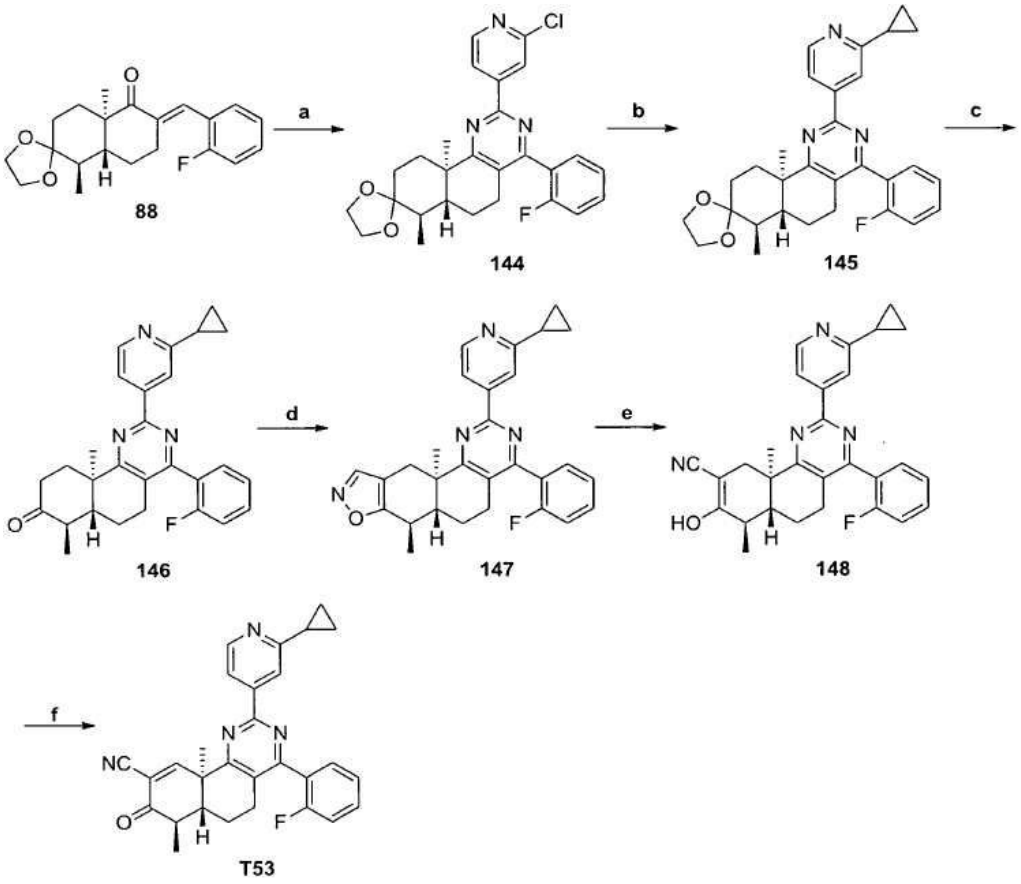
[1121] 반응식 28



[1122]

[1123] 시약 및 조건: a) 2,4-디플루오로벤즈알데하이드, KF/Al_2O_3, 2-PrOH, 60 ℃-rt; b) i) 4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; c) aq.3 N HCl, MeOH, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, 0 ℃ 내지 rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ℃-rt; f) K_2CO_3, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

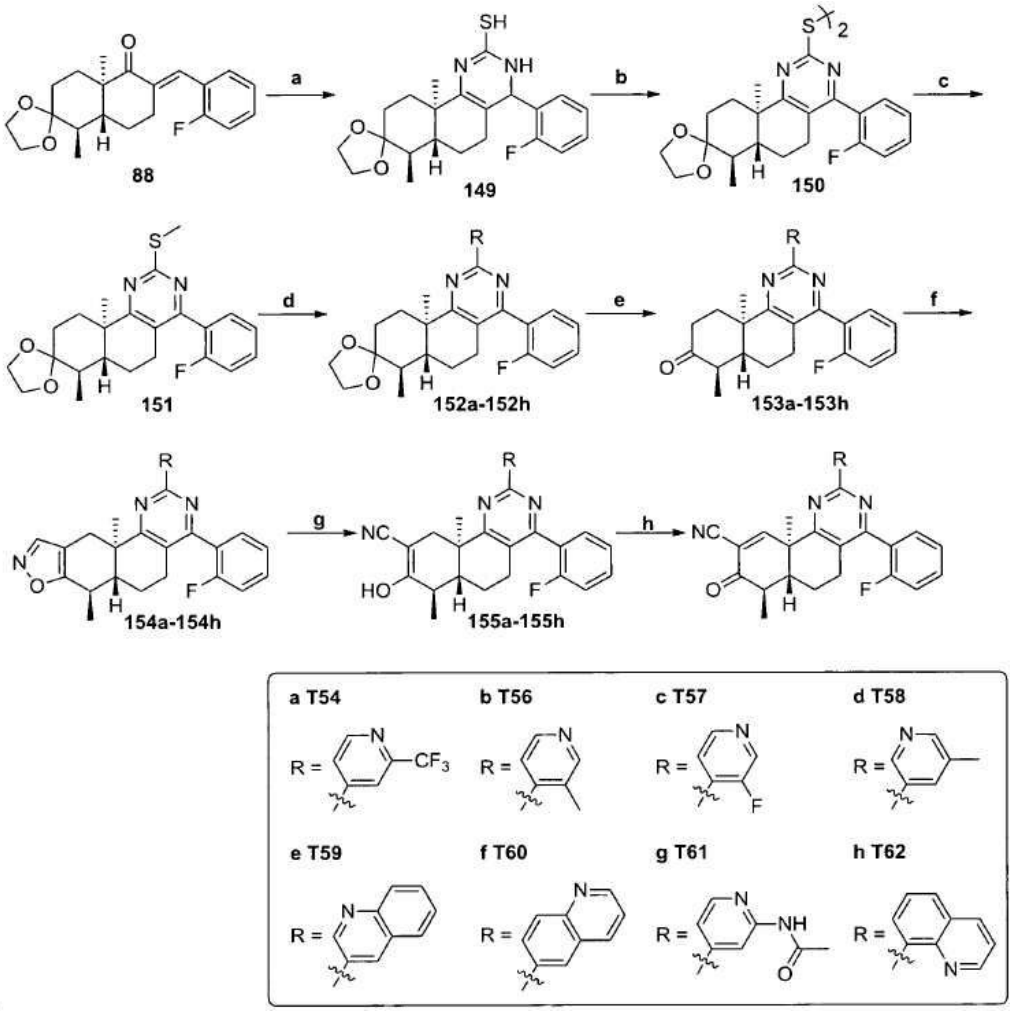
[1124] 반응식 29



[1125]

[1126] 시약 및 조건: a) i) 2-클로로피리딘-4-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 마이크로웨이브, 120 ℃; ii) DDQ, CH_2Cl_2, rt; b) 사이클로프로필붕산, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, 트리사이클로헥실포스핀, 톨루엔, H_2O, 마이크로웨이브, 130 ℃; c) aq.3 N HCl, THF, MeOH, rt; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; e) NaOMe, MeOH, 55 ℃; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

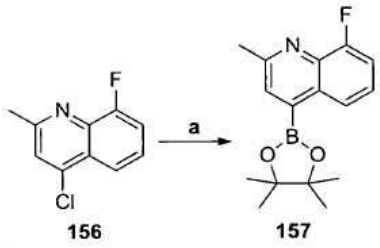
[1127] 반응식 30



[1128]

[1129] 시약 및 조건: a) 티오우레아, *t*-BuOK, EtOH, 마이크로웨이브, 120 ℃; b) DDQ, CH_2Cl_2, rt; c) $NaBH_4$, MeI, EtOH, THF, 0 ℃-rt; d) 붕산 또는 붕산 에스테르, 구리(I) 티오펜-2-카복실레이트, $Pd(PPh_3)_4$, THF, 100 ℃; e) aq.3 N HCl, THF, MeOH, rt; f) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; g) NaOMe, MeOH, rt 또는 55 ℃; h) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

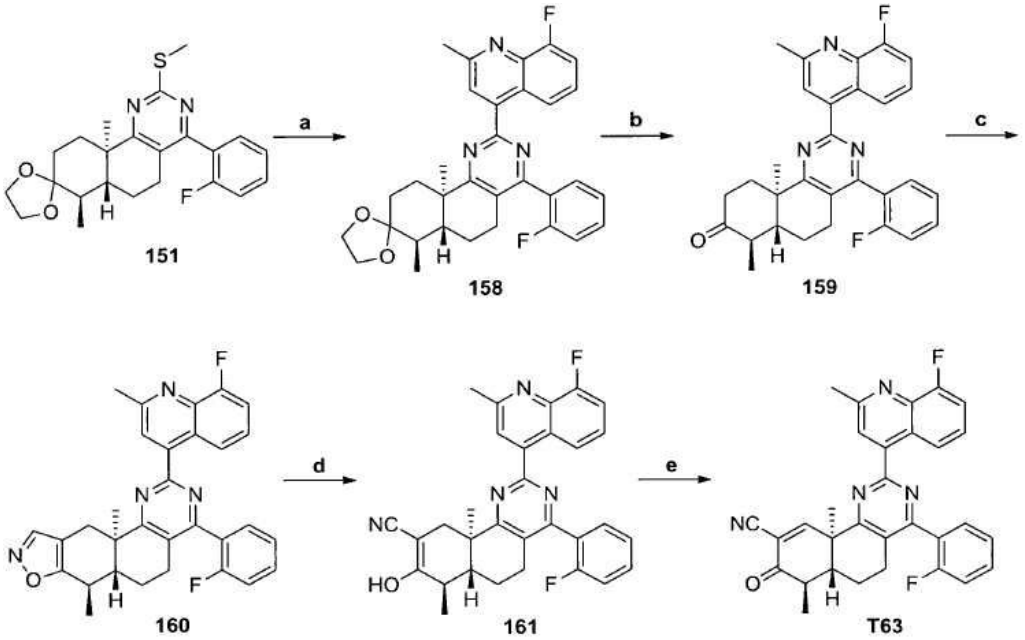
[1130] 반응식 31



[1131]

[1132] 시약 및 조건: a) 비스(피나콜레이트)디보론, KOAc, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-디옥산, 125 ℃.

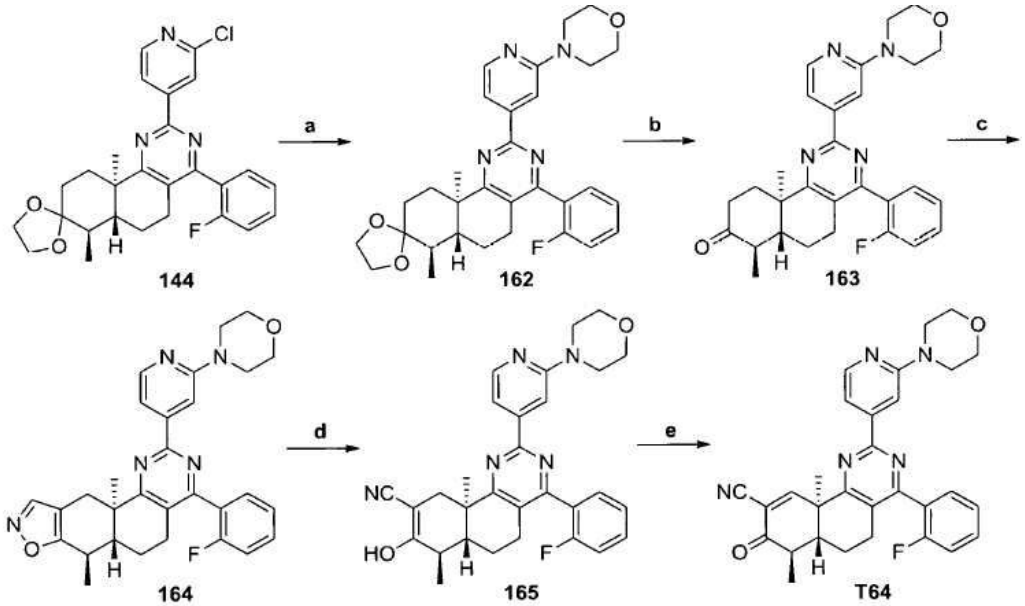
[1133] 반응식 32



[1134]

[1135] 시약 및 조건: a) 157, 구리(I) 티오펜-2-카복실레이트, $Pd(PPh_3)_4$, THF, 100 ℃; b) aq.3 N HCl, THF, MeOH, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) K_2CO_3, MeOH, rt; e) DDQ, 벤젠, 85 ℃.

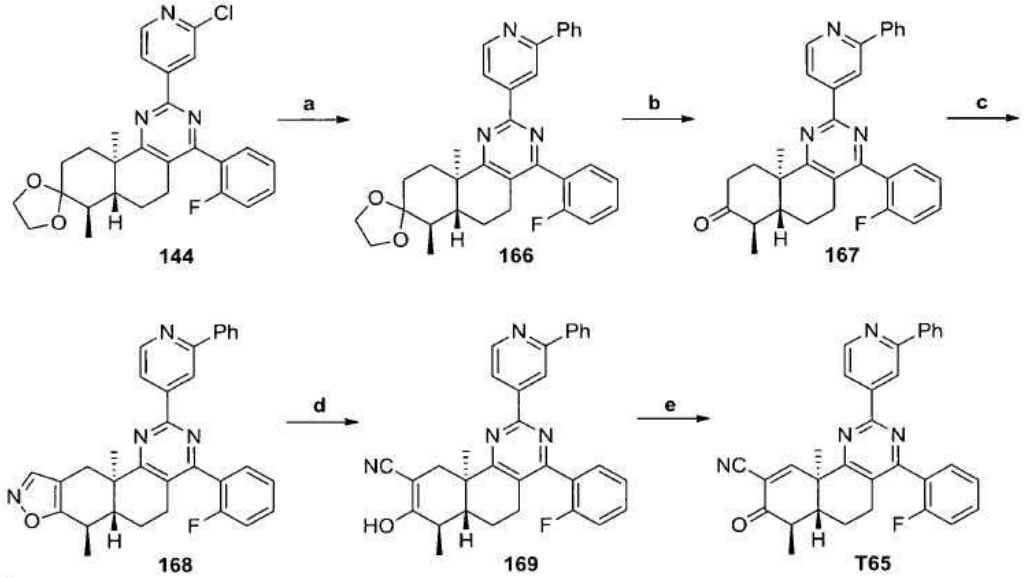
[1136] 반응식 33



[1137]

[1138] 시약 및 조건: a) 모폴린, *t*-BuONa, Xphos, $Pd_2(dba)_3$, 톨루엔, 마이크로웨이브, 100 ℃; b) aq.3 N HCl, THF, MeOH, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) NaOMe, MeOH, 55 ℃; e) DDQ, 벤젠, 환류.

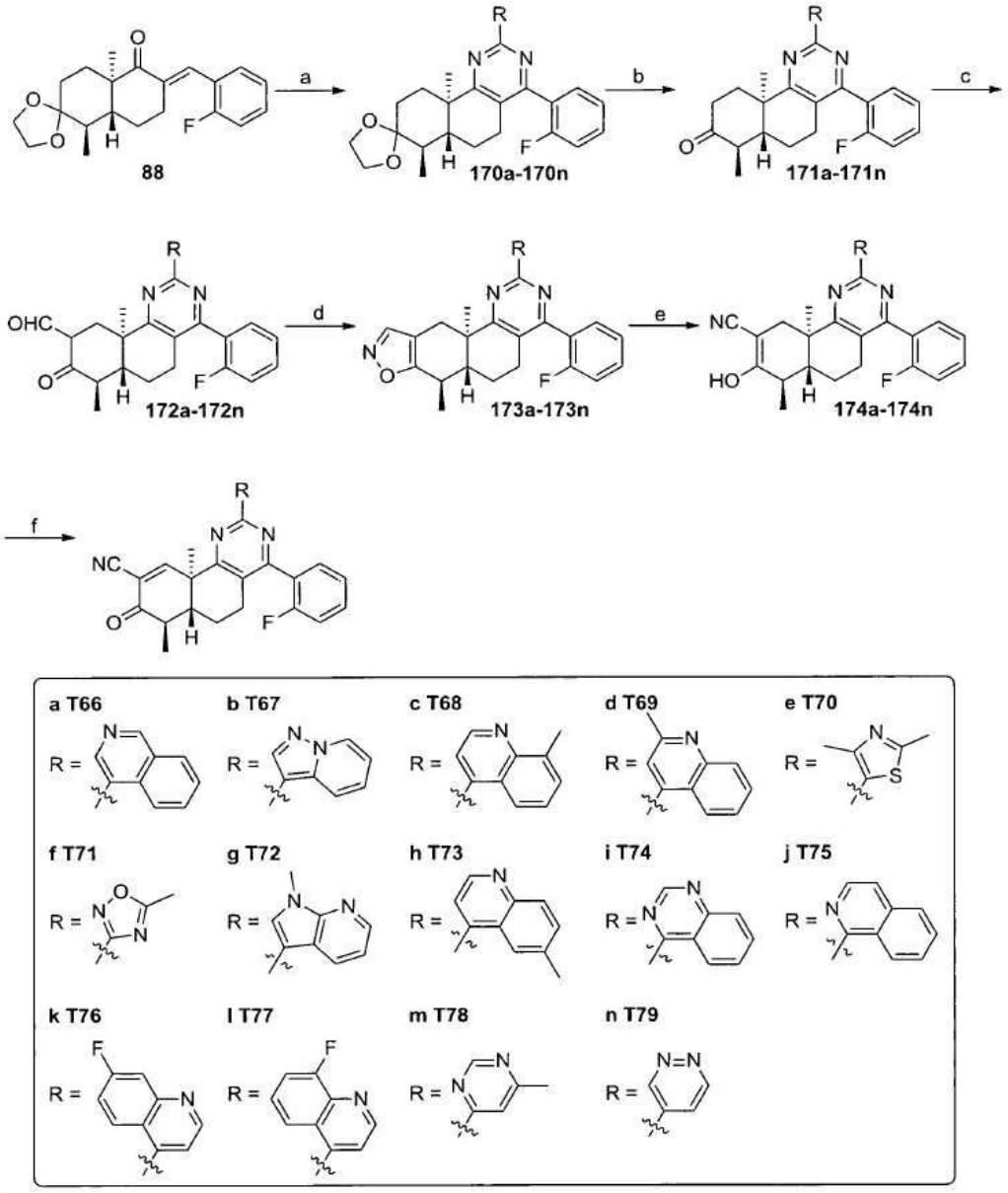
[1139] 반응식 34



[1140]

[1141] 시약 및 조건: a) $PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, 톨루엔, EtOH, H_2O, 마이크로웨이브, 100 ℃; b) aq.3 N HCl, THF, MeOH, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) NaOMe, MeOH, 55 ℃; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

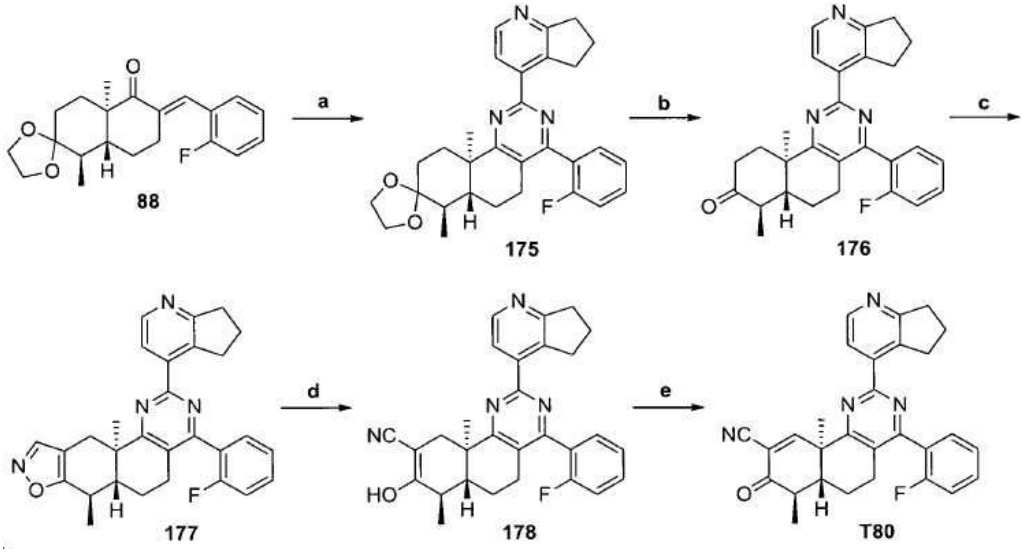
[1142] 반응식 35



[1143]

[1144] 시약 및 조건: a) i) 아미딘 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; b) aq.3 N HCl, MeOH, rt; c) HCO_2Et, NaOMe, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, heat; e) K_2CO_3, MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

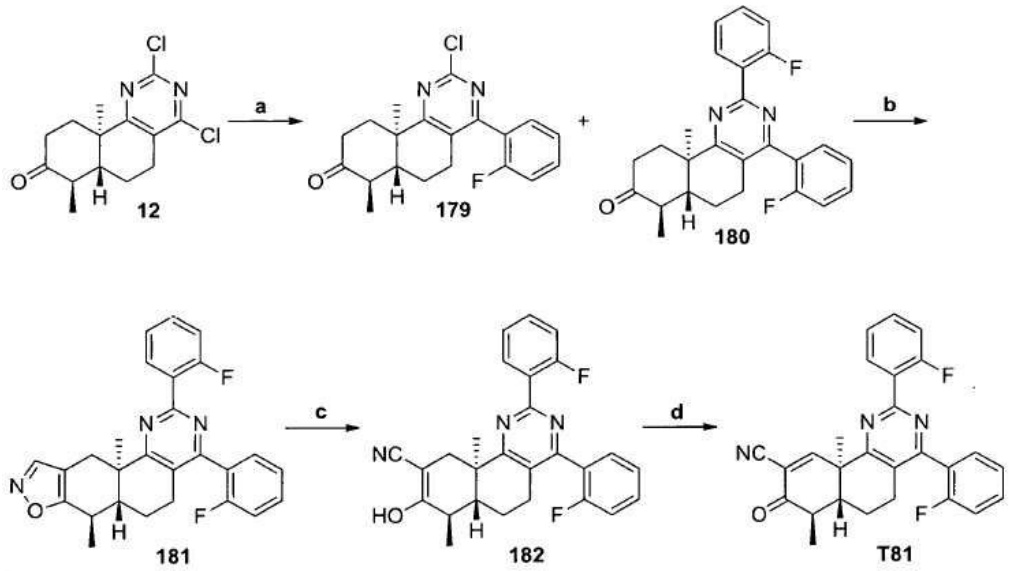
[1145] 반응식 36



[1146]

[1147] 시약 및 조건: a) i) 6,7-디하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 마이크로웨이브, 120 ℃; ii) DDQ, CH_2Cl_2, rt; b) aq.3 N HCl, THF, MeOH, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) K_2CO_3, MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

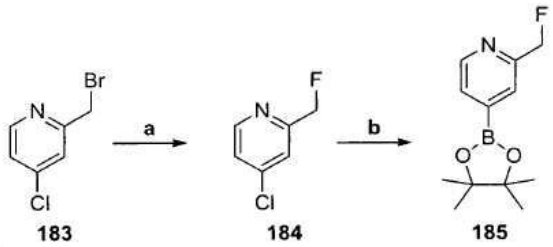
[1148] 반응식 37



[1149]

[1150] 시약 및 조건: a) 2-F-PhB$(OH)_2$, Na_2CO_3, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-디옥산, H_2O, 100 ℃; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; c) K_2CO_3, MeOH, rt; d) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

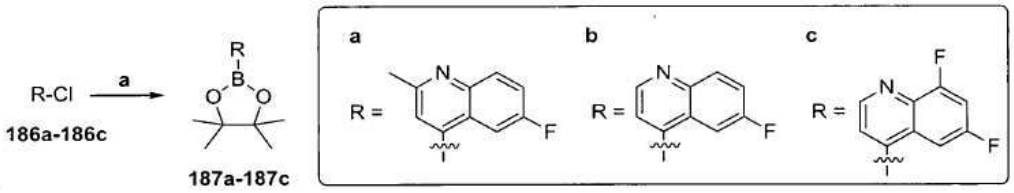
[1151] 반응식 38



[1152]

[1153] 시약 및 조건: a) TBAF·$3H_2O$, MeCN, rt; b) 비스(피나콜레이트)디보론, KOAc, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-디옥산, 130 ℃.

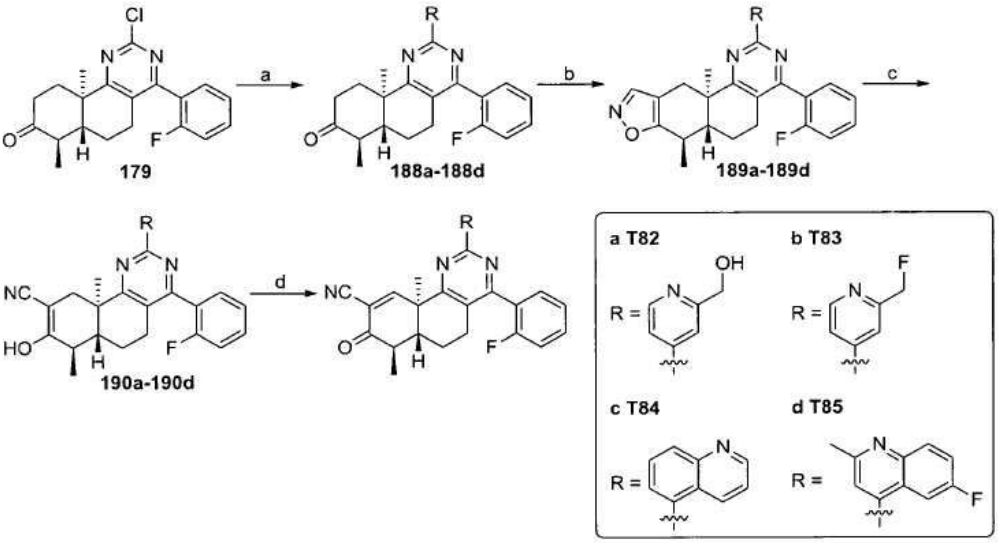
[1154] 반응식 39



[1155]

[1156] 시약 및 조건: a) 비스(피나콜레이트)디보론, KOAc, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-디옥산, 125 ℃.

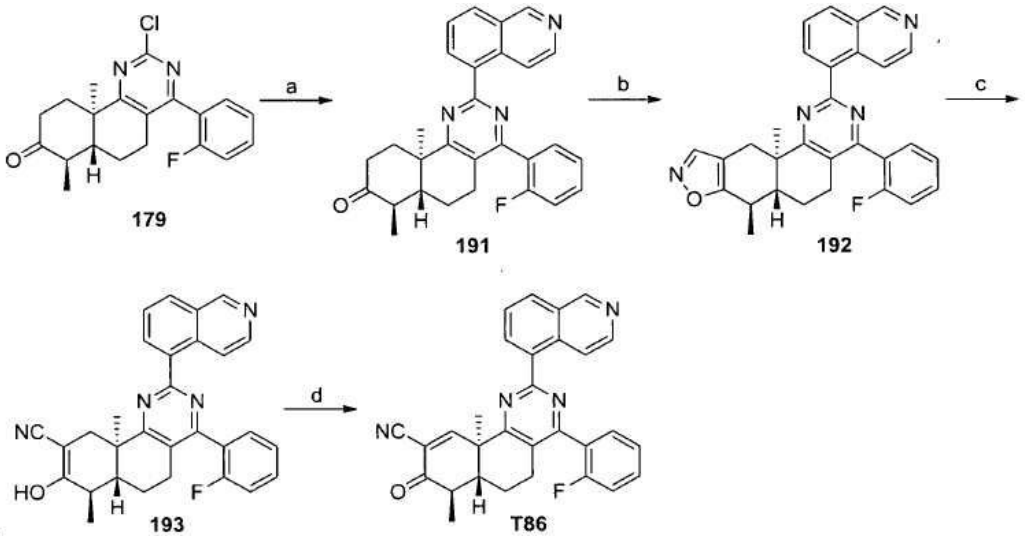
[1157] 반응식 40



[1158]

[1159] 시약 및 조건: a) 붕산 또는 붕산 에스테르, Na_2CO_3, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-디옥산, H_2O, 마이크로웨이브, heat; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, NH_2OH·HCl, EtOH, 55 ℃; c) NaOMe, MeOH, 55 ℃; d) DDQ, 벤젠, 환류.

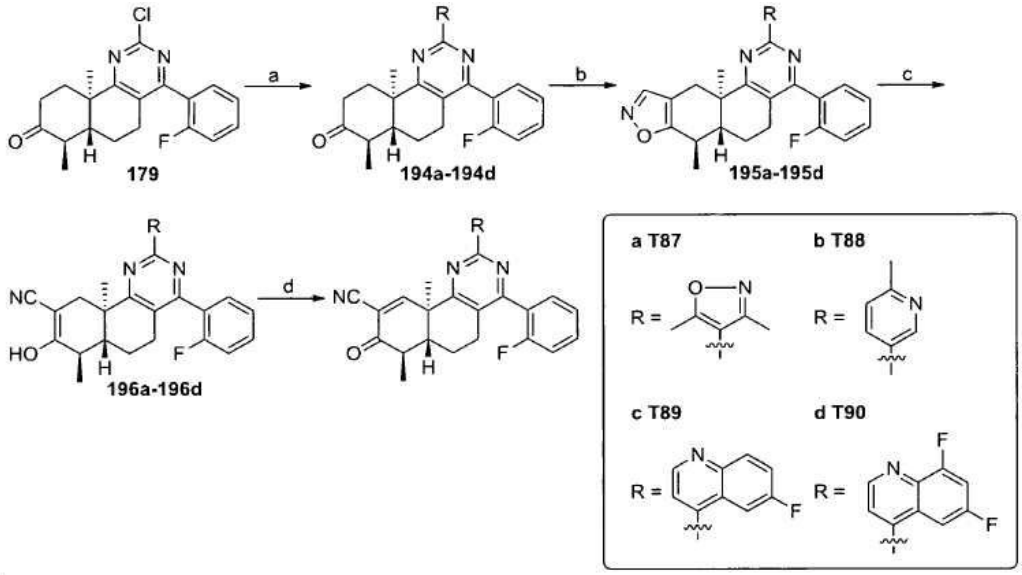
[1160] 반응식 41



[1161]

[1162] 시약 및 조건: a) 이소퀴놀린-5-붕산, Na_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-디옥산, H_2O, 마이크로웨이브, 110 ℃; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; c) K_2CO_3, MeOH, rt; d) DDQ, 벤젠, 85 ℃.

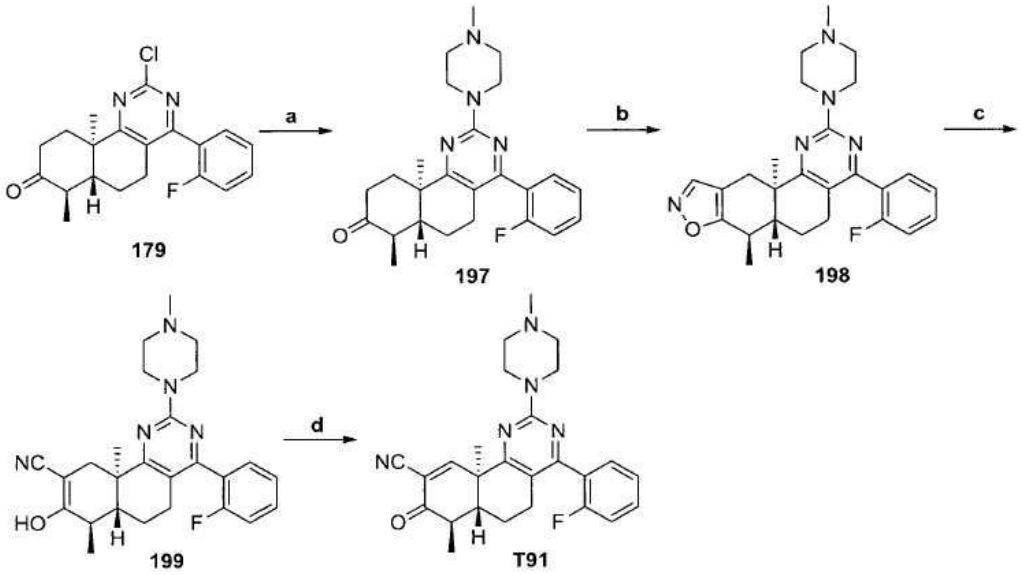
[1163] 반응식 42



[1164]

[1165] 시약 및 조건: a) 붕산 또는 붕산 에스테르, Na_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-디옥산, H_2O, 마이크로웨이브, 110 ℃; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; c) NaOMe, MeOH, 55 ℃; d) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

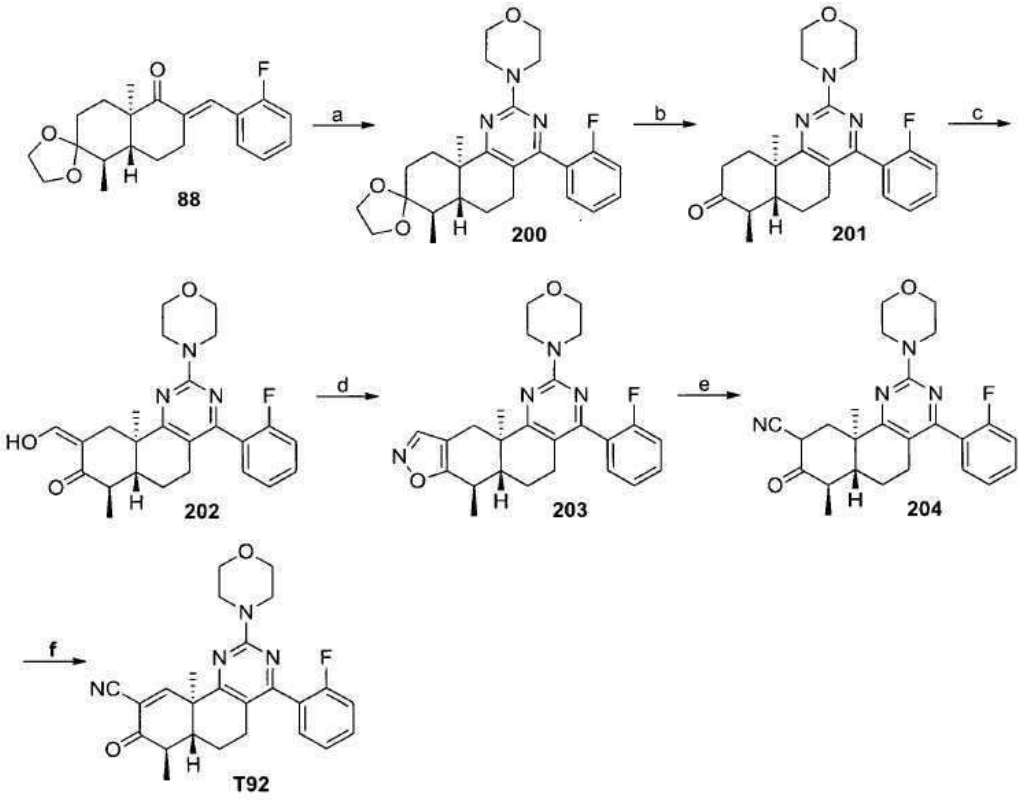
[1166] 반응식 43



[1167]

[1168] 시약 및 조건: a) 1-메틸피페라진, NMP, 100 ℃; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; c) K_2CO_3, MeOH, rt; d) DDQ, 벤젠, 85 ℃.

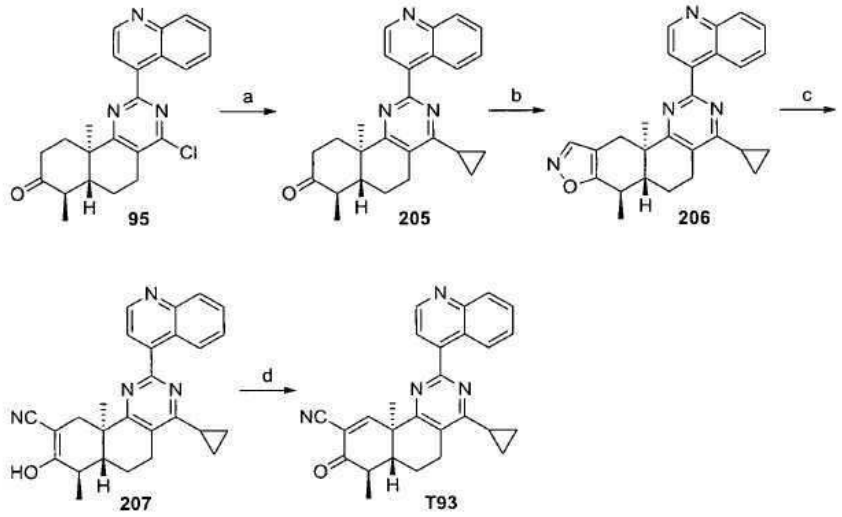
[1169] 반응식 44



[1170]

[1171] 시약 및 조건: a) i) *N*-아미디노모폴린 하이드로브로마이드, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; b) aq.3 N HCl, THF, rt; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 ℃-rt; e) K_2CO_3, MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, DMF, 60 ℃.

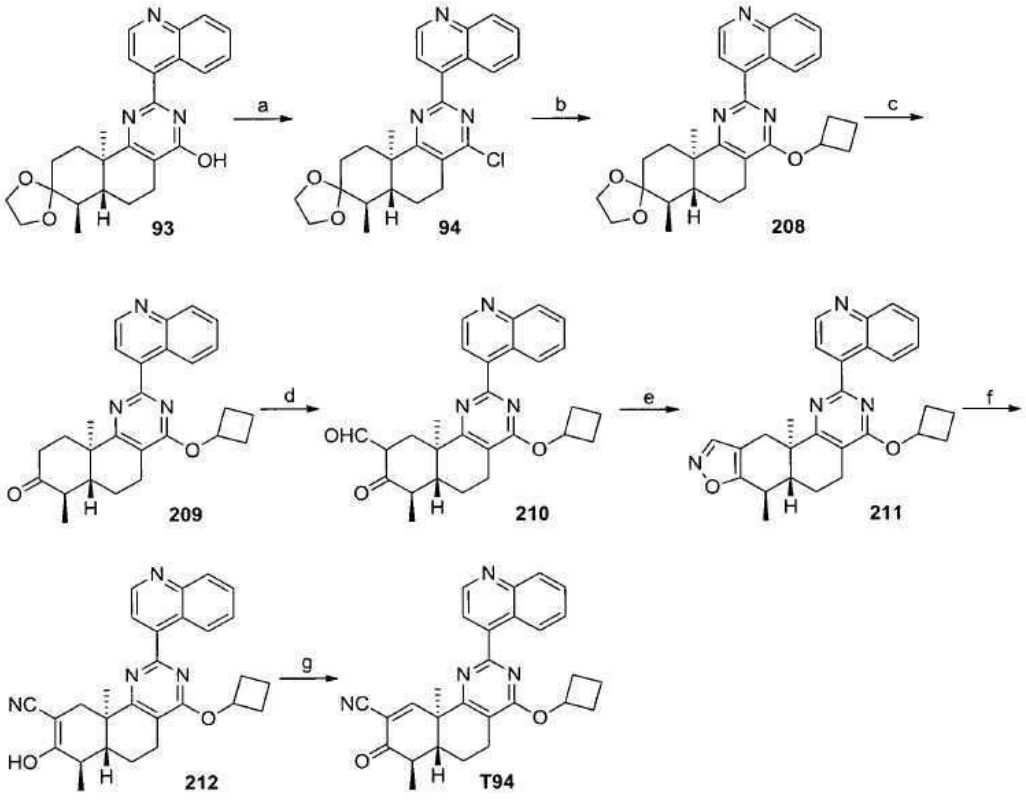
[1172] 반응식 45



[1173]

[1174] 시약 및 조건: a) 사이클로프로필붕산, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, 트리사이클로헥실포스핀, 톨루엔, H_2O, 마이크로웨이브, 130 ℃; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; c) NaOMe, MeOH, 55 ℃; d) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

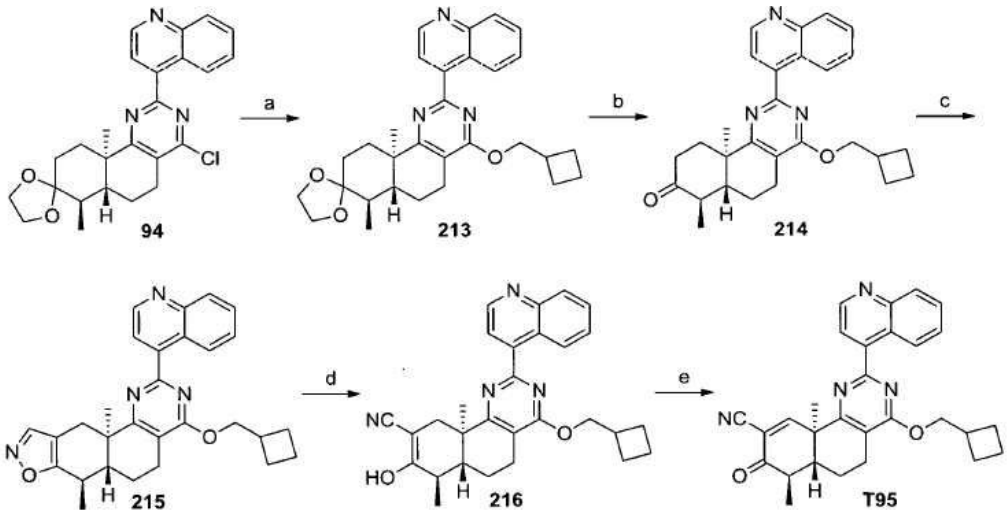
[1175] 반응식 46



[1176]

[1177] 시약 및 조건: a) i) $POCl_3$, 톨루엔, 마이크로웨이브, 100 ℃; ii) 에틸렌 글리콜, $TsOH \cdot H_2O$, 벤젠, 환류, $-H_2O$; b) 사이클로부탄올, NaH, THF, 60 ℃; c) aq.3 N HCl, THF, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 50 ℃; f) K_2CO_3, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

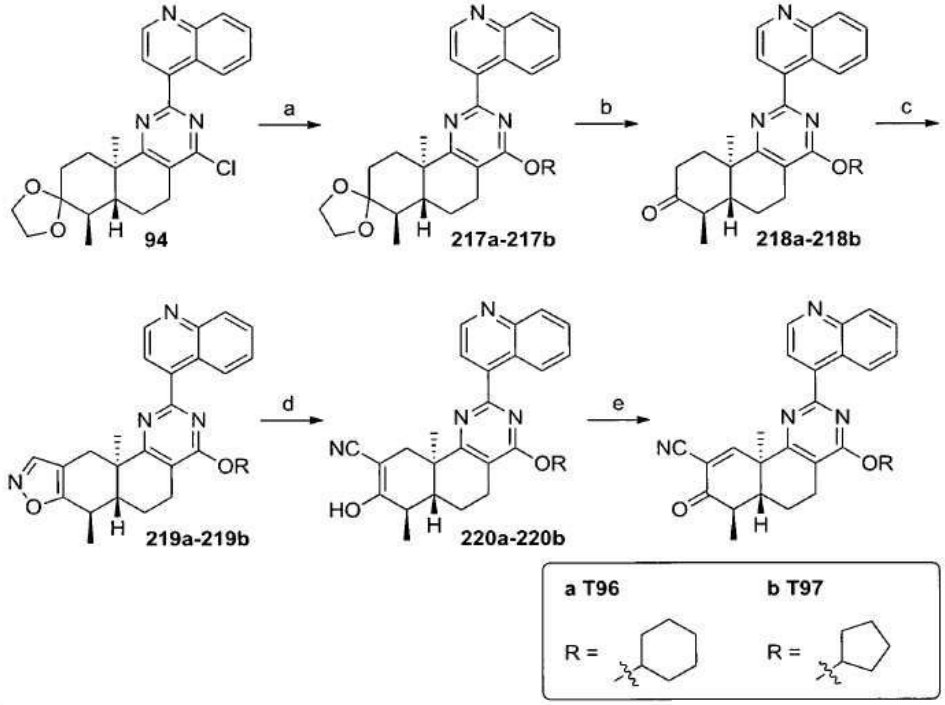
[1178] 반응식 47



[1179]

[1180] 시약 및 조건: a) 사이클로부탄메탄올, NaH, THF, rt 내지 50 ℃; b) aq.3 N HCl, THF, MeOH, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) K_2CO_3, MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

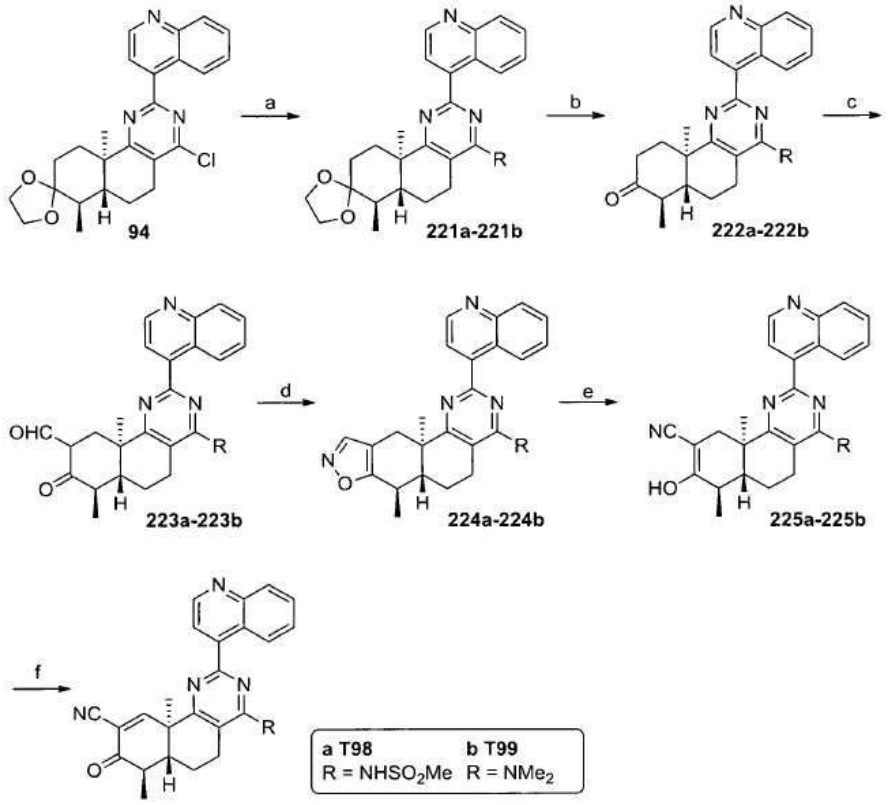
[1181] 반응식 48



[1182]

[1183] 시약 및 조건: a) ROH, NaH, THF, rt 내지 50 ℃; b) aq.3 N HCl, THF, MeOH, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) NaOMe, MeOH, 55 ℃; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

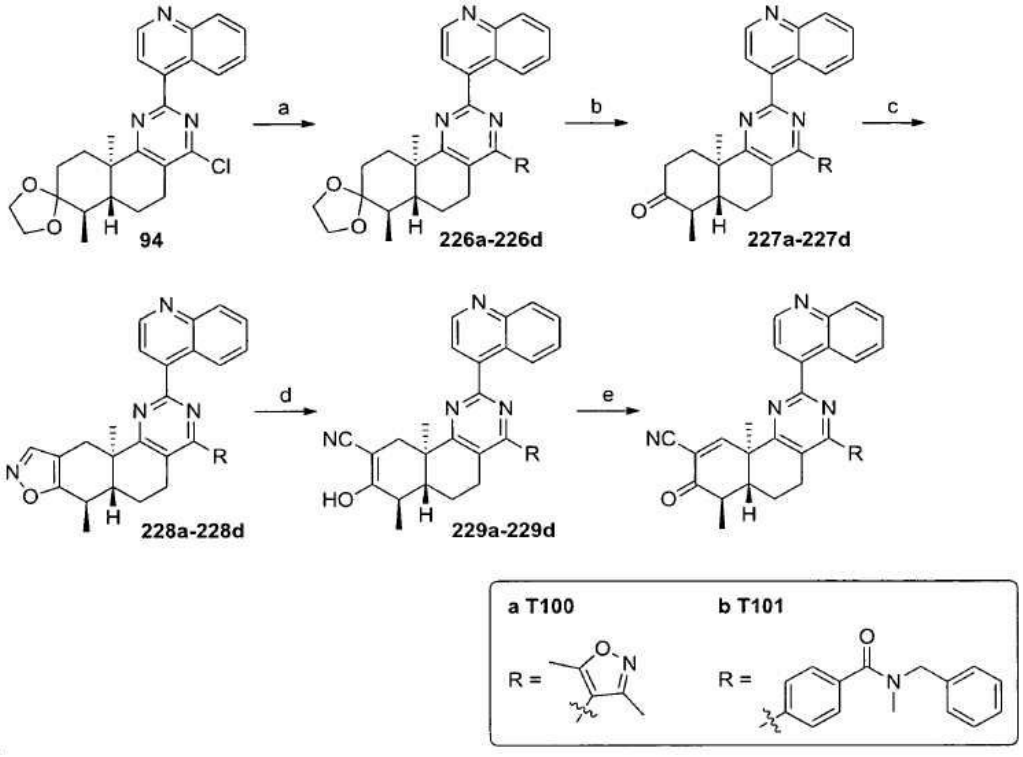
[1184] 반응식 49



[1185]

[1186] 시약 및 조건: a) $MeSO_2NH_2$, NaH, DMF, 80 ℃; b) aq.3 N HCl, THF, rt; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; d) NH_2OH·HCl, EtOH, AcOH, 50 ℃; e) K_2CO_3, MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

[1187] 반응식 50

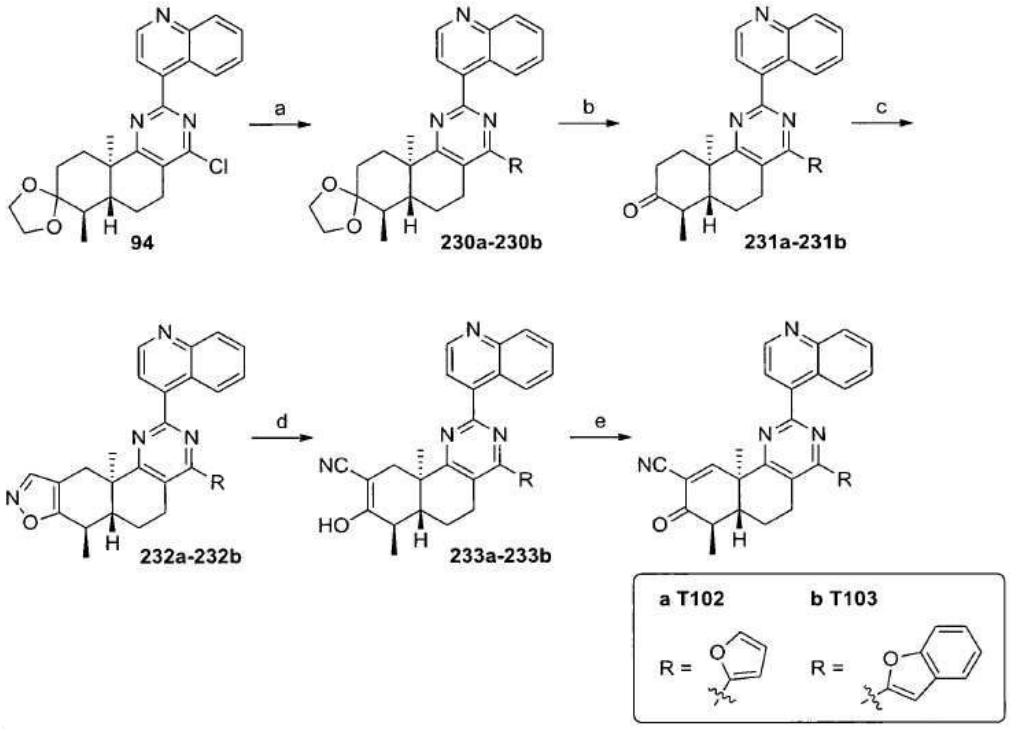


[1188]

[1189] 시약 및 조건: a) 붕산 또는 붕산 에스테르, $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, 1,4-디옥산, H_2O, 110 ℃, 마이크로웨이브;

b) aq.3 N HCl, MeOH, THF, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; ii) aq.6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) NaOMe, MeOH, 55 ℃; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃에서.

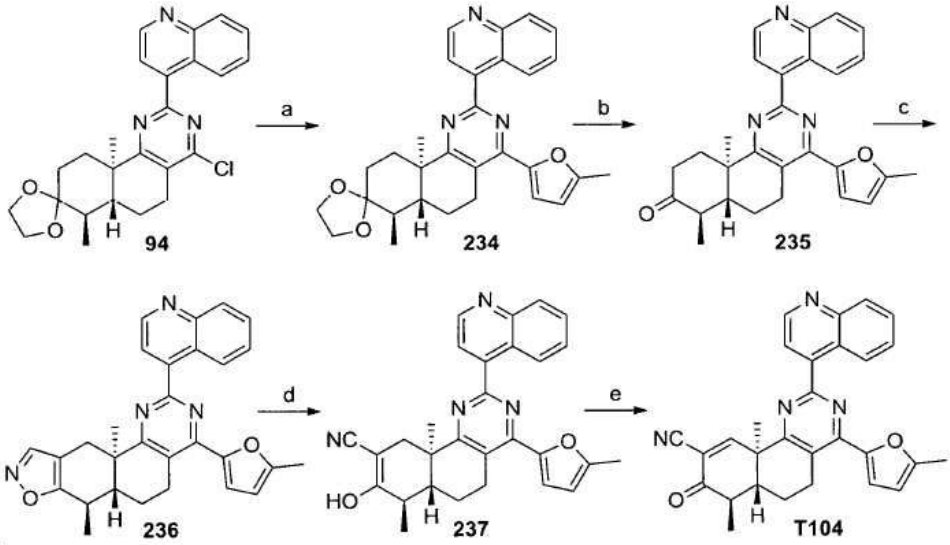
[1190] **반응식 51**



[1191]

[1192] 시약 및 조건: a) 붕산, $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, 1,4-디옥산, H_2O, 110 ℃, 마이크로웨이브; b) aq.3 N HCl, MeOH, THF, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; ii) aq.6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) NaOMe, MeOH, 55 ℃; e) DDQ, 벤젠, 환류.

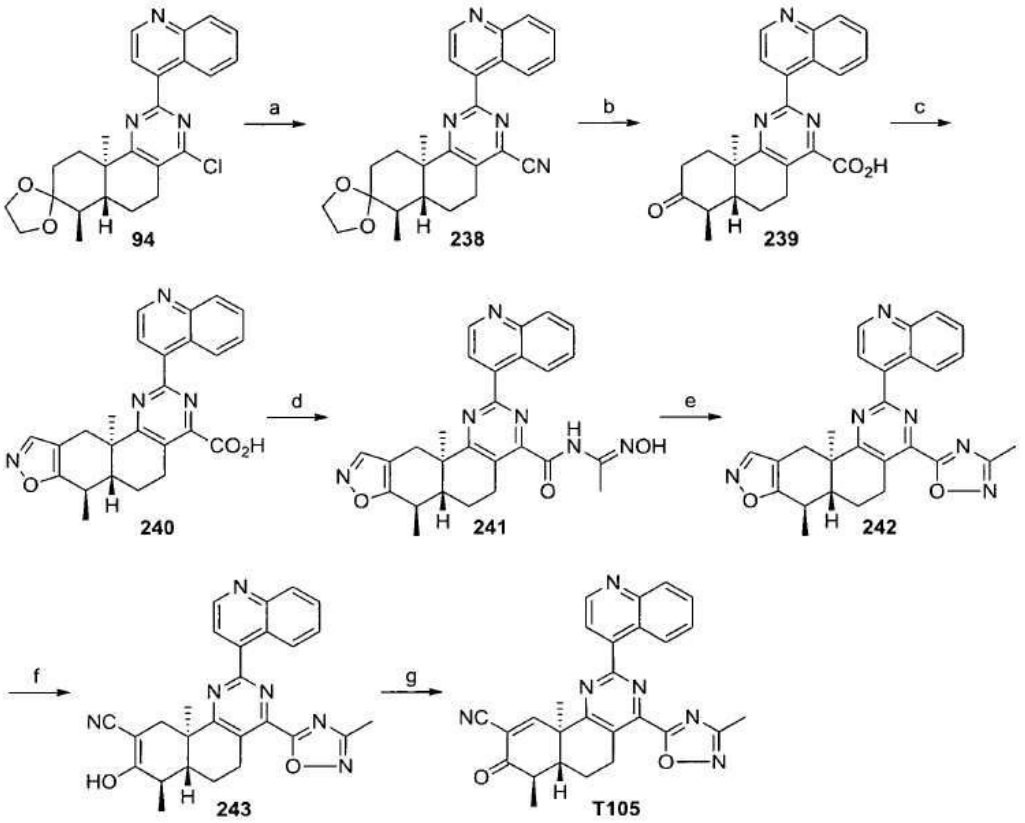
[1193] **반응식 52**



[1194]

[1195] 시약 및 조건: a) 5-메틸-2-푸란붕산 피나콜 에스테르, $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, 110 ℃, 마이크로웨이브; b) aq.3 N HCl, MeOH, THF, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; ii) aq.6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) NaOMe, MeOH, 55 ℃; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃에서.

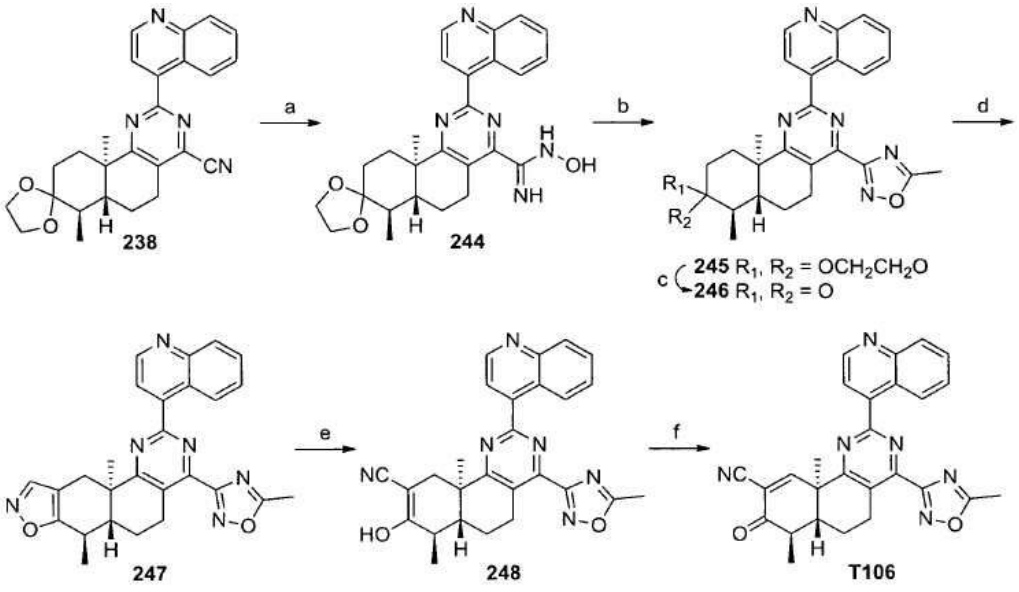
[1196] 반응식 53



[1197]

[1198] 시약 및 조건: a) $Zn(CN)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, DMA, 120 ℃; b) aq.H_2SO_4, 100 ℃; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) i) $(COCl)_2$, DMF, CH_2Cl_2, 0 ℃-rt; ii) 아세트아미드옥심, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 ℃-rt; e) 톨루엔, 환류, $-H_2O$; f) K_2CO_3, MeOH, rt; g) DDQ, 벤젠, 85 ℃.

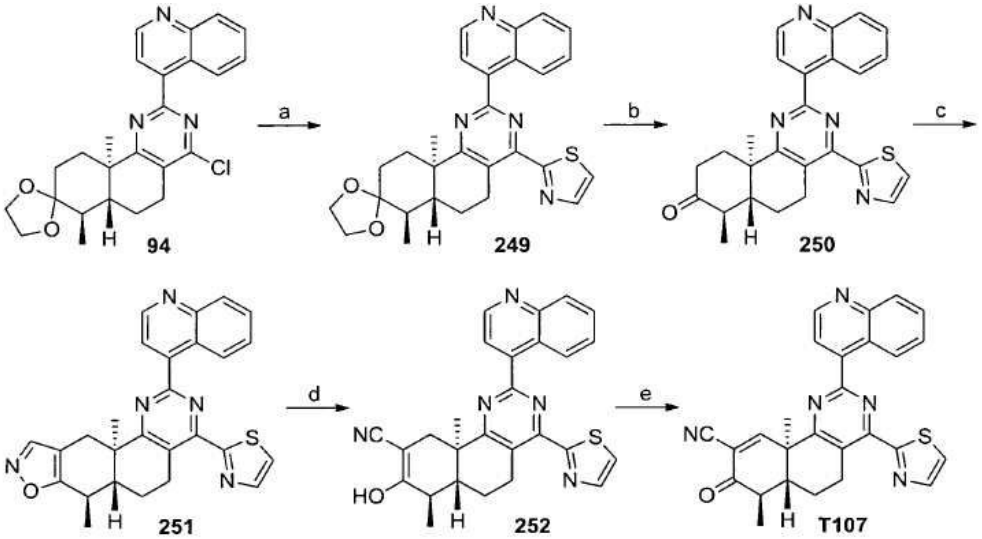
[1199] 반응식 54



[1200]

[1201] 시약 및 조건: a) $NH_2OH \cdot HCl$, $NaHCO_3$, EtOH, 환류 내지 rt; b) Ac_2O, AcOH, rt 내지 100 ℃; c) aq.3 N HCl, MeOH, rt; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; e) K_2CO_3, MeOH; f) DDQ, 벤젠, 85 ℃.

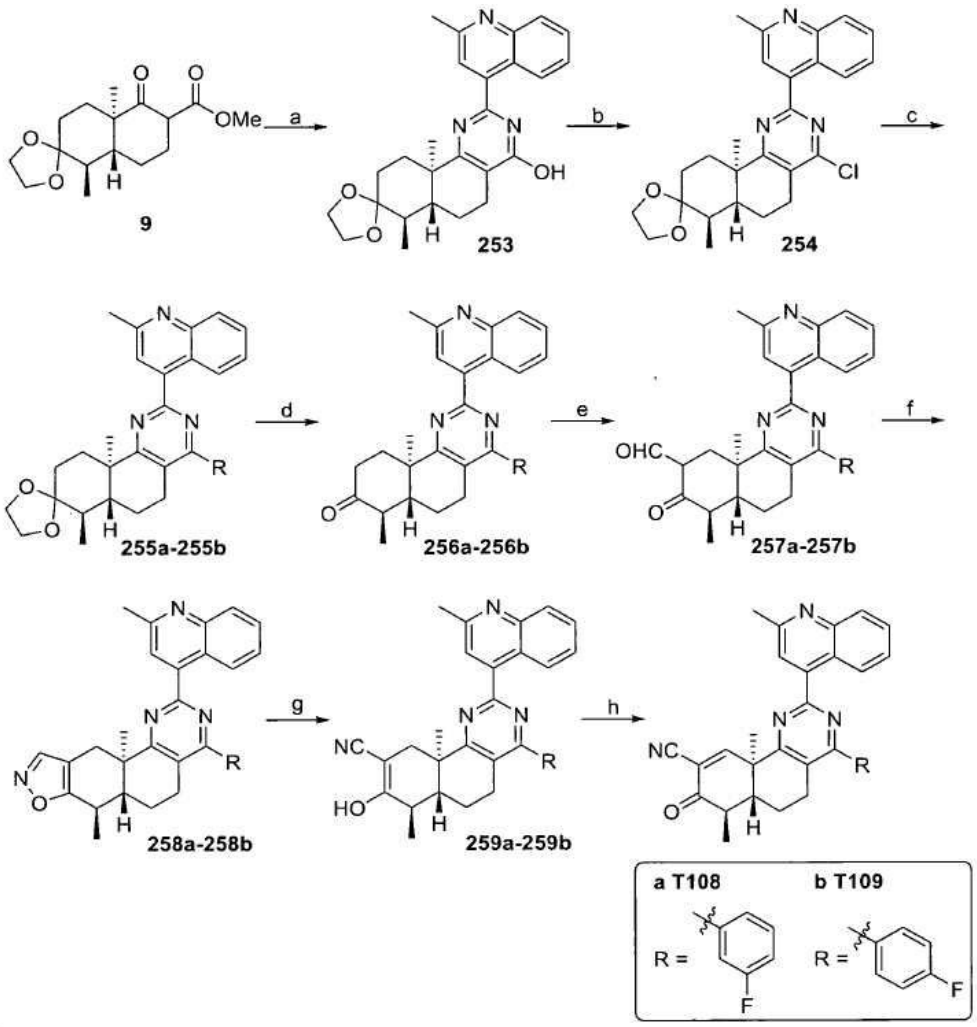
[1202] 반응식 55



[1203]

[1204] 시약 및 조건: a) 2-(트리-*n*-부틸스탄닐)티아졸, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-디옥산, 환류; b) aq.3 N HCl, MeOH, THF, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃-rt; ii) aq.6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) K_2CO_3, MeOH, rt; e) DDQ, 벤젠, 환류.

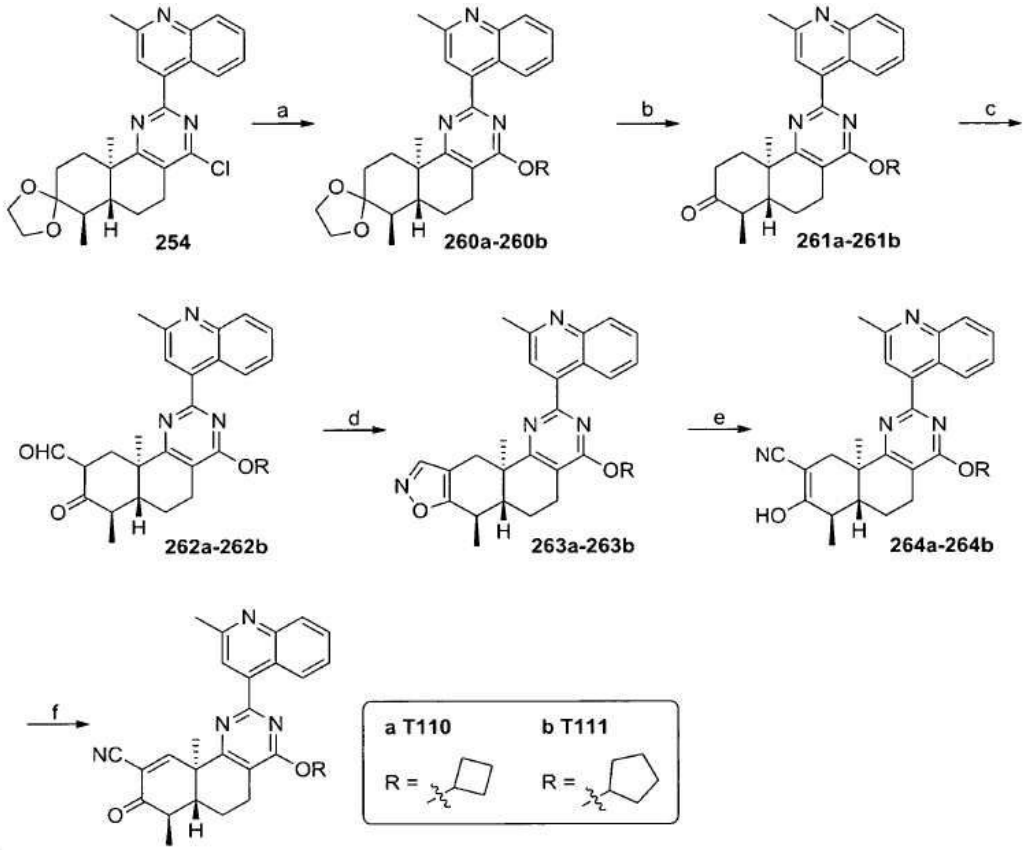
[1205] 반응식 56



[1206]

[1207] 시약 및 조건: a) 2-메틸-4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 40 ℃; b) i) $POCl_3$, 톨루엔, 마이크로웨이브, 100 ℃; ii) 에틸렌 글리콜, TsOH·H_2O, 벤젠, 환류, -H_2O; c) $RB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-디옥산, 90 ℃; d) aq.3 N HCl, MeOH, rt; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; f) NH_2OH·HCl, EtOH, 60 ℃-rt; g) K_2CO_3, MeOH, rt; h) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

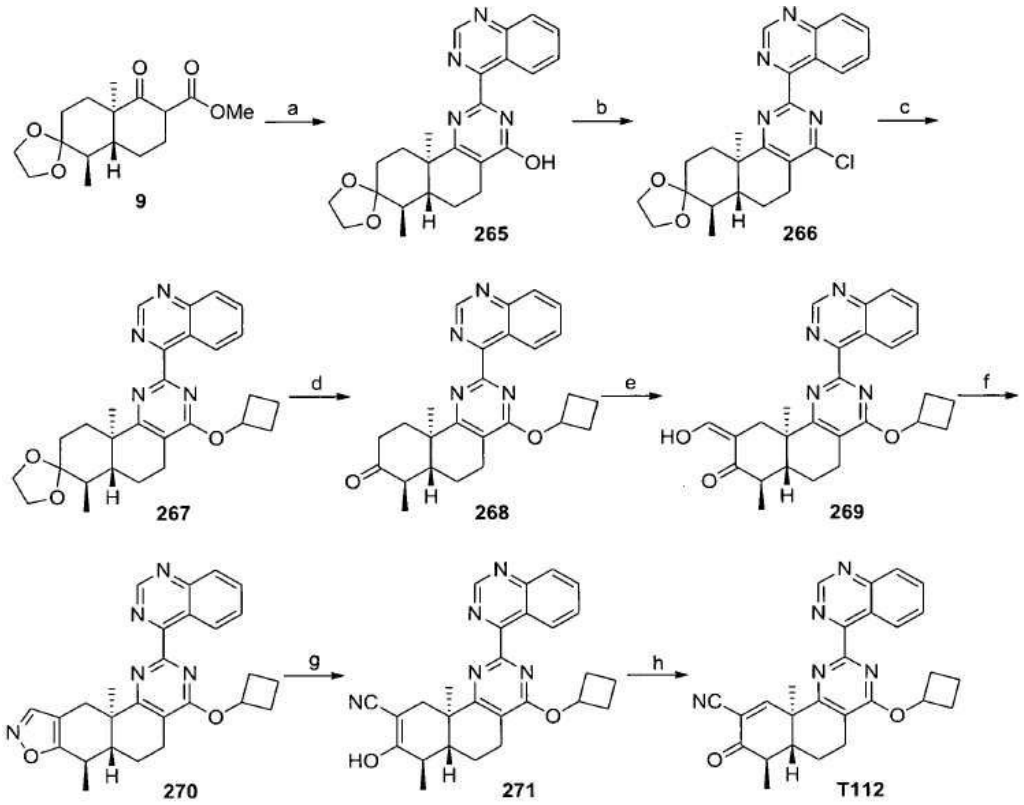
[1208] **반응식 57**



[1209]

[1210] 시약 및 조건: a) ROH, NaH, THF, 60 ℃; b) aq.3 N HCl, MeOH, rt; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; d) NH_2OH·HCl, AcOH, EtOH, heat; e) K_2CO_3, MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; 또는 Br_2, CH_2Cl_2, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

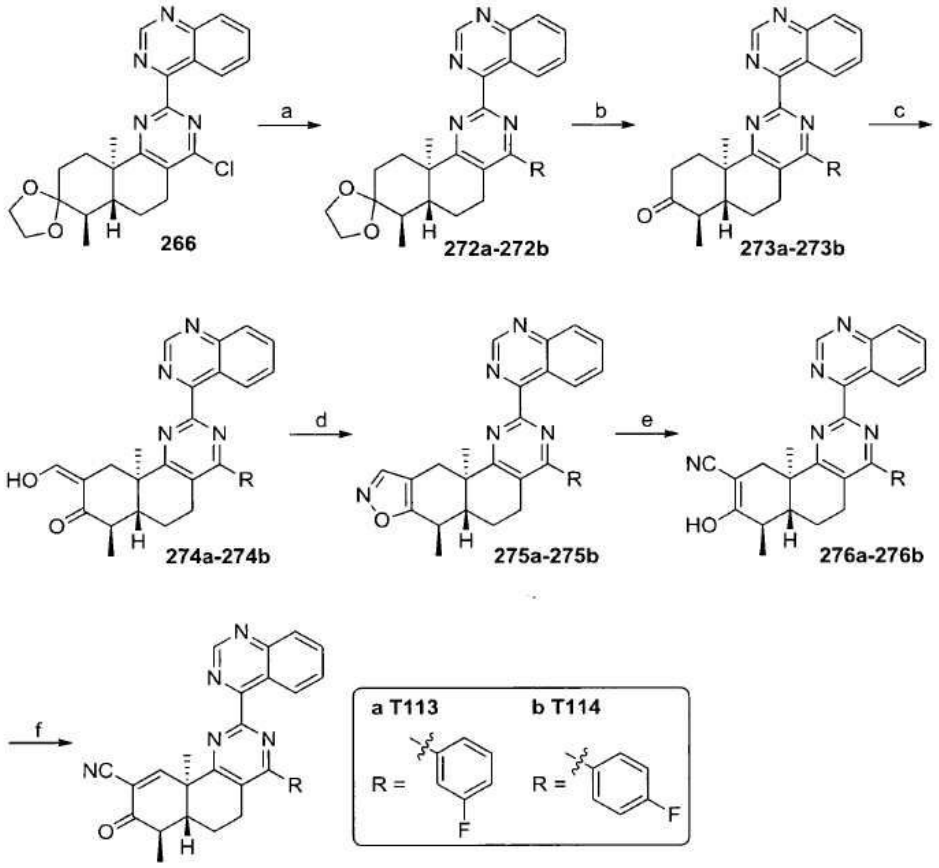
[1211] 반응식 58



[1212]

[1213] 시약 및 조건: a) 퀴나졸린-4-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 40 ℃; b) i) $POCl_3$, 톨루엔, 마이크로웨이브, 100 ℃; ii) 에틸렌 글리콜, TsOH·H_2O, 벤젠, 환류, -H_2O; c) 사이클로부탄올, NaH, THF, 60 ℃; d) aq.3 N HCl, THF, rt; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; f) NH_2OH·HCl, AcOH, EtOH, 50 ℃; g) K_2CO_3, MeOH, rt; h) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

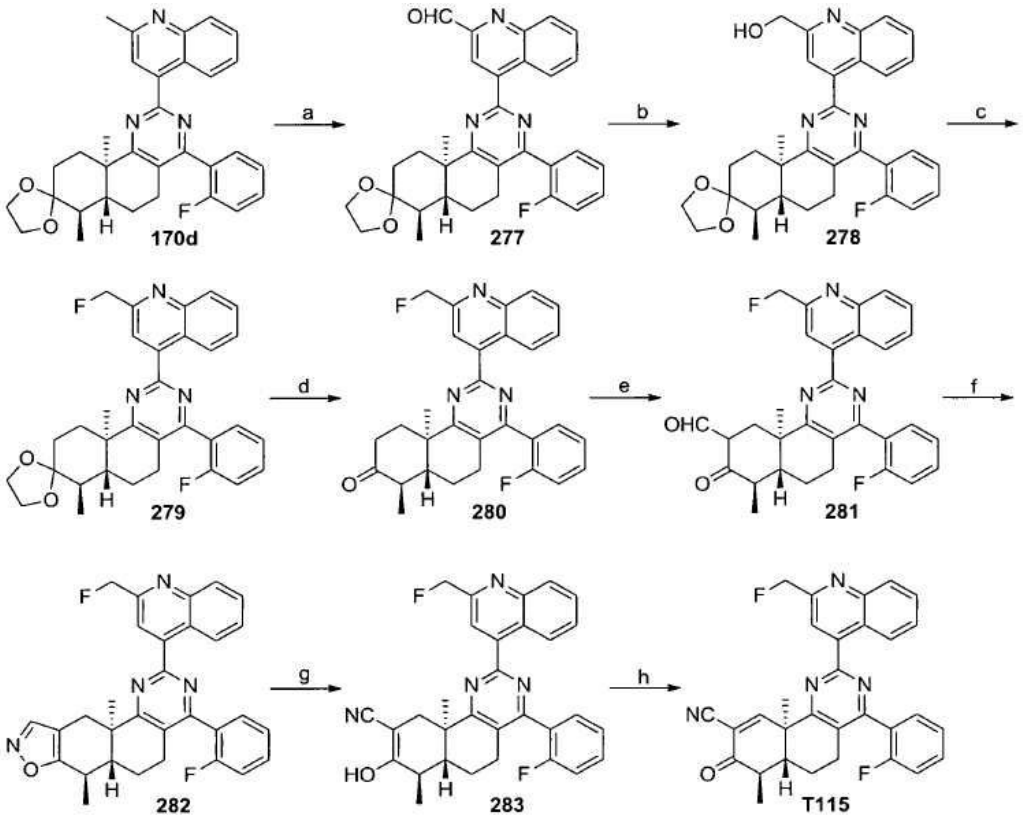
[1214] 반응식 59



[1215]

[1216] 시약 및 조건: a) $RB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(dppf)_2Cl_2$, 1,4-디옥산, 90 ℃; b) aq.3 N HCl, THF, rt; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 50 ℃; e) K_2CO_3, MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

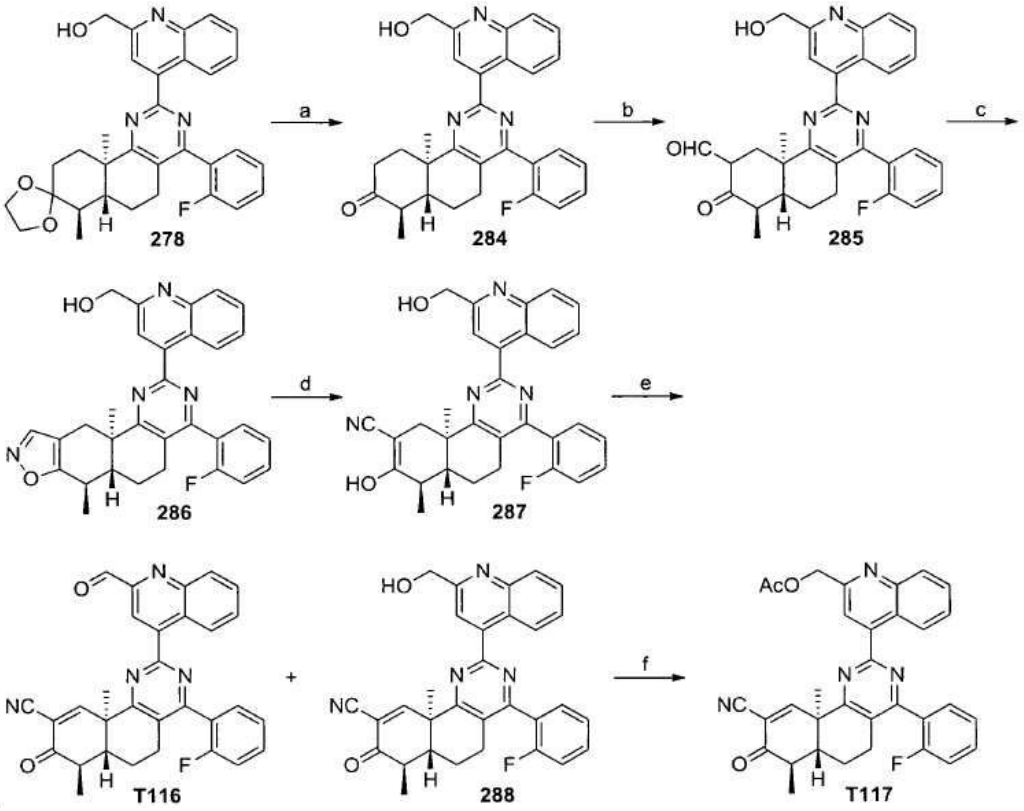
[1217] 반응식 60



[1218]

[1219] 시약 및 조건: a) SeO_2, 1,4-디옥산, 100 ℃; b) $NaBH_4$, EtOH, rt; c) DAST, CH_2Cl_2, 0 ℃; d) aq.3 N HCl, MeOH, rt; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; f) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 ℃-rt; g) K_2CO_3, MeOH, rt; h) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, DMF, 60 ℃.

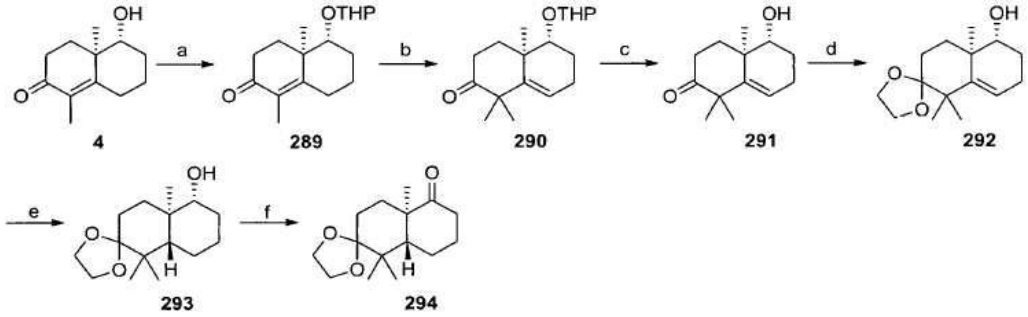
[1220] 반응식 61



[1221]

[1222] 시약 및 조건: a) aq.3 N HCl, MeOH, rt; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; c) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 ℃ 내지 rt; d) K_2CO_3, MeOH, rt; e) DDQ, 벤젠, 80 ℃; f) NaOAc, Ac_2O, rt.

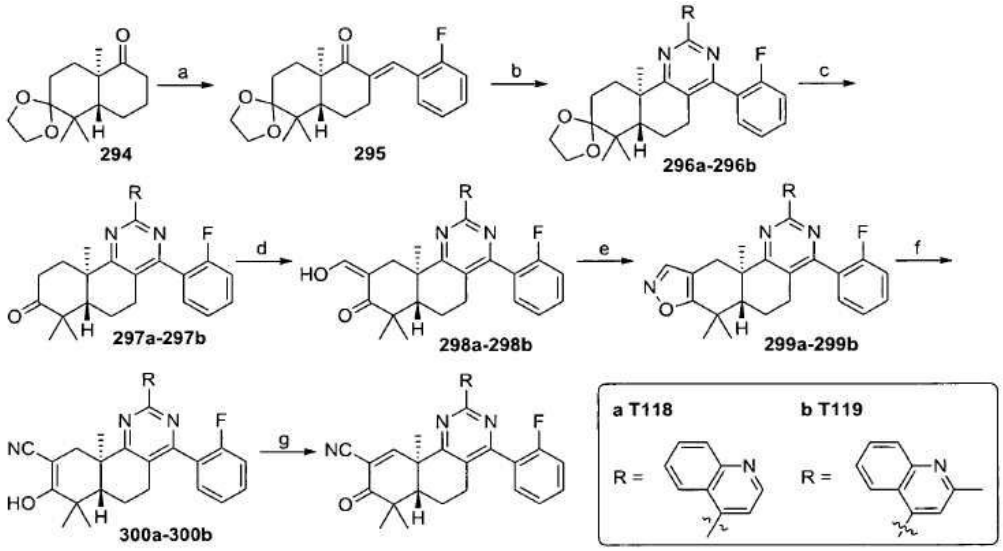
[1223] 반응식 62



[1224]

[1225] 시약 및 조건: a) 3,4-디하이드로-2*H*-피란, PPTS, CH_2Cl_2, rt; b) i) *t*-BuOK, 벤젠, rt-60 ℃; ii) MeI, 0 ℃-rt; c) PPTS, EtOH, 환류; d) 에틸렌 글리콜, *p*-TsOH, 벤젠, 환류, $-H_2O$; e) i) H_2, $Pd(OH)_2$ on C, MeOH, rt; ii) 에틸렌 글리콜, *p*-TsOH, 벤젠, 환류, $-H_2O$; f) PDC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, rt.

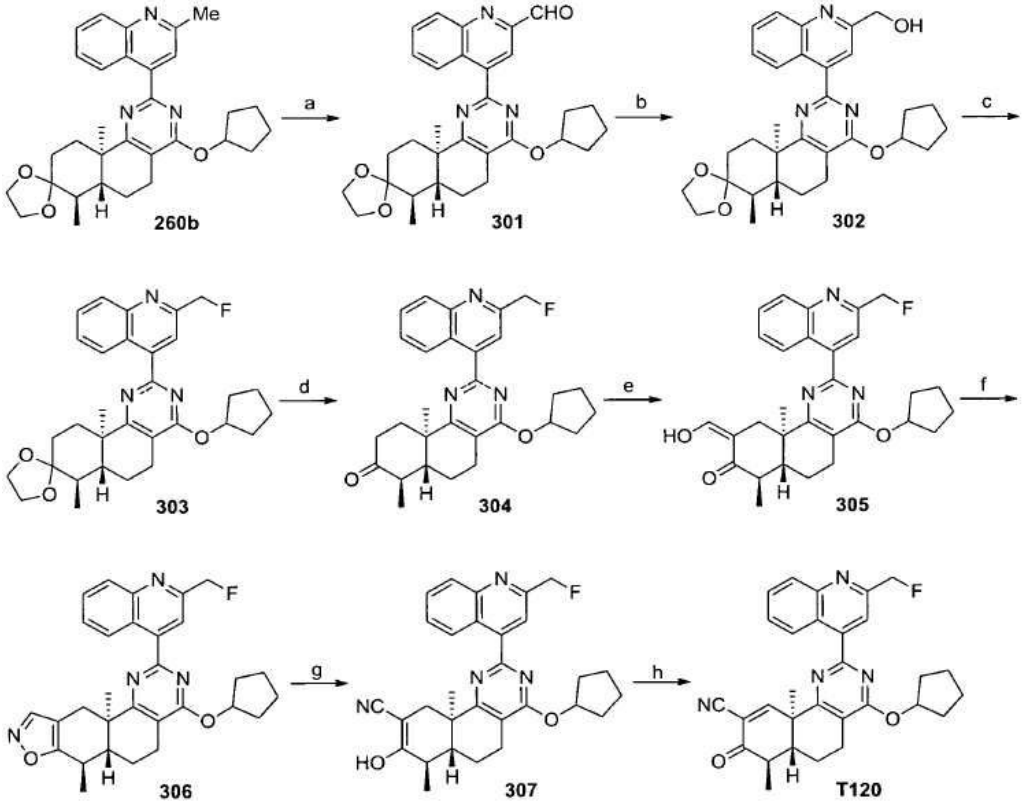
[1226] 반응식 63



[1227]

[1228] 시약 및 조건: a) 2-플루오로벤즈알데하이드, KF/Al_2O_3, EtOH, rt; b) i) $RC(NH)NH_2 \cdot HCl$, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; c) aq.HCl, MeOH, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ℃-rt; f) K_2CO_3, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

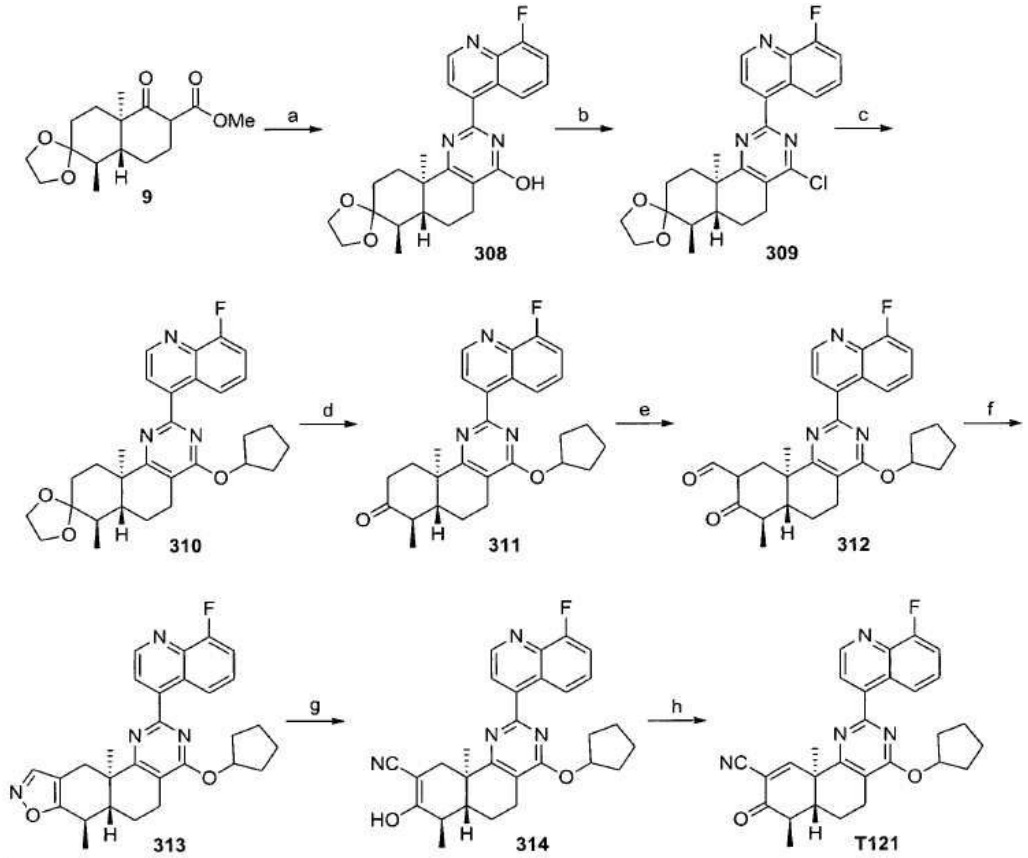
[1229] 반응식 64



[1230]

[1231] 시약 및 조건: a) SeO_2, 1,4-디옥산, 100 ℃; b) $NaBH_4$, EtOH, rt; c) DAST, CH_2Cl_2, 0 ℃; d) aq.3 N HCl, MeOH, rt; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; f) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 ℃-rt; g) K_2CO_3, MeOH, rt; h) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, DMF, 60 ℃.

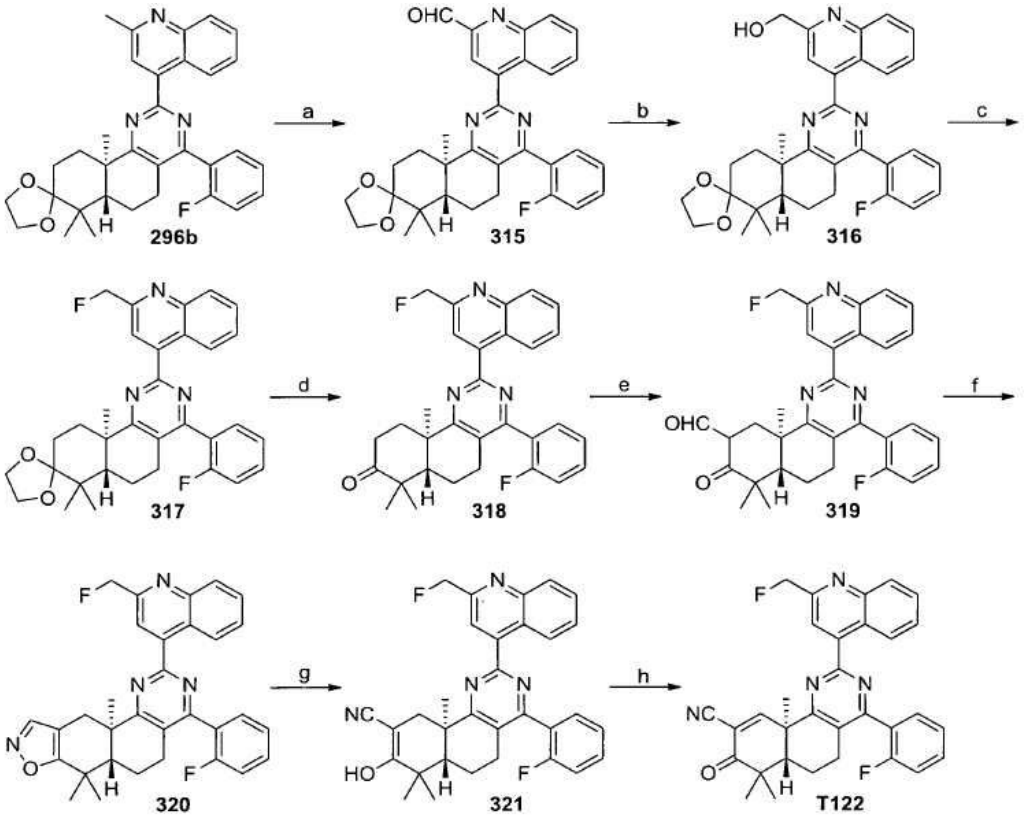
[1232] 반응식 65



[1233]

[1234] 시약 및 조건: a) 8-플루오로-4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 40 ℃; b) i) $POCl_3$, 톨루엔, 마이크로웨이브, 100 ℃; ii) 에틸렌 글리콜, TsOH·H_2O, 벤젠, 환류, -H_2O; c) NaH, 사이클로펜타놀, THF; d) aq.3 N HCl, THF, rt; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; f) NH_2OH·HCl, AcOH, EtOH, 50 ℃; g) K_2CO_3, MeOH, rt; h) i) Br_2, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

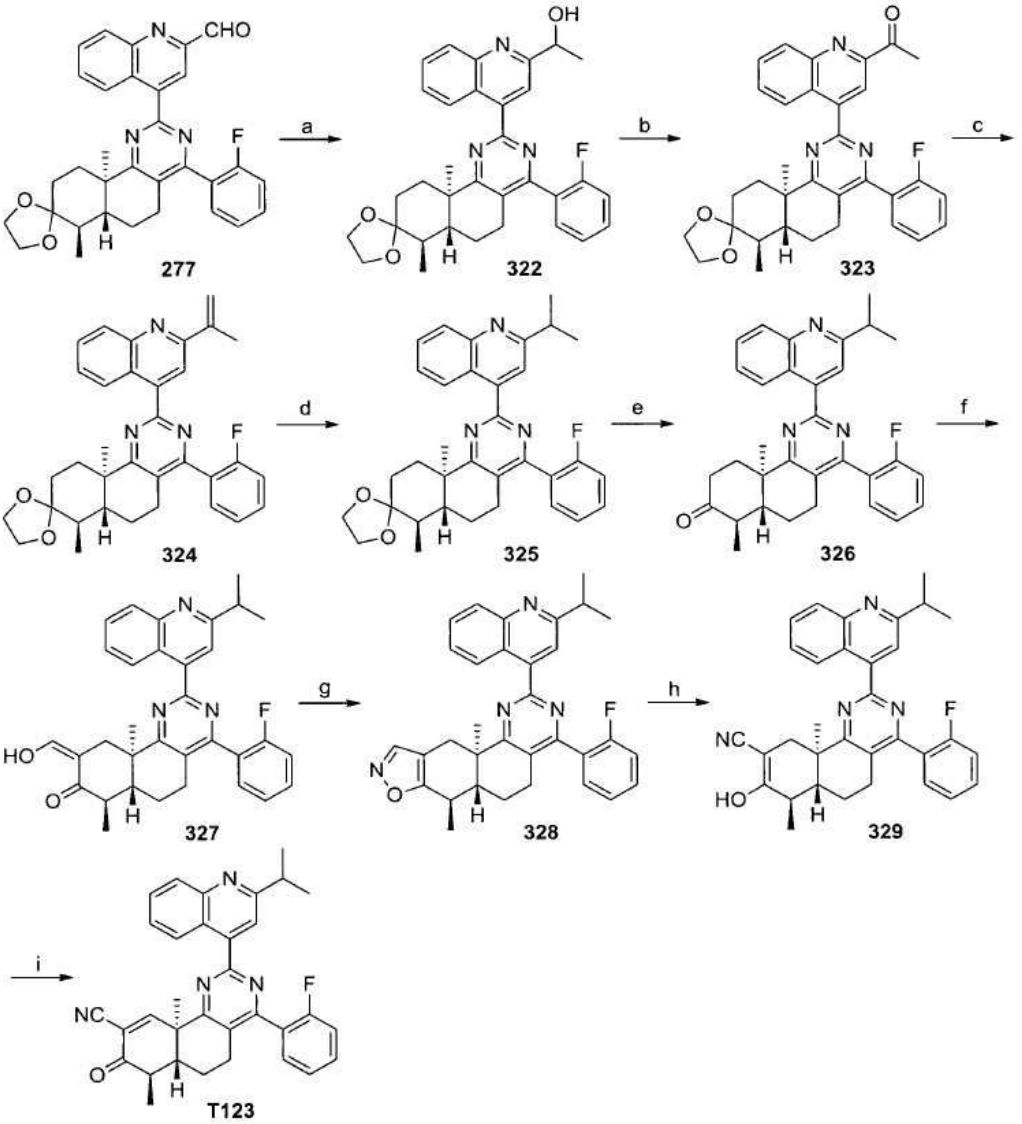
[1235] 반응식 66



[1236]

[1237] 시약 및 조건: a) SeO_2, 1,4-디옥산, 100 ℃; b) $NaBH_4$, EtOH, rt; c) DAST, CH_2Cl_2, 0 ℃; d) aq.3 N HCl, MeOH, rt; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; f) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 ℃-rt; g) K_2CO_3, MeOH, rt; h) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, DMF, 60 ℃.

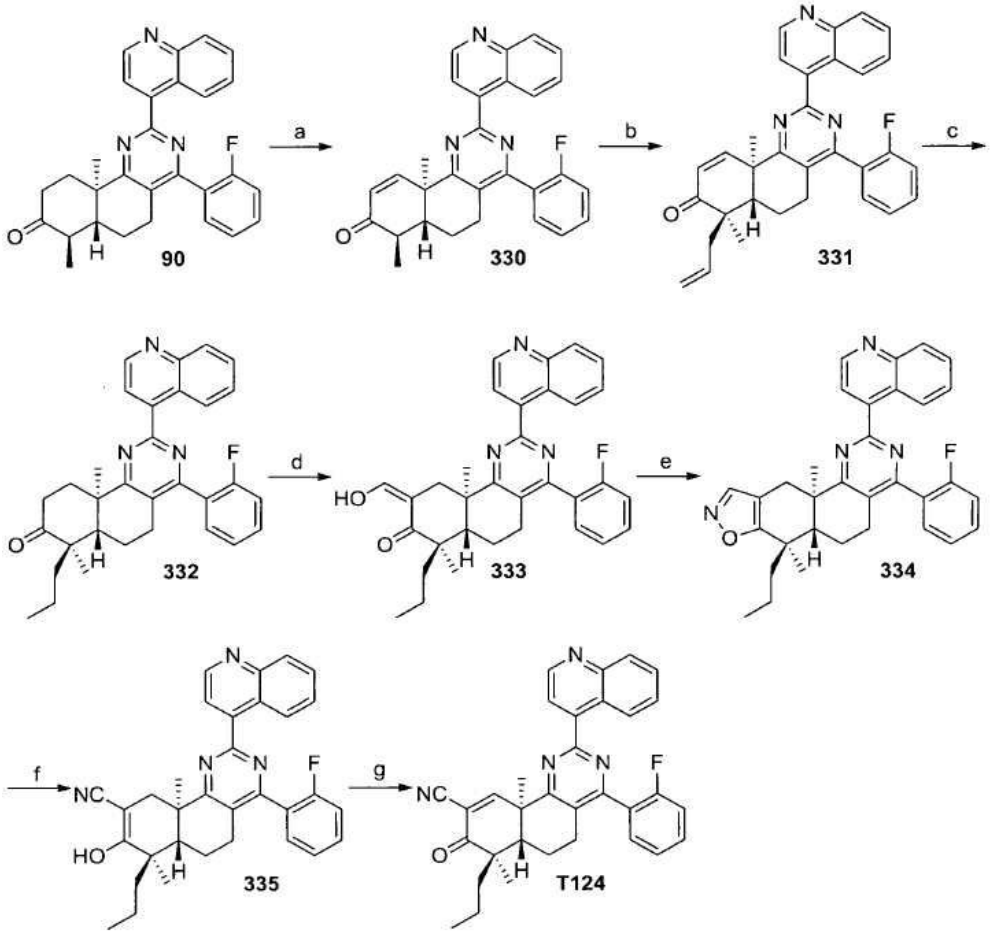
[1238] 반응식 67



[1239]

[1240] 시약 및 조건: a) MeMgBr, THF, 0 ℃-rt; b) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; c) $Me(Ph_3P)Br$, *t*-BuOK, THF, 0 ℃-rt; d) H_2, Pd/C, MeOH, EtOAc, rt; e) aq.3 N HCl, THF, rt; f) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃-rt; g) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 ℃-rt; h) K_2CO_3, MeOH, rt-50 ℃; i) 1) DBDMH, DMF, 0 ℃; 2) 피리딘, 60 ℃.

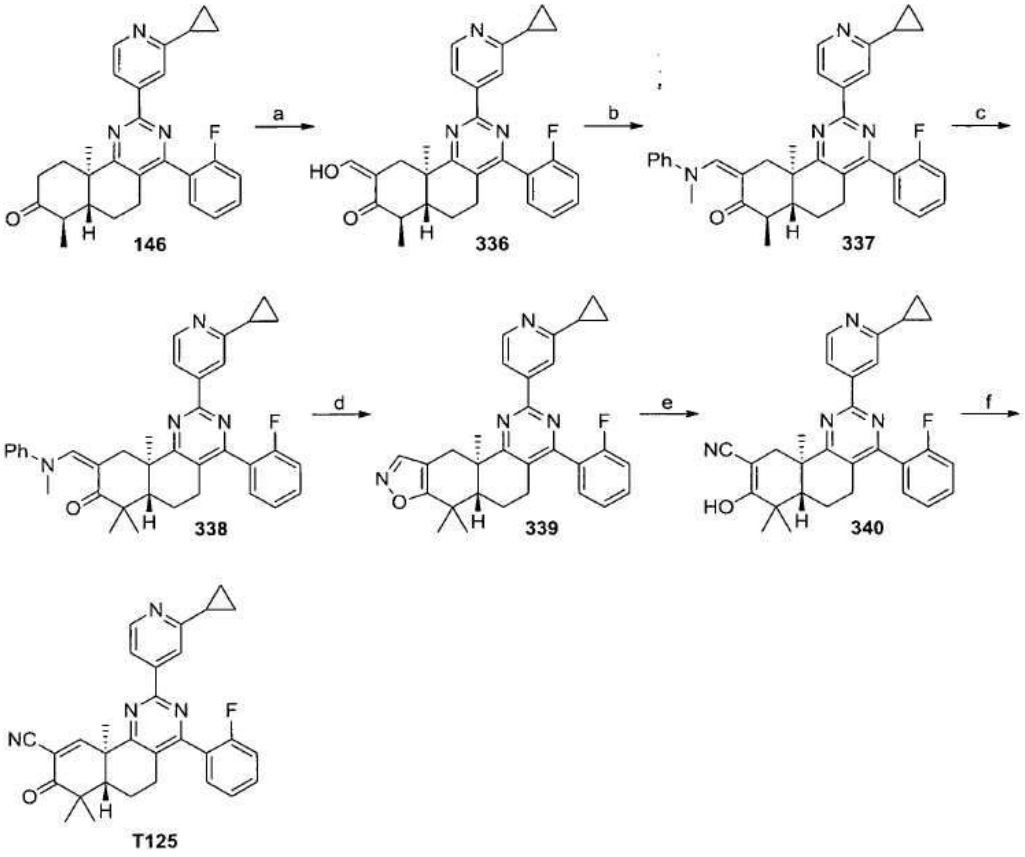
[1241] 반응식 68



[1242]

[1243] 시약 및 조건: a) IBX, DMSO, 65 ℃; b) KH, 알릴 브로마이드, THF, 0 ℃; c) H_2, 10% Pd/C, MeOH, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, HOAc, EtOH, 60 ℃; f) K_2CO_3, MeOH, rt 내지 50 ℃; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

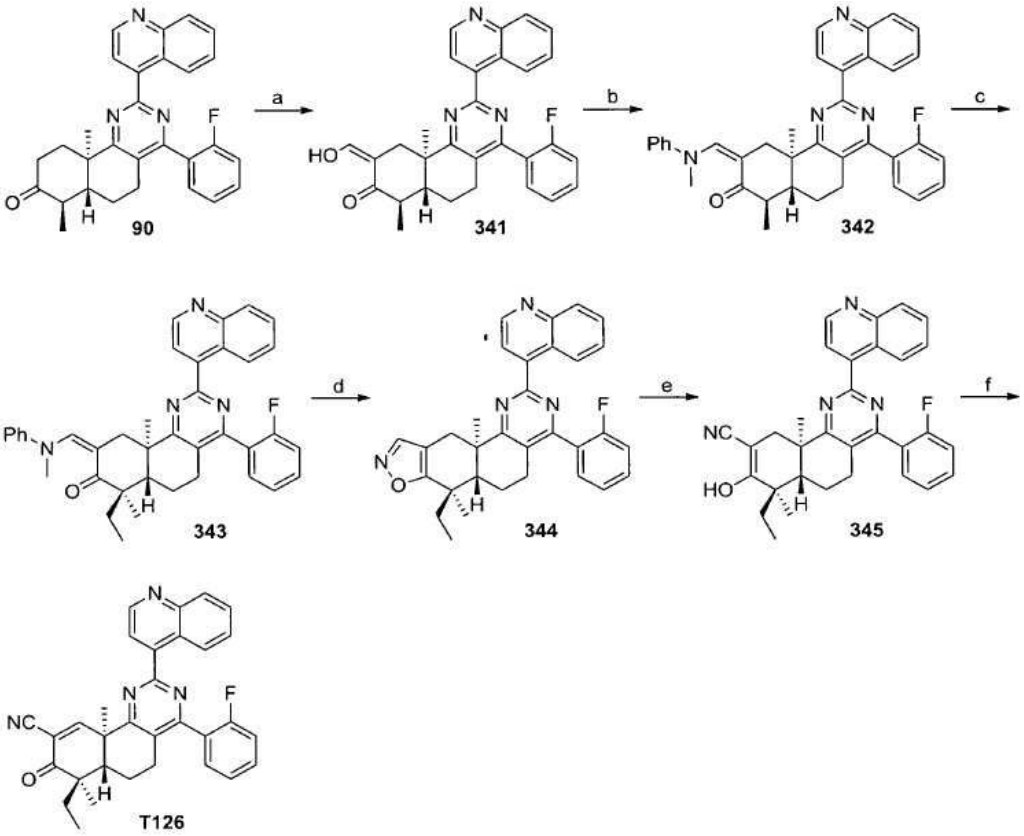
[1244] 반응식 69



[1245]

[1246] 시약 및 조건: a) HCO_2Et, NaOMe, 0 ℃ 내지 rt; b) $PhNHCH_3$, $MgSO_4$, *p*-TsOH·H_2O, CH_2Cl_2, rt; c) *t*-BuOK, MeI, THF, 0 ℃; d) NH_2OH·HCl, aq.1 N HCl, EtOH, 55 ℃; e) NaOMe, MeOH, 55 ℃; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃에서.

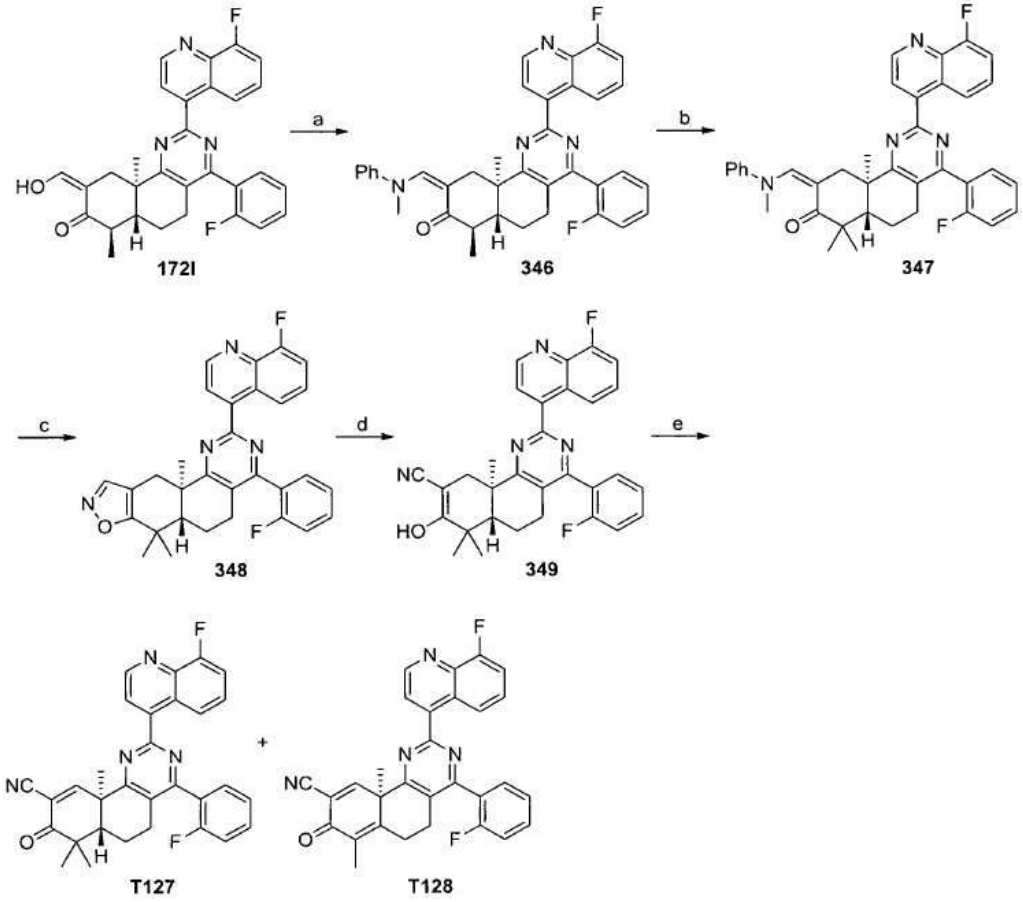
[1247] 반응식 70



[1248]

[1249] 시약 및 조건: a) HCO_2Et, NaOMe, 0 ℃ 내지 rt; b) $PhNHCH_3$, 벤젠, 환류,-H_2O, rt; c) *t*-BuOK, EtI, THF, 0 ℃; d) $NH_2OH \cdot HCl$, aq.1 N HCl, EtOH, 55 ℃; e) NaOMe, MeOH, 55 ℃; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃에서.

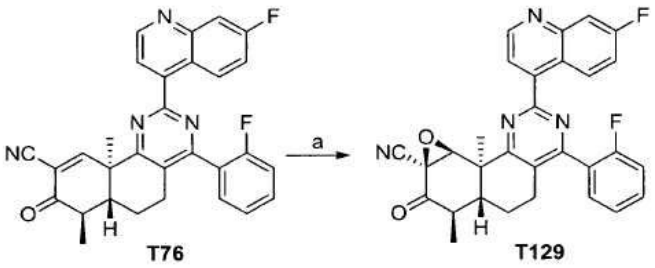
[1250] 반응식 71



[1251]

[1252] 시약 및 조건: a) *N*-메틸아닐린, 분자체, CH_2Cl_2, rt; b) *t*-BuOK, MeI, THF, 0 ℃; c) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, aq.1 N HCl, 50 ℃; d) K_2CO_3, MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

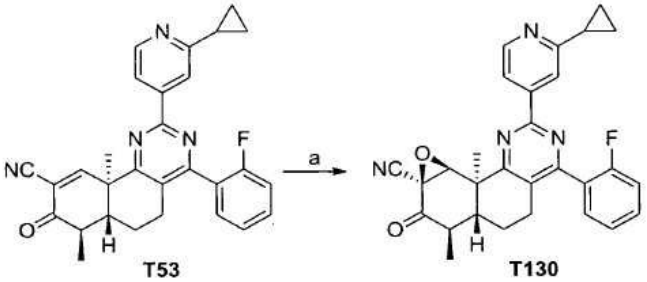
[1253] 반응식 72



[1254]

[1255] 시약 및 조건: a) aq.30% H_2O_2, MeCN, rt.

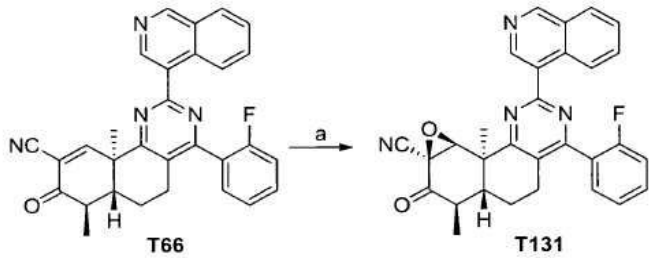
[1256] 반응식 73



[1257]

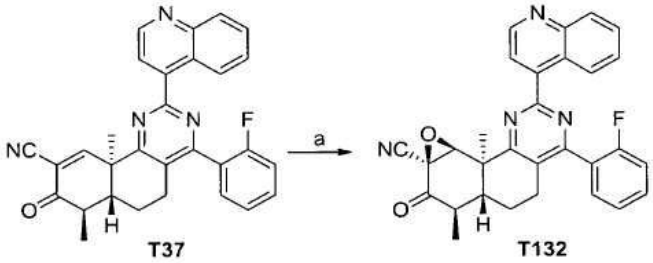
[1258] 시약 및 조건: a) aq.30% H_2O_2, MeCN, rt.

[1259] **반응식 74**

[1260] 

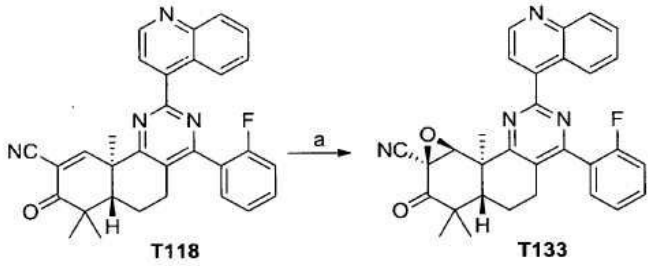
[1261] 시약 및 조건: a) aq.30% H_2O_2, MeCN, rt.

[1262] **반응식 75**

[1263] 

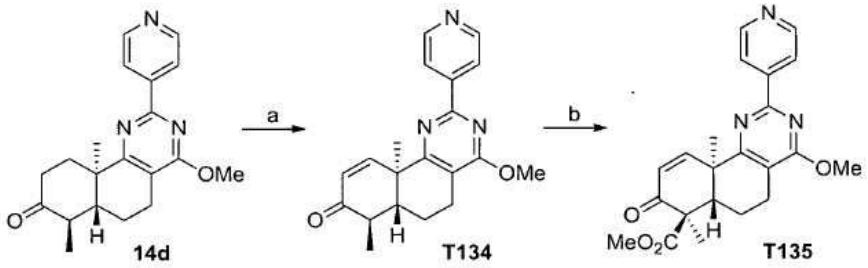
[1264] 시약 및 조건: a) aq.30% H_2O_2, MeCN, rt.

[1265] **반응식 76**

[1266] 

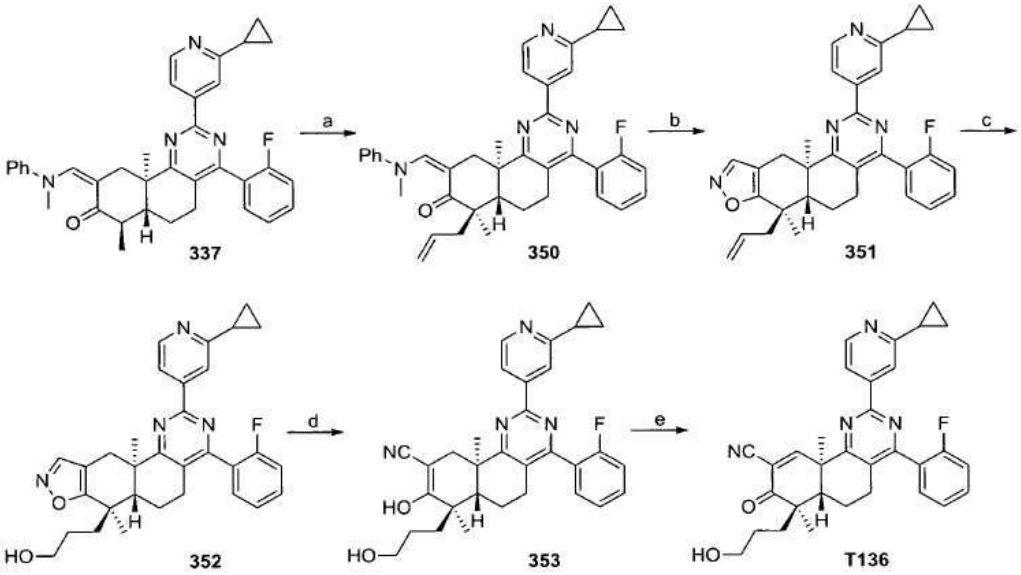
[1267] 시약 및 조건: a) aq.30% H_2O_2, MeCN, rt.

[1268] **반응식 77**

[1269] 

[1270] 시약 및 조건: a) i) LHMDS, PhSeCl, THF, -78 ℃; ii) 30% aq.H_2O_2, EtOAc, THF, rt; b) LDA, THF, -78 ℃ 내지 0 ℃; HMPA, $CNCO_2Me$, THF, -78 ℃.

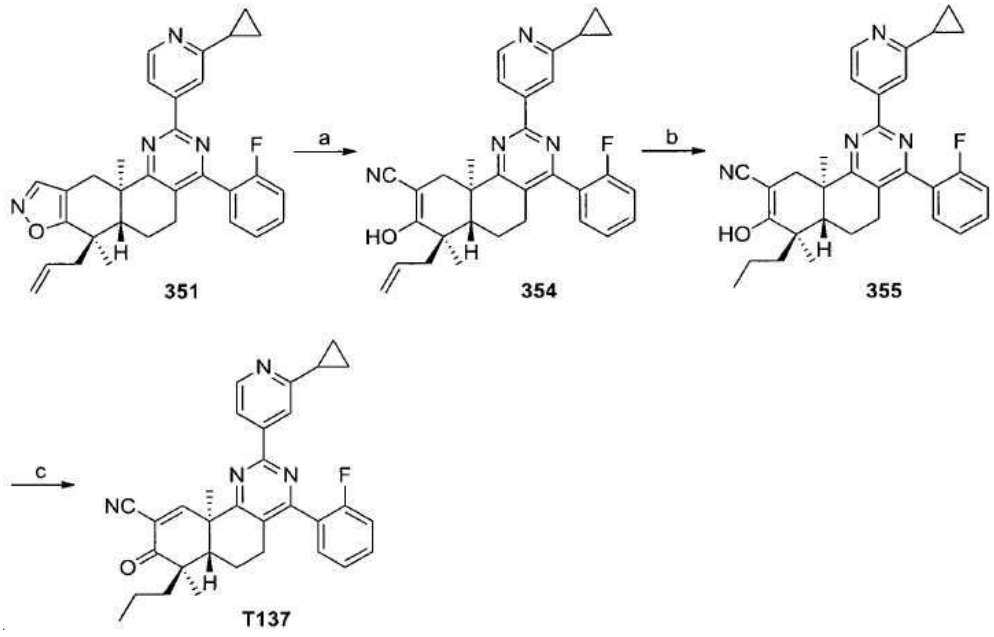
[1271] **반응식 78**



[1272]

[1273] 시약 및 조건: a) *t*-BuOK, 알릴 브로마이드, THF, 0 ℃; b) $NH_2OH \cdot HCl$, aq.1 N HCl, EtOH, 55 ℃; c) i) 9-BBN, THF, rt; ii) H_2O, aq.3N NaOH, 30% H_2O_2, 0 ℃에서 내지 rt; d) NaOMe, MeOH, 55 ℃; e) DDQ, 벤젠, 환류.

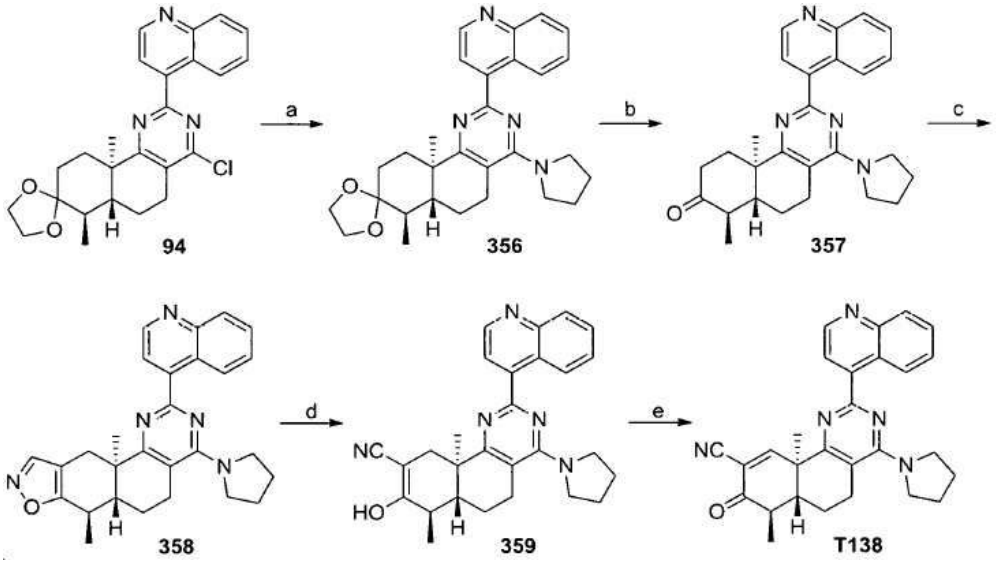
[1274] **반응식 79**



[1275]

[1276] 시약 및 조건: a) K_2CO_3, MeOH, rt; b) 10% Pd/C, H_2, EtOAc, rt; c) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃에서.

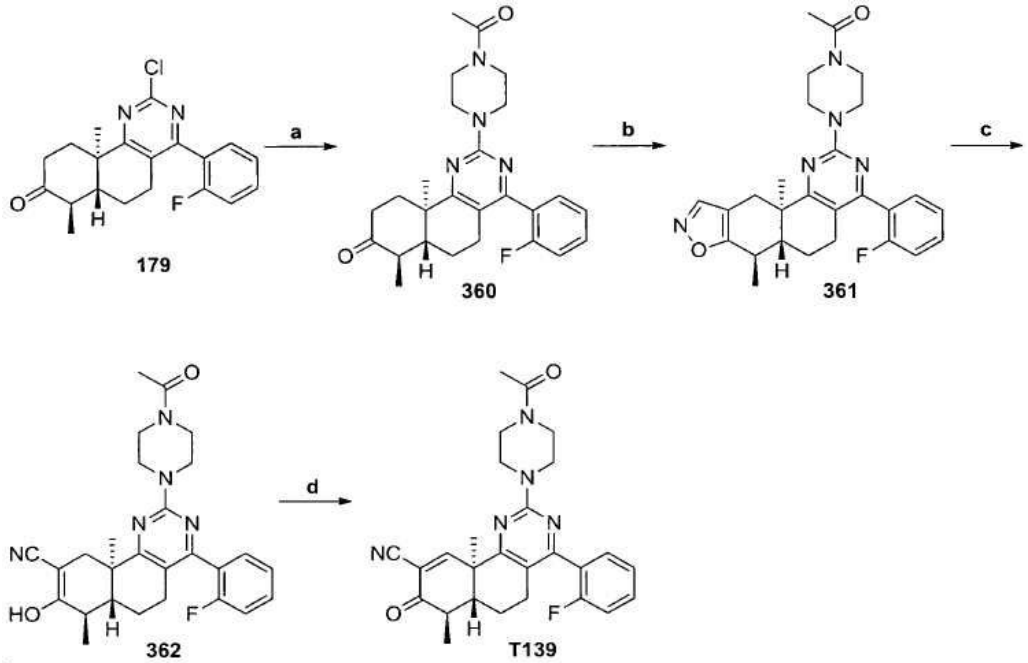
[1277] 반응식 80



[1278]

[1279] 시약 및 조건: a) 피롤리딘, 환류; b) aq.3 N HCl, THF, MeOH, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; ii) NH_2OH·HCl, aq.6 N HCl, EtOH, 55 ℃; d) NaOMe, MeOH, 55 ℃; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

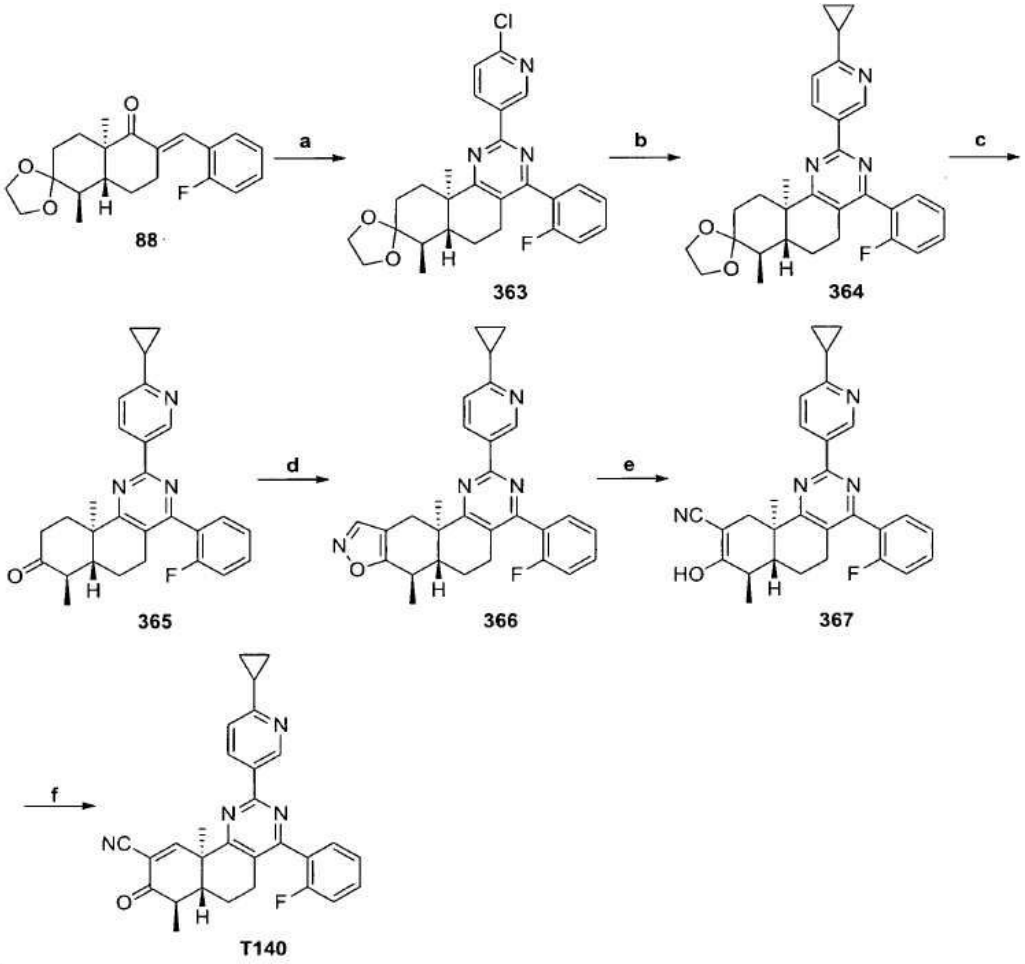
[1280] 반응식 81



[1281]

[1282] 시약 및 조건: a) 1-아세틸피페라진, NMP, 100 ℃; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, NH_2OH·HCl, EtOH, 55 ℃; c) NaOMe, MeOH, 55 ℃; d) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, DMF, 55 ℃.

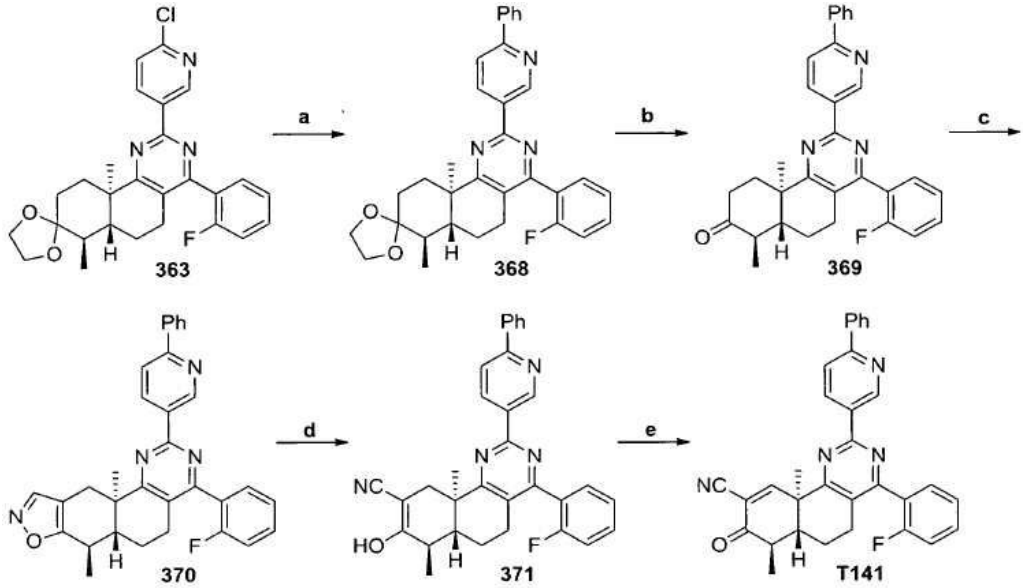
[1283] 반응식 82



[1284]

[1285] 시약 및 조건: a) i) 6-클로로피리딘-3-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 마이크로웨이브, 120 ℃; ii) DDQ, CH_2Cl_2, rt; b) 사이클로프로필붕산, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, 트리사이클로헥실포스핀, 톨루엔, H_2O, 마이크로웨이브, 130 ℃; c) aq.3 N HCl, MeOH, rt; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; e) NaOMe, MeOH, 55 ℃; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

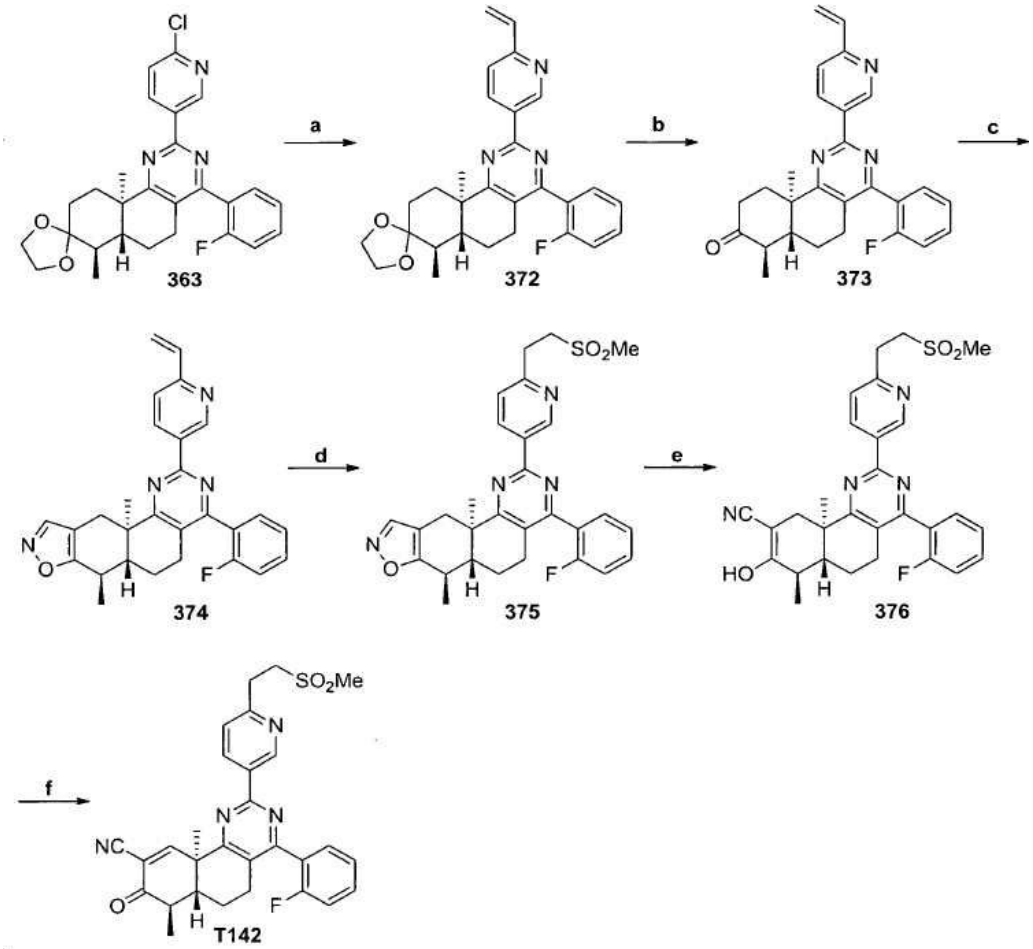
[1286] 반응식 83



[1287]

[1288] 시약 및 조건: a) $PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, 톨루엔, EtOH, H_2O, 마이크로웨이브, 110 ℃; b) aq.3 N HCl, THF, MeOH, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) NaOMe, MeOH, 55 ℃; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

[1289] 반응식 84

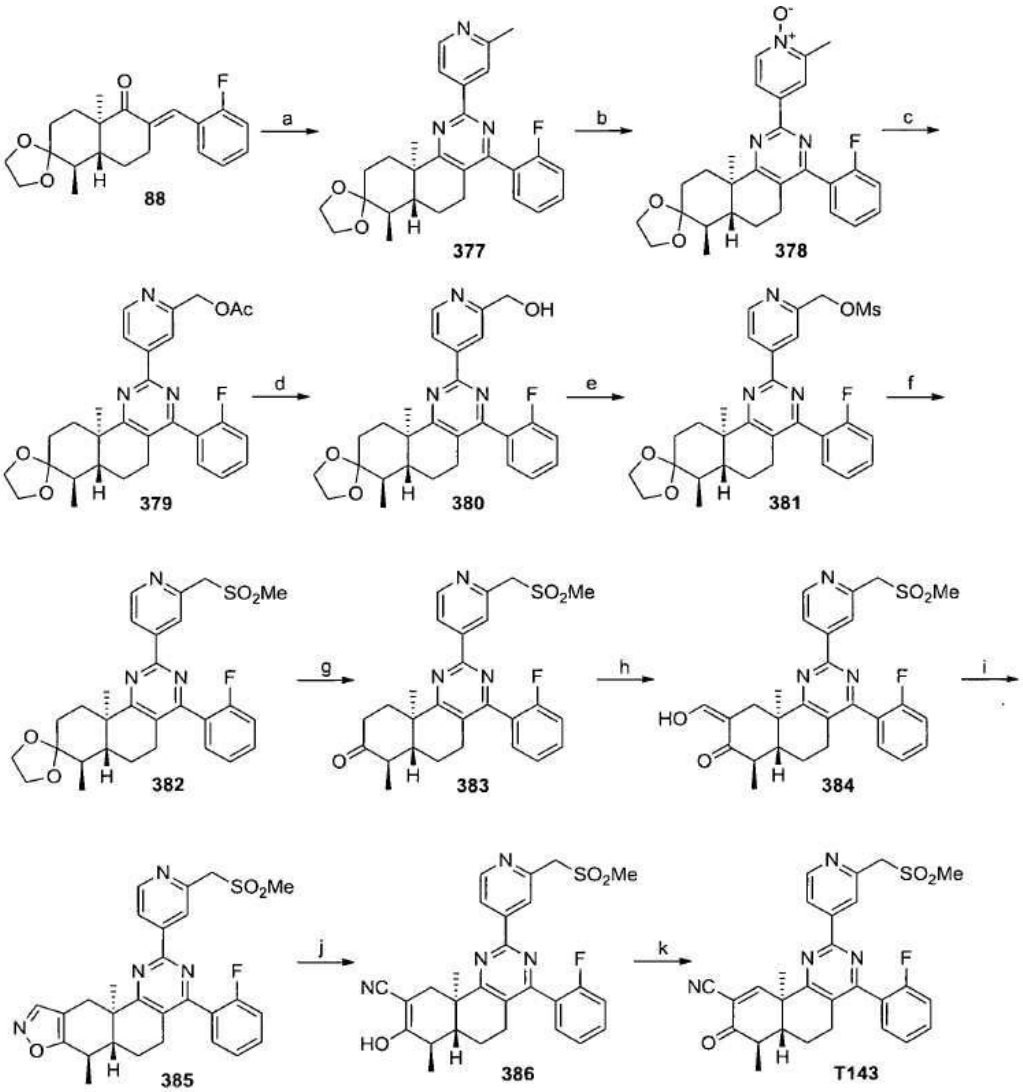


[1290]

[1291] 시약 및 조건: a) 칼륨 비닐트리플루오로보레이트, K_3PO_4, $Pd_2(dba)_3$, 트리사이클로헥실포스핀, 1,4-디옥산, H_2O,

마이크로웨이브, 140 ℃; b) aq.3 N HCl, MeOH, THF, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) $MeSO_2Na$, AcOH, EtOH, 60 ℃; e) K_2CO_3, MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

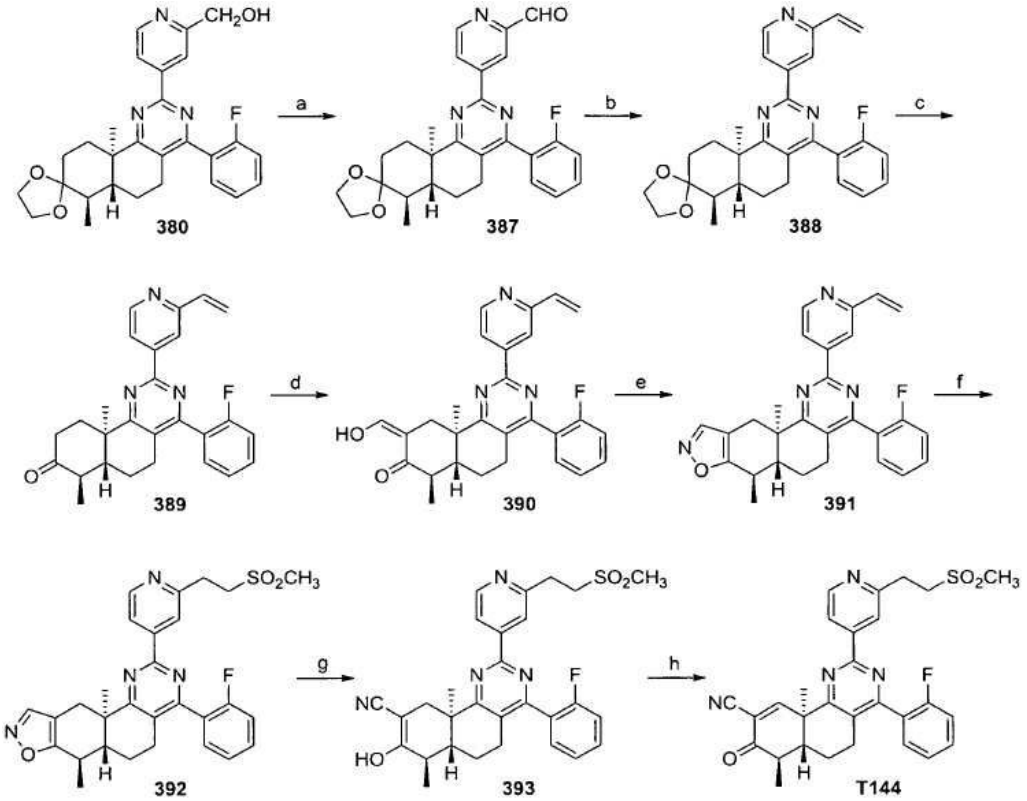
[1292] **반응식 85**



[1293]

[1294] 시약 및 조건: a) 2-메틸-4-피리딘카복스이미드아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 80 ℃; b) *m*-CPBA, CH_2Cl_2, rt; c) Ac_2O, 80 ℃; d) K_2CO_3, MeOH, rt; e) MsCl, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, 0 ℃; f) $MeSO_2Na$, DMF, rt; g) aq.3 N HCl, MeOH, rt; h) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; i) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ℃; j) K_2CO_3, MeOH, rt; k) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

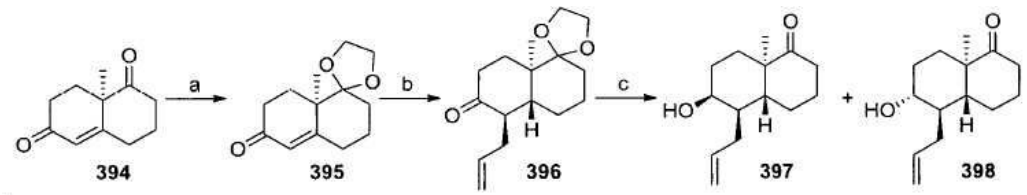
[1295] 반응식 86



[1296]

[1297] 시약 및 조건: a) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; b) $MePPh_3Br$, *t*-BuOK, THF, 0 ℃-rt; c) aq.3 N HCl, THF, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ℃; f) $MeSO_2Na$, AcOH, EtOH, 60 ℃; g) K_2CO_3, MeOH, rt; h) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

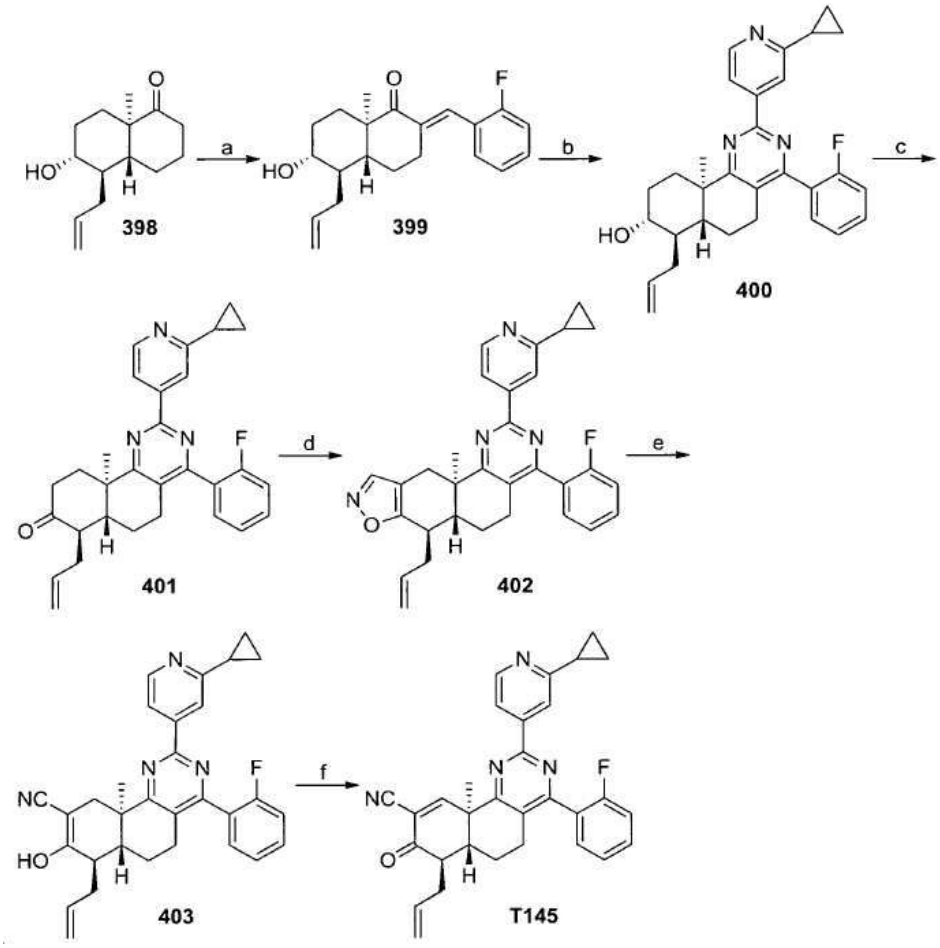
[1298] 반응식 87



[1299]

[1300] 시약 및 조건: a) 에틸렌 글리콜, *p*-TsOH·H_2O, rt; b) Li/NH_3 (l), THF, H_2O, -78 ℃; 알릴 브로마이드, -78 ℃; c) i) $NaBH_4$, EtOH, 0 ℃; ii) aq.3 N HCl, rt.

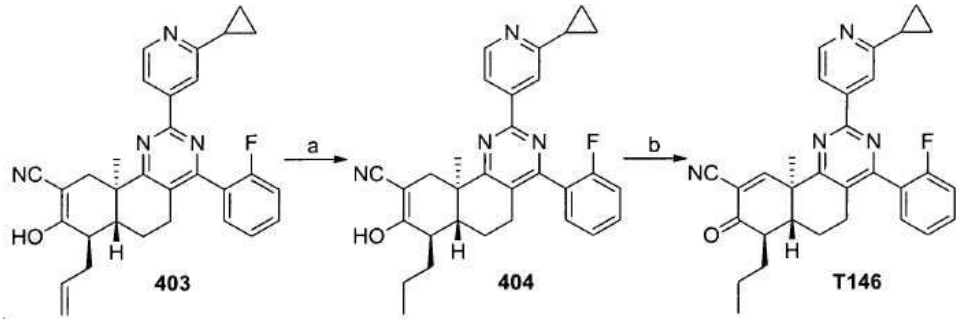
[1301] 반응식 88



[1302]

[1303] 시약 및 조건: a) 2-플루오로벤즈알데하이드, KF/Al_2O_3, EtOH, rt; b) i) 2-사이클로프로필-4-카복스이미드아미드 피리딘 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; c) 데스-마틴 페리오디난, CH_2Cl_2, rt; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃-rt; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 ℃; e) NaOMe, MeOH, 55 ℃; f) DDQ, 톨루엔, 85 ℃.

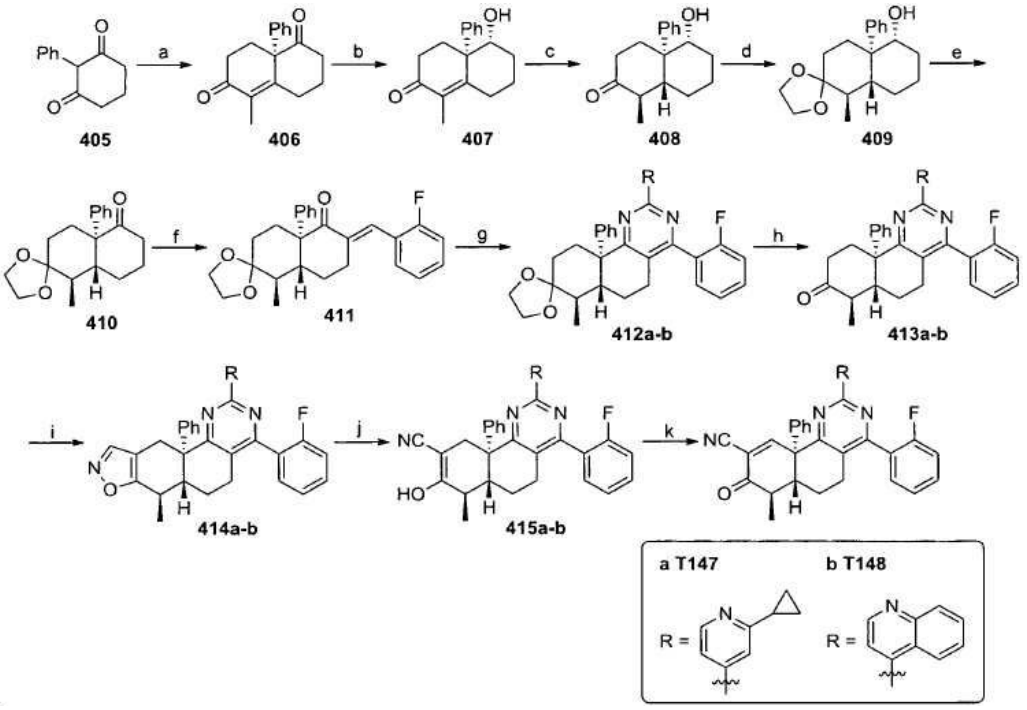
[1304] 반응식 89



[1305]

[1306] 시약 및 조건: a) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, rt; b) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

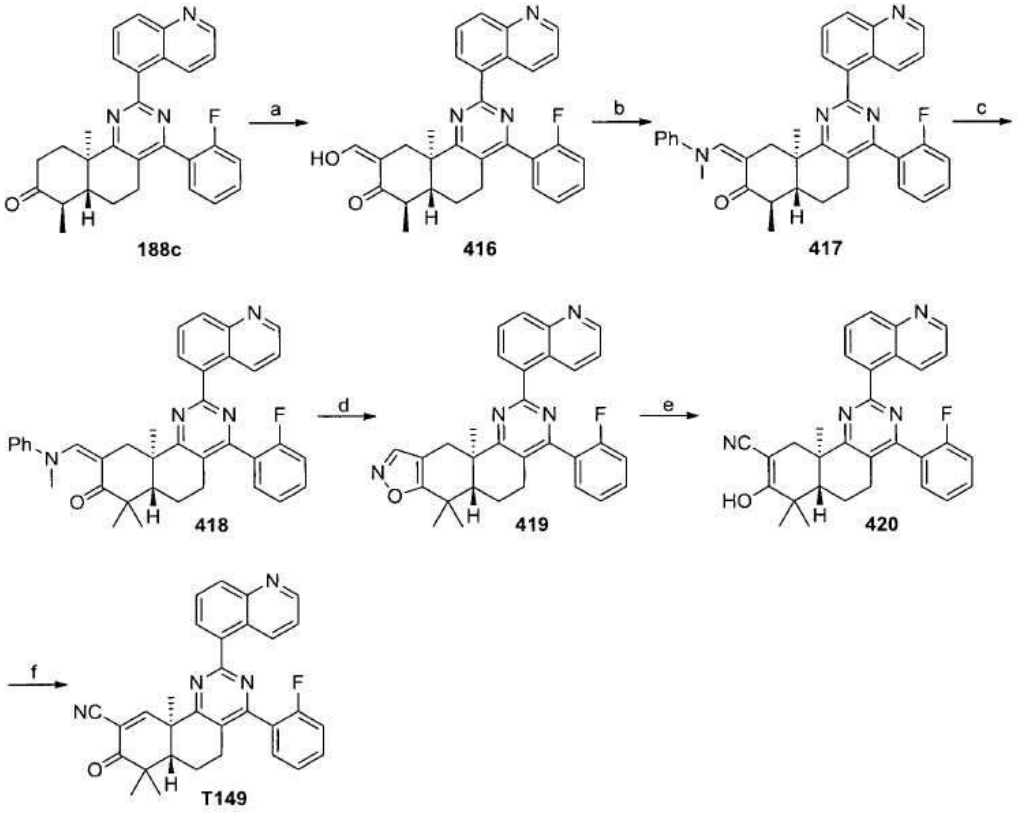
[1307] 반응식 90



[1308]

[1309] 시약 및 조건: a) i) 에틸 비닐 케톤, Et_3N, MeCN, 75 ℃; ii) D-페닐알라닌, PPTS, DMSO, 45 ℃; b) i) $NaBH_4$, EtOH, 0 ℃; ii) 결정화; c) i) H_2, 10% Pd/C, 피리딘, THF, rt; ii) aq.3 N HCl, EtOH, rt; d) 에틸렌 글리콜, *p*-TsOH·H_2O, 톨루엔, 환류, -H_2O; e) $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$, $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$, aq.30% H_2O_2, DMA, 90 ℃; f) 2-플루오로벤즈알데하이드, KF/Al_2O_3, EtOH, THF, rt; g) i) 아미딘 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) DDQ, CH_2Cl_2, rt; h) aq.3 N HCl, MeOH, THF, rt; i) 1) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃-rt; 2) aq.6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, 55 ℃; j) NaOMe, MeOH, 55 ℃; k) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

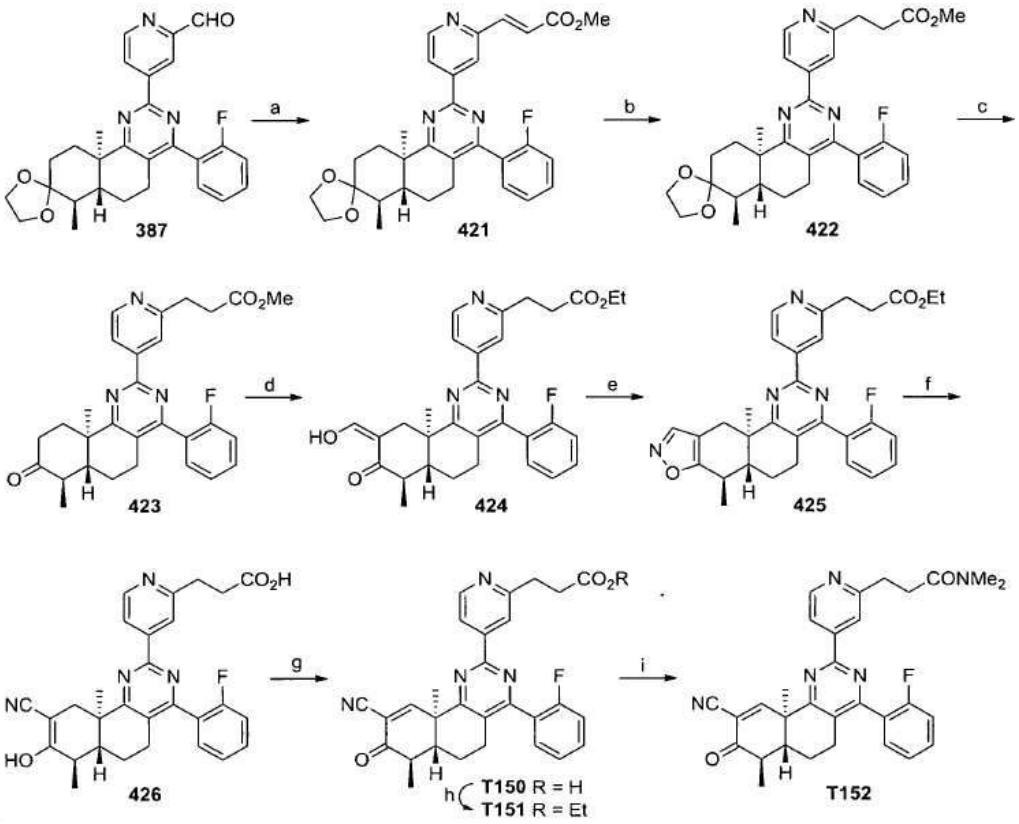
[1310] 반응식 91



[1311]

[1312] 시약 및 조건: a) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; b) *N*-메틸아닐린, *p*-TsOH·H_2O, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, rt; c) *t*-BuOK, MeI, THF, 0 ℃; d) NH_2OH·HCl, aq.1 N HCl, EtOH, 55 ℃; e) NaOMe, MeOH, 55 ℃; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

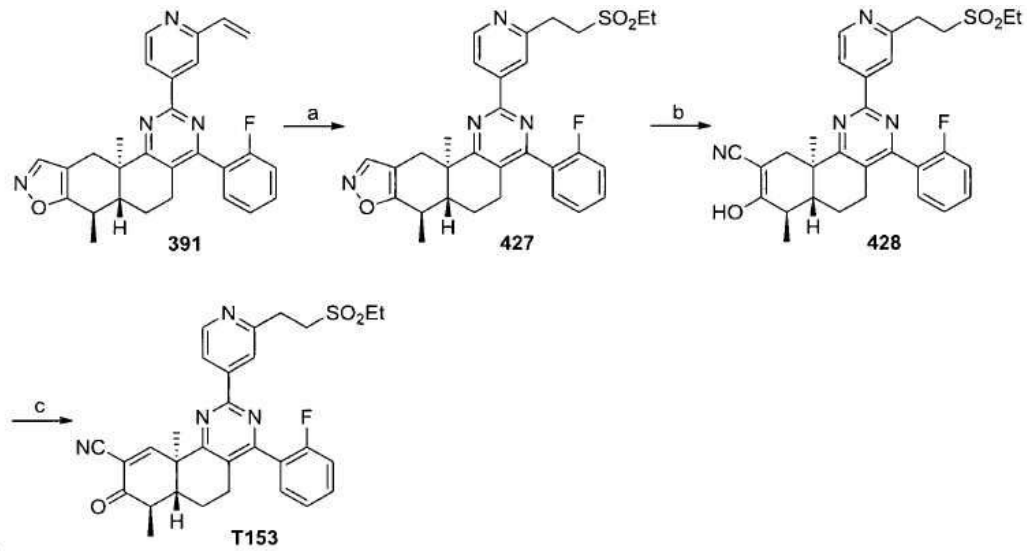
[1313] 반응식 92



[1314]

[1315] 시약 및 조건: a) 메틸 (트리페닐포스포라닐리덴)아세테이트, 벤젠, 80 ℃; b) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, rt; c) aq.3 N HCl, MeOH, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ℃; f) K_2CO_3, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃; h) aq.1 N HCl, EtOH, 50 ℃; i) $Me_2NH \cdot HCl$, HATU, DIPEA, CH_2Cl_2, 0 ℃ 내지 rt.

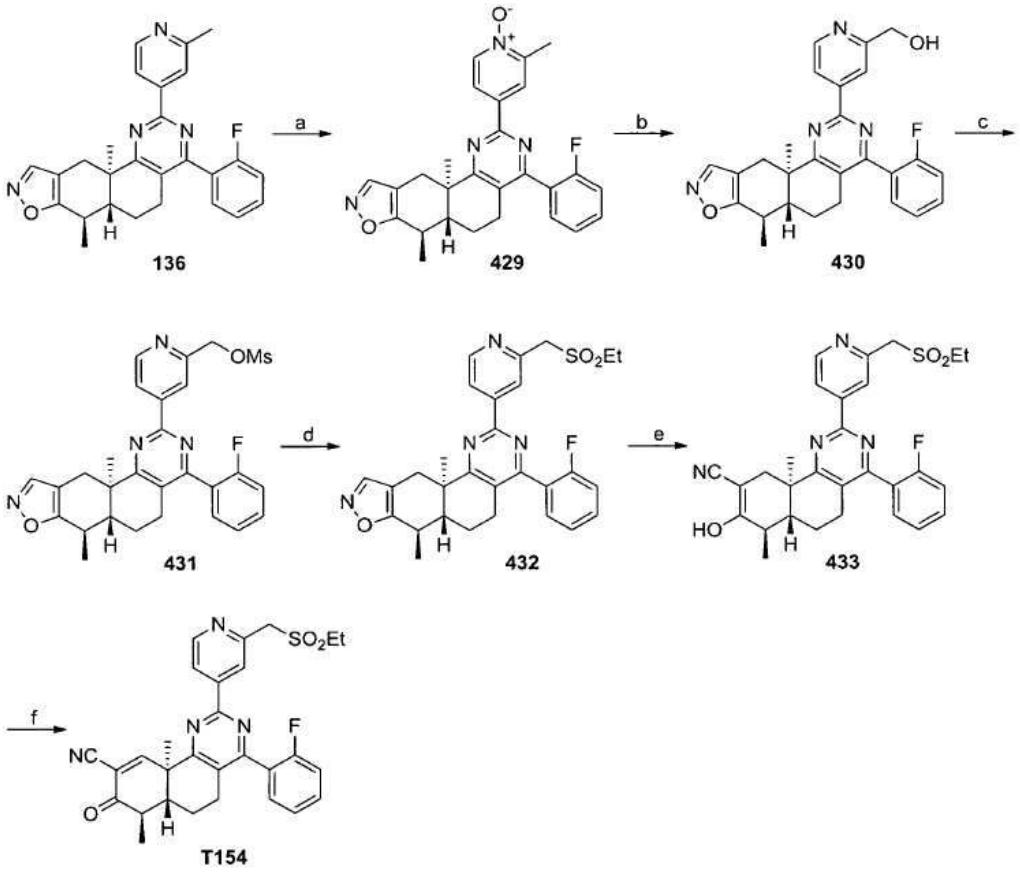
[1316] 반응식 93



[1317]

[1318] 시약 및 조건: a) $EtSO_2Na$, AcOH, EtOH, 60 ℃; b) K_2CO_3, MeOH, rt; c) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

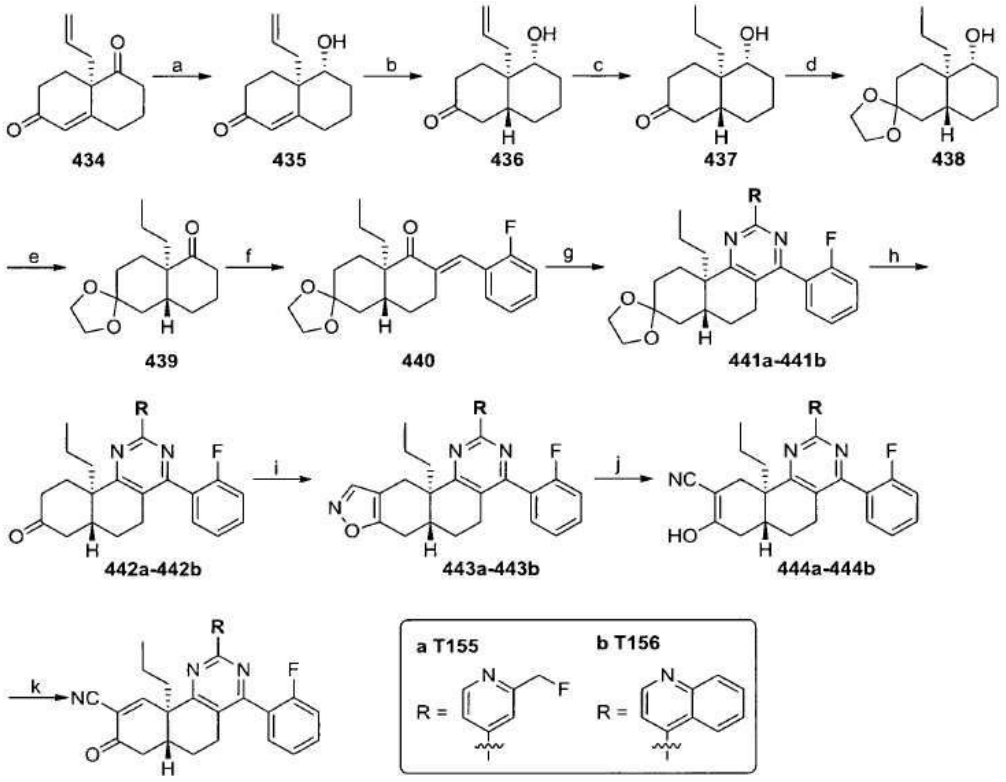
[1319] 반응식 94



[1320]

[1321] 시약 및 조건: a) *m*-CPBA, CH_2Cl_2, rt; b) i) TFAA, CH_2Cl_2, rt; ii) 포화 aq.$NaHCO_3$, EtOAc, rt; c) MsCl, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, 0 ℃; d) $EtSO_2Na$, DMF, rt; e) K_2CO_3, MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

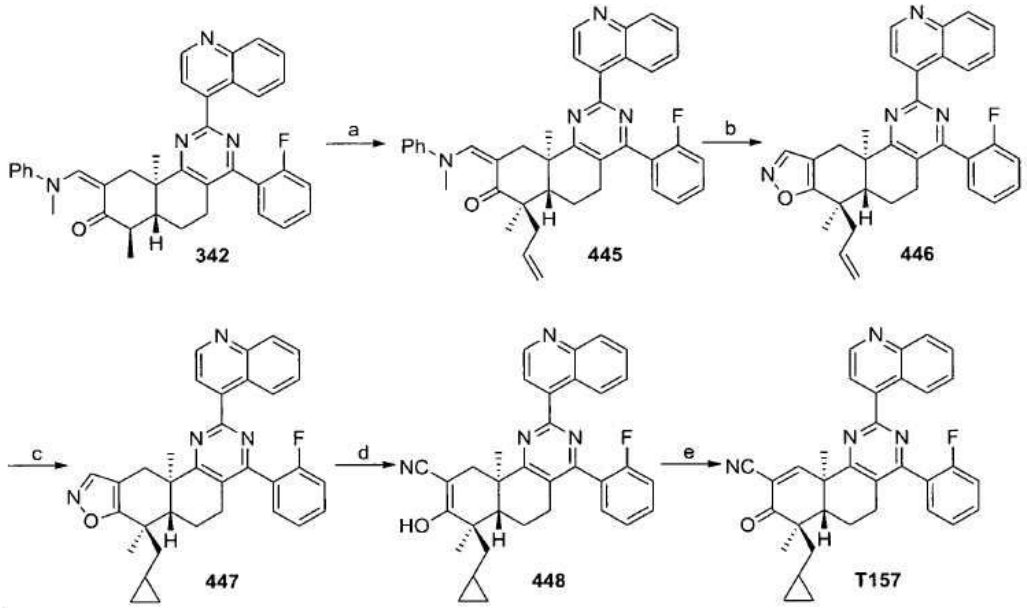
[1322] 반응식 95



[1323]

[1324] 시약 및 조건: a) $NaBH_4$, EtOH, 0 ℃; b) Li/NH_3 (*l*), *t*-BuOH, THF, -78 ℃; c) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, 1 atm, rt; d) 에틸렌 글리콜, *p*-TsOH·H_2O, 벤젠, 환류, -H_2O; e) PDC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, rt; f) 2-F-PhCHO, KF/Al_2O_3, EtOH, rt; g) i) 아미딘 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; h) aq.3 N HCl, THF, rt; i) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; ii) NH_2OH·HCl, EtOH, aq.12 N HCl, 50 ℃; j) K_2CO_3, MeOH, rt; k) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

[1325] 반응식 96

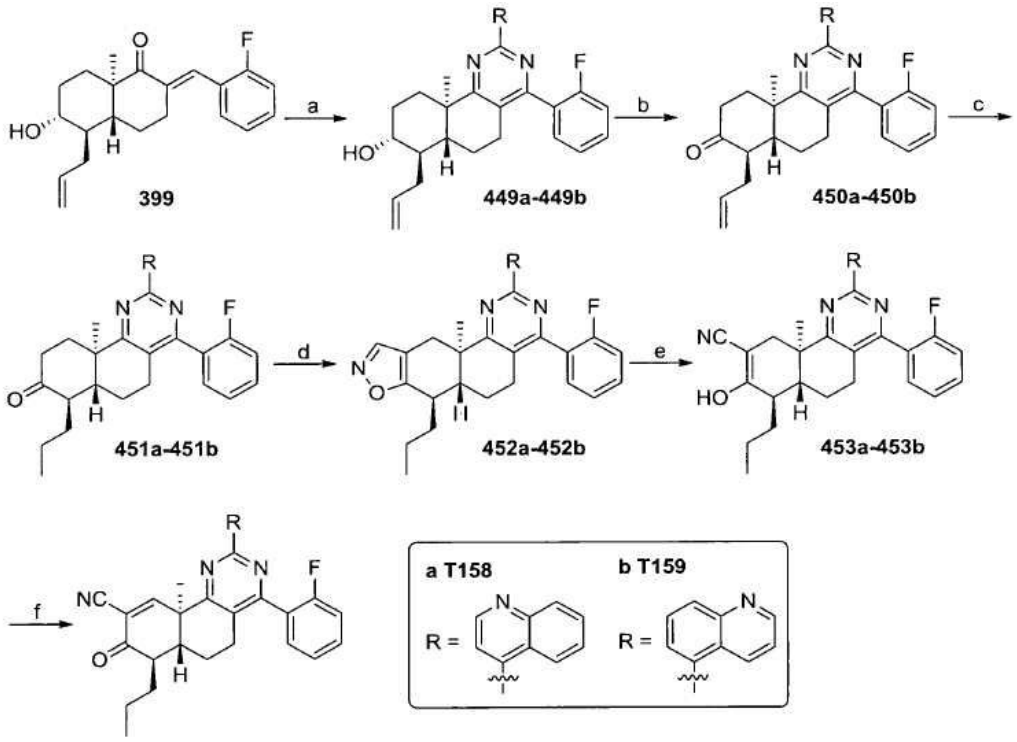


[1326]

[1327] 시약 및 조건: a) *t*-BuOK, 알릴 브로마이드, THF, 0 ℃; b) NH_2OH·HCl, aq.1N HCl, EtOH, 55 ℃; c) i) *i*-Bu_3Al, CH_2I_2, CH_2Cl_2, rt; ii) NMO, OsO_4, 아세톤, H_2O, 0 ℃ 내지 rt; d) NaOMe, MeOH, 55 ℃; e) i) DBDMH,

DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

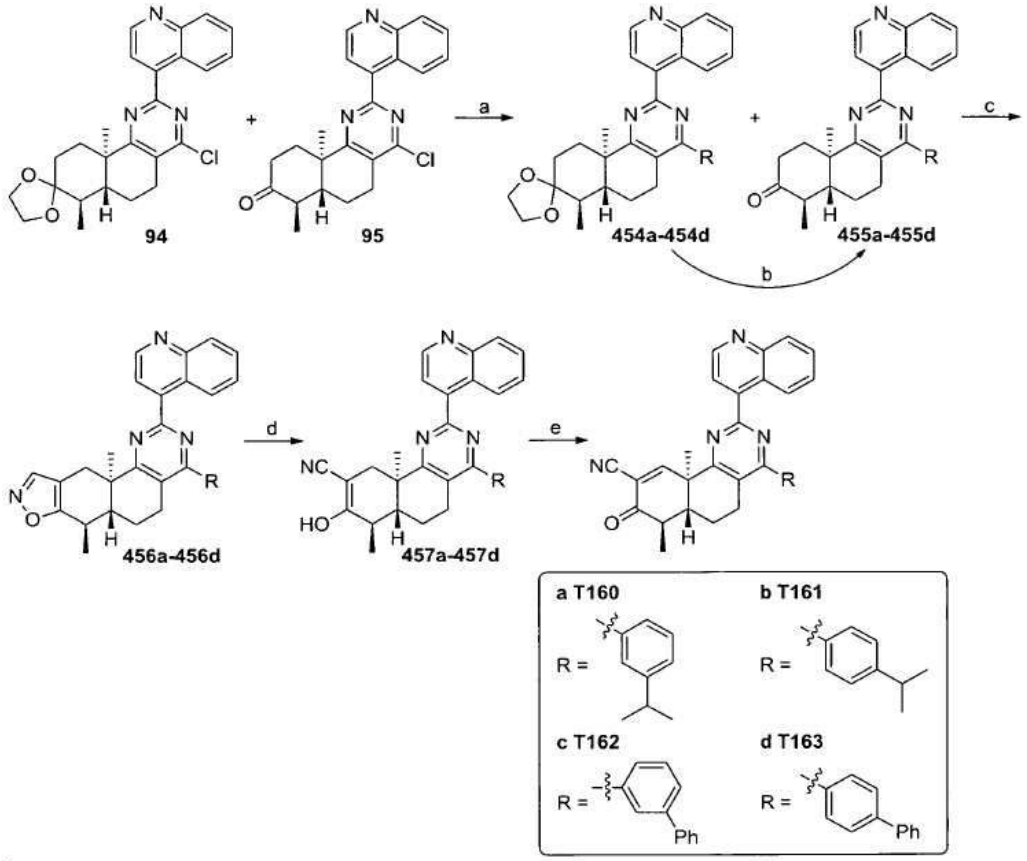
[1328] 반응식 97



[1329]

[1330] 시약 및 조건: a) i) 아미딘 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; b) 데스-마틴 페리오디난, CH_2Cl_2, rt; c) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, rt; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃-rt; ii) aq.6 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; e) NaOMe, MeOH, 55 ℃; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

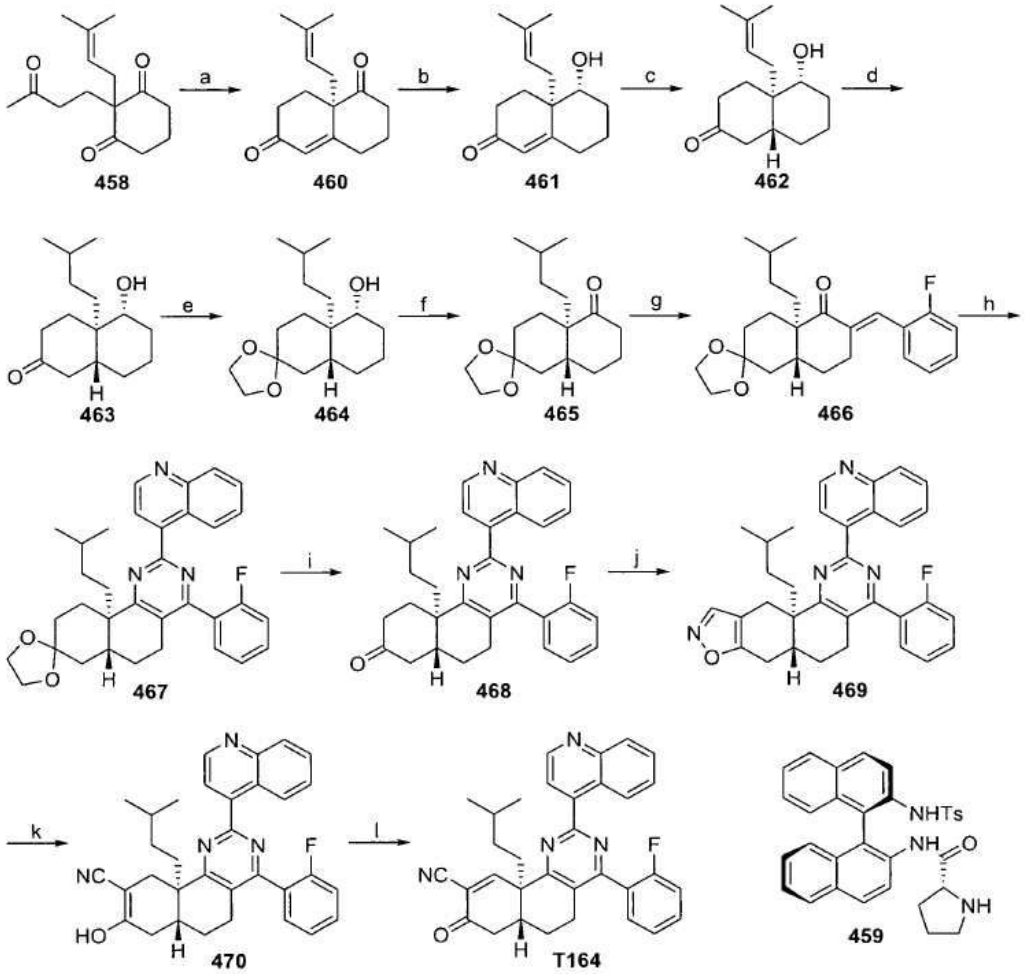
[1331] 반응식 98



[1332]

[1333] 시약 및 조건: a) aryl붕산, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-디옥산, 90 ℃; b) aq.3 N HCl, THF, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, rt; ii) aq.12 N HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) K_2CO_3, MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃, 2 h; ii) 피리딘, 60 ℃.

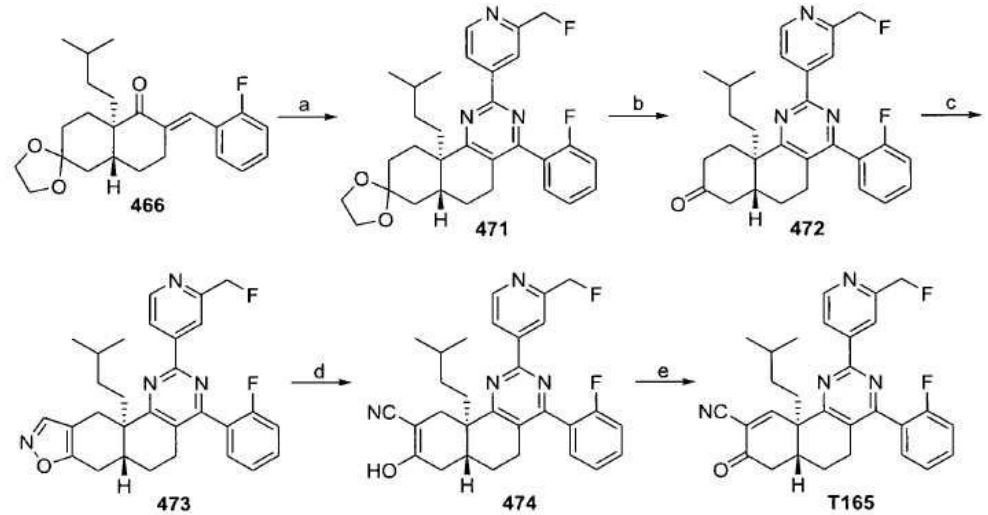
[1334] 반응식 99



[1335]

[1336] 시약 및 조건: a) **459**, 벤조산, rt; b) $NaBH_4$, EtOH, 0 ℃; c) Li/NH_3 (*l*), *t*-BuOH, THF, -78 ℃; d) H_2, 10% Pd/C, EtOAc, 1 atm, rt; e) 에틸렌 글리콜, *p*-TsOH·H_2O, 벤젠, 환류, -H_2O; f) PDC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, rt; g) 2-F-PhCHO, KF/Al_2O_3, *i*-PrOH, rt; h) i) 4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; i) aq.3 N HCl, THF, rt 내지 50 ℃; j) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; ii) NH_2OH·HCl, EtOH, aq.6 N HCl, 55 ℃; k) K_2CO_3, MeOH, rt; l) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

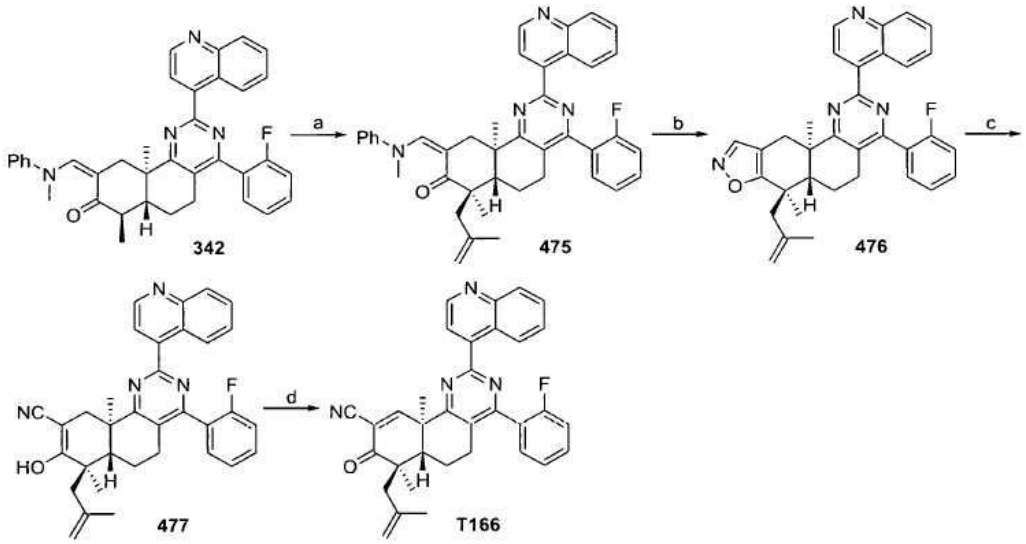
[1337] 반응식 100



[1338]

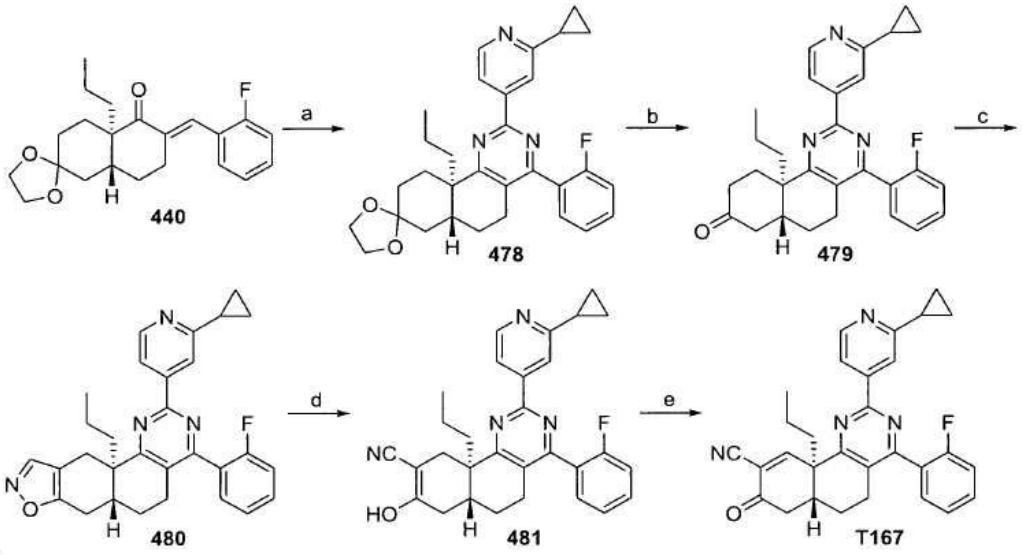
[1339] 시약 및 조건: a) i) 아미딘 HCl, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; b) aq.HCl, THF, rt 내지 50 ℃; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) aq.HCl, $H_2NOH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; d) K_2CO_3, MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

[1340] **반응식 101**

[1341] 

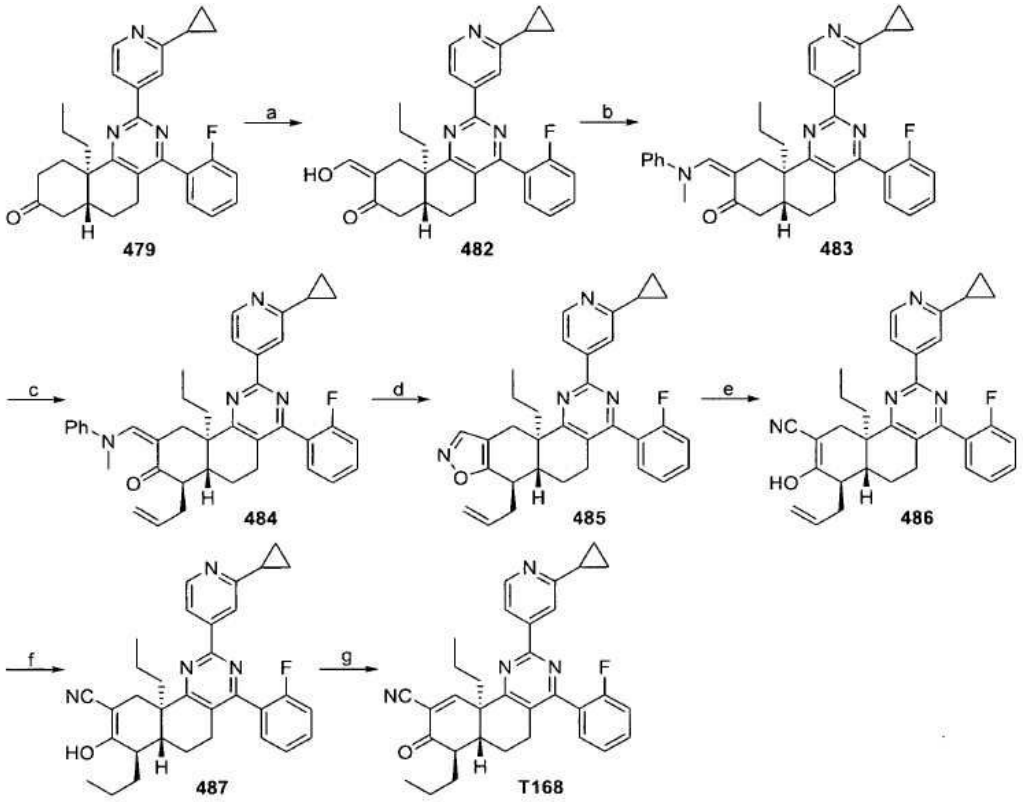
[1342] 시약 및 조건: a) *t*-BuOK, 3-클로로-2-메틸프로펜, THF, 0 ℃ 내지 rt; b) $H_2NOH \cdot HCl$, aq.HCl, EtOH, 60 ℃ 내지 rt; c) K_2CO_3, MeOH, rt; d) DDQ, 톨루엔, rt.

[1343] **반응식 102**

[1344] 

[1345] 시약 및 조건: a) i) 2-사이클로프로필이소니코틴이미드아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; b) aq.3 N HCl, THF, rt; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, aq.12 N HCl, 50 ℃; d) K_2CO_3, MeOH, rt; e) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

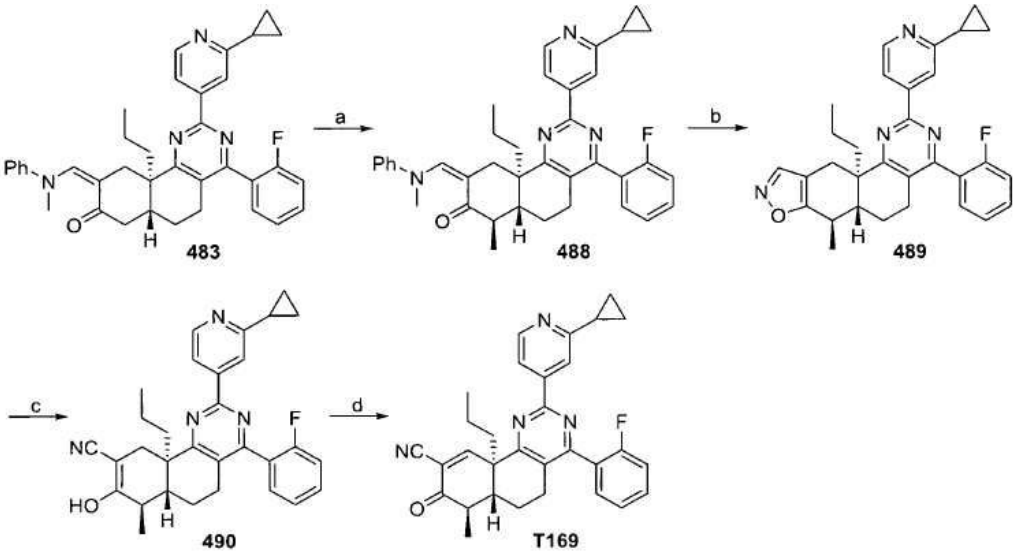
[1346] 반응식 103



[1347]

[1348] 시약 및 조건: a) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; b) N-메틸아닐린, 3 Å 분자체, *p*-TsOH, CH_2Cl_2, rt; c) i) LDA, 사이클로헥산, THF, 0 ℃; ii) 알릴 브로마이드, 0 ℃; d) $NH_2OH \cdot HCl$, 1N aq.HCl, EtOH, 55 ℃; e) K_2CO_3, MeOH, rt; f) 10% Pd/C, H_2 (1 atm), EtOAc, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

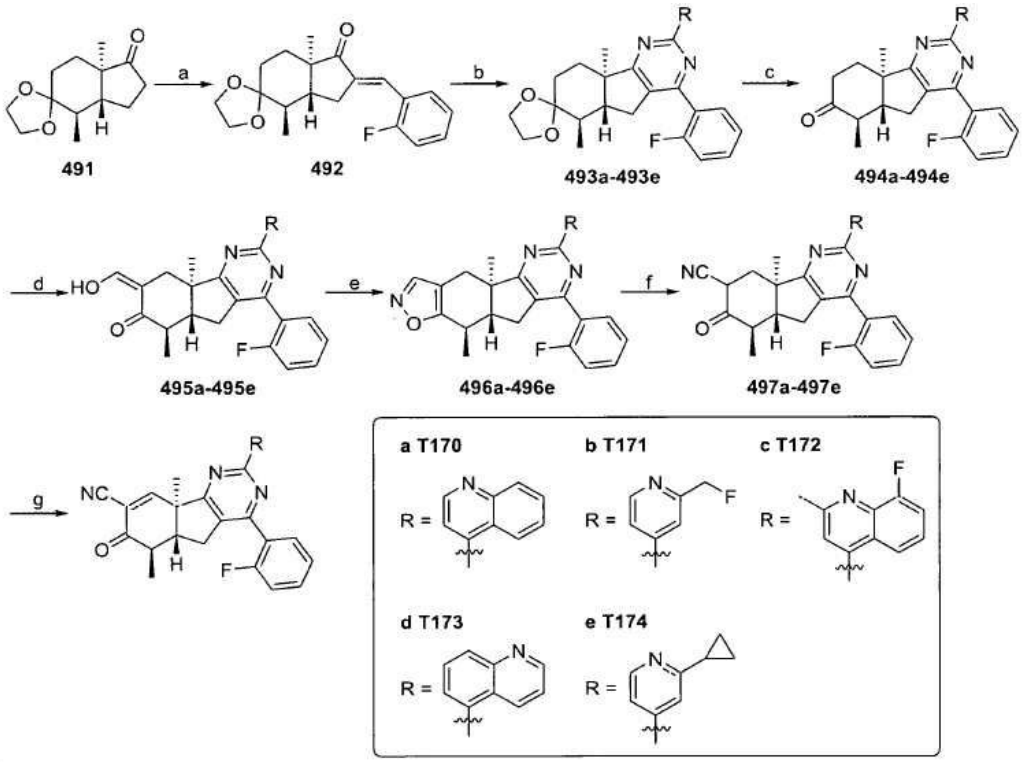
[1349] 반응식 104



[1350]

[1351] 시약 및 조건: a) i) LDA, 사이클로헥산, THF, 0 ℃; ii) MeI, 0 ℃; b) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 1 N aq.HCl, 55 ℃; c) K_2CO_3, MeOH, rt; d) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

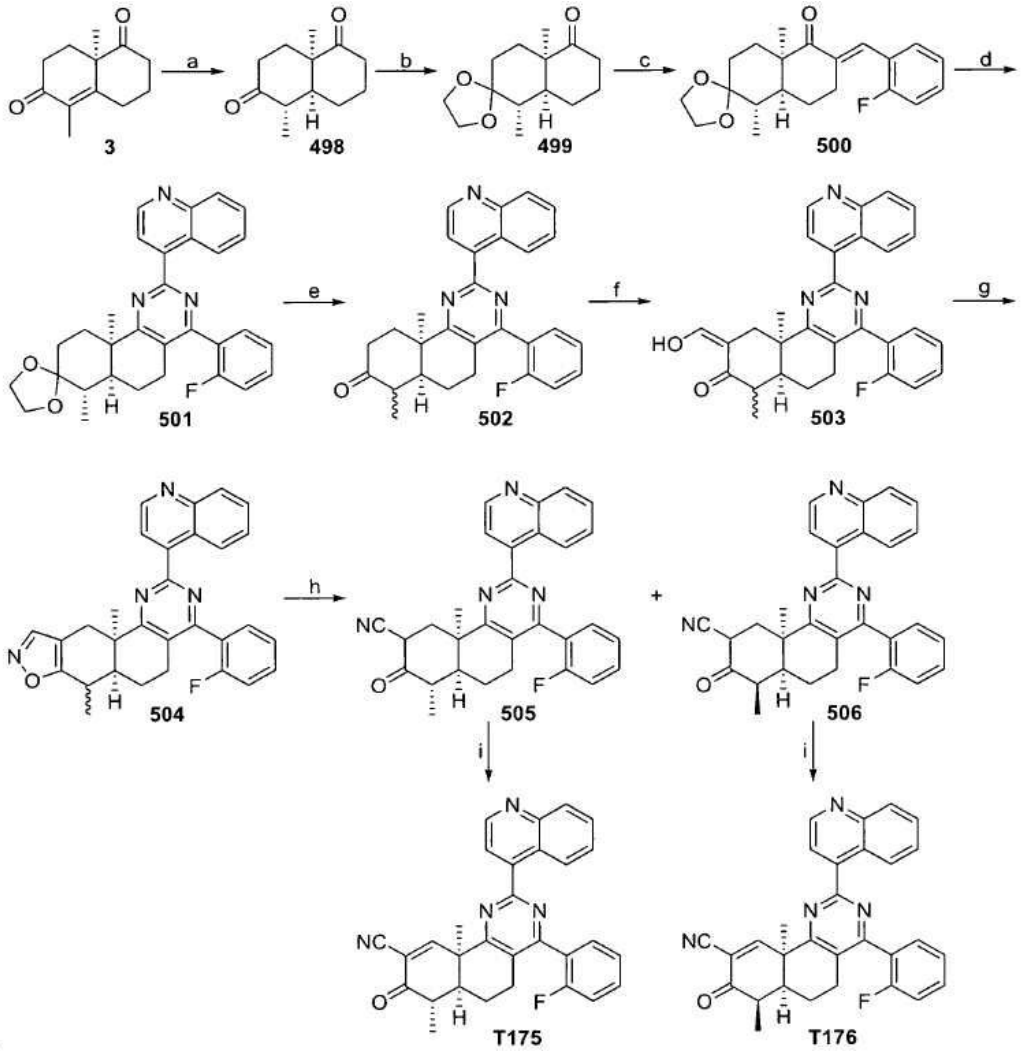
[1352] 반응식 105



[1353]

[1354] 시약 및 조건: a) 2-F-벤즈알데하이드, KF/Al_2O_3, EtOH, rt; b) i) 아미딘 HCl, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; c) aq.HCl, THF, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, 12 N aq.HCl, EtOH, 55 ℃; f) K_2CO_3, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

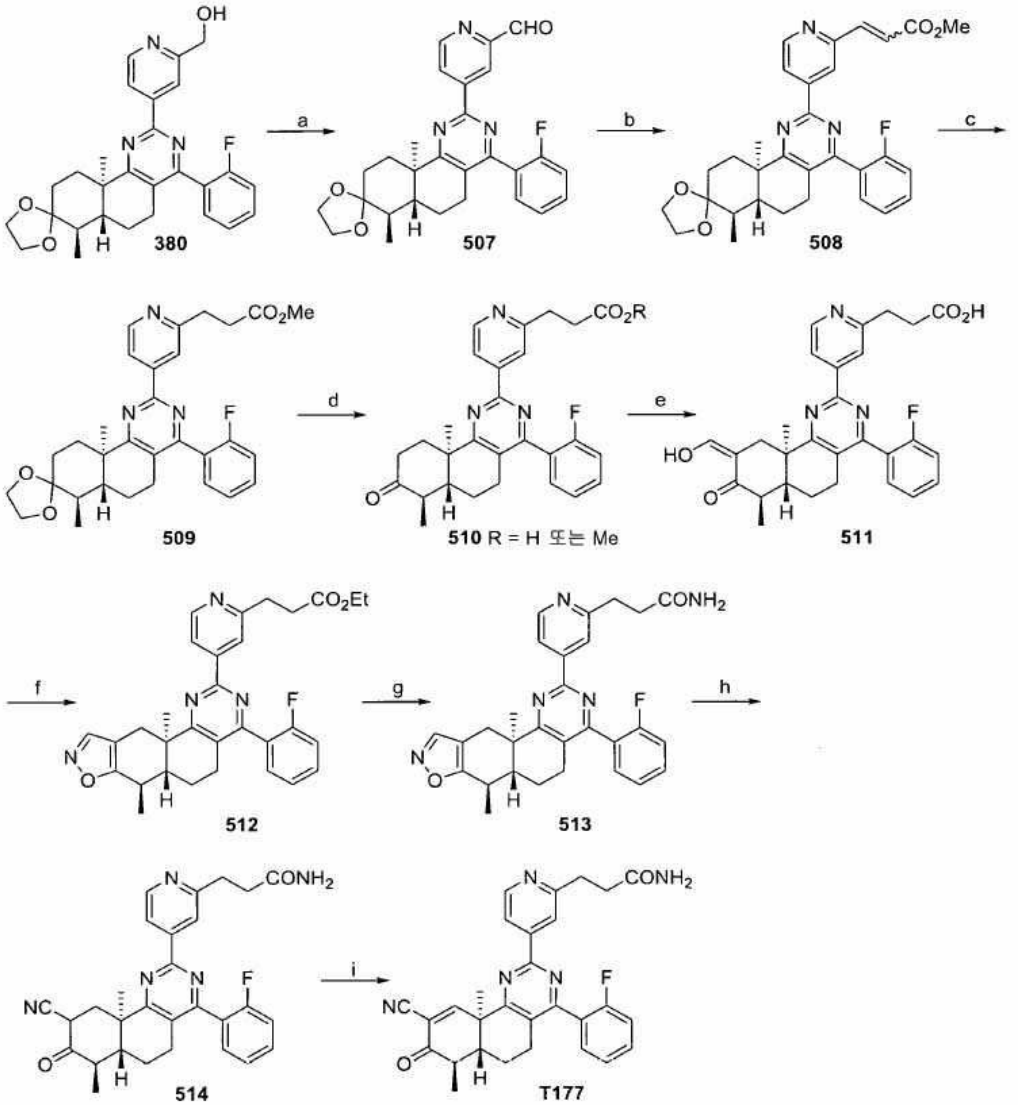
[1355] 반응식 106



[1356]

[1357] 시약 및 조건: a) H_2 (1 atm), 5% Pd/C, 95% aq.EtOH, rt; b) 2-에틸-2-메틸-1,3-디옥솔란, *p*-TsOH, 에틸렌 글리콜, 15 ℃; c) 2-F-벤즈알데하이드, KF/Al_2O_3, EtOH, rt; d) i) 아미딘 HCl, K_2CO_3, EtOH, 환류; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; e) aq.HCl, THF, rt; f) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; g) $NH_2OH \cdot HCl$, 12 N aq.HCl, EtOH, 55 ℃; h) K_2CO_3, MeOH, rt; i) 1) DBDMH, DMF, 0 ℃; 2) 피리딘, 60 ℃.

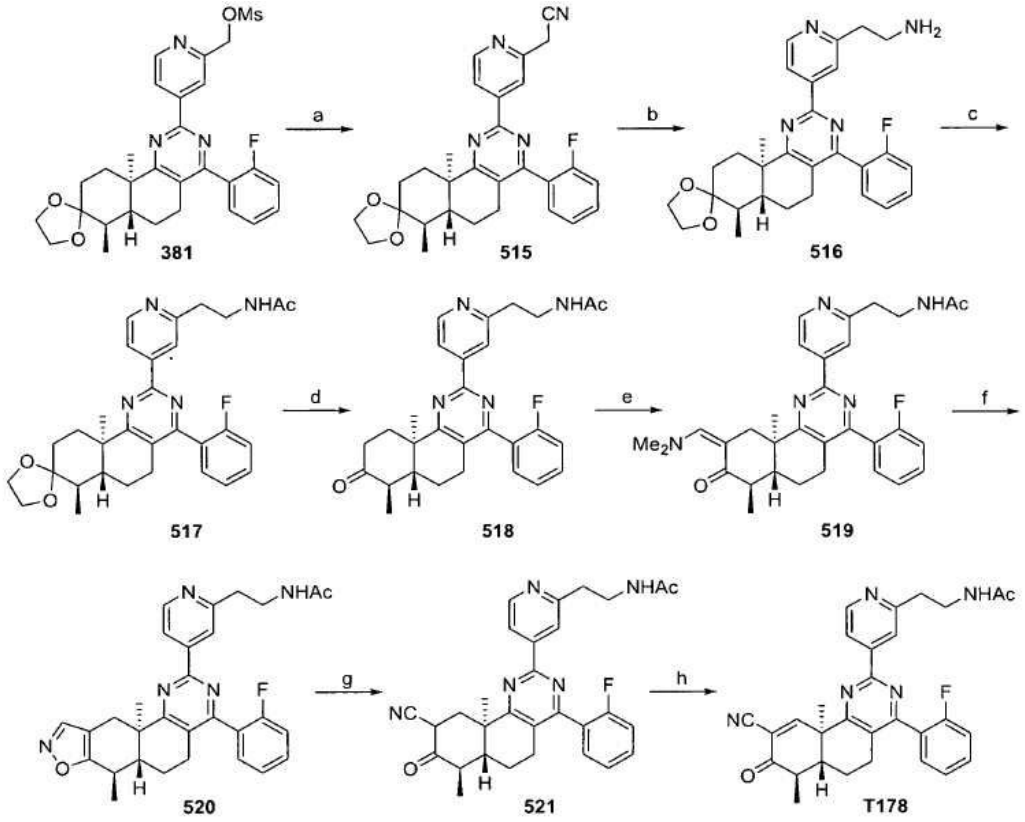
[1358] 반응식 107



[1359]

[1360] 시약 및 조건: a) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; b) 메틸 (트리페닐포스포라닐리덴)아세테이트, 벤젠, rt; c) H_2 (1 atm), 10% Pd/C, EtOAc, rt; d) 3 N aq.HCl, THF, rt; e) HCO_2Et, NaOEt, EtOH, rt; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ℃ 내지 rt; g) NH_4Cl, $AlMe_3$, 톨루엔, 0 ℃ 내지 rt; h) K_2CO_3, MeOH, rt; i) 1) DBDMH, DMF, 0 ℃; 2) 피리딘, 60 ℃.

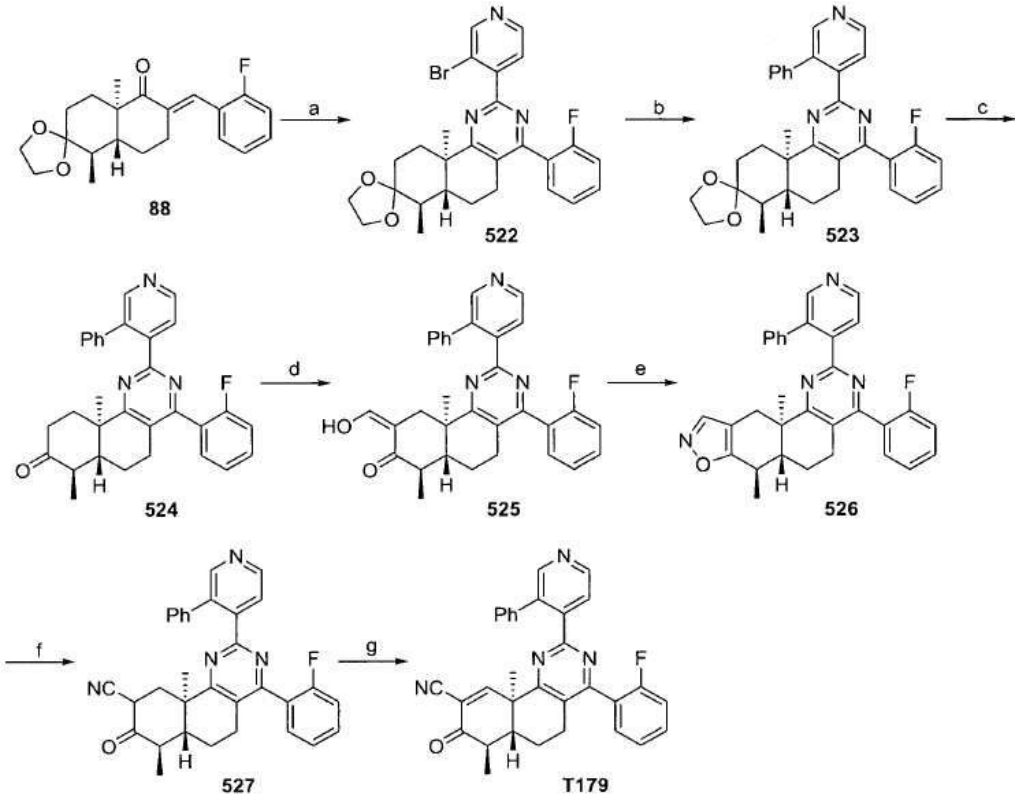
[1361] 반응식 108



[1362]

[1363] 시약 및 조건: a) KCN, 18-크라운-6, MeCN, 50 ℃; b) H_2 (1 atm), W2 라니 니켈, MeOH, rt; c) NaOAc, Ac_2O, rt; d) 3 N aq.HCl, THF, rt; e) N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈, 100 ℃; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ℃ 내지 rt; g) K_2CO_3, MeOH, rt; h) 1) DBDMH, DMF, 0 ℃; 2) 피리딘, 60 ℃.

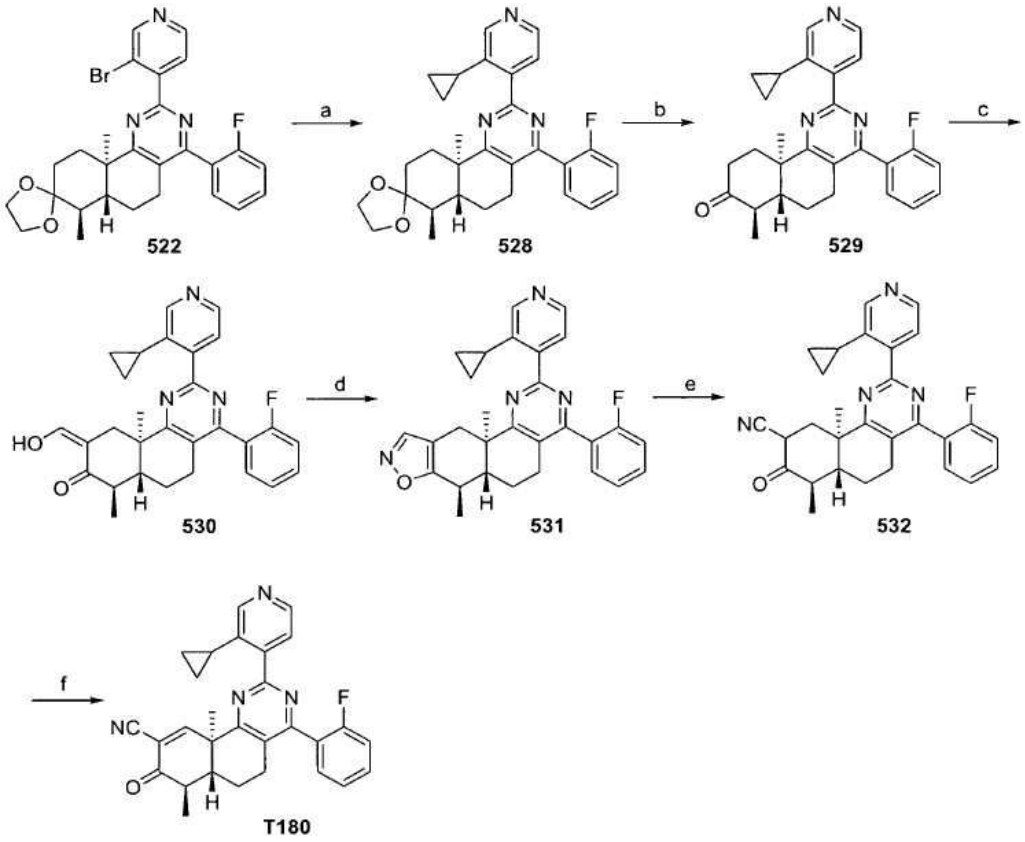
[1364] 반응식 109



[1365]

[1366] 시약 및 조건: a) i) 3-브로모이소니코틴이미드아미드 하이드로클로라이드, K_2CO_3, EtOH, rt 내지 80 ℃; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, rt; b) $PhB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-디옥산, DMF, 100 ℃; c) aq.3 N HCl, MeOH, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ℃ 내지 rt; f) K_2CO_3, MeOH, rt; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

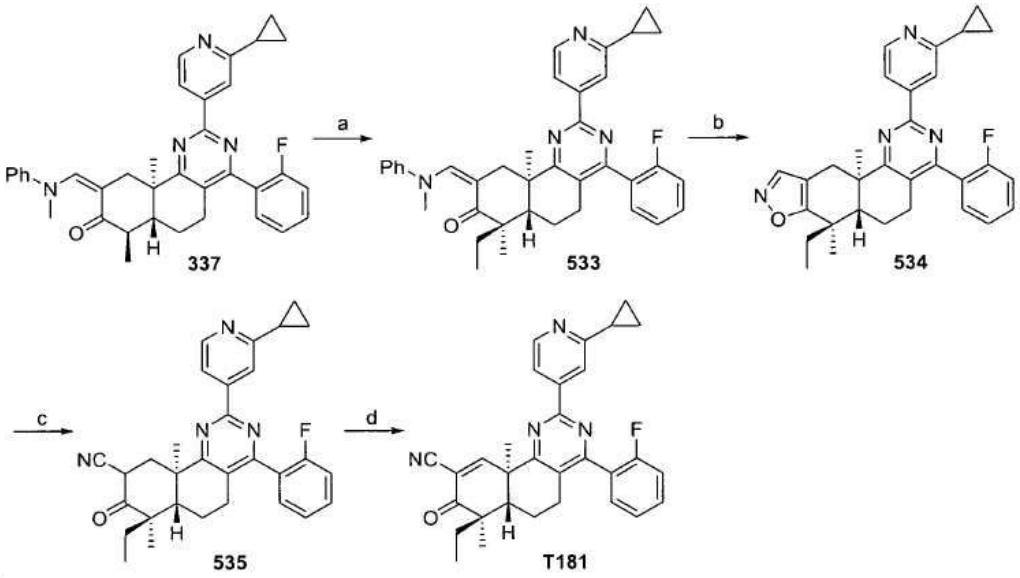
[1367] 반응식 110



[1368]

[1369] 시약 및 조건: a) 칼륨 사이클로프로필트리플루오로보레이트, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, RuPhos, 톨루엔, 물, 100 ℃; b) aq.3 N HCl, MeOH, rt; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ℃ 내지 rt; e) K_2CO_3, MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃.

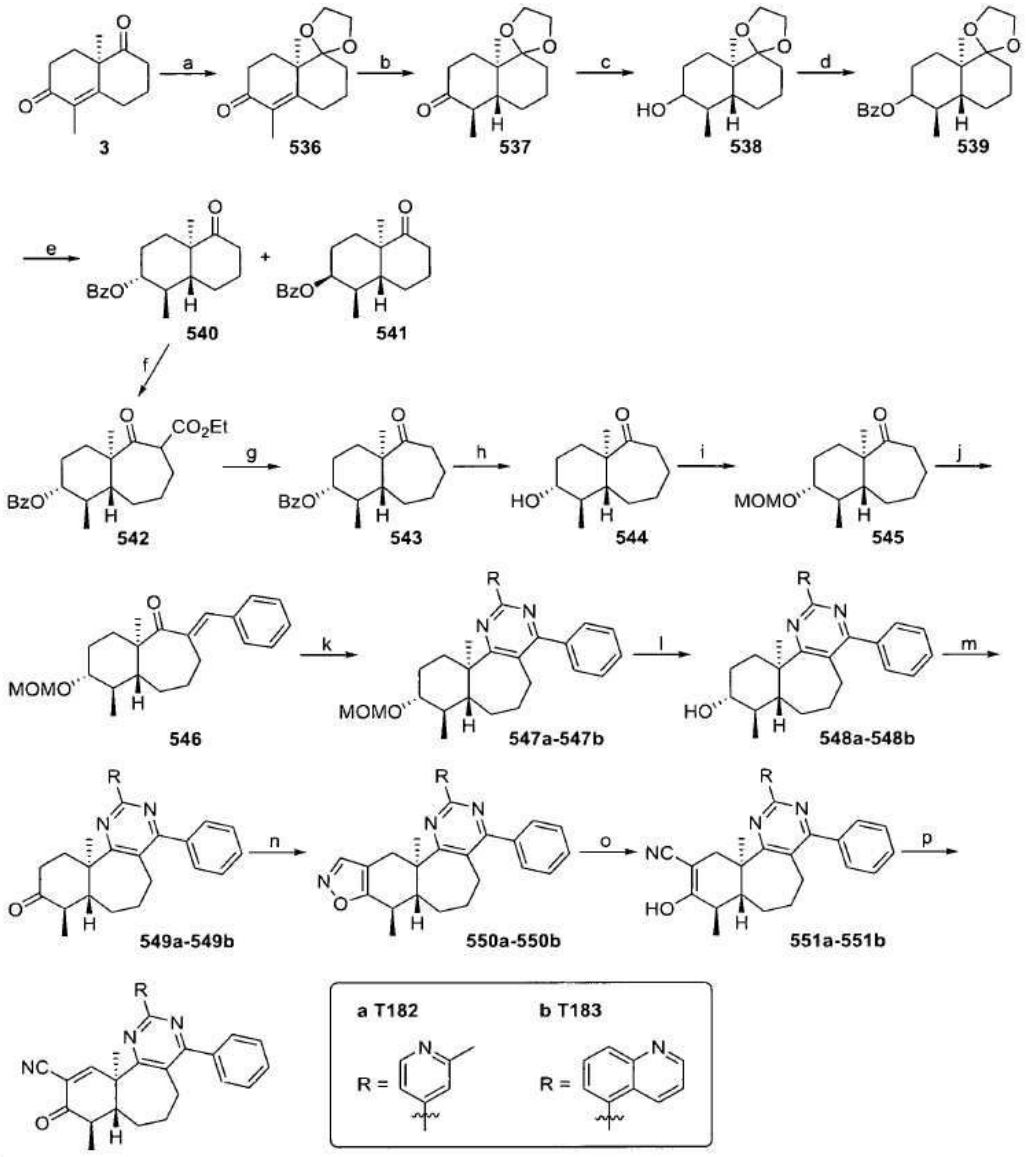
[1370] 반응식 111



[1371]

[1372] 시약 및 조건: a) *t*-BuOK, EtI, THF, 0 ℃; b) $NH_2OH \cdot HCl$, 1 N aq.HCl, EtOH, 60 ℃; c) K_2CO_3, MeOH, rt; d) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, DMF, 55 ℃.

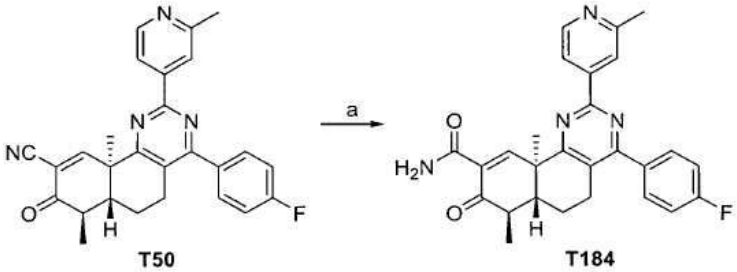
[1373] 반응식 112



[1374]

[1375] 시약 및 조건: a) 에틸렌 글리콜, *p*-TsOH·H_2O, 15 ℃; b) Li, NH_3 (liq.),H_2O, THF, -78 ℃ 내지 -30 ℃; c) $LiAlH_4$, Et_2O, -78 ℃; d) PhCOCl, 피리딘, CH_2Cl_2, 15 ℃; e) 3 N aq.HCl, EtOH, 20 ℃; f) 에틸 디아조아세테이트, $BF_3 \cdot OEt_2$, Et_2O, 0 ℃ 내지 25 ℃; g) LiI, H_2O, 2,4,6-콜리딘, 150 ℃; h) 2 M aq.NaOH, EtOH, 15 ℃; i) MOMCl, (*i*-Pr)$_2$EtN, CH_2Cl_2, rt; j) PhCHO, *t*-BuOK, *t*-BuOH, 환류; k) 2-메틸이소니코틴이미드아미드 하이드로클로라이드, *t*-BuOK, 1,4-디옥산, 200 ℃, 마이크로웨이브; l) 12 N aq.HCl, THF, H_2O, rt; m) 데스-마틴 페리오디난, CH_2Cl_2, rt; n) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) 12 N aq.HCl, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 ℃; o) NaOMe, MeOH, 55 ℃; p) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 55 ℃.

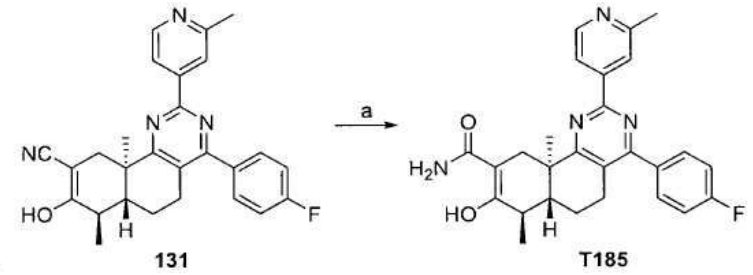
[1376] 반응식 113



[1377]

[1378] 시약 및 조건: a) 하이드리도(디메틸아포스핀 산-kP)[수소 비스(디메틸포스피니토-kP)]백금(II), EtOH, H_2O, 환류.

[1379] 반응식 114



[1380]

[1381] 시약 및 조건: a) 하이드리도(디메틸아포스핀 산-kP)[수소 비스(디메틸포스피니토-kP)]백금(II), EtOH, H_2O, 환류.

[1382] ii. 특성규명

[1383] I. 일반적인 정보

[1384] 달리 언급되지 않는 한, 상업적으로 시약은 받은 대로 사용되었고 모든 반응은 질소 분위기 하에서 수행되었다. 달리 언급되지 않는 한, 카복스이미드아미드는 문헌 보고된 절차를 사용하여 상응하는 니트릴 또는 카복실 에스테르로부터 제조되었다 (Garigipati, 1990). 모든 용매는 HPLC 또는 ACS 등급이었다. 핵자기 공명 (NMR) 스펙트럼을 400 MHz (^{1}H NMR) 또는 100 MHz (13C NMR)의 작동 주파수에서Varian Inova-400 분광기 상에 기록했다. 화학 이동 (δ)는 잔존 용매 (일반적으로 ^{1}H NMR에 대해 클로로포름 δ 7.26 ppm)에 대해 ppm으로 나타내고, 및 결합 상수는 (*J*) Hz로 나타낸다. 다중도는 단일항에 대해서 s, 이중항에 대해서 d, 삼중항에 대해서 t, 사중항에 대해서 q, 및 다중항에 대해서 m로서 표로 작성된다. 질량 스펙트럼을 Waters Micromass ZQ 또는 Agilent 6120 질량 분광분석기 상에서 기록했다.

[1385] II. 화합물 특성규명

[1386] **화합물 2:** 화합물 **1** (750.00 g, 5.95 mol)을 MeCN (8 L)에 용해시켰다. 에틸 비닐 케톤 (625.15 g, 7.43 mol) 및 유니올론에민 (962.57 g, 9.51 mol)을 10 ℃에서 적가했다. 혼합물을 약 4시간 동안 교반하고, 그 동안 온도를 25 ℃ 미만에서 유지했다. TLC (실리카겔, 석유 에테르/EtOAc = 3/1)는 개시 물질의 완전한 소비를 나타내었다. MeCN를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (8 L)로 희석했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq. 포화KH_2PO_4 (8 L), 및 염수 (5 L). 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과했다. 필터 케이크를 MeCN (1 L)로 세정했다. 조합된 여과물을 농축시켜 화합물 **2** (1.20 kg, 96% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 211.1 (M+1).

[1387] **화합물 3:** MeCN (2.1 L) 중 화합물 **2** (425.00 g, 2.02 mol), R-페닐알라닌 (267.11 g, 1.62 mol), (1*S*)-(+)-캄포르설폰산 (281.72 g, 1.21 mol)의 현탁액을 50 ℃에서 24시간 동안, 그 다음 60 ℃에서 48시간 동안 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (3 L) 및 aq. 포화$NaHCO_3$ (3 L). 유기 추출물을 염수 (3 L)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 실리카겔 패드를 통해

여과하고, 8/1 내지 6/1 석유 에테르/EtOAc로 용출시켰다. 여과물을 농축시켜 조 화합물 **3** (388 g, 정량적 수율)을 얻었다.

[1388] 조 화합물 **3** (1.55 kg, 8.06 mol)을 MTBE (1.55 L)에 용해시켰다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 정제된 화합물 **3**로 씨딩했다. 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 유지하고, 그 다음 -10 ℃로 냉각시키고, 동일한 온도에서 24시간 동안 유지했다. 침전물을 여과로 수집하고, 차가운 MTBE (300 mL)로 세정하여 화합물 **3** (792 g, 51% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 193.1 (M+1).

[1389] **화합물 4:** 화합물 **3** (200.00 g, 1.04 mol)을 EtOH (2.80 L)에 용해시키고, -5 ℃에서 (내부 온도)로 냉각시켰다. 나트륨 보로하이드라이드 (11.02 g, 291.30 mmol)을 30분에 걸쳐 나누어서 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그 동안 내부 반응 온도를 0 ℃에서 미만으로 조절했다. TLC (실리카겔, 석유 에테르/EtOAc = 1/1)는 개시 물질의 완전한 소비를 나타내었다. 아세트산 (96 mL, 1.68 mol)을 적가했다. 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 회전식 증발기 상에서 농축했다. EtOAc (1.5 L)을 첨가하고 혼합물 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.NaOH [NaOH (80 g, 2 mol) 및 빙수 (1 L)로부터 만들어짐]를 첨가하여 pH를 ~ 8로 조정했다. 용액을 EtOAc (500 mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물 (1 L)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 실리카겔 패드를 통해 여과하고, *진공에서* 농축하여 화합물 **4** (204.20 g, 정량적 수율)을 점성 무색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 195.1 (M+1)

[1390] **화합물 5:** EtOAc (2.00 L) 중 화합물 **4** (204.20 g, ≤ 1.04 mol)의 용액에 바륨 설페이트상 5% 팔라듐 (25.00 g)을 첨가했다. 혼합물을 수소 (15 psi) 하에서 20 ℃에서 96시간 동안 교반했다. 촉매를 여과 제거하고, EtOAc (500 mL)로 세정했다. 조합된 여과물 및 세정물을 농축시켜 화합물 **5** (207 g, 정량적 수율)을 오일로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[1391] **화합물 6:** EtOH (2.00 L) 중 화합물 **5** (207.00 g, ≤ 1.04 mol)의 용액을 aq.3 N HCl (738.4 mL, 2.22 mol)으로 20 ℃에서 처리했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고 (2.5 L), 및 염수 (2 × 1 L)로 세정했다. 유기 추출물을 농축하고, 잔류물을 (10/1 내지 8/1 석유 에테르/EtOAc로 용출하는) 실리카겔의 패드를 통해 여과하고로 정제하여 조 생성물을 밝은 황색 고체로서 얻었다 (203.25 g). 고체를 40 ℃에서 MTBE (1.22 L)에 용해시키고, *n*-펜탄 (1.22 mL)을 첨가했다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 정제된 화합물 **6**로 씨딩하고, -20 ℃에서 16시간 동안 유지하고침전물을 여과로 수집하고, 차가운 (-20 ℃)로 세정했다. MTBE 및 *n*-펜탄 (1/1, 100 mL)의 혼합물을 진공 하에서 건조시켜 화합물 **6** (98 g, 48% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 197.2 (M+1)

[1392] **화합물 7:** 톨루엔 (2.60 L) 중 화합물 **6** (118.00 g, 601.15 mmol)의 용액에 피리디늄 *p*-톨루엔설포네이트 (15.11 g, 60.13 mmol) 및 에틸렌 글리콜 (373.13 g, 6.01 mol)을 순차적으로 첨가했다. 반응을 Dean-Stark 트랩으로 3시간 동안 가열 환류하고TLC (실리카겔, 석유 에테르/EtOAc = 3/1)는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (2 × 1 L)로 세정했다. 수성 세정물을 톨루엔 (2 × 1 L)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **7** (158.00 g, 정량적 수율)을 유리같은 고체로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 241.1 (M+1).

[1393] **화합물 8:** 제이인산나트륨 도데카히드레이트 (18.5 g, 51.66 mmol) 및 나트륨 텅스테이트 유니올론 (4.26 g, 12.90 mmol)을 aq.30% H_2O_2 (175.49 g, 1.55 mol)에 용해시켜 황색 용액을 얻었다. 용액을 N,N-디메틸아세트아미드 (2.60 L) 중 화합물 7 (311.00 g, 1.29 mol)의 용액에 60 ℃에서 15분에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 90 ℃에서 3시간 동안 가열시키고TLC (실리카겔, 석유 에테르/EtOAc = 3: 1)는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (5 L)로 희석했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq.10% Na_2SO_3 (2.5 L) 및 물 (4 × 2 L)을 순차적으로 첨가했다. 수성 세정물을 EtOAc (2 × 1 L)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물 (2 × 1 L)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 40 ℃에서 헵탄 (880 mL)에 용해시켰다. 용액을 4 ℃에서 1시간 동안 냉각시키고, 정제된 화합물 **8**로 씨딩하고, 그 다음 -20 ℃에서 20시간 동안 유지했다. 침전물을 여과로 수집하고, 차가운 (-20 ℃) 헵탄 (300 mL)로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물 **8** (198.2 g, 64% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 239.2 (M+1).

[1394] **화합물 9:** THF (63 mL) 중 화합물 **8** (10 g, 42.0 mmol)의 교반 용액에 디메틸 카보네이트 (35.3 mL, 419.3 mmol) 및 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물, 5.1 g, 127.5 mmol)을 순차적으로 실온에서 질소 하에서 첨가했다. 첨가 후, 혼합물을 80 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 반응을 aq. 포화KH_2PO_4의

적가로 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 10% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **9** (11.1 g, 89% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 297 (M+1).

[1395] **화합물 10**: 화합물 **9** (5.47 g, 18.47 mmol)을 EtOH (65 mL)에 용해시켰다. 티오우레아 (14 g, 183.9 mmol) 및 칼륨 *t*-부톡시드 (2.1 g, 18.71 mmol)을 첨가했다. 16시간 동안 가열 환류한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 물 (50 mL)와 혼합하고, 하기로 중화했다: aq.3 N HCl.침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물 **10** (5.95 g, 정량적 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 323 (M+1).

[1396] **화합물 11**: 클로로아세트산 (17.5 g, 185.2 mmol) 중 화합물 **10** (5.95 g, 18.47 mmol)을 75 ℃에서 1시간 동안 가열시키고물 (15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 100 ℃에서 4시간 동안 가열시키고Aq. 농축HCl (1.5 mL, 18 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 100 ℃에서 추가 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 빙수 (50 mL)로 희석했다. 침전물을 여과로 수집하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물 **11** (4.8 g, 99% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 263 (M+1).

[1397] **화합물 12**: 화합물 **11** (4.8 g, 18.30 mmol)을 $POCl_3$ (25 mL)에 용해시켰다. *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (2.6 g, 20.12 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 얼음에 부었다. 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물 **12** (2.3 g, 42% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 299 (M+1).

[1398] **화합물 13:** MeOH (3.3 mL) 중 화합물 **12** (100 mg, 0.33 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.10 mL, 0.43 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 50 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. Aq.1 N HCl (0.5 mL, 0.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 농축했다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에서 분할시키고, 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 20% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **13** (82 mg, 83% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 295 (M+1).

[1399] **화합물 14a:** 1,2-디메톡시에탄 (2.1 mL) 및 DMF (4.2 mL) 중 화합물 **13** (150 mg, 0.509 mmol), 2-메톡시피리딘-4-붕산 (111 mg, 0.726 mmol), 트리페닐포스핀 (50.8 mg, 0.194 mmol), 인산칼륨 (324 mg, 1.528 mmol)의 혼합물을 30분 동안 N_2로 살포했다. 팔라듐(II) 아세테이트 (22.9 mg, 0.102 mmol)을 첨가하고 질소 살포를 추가 10분 동안 계속했다. 반응 혼합물을 95 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **14a** (136 mg, 73% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 368 (M+1).

[1400] **화합물 15a:** 에틸 포르메이트 (3 mL, 37.3 mmol) 중 화합물 **14a** (130 mg, 0.354 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.% 용액, 0.81 mL, 3.51 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 하기 사이에서 분할시켰다: aq.KH_2PO_4 및 EtOAc. 유기 추출물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 EtOH (3 mL) 및 물 (0.3 mL)에 용해시키고, 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (32 mg, 0.46 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 밤새 55 ℃에서 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 물과 EtOAc 사이에서 분할시켰다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **15a** (95 mg, 68% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 393 (M+1).

[1401] **화합물 16a:** MeOH (2 mL) 중 화합물 **15a** (86.9 mg, 0.221 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.% 용액, 0.3 mL, 1.30 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 3시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq.KH_2PO_4 및 EtOAc, 및 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **16a** (58 mg, 67% 수율)을 고체로서 얻었다. *m/z* = 393 (M+1).

[1402] **T2:** 벤젠 (14 mL) 중 화합물 **16a** (56 mg, 0.143 mmol)의 용액에 DDQ (42 mg, 0.186 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40 % EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T2** (28 mg, 50% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 2.89 (dd, J = 6.7, 18.7 Hz, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 391 (M+1).

[1403] **화합물 14b:** 1,2-디메톡시에탄 (2.1 mL) 및 DMF (4.2 mL) 중 화합물 **13** (150 mg, 0.509 mmol), 2-메틸피리딘-4-붕산 피나콜 에스테르 (168 mg, 0.767 mmol), 트리페닐포스핀 (50.8 mg, 0.194 mmol), 인산칼륨 (324 mg, 1.53 mmol)의 혼합물을 30분 동안 질소로 살포했다. 팔라듐(II) 아세테이트 (22.9 mg, 0.102 mmol)을 첨가하고 질소 살포를 추가 10분 동안 계속했다. 반응 혼합물을 95 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40 % EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **14b** (140 mg, 78% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 352 (M+1).

[1404] **화합물 15b:** 에틸 포르메이트 (3 mL, 37.3 mmol) 중 화합물 **14b** (130 mg, 0.370 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.% 용액, 0.85 mL, 3.68 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 하기 사이에서 분할시켰다: aq.KH_2PO_4 및 EtOAc. 유기 추출물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 EtOH (4 mL) 및 물 (0.4 mL)에 용해시키고, 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (33.5 mg, 0.482 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 밤새 55 ℃에서 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 물과 EtOAc 사이에서 분할시켰다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **15b** (98 mg, 70% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 377 (M+1).

[1405] **화합물 16b:** MeOH (2 mL) 중 화합물 **15b** (90 mg, 0.239 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.% 용액, 0.33 mL, 1.43 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 3시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq.KH_2PO_4 및 EtOAc, 및 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **16b** (66 mg, 73% 수율)을 옅은 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 377 (M+1).

[1406] **화합물 T3:** 벤젠 (14 mL) 중 화합물 **16b** (60 mg, 0.159 mmol)의 용액에 DDQ (47 mg, 0.207 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60 % EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T3** (22 mg, 37% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.89 (dd, J = 6.7, 18.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 375 (M+1).

[1407] **화합물 14c:** 1,2-디메톡시에탄 (1.4 mL) 및 DMF (0.7 mL) 중 화합물 **13** (50 mg, 0.17 mmol), 3-피콜린-4-붕산 (35 mg, 0.26 mmol), 트리페닐포스핀 (17 mg, 0.065 mmol), 인산칼륨 (108 mg, 0.51 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (7.6 mg, 0.034 mmol)를 마이크로파 바이알에서 5분 동안 질소로 살포했다. 바이알을 밀봉하고, 가열된 Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 100 ℃에서 5시간 동안 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카겔 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **14c** (58 mg, 97% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 352 (M+1).

[1408] **화합물 15c:** 에틸 포르메이트 (0.55 mL) 중 화합물 **14c** (80 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.78 mL, 3.38 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.57 mL, 3.42 mmol), EtOH (2.3 mL), 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (24 mg, 0.35 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 4시간 동안 가열시키고EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **15c** (63 mg, 74% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 377 (M+1).

[1409] **화합물 16c:** 화합물 **15c** (55 mg, 0.15 mmol)을 MeOH (1.5 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 50 μL, 0.22 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, rt로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq.10% KH_2PO_4. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **16c** (48 mg, 87% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 377 (M+1).

[1410] **T4:** 화합물 **16c** (38 mg, 0.10 mmol)을 톨루엔 (2 mL) 및 벤젠 (1 mL)에 용해시켰다. DDQ (25 mg, 0.11 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 85 ℃에서 1시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피

(실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T4** (22 mg, 58% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 7.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.90 (dd, J = 6.0, 18.8 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 375 (M+1).

[1411] **화합물 14d:** 1,2-디메톡시에탄 (2.1 mL) 및 DMF (1.1 mL) 중 화합물 **13** (150 mg, 0.51 mmol), 피리딘-4-붕산 (93 mg, 0.76 mmol), 트리페닐포스핀 (51 mg, 0.19 mmol), 인산칼륨 (324 mg, 1.52 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (22 mg, 0.10 mmol)를 마이크로파 바이알에서 5분 동안 질소로 살포하고 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 100 ℃에서 5시간 동안 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카겔 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **14d** (155 mg, 90% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 338 (M+1).

[1412] **화합물 15d:** 에틸 포르메이트 (0.64 mL) 중 화합물 **14d** (90 mg, 0.27 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.93 mL, 4.03 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.67 mL, 4.02 mmol), EtOH (2.5 mL), 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (28 mg, 0.40 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 3시간 동안 가열시키고EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **15d** (63 mg, 65% 수율)을 얻었다. *m/z* = 363 (M+1).

[1413] **화합물 16d:** 화합물 **15d** (63 mg, 0.17 mmol)을 MeOH (1.7 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 60 μL, 0.26 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, rt로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq.10% KH_2PO_4. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **16d** (68 mg, 정량적 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 363 (M+1).

[1414] **T5:** 화합물 **16d** (60 mg, 0.17 mmol)을 벤젠 (3.3 mL)에 용해시켰다. DDQ (41 mg, 0.18 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 85 ℃에서 40분 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T5** (30 mg, 50% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.30 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.90 (dd, J = 5.9, 19.1 Hz, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.77 (dq, J = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 361 (M+1).

[1415] **화합물 14e:** 화합물 **13** (50 mg, 0.17 mmol), 2-플루오로피리딘-4-붕산 (36 mg, 0.26 mmol), 트리페닐포스핀 (17 mg, 0.065 mmol), 인산칼륨 (108 mg, 0.51 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (8 mg, 0.036 mmol)을 바이알에서 칭량하고, 진공 하에서 유지했다. 1,2-디메톡시에탄 (0.73 mL) 및 DMF (0.37 mL) (질소로 살포하고 5분 동안)을 첨가했다. 바이알을 질소로 채우고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 100 ℃에서 10분 동안 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카겔 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 20% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **14e** (58 mg, 96% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 356 (M+1).

[1416] **화합물 15e:** 에틸 포르메이트 (0.36 mL) 중 화합물 **14e** (53 mg, 0.15 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.52 mL, 2.25 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.37 mL, 2.22 mmol), EtOH (1.5 mL), 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (16 mg, 0.23 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 16시간 동안 가열시키고EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 5% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **15e** (37 mg, 65% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 381 (M+1).

[1417] **화합물 16e:** 화합물 **15e** (37 mg, 0.097 mmol)을 MeOH (2 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (68 mg, 0.49 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고EtOAc 및 aq.1 N HCl (1 mL)을 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 5% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **16e** (32 mg, 86% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 381 (M+1).

[1418] **T6:** 화합물 **16e** (27 mg, 0.071 mmol)을 벤젠 (1.5 mL)에 용해시켰다. DDQ (18 mg, 0.079 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 가열된 85 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 15% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T6** (8 mg, 30% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (td, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.91 (dd, J = 6.2, 18.9 Hz, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 379 (M+1).

[1419] **화합물 17:** 화합물 **13** (100 mg, 0.34 mmol), 피리딘-3-붕산 (62 mg, 0.50 mmol), 트리페닐포스핀 (34 mg, 0.13 mmol), 인산칼륨 (216 mg, 1.02 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (15 mg, 0.067 mmol)의 용액에 1,2-디메톡시에탄 (1.4 mL) 및 DMF (0.7 mL)를 마이크로파 바이알에서 5분 동안 질소로 살포하고 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 100 ℃에서 5시간 동안 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카겔 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **17** (106 mg, 92% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 338 (M+1).

[1420] **화합물 18:** THF (1.4 mL) 중 화합물 **17** (95 mg, 0.28 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 용액 (THF 중 1 M, 0.42 mL, 0.42 mmol)을 -78 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 10분 동안 교반한 후, THF (1.4 mL) 중 페닐셀레닐 염화물 (82 mg, 0.43 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 추가 1.5시간 동안 교반했다. Aq. 포화NH_4Cl를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었다. 생성물을 EtOAc (4 mL) 및 THF (1.2 mL)에 용해시켰다. 과산화수소 (물 중 30 wt.% 용액, 0.14 mL, 1.37 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응을 1시간 동안 교반했다. Aq.10% Na_2SO_3를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **18** (46 mg, 48% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. m/z = 336 (M+1).

[1421] **화합물 19:** 피리딘 (0.5 mL) 중 화합물 **18** (36 mg, 0.11 mmol) 및 요오드 (27 mg, 0.11 mmol)의 용액을 80 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, rt로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq.10% Na_2SO_3, aq.1 N HCl 및 물. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **19** (23 mg, 46% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 462 (M+1).

[1422] **T7:** DMF (0.5 mL) 중 화합물 **19** (21 mg, 0.046 mmol), 아연 시아나이드 (17 mg, 0.14 mmol)의 혼합물을 2분 동안 질소로 살포했다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (6 mg, 0.005 mmol)을 첨가했다. 질소 살포를 추가 2분 동안 계속했다. 반응을 80 ℃에서 질소 하에서 1시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% 아세톤으로 용출함)으로 정제하여 화합물 **T7** (2.1 mg, 13% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.88 (dd, J = 6.0, 18.8 Hz, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 361 (M+1).

[1423] **화합물 20:** 화합물 **13** (60 mg, 0.20 mmol), 4-피리딘아민 (38 mg, 0.40 mmol), 탄산세슘 (100 mg, 0.31 mmol), 크산트포스 (8 mg, 0.014 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (4 mg, 0.004 mmol)을 바이알에서 칭량했다. 바이알을 밀봉하고, 진공 하에서 유지했다. 1,4-디옥산 (1 mL, 질소로 살포하고 10분 동안)을 첨가했다.

바이알을 질소로 채우고, 100 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. 아세톤를 첨가했다. 혼합물을 실리카겔 패드를 통해 여과하고, 아세톤으로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **20** (70 mg, 97% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 353 (M+1).

[1424] **화합물 21:** 에틸 포르메이트 (0.41 mL) 중 화합물 **20** (60 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.58 mL, 2.51 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.42 mL, 2.52 mmol), EtOH (2 mL), 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (18 mg, 0.26 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 2.5시간 동안 가열시키고Aq. 포화$NaHCO_3$을 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 70% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **21** (52 mg, 81% 수율)을 얻었다. *m/z* = 378 (M+1).

[1425] **화합물 22:** 화합물 **21** (45 mg, 0.12 mmol)을 MeOH (1.2 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 42 μL, 0.18 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, rt로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq.10% NaH_2PO_4.수세물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **22을** 밝은 갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 378 (M+1).

[1426] **T8:** 화합물 **22** (상기 모두)을 벤젠 (2.4 mL)에 용해시켰다. DDQ (30 mg, 0.13 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 85 ℃에서 40분 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 및 aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 100% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 20% MeOH로 용출함)로 다시 정제하여 화합물 **T8** (11 mg, 화합물 **21**로부터의 25% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.15 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.77 (ddd, J = 1.2, 7.3, 17.8 Hz, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 376.2 (M+1).

[1427] **화합물 23:** 에틸 포르메이트 (0.96 mL) 중 화합물 **13** (117 mg, 0.40 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.92 mL, 3.98 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.67 mL, 4.02 mmol), EtOH (4 mL), 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (42 mg, 0.60 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 가열시키고용매를 제거했다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 20% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **23** (93 mg, 73% 수율)을 얻었다. m/z = 320 (M+1).

[1428] **화합물 25:** 화합물 **23** (50 mg, 0.16 mmol), 유니올론-4-붕산 (45 mg, 0.26 mmol), 트리페닐포스핀 (17 mg, 0.065 mmol), 인산칼륨 (108 mg, 0.51 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (7.6 mg, 0.034 mmol)을 바이알에서 칭량하고, 진공 하에서 유지했다. 1,2-디메톡시에탄 (0.7 mL) 및 DMF (0.35 mL) (질소로 살포하고 5분 동안)을 첨가했다. 바이알을 질소로 채우고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 110 ℃에서 5시간 동안 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카겔 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 10% 아세톤으로 용출함)로 다시 정제하여 화합물 **24** 및 **25** (15 mg, 23% 수율)의 혼합물을 유리같은 고체로서 얻었다. 혼합물을 MeOH (0.72 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 13 μL, 0.056 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1.5시간 동안 교반하고, rt로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq.10% KH_2PO_4. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **25**을 얻었다. *m/z* = 413 (M+1).

[1429] **T9**: 화합물 **25** (상기 모두)을 벤젠 (0.7 mL)에 용해시켰다. DDQ (9 mg, 0.040 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 85 ℃에서 20분 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq. 포화 $NaHCO_3$. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 10% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T9** (6 mg, 40% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.95 (dd, J = 6.0, 18.8 Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z = 411 (M+1).

[1430] **화합물 26**: 화합물 **13** (100 mg, 0.34 mmol), 탄산세슘 (333 mg, 1.02 mmol), 칼륨 *t*-부틸 N-[2-(트리플루오로보라누이딜)에틸]카바메이트 (85 mg, 0.34 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (14 mg, 0.019 mmol)을 바이알에서 칭량했다. 바이알을 진공 하에서 유지했다. 톨루엔 (3 mL) 및 물 (0.5 mL) (용매 둘 모두를 질소 5분 동안 질소로 퍼지함)을 첨가했다. 바이알을 질소로 채우고, 100 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **26** (105 mg, 77% 수율)을 얻었다. *m/z* = 404 (M+1).

[1431] **화합물 27 및 28**: 에틸 포르메이트 (0.63 mL) 중 화합물 **26** (105 mg, 0.26 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.90 mL, 3.90 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.65 mL, 3.90 mmol), EtOH (2.6 mL), 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (28 mg, 0.40 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 가열시키고Aq. 포화$NaHCO_{3(aq)}$ 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **27** (28 mg, 25% 수율) 및 화합물 **28** (42 mg, 45% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. 화합물 **27**: *m/z* = 429 (M+1). 화합물 **28**: *m/z* = 357 (M+1).

[1432] **화합물 29**: 화합물 **27** (28 mg, 0.065 mmol)을 MeOH (0.65 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 23 μL, 0.10 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1.5시간 동안 교반하고, rt로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq.10% NaH_2PO_4.수세물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **29**을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 429 (M+1).

[1433] **T10**: 화합물 **29** (상기 모두)을 톨루엔 (0.65 mL)에 용해시켰다. DDQ (17 mg, 0.075 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 90 ℃에서 50분 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 및 aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 15% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T10** (19 mg, 68% 수율, 화합물 **27**로부터)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 5.17 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 6.7, 18.4 Hz, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 427 (M+1).

[1434] **화합물 30**: 화합물 **28** (40 mg, 0.11 mmol)을 MeOH (1.1 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 39 μL, 0.17 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1.5시간 동안 교반하고, rt로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq.10% NaH_2PO_4.수세물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **30**을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 357 (M+1).

[1435] **T11**: 화합물 **30** (상기 모두)을 톨루엔 (1.1 mL)에 용해시켰다. DDQ (28 mg, 0.12 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 90 ℃에서 40분 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 및 aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가하고, 혼합물을 실온에

서 10분 동안 교반하고 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T11** (20 mg, 화합물 **28**로부터의 50% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. **T11**는 포름아미드 호변이성질체의 3: 1 비이다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [8.80 (s), 8.79 (s), 3: 1, 1H], [8.19 (br s), 8.09 (d, J = 12.1 Hz), 3: 1, 1H], [6.15 (br s), 6.00 (br s), 3: 1, 1H], 3.99 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (dd, J = 6.7, 18.4 Hz, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 355 (M+1).

[1436] **T12:** CH_2Cl_2 (0.2 mL) 중 화합물 T10 (9 mg, 0.021 mmol)의 용액에 TFA (50 μL)을 첨가했다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2에 용해시키고, Et_3N (2 방울)으로 처리하고, 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 20% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **T12** (10 mg, 정량적 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.17 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.22 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 6.5, 18.4 Hz, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 327 (M+1).

[1437] **화합물 31:** EtOH (1 mL) 중 4-아미디노피리딘 하이드로클로라이드 (318 mg, 2.02 mmol)의 혼합물에 탄산칼륨 (560 mg, 4.06 mmol)을 첨가하고, EtOH (4 mL) 중 화합물 **9** (500 mg, 1.69 mmol)의 용액을 순차적으로 첨가했다. 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 농축했다. EtOAc (20 mL) 및 물 (2 mL)을 첨가했다. 혼합물을 65 ℃에서 10분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 5분 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 20% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **31** (400 mg, 65% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 368 (M+1).

[1438] **화합물 32:** 톨루엔 (5 mL) 중 화합물 **31** (938 mg, 2.56 mmol)의 용액에 인(V) 옥시클로라이드 (2.36 mL, 25.6 mmol)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 100 ℃에서 1시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. Aq. 포화 $NaHCO_3$를 느리게 첨가하여 pH를 7로 조정했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **32** (618 mg, 71% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 342 (M+1).

[1439] **화합물 33:** 1,4-디옥산 (14 mL) 및 물 (5 mL) 중 화합물 **32** (618 mg, 1.81 mmol), 페닐붕산 (331 mg, 2.71 mmol), 탄산나트륨 (575 mg, 5.42 mmol)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고[1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]-디클로로팔라듐(II) (265 mg, 0.36 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 추가 5분 동안 질소로 살포하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 100 ℃에서 1시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc 및 물을 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **33** (640 mg, 92% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 384 (M+1).

[1440] **화합물 34:** 에틸 포르메이트 (19 mL) 중 화합물 **33** (3.01 g, 7.87 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 27 mL, 116.9 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (20 mL, 120 mmol), EtOH (79 mL), 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (830 mg, 11.9 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$을 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **34** (2.62 g, 82% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 409 (M+1).

[1441] **T13:** 화합물 **34** (2.617 g, 6.41 mmol)을 MeOH (32 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 2.3 mL, 9.96 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, rt로 냉각시켰다. MTBE 및 aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다.

잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T13** (2.363 g, 90% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (m, 2H), 8.34 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 3.92 (dd, J = 5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 5.7, 13.7 Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.60 (qd, J = 6.5, 12.9 Hz, 1H), 2.28 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (dt, J = 2.7, 12.4 Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H); *m/z* = 409 (M+1).

[1442] **T14 및 T15:** 화합물 **T13** (2.363 g, 5.79 mmol)을 무수 DMF (14 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (14 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (828 mg, 2.90 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (1.4 mL, 17.3 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃에서 3시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 하기 세정했다: 물, aq.10% Na_2SO_3 및 aq.10% NaH_2PO_4. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 회전식 증발기 상에서 톨루엔으로 공비 증발에 의해 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T14** (1.515 g, 64% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.37 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.27 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.15 (tdd, J = 2.7, 6.0, 13.8 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 407 (M+1).

[1443] 칼럼으로부터, 함유 화합물 **T15** 함유 분획을 조합하고, 농축했다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (C18, 물 중 0% 내지 80% MeCN으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T15** (7 mg, 0.3% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (m, 2H), 8.38 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 5.32 (s, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.61 (tdd, J = 6.2, 12.3, 18.6 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 3H); *m/z* = 423 (M+1).

[1444] **T16:** 하기 중 화합물 **T14** (100 mg, 0.25 mmol) 및 하이드리도(디메틸아포스핀 산-kP)[수소 비스(디메틸포스피니토-kP)]백금(II) (10 mg, 0.023 mmol)의 용액: aq.90% EtOH/물 (2.75 mL)을 환류에서 16시간 동안 가열시키고 혼합물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2) 중 0 내지 50 % 아세톤으로 정제하여 화합물 **T16** (46 mg, 44 % 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.51 (s, 1H), 8.77 (m, 2H), 8.49 (br s, 1H), 8.42 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 5.69 (br s, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.24 (dt, J = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.77 (ddt, J = 7.0, 10.6, 13.4 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 425 (M+1).

[1445] **화합물 35**: MeOH (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 화합물 **31** (2.16 g, 5.89 mmol) 및 aq.3 N HCl (20 mL, 60 mmol)의 용액을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반했다. 샘플을 농축하고, 냉각시키고, aq.10% NH_4OH (50 mL)로 염기성화하고 그 다음 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **35** (1.80 g, 95% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 정제 없이 직접 사용했다. *m/z* = 324 (M+1).

[1446] **화합물 36:** 실온에서 질소 하에서 THF (25 mL) 중 화합물 **35** (1.67 g, 5.16 mmol) 및 에틸 포르메이트 (21 mL, 260 mmol)의 교반 요액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.% 용액, 4.8 mL, 25.6 mmol)을 첨가했다. 16시간 동안 교반한 후, 용액을 농축하고 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (100 mL) 및 $CHCl_3$ (100 mL). 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **36** (2.09 g)을 오렌지-황색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 352 (M+1).

[1447] **화합물 37:** 질소 하에서 EtOH (25 mL) 중 화합물 **36** (마지막 단계로부터 모두), 아세트산 (3 mL, 52.4 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (540 mg, 7.77 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 가열시키고 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 주의하여 염기성화하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (100 mL) 및 $CHCl_3$ (100 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, $CHCl_3$ 중 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 **화합물 37** (1.29 g, 화합물 **35**로부터 72%)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 349 (M+1).

[1448] **화합물 38:** 실온에서 질소 하에서 메탄올 (37 mL) 중 화합물 **37** (1.29 g, 3.69 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.% 용액, 3.5 mL, 18.7 mmol)을 첨가했다. 샘플을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (100 mL) 및 $CHCl_3$ (100 mL). 수성상을 $CHCl_3$ (100 mL) 중 20% MeOH로 역추출했다. 조합된 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **38** (1.03 g, 80% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 349 (M+1).

[1449] **T17:** 0 ℃에서 질소 하에서 DMF (10 mL) 중 화합물 **38** (1.03 g, 2.95 mmol)의 교반 용액에 DMF (3 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (420 mg, 1.47 mmol)의 용액을 적가했다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (2.4 mL, 29.7 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 샘플을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 $CHCl_3$ 중 20% MeOH (50 mL). 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **T17** (1.19 g, 정량적 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.33 (br s, 1H), 8.87 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.12 (dt, J = 2.6, 12.7 Hz, 1H), 1.76 (qdd, J = 6.6, 12.9, 19.5 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 347 (M+1).

[1450] **T18:** 실온에서 질소 하에서 CH_2Cl_2 (30 mL) 중 화합물 T17 ≤(1.19 g, 2.95 mmol), 피리딘 (0.84 mL, 10.38 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (50 mg)의 교반 용액에 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 p-톨루엔설포닐 염화물 (980 mg, 5.14 mmol)의 용액을 적가했다. 2일 동안 교반한 후, 샘플을 농축하고 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 $CHCl_3$ (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc 중 100% EtOAc 그 다음 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **T18** (341 mg, 23% 수율)을 얻었고, 화합물 **T17** (507 mg, 49% 수율)을 황갈색 고체로서 회수했다. **T18**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.77 (m, 2H), 8.01 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 3.07 (ddd, J = 1.1, 6.8, 18.9 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J = 7.6, 11.2, 18.9 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 501 (M+1).

[1451] **화합물 39**: 화합물 **8** (2.5 g, 10.5 mmol)을 THF (100 mL)에 용해시켰다. 벤즈알데하이드 (1.15 g, 10.8 mmol) 및 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 7.5 g, 41.7 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **39** (3.4 g, 정량적 수율)을 오일로서 얻었다. *m/z* = 327 (M+1).

[1452] **화합물 40**: 화합물 **39** (3.4 g, 10.4 mmol)을 EtOH (50 mL)에 용해시켰다. 티오우레아 (6.3 g, 82.8 mmol) 및 칼륨 t-부톡시드 (1.18 g, 10.5 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 물 (50 mL)을 첨가했다. 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.3 N HCl.침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물 **40** (3.8 g, 94% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 385 (M+1).

[1453] **화합물 41a**: 화합물 **40** (800 mg, 2.08 mmol)을 1,4-디옥산 (10 mL)에 용해시켰다. 구리(I) 티오펜-2-카복실레이트 (1.2 g, 6.29 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (120 mg, 0.10 mmol) 및 페닐붕산 (380 mg, 3.11 mmol)을 첨가했다. 혼합물에 10분 동안 질소로 거품을 일으키고, 100 ℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 20% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **41a** (250 mg, 28% 수율)을 오일로서 얻었다. *m/z* = 427 (M+1).

[1454] **화합물 42a**: 화합물 **41a** (250 mg, 0.59 mmol)을 THF (6 mL), 및 aq.3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **42a** (220 mg, 98% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 383 (M+1).

[1455] **화합물 43a**: 화합물 **42a** (220 mg, 0.57 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 186.6 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 420 mg, 2.3 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후, 이것을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **43a**

(240 mg, 정량적 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 411 (M+1).

[1456] **화합물 44a**: 화합물 **43a** (240 mg, 0.57 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (82 mg, 1.18 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **44a** (220 mg, 92% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 408 (M+1).

[1457] **화합물 45a**: 화합물 **44a** (220 mg, 0.54 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 390 mg, 2.2 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이것을 하기로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **45a** (220 mg, 정량적 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 408 (M+1).

[1458] **T19**: 화합물 **45a** (220 mg, 0.54 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (1 mL) 중 브롬 (95 mg, 0.59 mmol)을 첨가하고, 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (2 mL, 24.8 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 50 ℃에서 16시간 동안 교반하고혼합물을 농축했다. 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T19** (90 mg, 41% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.54 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.51 (m, 6H), 2.95 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.77 (ddt, J = 7.0, 10.6, 13.3 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 406 (M+1).

[1459] **화합물 41b**: 화합물 **40** (800 mg, 2.08 mmol)을 1,4-디옥산 (10 mL)에 용해시켰다. 구리(I) 티오펜-2-카복실레이트 (1.2 g, 6.29 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐 (120 mg, 0.10 mmol) 및 4-(trifloro메틸)페닐붕산 (590 mg, 3.11 mmol)을 첨가했다. 혼합물에 10분 동안 질소로 거품을 일으키고, 100 ℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여 화합물 **41b** (290 mg, 28% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 495 (M+1).

[1460] **화합물 42b**: 화합물 **41b** (290 mg, 0.58 mmol)을 THF (4 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (2 mL, 6.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **42b** (265 mg, 정량적 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 451 (M+1).

[1461] **화합물 43b**: 화합물 **42b** (265 mg, 0.58 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 186.6 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 425 mg, 2.4 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이것을 하기로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **43b** (280 mg, 정량적 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 479 (M+1).

[1462] **화합물 44b**: 화합물 **43b** (280 mg, 0.58 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (82 mg, 1.18 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 그 다음 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **44b** (270 mg, 97% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 476 (M+1).

[1463] **화합물 45b**: 화합물 **44b** (270 mg, 0.57 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 400 mg, 2.2 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이것을 하기로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **45b** (270 mg, 정량적 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 476 (M+1).

[1464] **T20**: 화합물 **45b** (270 mg, 0.57 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (1 mL) 중 브롬 (100 mg, 0.63 mmol)을 첨가하고, 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (2 mL, 24.8 mmol)을 첨가하고, 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 50 ℃에서 16시간 동안 교반하고반응 혼합물을 농축했다. 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T20** (105

mg, 39% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.6, 12.7 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 474 (M+1).

[1465] **화합물 46:** 0 ℃에서 질소 하에서 CH_2Cl_2 (80 mL) 중 T17 (1.39 g, 4.01 mmol) 및 유니올론에민 (2.8 mL, 20.1 mmol)의 교반 용액에 CH_2Cl_2 (1.0 M, 6 mL, 6.0 mmol) 중 트리플루오로메탄설폰산 무수물의 용액을 적가했다. 샘플을 0 ℃에서 2.5시간 동안 교반하고, 농축하고 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (100 mL) 및 EtOAc (100 mL). 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **46** (905 mg, 47% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 479 (M+1).

[1466] **T21:** 밀봉가능 바이알에서, 1,4-디옥산 (8 mL) 중 화합물 **46** (195 mg, 0.408 mmol), 4-(하이드록시메틸)페닐붕산 (124 mg, 0.82 mmol) 및 탄산칼륨 (170 mg, 1.23 mmol)의 혼합물을 탈기시켰다. 1,1'-[비스(디페닐포스피노)-페로센]팔라듐 (II) 이염화물 (30 mg, 0.041 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 48시간 동안 가열시켰다. 어두운 샘플을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, $CHCl_3$ 중 5% MeOH로 용출함)로 다시 정제하여 화합물 **T21** (20 mg, 11% 수율)을 오렌지 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.37 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.1 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.78 (ddt, J = 7.1, 10.5, 13.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 437 (M+1).

[1467] **화합물 47a**: 화합물 **39** (370 mg, 1.13 mmol)을 EtOH (10 mL)에 용해시켰다. 포름아미딘 아세테이트 (240 mg, 2.30 mmol) 및 칼륨 t-부톡시드 (380 mg, 3.39 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 물 (20 mL)과 혼합하고, 하기로 중화시켰다: aq.3 N HCl.침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물 **47a** (305 mg, 76% 수율)을 고체로서 얻었다. *m/z* = 353 (M+1).

[1468] **화합물 48a**: 화합물 **47a** (305 mg, 0.87 mmol)을 CH_2Cl_2 (10 mL)에 용해시켰다. 망간(IV) 옥사이드 (88%, 400 mg, 4.05 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 여과했다. 여과물을 농축시켜 화합물 **48a** (260 mg, 86% 수율)을 고체로서 얻었다. *m/z* = 351 (M+1).

[1469] **화합물 49a**: 화합물 **48a** (400 mg, 1.14 mmol)을 THF (4 mL)에 용해시키고, 3 N HCl (2 mL, 6.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **49a** (350 mg, 정량적 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 307 (M+1).

[1470] **화합물 50a**: 화합물 **49a** (350 mg, 1.14 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 186.6 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 800 mg, 4.44 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후, 이것을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **50a** (380 mg, 99% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 335 (M+1).

[1471] **화합물 51a**: 화합물 **50a** (380 mg, 1.14 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (140 mg, 2.01 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **51a** (340 mg, 90% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 332 (M+1).

[1472] **화합물 52a**: 화합물 **51a** (340 mg, 1.03 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 800 mg, 4.44 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이것을 하기로 중화시키고:

aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **52a** (340 mg, 정량적 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 332 (M+1).

[1473] **T22:** 화합물 **52a** (340 mg, 1.03 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 브롬 (180 mg, 1.13 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (1 mL)을 첨가하고, 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (2 mL, 24.8 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 50 ℃에서 16시간 동안 교반하고반응 혼합물을 농축했다. 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T22** (150 mg, 44% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.49 (m, 5H), 2.93 (m, 2H), 2.59 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.21 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 330 (M+1).

[1474] **화합물 47b**: 화합물 **39** (780 mg, 2.39 mmol)을 EtOH (10 mL)에 용해시켰다. 사이클로헥산카복스이미드아미드 HCl 염 (650 mg, 4.00 mmol) 및 칼륨 *t*-부톡시드 (560 mg, 4.99 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 물 (20 mL)과 혼합하고, 하기로 중화시키고: aq.3 N HCl, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **47b** (1.05 g, 정량적 수율)을 오일로서 얻었다. *m/z* = 435 (M+1).

[1475] **화합물 48b**: 화합물 **47b** (1.05 g, 2.42 mmol)을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시켰다. 망간(IV) 옥사이드 (88%, 600 mg, 6.07 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 3일 동안 실온에서 교반하고, 여과했다. 여과물을 농축시켜 화합물 **48b** (900 mg, 86% 수율)을 고체로서 얻었다. *m/z* = 433 (M+1).

[1476] **화합물 49b**: 화합물 **48b** (900 mg, 2.08 mmol)을 THF (6 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **49b** (700 mg, 86% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 389 (M+1).

[1477] **화합물 50b**: 화합물 **49b** (700 mg, 1.8 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 187.5 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 1300 mg, 7.2 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 포움 화합물 **50b** (745 mg, 정량적 수율)을 얻었다. *m/z* = 417 (M+1).

[1478] **화합물 51b**: 화합물 **50b** (745 mg, 1.80 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (245 mg, 3.52 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **51b** (650 mg, 88% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 414 (M+1).

[1479] **화합물 52b**: 화합물 **51b** (650 mg, 1.57 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 1100 mg, 6.11 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이것을 하기로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축했다. 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **52b** (350 mg, 54% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 414 (M+1).

[1480] **T23:** 화합물 **52b** (350 mg, 0.84 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (1 mL) 중 브롬 (150 mg, 0.94 mmol)을 첨가하고, 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (2 ml, 24.8 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 50 ℃에서 16시간 동안 교반하고반응 혼합물을 농축했다. 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T23** (150 mg, 43% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 7.47 (m, 5H), 2.88 (m, 3H), 2.58 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.19 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (m, 3H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 412 (M+1).

[1481] **화합물 53:** 0 ℃에서 질소 하에서 CH_2Cl_2 (27 mL) 중 화합물 31 (1.00 g, 2.72 mmol) 및 유니올론에민 (1.9 mL,

13.6 mmol)의 교반 용액에 CH_2Cl_2 (1.0 M, 4 mL, 4.0 mmol) 중 트리플루오로메탄설폰산 무수물의 용액을 적가했다. 샘플을 0 ℃에서 45분 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (100 mL) 및 EtOAc (100 mL). 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **53** (322 mg, 24% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 500 (M+1).

[1482] **화합물 54:** 밀봉가능 바이알에서, DME (10 mL) 중 화합물 **53** (257 mg, 0.514 mmol), 4-(트리플루오로메틸)페닐붕산 (147 mg, 0.774 mmol) 및 인산칼륨 (330 mg, 1.55 mmol)의 혼합물을 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (59 mg, 0.051 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고 어두운 샘플을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **54** (106 mg, 41% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 496 (M+1).

[1483] **화합물 55:** MeOH (20 mL) 중 화합물 **54** (106 mg, 0.214 mmol) 및 aq.3 N HCl (0.7 mL, 2.1 mmol)의 용액을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반했다. 샘플을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH (25 mL) 그 다음 $CHCl_3$ (2 × 25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **55** (95 mg, 98% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 정제 없이 직접 사용했다. *m/z* = 452 (M+1).

[1484] **화합물 56:** 실온에서 질소 하에서 에틸 포르메이트 (2.0 mL, 24.8 mmol) 중 화합물 **55** (95 mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.20 mL, 1.07 mmol)을 첨가했다. 16시간 후, 용액을 농축하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (10 mL) 및 $CHCl_3$ (10 mL). 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **56** (112 mg)을 황색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 480 (M+1).

[1485] **화합물 57:** 질소 하에서 EtOH (2 mL) 중 화합물 **56** (마지막 단계로부터 모두), 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (37 mg, 0.53 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 주의하여 염기성화하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL) 및 $CHCl_3$ (25 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **57** (98 mg, 화합물 **55**로부터 98% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 477 (M+1).

[1486] **화합물 58:** 실온에서 질소 하에서 MeOH (5 mL) 중 화합물 **57** (98 mg, 0.206 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.% 용액, 0.20 mL, 1.10 mmol)을 첨가했다. 샘플을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 $CHCl_3$ (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **58** (46 mg, 47% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1487] **T24:** 0 ℃에서 질소 하에서 DMF (3 mL) 중 화합물 **58** (42 mg, 0.088 mmol)의 교반 용액에 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (13 mg, 0.045 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.10 mL, 1.24 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 샘플을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T24** (14 mg, 33% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.35 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

[1488] **화합물 60:** 밀봉가능 바이알에서, 톨루엔 (7 mL) 중 화합물 **31** (1.31 g, 3.56 mmol) 및 인(V) 옥시클로라이드

(3.3 mL, 35.4 mmol)의 현탁액을 질소로 씻어 내었다. 바이알을 밀봉하고, 100 ℃에서 1시간 동안 가열시키고용액을 냉각시키고, 물 (100 mL) 중 $NaHCO_3$ (15 g, 178 mmol)의 교반 현탁액에 느리게 부었다. 샘플을 실온에서 20분 동안 교반하고, 그 다음 EtOAc (2 × 100 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (200 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **59** 및 **60**의 혼합물 (714 mg)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 386 (**59**, M+1) 및 342 (**60**, M+1).

[1489] MeOH (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 화합물 **59** 및 **60** (714 mg) 및 aq.3 N HCl (5.5 mL, 16.5 mmol)의 혼합물의 용액을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반했다. 샘플을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH (pH ~9-10), 및 그 다음 $CHCl_3$ (2 × 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **60** (616 mg, 화합물 **31**로부터 50% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 342 (M+1).

[1490] **화합물 61a:** 밀봉가능 바이알에서, 1,4-디옥산 (7 mL) 중 화합물 **60** (243 mg, 0.711 mmol), 3-피리디닐붕산 (130 mg, 1.06 mmol) 및 인산칼륨 (450 mg, 2.12 mmol)의 혼합물을 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (82 mg, 0.071 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 48시간 동안 가열시켰다. 어두운 샘플을 냉각시키고, 농축하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 $CHCl_3$ (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc 중 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **61a** (257 mg, 94% 수율)을 농황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 385 (M+1).

[1491] **화합물 62a:** 실온에서 질소 하에서 에틸 포르메이트 (4.5 mL, 55.9 mmol) 중 화합물 **61a** (257 mg, 0.668 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.63 mL, 3.36 mmol)을 첨가했다. 16시간 후, 용액을 농축하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 $CHCl_3$ (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **62a** (276 mg, 정량적 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 413 (M+1).

[1492] **화합물 63a:** 질소 하에서 EtOH (20 mL) 중 화합물 **62a** (276 mg, 0.668 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (230 mg, 3.31 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 주의하여 염기성화하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (100 mL). 혼합물을 $CHCl_3$ (25 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 칼럼 및 크로마토그래피 (실리카겔, 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **63a** (134 mg, 49% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 410 (M+1).

[1493] **화합물 64a:** 실온에서 질소 하에서 메탄올 (5 mL) 및 THF (5 mL) 중 화합물 **63a** (134 mg, 0.327 mmol)의 교반 용액에을나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.31 mL, 1.65 mmol)을 첨가했다. 샘플을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 $CHCl_3$ (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **64a** (198 mg)을 황색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 410 (M+1).

[1494] **T25:** 0 ℃에서 질소 하에서 DMF (7 mL) 중 화합물 **64a** (마지막 단계로부터 모두)의 교반 용액에 DMF (3 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (47 mg, 0.164 mmol)의 용액을 적가했다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.26 mL, 3.21 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 샘플을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 $CHCl_3$ (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, $CHCl_3$ 중 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **T25** (68 mg, 51% 수율, 화합물 **63a**으로부터)을 황갈색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.90 (dd, J = 0.9, 2.3 Hz, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.77 (dd, J = 1.7, 4.9 Hz, 1H), 8.36 (m, 2H), 7.98 (ddd, J = 1.7, 2.3, 7.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 0.9, 4.9, 7.9 Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.28 (dt, J = 2.7, 12.7 Hz, 1H),

2.18 (ddd, J = 2.8, 6.1, 12.0 Hz, 1H), 1.82 (ddt, J = 7.0, 10.3, 13.5 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 408 (M+1).

[1495] **화합물 61b:** 밀봉가능 바이알에서, DME (6 mL) 및 DMF (3 mL) 중 화합물 **60** (327 mg, 0.956 mmol), 3-(트리플루오로메틸)페닐붕산 (360 mg, 1.90 mmol) 및 인산칼륨 (610 mg, 2.87 mmol)의 혼합물을 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (110 mg, 0.095 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 48시간 동안 가열시켰다. 어두운 샘플을 냉각시키고, 농축하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 $CHCl_3$ (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **61b** (556 mg)을 농황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 452 (M+1).

[1496] **화합물 62b:** 실온에서 질소 하에서 에틸 포르메이트 (10 mL, 123 mmol) 중 화합물 **61b** (마지막 단계로부터 모두)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.90 mL, 4.80 mmol)을 첨가했다. 16시간 후, 용액을 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 $CHCl_3$ (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **62b** (567 mg)을 황색-오렌지 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 480 (M+1).

[1497] **화합물 63b:** 질소 하에서 EtOH (20 mL) 중 화합물 **62b** (마지막 단계로부터 모두) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (170 mg, 2.45 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 주의하여 염기성화하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL). 혼합물을 $CHCl_3$ (25 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **63b** (512 mg)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 477 (M+1).

[1498] **화합물 64b:** 실온에서 질소 하에서 MeOH (25 mL) 중 화합물 **63b** (마지막 단계로부터 모두)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.% 용액, 0.90 mL, 4.80 mmol)을 첨가했다. 샘플을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 $CHCl_3$ (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **64b** (468 mg)을 황색-오렌지 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 477 (M+1).

[1499] **T26:** 0 ℃에서 질소 하에서 DMF (6 mL) 중 화합물 **64b** (마지막 단계로부터 모두)의 교반 용액에 DMF (3 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (137 mg, 0.479 mmol)의 용액을 적가했다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.77 mL, 9.52 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 샘플을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 $CHCl_3$ (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 다시 정제하여 화합물 **T26** (26 mg, 화합물 **60**로부터 6% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.36 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.28 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.80 (ddt, J = 6.8, 10.8, 13.4 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

[1500] **화합물 61c:** 밀봉가능 바이알에서, 1,4-디옥산 (6 mL) 중 화합물 **60** (200 mg, 0.585 mmol), 4-메틸페닐붕산 (160 mg, 1.17 mmol) 및 인산칼륨 (370 mg, 1.74 mmol)의 혼합물을 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (68 mg, 0.059 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고 어두운 샘플을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **61c** (273 mg)을 밝은 황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 398 (M+1).

[1501] **화합물 62c:** 실온에서 질소 하에서 에틸 포르메이트 (10 mL, 123 mmol) 중 화합물 **61c** (마지막 단계로부터 모두)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.% 용액, 0.65 mL, 3.46 mmol)을 첨가했다. 16시간

후, 용액을 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 $CHCl_3$ (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **62c** (269 mg)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 426 (M+1).

[1502] **화합물 63c:** 질소 하에서 EtOH (20 mL) 중 화합물 **62c** (마지막 단계로부터 모두) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (100 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 주의하여 염기성화했다: 포화$NaHCO_3$ (50 mL). 혼합물을 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **63c** (257 mg)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 423 (M+1).

[1503] **화합물 64c:** 실온에서 질소 하에서 MeOH (20 mL) 중 화합물 **63c** (마지막 단계로부터 모두)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.57 mL, 3.04 mmol)을 첨가했다. 샘플을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **64c** (209 mg, 화합물 **60**로부터 84% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 423 (M+1).

[1504] **T27:** 0 ℃에서 질소 하에서 DMF (6 mL) 중 화합물 **64c** (209 mg, 0.495 mmol)의 교반 용액에 DMF (3 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (71 mg, 0.248 mmol)의 용액을 적가했다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.40 mL, 4.96 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 샘플을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T27** (84 mg, 40% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.37 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J = 3.2, 6.3, 14.0 Hz, 1H), 1.77 (ddt, J = 7.3, 10.3, 13.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 421 (M+1).

[1505] **화합물 61d:** 밀봉가능 바이알에서, 1,4-디옥산 (6 mL) 중 화합물 **60** (200 mg, 0.585 mmol), 4-클로로페닐붕산 (180 mg, 1.15 mmol) 및 인산칼륨 (370 mg, 1.74 mmol)의 혼합물을 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (68 mg, 0.059 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고 어두운 샘플을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **61d** (224 mg, 92% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 418 (M+1).

[1506] **화합물 62d:** 실온에서 질소 하에서 에틸 포르메이트 (10 mL, 123 mmol) 화합물 **61d** (224 mg, 0.536 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.50 mL, 2.66 mmol)을 첨가했다. 16시간 후, 용액을 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 $CHCl_3$ (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **62d** (288 mg)을 황색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 446 (M+1).

[1507] **화합물 63d:** 질소 하에서 EtOH (20 mL) 중 화합물 **62d** (마지막 단계로부터 모두) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (100 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 주의하여 염기성화하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL). 혼합물을 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **63d** (235 mg, 화합물 **61d**로부터 99% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 443 (M+1).

[1508] **화합물 64d:** 실온에서 질소 하에서 MeOH (20 mL) 중 화합물 **63d** (235 mg, 0.530 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.50 mL, 2.66 mmol)을 첨가했다. 샘플을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했

다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **64d** (130 mg, 55% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 443 (M+1).

[1509] **T28:** 0 ℃에서 질소 하에서 DMF (6 mL) 중 화합물 **64d** (130 mg, 0.293 mmol)의 교반 용액에 DMF (3 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (42 mg, 0.146 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.25 mL, 3.09 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 샘플을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하고, 그 다음 Et_2O로 세정하여 화합물 **T28** (40 mg, 31% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.35 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.16 (tdd, J = 2.7, 6.0, 14.0 Hz, 1H), 1.79 (ddt, J = 7.1, 10.4, 13.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 441 (M+1).

[1510] **화합물 61e:** 밀봉가능 바이알에서, 1,4-디옥산 (6 mL) 중 화합물 **60** (200 mg, 0.585 mmol), 4-피리디닐붕산 (140 mg, 1.14 mmol) 및 인산칼륨 (370 mg, 1.74 mmol)의 혼합물을 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (68 mg, 0.059 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고 어두운 샘플을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc 중 0% 내지 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **61e** (90 mg, 40% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 385 (M+1).

[1511] **화합물 62e:** 실온에서 질소 하에서 에틸 포르메이트 (10 mL, 123 mmol) 중 화합물 **61e** (90 mg, 0.234 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.22 mL, 1.17 mmol)을 첨가했다. 16시간 후, 용액을 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 $CHCl_3$ (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **62e** (102 mg)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 413 (M+1).

[1512] **화합물 63e:** 질소 하에서 EtOH (25 mL) 중 화합물 **62e** (마지막 단계로부터 모두) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (41 mg, 0.59 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 주의하여 염기성화하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL). 혼합물을 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **63e** (72 mg, 화합물 **61e**로부터 75% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 410 (M+1).

[1513] **화합물 64e:** 실온에서 질소 하에서 MeOH (20 mL) 중 화합물 **63e** (72 mg, 0.176 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.17 mL, 0.91 mmol)을 첨가했다. 샘플을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **64e** (58 mg, 80% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 410 (M+1).

[1514] **T29:** 0 ℃에서 질소 하에서 DMF (5 mL) 중 화합물 **64e** (58 mg, 0.142 mmol)의 교반 용액에 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (20 mg, 0.070 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.11 mL, 1.36 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 샘플을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, $CHCl_3$ 중 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **T29** (13 mg, 22% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.82 (m, 4H), 8.35 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 408 (M+1).

[1515] **화합물 61f:** 밀봉가능 바이알에서, 1,4-디옥산 (6 mL) 중 화합물 **60** (200 mg, 0.585 mmol), 4-메톡시페닐붕산 (180 mg, 1.18 mmol) 및 인산칼륨 (370 mg, 1.74 mmol)의 혼합물을 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (68 mg, 0.059 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고 어두운 샘플을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% 내지 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **61f** (249 mg)을 밝은 황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 414 (M+1).

[1516] **화합물 62f:** 실온에서 질소 하에서 에틸 포르메이트 (10 mL, 123 mmol) 중 화합물 **61f** (마지막 단계로부터 모두)의 교반 용액에을나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.56 mL, 2.98 mmol)을 첨가했다. 16시간 후, 용액을 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **62f** (253 mg, 화합물 **60**로부터 98% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 442 (M+1).

[1517] **화합물 63f:** 질소 하에서 EtOH (20 mL) 중 화합물 **62f** (253 mg, 0.573 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (100 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 주의하여 염기성화하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL). 혼합물을 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **63f** (268 mg)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 439 (M+1).

[1518] **화합물 64f:** 실온에서 질소 하에서 MeOH (20 mL) 중 화합물 **63f** (마지막 단계로부터 모두)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.% 용액, 0.57 mL, 3.04 mmol)을 첨가했다. 샘플을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **64f** (158 mg, 62% 수율, 화합물 **62f**으로부터)을 밝은 황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 439 (M+1).

[1519] **T30:** DMF (5 mL) 중 0 ℃에서 질소 하에서 화합물 **64f** (158 mg, 0.360 mmol)의 교반 용액에 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (52 mg, 0.182 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.30 mL, 3.71 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 샘플을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T30** (54 mg, 34% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.37 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 437 (M+1).

[1520] **화합물 61g:** 밀봉가능 바이알에서, 화합물 **60** (200 mg, 0.585 mmol), 3,4-디클로로페닐붕산 (130 mg, 0.68 mmol) 및 인산칼륨 (370 mg, 1.74 mmol)의 혼합물을 1,4-디옥산 (6 mL) 중 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (68 mg, 0.059 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고 어두운 샘플을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **61g** (206 mg, 78% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 452 (M+1).

[1521] **화합물 62g:** 실온에서 질소 하에서 에틸 포르메이트 (10 mL, 123 mmol) 중 화합물 **61g** (206 mg, 0.455 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.43 mL, 2.29 mmol)을 첨가했다. 16시간 후, 용액을

농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **62g** (234 mg)을 황색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 480 (M+1).

[1522] **화합물 63g:** 질소 하에서 EtOH (20 mL) 중 화합물 **62g** (마지막 단계로부터 모두) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (85 mg, 1.22 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 주의하여 염기성화하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL). 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **63g** (200 mg, 화합물 **61g**로부터 92% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 477 (M+1).

[1523] **화합물 64g:** 실온에서 질소 하에서 MeOH (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 화합물 **63g** (200 mg, 0.419 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.39 mL, 2.08 mmol)을 첨가했다. 샘플을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **64g** (128 mg, 64% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1524] **T31:** 0 ℃에서 질소 하에서 DMF (5 mL) 중 화합물 **64g** (128 mg, 0.268 mmol)의 교반 용액에 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (38 mg, 0.133 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.22 mL, 2.72 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 샘플을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T31** (74 mg, 58% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.35 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.80 (ddt, J = 7.2, 10.4, 13.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

[1525] **화합물 65 및 66**: 화합물 **12** (1120 mg, 3.75 mmol)을 1,4-디옥산 (20 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (770 mg, 5.58 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II) (270 mg, 0.37 mmol) 및 페닐붕산 (456 mg, 3.73 mmol)을 첨가했다. 10분 동안 질소로 살포한 후, 혼합물을 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **65** (830 mg, 65% 수율) 및 화합물 **66** (220 mg, 17% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. 화합물 **65**: *m/z* = 341 (M+1). 화합물 **66**: *m/z* = 341 (M+1).

[1526] **화합물 67**: 화합물 **65** (830 mg, 2.43 mmol)을 1,4-디옥산/DMF (3: 1, 10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (550 mg, 3.99 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II) (190 mg, 0.26 mmol) 및 퀴놀린-4-일붕산 (450 mg, 2.60 mmol)을 첨가했다. 10분 동안 질소로 살포한 후, 혼합물을 100 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 화합물 **67** (160 mg, 15% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 434 (M+1).

[1527] **화합물 68**: 에틸 포르메이트 (15 mL, 186.5 mmol) 중 화합물 **67** (160 mg, 0.37 mmol)의 교반 혼합물에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 300 mg, 1.67 mmol)을 실온에서 첨가했다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 하기로 중화시켰다: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **68** (170 mg, 정량적 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 462 (M+1).

[1528] **화합물 69**: 화합물 **68** (170 mg, 0.37 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (55 mg, 0.79 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **69** (165 mg, 98% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 459 (M+1).

[1529] **화합물 70**: 화합물 **69** (165 mg, 0.36 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 300 mg, 1.67 mmol)을 실온에서 첨가했다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화 KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **70** (165 mg, 정량적 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 459 (M+1).

[1530] **T32**: 화합물 **70** (165 mg, 0.36 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 브롬 (62 mg, 0.39 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (1 ml)을 첨가하고, 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (2 ml, 24.8 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 50 ℃에서 16시간 동안 가열시키고혼합물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T32** (45 mg, 27% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 1.4, 8.7 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.53 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.64 (td, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.19 (tdd, J = 2.9, 6.1, 12.2 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 457 (M+1).

[1531] **화합물 71**: 화합물 **65** (450 mg, 1.32 mmol)을 1,4-디옥산/DMF (3: 1, 10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (550 mg, 3.99 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II) (100 mg, 0.14 mmol) 및 2-메톡시피리딘-4-붕산 (400 mg, 2.62 mmol)을 첨가했다. 10분 동안 질소로 살포한 후, 혼합물을 100 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **71** (510 mg, 93% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 414 (M+1).

[1532] **화합물 72**: 에틸 포르메이트 (15 mL, 186.5 mmol) 중 화합물 **71** (510 mg, 1.23 mmol)의 교반 혼합물에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 900 mg, 5.00 mmol)을 실온에서 첨가했다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 하기로 중화시켰다: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **72** (545 mg, 정량적 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 442 (M+1).

[1533] **화합물 73**: 화합물 **72** (545 mg, 1.23 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (175 mg, 2.52 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **73** (540 mg, 99% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 439 (M+1).

[1534] **화합물 74**: 화합물 **73** (540 mg, 1.23 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 900 mg, 5.00 mmol)을 실온에서 첨가했다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화 KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **74** (410 mg, 76% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 439 (M+1).

[1535] **T33**: 화합물 **74** (410 mg, 0.93 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 브롬 (165 mg, 1.03 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (1 ml)을 첨가하고, 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (2 ml, 24.8 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 50 ℃에서 16시간 동안 가열시키고혼합물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T33** (150 mg, 37% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 0.7, 5.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.4, 5.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 0.7, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.14 (tdd, J = 2.7, 6.2, 13.9 Hz, 1H), 1.77 (ddt, J = 7.0, 10.6, 13.4 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 437 (M+1).

[1536] **화합물 75**: 화합물 **8** (5.04 g, 21.2 mmol)을 CH_2Cl_2 (200 mL)에 용해시키고, 마그네슘 브로마이드 디에틸에테레이트 (13.08 g, 50.6 mmol)을 첨가하고 이어서 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (10.8 mL, 62.0 mmol)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 벤조일 염화물 (3.3 mL, 28.4 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 하기로 세정하고: aq. 포화KH_2PO_4 (100 mL), aq. 포화$NaHCO_3$ (100 mL), 및 염수. 유기 추

출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축하고, 진공 하에서 건조시켰다. 조 생성물을 헥산으로 분쇄하고, 고체를 여과로 수집하고, 건조시켜 화합물 **75** (6.91 g, 95% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 343 (M+1).

[1537] **화합물 76:** 화합물 **75** (1.907 g, 5.57 mmol) 및 구아니딘 카보네이트 (1.20 g, 13.32 mmol)을 EtOH (50 mL)에서 혼합하고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 5.4 M 용액, 2.2 mL, 11.88 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 환류에서 밤새 가열시키고, 그 다음 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (200 mL) 및 aq. 포화$NaHCO_3$ (100 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **76** (744 mg, 37% 수율)을 밝은 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 366 (M+1).

[1538] **화합물 77:** 화합물 **76** (681 mg, 1.86 mmol)을 MeOH (20 mL)에 용해시키고, aq.1 N HCl (6 mL)을 첨가했다. 용액을 밤새 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (200 mL) 및 aq. 포화$NaHCO_3$. 유기 추출물을 염수 (30 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 **77**을 맑은 유리로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용했다. *m/z* = 322 (M+1).

[1539] **화합물 78 및 79:** 화합물 **77** (마지막 단계로부터 모두)을 에틸 포르메이트 (20 mL)에 용해시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 5.4 M 용액, 1 mL, 5.4 mmol)을 첨가했다. 용액을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (150 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (40 mL). 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 **78** 및 화합물 **79** (0.63 g)의 혼합물을 왁스성 유리로서 얻었다. *m/z* = 350 (M+1, 화합물 **78**), 378 (M+1, 화합물 **79**).

[1540] **화합물 80:** 화합물 **78** 및 화합물 **79** (0.62 g)을 EtOH (40 mL) 및 물 (2 mL)에서 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.376 g, 5.41 mmol)와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (200 mL) 및 aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL). 유기층을 분리하고, 염수 (30 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 **80** (0.485 g, 화합물 **76**으로부터 75% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 347 (M+1).

[1541] **화합물 81:** 화합물 **80** (0.485 g, 1.40 mmol)을 THF (30 mL) 및 MeOH (1 mL)에서 혼합했다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 5.4 M 용액, 1 mL, 5.4 mmol)을 첨가했다. 용액을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (200 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (100 mL). 유기층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물 **81** (0.498 g, 정량적 수율)을 얻었다.

[1542] **T34:** 화합물 **81** (0.49 g, 1.41 mmol)을 DMF (4 mL)에 용해시키고, 빙욕에서 냉각했다. 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.227 g, 0.79 mmol)을 첨가하고 용액을 1시간 동안 0 ℃에서 교반했다. 피리딘 (1 mL, 12.4 mmol)을 첨가하고 용액을 65 ℃에서 3시간 동안 가열시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (200 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기층을 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL), 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 불순한 **T34** (152 mg)을 얻었고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 10% EtOAc로 용출함)로 다시 정제하여 화합물 **T34** (18.8 mg, 4% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 7.46 (m, 5H), 4.99 (br s, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.53 (td, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.14 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 345 (M+1).

[1543] **T35:** CH_2Cl_2 (2 mL) 중 T34 (48 mg, 0.14 mmol), 피리딘 (0.1 mL, 1.24 mmol), 및 사이클로헥산카보닐 염화물 (48 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축시키고 EtOAc를 첨가했다. 불용성 물질를 여과 제거하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 5% EtOAc로 용출함)로 정제하여 불순한 **T35**을 얻었고, 이것을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 염수. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 5% EtOAc로 용출함)로 2회 정제하여 화합물 **T35** (14.8 mg, 23% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.49 (m, 5H), 2.86 (m, 2H), 2.56 (td, J = 6.7,

13.3 Hz, 1H), 2.19 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.13-1.25 (m, 13H), 1.49 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 455 (M+1).

[1544] **화합물 82:** 실온에서 질소 하에서 CH_2Cl_2 (52 mL) 중 화합물 8 (2.50 g, 10.49 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.5 mL, 31.6 mmol)의 교반 용액에 마그네슘 브로마이드 디에틸 에테레이트 (6.8 g, 26.3 mmol)을 한번에 첨가했다. 현탁액을 30분 동안 교반하고, 그 다음 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 페닐아세틸 염화물 (1.5 mL, 11.3 mmol)의 용액을 적가했다. 샘플을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 aq. 포화KH_2PO_4 (100 mL) 및 EtOAc (100 mL)와 혼합하고, Celite®의 패드를 통해 여과하여 불용성 물질을 제거했다. 여과물의 층을 분리했다. 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 화합물 **82** (4.15 g, 정량적 수율)을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 정제 없이 직접 사용했다. *m/z* = 357 (M+1).

[1545] **화합물 83:** EtOH (5 mL) 중 화합물 **82** (2.08 g, 5.25 mmol 가정), 4-아미디노피리딘 하이드로클로라이드 (1.00 g, 6.34 mmol) 및 탄산칼륨 (1.74 g, 12.59 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 5일 동안 교반했다. 샘플을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (100 mL) 및 EtOAc (100 mL). 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 불순한 화합물 **83** (1.92 g, 83% 수율, 화합물 **8**으로부터)을 황색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 정제 없이 직접 사용했다. *m/z* = 442 (M+1).

[1546] **화합물 84:** MeOH (50 mL) 중 화합물 **83** (1.92 g, 4.34 mmol) 및 aq.3 N HCl (14.5 mL, 43.5 mmol)의 용액을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반했다. 샘플을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH 용액 (50 mL). 혼합물을 $CHCl_3$ (2 × 25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **84** (69 mg, 4% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 398 (M+1).

[1547] **화합물 85:** 실온에서 질소 하에서 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **84** (69 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.16 mL, 0.85 mmol)을 첨가했다. 16시간 후, 용액을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **85** (73 mg, 정량적 수율)을 황색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 426 (M+1).

[1548] **화합물 86:** 질소 하에서 EtOH (20 mL) 중 화합물 **85** (73 mg, 0.17 mmol), 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (30 mg, 0.43 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 주의하여 염기성화하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL), 및 EtOAc (25 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **86** (67 mg, 93%)을 황색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 423 (M+1).

[1549] **화합물 87:** 실온에서 질소 하에서 MeOH (10 mL) 중 화합물 **86** (67 mg, 0.16 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.15 mL, 0.80 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **87** (62 mg, 92%)을 황색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 423 (M+1).

[1550] **T36:** 0 ℃에서 질소 하에서 DMF (5 mL) 중 화합물 **87** (62 mg, 0.15 mmol)의 교반 용액에 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (21 mg, 0.073 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.12 mL, 1.49 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T36** (13 mg, 21%)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.35 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 4.20 (s, 2H), 2.99 (dd, J = 5.2, 16.0 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J = 7.4, 11.1, 18.3 Hz, 1H), 2.58 (qd, 6.8, 13.3 Hz,

1H), 2.13 (m, 2H), 1.79 (dq, J = 6.6, 13.1 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 421 (M+1).

[1551] **화합물 88:** 화합물 **8** (10 g, 42.0 mmol)을 EtOH (150 mL)에 용해시켰다. 2-플루오로벤즈알데하이드 (4.9 mL, 46.2 mmol) 및 산화알루미늄상 불화칼륨 (5.5 mmol/g, 11.5 g, 63.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하고, 여과했다. 여과물을 농축하고, 헥산과 혼합했다. 생성물을 침전된, 여과하고, 진공 하에서 건조시켜 황갈색 고체 화합물 **88** (10.8 g, 74% 수율)을 얻었다. *m/z* = 345 (M+1).

[1552] **화합물 89** (MnO_2)**:** 화합물 **88** (4.4 g, 12.8 mmol)을 EtOH (100 mL)에 용해시켰다. 4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (4 g, 19.3 mmol) 및 K_2CO_3 (5.35 g, 38.7 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 가열 환류하고반응 혼합물을 농축시키고 물 (50 mL)과 혼합하고, 하기로 중화시켰다: aq.KH_2PO_4, 및 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축했다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (25 mL)에 용해시켰다. 망간(IV) 옥사이드 (88%, 10 g, 101.2 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축했다. 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **89** (6.1 g, 96% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 496 (M+1).

[1553] **화합물 89** (DDQ)**:** EtOH (25 mL) 중 화합물 **88** (1.10 g, 3.19 mmol), 4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (1.00 g, 4.82 mmol) 및 K_2CO_3 (1.33 g, 9.62 mmol)을 환류에서 질소 하에서 16시간 동안 가열시키고반응 혼합물을 농축하고, 하기로 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 어두운 녹색 포움성 고체로서 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2(21 mL)에 용해시켰다. DDQ (796 mg, 3.51 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하고Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, Celite®의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기 추출물을 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **89** (1.43 g, 90% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 496 (M+1).

[1554] **화합물 90:** 화합물 **89** (6.1 g, 12.3 mmol)을 THF (50 mL)에 용해시켰다. Aq.3 N HCl (25 mL, 75 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **90** (5.4 g, 97% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 452 (M+1).

[1555] **화합물 91:** 화합물 **90** (1.828 g, 4.0 mmol)을 에틸 포르메이트 (9.8 mL, 121.9 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 9.4 mL, 41.1 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.HCl (6 N, 7.5 mL, 45.0 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물의 pH는 ~2 (pH 종이)이다. EtOH (40 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (425 mg, 6.1 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 16시간 동안 가열시키고반응 혼합물을 농축했다. EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL)을 첨가했다. 유기 추출물을 분리했다. 수성상을 EtOAc (20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **91** (1.660 g, 86% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1556] **화합물 92 (T186):** 화합물 **91** (1.656 g, 3.5 mmol)을 MeOH (35 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.2 mL, 5.2 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응을 0 ℃로 냉각시키고, 하기를 첨가하여 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4 (9.4 mL). MeOH를 증발로 제거했다. EtOAc (50 mL) 및 물 (25 mL)을 첨가했다. 유기 추출물을 분리했다. 수성상을 EtOAc (20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **92 (T186)** (1.570 g, 95% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1); 이성질체의 혼합물; 주요 이성질체 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.62 (m,1H), 7.49 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* = 13.8, 5.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 13.6, 5.7 Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.59 (m,

1H), 2.32 (t, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.95 (td, *J* = 12.4, 2.6 Hz, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1557] **T37** (방법 A): 화합물 **92** (1.364 g, 2.8 mmol)을 무수 DMF (7 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (7 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (409 mg, 1.4 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (0.70 mL, 8.7 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃ (오일욕)에서 3시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (50 mL)을 첨가했다. 혼합물을 물 (4 × 40 mL)로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔 (30 mL)으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T37** (1.190 g, 88% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 8.22 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.85 (ddd, J = 10.3, 15.5, 18.3 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

[1558] **T37 및 T38** (방법 B): 화합물 **92** (5.2 g, 10.91 mmol)을 건조 DMF (10 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (2 mL) 중 브롬 (1.92 g, 12.03 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 피리딘 (5 mL, 61.96 mmol)을 첨가했다. 반응을 50 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 aq.$NaHCO_3$ (30 mL) 및 EtOAc (10 mL)과 혼합하고, 1시간 동안 교반하고침전된 고체를 여과로 수집하고, 물로 세정했다. 고체를 CH_2Cl_2에 용해시키고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 EtOAc (60 mL)과 혼합하고, 환류에서 밤새 가열시켰다. 혼합물을 냉각시키고; 침전된 고체를 여과로 수집하고; 그리고 진공 하에서 건조시켜 화합물 **T37** (3.1 g, 60% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 475 (M+1). 여과물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0 내지 35% EtOAc)로 3회 정제하여 화합물 **T38** (35 mg, 0.7% 수율)을 포움으로서 얻었다. **T38**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.23 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 3.19 (ddd, J = 3.1, 5.0, 13.8 Hz, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); *m/z* = 473 (M+1).

[1559] **화합물 93**: 화합물 **9** (860 mg, 2.90 mmol)을 EtOH (10 mL)에 용해시켰다. 퀴놀린-4-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (1 g, 4.81 mmol) 및 탄산칼륨 (800 mg, 5.80)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 물 (20 mL) 및 EtOAc (100 mL) 과 혼합하고, 65 ℃에서 30분 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **93** (360 mg, 30% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 418 (M+1).

[1560] **화합물 94 및 95**: 화합물 **93** (345 mg, 0.83 mmol)을 톨루엔 (2 mL)에 용해시켰다. 인(V) 옥시클로라이드 (1.3 g, 8.48 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 Biotage® Initiator™ 마이크로웨이브 합성기에서 100 ℃에서 30분 동안 가열시키고, 냉각시키고, 얼음에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **94** 및 화합물 **95**의 혼합물 (300 mg)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 436 (화합물 **94**, M+1) 및 392 (화합물 **95**, M+1).

[1561] **화합물 96a 및 97a**: 화합물 **94** 및 화합물 **95의** 혼합물(300 mg)을 1,4-디옥산 (6 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (290 mg, 2.10 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (55 mg, 0.075 mmol) 및 3-플루오로페닐붕산 (190 mg, 1.36 mmol)을 첨가했다. 10분 동안 질소로 살포한 후, 혼합물을 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **96a** 및 **97a의** 혼합물(300 mg)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 496 (화합물 **96a**, M+1) 및 452 (화합물 **97a**, M+1).

[1562] **화합물 97a**: 화합물 **96a** 및 **97a의** 혼합물(300 mg)을 THF (6 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)을

첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 aq. 포화$NaHCO_3$로 중화시키고, EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **97a** (270 mg, 화합물 **93**로부터 72% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 452 (M+1).

[1563] **화합물 98a:** 화합물 **97a** (270 mg, 0.60 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 186.5 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 250 mg, 1.39 mmol)을 첨가했다. 밤새 교반한 후 실온에서, 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **98a** (290 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 480 (M+1).

[1564] **화합물 99a:** 화합물 **98a** (290 mg, 0.60 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (100 mg, 1.44 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **99a** (290 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1565] **화합물 100a:** 화합물 **99a** (290 mg, 0.60 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 250 mg, 1.39 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 하기의 첨가로 중화시켰다: aq. 포화KH_2PO_4.혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **100a** (290 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1566] **T39:** 화합물 **100a** (290 mg, 0.60 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (1 mL) 중 브롬 (110 mg, 0.69 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (2 ml, 24.8 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 50 ℃에서 16시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T39** (80 mg, 28% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 1.4, 8.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 1.5, 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dt, J = 5.7, 8.0 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 1.5, 2.6, 9.4 Hz, 1H), 7.22 (ddt, J = 1.0, 2.6, 8.3 Hz, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.65 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.21 (tdd, J = 2.9, 6.0, 14.0 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

[1567] **화합물 96b 및 97b:** 화합물 **94** 및 화합물 **95의** 혼합물(300 mg)을 1,4-디옥산 (6 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (290 mg, 2.10 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (55 mg, 0.075 mmol) 및 4-플루오로페닐붕산 (190 mg, 1.36 mmol)을 첨가했다. 10분 동안 질소로 살포한 후, 혼합물을 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 화합물 **96b** 및 **97b의** 혼합물(340 mg)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 496 (화합물 **96b**, M+1) 및 452 (화합물 **97b**, M+1).

[1568] **화합물 97b:** 화합물 **96b** 및 **97b**의 혼합물 (340 mg)을 THF (6 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **97b** (310 mg, 화합물 **93**로부터 83% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 452 (M+1).

[1569] **화합물 98b:** 화합물 **97b** (310 mg, 0.69 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 186.5 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 400 mg, 2.22 mmol)을 첨가했다. 밤새 교반한 후 실온에서, 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **98b** (330 mg, 정량적 수율). *m/z* = 480 (M+1).

[1570] **화합물 99b:** 화합물 **98b** (330 mg, 0.69 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (100 mg, 1.44 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **99b** (330 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1571] **화합물 100b:** 화합물 **99b** (330 mg, 0.69 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30

wt.%, 400 mg, 2.22 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 하기의 첨가로 중화시켰다: aq. 포화KH_2PO_4.혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **100b** (330 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1572] **T40:** 화합물 **100b** (330 mg, 0.69 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (1 mL) 중 브롬 (110 mg, 0.69 mmol)을 첨가하고, 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (2 ml, 24.8 mmol)을 첨가하고, 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 50 ℃에서 16시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T40** (55 mg, 17% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.65 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.21 (tdd, J = 3.2, 6.3, 14.1 Hz, 1H), 1.84 (ddt, J = 7.3, 10.4, 13.4 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

[1573] **화합물 101 및 102:** 화합물 **94** 및 화합물 **95의** 혼합물(300 mg)을 THF (4 mL)에 용해시켰다. THF (5 mL) 중 수소화나트륨 (광유 중 60 % 분산물, 115 mg, 2.88 mmol), 및 2-프로판올 (1 g, 16.6 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **101** 및 **102**의 혼합물 (300 mg)을 얻었다. *m/z* = 460 (화합물 **101**, M+1) 및 416 (화합물 **102**, M+1).

[1574] **화합물 102:** 화합물 **101** 및 **102** (300 mg)의 혼합물을 THF (6 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **102** (270 mg, 화합물 **93**로부터 78% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 416 (M+1).

[1575] **화합물 103:** 화합물 **102** (270 mg, 0.65 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 186.5 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 250 mg, 1.39 mmol)을 첨가했다. 밤새 교반한 후 실온에서, 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **103** (290 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 444 (M+1).

[1576] **화합물 104:** 화합물 **103** (290 mg, 0.65 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (100 mg, 1.44 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **104** (290 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 441 (M+1).

[1577] **화합물 105:** 화합물 **104** (290 mg, 0.65 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 250 mg, 1.39 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **105** (260 mg, 91% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 441 (M+1).

[1578] **T41:** 화합물 **105** (260 mg, 0.59 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (1 ml) 중 브롬 (110 mg, 0.69 mmol)을 첨가하고, 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (2 ml, 24.8 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 50 ℃에서 16시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T41** (25 mg, 10% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.53 (칠중항, J = 6.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 6.7, 18.8 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 439 (M+1).

[1579] **화합물 106 및 107:** 화합물 **94** 및 화합물 **95의** 혼합물(410 mg, ~0.94 mmol)을 1,4-디옥산 (6 mL)에

용해시켰다. 탄산칼륨 (400 mg, 2.99 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (70 mg, 0.095 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (320 mg, 1.90 mmol)을 첨가했다. 10분 동안 질소로 살포한 후, 혼합물을 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **106** 및 **107**의 혼합물 (410 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 442 (화합물 **106**, M+1) 및 398 (화합물 **107**, M+1).

[1580] **화합물 108 및 109:** THF (15 mL) 중 화합물 **106** 및 **107의** 혼합물(410 mg, ~0.93 mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐 (35 mg)을 대기압에서 16시간 동안 실온에서 수소화했다. 반응 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축시켜 화합물 **108** 및 **109의** 혼합물(410 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 444 (화합물 **108**, M+1) 및 400 (화합물 **109**, M+1).

[1581] **화합물 109:** 화합물 **108** 및 **109의** 혼합물(410 mg, ~0.93 mmol)을 THF (6 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화 $NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **109** (270 mg, 72% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 400 (M+1).

[1582] **화합물 110:** 화합물 **109** (270 mg, 0.67 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 186.5 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 400 mg, 2.22 mmol)을 첨가했다. 밤새 교반한 후 실온에서, 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **110** (290 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 428 (M+1).

[1583] **화합물 111:** 화합물 **110** (290 mg, 0.67 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (100 mg, 1.44 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **111** (275 mg, 95% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 425 (M+1).

[1584] **화합물 112:** 화합물 **111** (275 mg, 0.65 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 400 mg, 2.22 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **112** (250 mg, 91% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 425 (M+1).

[1585] **T42:** 화합물 **112** (250 mg, 0.59 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (1 ml) 중 브롬 (105 mg, 0.66 mmol)을 첨가하고, 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (2 ml, 24.8 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 50 ℃에서 16시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T42** (45 mg, 18% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.83 (d, J = 1.4, 8.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 1.2, 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.2 Hz, 1H), 3.32 (칠중항, J = 6.7 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 6.7, 18.2 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 7.4, 11.1, 18.2 Hz, 1H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H); *m/z* = 423 (M+1).

[1586] **화합물 113:** 밀봉가능 바이알에서, 1,4-디옥산 (6 mL) 및 DMF (2 mL) 중 화합물 **65** (175 mg, 0.513 mmol), 2-메틸피리딘-4-붕산 (105 mg, 0.767 mmol) 및 탄산칼륨 (210 mg, 1.52 mmol)의 혼합물을 탈기시켰다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (38 mg, 0.052 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고 어두운 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 30분 동안 교반하고, Celite®의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 하기로 세정했다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 염수 (50 mL). 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **113** (154 mg, 75% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 398 (M+1).

[1587] **화합물 114:** 실온에서 질소 하에서 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **113** (154 mg, 0.387 mmol)의

교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.36 mL, 1.92 mmol)을 첨가했다. 16시간 동안 교반한 후, 용액을 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **114** (162 mg, 98% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 426 (M+1).

[1588] **화합물 115:** 질소 하에서 EtOH (20 mL) 중 화합물 **114** (162 mg, 0.381 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (67 mg, 0.964 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 주의하여 염기성화하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL) 및 EtOAc (25 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **115** (156 mg, 97% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 423 (M+1).

[1589] **화합물 116:** 실온에서 질소 하에서 MeOH (20 mL) 중 화합물 **115** (156 mg, 0.369 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.35 mL, 1.86 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **116** (104 mg, 67% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z*= 423 (M+1).

[1590] **T43:** 0 ℃에서 질소 하에서 DMF (5 mL) 중 화합물 **116** (104 mg, 0.245 mmol)의 교반 용액에 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (35 mg, 0.122 mmol)의 용액을 적가했다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.20 mL, 2.48 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T43** (28 mg, 27% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.2, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.63 (qd, J = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 421 (M+1).

[1591] **화합물 117:** 밀봉가능 바이알에서, 1,4-디옥산 (12 mL) 중 화합물 **65** (403 mg, 1.18 mmol), *N*-Boc-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-붕산 피나콜 에스테르 (550 mg, 1.78 mmol) 및 인산칼륨 (750 mg, 3.53 mmol)의 혼합물을 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (140 mg, 0.12 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 밤새 가열시켰다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 30분 동안 교반하고, Celite®의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 하기로 세정했다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 염수 (50 mL). 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 5% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **117** (724 mg)을 황색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 다음 반응에서 사용했다. *m/z* = 488 (M+1).

[1592] **화합물 118:** EtOAc (25 mL) 중 화합물 **117** (마지막 단계로부터 모두) 및 10% 탄소상 팔라듐 (70 mg)의 혼합물을 (밸룬 압력) 실온에서 밤새 수소화했다. 추가의 양의 10% 탄소상 팔라듐 (100 mg)을 첨가하고, 혼합물을 (밸룬 압력) 실온에서 하룻밤 더 수소화했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 25% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **118** (334 mg, 화합물 **65**로부터 58% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 490 (M+1).

[1593] **화합물 119:** 실온에서 질소 하에서 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **118** (334 mg, 0.68 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.64 mL, 3.41 mmol)을 첨가했다. 16시간 동안 교반한 후, 용액을 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **119** (356 mg, 정량적 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 518 (M+1).

[1594] **화합물 120:** 질소 하에서 EtOH (20 mL) 중 화합물 **119** (356 mg, 0.68 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (71 mg, 1.02 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 주의하여 염기성화하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL) 및 EtOAc (25 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **120** (305 mg, 87% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 515 (M+1).

[1595] **화합물 121:** 실온에서 질소 하에서 MeOH (20 mL) 중 화합물 **120** (305 mg, 0.59 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.56 mL, 2.98 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **121** (273 mg, 89% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 515 (M+1).

[1596] **T44:** 0 ℃에서 질소 하에서 DMF (8 mL) 중 화합물 **121** (273 mg, 0.53 mmol)의 교반 용액에 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (76 mg, 0.26 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.43 mL, 5.32 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T44** (164 mg, 60% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 7.48 (m, 5H), 4.24 (br s, 2H), 3.07 (tt, J = 3.6, 11.6 Hz, 1H), 2.89 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.19 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.07 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (d, J = 7.2 Hz, 3H); *m/z* = 457 (M-C_4H_7).

[1597] **T45:** CH_2Cl_2 (20 mL) 중 T44 (140 mg, 0.27 mmol)의 용액을 실온에서 질소 하에서 염화수소 (1,4-디옥산 중 4 N 용액, 0.70 mL, 2.8 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 고무질 고체로 농축시키고, 이것을 Et_2O로 분쇄하고, 여과하고, 진공 건조시켜 화합물 **T45** (101 mg, 83% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (br s, 1H), 9.49 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.47 (m, 5H), 3.59 (m, 2H), 3.19 (m, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.20 (br t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H); *m/z* = 413 (M+1).

[1598] **T46:** 아세트산 무수물 (1 mL, 10.58 mmol) 중 **T45** (48 mg, 0.11 mmol) 및 아세트산나트륨 (88 mg, 1.07 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 48시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T46** (34 mg, 69% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. **T46**은 아미드 이성질체의 1:1 혼합물이다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [8.90 (s), 8.88 (s), 1:1, 1H], 7.48 (m, 5H), 4.75 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.97 (br t, J = 13.0 Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.82 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), [2.17 (s), 2.15 (s), 1:1, 3H], 1.94 (m, 7H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 455 (M+1).

[1599] **화합물 122:** 밀봉가능 바이알에서, 1,4-디옥산 (10 mL) 중 화합물 **65** (287 mg, 0.842 mmol), *tert*-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디하이드로피리딘-1(*2H*)-카복실레이트 (260 mg, 0.841 mmol) 및 인산칼륨 (750 mg, 3.53 mmol)의 혼합물을 탈기시켰다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (62 mg, 0.085 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 밤새 가열시켰다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 30분 동안 교반하고, 그 다음 Celite®의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 하기로 세정했다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 염수 (50 mL). 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 10% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **122** (220 mg, 54% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 488 (M+1).

[1600] **화합물 123:** 실온에서 질소 하에서 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **122** (220 mg, 0.451 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.42 mL, 2.24 mmol)을 첨가했다. 16시간 동안 교반한

후, 용액을 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **123** (250 mg)을 황색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 516 (M+1).

[1601] **화합물 124:** 질소 하에서 EtOH (20 mL) 중 화합물 **123** (마지막 단계로부터 모두) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (47 mg, 0.676 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 주의하여 염기성화하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL) 및 EtOAc (25 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **124** (181 mg, 화합물 **122**로부터 78%)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 513 (M+1).

[1602] **화합물 125:** 실온에서 질소 하에서 MeOH (20 mL) 중 화합물 **124** (181 mg, 0.353 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.33 mL, 1.76 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **125** (139 mg, 77% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 사용했다. *m/z* = 513 (M+1).

[1603] **T47:** 0 ℃에서 질소 하에서 DMF (8 mL) 중 화합물 **125** (139 mg, 0.271 mmol)의 교반 용액에 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (51 mg, 0.178 mmol)의 용액을 적가했다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.29 mL, 3.59 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 25% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T47** (55 mg, 40% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 7.49 (m, 6H), 4.54 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.58 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.20 (dt, J = 2.6, 12.8 Hz, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 511 (M+1).

[1604] **T48:** CH_2Cl_2 (10 mL) 중 T47 (42 mg, 0.082 mmol)의 용액을 실온에서 질소 하에서 염화수소 (1,4-디옥산 중 4 N 용액, 0.40 mL, 1.60 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 고무질 고체로 농축시키고, 이것을 Et_2O로 분쇄하고, 여과하고, 진공 건조시켜 화합물 **T48** (37 mg, 정량적 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (br s, 1H), 10.13 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.48 (m, 5H), 4.36 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.59 (qd, J = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 411 (M+1).

[1605] **T49:** 아세트산 무수물 (1 mL, 10.58 mmol) 중 **T48** (32 mg, 0.071 mmol) 및 아세트산나트륨 (60 mg, 0.73 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 48시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T49** (11 mg, 34% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. **T49** 는 아미드 이성질체의 1:1 혼합물이다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [8.91 (s), 8.88 (s), 1:1, 1H], 7.50 (m, 6H), [4.78 (dd, J = 2.6, 18.6 Hz), 4.62 (dd, J = 2.6, 18.6 Hz), 1:1, 1H], 4.54 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), [2.22 (s), 2.19 (s), 1:1, 3H], 2.14 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), [1.31 (d, J = 6.7 Hz), 1.30 (d, J = 6.7 Hz), 1:1, 3H]; *m/z* = 453 (M+1).

[1606] **화합물 126:** 압력 용기에서, 2-프로판올 (42 mL) 중 화합물 **8** (5.00 g, 20.98 mmol), 4-플루오로벤즈알데하이드 (6.7 mL, 62.4 mmol) 및 산화알루미늄상 불화칼륨 (5.5 mmol/g, 7.6 g, 41.8 mmol)의 혼합물을 질소로 씻어내고, 밀봉했다. 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (100 mL) 및 EtOAc (100 mL). 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래

시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **126** (6.28 g, 87% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 345 (M+1).

[1607] **화합물 127:** EtOH (43 mL) 중 화합물 **126** (7.34 g, 21.31 mmol), 2-메틸-4-피리딘카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (Bolli, 등, 2003) (5.50 g, 32.04 mmol) 및 탄산칼륨 (7.4 g, 53.5 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 48시간 동안 환류했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®의 패드를 통해 여과하고, 고체를 EtOH (100 mL)로 세정했다. 조합된 여과물 및 세정물을 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (100 mL) 및 $CHCl_3$ (100 mL). 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 디하이드로피리미딘 (12.38 g)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 462 (M+1).

[1608] CH_2Cl_2 (100 mL) 중 미정제 디하이드로피리미딘 (12.38 g) 및 망간(IV) 옥사이드 (88%, 9.26 g, 93.73 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축시키고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **127** (8.72 g, 89% 수율)을 고무질 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 460 (M+1).

[1609] **화합물 128:** MeOH (63 mL) 중 화합물 **127** (8.72 g, 18.98 mmol)의 용액을 하기로 처리했다: aq.3 N HCl 용액 (63 mL, 189 mmol). 실온에서 질소 하에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 농축하고, 냉각시키고, 농축된 수산화암모늄을 pH ~ 9-10로 염기성화하고, 그 다음 $CHCl_3$ (100 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **128** (8.57 g, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 416 (M+1).

[1610] **화합물 129:** 0 ℃ (건조관 하에서) 에틸 포르메이트 (80 mL) 중 화합물 **128** (마지막 단계로부터 모두)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 17.6 mL, 94.8 mmol)을 적가했다. 냉각 후, 빙욕을 제거하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 수득한 오렌지-갈색 현탁액을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (150 mL) 및 EtOAc (100 mL). 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **129** (8.26 g, 98% 수율)을 오렌지-핑크색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 444 (M+1).

[1611] **화합물 130:** 실온에서 질소 하에서 EtOH (93 mL) 중 화합물 **129** (8.26 g, 18.64 mmol) 및 아세트산 (10.7 mL, 186.9 mmol)의 교반 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (1.94 g, 27.92 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 농축 후, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq.10% NH_4OH (100 mL) 및 $CHCl_3$ (100 mL). 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **130** (9.23 g, 정량적 수율)을 갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 441 (M+1).

[1612] **화합물 131 (T187):** MeOH (79 mL) 중 화합물 **130** (마지막 단계로부터 모두) 및 탄산칼륨 (5.5 g, 39.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 Et_2O (50 mL) 및 물 (50 mL) 사이에서 분할시켰다. 염기성 수성 추출물을 냉각시키고, aq. 포화KH_2PO_4 (150 mL)로 산성화하고, 그 다음 EtOAc (2 × 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **131 (T187)** (5.63 g, 68% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 441 (M+1); 이성질체의 혼합물; 주요 이성질체 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (dd, *J* = 5.2, 0.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (ddd, *J* = 5.3, 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 3.92 (dd, *J* = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 13.6, 5.7 Hz, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.60 (dq, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 2.26 (t, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.89 (td, *J* = 12.5, 2.6 Hz, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.20 (d, *J* - 6.4 Hz, 3H).

[1613] **T50:** 0 ℃에서 질소 하에서 탈기 DMF (50 mL) 중 화합물 **131** (5.56 g, 12.62 mmol)의 교반 용액에 탈기 DMF (10 mL) 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (1.98 g, 6.92 mmol)의 용액을 적가했다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (10.2 mL, 126.4 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (200 mL) 및 $CHCl_3$ (200 mL). 유기 추출물을 염수 (200 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크

로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었다. 샘플을 탈기된 EtOH (100 mL)에 현탁시키고, 실온에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 농축 건조시켰다. 이러한 과정을 2회 반복했다. 세 번째 시간에, 혼합물을 25 mL로 농축하고, 냉각시키고, 여과했다. 고체를 차가운 탈기된 EtOH로 세정하고, 진공 건조시켜 화합물 **T50** (3.25 g, 59% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.16 (tdd, J = 2.6, 5.8, 13.6 Hz, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 439 (M+1).

[1614] **화합물 132:** 밀봉가능 바이알에서, EtOH (9 mL) 중 화합물 **9** (2.61 g, 8.81mmol), 2-메틸-4-피리딘카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (1.80 g, 10.49 mmol) 및 탄산칼륨 (2.9 g, 21.0 mmol)의 혼합물을 질소로 씻어내고, 밀봉하고, 실온에서 5일 동안 교반했다. 혼합물을 농축했다. 잔류물을 EtOAc (150 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하고, 모든 고체가 용액 내에 있을 때까지 (15 min), 65 ℃에서 가열시켰다. 층을 분리했다. 유기 추출물을 하기로 세정했다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc 중 0% 내지 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **132** (2.00 g, 60% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 382 (M+1).

[1615] **화합물 133:** 전자렌지 용기에서, 톨루엔 (10 mL) 중 화합물 **132** (1.00 g, 2.62 mmol) 및 인(V) 옥시클로라이드 (2.4 mL, 25.4 mmol)의 혼합물을 질소로 씻어 내었다. 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 100 ℃에서 1시간 동안 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고, 그 다음 물 (100 mL) 중 $NaHCO_3$ (11 g, 131 mmol)의 교반 용액에 주의하여 부었다. 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (2 × 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 케톤과 케탈의 혼합물 (1.14 g)을 얻었다. 샘플을 aq.3 N HCl (8.7 mL, 26.1 mmol) (MeOH (20 mL) 중에서)과 혼합하고, 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH, 및 그 다음 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **133** (0.81 g, 87% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 356 (M+1).

[1616] **화합물 134:** 밀봉가능 바이알에서, 1,4-디옥산 (10 mL) 중 화합물 **133** (0.37 g, 1.04 mmol), 2-플루오로페닐붕산 (0.22 g, 1.56 mmol), 인산칼륨 (0.66 g, 3.11 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.12 g, 0.10 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고혼합물을 냉각시키고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: aq.1 N NaOH 용액 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **134** (0.47 g, 정량적 수율)을 밝은 황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 416 (M+1).

[1617] **화합물 135:** 실온에서 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **134** (마지막 단계로부터 모두)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.97 mL, 5.17 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **135** (0.41 g, 89% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 444 (M+1).

[1618] **화합물 136:** EtOH (20 mL) 중 화합물 **135** (0.41 g, 0.92 mmol)의 용액에 아세트산 (0.53 mL, 9.26 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.10 g, 1.44 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안 가열시키고, 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **136** (0.38 g, 93% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 441 (M+1).

[1619] **화합물 137:** MeOH (20 mL) 중 화합물 **136** (0.34 g, 0.77 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.72 mL, 3.84 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세

정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **137** (0.24 g, 71% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 441 (M+1).

[1620] **T51:** 0 ℃에서 질소 하에서 탈기 DMF (8 mL) 중 화합물 **137** (0.24 g, 0.54 mmol)의 교반 용액에 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.077 g, 0.27 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.44 mL, 5.44 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T51** (0.13 g, 55% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.15 (dd, J = 1.2, 4.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.35 (tt, J = 1.2, 7.6, 1H), 7.22 (br t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.26 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 439 (M+1).

[1621] **화합물 138:** 압력 용기에서, 2-프로판올 (21 mL) 중 화합물 **8** (2.50 g, 10.49 mmol), 2,4-디플루오로벤즈알데하이드 (1.72 mL, 15.72 mmol) 및 불소화칼륨 (알루미나상 40 wt.%, 3.0 g, 20.65 mmol)의 혼합물을 질소로 씻어 내었다. 바이알을 밀봉하고, 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 용액 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 헥산 (50 mL)로 분쇄하고, 여과하고, 진공 건조시켜 화합물 **138** (1.93 g, 51% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 363 (M+1, 100%).

[1622] **화합물 139:** 단계 1.EtOH (61 mL) 중 화합물 **138** (2.22 g, 6.12 mmol), 4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (1.91 g, 9.20 mmol) 및 탄산칼륨 (2.5 g, 18.4 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 48시간 동안 환류했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®의 패드를 통해 여과하고, 고체를 EtOH (100 mL)로 세정했다. 조합된 여과물 및 세정물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 디하이드로피리미딘 (3.0 g)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 516 (M+1).

[1623] CH_2Cl_2 (60 mL) 중 미정제 디하이드로피리미딘 (3.0 g) 및 망간(IV) 옥사이드 (88%, 3.0 g, 30.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **139** (2.39 g, 76% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* 514 (M+1).

[1624] **화합물 140:** MeOH (47 mL) 중 화합물 **139** (2.39 g, 4.65 mmol)의 용액을 하기로 처리했다: aq.3 N HCl (16 mL, 48 mmol). 혼합물을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 냉각시키고, 농축 수산화암모늄을 pH ~ 9-10로 염기성화하고, 그 다음 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **140** (2.38 g, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 470 (M+1).

[1625] **화합물 141:** 0 ℃에서 (건조관 하) 에틸 포르메이트 (20 mL) 중 화합물 **140** (마지막 단계로부터 모두)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 2.6 mL, 13.9 mmol)을 적가했다. 냉각 후, 빙욕을 제거했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **141** (2.69 g, 정량적 수율)을 농황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 498 (M+1).

[1626] **화합물 142:** 실온에서 질소 하에서 EtOH (46 mL) 중 화합물 **141** (마지막 단계로부터 모두) 및 아세트산 (2.7 mL, 47.2 mmol)의 교반 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.49 g, 7.05 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건

조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **142** (2.21 g, 96% 수율)을 오렌지-농황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 495 (M+1).

[1627] **화합물 143:** MeOH (45 mL) 중 화합물 **142** (2.21 g, 4.47 mmol) 및 탄산칼륨 (3.1 g, 22.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화 KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **143** (1.54 g, 69% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 495 (M+1).

[1628] **T52:** 0 ℃에서 질소 하에서 탈기 DMF (10 mL) 중 화합물 **143** (1.54 g, 3.11 mmol)의 교반 용액에 탈기 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.49 g, 1.71 mmol)의 용액을 적가했다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (2.5 mL, 31.0 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 샘플을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었다. 샘플을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시켰다. 탈기된 EtOH (20 mL)을 첨가했다. 혼합물을 농축시켜 대부분의 CH_2Cl_2을 제거하고, 냉각시켰다. 침전물을 여과로 수집하고, 진공 건조시켜 화합물 **T52** (0.73 g, 48% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 0.8, 8.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 0.8, 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 6.3, 8.4 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.00 (ddd, J = 2.5, 8.7, 10.2 Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 493 (M+1).

[1629] **화합물 144:** EtOH (15 mL) 중 화합물 **88** (1.08 g, 3.14 mmol), 2-클로로피리딘-4-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (900 mg, 4.69 mmol) 및 K_2CO_3 (1.30 g, 9.42 mmol)을 Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 120 ℃ 3시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, MTBE를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 생성물 (914 mg, 61% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. 생성물 (903 mg, 1.88 mmol)을 CH_2Cl_2 (18 mL)에 용해시켰다. DDQ (510 mg, 2.25 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하고MTBE 및 Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하고 생성물을 MTBE로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 물, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 20% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **144** (832 g, 92% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 480 (M+1).

[1630] **화합물 145:** 바이알 중 화합물 **144** (300 mg, 0.63 mmol), 사이클로프로필붕산 (90 mg, 1.05 mmol), 인산칼륨 (660 mg, 3.11 mmol), 트리사이클로헥실포스핀 (54 mg, 0.19 mmol), 팔라듐 아세테이트 (24 mg, 0.11 mmol), 톨루엔 (4 mL) 및 물 (0.2 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 130 ℃에서 4시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 수성상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **145** (254 mg, 84% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 486 (M+1).

[1631] **화합물 146:** 화합물 **145** (306 mg, 0.63 mmol)을 THF (2.1 mL) 및 MeOH (2.1 mL)에 용해시켰다. Aq.3 N HCl (2.1 mL, 6.3 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 aq. 포화$NaHCO_3$로 pH ~8로 중화시키고, EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **146** (296 mg)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 442 (M+1).

[1632] **화합물 147:** 화합물 **146** (상기 모두)을 에틸 포르메이트 (1.6 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 2.3 mL, 9.96 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.7 mL, 10.2 mmol), EtOH (6.6 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (71

mg, 1.02 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 밤새 가열시키고, 농축했다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 수성상을 하기로 처리하고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **147** (242 mg, 화합물 **145**로부터 82% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 467 (M+1).

[1633] **화합물 148:** 화합물 **147** (240 mg, 0.52 mmol)을 MeOH (2.6 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.18 mL, 0.78 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **148** (224 mg, 93% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 467 (M+1).

[1634] **T53:** 화합물 **148** (224 mg, 0.48 mmol)을 무수 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.5 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (72 mg, 0.25 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1.5시간 동안 교반했다. 피리딘 (120 μL, 1.49 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃(오일욕)에서 2.5시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 하기 세정했다: 물, aq. 포화$NaHCO_3$, 및 aq.10% Na_2SO_3. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 25% 아세톤으로 용출함)로 다시 정제하여 화합물 **T53** (167 mg, 75% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 0.9, 1.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.34 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (br t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.04 (m, 2H); *m/z* = 465 (M+1).

[1635] **화합물 149:** EtOH (14 mL) 중 화합물 **88** (3.50 g, 10.16 mmol), 티오우레아 (850 mg, 11.18 mmol) 및 칼륨 *t*-부톡시드 (1.15 g, 10.27 mmol)의 혼합물을 가열된 Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 120 ℃에서 1시간 동안 가열시키고반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, MTBE를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **149** (3.25 g, 79% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 403 (M+1).

[1636] **화합물 150:** CH_2Cl_2 (135 mL) 중 화합물 149 (5.40 g, 13.42 mmol)의 용액에 DDQ (4.70 g, 20.70 mmol)을 첨가했다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 MTBE로 희석하고, 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **150** (3.90 g, 72% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 799 (M+1).

[1637] **화합물 151:** THF (12 mL) 및 EtOH (48 mL) 중 화합물 **150** (3.90 g, 4.88 mmol)의 용액에 아이오도메탄 (3.04 mL, 48.85 mmol) 및 나트륨 보로하이드라이드 (1.50 g, 39.65 mmol)을 0 ℃에서 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 양의 나트륨 보로하이드라이드 (0.50 g, 13.21 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 추가 45분 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq.10% Na_2SO_3. 유기 추출물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **151** (3.50 g, 86% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 415 (M+1).

[1638] **화합물 152a:** 압력 병 중 화합물 **151** (414 mg, 1.00 mmol), 구리(I) 티오펜-2-카복실레이트 (570 mg, 3.00 mmol), 2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-붕산 (381 mg, 2.00 mmol) 및 THF (10 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (58 mg, 0.05 mmol)을 첨가하고, 질소 살포를 추가 2분 동안 계속했다. 병을 밀봉하고, 100 ℃에서 14시간 동안 가열시켰다. 반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 하기로 세정했다: aq.1 N NaOH 및 물. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내

지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **152a** (273 mg, 53% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 514 (M+1).

[1639] **화합물 153a:** 화합물 **152a** (271 mg, 0.53 mmol)을 THF (1.75 mL) 및 MeOH (1.75 mL)에 용해시켰다. Aq.3 N HCl (1.75 mL, 52.5 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 농축한 후, aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **153a** (248 mg, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 470 (M+1).

[1640] **화합물 154a:** 화합물 **153a** (246 mg, 0.52 mmol)을 에틸 포르메이트 (1.3 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.8 mL, 7.79 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.3 mL, 7.8 mmol), EtOH (5.2 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (55 mg, 0.79 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 밤새 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **154a** (140 mg, 54% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 495 (M+1).

[1641] **화합물 155a:** 화합물 **154a** (137 mg, 0.28 mmol)을 MeOH (1.4 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 96 μL, 0.42 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **155a** (117 mg, 85% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 495 (M+1).

[1642] **T54:** 화합물 **155a** (117 mg, 0.24 mmol)을 무수 DMF (0.8 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.4 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (34 mg, 0.12 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (58 μL, 0.72 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃(오일욕)에서 2.5시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T54** (107 mg, 91% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 0.8, 1.2 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 1.5, 5.1 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.63 (td, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.81 (dq, J = 7.1, 13.1 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 493 (M+1).

[1643] **화합물 152b:** 압력 병 중 화합물 **151** (414.5 mg, 1.00 mmol), 구리(I) 티오펜-2-카복실레이트 (570 mg, 2.99 mmol), 3-피콜린-4-붕산 (274 mg, 2.00 mmol) 및 THF (10 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (58 mg, 0.05 mmol)을 첨가하고, 질소 살포를 추가 2분 동안 계속했다. 병을 밀봉하고, 100 ℃에서 14시간 동안 가열시켰다. 반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 Celite ®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 하기로 세정했다: aq.1 N NaOH 및 물. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **152b** (50 mg, 11% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 460 (M+1). 개시 물질 화합물 **151** (340 mg, 82% 수율)을 플래시 크로마토그래피 후에 또한 회수했다.

[1644] **화합물 153b:** MeOH (0.8 mL) 및 THF (0.8 mL) 중 화합물 **152b** (115 mg, 0.25 mmol)의 용액에 aq.3 N HCl (0.8 mL, 2.4 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **153b** (100 mg, 96% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 416 (M+1).

[1645] **화합물 154b:** 화합물 **153b** (100 mg, 0.24 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.6 mL, 7.46 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.% 용액, 0.823 mL, 3.56 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.6 mL, 3.6 mmol)을 첨가하여 반응 혼합물을 pH ~2로 조정했다. EtOH (4 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (27 mg, 0.39 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서

분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화$NaHCO_3$. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **154b** (54 mg, 51% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 441 (M+1).

[1646] **화합물 155b (T55):** MeOH (0.6 mL) 중 화합물 **154b** (54 mg, 0.12 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.% 용액, 0.07 mL, 0.30 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시키고, 그 다음 하기를 첨가하여 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4.MeOH를 증발로 제거했다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에서 분할시켰다. 유기상을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **155b** (24 mg, 44% 수율)을 옅은 황색 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.30 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 5.7, 13.7 Hz, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.26 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.91 (dt, J = 2.7, 12.5 Hz, 1H), 1.70 (dq, J = 7.6, 13.1 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 3H); *m/z* = 441 (M+1).

[1647] **T56**: 화합물 **155b** (23 mg, 0.052 mmol)을 건조 DMF (0.6 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.3 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (7.5 mg, 0.026 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 피리딘 (0.012 mL, 0.15 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃에서 3시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (10 mL)을 첨가했다. 혼합물을 물 (4 × 10 mL)로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔 (10 mL)으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T56** (14 mg, 61% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (dt, J = 1.8, 7.4 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.27 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 439 (M+1).

[1648] **화합물 152c:** 화합물 **151** (275 mg, 0.664 mmol), 3-플루오로피리딘-4-붕산 수화물 (214.4 mg, 1.349 mmol), 구리(I)-티오펜-2-카복실레이트 (382.2 mg, 2.004 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (39.3 mg, 0.034 mmol) 및 THF (5 mL)의 혼합물을 3분 동안 N_2로 살포했다. 튜브를 밀봉하고, 17시간 동안 100 ℃로 가열시켰다. 수득한 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc (75 mL) 및 CH_2Cl_2 (25 mL)로 용출시켰다. 조합된 용출액을 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 85% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **152c** (237 mg, 70% 순도)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 464 (M+1).

[1649] **화합물 153c:** 불순한 화합물 **152c** (237 mg), aq.3 N HCl (4.8 mL, 14.4 mmol), MeOH (4.8 mL) 및 THF (2.4 mmol)의 현탁액을 실온에서 5시간 동안 교반하고혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (25 mL)로 희석하고, EtOAc (200 mL, 그 다음 25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **153c** (175 mg, **151**로부터 63% 수율)을 백색 포움 고체로서 얻었다. *m/z* = 420 (M+1).

[1650] **화합물 154c:** 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 1 mL, 4.37 mmol)의 용액을 0 ℃에서 에틸 포르메이트 (4 mL, 49.73 mmol) 중 화합물 153c (175 mg, 0.417 mmol)의 용액에 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 15분 동안 교반하고, 추가 1.5시간 동안 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고; 하기로 산성화하고: aq.6 N HCl (0.73 mL, 4.38 mmol)로 산성화하고; 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (47.3 mg, 0.681 mmol) 및 EtOH (10 mL)을 첨가하고 반응을 20시간 동안 55 ℃로 가열시켰다. 혼합물을 4 mL로 농축하고; EtOAc (100 mL)로 희석하고; 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL) 및 염수 (25 mL); Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **154c** (168.5 mg, 91% 수율)을 백색 포움 고체로서 얻었다. *m/z* = 445 (M+1).

[1651] **화합물 155c:** 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25%, 0.13 mL, 0.57 mmol)의 용액을 MeOH (1.9 mL) 중 화합물 **154c**

(168 mg, 0.378 mmol)의 실온 혼합무에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1.25시간 동안 교반하고, aq.10% NaH_2PO_4 (10 mL), 및 MTBE (75 mL) 및 EtOAc (25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 및 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **155c** (150 mg, 89% 수율)을 백색 포움 고체로서 얻었다. *m/z* = 445 (M+1).

[1652] **T57:** DMF (1.4 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (46.9 mg, 0.164 mmol)의 용액을 0 ℃에서 DMF (3.6 mL) 중 화합물 **155c** (144.5 mg, 0.325 mmol)의 용액에 첨가했다. 1.5시간 후, 피리딘 (0.08 mL, 0.99 mmol)을 첨가하고 반응을 2시간 동안 55 ℃로 가열시켰다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고; 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL), aq.10% Na_2SO_3 (10 mL) 및 염수 (10 mL). 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 툴루엔으로 공비시켰다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T57** (98.2 mg, 68% 수율)을 백색 포움 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 5.0, 6.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.33 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 1.0, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.62 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 443 (M+1).

[1653] **화합물 152d:** 화합물 **151** (419.4 mg, 1.012 mmol), (3-메틸-5-피리딜)붕산 (281 mg, 2.052 mmol), 구리(I)-티오펜-2-카복실레이트 (583 mg, 3.057 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (87.9 mg, 0.0761 mmol) 및 THF (10 mL)의 혼합물을 3분 동안 질소로 살포했다. 튜브를 밀봉하고, 17시간 동안 100 ℃로 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 수득한 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc (40 mL), CH_2Cl_2 (40 mL) 및 아세톤 (40 mL)으로 용출시키고; 그리고 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **152d** (131.3 mg, 28% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 460 (M+1).

[1654] **화합물 153d:** 화합물 **152d** (197.5 mg, 0.430), aq.3 N HCl (5 mL, 15 mmol), MeOH (5 mL) 및 THF (2.5 mmol)의 현탁액을 실온에서 5시간 동안 교반하고혼합물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL), 및 EtOAc (200 ml, 그 다음 25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 염수 (25 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **153d** (165 mg, 92% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 416 (M+1).

[1655] **화합물 154d:** 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.91 mL, 3.98 mmol)의 용액을0 ℃에서 에틸 포르메이트 (6 mL, 74.60 mmol) 중 화합물 153d (165 mg, 0.395 mmol)의 용액에 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 15분 동안 교반하고, 추가 2시간 동안 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고; 하기로 산성화하고: aq.6 N HCl (0.67 mL, 4.02 mmol); 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (46.4 mg, 0.668 mmol) 및 EtOH (10 mL)을 첨가하고 반응을 3시간 동안 55 ℃로 가열시켰다. 혼합물을 하기로 희석하고: aq.10% NaH_2PO_4 (10 mL), 및 MTBE (75 mL) 및 EtOAc (25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 70% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **154d** (146.4 mg, 84% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 441 (M+1).

[1656] **화합물 155d:** 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.12 mL, 0.53 mmol)의 용액을 MeOH (1.7 mL) 중 화합물 **154d** (146 mg, 0.332 mmol)의 실온 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 하기로 희석하고: aq.10% NaH_2PO_4 (25 mL), 및 MTBE (75 mL) 및 EtOAc (25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **155d** (85.9 mg, 59% 수율)을 백색 포움 고체로서 얻었다. *m/z* = 441 (M+1).

[1657] **T58:** DMF (1.0 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (27.9 mg, 0.0976 mmol)의 용액을 DMF (2.0 mL) 중 화합물 **155d** (85.9 mg, 0.195 mmol)의0 ℃ 용액에 첨가했다. 2시간 후, 피리딘 (0.05 mL, 0.62 mmol)을 첨가하고 반응을 2시간 동안 55 ℃로 가열시키고혼합물을 EtOAc(125 mL)로 희석하고; 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL), aq.10% Na_2SO_3 (25 mL) 및 염수 (25 mL); Na_2SO_4 상에서 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 **T58** (64.7 mg, 76%

수율)을 백색 포움 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.33 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 1.0, 8.4, 9.5 Hz, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.62 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (dt, *J* = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 439 (M+1).

[1658] **화합물 152e:** 화합물 **151** (419.4 mg, 1.012 mmol), 3-퀴놀린붕산 (343.6 mg, 1.986 mmol), 구리(I)-티오펜-2-카복실레이트 (571.8 mg, 2.998 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (87.9 mg, 0.0761 mmol) 및 THF (10 mL)의 혼합물을 2분 동안 N_2로 살포했다. 튜브를 밀봉하고, 17시간 동안 100 ℃로 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 수득한 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고; EtOAc (25 mL), CH_2Cl_2 (25 mL) 및 아세톤 (25 mL)으로 용출하고; 그리고 농축했다. 수득한 물질를 EtOAc로 희석하고 (150 mL); 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (2 X 30 mL) 및 염수 (25 mL); Na_2SO_4 상에서 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 70% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **152e** (204.4 mg, 41% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 496 (M+1).

[1659] **화합물 153e:** 화합물 **152e** (204.4 mg, 0.412 mmol), aq.3 N HCl (5 mL, 15.0 mmol), MeOH (5 mL) 및 THF (2.5 mmol)의 현탁액을 실온에서 4시간 동안 교반하고혼합물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (30 mL), 및 EtOAc (150 mL, 그 다음 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 염수 (25 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **153e** (182.1 mg, 98% 수율)을 백색 포움 고체로서 얻었다. *m/z* = 452 (M+1).

[1660] **화합물 154e:** 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.92 mL, 4.02 mmol)의 용액을 에틸 포르메이트 (6.1 mL, 75.84 mmol) 중 화합물 153e (182.1 mg, 0.401 mmol)의 0 ℃ 용액에 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 5분 동안 교반하고, 추가 1시간 동안 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고; 하기로 산성화하고: aq.6 N HCl (0.67 mL, 4.02 mmol); 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (44.8 mg, 0.645 mmol) 및 EtOH (10.2 mL)을 첨가하고 반응을 밤새 55 ℃로 가열시켰다. 혼합물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL) 및 EtOAc (75 mL, 그 다음 25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 염수 (25 mL)로 세정하고; Na_2SO_4 상에서 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 70% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **154e** (163.2 mg, 85% 수율)을 백색 포움 고체로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1661] **화합물 155e:** 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.20 mL, 0.88 mmol)의 용액을 MeOH (6.8 mL) 중 화합물 **154e** (163 mg, 0.342 mmol)의 실온 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 하기로 희석하고: aq.10% NaH_2PO_4 (30 mL), 및 MTBE (100 mL) 및 EtOAc (50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **155e** (126.3 mg, 77% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1662] **T59:** DMF (1.0 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (14.8 mg, 0.0518 mmol)의 용액을 DMF (3.0 mL) 중 화합물 **155e** (48.8 mg, 0.102 mmol)의 0 ℃ 용액에 첨가했다. 1시간 후, 피리딘 (0.04 mL, 0.50 mmol)을 첨가하고 반응을 2시간 동안 55 ℃로 가열시키고혼합물을 EtOAc(125 mL)로 희석하고; 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL), aq.10% Na_2SO_3 (25 mL) 및 염수 (25 mL); Na_2SO_4 상에서 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 **T59** (34.3 mg, 71% 수율)을 황갈색 포움 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 1.5, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 1.2, 6.9, 8.1 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.36 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.64 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 475.2 (M+1).

[1663] **화합물 152f:** 화합물 **151** (418.5 mg, 1.010 mmol), 유니올론-6-붕산 (344.5 mg, 1.992 mmol), 구리(I)-티오펜-2-카복실레이트 (574.7 mg, 3.014 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (86.9 mg, 0.0752 mmol) 및

THF (10 mL)의 혼합물을 3분 동안 질소로 살포했다. 튜브를 밀봉하고, 21시간 동안 100 ℃로 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 수득한 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고; EtOAc (40 mL), CH_2Cl_2 (40 mL) 및 아세톤 (40 mL)으로 용출시키고; 그리고 농축했다. 수득한 물질를 EtOAc (100 mL)로 희석하고; 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (2 X 25 mL); Na_2SO_4 상에서 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **152f** (155.6 mg, 31% 수율)을 백색 포움 고체로서 얻었다. *m/z* = 496.2 (M+1).

[1664] **화합물 153f:** 화합물 **152f** (156 mg, 0.314 mmol), aq.3 N HCl (5 mL, 15.0 mmol), MeOH (5 mL) 및 THF (2.5 mmol)의 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하고혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고; 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL) 및 염수 (25 mL); Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 70% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **153f** (134.4 mg, 95% 수율)을 백색 포움 고체로서 얻었다. *m/z* = 452.2 (M+1).

[1665] **화합물 154f:** 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.68 mL, 2.97 mmol)의 용액을 에틸 포르메이트 (6.5 mL, 80.82 mmol) 중 화합물 153f (134.4 mg, 0.296 mmol)의 0 ℃ 용액에 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 5분 동안 교반하고, 추가 2시간 동안 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고; 하기로 산성화하고: aq.6 N HCl (0.50 mL, 3.0 mmol); 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (30.9 mg, 0.445 mmol) 및 EtOH (7.5 mL)을 첨가하고 반응을 밤새 55 ℃로 가열시켰다. 혼합물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (75 mL, 그 다음 25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 염수 (25 mL)로 세정하고; Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **154f** (122 mg, 86% 수율)을 백색 포움 고체로서 얻었다. *m/z* = 477.2 (M+1).

[1666] **화합물 155f:** 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.15 mL, 0.66 mmol)의 용액을 MeOH (5.1 mL) 중 화합물 **154f** (122 mg, 0.256 mmol)의 실온 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 하기로 희석하고: aq.10% NaH_2PO_4 (50 mL), 및 MTBE (100 mL) 및 EtOAc (25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 염수 (25 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **155f** (51.4 mg, 42% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 477.2 (M+1).

[1667] **T60:** DMF (1.0 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (15.8 mg, 0.0553 mmol)의 용액을 DMF (3.0 mL) 화합물 **155f** (51.4 mg, 0.108 mmol)의 0 ℃ 용액에 첨가했다. 2시간 후, 피리딘 (0.05 mL, 0.62 mmol)을 첨가하고 반응을 2시간 동안 55 ℃로 가열시키고혼합물을 EtOAc(125 mL)로 희석하고; 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL), aq.10% Na_2SO_3 (25 mL), 물 (25 mL) 및 염수 (25 mL); Na_2SO_4 상에서 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 **T60** (34.8 mg, 68% 수율)을 황갈색 포움 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 9.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 1.8, 4.3 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 2.0, 8.9 Hz, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.29 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 475.2 (M+1).

[1668] **화합물 152g:** 화합물 **151** (418.6 mg, 1.010 mmol), *N*-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)uinolon-2-일)아세트아미드 (524.6 mg, 2.001 mmol), 구리(I)-티오펜-2-카복실레이트 (575.6 mg, 3.018 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (89.5 mg, 0.0774 mmol) 및 THF (10 mL)의 혼합물을 3분 동안 질소로 살포했다. 튜브를 밀봉하고, 18시간 동안 100 ℃로 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 수득한 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고; EtOAc (25 mL), CH_2Cl_2 (25 mL) 및 아세톤 (25 mL)으로 용출하고; 그리고 농축했다. 수득한 물질를 EtOAc로 희석하고 (150 mL); 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (2 X 35 mL); Na_2SO_4 상에서 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 70% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **152g** (74.9 mg, 15% 수율)을 유리같은 고체로서 얻었다. *m/z* = 503.2 (M+1).

[1669] **화합물 153g:** 화합물 **152g** (74.9 mg, 0.149 mmol), aq.3 N HCl (2.4 mL, 7.2 mmol), MeOH (2.4 mL) 및 THF

(1.2 mmol)의 현탁액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 농축시키고 실리카 상에 직접 장입하고, 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **153g** (40.3 mg, 59% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 459.2 (M+1).

[1670] **화합물 154g:** 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.20 mL, 0.87 mmol)의 용액을 에틸 포르메이트 (4 mL, 49.73 mmol) 중 화합물 153g (40.3 mg, 0.0879 mmol)의 0 ℃ 용액에 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 5분 동안 교반하고, 추가 3시간 동안 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고; 하기로 산성화하고: aq.6 N HCl (0.15 mL, 0.90 mmol); 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (9.4 mg, 0.135 mmol) 및 EtOH (2.3 mL)을 첨가하고 반응을 밤새 55 ℃로 가열시켰다. 혼합물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL) 및 EtOAc (2 X 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 염수 (25 mL)로 세정하고; Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **154g** (32.7 mg, 77% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 484.2 (M+1).

[1671] **화합물 155g:** 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.04 mL, 0.18 mmol)의 용액을 MeOH (1.4 mL) 중 화합물 **154g** (32.7 mg, 0.0676 mmol)의 실온 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 하기로 희석하고: aq.10% NaH_2PO_4 (10 mL), 및 MTBE (50 mL) 및 EtOAc (25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 염수 (10 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **155g** (34.7 mg, 정량적 수율)을 얻었고, 이것을 후속적인 반응에서 있는 그대로 사용했다.

[1672] **T61:** DMF (0.6 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (4.5 mg, 0.016 mmol)의 용액을DMF (1.0 mL) 중 화합물 **155g** (15.1 mg, 0.0312 mmol)의 0 ℃ 용액에 첨가했다. 2시간 후, 피리딘 (15 μL, 0.19 mmol)을 첨가하고 반응을 2시간 동안 55 ℃로 가열시키고혼합물을 EtOAc로 희석하고 (75 mL); 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (10 mL), aq.10% Na_2SO_3 (10 mL) 및 염수 (10 mL); Na_2SO_4 상에서 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 **T61** (9.1 mg, 61% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 1.5, 5.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 1.0, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.62 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 482.2 (M+1).

[1673] **화합물 152h:** 화합물 **151** (424.2 mg, 1.023 mmol), 8-퀴놀리닐붕산 (230.5 mg, 1.333 mmol), 구리(I)-티오펜-2-카복실레이트 (574 mg, 3.01 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (86.6 mg, 0.0749 mmol) 및 THF (10 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고 튜브를 밀봉하고, 밤새 100 ℃로 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 수득한 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc (40 mL), CH_2Cl_2 (40 mL) 및 아세톤 (40 mL)으로 용출시키고; 그리고 농축했다. 수득한 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (2 X 25 mL), Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **152h** (75.5 mg, 15% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. m/z = 496.2 (M+1).

[1674] **화합물 153h:** 화합물 **152h** (75.5 mg, 0.152 mmol), aq.3 N HCl (2 mL, 6 mmol), MeOH (2 mL) 및 THF (1 mmol)의 현탁액을 실온에서 3시간 동안 교반하고혼합물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (10 mL), 및 EtOAc (50 ml, 그 다음 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 염수 (10 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 조 화합물 **153h** (66.6 mg)을 추가 정제없이 사용했다.

[1675] **화합물 154h:** 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.34 mL, 1.49 mmol)의 용액을 에틸 포르메이트 (2.2 mL, 27.35 mmol) 중 화합물 153h (66.6 mg, ≤ 0.147 mmol)의 0 ℃ 용액에 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 5분 동안 교반하고, 추가 3시간 동안 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고; 하기로 산성화하고: aq.6 N HCl (0.25 mL, 1.5 mmol); 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (18.3 mg, 0.263 mmol) 및 EtOH (3.7 mL)을 첨가하고 반응을 밤새 55 ℃로 가열시켰다. 혼합물을 하기로 희석하고: aq.10% NaH_2PO_4 (10 mL), 및 MTBE (75 mL) 및

EtOAc (25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **154h** (57.2 mg, 79% 수율, 화합물 **152h**으로부터)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 477.2 (M+1).

[1676] **화합물 155h:** 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.05 mL, 0.22 mmol)의 용액을 MeOH (2 mL) 중 화합물 **154h** (57.2 mg, 0.120 mmol)의 실온 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 하기로 세정하고: aq.10% NaH_2PO_4 (25 mL), Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **155h** (48.3 mg, 84% 수율)을 유리같은 고체로서 얻었다. *m/z* = 477.2 (M+1).

[1677] **T62:** DMF (1.0 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (14.5 mg, 0.0507 mmol)의 용액을 DMF (3.0 mL) 중 화합물 **155h** (48.3 mg, 0.101 mmol)의 0 ℃ 용액에 첨가했다. 1시간 후, 피리딘 (0.05 mL, 0.62 mmol)을 첨가하고 반응을 3시간 동안 55 ℃로 가열시키고혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고; 하기로 세정하고: aq. 포화 $NaHCO_3$ (25 mL), aq.10% Na_2SO_3 (25 mL) 및 염수 (25 mL); Na_2SO_4 상에서 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 **T62** (31.5 mg, 65% 수율)을 황색 포움 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 (dd, *J* = 0.8, 1.2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 0.8, 5.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.32 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.64 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.8, 12.9 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 475.2 (M+1).

[1678] **화합물 157:** 바이알 중 화합물 **156** (500 mg, 2.56 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (712 mg, 2.80 mmol), 아세트산칼륨 (626 mg, 6.38 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (98 mg, 0.013 mmol) 및 1,4-디옥산 (6 mL)의 혼합물을 5분 동안 N_2로 살포하고 바이알을 밀봉하고, 2시간 동안 125 ℃에서 가열시켰다. 반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc 및 물로 용출했다. 여과물의 유기상을 분리하고, 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **157** (475 mg, 64% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 206 (M-C_6H_9).

[1679] **화합물 158:** 압력 병 중 화합물 **151** (231 mg, 0.56 mmol), 구리(I) 티오펜-2-카복실레이트 (320 mg, 1.68 mmol), 화합물 **157** (200 mg, 0.70 mmol) 및 THF (5 mL)의 혼합물을 5분 동안 N_2로 살포하고 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (32 mg, 0.028 mmol)을 첨가했다. N_2 살포를 추가 2분 동안 계속했다. 병을 밀봉하고, 14시간 동안 100 ℃로 가열시켰다. 반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 하기로 세정했다: aq.1 N NaOH 및 물. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **158** (65 mg, 22% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 528 (M+1).

[1680] **화합물 159:** 화합물 **158** (64 mg, 0.12 mmol)을 MeOH (0.8 mL)에 용해시켰다. Aq.3 N HCl (0.4 mL, 1.2 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반했다. 농축한 후, aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **159** (60 mg, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 484 (M+1).

[1681] **화합물 160:** 화합물 **159** (57 mg, 0.12 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.28 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.41 mL, 1.77 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.3 mL, 1.8 mmol), EtOH (1.2 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (13 mg, 0.18 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 6시간 동안 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **160** (46 mg, 77% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 509 (M+1).

[1682] **화합물 161:** 화합물 **160** (46 mg, 0.090 mmol)을 MeOH (0.9 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (38 mg, 0.28 mmol)을

첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **161** (39 mg, 85% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 509 (M+1).

[1683] **T63:** 화합물 **161** (39 mg, 0.077 mmol)을 벤젠 (1 mL)에 용해시켰다. DDQ (20 mg, 0.088 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 85 ℃에서 1시간 동안 가열시키고, rt로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 및 aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T63** (15 mg, 38% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.38 (td, J = 1.1, 8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 507 (M+1).

[1684] **화합물 162:** 바이알 중 화합물 **144** (161 mg, 0.33 mmol), 모폴린 (59 μL, 0.68 mmol), Xphos (19 mg, 0.040 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (12 mg, 0.013 mmol), 나트륨 *tert*-부톡시드 (48 mg, 0.50 mmol) 및 톨루엔 (1 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서100 ℃에서 2시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **162** (125 mg, 70% 수율)을 밝은 갈색 포움성 고체로서 얻었다. m/z = 531 (M+1).

[1685] **화합물 163:** 화합물 **162** (439 mg, 0.83 mmol)을 THF (2.8 mL) 및 MeOH (2.8 mL)에 용해시켰다. Aq.3 N HCl (2.8 mL, 8.4 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 농축한 후, aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **163** (387 mg, 96% 수율)을 밝은 갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 487 (M+1).

[1686] **화합물 164:** 화합물 **163** (385 mg, 0.79 mmol)을 에틸 포르메이트 (1.9 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 2.7 mL, 11.7 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (2.0 mL, 12.0 mmol), EtOH (11.9 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (84 mg, 1.21 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 밤새 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **164** (309 mg, 76% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 512 (M+1).

[1687] **화합물 165:** 화합물 **164** (306 mg, 0.60 mmol)을 MeOH (3 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.21 mL, 0.90 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **165** (273 mg, 89% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 512 (M+1).

[1688] **T64:** 화합물 **165** (128 mg, 0.25 mmol)을 벤젠 (2.5 mL)에 용해시켰다. DDQ (60 mg, 0.26 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 환류에서 1시간 동안 가열시키고, rt로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 및 aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물 및 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 20% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T64** (98 mg, 77% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 0.7, 5.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 1.0, 8.3, 9.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 4.0, 5.8 Hz, 4H), 3.62 (dd, J = 3.8, 6.0 Hz, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.25 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.79 (dq, J = 7.1, 12.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz,

3H); *m/z* = 510 (M+1).

[1689] **화합물 166:** 바이알 중 화합물 **144** (166 mg, 0.35 mmol), 페닐붕산 (55 mg, 0.45 mmol), 탄산칼륨 (239 mg, 1.73 mmol), 톨루엔 (2 mL), EtOH (1 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (12 mg, 0.010 mmol)을 첨가했다. 질소 살포를 추가 2분 동안 계속했다. 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 100 ℃에서 2시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 25% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **166** (180 mg, 정량적 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 522 (M+1).

[1690] **화합물 167:** 화합물 **166** (210 mg, 0.40 mmol)을 THF (1.4 mL) 및 MeOH (1.4 mL)에 용해시켰다. Aq.3 N HCl (1.4 mL, 8.4 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 농축한 후, aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **167** (189 mg, 98% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 478 (M+1).

[1691] **화합물 168:** 화합물 **167** (187 mg, 0.39 mmol)을 에틸 포르메이트 (945 μL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.4 mL, 6.06 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.98 mL, 5.88 mmol), EtOH (4 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (42 mg, 0.60 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 밤새 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 25% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **168** (132 mg, 67% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 503 (M+1).

[1692] **화합물 169:** 화합물 **168** (130 mg, 0.26 mmol)을 MeOH (1.3 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 90 μL, 0.39 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **169** (112 mg, 86% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 503 (M+1).

[1693] **T65:** 화합물 **169** (82 mg, 0.16 mmol)을 무수 DMF (0.4 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.4 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (23 mg, 0.080 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (40 μL, 0.50 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃ (오일욕)에서 3시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T65** (63 mg, 76% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 0.8, 5.1 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 0.9, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 1.6, 5.1 Hz, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.35 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.63 (td, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.28 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 501 (M+1).

[1694] **화합물 170a:** EtOH (38 mL) 중 화합물 **88** (1.30 g, 3.77 mmol), 4-이소퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (1.21 g, 5.81 mmol) 및 탄산칼륨 (1.56 g, 11.28 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 밤새 환류했다. 혼합물을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2(50 mL)에 용해시키고, 망간 디옥사이드 (88%, 1.63 g, 16.50 mmol)으로 처리했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **170a** (0.70 g, 38% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 496 (M+1).

[1695] **화합물 171a:** MeOH (15 mL) 중 화합물 **170a** (0.70 g, 1.42 mmol) 및 aq.3 N HCl (4.7 mL, 14.1 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH, 및 그 다음

$CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **171a** (0.63 g, 98% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 452 (M+1).

[1696] **화합물 172a:** 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 171a (0.63 g, 1.40 mmol)의 실온 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.80 mL, 4.26 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **172a** (0.60 g, 88% 수율)을 밝은 갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 480 (M+1).

[1697] **화합물 173a:** EtOH (25 mL) 중 화합물 **172a** (0.60 g, 1.25 mmol)의 용액에 아세트산 (0.70 mL, 12.23 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.13 g, 1.87 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안 가열시키고, 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **173a** (0.57 g, 96% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1698] **화합물 174a:** MeOH (12 mL) 중 화합물 **173a** (0.57 g, 1.20 mmol) 및 탄산칼륨 (0.83 g, 6.00 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고혼합물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **174a** (0.37 g, 65% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1699] **T66:** 0 ℃에서 질소 하에서 탈기 DMF (8 mL) 중 화합물 **174a** (0.37 g, 0.78 mmol)의 교반 용액에 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.12 g, 0.42 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.6 mL, 7.44 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 70% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T66** (0.13 g, 35% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.79 (ddd, J = 0.8, 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 1.4, 6.9, 8.6 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 1.1, 6.9, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

[1700] **화합물 170b:** EtOH (38 mL) 중 화합물 **88** (1.30 g, 3.77 mmol), 불순한 피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카복스이미드 아미드 하이드로클로라이드 (< 5.78 mmol) 및 탄산칼륨 (1.56 g, 11.28 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 밤새 환류했다. 혼합물을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2(50 mL)에 용해시키고, 망간 디옥사이드 (88%, 1.7 g, 17.2 mmol)으로 처리했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **170b** (0.15 g, 8% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 485 (M+1).

[1701] **화합물 171b:** MeOH (1 mL) 중 화합물 **170b** (0.15 g, 0.31 mmol) 및 aq.3 N HCl (1.0 mL, 3.0 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH, 및 그 다음 $CHCl_3$ (25 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **171b** (0.13 g, 96% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 441 (M+1).

[1702] **화합물 172b:** 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **171b** (0.13 g, 0.30 mmol)의 실온 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.28 mL, 1.49 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (25 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세

정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **172b** (0.11 g, 80% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 469 (M+1).

[1703] **화합물 173b:** EtOH (10 mL) 중 화합물 **172b** (0.11 g, 0.23 mmol)의 용액에 아세트산 (0.15 mL, 2.62 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.025 g, 0.36 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안 가열시키고, 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **173b** (0.10 g, 91% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 466 (M+1).

[1704] **화합물 174b:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **173b** (0.10 g, 0.21 mmol) 및 탄산칼륨 (0.15 g, 1.08 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고여과 후, 여과물을 농축했다. 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 70% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **174b** (0.073 g, 73% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 466 (M+1).

[1705] **T67:** 0 ℃에서 질소 하에서 탈기 DMF (5 mL) 중 화합물 **174b** (0.073 g, 0.16 mmol)의 교반 용액에 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.025 g, 0.087 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.13 mL, 1.61 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T67** (0.031 g, 42% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (td, J = 1.1, 6.9 Hz, 1H), 8.50 (td, J = 1.3, 9.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (ddd, J = 1.0, 8.3, 9.5 Hz, 1H), 6.92 (dt, J = 1.4, 6.9 Hz, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.77 (tdd, J = 7.0, 13.0, 19.3 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 464 (M+1).

[1706] **화합물 170c:** EtOH (30 mL) 중 화합물 **88** (1.50 g, 4.36 mmol), 8-메틸-4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (1.21 g, 5.46 mmol) 및 탄산칼륨 (1.81 g, 13.10 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 밤새 환류했다. 혼합물을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2(100 mL)에 용해시키고, 망간 디옥사이드 (88%, 2.0 g, 20.2 mmol)으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반했다. 여과 후, 여과물을 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 25% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **170c** (1.49 g, 67% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 510 (M+1).

[1707] **화합물 171c:** MeOH (30 mL) 중 화합물 **170c** (1.49 g, 2.92 mmol) 및 aq.3 N HCl (10 mL, 30 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반했다. 농축 후, 혼합물을 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH, 및 그 다음 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **171c** (1.44 g, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 466 (M+1).

[1708] **화합물 172c:** 에틸 포르메이트 (12 mL, 148 mmol) 중 화합물 **171c** (마지막 단계로부터 모두)의 실온 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 1.6 mL, 8.64 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **172c** (1.34 g, 92% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 494 (M+1).

[1709] **화합물 173c:** EtOH (25 mL) 중 화합물 **172c** (1.34 g, 2.71 mmol)의 용액에 아세트산 (1.6 mL, 27.9 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.28 g, 4.03 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안 가열시키고, 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50

mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **173c** (1.31 g, 98% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 491 (M+1).

[1710] **화합물 174c:** MeOH (27 mL) 중 화합물 **173c** (1.31 g, 2.67 mmol) 및 탄산칼륨 (1.84 g, 13.31 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고여과 후, 여과물을 농축했다. 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **174c** (0.94 g, 72% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 491 (M+1).

[1711] **T68:** 0 ℃에서 질소 하에서 탈기 DMF (10 mL) 중 화합물 **174c** (0.94 g, 1.91 mmol)의 교반 용액에 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.30 g, 1.05 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (1.5 mL, 18.5 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T68** (0.30 g, 32% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 1.3, 7.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.32 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.63 (td, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 489 (M+1).

[1712] **화합물 170d:** EtOH (30 mL) 중 화합물 **1** (1.50 g, 4.36 mmol), 2-메틸-4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (1.21 g, 5.46 mmol) 및 탄산칼륨 (1.81 g, 13.10 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 밤새 환류했다. 혼합물을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2(100 mL)에 용해시키고, 망간 디옥사이드 (88%, 2.0 g, 20.2 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **170d** (1.44 g, 65% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 510 (M+1).

[1713] **화합물 171d:** MeOH (28 mL) 중 화합물 **170d** (1.44 g, 2.83 mmol) 및 aq.3 N HCl (9.5 mL, 28.5 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH, 및 그 다음 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **171d** (1.41 g, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 466 (M+1).

[1714] **화합물 172d:** 실온에서 에틸 포르메이트 (12 mL, 148 mmol) 중 화합물 **171d** (마지막 단계로부터 모두)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 1.6 mL, 8.64 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **172d** (1.34 g, 95% 수율)을 농황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 494 (M+1).

[1715] **화합물 173d:** EtOH (25 mL) 중 화합물 **172d** (1.34 g, 2.71 mmol)의 용액에 아세트산 (1.6 mL, 27.9 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.28 g, 4.03 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안 가열시키고, 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **173d** (1.28 g, 96% 수율)을 오렌지 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 491 (M+1).

[1716] **화합물 174d:** MeOH (26 mL) 중 화합물 **173d** (1.28 g, 2.62 mmol) 및 탄산칼륨 (1.81 g, 13.10 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고혼합물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50%

EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **174d** (0.80 g, 63% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 491 (M+1).

[1717] **T69:** To a stirring 용액 0 ℃에서 질소 하에서 탈기 DMF (8 mL) 중 화합물 **174d** (0.80 g, 1.64 mmol)의 교반 용액에 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.26 g, 0.91 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (1.3 mL, 16.1 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 75% EtOAc로 용출함)로 정제하고, 그 다음 EtOH로부터 결정화하여 화합물 **T69** (0.14 g, 18% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.12 (ddd, J = 0.8, 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 1.5, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.33 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 489 (M+1).

[1718] **화합물 170e:** EtOH (44 mL) 중 화합물 **88** (1.51 g, 4.38 mmol), 불순한 2,4-디메틸-5-티아졸카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (< 6.58 mmol) 및 탄산칼륨 (3.0 g, 21.7 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 밤새 환류했다. 혼합물을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2(100 mL)에 용해시키고, 망간 디옥사이드 (88%, 2.0 g, 20.2 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 25% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **170e** (1.12 g, 53% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 480 (M+1).

[1719] **화합물 171e:** MeOH (23 mL) 중 화합물 **170e** (1.12 g, 2.33 mmol) 및 aq.3 N HCl (8 mL, 24 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH, 및 그 다음 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **171e** (1.01 g, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 436 (M+1).

[1720] **화합물 172e:** 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **171e** (1.01 g, 2.33 mmol)의 실온 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 1.3 mL, 7.02 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **172e** (1.11 g, 정량적 수율)을 농황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 464 (M+1).

[1721] **화합물 173e:** EtOH (25 mL) 중 화합물 **172e** (마지막 단계로부터 모두)의 용액에 아세트산 (1.4 mL, 24.4 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.25 g, 3.60 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안 가열시키고, 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **173e** (1.08 g, 정량적 수율)을 갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 461 (M+1).

[1722] **화합물 174e.**MeOH (25 mL) 중 화합물 **173e** (1.08 g, 2.33 mmol) 및 탄산칼륨 (1.62 g, 11.72 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고혼합물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **174e** (0.72 g, 67% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 461 (M+1).

[1723] **T70:** 0 ℃에서 질소 하에서 탈기 DMF (8 mL) 중 화합물 **174e** (0.72 g, 1.57 mmol)의 교반 용액에 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.25 g, 0.87 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (1.3 mL, 16.1 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물

을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 반복적으로 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T70** (0.21g, 29% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.41 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 1.0, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.22 (dt, J = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.75 (dq, J = 7.1, 13.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 459 (M+1).

[1724] **화합물 170f:** EtOH (30 mL) 중 화합물 **88** (1.45 g, 4.21 mmol), 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (0.86 g, 5.29 mmol) 및 탄산칼륨 (1.74 g, 12.59 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 밤새 환류했다. 혼합물을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화 KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2(100 mL)에 용해시키고, 망간 디옥사이드 (88%, 2.0 g, 20.2 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과했다. 여과물을 농축하고, 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **170f** (0.64 g, 34% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 451 (M+1).

[1725] **화합물 171f:** MeOH (14 mL) 중 화합물 **170f** (0.64 g, 1.42 mmol) 및 aq.3 N HCl (5 mL, 15 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 냉각시키고, aq.10% NH_4OH로 염기성화하고, 그 다음 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **171f** (0.62 g, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 407 (M+1).

[1726] **화합물 172f:** 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **171f** (마지막 단계로부터 모두)의 실온의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.8 mL, 4.32 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **172f** (0.63 g, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 435 (M+1).

[1727] **화합물 173f:** EtOH (20 mL) 중 화합물 **172f** (마지막 단계로부터 모두)의 용액에 아세트산 (0.8 mL, 14.1 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.15 g, 2.16 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안 가열시키고, 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **173f** (0.33 g, 55% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 432 (M+1).

[1728] **화합물 174f:** MeOH (20 mL) 중 화합물 **173f** (0.33 g, 0.76 mmol) 및 탄산칼륨 (0.32 g, 2.32 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고혼합물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 75% EtOAc, 및 그 다음 $CHCl_3$ 중 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **174f** (0.080 g, 24% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 432 (M+1).

[1729] **T71:** 0 ℃에서 질소 하에서 탈기 DMF (2 mL) 중 화합물 **174f** (0.080 g, 0.18 mmol)의 교반 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.029 g, 0.10 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.15 mL, 1.85 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T71** (0.045 g, 56% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.29 (dt, J = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 9.9 Hz, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.61 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.14 (m, 1H),

1.83 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 430 (M+1).

[1730] **화합물 170g:** 화합물 **88** (850 mg, 2.45 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다. 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (2.1 g, 10 mmol) 및 탄산칼륨 (2.8 g, 20.2 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 물 (50 mL)을 첨가했다. 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시키고, 망간 디옥사이드 (88%, 1.3 g, 13.3 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **170g** (1.05 g, 84% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 499 (M+1).

[1731] **화합물 171g:** 화합물 **170g** (1.05 g, 2.11 mmol)을 THF (10 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (5 mL, 15 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **171g** (0.95 g, 99% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 455 (M+1).

[1732] **화합물 172g:** 화합물 **171g** (0.95 g, 2.09 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 186 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 0.75 g, 4.17 mmol)을 첨가했다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **172g** (0.96 g, 95% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 483 (M+1).

[1733] **화합물 173g:** 화합물 **172g** (0.96 g, 1.99 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (1.4 g, 20 mmol) 및 아세트산 (1.2 g, 20 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **173g** (0.83 g, 87% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 480 (M+1).

[1734] **화합물 174g:** 화합물 **173g** (830 mg, 1.73 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. K_2CO_3 (1.2 g, 8.68 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **174g** (410 mg, 49 % 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 480 (M+1).

[1735] **T72:** 화합물 **174g** (410 mg, 0.85 mmol)을 건조 DMF (4 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (135 mg, 0.47 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 교반한 후, 피리딘 (3 mL, 37.2 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T72** (105 mg, 26% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 1.6, 4.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 478 (M+1).

[1736] **화합물 170h:** 화합물 **88** (1 g, 2.90 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다. 6-메틸퀴놀린-4-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (820 mg, 3.70 mmol) 및 탄산칼륨 (1.1 g, 7.96 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 물 (50 mL)을 첨가했다. 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시키고, 망간 디옥사이드 (88%, 1.35 g, 13.66 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **170h** (660 mg, 45% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 510 (M+1).

[1737] **화합물 171h:** 화합물 **170h** (660 mg, 1.30 mmol)을 THF (10 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (5 mL, 15 mmol)을

첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **171h** (0.61 g, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 466 (M+1).

[1738] **화합물 172h:** 화합물 **171h** (0.61 g, 1.30 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 186 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 0.47 g, 2.61 mmol)을 첨가했다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **172h** (0.59 g, 92% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 494 (M+1).

[1739] **화합물 173h** 화합물 **172h** (0.59 g, 1.20 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.83 g, 11.94 mmol) 및 아세트산 (0.72 g, 12 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **173h** (0.57 g, 97% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 491 (M+1).

[1740] **화합물 174h** 화합물 **173h** (570 mg, 1.16 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (0.8 g, 5.79 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **174h** (400 mg, 70 % 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 491 (M+1).

[1741] **T73:** 화합물 **174h** (400 mg, 0.82 mmol)을 건조 DMF (4 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (130 mg, 0.45 mmol)을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 교반한 후, 피리딘 (3 mL, 37.2 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T73** (250 mg, 62 % 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 489 (M+1).

[1742] **화합물 170i:** 화합물 **88** (0.7 g, 2.03 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다. 4-퀴나졸린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (1.6 g, 7.67 mmol) 및 탄산칼륨 (2.1 g, 15.19 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 물 (50 mL)을 첨가했다. 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시키고, 망간 디옥사이드 (88%, 2.0 g, 20.24 mmol)로 처리했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **170i** (130 mg, 13% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 497 (M+1).

[1743] **화합물 171i:** 화합물 **170i** (130 mg, 0.26 mmol)을 THF (6 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **171i** (120 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 453 (M+1).

[1744] **화합물 172i:** 화합물 **171i** (0.12 g, 0.26 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 0.10 g, 0.56 mmol)을 첨가했다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **172i** (0.12 g, 94% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 481 (M+1).

[1745] **화합물 173i:** 화합물 **172i** (0.12 g, 0.25 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (175 mg, 2.52 mmol) 및 아세트산 (150 mg, 2.50 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반

하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **173i** (0.11 g, 92 % 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 478 (M+1).

[1746] **화합물 174i:** 화합물 **173i** (110 mg, 0.23 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (160 mg, 1.15 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **174i** (60 mg, 55 % 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 478 (M+1).

[1747] **T74:** 화합물 **174i** (60 mg, 0.13 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (20 mg, 0.070 mmol)을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 교반한 후, 피리딘 (1 mL, 12.4 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T74** (20 mg, 33% 수율)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.40 (ddd, J = 0.8, 1.6, 8.3 Hz, 1H), 8.18 (td, J = 0.8, 8.6 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 1.4, 6.9, 8.5 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 1.3, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.31 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (tdd, J = 3.0, 6.2, 13.8 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 476 (M+1).

[1748] **화합물 170j:** 화합물 **88** (0.65 g, 1.88 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다. 1-이소퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (790 mg, 3.80 mmol) 및 탄산칼륨 (1.2 g, 8.68 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 16시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 물 (50 mL)을 첨가했다. 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시키고, 망간 디옥사이드 (88%, 1.1 g, 11.14 mmol)로 처리했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **170j** (190 mg, 20 % 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 496 (M+1).

[1749] **화합물 171j:** 화합물 **170j** (190 mg, 0.38 mmol)을 THF (6 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **171j** (175 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 452 (M+1).

[1750] **화합물 172j:** 화합물 **171j** (175 mg, 0.38 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 0.15 g, 0.83 mmol)을 첨가했다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **172j** (0.18 g, 98% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 480 (M+1).

[1751] **화합물 173j:** 화합물 **172j** (0.18 g, 0.38 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (260 mg, 3.74 mmol) 및 아세트산 (225 mg, 3.75 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **173j** (0.17 g, 94 % 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1752] **화합물 174j:** 화합물 **173j** (170 mg, 0.36 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (250 mg, 1.81 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **174j** (110 mg, 65 % 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1753] **T75:** 화합물 **174j** (330 mg, 0.69 mmol)을 건조 DMF (4 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (110 mg, 0.38 mmol)을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 교반

한 후, 피리딘 (2 mL, 24.8 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T75** (165 mg, 50% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (qd, J = 1.0, 8.5 Hz, 1H), 7.94 (td, J = 0.9, 8.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 0.9, 5.7 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 1.2, 6.9, 8.2 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 1.3, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (ddd, J = 1.0, 8.3, 9.5 Hz, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

[1754] **화합물 170k:** EtOH (25 mL) 중 화합물 **88** (1.01g, 2.95 mmol), 7-플루오로-4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (1.0 g, 4.43 mmol), 및 탄산칼륨 (1.22 g, 8.85 mmol)의 혼합물을 환류에서 44시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 및 CH_2Cl_2. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 디하이드로피리미딘을 황색 유리로서 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (15 mL)에 용해시키고, 용액을 망간 디옥사이드 (88%, 2.27 g, 23.01 mmol)로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 실온에서 22시간 동안 교반하고, Celite®를 통해 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **170k** (1.16 g, 77% 수율)을 백색 유리로서 얻었다. *m/z* = 514 (M+1).

[1755] **화합물 171k:** THF (15 mL) 중 화합물 **170k** (1.13 g, 2.20 mmol)의 용액을 하기로 처리하고: aq.3 N HCl (7.3 ml, 21.9 mmol) 및 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 0 ℃로 냉각시키고, 하기로 조심스럽게 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **171k** (1.03 g, 정량적 수율)을 백색 유리로서 얻었다. m/z = 470 (M+1).

[1756] **화합물 172k:** 에틸 포르메이트 (15 mL, 186 mmol) 중 화합물 **171k** (1.03 g, 2.19 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 5.4 M 용액, 2.04 mL, 11.02 mmol)로 적가 처리했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **172k** (1.03 g, 94% 수율)을 황갈색 유리로서 얻었다. *m/z* = 498 (M+1).

[1757] **화합물 173k:** 빙초산 (1.19 mL, 20.7 mmol) 및 EtOH (10 mL) 중 화합물 **172k** (1.03 g, 2.07 mmol)의 용액을 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (216 mg, 3.11 mmol)로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온에서 18시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 조심스럽게 하기 사이에서 분할시켰다: aq.10% NH_4OH 및 CH_2Cl_2. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **173k** (942 mg, 92% 수율)을 옅은 황색 유리로서 얻었다. *m/z* = 495 (M+1).

[1758] **화합물 174k:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **173k** (942 mg, 1.90 mmol) 및 탄산칼륨 (525 mg, 3.80 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 실온에서 17시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 물과 Et_2O 사이에서 분할시켰다. 수성상을 빙수욕에서 냉각시키고, 하기로 산성화하고: aq. 포화KH_2PO_4.산성화된 수성 혼합물을 EtOAc (2 × 50 ml)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **174k** (646 mg, 69% 수율)을 백색 유리로서 얻었다. *m/z* = 495 (M+1).

[1759] **T76:** 탈기 DMF (10 mL) 중 화합물 **174k** (646 mg, 1.31 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 탈기 DMF (3 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (206 mg, 0.72 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 무수 피리딘 (1.06 mL, 13.13 mmol)을 첨가했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 60 ℃에서 아르곤 분위기 하에서 4시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시, 반응 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T76** (401 mg, 62% 수율)을 밝은 황

색 유리로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 6.1, 9.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2.7, 9.9 Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.33 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 493 (M+1).

[1760] **화합물 1701:** EtOH (20 mL) 중 화합물 **88** (285 mg, 0.83 mmol), 8-플루오로-4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (280 mg, 1.24 mmol), 및 탄산칼륨 (343 mg, 2.48 mmol)의 혼합물을 환류에서 66시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 및 CH_2Cl_2. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 디하이드로피리미딘을 황색 유리로서 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (15 mL)에 용해시키고, 용액을 망간 디옥사이드 (88%, 625 mg, 6.33 mmol)로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 실온에서 23시간 동안 교반하고, Celite®를 통해 여과했다. 여과물을 농축시키고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **1701** (316 mg, 74% 수율)을 백색 유리로서 얻었다. *m/z* = 514 (M+1).

[1761] **화합물 1711:** THF (15 mL) 중 화합물 **1701** (316 mg, 0.62 mmol)의 용액을 하기로 처리하고: aq.3 N HCl (2.05 mL, 6.15 mmol) 및 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 0 ℃로 냉각시키고, 하기로 조심스럽게 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **1711** (276 mg, 95% 수율)을 백색 유리로서 얻었다. *m/z* = 470 (M+1).

[1762] **화합물 1721:** 에틸 포르메이트 (15 mL, 186 mmol) 중 화합물 **1711** (477 mg, 1.02 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 5.4 M 용액, 0.94 mL, 5.08 mmol)로 적가 처리했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **1721** (495 mg, 98% 수율)을 황색 유리로서 얻었다. *m/z* = 498 (M+1).

[1763] **화합물 1731:** 빙초산 (0.57 mL, 9.85 mmol) 및 EtOH (10 mL) 중 화합물 **1721** (490 mg, 0.99 mmol)의 혼합물을 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (103 mg, 1.48 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온에서 19시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 조심스럽게 하기 사이에서 분할시켰다: aq.10% NH_4OH 및 CH_2Cl_2. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **1731** (567 mg)을 오렌지색 유리로서 얻었다. *m/z* = 495 (M+1).

[1764] **화합물 1741:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **1731** (마지막 단계로부터 모두) 및 탄산칼륨 (272 mg, 1.97 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 실온에서 22시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 물과 Et_2O 사이에서 분할시켰다. 수성상을 빙수욕에서 냉각시키고, 하기로 산성화하고: aq. 포화KH_2PO_4.산성화된 수성 혼합물을 EtOAc (2 × 50 ml)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **1741** (300 mg, 62% 수율)을 맑은 유리로서 얻었다. *m/z* = 495 (M+1).

[1765] **T77:** 탈기 DMF (10 mL) 중 화합물 **1741** (300 mg, 0.606 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 탈기 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (95 mg, 0.332 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 무수 피리딘 (0.49 mL, 6.07 mmol)을 첨가했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 60 ℃에서 아르곤 분위기 하에서 4시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시, 반응 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T77** (210 mg, 70% 수율)을 맑은 유리로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.52 (td, J = 1.1, 8.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 493 (M+1).

[1766] **화합물 170m:** EtOH (40 mL) 중 화합물 **88** (1.06 g, 3.08 mmol), 6-메틸-4-피리미딘카복스이미드아미드 하이드

로클로라이드 (800 mg, 4.63 mmol), 및 탄산칼륨 (1.28 g, 9.26 mmol)의 혼합물을 환류에서 96시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 및 CH_2Cl_2. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 황색 유리로서 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시키고, 용액을 망간 디옥사이드 (88%, 2.38 g, 24.10 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 실온에서 22시간 동안 교반하고, Celite®를 통해 여과했다. 여과물을 농축시키고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 30% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **170m** (518 mg, 36% 수율)을 유리로서 얻었다. *m/z* = 461 (M+1).

[1767] **화합물 171m:** THF (20 mL) 중 화합물 **170m** (514 mg, 1.12 mmol)의 용액을 하기로 처리했다 aq.3 N HCl (3.73 ml, 11.19 mmol). 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 0 ℃로 냉각시키고, 하기로 조심스럽게 중화시키고: aq.$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물, 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 65% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **171m** (264 mg, 57% 수율)을 맑은 유리로서 얻었다. *m/z* = 417 (M+1).

[1768] **화합물 172m:** 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **171m** (264 mg, 0.633 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 5.4 M 용액, 0.59 ml, 3.19 mmol)로 적가 처리했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 화합물 **172m** (274 mg, 97% 수율)을 오렌지 유리로서 얻었다. *m/z* = 445 (M+1).

[1769] **화합물 173m:** 빙초산 (0.36 mL, 6.30 mmol) 및 EtOH (10 mL) 중 화합물 **172m** (270 mg, 0.607 mmol)의 용액을 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (66 mg, 0.950 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온에서 24시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 조심스럽게 하기 사이에서 분할시켰다: aq.10% NH_4OH 및 CH_2Cl_2. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **173m** (267 mg, 정량적 수율)을 오렌지-갈색 유리로서 얻었다. *m/z* = 442 (M+1).

[1770] **화합물 174m:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **173m** (267 mg, 0.605 mmol) 및 탄산칼륨 (167 mg, 1.21 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 실온에서 16시간 동안 교반하고반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 물과 Et_2O 사이에서 분할시켰다. 수성상을 빙수욕에서 냉각시키고, 하기로 산성화하고: aq. 포화KH_2PO_4.산성화된 수성 혼합물을 EtOAc (2 × 50 ml)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **174m** (126 mg, 47% 수율)을 황색 유리로서 얻었다. *m/z* = 442 (M+1).

[1771] **T78:** 탈기 DMF (5 mL) 중 화합물 **174m** (126 mg, 0.285 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 탈기 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (45 mg, 0.156 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 무수 피리딘 (0.23 mL, 2.85 mmol)을 첨가했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 60 ℃에서 아르곤 분위기 하에서 4시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시, 반응 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T78**을 황색 유리 (83 mg, 66% 수율)로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 0.8, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.31 (dt, J = 1.0, 7.5 HZ, 1H), 7.19 (ddd, J = 1.0, 8.4, 9.5 Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.28 (dt, J = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 440 (M+1).

[1772] **화합물 170n:** EtOH (30 mL) 중 화합물 **88** (701 mg, 2.03 mmol), 4-피리다진카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (484 mg, 3.05 mmol), 및 탄산칼륨 (842 mg, 6.09 mmol)의 혼합물을 환류에서 67시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 및 EtOAc. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 짙은 오레지색 유리로서 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시키고, 용액을 망간 디옥사이드 (88%, 1.56 g, 15.79 mmol)로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 실온에서 26시간 동안 교반하고, Celite®를 통해 여과했다. 여과물을 농축시키고 잔

류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **170n**을 오일로서 얻었고, 이것은 정치히 결정화되었다 (276 mg, 30% 수율). *m/z* = 447 (M+1).

[1773] **화합물 171n:** THF (20 mL) 중 화합물 **170n** (273 mg, 0.611 mmol)의 용액을 하기로 처리하고: aq.3 N HCl (2.04 ml, 6.12 mmol) 및 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 0 ℃로 냉각시키고, 하기로 조심스럽게 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물, 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **171n** (256 mg, 정량적 수율)을 유리로서 얻었다. *m/z* = 403 (M+1).

[1774] **화합물 172n:** 에틸 포르메이트 (8 mL, 99.5 mmol) 중 화합물 **171n** (245 mg, 0.609 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 5.4 M 용액, 0.56 ml, 3.02 mmol)로 적가 처리했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **172n** (258 mg, 98% 수율)을 오렌지색 유리로서 얻었다. *m/z* = 431 (M+1).

[1775] **화합물 173n:** 빙초산 (0.35 mL, 5.99 mmol) 및 EtOH (5 mL) 중 화합물 **172n** (258 mg, 0.599 mmol)의 용액을 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (62 mg, 0.892 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온에서 21시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 조심스럽게 하기 사이에서 분할시켰다: aq.10% NH_4OH 및 CH_2Cl_2. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **173n** (236 mg, 92% 수율)을 오렌지색 유리로서 얻었다. *m/z* = 428 (M+1).

[1776] **화합물 174n:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **173n** (236 mg, 0.552 mmol) 및 탄산칼륨 (153 mg, 1.10 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 실온에서 21시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 물과 Et_2O 사이에서 분할시켰다. 수성상을 빙수욕에서 냉각시키고, 하기로 산성화하고: aq. 포화KH_2PO_4.산성화된 수성 혼합물을 EtOAc (2 × 30 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **174n** (164 mg, 69% 수율)을 맑은 유리로서 얻었다. *m/z* = 428 (M+1).

[1777] **T79:** 탈기 DMF (5 mL) 중 화합물 **174n** (164 mg, 0.384 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 탈기 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (60 mg, 0.210 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 무수 피리딘 (0.31 mL, 3.84 mmol)을 첨가했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 60 ℃에서 아르곤 분위기 하에서 4시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시, 반응 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T79** (115 mg, 70% 수율)을 황색 오일로서 얻었고, 이것은 정치시 결정화되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.19 (dd, J = 1.3, 2.3 Hz, 1H), 9.40 (dd, J = 1.3, 5.3 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 2.3, 5.3 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (dt, J = 2.0, 7.4 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.81 (ddt, J = 7.2, 10.5, 13.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 426 (M+1).

[1778] **화합물 175:** EtOH (2.5 mL) 중 화합물 **88** (172 mg, 0.50 mmol), 6,7-디하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (176 mg, 0.82 mmol) 및 K_2CO_3 (207 mg, 1.50 mmol)을 Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 120 ℃에서 11시간 동안 가열시켰다. 반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 90% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물 (210 mg)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. m/z = 488.생성물 (210 mg, 0.43 mmol)을 CH_2Cl_2(4 mL)에 용해시켰다. DDQ (107 mg, 0.47 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하고Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **175** (159 g, 66% 수율, 화합물 **98**으로부터)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 486 (M+1).

[1779] **화합물 176:** 화합물 **175** (157 mg, 0.32 mmol)을 THF (1.1 mL) 및 MeOH (1.1 mL)에 용해시켰다. Aq.3 N HCl (1.1 mL, 3.3 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **176** (146 mg)을 밝은 갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 442 (M+1).

[1780] **화합물 177:** 화합물 **176** (상기 모두)을 에틸 포르메이트 (0.8 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.14 mL, 4.94 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.82 mL, 4.92 mmol), EtOH (3.3 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (35 mg, 0.50 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 4시간 동안 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **177** (102 mg, 화합물 **175**로부터 68% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 467 (M+1).

[1781] **화합물 178:** 화합물 **177** (100 mg, 0.21 mmol)을 MeOH (2.1 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (89 mg, 0.64 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **178** (100 mg, 정량적 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 467 (M+1).

[1782] **T80:** 화합물 **178** (100 mg, 0.21 mmol)을 무수 DMF (1 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (31 mg, 0.11 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (52 μL, 0.64 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃(오일욕)에서 2시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T80** (56 mg, 56% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.51 (td, J = 0.9, 5.3 Hz, 1H), 8.00 (td, J = 0.8, 5.3 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 1.0, 8.3, 9.6 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.22 (m, 4H), 1.80 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 465 (M+1).

[1783] **화합물 179 및 180:** 압력 중 화합물 **12** (1.203 g, 4.00 mmol), 2-플루오로페닐붕산 (559 mg, 4.02 mmol), 탄산나트륨 (1.28 g, 12.1 mmol), 1,4-디옥산 (15 mL) 및 물 (5 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (294 mg, 0.40 mmol)을 첨가했다. 질소 살포를 추가 2분 동안 계속했다. 병을 밀봉하고, 100 ℃에서 1시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **179** (675 mg, 47% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 359 (M+1). 칼럼으로부터, 또한 화합물 **180** (135 mg, 8% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 419 (M+1).

[1784] **화합물 181:** 화합물 **180** (135 mg, 0.32 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.78 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.1 mL, 4.76 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.79 mL, 4.74 mmol), EtOH (3.2 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (34 mg, 0.49 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 16시간 동안 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **181** (71 mg, 50% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 444 (M+1).

[1785] **화합물 182:** 화합물 **181** (70 mg, 0.16 mmol)을 MeOH (1.6 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (65 mg, 0.47 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고EtOAc 및 aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **182** (67 mg, 96% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다.

m/z = 444 (M+1).

[1786] **T81**: 화합물 **182** (67 mg, 0.15 mmol)을 무수 DMF (0.75 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (22 mg, 0.077 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (37 μL, 0.46 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃(오일욕)에서 2시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T81** (18 mg, 27% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.11 (dt, J = 1.9, 7.8, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.24 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.61 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 442 (M+1).

[1787] **화합물 184**: MeCN (7 mL) 중 화합물 **183** (290 mg, 1.41 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3수화물 (887 mg, 2.82 mmol)을 실온에서 첨가했다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축했다. 잔류물을 1/1 CH_2Cl_2/톨루엔으에 용해시키고, 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 10% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **184** (72 mg, 35% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[1788] **화합물 185**: 바이알 중 화합물 **184** (70 mg, 0.48 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (244 mg, 0.96 mmol), 아세트산칼륨 (141 mg, 1.44 mmol),. [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (18 mg, 0.025 mmol) 및 1,4-디옥산 (1.5 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고 바이알을 밀봉하고, 130 ℃에서 2시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 화합물 **185** (103 mg)을 점성 오일로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 156 (M-C_6H_9).

[1789] **화합물 187a**: 바이알 중 4-클로로-6-플루오로-2-메틸-퀴놀린 (**186a**, 250 mg, 1.28 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (357 mg, 1.41 mmol), 아세트산칼륨 (314 mg, 3.20 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (47 mg, 0.064 mmol) 및 1,4-디옥산 (3 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고 바이알을 밀봉하고, 125 ℃에서 5시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc 및 물을 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **187a** (140 mg, 38% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 206 (M-C_6H_9).

[1790] **화합물 187b**: 바이알 중 4-클로로-6-플루오로-퀴놀린 (**186b**, 463 mg, 2.55 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (712 mg, 2.80 mmol), 아세트산칼륨 (626 mg, 6.38 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) (98 mg, 0.13 mmol) 및 1,4-디옥산 (6 mL)의 혼합물을 5분 동안 N_2로 살포하고 바이알을 밀봉하고, 2시간 동안 125 ℃에서 가열시켰다. 반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% 아세톤으로 용출함)로 다시 정제하여 화합물 **187b** (131 mg, 19% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1791] **화합물 187c**: 바이알 중 4-클로로-6,8-디플루오로-퀴놀린 (**186c**, 508 mg, 2.55 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (712 mg, 2.80 mmol), 아세트산칼륨 (626 mg, 6.38 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (98 mg, 0.13 mmol) 및 1,4-디옥산 (6 mL)의 혼합물을 5분 동안 N_2로 살포하고 바이알을 밀봉하고, 2시간 동안 125 ℃에서 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **187c** (442 mg, 60% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1792] **화합물 188a**: 바이알 중 화합물 **179** (550 mg, 1.53 mmol), 2-(하이드록시메틸)피리딘-4-붕산 (351 mg, 2.29 mmol), 탄산나트륨 (487 mg, 4.59 mmol), 1,4-디옥산 (6 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (112 mg, 0.15 mmol)을 첨가했다. 질소 살포를 추가 2

분 동안 계속했다. 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 110 ℃에서 2시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc 및 물을 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 물로 세정했다. 수세물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **188a** (213 mg, 32% 수율)을 밝은 갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 432 (M+1).

[1793] **화합물 189a:** 화합물 **188a** (211 mg, 0.49 mmol)을 에틸 포르메이트 (1.2 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.7 mL, 7.36 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.23 mL, 7.38 mmol), EtOH (4.8 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (52 mg, 0.75 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 16시간 동안 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **189a** (165 mg, 74% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 457 (M+1).

[1794] **화합물 190a:** 화합물 **189a** (62 mg, 0.14 mmol)을 MeOH (1.4 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 47 μL, 0.20 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **190a** (56 mg, 90% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 457 (M+1).

[1795] **T82:** 화합물 **190a** (55 mg, 0.12 mmol)을 벤젠 (1.2 mL)에 용해시켰다. DDQ (30 mg, 0.13 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 85 ℃에서 30분 동안 가열시키고, rt로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 및 aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T82** (36 mg, 66% 수율)을 갈색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.52 (dddd, J = 1.9, 5.3, 7.3, 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 1.0, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.81 (br s, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.26 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 455 (M+1).

[1796] **화합물 188b:** 바이알 중 화합물 **179** (100 mg, 0.28 mmol), 화합물 **185** (부분적으로 정제된, 100 mg), 탄산나트륨 (89 mg, 0.84 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (20 mg, 0.027 mmol), 1,4-디옥산 (1 mL) 및 물 (0.3 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 120 ℃에서 2시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **188b** (46 mg, 38% 수율)을 점성 오일로서 얻었다. *m/z* = 434 (M+1).

[1797] **화합물 189b:** 화합물 **188b** (46 mg, 0.11 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.26 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.36 mL, 1.55 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.26 mL, 1.56 mmol), EtOH (1 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (12 mg, 0.17 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 밤새 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **189b** (30 mg, 62% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 459 (M+1).

[1798] **화합물 190b:** 화합물 **189b** (28 mg, 0.061 mmol)을 MeOH (0.6 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 22 μL, 0.095 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **190b** (23 mg, 82% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 459 (M+1).

[1799] **T83**: 화합물 **190b** (23 mg, 0.050 mmol)을 벤젠 (0.5 mL)에 용해시켰다. DDQ (12 mg, 0.053 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 85 ℃에서 30분 동안 가열시키고, rt로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 및 aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을, 상 용액이 수득될 때까지 교반하고, CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 하기로 세정하고: aq. 포화 $NaHCO_3$, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T83** (19 mg, 83% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.53 (dddd, J = 1.9, 5.3, 7.2, 8.3 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 1.0, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 46.3 Hz, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 457 (M+1).

[1800] **화합물 188c**: 바이알 중 화합물 **179** (150 mg, 0.42 mmol), 유니올론-5-붕산 (108 mg, 0.62 mmol), 탄산나트륨 (133 mg, 1.25 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (31 mg, 0.042 mmol), 1,4-디옥산 (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 110 ℃에서 2시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 수세물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **188c** (192 mg, 정량적 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 452 (M+1).

[1801] **화합물 189c**: 화합물 **188c** (192 mg, 0.42 mmol)을 에틸 포르메이트 (1.0 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.5 mL, 6.50 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고THF (0.5 mL)을 첨가했다. 혼합물을 추가 1시간 동안 교반하고, 추가 양의 THF (0.5 mL)을 첨가했다. 혼합물을 추가 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.08 mL, 6.48 mmol), EtOH (4 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (45 mg, 0.65 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 밤새 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **189c** (160 mg, 79% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1802] **화합물 190c**: 화합물 **189c** (157 mg, 0.33 mmol)을 MeOH (3.3 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.12 mL, 0.52 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **190c** (150 mg, 96% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1803] **T84**: 화합물 **190c** (150 mg, 0.32 mmol)을 벤젠 (3.2 mL)에 용해시켰다. DDQ (75 mg, 0.33 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 환류에서 1시간 동안 가열시키고, rt로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 및 aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T84** (122 mg, 81% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (ddd, J = 0.9, 1.8, 8.7 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.97 (dd, J = 1.7, 4.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 1.3, 7.3 Hz, 1H), 8.27 (td, J = 1.1, 8.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.3, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.32 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

[1804] **화합물 188d**: 화합물 **179** (157 mg, 0.437 mmol), 화합물 **187a** (138 mg, 0.481 mmol), 탄산나트륨 (139 mg, 1.311 mmol), 1,4-디옥산 (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합물을 10분 동안 질소로 살포했다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (36.2 mg, 0.050 mmol)을 첨가하고 질소 살포를 추가 10분 동안 계속했다. 반응 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 2시간 동안 110 ℃로 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50 % EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **188d** (220 mg, 정량적 수

율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 484.2 (M+1).

[1805] **화합물 189d:** 화합물 **188d** (220 mg, ≤ 0.437 mmol)을 에틸 포르메이트 (1.1 mL, 13.65 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt. %, 1.6 mL, 6.99 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.1 mL, 6.6 mmol), EtOH (4 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (47.4 mg, 0.682 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **189d** (170 mg, 76% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 509.2 (M+1).

[1806] **화합물 190d:** MeOH (4 mL) 중 화합물 **189d** (170 mg, 0.334 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt. % 용액, 0.115 mL, 0.503 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시키고, 하기를 첨가하여 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4 (4 mL). MeOH를 증발로 제거했다. 잔류물을 물로 희석하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **190d** (130 mg, 76% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 509.2 (M+1).

[1807] **T85:** 화합물 **190d** (130 mg, 0.256 mmol), DDQ (70.0 mg, 0.307 mmol) 및 벤젠 (3 mL)의 혼합물을 환류에서 2시간 동안 교반하고반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T85** (50 mg, 39% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 2.9, 10.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 5.6, 9.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.65 (qd, J = 6.6, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 507.2 (M+1).

[1808] **화합물 191:** 바이알 중 화합물 **179** (150 mg, 0.42 mmol), 이소퀴놀린-5-붕산 (108 mg, 0.62 mmol), 탄산나트륨 (133 mg, 1.25 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (31 mg, 0.042 mmol), 1,4-디옥산 (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 110 ℃에서 2시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 수세물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **191** (89 mg, 47% 수율)을 갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 452 (M+1).

[1809] **화합물 192:** 화합물 **191** (87 mg, 0.19 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.46 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.67 mL, 2.90 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.48 mL, 2.88 mmol), EtOH (2 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (20 mg, 0.29 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 밤새 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **192** (75 mg, 82% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1810] **화합물 193:** 화합물 **192** (73 mg, 0.15 mmol)을 MeOH (1.5 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (63 mg, 0.46 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. EtOAc 및 aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **193** (66 mg, 90% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[1811] **T86:** 화합물 **193** (65 mg, 0.14 mmol)을 벤젠 (1.4 mL)에 용해시켰다. DDQ (33 mg, 0.15 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 85 ℃에서 1시간 동안 가열시키고, rt로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 및 aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% 아세톤으로 용출함)로 정제

하여 화합물 **T86** (37 mg, 57% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.67 (td, J = 0.9, 6.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.51 (td, J = 0.9, 7.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 1.1, 8.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.3, 8.1 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.33 (tt, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

[1812] **화합물 194a:** 바이알 중 화합물 **179** (258 mg, 0.72 mmol), 3,5-디메틸이속사졸-4-붕산 (152 mg, 1.08 mmol), 탄산나트륨 (229 mg, 2.16 mmol), 1,4-디옥산 (2.7 mL) 및 물 (0.9 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (53 mg, 0.073 mmol)을 첨가했다. 질소 살포를 추가 2분 동안 계속했다. 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 110 ℃에서 2시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **194a** (279 mg, 92% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 420 (M+1).

[1813] **화합물 195a:** 화합물 **194a** (277 mg, 0.66 mmol)을 에틸 포르메이트 (1.6 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 2.3 mL, 9.96 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.7 mL, 10.2 mmol), EtOH (6.6 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (70 mg, 1.01 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 4시간 동안 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **195a** (250 mg, 85% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 445 (M+1).

[1814] **화합물 196a:** 화합물 **195a** (247 mg, 0.56 mmol)을 MeOH (5.5 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.19 mL, 0.82 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **196a** (217 mg, 88% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 445 (M+1).

[1815] **T87:** 화합물 **196a** (217 mg, 0.49 mmol)을 무수 DMF (1.2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1.2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (34 mg, 0.12 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1.5시간 동안 교반했다. 피리딘 (0.12 mL, 1.49 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃ (오일욕)에서 3시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T87** (177 mg, 82% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 1.0, 8.4, 9.7 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.24 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.76 (dq, J = 7.3, 13.1 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 443 (M+1).

[1816] **화합물 194b:** 바이알 중 화합물 **179** (150 mg, 0.42 mmol), 2-메틸피리딘-5-붕산 (86 mg, 0.63 mmol), 탄산나트륨 (133 mg, 1.25 mmol), 1,4-디옥산 (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (31 mg, 0.042 mmol)을 첨가했다. 질소 살포를 추가 2분 동안 계속했다. 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 110 ℃에서 2시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **194b** (132 mg, 76% 수율)을 핑크색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 416 (M+1).

[1817] **화합물 195b:** 화합물 **194b** (130 mg, 0.31 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.75 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.1 mL, 4.76 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.8 mL, 4.8 mmol), EtOH (1.6 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (33 mg, 0.47 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 6시간 동안 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농

축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **195b** (102 mg, 74% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 441 (M+1).

[1818] **화합물 196b:** 화합물 **195b** (100 mg, 0.23 mmol)을 MeOH (2.2 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.1 mL, 0.43 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **196b** (96 mg, 96% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 441 (M+1).

[1819] **T88:** 화합물 **196b** (96 mg, 0.22 mmol)을 무수 DMF (0.55 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.55 mL) 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (31 mg, 0.11 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (53 μL, 0.66 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃ (오일욕)에서 3시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T88** (71 mg, 74% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 1.0, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.25 (dt, J = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 439 (M+1).

[1820] **화합물 194c:** 바이알 중 화합물 **179** (150 mg, 0.42 mmol), 화합물 **187b** (125 mg, 0.45 mmol), 탄산나트륨 (133 mg, 1.25 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (15 mg, 0.021 mmol), 1,4-디옥산 (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합물을 5분 동안 N_2로 살포하고 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 110 ℃에서 2시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 수세물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **194c** (162 mg, 83% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 470 (M+1).

[1821] **화합물 195c:** 화합물 **194c** (160 mg, 0.34 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.82 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.79 mL, 3.42 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.57 mL, 3.42 mmol), EtOH (3.4 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (36 mg, 0.52 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 밤새 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **195c** (133 mg, 79% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 495 (M+1).

[1822] **화합물 196c:** 화합물 **195c** (131 mg, 0.27 mmol)을 MeOH (2.6 mL) 및 THF (0.5 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 92 μL, 0.40 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **196c** (113 mg, 86% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 495 (M+1).

[1823] **T89:** 화합물 **196c** (112 mg, 0.23 mmol)을 무수 DMF (0.55 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (32 mg, 0.11 mmol)의 용액에 DMF (0.55 mL)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (55 μL, 0.68 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃(오일욕)에서 2.5시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T89** (73 mg, 65% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 2.9, 11.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 5.7, 9.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.65 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m,

1H), 1.86 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 493 (M+1).

[1824] **화합물 194d:** 바이알 중 화합물 **179** (150 mg, 0.42 mmol), 화합물 **187c** (182 mg, 0.63 mmol), 탄산나트륨 (133 mg, 1.25 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (15 mg, 0.021 mmol), 1,4-디옥산 (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합물을 5분 동안 N_2로 살포하고 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 110 ℃에서 2시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 수세물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 화합물 **194d** (225 mg, 정량적 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 488 (M+1).

[1825] **화합물 195d:** 화합물 **194d** (222 mg, 0.46 mmol)을 에틸 포르메이트 (1.1 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.6 mL, 6.93 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.2 mL, 7.2 mmol), EtOH (4.5 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (48 mg, 0.69 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 밤새 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **195d** (130 mg, 56% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 513 (M+1).

[1826] **화합물 196d:** 화합물 **195d** (128 mg, 0.25 mmol)을 MeOH (2.5 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 86 μL, 0.37 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **196d** (103 mg, 80% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 513 (M+1).

[1827] **T90:** 화합물 **196d** (103 mg, 0.20 mmol)을 무수 DMF (0.5 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (29 mg, 0.10 mmol)의 용액에 DMF (0.5 mL) 중을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (49 μL, 0.61 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃(오일욕)에서 2.5시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T90** (74 mg, 72% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.38 (ddd, J = 1.7, 2.7, 10.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (dt, J = 1.8, 7.4 Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.65 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 511 (M+1).

[1828] **화합물 197:** 메틸피롤리돈 (0.6 mL) 중 화합물 **179** (150 mg, 0.42 mmol)의 용액에 1-메틸피페라진 (200 μL, 1.80 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 100 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 10% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **197** (157 mg, 89% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 423 (M+1).

[1829] **화합물 198:** 화합물 **197** (210 mg, 0.50 mmol)을 에틸 포르메이트 (1.2 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.7 mL, 7.36 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 4시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.25 mL, 7.50 mmol), EtOH (5 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (53 mg, 0.76 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 밤새 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지15% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **198** (192 mg, 86% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 448 (M+1).

[1830] **화합물 199:** 화합물 **198** (188 mg, 0.42 mmol)을 MeOH (4 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (174 mg, 1.26 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유

기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 20% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **199** (176 mg, 94% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 448 (M+1).

[1831] **T91:** 화합물 **199** (175 mg, 0.39 mmol)을 벤젠 (4 mL)에 용해시켰다. DDQ (97 mg, 0.43 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 85 ℃에서 1시간 동안 가열시키고, rt로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 및 aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 60% 아세톤로 용출함)로 정제하여 화합물 **T91** (119 mg, 68% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 7.41 (dddd, J = 1.9, 5.2, 7.2, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.24 (dt, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 1.1, 8.3, 9.6 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.52 (m, 7H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 446 (M+1).

[1832] **화합물 200:** EtOH (50 mL) 중 화합물 **88** (900 mg, 2.61 mmol), N-아미디노모폴린 하이드로-브로마이드 (823 mg, 3.92 mmol), 및 탄산칼륨 (1.08 g, 7.81 mmol)의 혼합물을 환류에서 70 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 및 EtOAc. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 황색 유리로서 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시키고, 용액을 망간 디옥사이드 (88%, 2.01 g, 20.36 mmol)로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 실온에서 24시간 동안 교반하고, Celite®를 통해 여과했다. 여과물을 농축시키고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **200** (749 mg, 63% 수율)을 맑은 점성 오일로서 얻었다. *m/z* = 454 (M+1).

[1833] **화합물 201:** THF (30 mL) 중 화합물 **200** (745 mg, 1.64 mmol)의 용액을 하기로 처리하고: aq.3 N HCl (5.47 mL, 16.4 mmol) 및 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 0 ℃로 냉각시키고, 하기로 조심스럽게 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물, 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **201** (565 mg, 84% 수율)을 오일로서 얻었다. *m/z* = 410 (M+1).

[1834] **화합물 202:** 에틸 포르메이트 (18 ml, 224 mmol) 중 화합물 **201** (564 mg, 1.38 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 5.4 M 용액, 1.28 ml, 6.91 mmol)로 적가 처리했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **202** (604 mg, 정량적 수율)을 오렌지색 오일로서 얻었다. *m/z* = 438 (M+1).

[1835] **화합물 203:** 빙초산 (0.80 mL, 13.8 mmol) 및 EtOH (12 mL) 중 화합물 **202** (604 mg, 1.38 mmol)의 용액을 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (144 mg, 2.07 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온에서 22시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 조심스럽게 하기 사이에서 분할시켰다: aq.10% NH_4OH 및 EtOAc. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **203** (541 mg, 90% 수율)을 밝은 갈색 유리로서 얻었다. *m/z* = 435 (M+1).

[1836] **화합물 204:** MeOH (20 mL) 중 화합물 **203** (541 mg, 1.25 mmol) 및 탄산칼륨 (346 mg, 2.50 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 실온에서 21시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 물과 Et_2O 사이에서 분할시켰다. 수성상을 빙수욕에서 냉각시키고, 하기로 산성화하고: aq. 포화KH_2PO_4.산성화된 수성 혼합물을 EtOAc (2 × 40 ml)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **204** (383 mg, 71% 수율)을 맑은 유리로서 얻었다. *m/z* = 435 (M+1).

[1837] **T92:** 무수 DMF (5 mL) 중 화합물 **204** (327 mg, 0.752 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 무수 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (118 mg, 0.413 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동

안 교반한 후, 무수 피리딘 (0.61 ml, 7.56 mmol)을 첨가했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 60 ℃에서 아르곤 분위기 하에서 4시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시, 반응 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 3% EtOAc로 용출함)로 다시 정제하여 화합물 **T92** (160 mg, 49% 수율)을 유리로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 7.42 (ddd, J = 1.9, 5.2, 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.14 (ddd, J = 1.0, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 3.82 (m, 8H), 2.55 (m, 3H), 2.14 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.67 (dq, J = 7.4, 13.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 433 (M+1).

[1838] **화합물 205:** 바이알 중 화합물 **95** (245 mg, 0.63 mmol), 사이클로프로필붕산 (90 mg, 1.05 mmol), 인산칼륨 (660 mg, 3.11 mmol), 트리사이클로헥실포스핀 (54 mg, 0.19 mmol), 팔라듐 아세테이트 (24 mg, 0.11 mmol), 톨루엔 (4 mL) 및 물 (0.2 mL)의 혼합물을 3분 동안 N_2로 살포했다. 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 130 ℃에서 4시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **205** (123 mg, 49% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 398 (M+1).

[1839] **화합물 206:** 화합물 **205** (121 mg, 0.30 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.73 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.05 mL, 4.55 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.76 mL, 4.56 mmol), EtOH (3 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (43 mg, 0.62 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 밤새 55 ℃ (오일욕)에서 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **206** (72 mg, 56% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 423 (M+1).

[1840] **화합물 207:** 화합물 **206** (72 mg, 0.17 mmol)을 MeOH (1.7 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 60 μL, 0.26 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **207** (54 mg, 75% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 423 (M+1).

[1841] **T93:** 화합물 **207** (54 mg, 0.13 mmol)을 무수 DMF (0.6 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (18 mg, 0.063 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (31 μL, 0.38 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃(오일욕)에서 5시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T93** (35 mg, 65% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 1.5, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 3.22 (ddd, J = 1.2, 6.8, 17.9 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 7.7, 11.2, 18.3 Hz, 1H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.22 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.91 (ddt, J = 6.8, 11.4, 13.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.17 (m, 2H); m/z = 421.2 (M+1).

[1842] **화합물 94:** 화합물 **93** (1 g, 2.40 mmol)을 톨루엔 (10 mL)에 용해시켰다. 인(V) 옥시클로라이드 (4 g, 26.09 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 Biotage® Initiator™ 마이크로웨이브 합성기에서 100 ℃에서 60분 동안 가열시키고, 냉각시키고, 얼음에 부었다. 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 벤젠 (100 mL)에서 혼합하고, 에틸렌 글리콜 (1 g, 16.11 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (60 mg, 0.32 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 Dean-Stark 트랩으로 16시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 물로 세정했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건

조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **94** (550 mg, 53% 수율)을 밝은 색상 고체로서 얻었다. *m/z* = 436 (M+1).

[1843] **화합물 208:** 화합물 **94** (550 mg, 1.26 mmol)의 혼합물을 THF (10 mL)에 용해시켰다. 사이클로부탄올 (200 mg, 2.77 mmol) 및 NaH (광유 중 60% 분산물, 120 mg, 3.00 mmol)을 첨가했다. 반응을 60 ℃에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **208** (500 mg, 84 % 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 472 (M+1).

[1844] **화합물 209:** 화합물 **208** (500 mg, 1.06 mmol)의 혼합물을 THF (10 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (5 mL, 15.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **209** (450 mg, 99% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 428 (M+1).

[1845] **화합물 210:** 화합물 **209** (450 mg, 1.05 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 186 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 200 mg, 1.11 mmol)을 첨가했다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **210** (430 mg, 90% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 456 (M+1).

[1846] **화합물 211:** 화합물 **210** (430 mg, 0.94 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (660 mg, 9.50 mmol) 및 아세트산 (550 mg, 9.15 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **211** (425 mg, 99% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 453 (M+1).

[1847] **화합물 212:** 화합물 **211** (425 mg, 0.94 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (650 mg, 4.70 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **212** (235 mg, 55% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 453 (M+1).

[1848] **T94:** 화합물 **212** (235 mg, 0.52 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (82 mg, 0.29 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 피리딘 (2 mL, 24.8 mmol)을 첨가했다. 반응을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T94** (115 mg, 49% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.95 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.5, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 2.96 (ddd, J = 1.1, 6.8, 18.8 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 7.6, 11.3, 18.9 Hz, 1H), 2.61 (td, J = 6.7, 12.8 Hz, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 1.80 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 451 (M+1).

[1849] **화합물 213:** THF (1 mL) 중 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물, 37 mg, 0.93 mmol)의 현탁액에 사이클로부탄메탄올 (86 μL, 0.91 mmol)을 실온에서 첨가했다. THF (3.5 mL) 중 화합물 **94** (200 mg, 0.46 mmol)의 용액을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 30분 동안, 50 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **213** (203 mg, 91% 수율)을 얻었다.

[1850] **화합물 214:** MeOH (1.5 mL) 및 THF (1.5 mL) 중 화합물 **213** (203 mg, 0.42 mmol)의 교반 용액에 aq.3 N HCl (1.4 mL, 4.2 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **214** (193 mg, 정량적 수율)을 백색 고체로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

m/z = 442 (M+1).

[1851] **화합물 215:** 에틸 포르메이트 (1.9 mL, 23.62 mmol) 중 화합물 **214** (193 mg, ≤ 0.42 mmol)을 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 2.7 mL, 11.69 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. THF (0.5 mL)을 첨가했다. 추가 1.5시간 동안 교반한 후, 추가 양의 THF (0.5 mL)을 첨가했다. 반응을 추가 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (2.0 mL, 12 mmol), EtOH (8 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (84 mg, 1.21 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 밤새 55 ℃ (오일욕)에서 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **215** (145 mg, 71% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 467 (M+1).

[1852] **화합물 216:** 화합물 **215** (143 mg, 0.31 mmol)을 MeOH (3 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (123 mg, 0.89 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **216** (122 mg, 85% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 467 (M+1).

[1853] **T95:** 화합물 **216** (121 mg, 0.26 mmol)을 무수 DMF (1.3 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (37 mg, 0.13 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (63 μL, 0.78 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃ (오일욕)에서 3시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T95** (87 mg, 72% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (ddd, J = 0.6, 1.5, 8.6 Hz, 1H), 8.22 (td, J = 1.0, 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.5, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 6.5, 10.8 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 1.0, 6.6, 18.7 Hz, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.61 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.17 (m, 4H), 1.92 (m, 5H), 1.52 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 465 (M+1).

[1854] **화합물 217a:** THF (1 mL) 중 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물, 37 mg, 0.93 mmol)의 현탁액에 사이클로헥산올 (0.097 mL, 0.92 mmol)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 0 ℃에서 THF (3.6 mL) 중 화합물 **94** (200 mg, 0.46 mmol)의 용액에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 30분 동안, 50 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **217a** (208 mg, 90% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다.

[1855] **화합물 218a:** MeOH (1.5 mL) 및 THF (1.5 mL) 중 **217a** (208 mg, 0.416 mmol)의 교반 용액에 aq.3 N HCl (1.5 mL, 4.5 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **218a** (200 mg, 정량적 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 456.2 (M+1).

[1856] **화합물 219a:** 화합물 **218a** (200 mg, ≤ 0.416 mmol)을 에틸 포르메이트 (1.06 mL, 13.16 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.5 mL, 6.56 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.09 mL, 6.54 mmol), EtOH (2 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (46 mg, 0.66 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **219a** (88 mg, 44% 수율)을 옅은 황색 포움으로서 얻었다.

[1857] **화합물 220a:** MeOH (1 mL) 중 화합물 **219a** (88 mg, 0.18 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt. % 용액, 0.063 mL, 0.27 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉

각시키고, 하기로 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4 (3 mL). MeOH를 증발로 제거했다. 잔류물을 물로 희석하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **220a** (42 mg, 48 % 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 481.2 (M+1).

[1858] **T96:** 화합물 **220a** (42 mg, 0.087 mmol)을 무수 DMF (0.5 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.5 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (12.5 mg, 0.043 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 피리딘 (0.021 mL, 0.262 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 3시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가하고, 혼합물을 물로 세정했다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T96** (20 mg, 48% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.4, 6.7, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 5.32 (tt, J = 3.8, 8.4 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 6.7, 18.6 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 7.5, 11.2, 18.8 Hz, 1H), 2.61 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.83 (m, 3H), 1.55 (m, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 479.2 (M+1).

[1859] **화합물 217b:** THF (1 mL) 중 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물, 37 mg, 0.93 mmol)의 현탁액에 사이클로펜타놀 (0.084 mL, 0.92 mmol)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 0 ℃에서 THF (3.6 mL) 중 화합물 **94** (200 mg, 0.46 mmol)의 용액에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 30분 동안, 50 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **217b** (160 mg, 72% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다.

[1860] **화합물 218b:** MeOH (1.0 mL) 및 THF (1.0 mL) 중 **217b** (160 mg, 0.329 mmol)의 교반 용액에 aq.3 N HCl (1.1 mL, 3.3 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **218b** (150 mg, 정량적 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 442.2 (M+1).

[1861] **화합물 219b:** 화합물 **218b** (150 mg, ≤ 0.329 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.82 mL, 10.2 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.2 mL, 5.24 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.85 mL, 5.10 mmol), EtOH (2 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (35.4 mg, 0.51 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **219b** (100 mg, 65% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 467.2 (M+1).

[1862] **화합물 220b:** MeOH (2 mL) 중 화합물 **219b** (100 mg, 0.214 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.074 mL, 0.323 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시키고, 하기로 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4 (4 mL). MeOH를 증발로 제거했다. 잔류물을 물로 희석하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **220b** (88 mg, 88% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 467.2 (M+1).

[1863] **T97:** 화합물 **220b** (87 mg, 0.186 mmol)을 무수 DMF (1.0 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.5 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (26.6 mg, 0.093 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 피리딘 (0.045 mL, 0.56 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 3시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔 (10 mL)으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T97** (55 mg, 64% 수율)을 백색 포움성

고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (ddd, J = 0.6, 1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.21 (ddd, J = 0.7, 1.4, 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.5, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 5.63 (tt, J = 2.7, 6.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 6.4, 18.8 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 1.97 (m, 11H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 465.2 (M+1).

[1864] **화합물 221a 및 221b:** 화합물 **94** (600 mg, 1.37 mmol)의 혼합물을 DMF (5 mL)에 용해시켰다. 메탄설폰아미드 (660 mg, 6.94 mmol) 및 NaH (광유 중 60% 분산물, 170 mg, 4.25 mmol)을 첨가했다. 반응을 80 ℃에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **221a** (250 mg, 37% 수율) 및 **221b** (225 mg, 37% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 495 (화합물 **221a**, M+1). *m/z* = 445 (화합물 **221b**, M+1).

[1865] **화합물 222a:** 화합물 **221a** (250 mg, 0.51 mmol)을 THF (6 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **222a** (180 mg, 79% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 451 (M+1).

[1866] **화합물 223a:** 화합물 **222a** (180 mg, 0.40 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 150 mg, 0.83 mmol)을 첨가했다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **223a** (175 mg, 92% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 479 (M+1).

[1867] **화합물 224a:** 화합물 **223a** (175 mg, 0.37 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (255 mg, 3.67 mmol) 및 아세트산 (220 mg, 3.66 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **224a** (130 mg, 75% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 476 (M+1).

[1868] **화합물 225a:** 화합물 **224a** (130 mg, 0.27 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (230 mg, 1.66 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **225a** (110 mg, 85% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 476 (M+1).

[1869] **T98:** 화합물 **225a** (110 mg, 0.23 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (37 mg, 0.13 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 피리딘 (2 mL, 24.8 mmol)을 첨가했다. 반응을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T98** (45 mg, 41% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.85 (m, 2H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 6.8, 8.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 6.9, 8.5 Hz, 1H), 3.44 (br s, 3H), 2.83 (dd, J = 6.7, 17.7 Hz, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.28 (dd, J = 7.6, 14.1 Hz, 1H), 2.19 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 474 (M+1).

[1870] **화합물 222b:** 화합물 **221b** (225 mg, 0.51 mmol)을 THF (6 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화된 $NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **222b** (205 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 401 (M+1).

[1871] **화합물 223b:** 화합물 **222b** (205 mg, 0.51 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 210 mg, 1.17 mmol)을 첨가했다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물

을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **223b** (220 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 429 (M+1).

[1872] **화합물 224b:** 화합물 **223b** (220 mg, 0.51 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (360 mg, 5.18 mmol) 및 아세트산 (310 mg, 5.16 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **224b** (200 mg, 92 % 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 426 (M+1).

[1873] **화합물 225b:** 화합물 **224b** (200 mg, 0.47 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (390 mg, 2.82 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **225b** (140 mg, 70% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 426 (M+1).

[1874] **T99:** 화합물 **225b** (140 mg, 0.33 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (52 mg, 0.18 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 피리딘 (2 mL, 24.8 mmol)을 첨가했다. 반응을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T99** (45 mg, 32% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.99 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 6H), 2.91 (m, 2H), 2.61 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 424 (M+1).

[1875] **화합물 226a:** 화합물 **94** (300 mg, 0.69 mmol), 3,5-디메틸이속사졸-4-붕산 (145.4 mg, 1.03 mmol), 탄산나트륨 (219 mg, 2.06 mmol), 1,4-디옥산 (2.7 mL) 및 물 (0.9 mL)의 혼합물을 10분 동안 질소로 살포하고[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (50 mg, 0.069 mmol)을 첨가하고 질소 살포를 추가 10분 동안 계속했다. 반응 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 2시간 동안 110 ℃로 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50 % EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **226a** (290 mg, 85% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 497.2 (M+1).

[1876] **화합물 227a:** MeOH (1.9 mL) 및 THF (1.9 mL) 중 화합물 **226a** (290 mg, 0.584 mmol)의 혼합물에 aq.3 N HCl (1.9 mL, 5.7 mmol)을 실온에서 첨가했다. 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **227a** (240 mg, 91% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 453.2 (M+1).

[1877] **화합물 228a:** 화합물 **227a** (240 mg, 0.530 mmol)을 에틸 포르메이트 (1.3 mL, 16.2 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 1.8 mL, 7.87 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.3 mL, 7.8 mmol), EtOH (2 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (55 mg, 0.79 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **228a** (220 mg, 87% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 478.2 (M+1).

[1878] **화합물 229a:** MeOH (4 mL) 중 화합물 **228a** (220 mg, 0.46 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.% 용액, 0.16 mL, 0.70 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시키고, 하기를 첨가하여 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4.MeOH를 증발로 제거했다. 잔류물을 물로 희석하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **229a** (160 mg, 73% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 478.2 (M+1).

[1879] **T100:** 화합물 **229a** (160 mg, 0.335 mmol)을 무수 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1.3 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (47.9 mg, 0.168 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 피리딘 (0.081 mL, 1.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 3시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 70% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T100** (20 mg, 13% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.03 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.66 (qd, J = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 476.2 (M+1).

[1880] **화합물 226b:** 화합물 **94** (300 mg, 0.69 mmol), 4-(벤질(메틸)카바모일)페닐붕산 (278 mg, 1.03 mmol), 탄산나트륨 (219 mg, 2.06 mmol), 1,4-디옥산 (3.3 mL) 및 물 (1.1 mL)의 혼합물을 10분 동안 질소로 살포하고[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (50 mg, 0.069 mmol)을 첨가하고 질소 살포를 추가 10분 동안 계속했다. 반응 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 2시간 동안 110 ℃로 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60 % EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **226b** (416 mg, 97% 수율)을 밝은 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 625.3 (M+1).

[1881] **화합물 227b:** MeOH (2.2 mL) 및 THF (2.2 mL) 중 화합물 **226b** (416 mg, 0.665 mmol)의 용액에 aq.3 N HCl (2.2 mL, 6.6 mmol)을 실온에서 첨가했다. 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **227b** (359 mg, 93% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 581.3 (M+1).

[1882] **화합물 228b:** 화합물 **227b** (355 mg, 0.611 mmol)을 에틸 포르메이트 (1.5 mL, 18.6 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt. %, 2.1 mL, 9.17 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.53 mL, 9.2 mmol), EtOH (9 mL), 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (63.7 mg, 0.92 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **228b** (183 mg, 49 % 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 606.3 (M+1).

[1883] **화합물 229b:** MeOH (4 mL) 중 화합물 **228b** (183 mg, 0.302 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt. % 용액, 0.105 mL, 0.458 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시키고, 하기를 첨가하여 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4.MeOH를 증발로 제거했다. 잔류물을 물로 희석하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **229b** (140 mg, 76% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 606.2 (M+1).

[1884] **T101:** 화합물 **229b** (140 mg, 0.231 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (33 mg, 0.115 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 피리딘 (0.056 mL, 0.693 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 3시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔 (10 mL)으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 20% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T101** (110 mg, 79% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. **T101**는 a 아미드 이성질체의 1:1 혼합물이다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (m, 5H), 7.36 (m, 4H), 7.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), [4.79 (s), 4.56 (s), 1:1, 2H], [3.07 (s), 2.91 (s), 1:1, 3H], 3.02 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H);

m/z = 604.2 (M+1).

[1885] **화합물 230a:** 화합물 **94** (250 mg, 0.573 mmol), 2-푸란붕산 (96.3 mg, 0.86 mmol), 탄산나트륨 (182 mg, 1.72 mmol), 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물을 10분 동안 질소로 살포하고[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (42 mg, 0.057 mmol)을 첨가하고 질소 살포를 추가 10분 동안 계속했다. 반응 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 2시간 동안 110 ℃로 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60 % EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **230a** (226 mg, 84% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 468.2 (M+1).

[1886] **화합물 231a:** MeOH (1.6 mL) 및 THF (1.6 mL) 중 화합물 **230a** (226 mg, 0.483 mmol)의 용액에 aq.3 N HCl (1.6 mL, 4.8 mmol)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **231a** (190 mg, 93% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 424.2 (M+1).

[1887] **화합물 232a:** 화합물 **231a** (190 mg, 0.449 mmol)을 에틸 포르메이트 (1.1 mL, 13.7 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt. %, 1.5 mL, 6.56 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.1 mL, 6.6 mmol), EtOH (6 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (46.8 mg, 0.67 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 20% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **232a** (171 mg, 85% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 449.2 (M+1).

[1888] **화합물 233a:** MeOH (4 mL) 중 화합물 **232a** (171 mg, 0.381 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt. % 용액, 0.13 mL, 0.57 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시키고, 하기를 첨가하여 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4.MeOH를 증발로 제거했다. 잔류물을 물로 희석하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **233a** (110 mg, 64% 수율)을 황갈색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 449.2 (M+1).

[1889] **T102:** 화합물 **233a** (90 mg, 0.201 mmol), DDQ (55 mg, 0.241 mmol) 및 벤젠 (2 mL)의 혼합물을 환류에서 3시간 동안 교반하고반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T102** (67 mg, 75% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 0.7, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 0.6, 1.8, 3.6 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.5, 18.9 Hz, 1H), 3.28 (ddd, J = 7.4, 11.2 18.8 Hz, 1H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.92 (dq, J = 6.4, 13.1 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 447.1 (M+1).

[1890] **화합물 230b:** 화합물 **94** (216 mg, 0.496 mmol), 2-벤조푸란붕산 (120.4 mg, 0.74 mmol), 탄산나트륨 (158 mg, 1.49 mmol), 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물을 10분 동안 질소로 살포했다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (36.2 mg, 0.049 mmol)을 첨가하고 질소 살포를 추가 10분 동안 계속했다. 반응 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 2시간 동안 110 ℃로 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50 % EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **230b** (230 mg, 90% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 518.2 (M+1).

[1891] **화합물 231b:** MeOH (2 mL) 및 THF (2 mL) 중 화합물 **230b** (230 mg, 0.444 mmol)의 용액에 aq.3 N HCl (2 mL, 6 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물

231b (195 mg, 93% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 474.2 (M+1).

[1892] **화합물 232b:** 화합물 **231b** (195 mg, 0.412 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.99 mL, 12.32 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt. %, 1.4 mL, 6.12 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.1 mL, 6.6 mmol), EtOH (6 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (42.9 mg, 0.617 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **232b** (136 mg, 66% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 499.2 (M+1).

[1893] **화합물 233b:** MeOH (4 mL) 중 화합물 **232b** (130 mg, 0.261 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt. % 용액, 0.089 mL, 0.39 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시키고, 하기를 첨가하여 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4.MeOH를 증발로 제거했다. 잔류물을 물로 희석하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **233b** (93 mg, 71% 수율)을 황갈색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 499.2 (M+1).

[1894] **T103:** 화합물 **233b** (93 mg, 0.186 mmol), DDQ (50.8 mg, 0.224 mmol) 및 벤젠 (2 mL)의 혼합물을 환류에서 3시간 동안 교반하고반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 그 다음 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T103** (38 mg, 41% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 1.3, 7.1, 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 6.5, 18.9 Hz, 1H), 3.46 (ddd, J = 7.7, 11.2, 18.9 Hz, 1H), 2.67 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 497.2 (M+1).

[1895] **화합물 234:** 화합물 **94** (250 mg, 0.57 mmol), 5-메틸-2-푸란붕산 피나콜 에스테르 (0.17 mL, 0.86 mmol) 및 탄산나트륨 (182 mg, 1.72 mmol)의 혼합물을 6분 동안 질소로 살포했다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (42 mg, 0.057 mmol)을 첨가하고 혼합물을 질소 스트림 하에서 1분 동안 유지하고 반응 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 2시간 동안 110 ℃로 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60 % EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **234** (345 mg)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 482.2 (M+1).

[1896] **화합물 235:** MeOH (2.2 mL) 및 THF (2.2 mL) 중 화합물 **234** (345 mg, ≤ 0.57 mmol)의 혼합물에 aq.3 N HCl (2.2 mL, 6.6 mmol)을 실온에서 첨가했다. 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $NaSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **235** (207 mg, 화합물 **94**로부터 82% 수율). *m/z* = 438.2 (M+1).

[1897] **화합물 236:** 화합물 **235** (206 mg, 0.47 mmol)을 에틸 포르메이트 (1.6 mL, 19.8 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 1.6 mL, 7.05 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고Aq.6 N HCl (1.2 mL, 7.2 mmol), EtOH (3 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (49 mg, 0.71 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 3시간 동안 55 ℃로 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 65% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **236** (107 mg, 49% 수율)을 얻었다. *m/z* = 463.2 (M+1).

[1898] **화합물 237:** MeOH (3.3 mL) 중 화합물 **236** (107 mg, 0.23 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt. % 용액, 0.08 mL, 0.35 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시키고, 하기를 첨가하여 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4.혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 65% 아세톤으로 용출함)로

정제하여 화합물 **237** (76 mg, 71% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 463.2 (M+1).

[1899] **T104:** 화합물 **237** (76 mg, 0.17 mmol)을 무수 DMF (1.8 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.7 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (24.5 mg, 0.086 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 피리딘 (0.041 mL, 0.51 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 2.5시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온으로 냉각시켰다. EtOAc (100 mL)을 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq. 포화NaHCO3 (10 mL), aq.10% Na2SO3 (10 mL) 및 염수 (10 mL). 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 65% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T104** (42 mg, 56% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.81 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.5, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.26 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 6.2, 19.0 Hz, 1H), 3.22 (ddd, J = 7.7, 11.2, 18.7 Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 461.2 (M+1).

[1900] **화합물 238:** 화합물 **94** (510 mg, 1.17 mmol), 아연 시아나이드 (206 mg, 1.85 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (135 mg, 0.12 mmol)의 혼합물을 바이알에서 칭량했다. 바이알을 밀봉하고, 진공 하에서 유지했다. *N,N*-디메틸아세트아미드 (5분 동안 N_2로 살포됨, 5 mL)을 첨가했다. 바이알에 아르곤을 충전하고, 120 ℃에서 3시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **238** (433 mg, 87% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 427 (M+1).

[1901] **화합물 239:** 물 (1.25 mL) 중 화합물 **238** (100 mg, 0.23 mmol)의 현탁액에 aq.H_2SO_4 (농축H_2SO_4 (1.25 mL, 22.5 mmol)을 희석하여 제조됨)을 물 (0.63 mL)과 함께 실온에서 첨가했다. 혼합물을 100 ℃에서 밤새 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 얼음 (30 g)에 부었다. 혼합물을 하기를 사용하여 pH ~ 8로 조정하고: aq.1 N NaOH, 및 EtOAc로 추출했다. 수성상을 NaH_2PO_4으로 처리하여 pH ~ 5를 조정하고, EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **239** (90 mg, 96% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 402 (M+1).

[1902] **화합물 240:** 에틸 포르메이트 (0.53 mL) 중 화합물 **239** (88 mg, 0.22 mmol)을 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.76 mL, 3.29 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. THF (0.5 mL)을 첨가했다. 반응을 추가 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.55 mL, 3.30 mmol), EtOH (2.2 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (23 mg, 0.33 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 밤새 55 ℃ (오일욕)에서 가열시키고, 농축했다. CH_2Cl_2 및 물을 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 반복적으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (C18, 물 중 0% 내지 50% MeCN로 추출함)로 정제하여 화합물 **240** (51 mg, 55% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 427 (M+1).

[1903] **화합물 241:** CH2C12 (1.2 mL) 중 화합물 240 (50 mg, 0.12 mmol)의 혼합물에 옥살릴 염화물 (24 μL, 0.30 mmol) 및 DMF (1 방울)을 0 ℃에서 순차적으로 첨가했다. 반응을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 농축했다. 미정제 산 염화물을 CH_2Cl_2 (1.2 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (65 μL, 0.47 mmol) 및 아세트아미드 옥심 (13 mg, 0.18 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 65% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **241** (25 mg, 44% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 483 (M+1).

[1904] **화합물 242:** 톨루엔 (5 mL) 중 화합물 **241** (25 mg, 0.052 mmol)을 Dean-Stark 장치로 4시간 동안 환류에서 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **242** (21 mg, 44% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 465 (M+1).

[1905] **화합물 243:** 화합물 **242** (20 mg, 0.043 mmol)을 MeOH (0.5 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (18 mg, 0.13 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로

추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **243** (15 mg, 75% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 465 (M+1).

[1906] **T105:** 화합물 **243** (15 mg, 0.032 mmol)을 벤젠 (1 mL)에 용해시켰다. DDQ (8 mg, 0.035 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 85 ℃에서 1시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 및 aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T105** (11 mg, 73% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 6.1, 19.7 Hz, 1H), 3.38 (ddd, J = 7.8, 11.1, 19.5 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 463 (M+1).

[1907] **화합물 244:** EtOH (1 mL) 중 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (66 mg, 0.94 mmol) 및 $NaHCO_3$ (79 mg, 0.94 mmol)의 혼합물을 환류에서 1시간 동안 가열시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 화합물 **238** (200 mg, 0.47 mmol) 및 EtOH (0.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고EtOAc 및 물을 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **244** (198 mg, 92% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 460 (M+1).

[1908] **화합물 246:** AcOH (1 mL) 중 화합물 **244** (196 mg, 0.43 mmol)의 혼합물에 아세트산 무수물 (60 μL, 0.64 mmol)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고, 100 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. 톨루엔를 첨가하고, 혼합물을 농축 건조시켜서 화합물 **245** 및 **246**의 혼합물을 얻었다. 혼합물을 MeOH (2.8 mL)에 용해시켰다. Aq.3 N HCl (1.4 mL, 4.2 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온에서 4시간 동안 교반하고Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **246** (159 mg, 85% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 440 (M+1).

[1909] **화합물 247:** 에틸 포르메이트 (0.85 mL) 중 화합물 **246** (155 mg, 0.35 mmol)을 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.81 mL, 3.51 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.58 mL, 3.48 mmol), EtOH (3.5 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (37 mg, 0.53 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 6시간 동안 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **247** (67 mg, 41% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 465 (M+1).

[1910] **화합물 248:** 화합물 **247** (67 mg, 0.14 mmol)을 MeOH (1.4 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (60 mg, 0.43 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **248** (53 mg, 79% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 465 (M+1).

[1911] **T106:** 화합물 **248** (53 mg, 0.11 mmol)을 벤젠 (1.1 mL)에 용해시켰다. DDQ (29 mg, 0.12 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 85 ℃에서 1시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 및 aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 10% MeOH로 용출함)로 다시 정제하여 화합물 **T106** (28 mg, 53% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 8.23

(m, 1H), 8.04 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.5 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.29 (ddd, J = 7.6, 11.1, 19.2 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.65 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 463 (M+1).

[1912] **화합물 249:** 1,4-디옥산 (3 mL) 중 화합물 **94** (250 mg, 0.573 mmol)의 혼합물을 10분 동안 N_2로 살포하고 2-(트리-n-부틸스탄닐)티아졸 (0.144 mL, 0.459 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (26.5 mg, 0.023 mmol)을 순차적으로 첨가하고, 질소 살포를 추가 10분 동안 계속했다. 반응 혼합물을 8시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물 EtOAc로 희석하고, 하기로 처리했다: aq.10% KF (10 mL). 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 여과했다. 여과물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60 % 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **249** (168 mg, 60% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 485.2 (M+1).

[1913] **화합물 250:** MeOH (2 mL) 및 THF (2 mL) 중 화합물 **249** (168 mg, 0.346 mmol)의 용액에 aq.3 N HCl (2 mL, 6 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60 % 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **250** (112 mg, 73% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 441.1 (M+1).

[1914] **화합물 251:** 화합물 **250** (112 mg, 0.254 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.613 mL, 7.62 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt. %, 0.872 ml, 3.81 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.64 mL, 3.84 mmol), EtOH (4 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (27 mg, 0.389 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 16시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **251** (50 mg, 42% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 466.1 (M+1).

[1915] **화합물 252:** MeOH (1 mL) 중 화합물 **251** (50 mg, 0.107 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (22.2 mg, 0.161 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시키고, 하기를 첨가하여 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4.MeOH를 증발로 제거했다. 잔류물을 물로 희석하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **252** (20 mg, 40% 수율)을 황갈색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 466.1 (M+1).

[1916] **T107:** 화합물 **252** (20 mg, 0.043 mmol), DDQ (11.7 mg, 0.051 mmol) 및 벤젠 (1 mL)의 혼합물을 환류에서 3시간 동안 교반하고반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T107** (5.4 mg, 27% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 1.3, 8.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 3.33 (ddd, J = 1.4, 6.9, 17.8 Hz, 1H), 3.20 (ddd, J = 7.5, 10.9, 18.0 Hz, 1H), 2.67 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.33 (dt, J = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 464.1 (M+1).

[1917] **화합물 253:** 밀봉가능 바이알에서, EtOH (17 mL) 화합물 **9** (assume 16.78 mmol 가정), 2-메틸-4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (3.90 g, 17.59 mmol) 및 탄산칼륨 (4.86 g, 35.16 mmol)의 혼합물을 질소로 씻어 내었다. 바이알을 밀봉하고, 40 ℃에서 2일 동안 가열시켰다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 EtOAc (150 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하고, 모든 고체가 용융해될 때까지(~1.5 h), 65 ℃에서 가열시켰다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, $CHCl_3$ 중 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **253** (5.35 g, 74% 수율)을 오렌지 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 432 (M+1).

[1918] **화합물 254:** 전자렌지 용기에서, 톨루엔 (12 mL) 중 화합물 **253** (1.78 g, 4.12 mmol) 및 인(V) 옥시클로라이드

(3.8 mL, 40.7 mmol)의 혼합물을 질소로 씻어 내었다. 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 100 ℃에서 1시간 동안 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (100 mL) 중 $NaHCO_3$ (17 g, 205 mmol)의 교반 현탁액에 주의하여 부었다. 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 케탈과 케톤의 혼합물 (1.70 g)을 농황색 포움성 고체로서 얻었다. 조 생성물을 벤젠 (50 mL)에 용해시키고, 에틸렌 글리콜 (2.3 mL, 41.2 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (0.078 g, 0.41 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 4시간 동안 Dean-Stark 트랩으로 환류하고, 냉각시키고, 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **254** (1.56 g, 84% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 450 (M+1).

[1919] **화합물 255a:** 밀봉가능 바이알에서, 1,4-디옥산 (9 mL) 중 화합물 **254** (0.40 g, 0.89 mmol), 3-플루오로페닐붕산 (0.19 g, 1.36 mmol), 인산칼륨 (0.57 g, 2.68 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.10 g, 0.088 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시킨 후, 혼합물 하기 사이에서 분할시켰다: aq.1N NaOH (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **255a** (0.40 g, 88% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 510 (M+1).

[1920] **화합물 256a:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **255a** (0.40 g, 0.79 mmol) 및 aq.3 N HCl (5 mL, 15 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH, 및 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **256a** (0.32 g, 88% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 466 (M+1).

[1921] **화합물 257a:** 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **256a** (0.32 g, 0.68 mmol)의 실온 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.37 mL, 2.05 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **257a** (0.29 g, 85% 수율)을 황색 오렌지 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 494 (M+1).

[1922] **화합물 258a:** EtOH (10 mL) 중 화합물 **257a** (0.29 g, 0.59 mmol)의 용액에 아세트산 (0.34 mL, 5.93 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.062 g, 0.89 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **258a** (0.27 g, 94% 수율)을 황색-오렌지 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 491 (M+1).

[1923] **화합물 259a:** MeOH (6 mL) 중 화합물 **258a** (0.27 g, 0.55 mmol)의 용액을 탄산칼륨 (0.38 g, 2.75 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **259a** (0.18 g, 67% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 491(M+1).

[1924] **T108:** 0 ℃에서 질소 하에서 탈기 DMF (5 mL) 중 화합물 **259a** (0.18 g, 0.37 mmol)의 교반 용액에 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.057 g, 0.20 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.30 mL, 3.72 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거하고, 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T108** (0.069 g, 39% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 0.8, 8.4, 1H), 8.13 (dd, J = 0.4, 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.3 Hz, 1H),

7.51 (dt, J = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 1.6, 2.6, 9.3 Hz, 1H), 7.22 (ddt, J = 1.0, 2.6, 8.3 Hz, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.65 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.21 (tdd, J = 2.8, 5.8, 12.2 Hz, 1H), 1.84 (ddt, J = 7.4, 10.1 13.5 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 489 (M+1).

[1925] **화합물 255b:**.밀봉가능 바이알에서, 1,4-디옥산 (9 mL) 중 화합물 **254** (0.40 g, 0.89 mmol), 4-플루오로페닐붕산 (0.19 g, 1.36 mmol), 인산칼륨 (0.57 g, 2.69 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.10 g, 0.088 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 90 ℃에서 16시간 동안 가열시키고혼합물을 냉각시키고, 하기 사이에서 분할시켰다: aq.1 N NaOH (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, 상에서 건조시키고 $MgSO_4$, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **255b** (0.39 g, 86% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 510 (M+1).

[1926] **화합물 256b:** MeOH (8 mL) 중 화합물 **255b** (0.39 g, 0.77 mmol) 및 aq.3 N HCl (2.6 mL, 7.8 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH, 및 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **256b** (0.35 g, 98% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 466 (M+1).

[1927] **화합물 257b:** 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **256b** (0.35 g, 0.75 mmol)의 실온 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.41 g, 2.28 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **257b** (0.31 g, 83% 수율)을 오렌지 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 494 (M+1).

[1928] **화합물 258b:** 빙초산 (0.36 ml, 6.28 mmol) 및 EtOH (10 mL) 중 화합물 **257b** (310 mg, 0.627 mmol)의 용액을 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (65 mg, 0.935 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온에서 24시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 조심스럽게 하기 사이에서 분할시켰다: aq.10% NH_4OH 및 EtOAc. 유기 추출물을 염수로 세정하고, 상에서 건조시키고 $MgSO_4$, 여과하고, 농축시켜 화합물 **258b** (357 mg)을 황색 유리로서 얻었다. *m/z* = 491 (M+1).

[1929] **화합물 259b:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **258b** (마지막 단계로부터 모두) 및 탄산칼륨 (201 mg, 1.45 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 실온에서 16시간 동안 교반하고반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 물과 Et_2O 사이에서 분할시켰다. 수성상을 빙수욕에서 냉각시키고, 하기로 산성화하고: aq. 포화KH_2PO_4.산성화된 수성 혼합물을 EtOAc (2 × 50 ml)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **259b** (167 mg, 화합물 **257b**로부터 54% 수율)을 백색 유리로서 얻었다. *m/z* = 491 (M+1).

[1930] **T109:** 탈기 DMF (5 mL) 중 화합물 **259b** (167 mg, 0.34 mmol)의 용액을, 0 ℃로 냉각시키고, 탈기 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (53 mg, 0.185 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 무수 피리딘 (0.27 mL, 3.35 mmol)을 첨가했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 60 ℃에서 아르곤 분위기 하에서 4시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시, 반응 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T109** (90 mg, 54% 수율)을 백색 비정질 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.13 (ddd, J = 0.6, 1.3, 8.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.56 (ddd, J = 1.3, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.20 (tdd, J = 2.8, 5.9, 13.7 Hz, 1H), 1.84 (ddt, J = 7.2, 10.2, 13.5 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 489 (M+1).

[1931] **화합물 260a:** 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물, 0.066 g, 1.65 mmol)을 THF (10 mL) 중 사이클로부탄올 (0.12 g, 1.66 mmol)의 용액에 실온에서 10 분에 걸쳐 나누어서 첨가했다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 화합물 **254** (0.50 g, 1.11 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 가열된 60 ℃에서 질소 하에서 밤새 교반하고, 실온으로

냉각시키고, 하기로 켄칭했다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 용매를 *진공에서* 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **260a** (0.54 g, 정량적 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 486 (M+1).

[1932] **화합물 261a:** MeOH (11 mL) 중 화합물 **260a** (0.54 g, 추정 1.11 mmol) 및 aq.3 N HCl (3.7 mL, 11.1 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH 및 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **261a** (0.52g)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 442 (M+1).

[1933] **화합물 262a:** 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **261a** (마지막 단계로부터 모두)의 실온교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.61 mL, 3.39 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **262a** (0.51 g, 98% 수율, 화합물 **260a**으로부터)을 오렌지 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 470 (M+1).

[1934] **화합물 263a:** EtOH (10 mL) 중 화합물 **262a** (0.51 g, 1.08 mmol)의 용액에 아세트산 (0.62 mL, 10.83 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.12 g, 1.73 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 N_2 하에서 2시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **263a** (0.47 g, 93% 수율)을 황색-오렌지 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 467 (M+1).

[1935] **화합물 264a:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **263a** (0.47 g, 1.01 mmol)의 용액을 탄산칼륨 (0.71 g, 5.14 mmol)으로 처리했다. 샘플을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **264a** (0.33 g, 70% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 467 (M+1).

[1936] **T110:** 0 ℃에서 질소 하에서 탈기 DMF (5 mL) 중 화합물 **264a** (0.33 g, 0.71 mmol)의 교반 용액에 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.11 g, 0.38 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.57 mL, 7.06 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거하고, 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T110** (0.11 g, 33% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 1.5, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 2.95 (ddd, J = 0.8, 6.8, 18.8 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.72 (ddd, J = 7.6, 11.5, 18.8 Hz, 1H), 2.60 (qd, J = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 1.80 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 465 (M+1).

[1937] **화합물 260b:** 화합물 **254** (800 mg, 1.78 mmol)을 THF (10 mL)에 용해시켰다. 사이클로펜타놀 (600 mg, 6.97 mmol) 및 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물, 280 mg, 7.00 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **260b** (850 mg, 95 % 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 500 (M+1).

[1938] **화합물 261b:** 화합물 **260b** (850 mg, 1.70 mmol)의 혼합물을 THF (10 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (5 mL, 15 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화

합물 **261b** (775 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 456 (M+1).

[1939] **화합물 262b:** 화합물 **261b** (775 mg, 1.70 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 186.5 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 600 mg, 3.33 mmol)을 첨가했다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 하기로 중화시켰다: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **262b** (825 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 484 (M+1).

[1940] **화합물 263b:** 화합물 **262b** (825 mg, 1.70 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (1.2 g, 17.26 mmol) 및 AcOH (1 g, 16.65 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **263b** (820 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 481 (M+1).

[1941] **화합물 264b:** 화합물 **263b** (820 mg, 1.70 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (1.2 g, 8.68 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **264b** (570 mg, 70% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 481 (M+1).

[1942] **T111:** 화합물 **264b** (570 mg, 1.19 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 브롬 (210 mg, 1.31 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (1 mL)을 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 피리딘 (2 mL, 24.8 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 반응 혼합물 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T111** (75 mg, 13% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 1.3, 8.7 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 1.3, 6.7, 8.3 Hz, 1H), 5.62 (tt, J = 2.7, 6.1 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.81 (m, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 479 (M+1).

[1943] **화합물 265:** 화합물 **9** (1.1 g, 3.71 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 퀴나졸린-4-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (0.6 g, 2.88 mmol) 및 탄산칼륨 (1 g, 7.24)을 첨가했다. 반응 혼합물을 40 ℃에서 2일 동안 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 물 (20 mL) 및 EtOAc (100 mL)으로 처리하고, 65 ℃에서 30분 동안 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **265** (1.05 g, 68% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 419 (M+1).

[1944] **화합물 266:** 화합물 **265** (1.05 g, 2.51 mmol)을 톨루엔 (8 mL)에 용해시켰다. 인(V) 옥시클로라이드 (4 g, 26.09 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 Biotage® Initiator™ 마이크로웨이브 합성기에서 100 ℃에서 60분 동안 가열시키고, 냉각시키고, 얼음에 부었다. 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 케탈과 케톤의 혼합물 (600 mg). 혼합물을 벤젠 (100 mL)에서 혼합하고, 에틸렌 글리콜 (1 g, 16.11 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (60 mg, 0.32 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 Dean-Stark 트랩으로 16시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 물로 세정했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **266** (300 mg, 27% 수율)을 밝은 색상 고체로서 얻었다. *m/z* = 437 (M+1).

[1945] **화합물 267:** 화합물 **266** (300 mg, 0.69 mmol)을 THF (10 mL)에 용해시켰다. 사이클로부탄올 (75 mg, 1.04 mmol) 및 NaH (광유 중 60% 분산물, 45 mg, 1.13 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **267** (300 mg, 92% 수율)을 포움으로서 얻었다.

m/z = 473 (M+1).

[1946] **화합물 268:** 화합물 **267** (300 mg, 0.63 mmol)의 혼합물을 THF (6 mL)에 용해시키고, aq.3N HCl (3 mL, 9.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **268** (220 mg, 81 % 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 429 (M+1).

[1947] **화합물 269:** 화합물 **268** (200 mg, 0.47 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 186 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 170 mg, 0.94 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **269** (215 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 457 (M+1).

[1948] **화합물 270:** 화합물 **269** (215 mg, 0.47 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (335 mg, 4.82 mmol) 및 아세트산 (280 mg, 4.66 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **270** (210 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 454 (M+1).

[1949] **화합물 271:** 화합물 **270** (210 mg, 0.46 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (310 mg, 2.24 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **271** (70 mg, 33% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 454 (M+1).

[1950] **T112:** 화합물 **271** (70 mg, 0.15 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (25 mg, 0.087 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 피리딘 (2 mL, 24.8 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T112** (45 mg, 65% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30 (ddd, J = 0.7, 1.5, 8.5 Hz, 1H), 8.17 (td, J = 0.9, 8.6 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 1.4, 6.9, 8.5 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 1.2, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 2.97 (ddd, J = 0.9, 6.7, 19.0 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J = 7.6, 11.3, 18.8 Hz, 1H), 2.60 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 452 (M+1).

[1951] **화합물 272a:** 화합물 **266** (760 mg, 1.74 mmol)을 1,4-디옥산 (8 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (725 mg, 5.24 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) (200 mg, 0.27 mmol) 및 3-플루오로페닐붕산 (365 mg, 2.61 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 10분 동안 질소로 살포하고, 90 ℃에서 16시간 동안 교반하고실온으로 냉각시, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **272a** (510 mg, 59% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 497 (M+1).

[1952] **화합물 273a:** 화합물 **272a** (510 mg, 1.02 mmol)을 THF (10 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (5 mL, 15.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **273a** (460 mg, 99% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 453 (M+1).

[1953] **화합물 274a:** 화합물 **273a** (460 mg, 1.01 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 186 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 200 mg, 1.11 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **274a** (490 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 481 (M+1).

[1954] **화합물 275a:** 화합물 **274a** (490 mg, 1.01 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (710 mg, 10.22 mmol) 및 아세트산 (615 mg, 10.12 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을

$MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **275a** (440 mg, 91% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 478 (M+1).

[1955] **화합물 276a:** 화합물 **275a** (440 mg, 0.92 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (650 mg, 4.69 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **276a** (270 mg, 61% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 478 (M+1).

[1956] **T113:** 화합물 **276a** (270 mg, 0.57 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (90 mg, 0.31 mmol)을 적가하고, 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (2 mL, 24.8 mmol)을 첨가하고, 반응을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시, 혼합물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T113** (115 mg, 43% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.37 (ddd, J = 0.6, 1.4, 8.5 Hz, 1H), 8.19 (td, J = 0.9, 8.4 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 1.4, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 1.2, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 1.1, 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 1.5, 2.5, 9.2 Hz, 1H), 7.20 (ddt, J = 1.1, 2.6, 8.4 Hz, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.22 (tdd, J = 3.2, 5.9, 13.6 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 476 (M+1).

[1957] **화합물 272b:** 화합물 **266** (780 mg, 1.79 mmol)을 1,4-디옥산 (8 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (740 mg, 5.35 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) (210 mg, 0.29 mmol) 및 4-플루오로페닐붕산 (375 mg, 2.68 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 10분 동안 질소로 살포하고, 90 ℃에서 16시간 동안 교반하고실온으로 냉각시, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **272b** (650 mg, 73% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 497 (M+1).

[1958] **화합물 273b:** 화합물 **272b** (650 mg, 1.31 mmol)을 THF (10 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (5 mL, 15.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **273b** (595 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 453 (M+1).

[1959] **화합물 274b:** 화합물 **273b** (595 mg, 1.31 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL, 186 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 230 mg, 1.28 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **274b** (620 mg, 98% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 481 (M+1).

[1960] **화합물 275b:** 화합물 **274b** (620 mg, 1.29 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (900 mg, 12.95 mmol) 및 아세트산 (780 mg, 12.98 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **275b** (540 mg, 88% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 478 (M+1).

[1961] **화합물 276b:** 화합물 **275b** (540 mg, 1.13 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (650 mg, 4.70 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **276b** (290 mg, 54% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 478 (M+1).

[1962] **T114:** 화합물 **276b** (290 mg, 0.61 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (96 mg, 0.34 mmol)을 적가하고, 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (2 ml, 24.8 mmol)을 첨가했다. 반응을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T114**

(125 mg, 43% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.37 (ddd, J = 0.6, 1.4, 8.5 Hz, 1H), 8.19 (td, J = 0.9, 8.5 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 1.4, 6.9, 8.5 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 1.2, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.22 (tdd, J = 3.1, 6.0, 13.8 Hz, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 476 (M+1).

[1963] **화합물 277:** 1,4-디옥산 (20 mL) 중 화합물 **170d** (0.99 g, 1.94 mmol) 및 셀레늄 디옥사이드 (0.44 g, 3.96 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 1시간 동안 100 ℃로 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **277** (0.87 g, 85% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 524 (M+1).

[1964] **화합물 278:** EtOH (10 mL) 중 화합물 **277** (0.46 g, 0.88 mmol)의 용액을 $NaBH_4$ (0.033 g, 0.87 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **278** (0.45 g, 98% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 526 (M+1).

[1965] **화합물 279:** 0 ℃에서 CH2C12 (9 mL) 중 화합물 278 (0.45 g, 0.86 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 (디에틸아미노)황 트리플루오라이드 (0.28 g, 1.74 mmol)의 용액을 첨가했다. 수득한 청색 용액을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **279** (0.27 g, 60% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 528 (M+1).

[1966] **화합물 280:** MeOH (5 mL) 중 화합물 **279** (0.27 g, 0.51 mmol) 및 aq.3 N HCl (1.7 mL, 5.1 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH, 및 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **280** (0.25 g, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 484 (M+1).

[1967] **화합물 281:** 실온에서 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **280** (0.25 g, 0.51 mmol)의 용액을 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 0.30 mL, 1.60 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **281** (0.25 g, 95% 수율)을 오렌지 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 512 (M+1).

[1968] **화합물 282:** EtOH (5 mL) 중 화합물 **281** (0.25 g, 0.48 mmol) 및 아세트산 (0.28 mL, 4.89 mmol)의 용액을 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.051 g, 0.73 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **282** (0.23 g, 92% 수율)을 오렌지-갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 509 (M+1).

[1969] **화합물 283:** MeOH (5 mL) 중 화합물 **282** (0.23 g, 0.45 mmol) 및 탄산칼륨 (0.31 g, 2.24 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고, 그 다음 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **283** (0.14 g, 61% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 509 (M+1).

[1970] **T115:** 0 ℃에서 질소 하에서 탈기 DMF (5 mL) 중 화합물 **283** (0.14 g, 0.28 mmol)의 교반 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.043 g, 0.15 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.22 mL, 2.72 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거하고, 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시, 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실

리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T115** (0.071 g, 51% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.79 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.5 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.75 (d, J = 46.9 Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 507 (M+1).

[1971] **화합물 284:** MeOH (15 mL) 중 화합물 **278** (0.815 g, 1.55 mmol) 및 aq.3 N HCl (5.2 mL, 15.6 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고; 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **284** (0.69 g, 92% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 482 (M+1).

[1972] **화합물 285:** 실온에서 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **284** (0.69 g, 1.43 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.81 mL, 4.32 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **285** (0.707 g, 97% 수율)을 오렌지 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 510 (M+1).

[1973] **화합물 286:** EtOH (25 mL) 중 화합물 **285** (0.707 g, 1.39 mmol) 및 아세트산 (0.80 mL, 13.99 mmol)의 용액을 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.14 g, 2.01 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고; 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **286** (0.43 g, 61% 수율)을 오렌지 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 507 (M+1).

[1974] **화합물 287:** MeOH (20 mL) 중 화합물 **286** (0.43 g, 0.85 mmol) 및 탄산칼륨 (0.62 g, 4.49 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고; 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **287** (0.30 g, 70% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 507 (M+1).

[1975] **T116:** 0 ℃에서 질소 하에서 벤젠 (10 mL) 중 화합물 **287** (0.30 g, 0.59 mmol)의 교반 용액에 DDQ (0.15 g, 0.66 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응을 80 ℃에서 0.5시간 동안 가열시키고혼합물을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화Na_2CO_3 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 25% 내지 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T116** (0.047 g, 16% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.31 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.73 (dd, J = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.88 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.65 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 503 (M+1).

[1976] 불순한 **화합물 288** (0.075 g)을 또한 칼럼으로부터 농황색 고체로서 수득했다. 샘플을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, $CHCl_3$ 중 5% MeOH로 용출함)로 다시 정제하여 화합물 **288** (0.028 g, 화합물 **287**로부터 9% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었고, 이것은 여전히 불순했다. *m/z* = 505 (M+1).

[1977] **T117:** 아세트산 무수물 (2 mL) 중 화합물 **288** (0.028 g, 0.055 mmol) 및 아세트산나트륨 (50 mg, 0.61 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축시키고 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 **T117** (0.015 g, 50% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 1.4, 8.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J =

1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.65 (qd, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 547 (M+1).

[1978] **화합물 289:** CH2Cl2 (400 mL) 중 화합물 4 (30.37 g, 추정 145.2 mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (3.60 g, 14.32 mmol)의 교반 용액에 3,4-디하이드로-2*H*-피란 (14.6 mL, 160.0 mmol)을 실온에서 질소 하에서 적가했다. 혼합물을 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (400 mL) 및 aq. 포화 $NaHCO_3$ (400 mL). 유기 추출물을 하기로 세정했다: aq. 포화KH_2PO_4 (400 mL), 염수 (400 mL), $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **289** (26.86 g, 66% 수율)을 점성 무색 오일로서 얻었다. *m/z* = 279 (M+1).

[1979] **화합물 290:** 실온에서 질소 하에서 벤젠 (145 mL) 중 화합물 **289** (10.16 g, 36.49 mmol)의 교반 용액에 칼륨 *tert*-부톡시드 (4.09 g, 36.45 mmol)을 30분에 걸쳐 나누어서 첨가했다. 첨가 후, 수득한 어두운 현탁액을 60 ℃에서 30분 동안 가열시키고, 0 ℃로 냉각시키고, 아이오도메탄 (6.8 mL, 109.2 mmol)의 적가로 처리했다. 혼합물을 밤새 실온으로 느리게 가온되도록 하고, 하기로 켄칭했다: aq. 포화KH_2PO_4 (200 mL). 유기 추출물을 염수 (200 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 10% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **290** (8.60 g, 80% 수율)을 점성 밝은 황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 293 (M+1).

[1980] **화합물 291:** EtOH (100 mL) 중 화합물 **290** (10.63 g, 36.35 mmol) 및 피리디늄 *p*-톨루엔설포네이트 (0.91 g, 3.62 mmol)의 용액을 질소 하에서 밤새 환류했다. 혼합물을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq.1 N HCl (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 염수, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 25% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **291** (6.32 g, 83% 수율)을 백랍성 고체로서 얻었다. *m/z* = 209 (M+1).

[1981] **화합물 292:** 벤젠 (100 mL) 중 화합물 **291** (6.32 g, 30.34 mmol), 에틸렌 글리콜 (17 mL, 305 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (0.58 g, 3.05 mmol)의 용액을 Dean-Stark 조건 트랩으로 밤새 환류했다. 혼합물을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **292** (7.68 g, 정량적 수율)을 황랍성 고체로서 얻었다. *m/z* = 253 (M+1).

[1982] **화합물 293:** MeOH (60 mL) 화합물 **292** (1.39 g, 5.51 mmol) 및 탄소상 20 wt.% 수산화팔라듐 (0.30 g)의 혼합물을 (1 atm) 실온에서 7일 동안 수소화했다. 촉매를 여과로 제거하고, 여과물을 농축시켜 케탈과 케톤의 혼합물 (1.42 g)을 얻었다. 혼합물을 벤젠 (100 mL)에 용해시키고, 에틸렌 글리콜 (3.1 mL, 55.6 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (0.11 g, 0.58 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 4시간 동안 Dean-Stark 트랩으로 환류하고, 그 다음 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **293** (0.92 g, 66% 수율)을 고무질 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 237 (M-OH).

[1983] **화합물 294:** 화합물 **293** (0.92 g, 3.62 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (50 mL)을 $MgSO_4$ (0.44 g, 3.66 mmol) 및 피리디늄 디크로메이트 (6.82 g, 18.13 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반한 후, 추가 양의 피리디늄 디크로메이트 (3.41 g, 9.06 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 두 번째 밤 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 Et_2O (50 mL)로 희석하고, 실온에서 2시간 동안 교반하고, Celite®의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축시켜 화합물 **294** (0.81 g, 88% 수율)을 황갈색 고무질 고체로서 얻었다. *m/z* = 253 (M+1).

[1984] **화합물 295:** EtOH (8 mL) 중 화합물 **294** (0.61 g, 2.43 mmol), 2-플루오로벤즈알데하이드 (0.33 g, 2.66 mmol) 및 불소화칼륨 (알루미나상 40 wt.%, 0.53 g, 3.65 mmol)의 용액을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화 KH_2PO_4 (100 mL) 및 EtOAc (100 mL). 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과

하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 5% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **295** (0.59 g, 68% 수율)을 밝은 황랍성 고체로서 얻었다. *m/z* = 359 (M+1).

[1985] **화합물 296a:** EtOH (16 mL) 중 화합물 **295** (0.59 g, 1.65 mmol), 4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (0.51 g, 2.46 mmol) 및 탄산칼륨 (0.68 g, 4.92 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 밤새 환류했다. 혼합물을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2(50 mL)에 용해시키고,으로 처리하고 망간 디옥사이드 (88%, 0.81 g, 8.20 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **296a** (0.62 g, 74% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 510 (M+1).

[1986] **화합물 297a:** MeOH (12 mL) 중 화합물 **296a** (0.62 g, 1.22 mmol) 및 aq.3 N HCl (2.0 mL, 6.0 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH, 및 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **297a** (0.60 g, 정량적 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 466 (M+1).

[1987] **화합물 298a:** 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **297a** (마지막 단계로부터 모두)의 용액을 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.% 용액, 0.70 mL, 3.73 mmol)으로 실온에서 질소 하에서 처리했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 용액 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **298a** (0.58 g, 96% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 494 (M+1).

[1988] **화합물 299a:** EtOH (12 mL) 중 화합물 **298a** (0.58 g, 1.17 mmol)의 용액에 아세트산 (0.70 mL, 12.23 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.13 g, 1.87 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **299a** (0.56 g, 97% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 491 (M+1).

[1989] **화합물 300a:** MeOH (11 mL) 중 화합물 **299a** (0.56 g, 1.14 mmol) 및 탄산칼륨 (0.79 g, 5.72 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고여과 후, 여과물을 농축하고, 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **300a** (0.41 g, 73% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 491 (M+1).

[1990] **T118:** 0 ℃에서 질소 하에서 탈기 DMF (5 mL) 중 화합물 **300a** (0.41 g, 0.84 mmol)의 교반 용액에 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.13 g, 0.45 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.7 mL, 8.67 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T118** (0.22 g, 54% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 0.4, 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.2, 6.6, 7.9 Hz, 1H), 7.63 (tdd, J = 1.0, 6.8, 7.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 4.7, 8.6 Hz, 2H), 2.39 (dd, J = 2.9, 12.2 Hz, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); *m/z* = 489 (M+1).

[1991] **화합물 296b:** EtOH (5 mL) 중 화합물 **295** (0.54 g, 1.51 mmol), 2-메틸-4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (0.42 g, 1.89 mmol) 및 탄산칼륨 (0.63 g, 4.56 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 밤새 환류했다. 혼합물을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL).

유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 디하이드로피리미딘을 얻었다. 조 생성물을 CH_2Cl_2(50 mL)에 용해시키고, 망간 디옥사이드 (88%, 0.75 g, 7.59 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **296b** (0.62 g, 78% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 524 (M+1).

[1992] **화합물 297b:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **296b** (0.24 g, 0.45 mmol) 및 aq.3 N HCl (1.5 mL, 4.5 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH, 및 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **297b** (0.22 g, 정량적 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 480 (M+1).

[1993] **화합물 298b:** 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **297b** (0.22 g, 0.45 mmol)의 용액을 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.% 용액, 0.26 mL, 1.39 mmol)으로 실온에서 질소 하에서 처리했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **298b** (0.20 g, 86% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 508 (M+1).

[1994] **화합물 299b:** EtOH (40 mL) 중 화합물 **298b** (0.20 g, 0.39 mmol)의 용액에 아세트산 (0.23 mL, 4.02 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.042 g, 0.60 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **299b** (0.18 g, 91% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 505 (M+1).

[1995] **화합물 300b:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **299b** (0.18 g, 0.36 mmol) 및 탄산칼륨 (0.24 g, 1.74 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고여과 후, 여과물을 농축했다. 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 30% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **300b** (0.088 g, 49% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 505 (M+1).

[1996] **T119:** 0 ℃에서 질소 하에서 탈기 DMF (5 mL) 중 화합물 **300b** (0.088 g, 0.17 mmol)의 교반 용액에 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.027 g, 0.094 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.14 mL, 1.73 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 10% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T119** (0.031 g, 36% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 4.6, 8.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.39 (dd, J = 2.8, 12.1 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); *m/z* = 503 (M+1).

[1997] **화합물 301:1**,4-디옥산 (18 mL) 중 화합물 **260b** (0.90 g, 1.80 mmol) 및 셀레늄 디옥사이드 (0.40 g, 3.60 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 1시간 동안 100 ℃로 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축시켜 화합물 **301** (0.92 g, 99% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 514 (M+1).

[1998] **화합물 302:** EtOH (18 mL) 중 화합물 **301** (0.92 g, 1.79 mmol)의 용액을 $NaBH_4$ (0.068 g, 1.79 mmol)으로 실온에서 처리했다. 질소 하에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **302** (0.92 g, 정량적 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 516 (M+1).

[1999] **화합물 303:** CH2Cl2 (20 mL) 중 화합물 302 (0.92 g, 1.78 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 디에틸아미노설퍼

트리플루오라이드 (0.58 g, 3.60 mmol)의 용액을 0 ℃에서 첨가했다. 수득한 청색 용액을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **303** (0.47 g, 51% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 518 (M+1).

[2000] **화합물 304:** MeOH (45 mL) 중 화합물 **303** (0.47 g, 0.91 mmol) 및 aq.3 N HCl (1.5 mL, 4.5 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH, 및 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **304** (0.43 g, 정량적 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 474 (M+1).

[2001] **화합물 305:** 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **304** (0.43 g, 0.91 mmol)의 용액을 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.51 mL, 2.72 mmol)으로 실온에서 처리했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **305** (0.47 g)을 농황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 502 (M+1).

[2002] **화합물 306:** EtOH (25 mL) 중 화합물 **305** (마지막 단계로부터 모두) 및 아세트산 (0.51 mL, 8.92 mmol)의 혼합물을 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.10 g, 1.44 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **306** (0.40 g, 88% 수율)을 오렌지-갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 499 (M+1).

[2003] **화합물 307:** MeOH (8 mL) 중 화합물 **306** (0.40 g, 0.80 mmol) 및 탄산칼륨 (0.56 g, 4.05 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고여과 후, 여과물을 농축했다. 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 25% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **307** (0.23 g, 58% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 499 (M+1).

[2004] **T120:** 탈기 DMF (5 mL) 중 화합물 **307** (0.23 g, 0.46 mmol)의 교반 용액에 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.071 g, 0.25 mmol)의 용액을 0 ℃에서 질소 하에서 적가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.37 mL, 4.59 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T120** (0.12 g, 52% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 0.8, 8.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 5.63 (tt, J = 2.7, 6.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 6.3, 18.9 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 5H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 497 (M+1).

[2005] **화합물 308:** 화합물 **9** (1.25 g, 4.22 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 8-플루오로퀴놀린-4-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (0.95 g, 4.21 mmol) 및 탄산칼륨 (1.2 g, 8.68 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 40 ℃에서 2일 동안 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 물 (20 mL)와 EtOAc (100 mL)과 혼합하고, 65 ℃에서 30분 동안 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **308** (1.6 g, 87% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 436 (M+1).

[2006] **화합물 309:** 톨루엔 (8 mL) 중 화합물 **308** (1.25 g, 2.87 mmol)의 용액에 인(V) 옥시클로라이드 (4.4 g, 28.70 mmol)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 Biotage® Initiator™ 마이크로웨이브 합성기에서 100 ℃에서 60분 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 얼음에 부었다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, EtOAc로 추출했다. 유기 추출

물을 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 케탈과 케톤의 혼합물을 얻었다. 조 생성물을 벤젠 (100 mL)에서 혼합하고, 에틸렌 글리콜 (1.8 g, 29.00 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (100 mg, 0.52 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 Dean-Stark 트랩으로 16시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 물로 세정했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **309** (950 mg, 73% 수율)을 밝은 색상 고체로서 얻었다. *m/z* = 454 (M+1).

[2007] **화합물 310:** 화합물 **309** (950 mg, 2.09 mmol)을 THF (10 mL)에 용해시켰다. 사이클로펜타놀 (1 g, 11.61 mmol) 및 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물 (400 mg, 10 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **310** (420 mg, 40% 수율)을 밝은 색상 고체로서 얻었다. *m/z* = 504 (M+1).

[2008] **화합물 311:** 화합물 **310** (420 mg, 0.83 mmol)의 혼합물을 THF (10 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (5 mL, 15 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **311** (385 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 460 (M+1).

[2009] **화합물 312:** 에틸 포르메이트 (15 mL, 186.5 mmol) 중 화합물 **311** (385 mg, 0.83 mmol)의 혼합물에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 160 mg, 0.89 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **312** (405 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 488 (M+1).

[2010] **화합물 313:** 화합물 **312** (405 mg, 0.83 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (570 mg, 8.20 mmol) 및 AcOH (500 mg, 8.32 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **313** (350 mg, 87% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 485 (M+1).

[2011] **화합물 314:** 화합물 **313** (350 mg, 0.72 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (500 mg, 3.62 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **314** (250 mg, 71% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 485 (M+1).

[2012] **T121:** 화합물 **314** (250 mg, 0.51 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (1 mL) 중 브롬 (91 mg, 0.57 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 피리딘 (2 mL, 24.8 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 반응 혼합물 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T121** (155 mg, 62% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.61 (td, J = 1.1, 8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 5.3, 7.7, 8.6 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 1.3, 7.7, 10.3 Hz, 1H), 5.61 (tt, J = 2.7, 6.1 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 1.1, 6.8, 18.8 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.83 (m, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 483 (M+1).

[2013] **화합물 315:** 1,4-디옥산 (10 mL) 중 화합물 **296b** (0.36 g, 0.69 mmol) 및 셀레늄 디옥사이드 (0.15 g, 1.35 mmol)의 혼합물을 100 ℃로 가열시키고 질소 하에서 15분 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 25% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **315** (0.32 g, 87% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 538 (M+1).

[2014] **화합물 316:** EtOH (50 mL) 중 화합물 **315** (0.32 g, 0.60 mmol)의 용액을 $NaBH_4$ (0.023 g, 0.61 mmol)으로 실온에서 처리했다. 질소 하에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 하기로 켄칭하고: aq. 포화 KH_2PO_4 (50 mL), 및 농축했다. 잔류물을 EtOAc (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **316** (0.28 g, 87% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 540 (M+1).

[2015] **화합물 317:** CH2C12 (5 mL) 중 화합물 316 (0.28 g, 0.52 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (1 mL) 중 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드 (0.17 g, 1.05 mmol)의 용액을 0 ℃에서 첨가했다. 수득한 청색 용액을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **317** (0.16 g, 57% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 542 (M+1).

[2016] **화합물 318:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **317** (0.16 g, 0.30 mmol) 및 aq.3 N HCl (1 mL, 3 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 냉각시키고, 하기로 염기성화하고: aq.10% NH_4OH, 및 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **318** (0.15 g, 정량적 수율)을 황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 498 (M+1).

[2017] **화합물 319:** 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **318** (0.15 g, 0.30 mmol)의 용액을 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.16 mL, 0.86 mmol)으로 실온에서 처리했다. 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **319** (0.14 g, 88% 수율)을 오렌지 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 526 (M+1).

[2018] **화합물 320:** EtOH (20 mL) 중 화합물 **319** (0.14 g, 0.26 mmol) 및 아세트산 (0.15 mL, 2.62 mmol)의 용액을 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.027 g, 0.39 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안 실온에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **320** (0.13 g, 93% 수율)을 오렌지 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 523 (M+1).

[2019] **화합물 321:** MeOH (5 mL) 중 화합물 **320** (0.13 g, 0.25 mmol) 및 탄산칼륨 (0.17 g, 1.23 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고여과 후, 여과물을 농축했다. 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **321** (0.11 g, 85% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 523 (M+1).

[2020] **T122:** 탈기 DMF (5 mL) 중 화합물 **321** (0.11 g, 0.21 mmol)의 교반 용액에 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.034 g, 0.12 mmol)의 용액을 0 ℃에서 질소 하에서 적가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.17 mL, 2.11 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 25% EtOAc로 용출함)로 정제하여 **T122** (0.057 g, 52% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.63 (dd, *J* = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.79 (ddd, *J* = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 1.6, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 5.75 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 2.92 (dd, *J* = 4.7, 8.5 Hz, 2H), 2.40 (dd, *J* = 2.8, 12.1 Hz, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); *m/z* = 521 (M+1).

[2021] **화합물 322:** 무수 THF (15 ml) 중 화합물 **277** (530 mg, 1.01 mmol)의 용액을 질소 하에서 0 ℃로 냉각시켰다. 메틸마그네슘 브로마이드 (Et_2O 중 3.0 M 용액, 0.67 mL, 2.01 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시

간 동안 교반하고, 하기에 부었다: aq. 포화NH_4Cl.수성 혼합물을 EtOAc (2 × 50 ml)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **322** (432 mg, 79% 수율)을 황색 유리로서 얻었다. *m/z* = 540 (M+1).

[2022] **화합물 323:** CH2C12 (20 mL) 화합물 322 (432 mg, 0.80 mmol)의 용액을 망간 디옥사이드 (88%, 395 mg, 4.00 mmol)으로 실온에서 처리했다. 질소 하에서 24시간 동안 교반한 후, 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **323** (388 mg, 90% 수율)을 맑은 점성 오일로서 얻었다. *m/z* = 538 (M+1).

[2023] **화합물 324:** 무수 THF (30 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (1.38 g, 3.86 mmol)의 현탁액에, 교반하면서 질소 하에서 칼륨 *t*-부톡시드 (434 mg, 3.87 mmol)을 0 ℃에서 나누어서 첨가했다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 다시 0 ℃로 냉각시켰다. 무수 THF (10 mL) 중 화합물 **323** (520 mg, 0.967 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 21시간 동안 교반했다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (2 × 60 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 10% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **324** (478 mg, 92% 수율)을 점성 오일로서 얻었다. *m/z* = 536 (M+1).

[2024] **화합물 325:** MeOH (15 mL) 및 EtOAc (15 mL) 중 화합물 **324** (477 mg, 0.890 mmol)의 용액을 10% Pd/C (50 mg)으로 처리하고, 반응 혼합물을 1 atm 수소 하에서 실온에서 22시간 동안 교반했다. 촉매를 Celite®의 패드를 통한 여과로 제거하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **325** (333 mg, 70% 수율)을 백색 유리로서 얻었다. *m/z* = 538 (M+1).

[2025] **화합물 326:** THF (25 mL) 중 화합물 **325** (403 mg, 0.749 mmol)의 용액을 하기로 처리하고: aq.3 N HCl (2.50 mL, 7.50 mmol) 및 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 0 ℃로 냉각시키고, 하기로 조심스럽게 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물, 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **326** (370 mg, 정량적 수율)을 맑은 점성 오일로서 얻었다. *m/z* = 494 (M+1).

[2026] **화합물 327:** 에틸 포르메이트 (12 mL, 149 mmol) 중 화합물 **326** (390 g, 0.790 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 5.4 M 용액, 0.73 ml, 3.94 mmol)로 적가 처리했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **327** (384 mg, 93% 수율)을 황색 유리로서 얻었다. *m/z* = 522 (M+1).

[2027] **화합물 328:** 빙초산 (0.43 mL, 7.52 mmol) 및 EtOH (7 mL) 중 화합물 **327** (382 mg, 0.732 mmol)의 용액을 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (76 mg, 1.09 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온에서 20시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 조심스럽게 하기 사이에서 분할시켰다: aq.10% NH_4OH 및 EtOAc. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 옅은 황색 유리 (351 mg)을 얻었고, 이것을 MeOH로 분쇄하여 화합물 **328** (237 mg, 62% 수율)을 밝은 황색 결정성 고체로서 얻었다. *m/z* = 519 (M+1).

[2028] **화합물 329:** MeOH (15 mL) 중 화합물 **328** (237 mg, 0.456 mmol) 및 탄산칼륨 (187 mg, 1.35 mmol)의 현탁액을 질소 하에서 실온에서 19시간 동안 교반하고, 50 ℃에서 1시간 동안 가열시키고반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 물과 Et_2O 사이에서 분할시켰다. 수성상을 빙수욕에서 냉각시키고, 하기로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4.중화된 수성 혼합물을 EtOAc (2 × 30 mL)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **329** (176 mg, 74% 수율)을 백색 유리로서 얻었다. *m/z* = 519 (M+1).

[2029] **T123:** 무수 DMF (4 mL) 중 화합물 **329** (176 mg, 0.339 mmol)의 용액을 질소 하에서 0 ℃로 냉각시키고, 무수 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (53 mg, 0.185 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 0 ℃에서 45분 동안 교반한 후, 무수 피리딘 (0.27 mL, 3.39 mmol)을 첨가했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시, 반응 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4.

유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T123** (126 mg, 72% 수율)을 황갈색 유리로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.36 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 517 (M+1).

[2030] **화합물 330:** DMSO (10 mL) 중 화합물 **90** (605 mg, 1.34 mmol) 및 2-아이오독시벤조산 (1.50 g, 5.36 mmol)의 용액을 65 ℃에서 질소 하에서 26시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (3 × 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **330** (437 mg, 73% 수율)을 맑은 유리로서 얻었다. *m/z* = 450 (M+1).

[2031] **화합물 331:** 무수 THF (10 mL) 중 칼륨 하이드라이드 (광유 중 30% 분산물, 280 mg, 2.09 mmol)의 교반 현탁액에 질소 하에서 0 ℃에서 무수 THF (10 mL) 중 화합물 **330** (316 mg, 0.703 mmol)의 용액에 적가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후 0 ℃에서 교반하고, 알릴 브로마이드 (0.61 mL, 7.05 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 추가 3시간 동안 교반하고, 하기로 켄칭하고: aq. 포화NH_4Cl 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **331** (152 mg, 44% 수율)을 밝은 황색 유리로서 얻었다. *m/z* = 490 (M+1).

[2032] **화합물 332:** MeOH (15 mL) 중 화합물 **331** (152 mg, 0.310 mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐 (~50 mg)의 혼합물을 1 atm 수소 하에서 실온에서 24시간 동안 교반했다. 촉매를 Celite®의 플러그를 통해 여과 제거하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **332** (116 mg, 76% 수율)을 맑은 유리로서 얻었다. *m/z* = 494 (M+1).

[2033] **화합물 333:** 에틸 포르메이트 (10 mL, 124 mmol) 중 화합물 **332** (115 mg, 0.232 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 5.4 M 용액, 0.21 mL, 1.13 mmol)로 적가 처리했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **333** (114 mg, 94% 수율)을 황갈색 유리로서 얻었고, 이것을 후속적인 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 522 (M+1).

[2034] **화합물 334:** 빙초산 (0.13 mL, 2.27 mmol) 및 EtOH (10 mL) 중 화합물 **333** (113 mg, 0.218 mmol)의 용액을 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (23 mg, 0.331 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온에서 24시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 조심스럽게 하기 사이에서 분할시켰다: aq.10% NH_4OH 및 EtOAc. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **334** (101 mg, 90% 수율)을 유리로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 후속적인 단계에서 사용했다. *m/z* = 519 (M+1).

[2035] **화합물 335:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **334** (100 mg, 0.192 mmol) 및 탄산칼륨 (53 mg, 0.383 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 실온에서 17시간 동안 교반하고 이어서 50 ℃에서 4시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 물과 Et_2O 사이에서 분할시켰다. 수성상을 빙수욕에서 냉각시키고, 하기로 산성화하고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc (2 × 25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **335** (54 mg, 54% 수율)을 백색 유리로서 얻었다. *m/z* = 519 (M+1).

[2036] **T124:** 무수 DMF (2 mL) 중 화합물 **335** (53 mg, 0.102 mmol)의 용액을 질소 하에서 0 ℃로 냉각시키고, 무수 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (16 mg, 0.056 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 무수 피리딘 (0.082 mL, 1.02 mmol)을 첨가했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시, 반응 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마

토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T124** (41 mg, 78% 수율)을 황갈색 유리로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (dd, J = 0.9, 4.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.2, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (tt, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H); *m/z* = 517 (M+1).

[2037] **화합물 336:** 화합물 **146** (435 mg, 0.98 mmol)을 에틸 포르메이트 (2.4 mL, 29.84 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt. % 용액, 3.4 mL, 14.86 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고; 물로 희석하고; 하기를 사용하여 pH ~ 7로 조정하고: aq.1 N HCl; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **336** (460 mg, 99% 수율)을 분홍빛 포움으로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 후속적인 단계에서 사용했다. *m/z* = 470.2 (M+1).

[2038] **화합물 337:** CH2Cl2 (2 mL) 중 화합물 336 (200 mg, 0.43 mmol) 및 N-메틸아닐린 (0.102 mL, 0.94 mmol)의 용액을 실온에서 황산마그네슘 (205 mg, 1.70 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물를 실온에서 1시간 동안 교반하고, *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (8.1 mg, 0.042 mmol)으로 처리하고, 실온에서 추가 48시간 동안 교반했다. 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, CH_2Cl_2로 용출시켰다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **337** (120 mg, 50% 수율)을 옅은 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 559.3 (M+1).

[2039] **화합물 338:** THF (1 mL) 중 칼륨 *tert*-부톡시드 (71.7 mg, 0.64 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 THF (1 mL) 중 화합물 **337** (119 mg, 0.21 mmol)의 용액을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 10분 동안 교반하고, 아이오도메탄 (0.04 mL, 0.64 mmol)으로 처리했다. 0 ℃에서 추가 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 켄칭하고: aq. 포화NH_4Cl (3 mL) 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **338** (93 mg, 76% 수율)을 옅은 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 573.2 (M+1).

[2040] **화합물 339:** EtOH (1.6 mL) 중 화합물 **338** (90 mg, 0.157 mmol)의 용액에 1 N aq.HCl (0.32 mL, 0.32 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (16.4 mg, 0.236 mmol)을 순차적으로 실온에서 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 3시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **339** (43 mg, 57% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 481.2 (M+1).

[2041] **화합물 340:** MeOH (0.8 mL) 중 화합물 **339** (40 mg, 0.083 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.% 용액, 0.03 mL, 0.13 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시키고, 그 다음 하기를 첨가하여 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4.혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **340** (38 mg, 95% 수율)을 투명 필름으로서 얻었고, 이것을 후속적인 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 481.2 (M+1).

[2042] **T125:** 화합물 **340** (38 mg, 0.079 mmol)을 건조 DMF (0.5 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.3 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (11.3 mg, 0.040 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 피리딘 (0.019 mL, 0.24 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔 (10 mL)으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T125** (24 mg, 63% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 0.8, 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 1.0, 8.4, 9.5 Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.34 (dd, J = 2.7, 12.3 Hz, 1H), 2.21 (tt, J = 4.9, 8.1 Hz, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.04 (m,

2H); *m/z* = 479.2 (M+1).

[2043] **화합물 341:** 화합물 **90** (500 mg, 1.11 mmol) 및 에틸 포르메이트 (2.65 mL, 32.95 mmol)의 혼합물에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt. % 용액, 2.55 mL, 11.14 mmol)을 질소 하에서 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.86 mL, 11.10 mmol) 및 EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: aq.10% NaH_2PO_4. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **341** (550 mg, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움으로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 후속적인 단계에서 사용했다. *m/z* = 480.2 (M+1).

[2044] **화합물 342:** 벤젠 중 화합물 **341** (550 mg, ≤1.11 mmol) 및 *N*-메틸아닐린 (0.126 mL, 1.16 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 환류에서 Dean-Stark 트랩으로 가열시켰다. 용매를 증류로 제거했다. 수득한 원유를 110 ℃에서 추가 3시간 동안 가열시키고; 실온으로 냉각시키고; 그리고 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **342** (315 mg, 50% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 569.2 (M+1).

[2045] **화합물 343:** THF (0.9 mL) 중 칼륨 *tert*-부톡시드 (62 mg, 0.55 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 THF (1.3 mL) 중 화합물 **342** (105 mg, 0.18 mmol)의 용액을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 10분 동안 교반하고, 아이오도에탄 (0.045 mL, 0.56 mmol)으로 처리했다. 0 ℃에서 추가 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 켄칭하고: aq. 포화NH_4Cl 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 화합물 **343** (112 mg)을 암녹색 포움으로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 후속적인 단계에서 사용했다. *m/z* = 597.3 (M+1).

[2046] **화합물 344:** EtOH (1.8 mL) 중 화합물 **343** (112 mg, < 0.18 mmol)의 용액에 1 N aq.HCl (0.37 mL, 0.37 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (20 mg, 0.29 mmol)을 순차적으로 실온에서 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 18시간 동안 가열시키고; 실온으로 냉각시키고; 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$; 그리고 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 85% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **344** (20 mg, 화합물 **342**로부터 22% 수율)을 갈색 유리로서 얻었다. *m/z* = 505.2 (M+1).

[2047] **화합물 345:** MeOH (0.4 mL) 중 화합물 **344** (20 mg, 0.040 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.% 용액, 0.014 mL, 0.061 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1.5시간 동안 교반하고; 실온으로 냉각시키고; 하기로 희석하고: aq.10% NaH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **345** (17.5 mg, 88% 수율)을 황색 포움으로서 얻었고, 이것을 후속적인 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 505.2 (M+1).

[2048] **T126:** 화합물 **345** (17.5 mg, 0.035 mmol)을 건조 DMF (0.2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (5 mg, 0.017 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 피리딘 (0.009 mL, 0.11 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 3시간 동안 가열시키고; 실온으로 냉각시키고; CH_2Cl_2로 희석하고; 그리고 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔 (10 mL)으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T126** (10 mg, 57% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (dd, J = 5.4, 9.5 Hz, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H); *m/z* = 503.2 (M+1).

[2049] **화합물 346:** CH2C12 (10 mL) 중 화합물 1721 (1 g, 2.01 mmol) 및 3Å 분자체 (500 mg)의 혼합물에 *N*-메틸아닐린 (0.5 g, 4.67 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2일 동안 실온에서 교반하고, 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **346** (610 mg, 52% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 587 (M+1).

[2050] **화합물 347:** THF (15 mL) 중 화합물 **346** (610 mg, 1.04 mmol)의 용액에 0 ℃에서 *t*-BuOK (350 mg, 3.12 mmol)

을 첨가했다. 혼합물을 15분 동안 교반하고; 아이오도메탄 (450 mg, 3.17 mmol)으로 처리하고; 그리고 추가 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 불순한 화합물 **347** (620 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다. *m/z* = 601 (M+1).

[2051] **화합물 348:** 화합물 **347** (620 mg, ≤ 1.04 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (120 mg, 1.73 mmol) 및 aq.1 N HCl (2.1 mL, 2.1 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 4시간 동안 교반하고; 실온으로 냉각시키고; 그리고 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 정제된 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 화합물 **348** (130 mg, 25% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 509 (M+1).

[2052] **화합물 349:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **348** (130 mg, 0.26 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (180 mg, 1.30 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고; 하기를 첨가하여 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 화합물 **349** (100 mg, 77% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 509 (M+1).

[2053] **T127 및 T128:** 화합물 **349** (100 mg, 0.20 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.5 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (30 mg, 0.10 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 피리딘 (1 mL, 12.4 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T127** (30 mg, 30% 수율) 및 **T128** (25 mg, 25% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. **T127**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 4.7, 8.6 Hz, 2H), 2.39 (dd, J = 2.8, 12.2 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); *m/z* = 507 (M+1). **T128**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 3.19 (ddd, J = 3.2, 5.2, 13.8 Hz, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.70 (dt, J = 6.9, 12.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); *m/z* = 491 (M+1).

[2054] **T129:** MeCN (5 mL) 중 **T76** (100 mg, 0.203 mmol)의 용액에 실온에서 과산화수소 (물 중 30 wt.% 용액, 0.14 mL, 1.37 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, EtOAc와 물 사이에서 분할시켰다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T129** (82 mg, 79% 수율)을 백색 유리로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 6.1, 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 2.7, 9.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 2.7, 8.0, 9.4 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.68 (dq, J = 6.2, 12.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 3H); *m/z* = 509 (M+1).

[2055] **T130:** MeCN (5 mL) 중 **T53** (100 mg, 0.215 mmol)의 용액에 실온에서 과산화수소 (물 중 30 wt.% 용액, 0.15 mL, 1.47 mmol)을 한번에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, EtOAc와 물 사이에서 분할시켰다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T130** (89 mg, 86% 수율)을 백색 유리로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.59 (td, J = 0.8, 5.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (ddd, J = 0.6, 1.7, 5.1 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.46 (dt, J = 1.8, 7.4 Hz, 1H), 7.33 (tt, J = 0.9, 7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 2.84 (ddd, J = 6.9, 11.7, 18.4 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 5.8, 18.1 Hz, 1H), 2.24 (m, 3H), 1.96 (dd, J = 6.7, 13.7 Hz, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.03 (m, 2H); *m/z* = 481 (M+1).

[2056] **T131:** MeCN (5 mL) 중 **T66** (156 mg, 0.329 mmol)의 용액에 실온에서 과산화수소 (물 중 30 wt.% 용액, 0.17 mL, 1.66 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T131** (96 mg, 59% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 1.3, 6.9, 8.6 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 1.1, 6.9, 8.1 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 2.89 (ddd, J = 6.8, 11.5, 18.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 5.9, 18.0 Hz, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.68 (dq, J = 6.4, 12.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H); *m/z* = 491 (M+1).

[2057] **T132:** MeCN (5 mL) 중 **T37** (100 mg, 0.210 mmol)의 용액에 실온에서 과산화수소 (물 중 30 wt.% 용액, 135 mg, 1.19 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석했다. 혼합물을 EtOAc (2 × 15 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T132** (25 mg, 24% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 0.4, 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.3, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 2.91 (ddd, J = 7.1, 11.6, 18.4 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 6.0, 18.1 Hz, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H); *m/z* = 491 (M+1).

[2058] **T133:** MeCN (5 mL) 중 **T118** (95 mg, 0.194 mmol)의 용액에 실온에서 과산화수소 (물 중 30 wt.% 용액, 0.11 g, 0.97 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T133** (74 mg, 76% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (dd, J = 1.3, 4.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.3, 4.5 Hz, 1H), 7.77 (tdd, *J* = 1.5, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (tdd, J = 1.4, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.33 (tt, J = 1.2, 7.3 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.78 (td, J = 6.3, 12.6 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); *m/z* = 505 (M+1).

[2059] **T134:** THF (3.5 mL) 중 화합물 **14d** (238 mg, 0.71 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 용액 (THF 중 1 M, 1.1 mL, 1.1 mmol)을 -78 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 10분 동안 교반한 후, THF (3.5 mL) 중 페닐셀레닐 염화물 (202 mg, 1.05 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 추가 1.5시간 동안 교반했다. Aq. 포화NH_4Cl를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었다. 생성물을 EtOAc (10 mL) 및 THF (3 mL)에 용해시켰다. 과산화수소 (물 중 30 wt.% 용액, 0.35 mL, 3.43 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응을 1시간 동안 교반했다. Aq.10% Na_2SO_3를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T134** (60 mg, 25% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (m, 2H), 8.33 (m, 2H), 8.21 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.88 (ddd, J = 1.1, 6.8, 16.8 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 336.2 (M+1).

[2060] **T135:** THF (1.2 mL) 중 화합물 **T134** (59 mg, 0.18 mmol)의 용액에 새롭게 제조된 LDA (THF 중 1 M 용액, 0.21 mL, 0.21 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고; -78 ℃로 냉각시키고; HMPA (30 μL, 0.17 mmol) 및 메틸 시아노포르메이트 (17 μL, 0.21 mmol)으로 처리하고; 그리고 -78 ℃에서 1시간 동안 교반하고반응을 하기의 첨가로 켄칭했다: aq. 포화NH_4Cl.혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고, EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 20% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T135** (20 mg, 29% 수율)을 백색 고체로서

얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (m, 2H), 8.32 (m, 2H), 8.28 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 2.2, 13.0 Hz, 1H)), 2.87 (ddd, J = 1.1, 6.9, 18.5 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 7.8, 11.1, 18.8 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); *m/z* = 394.1 (M+1).

[2061] **화합물 350:** THF (3 mL) 중 칼륨 *tert*-부톡시드 (240.9 mg, 2.14 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 THF (4 mL) 중 화합물 **337** (400 mg, 0.72 mmol)의 용액을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 10분 동안 교반하고, 알릴브로마이드 (0.19 mL, 2.20 mmol)으로 처리했다. 0 ℃에서 추가 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 켄칭하고: aq. 포화NH_4Cl (10 mL) 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **350** (300 mg, 70% 수율)을 옅은 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 599.3(M+1).

[2062] **화합물 351:** EtOH (5.0 mL) 중 화합물 **350** (300 mg, 0.50 mmol)의 용액에 aq.1 N HCl (1.0 mL, 1.0 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (52.2 mg, 0.75 mmol)을 순차적으로 실온에서 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **351** (160 mg, 63% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 507.2 (M+1).

[2063] **화합물 352:** THF (1.38 mL) 중 화합물 **351** (70 mg, 0.138 mmol)의 용액에 9-BBN (THF 중 0.5 M 용액, 1.38 mL, 0.69 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. 물 (70 μL), aq.3N NaOH (0.39 mL, 1.17 mmol) 및 30% aq. 과산화수소 (0.39 mL, 3.82 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 EtOAc로 희석했다. 혼합물을 하기로 세정했다: 물 및 aq.10% Na_2SO_3. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **352** (60 mg, 82% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 525.2 (M+1).

[2064] **화합물 353:** MeOH (1.2 mL) 중 화합물 **352** (65 mg, 0.124 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.% 용액, 42 μL, 0.186 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시키고, 그 다음 하기를 첨가하여 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4.혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **353** (50 mg, 77% 수율)을 투명 필름으로서 얻었고, 이것을 후속적인 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 525.2 (M+1).

[2065] **T136:** 화합물 **353** (50 mg, 0.095 mmol), DDQ (23.8 mg, 0.105 mmol) 및 벤젠 (0.95 mL)의 혼합물을 환류에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하고, 하기로 세정했다: 물 및 aq. 포화 $NaHCO_3$.조합된 수성 세정물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T136** (19 mg, 38% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. **T136**는 24%의 상응하는 1,2-에폭사이드로 오염된다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.99 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.06 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.22 (br t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 3.2, 11.2 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.40-2.05 (m, 7H), 1.28 (s, 3H), 1.11 (m, 2H), 1.04 (m, 2H); *m/z* = 523.2 (M+1).

[2066] **화합물 354:** MeOH (1.6 mL) 중 화합물 **351** (75 mg, 0.148 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (33.4 mg, 0.242 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시키고, 하기를 첨가하여 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4.MeOH를 증발로 제거했다. 잔류물을 물로 희석하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **354** (60 mg, 80% 수율)을 황갈색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 507.2 (M+1).

[2067] **화합물 355:** EtOAc (2.4 mL) 중 화합물 **354** (60 mg, 0.118 mmol)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐 (20 mg)을 첨가

했다. 반응 혼합물을 수소 (1 atm) 하에서 실온에서 2시간 동안 교반하고촉매를 Celite®의 패드를 통해 여과로 제거하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **355** (40 mg, 66% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 509.2 (M+1).

[2068] **T137:** 무수 DMF (0.4 mL) 중 화합물 **355** (40 mg, 0.079 mmol)의 용액을 질소 하에서 0 ℃로 냉각시키고, 무수 DMF (0.4 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (11.2 mg, 0.039 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반한 후, 무수 피리딘 (19 μL, 0.236 mmol)을 첨가했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시, 반응 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T137** (18.9 mg, 47% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.97 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 0.8, 8.0, 9.2 Hz, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 4.0, 10.8 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.30 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H); *m/z* = 507.2 (M+1).

[2069] **화합물 356:** 화합물 **94** (216 mg, 0.50 mmol)을 피롤리딘 (0.319 mL, 3.88 mmol)에 용해시켰다. 반응을 환류에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 10% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **356** (241 mg, 정량적 수율)을 오렌지색 오일로서 얻었다. *m/z* = 471 (M+1).

[2070] **화합물 357:** 화합물 **356** (241 mg, ≤ 0.50 mmol)을 THF (2.3 mL) 및 MeOH (2.3 mL)에 용해시켰다. Aq.3 N HCl (2.3 mL, 6.9 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **357** (141 mg, 66% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 427 (M+1).

[2071] **화합물 358:** 화합물 **357** (141 mg, 0.33 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.81 mL, 10.07 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 1.14 mL, 4.97 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, EtOH (4.8 mL), aq.6 N HCl (0.83 mL, 4.98 mmol), 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (35 mg, 0.50 mmol)을 반응 혼합물에 첨가했다. 반응을 55 ℃에서 6시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 하기로 중화시키고: aq. 포화$KHCO_3$, 및 그 다음 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 농축했다. 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **358** (118 mg, 79% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 452 (M+1).

[2072] **화합물 359:** 화합물 **358** (118 mg, 0.26 mmol)을 MeOH (2.61 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 90 μL, 0.39 mmol)을 첨가했다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **359** (100 mg, 85% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 452 (M+1).

[2073] **T138:** 화합물 **359** (100 mg, 0.22 mmol)을 건조 DMF (2.45 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.95 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (32.3 mg, 0.11 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 피리딘 (53 μL, 0.66 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃에서 3시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$, aq. 포화Na_2SO_3, 및 염수. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 85% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T138** (54.4 mg, 55% 수율)을 오렌지색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 1.2, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 1.2, 6.4, 8.0 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.59 (dq, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); *m/z* = 450 (M+1).

[2074] **화합물 360:** 메틸피롤리돈 (0.6 mL) 중 화합물 **179** (150 mg, 0.42 mmol)의 용액에 1-아세틸피페라진 (268 mg,

2.09 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 100 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **360** (183 mg, 97% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 451 (M+1).

[2075] **화합물 361:** 화합물 **360** (180 mg, 0.40 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.96 mL, 11.94 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.38 mL, 6.03 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.0 mL, 6.0 mmol), EtOH (4 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (42 mg, 0.60 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 밤새 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **361** (151 mg, 79% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 476 (M+1).

[2076] **화합물 362:** 화합물 **361** (147 mg, 0.31 mmol)을 MeOH (3 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.11 mL, 0.48 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **362** (130 mg, 88% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 476 (M+1).

[2077] **T139:** 화합물 **362** (130 mg, 0.27 mmol)을 무수 DMF (0.7 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (39 mg, 0.14 mmol)의 용액에 DMF (0.7 mL)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (66 μL, 0.82 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃(오일욕)에서 4시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 4회 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔 (10 mL)으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T139** (75 mg, 58% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.32 (dt, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.14 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.56 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 474 (M+1).

[2078] **화합물 363:** EtOH (15 mL) 중 화합물 **88** (1.08 g, 3.14 mmol), 6-클로로피리딘-3-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (900 mg, 4.69 mmol) 및 K_2CO_3 (1.30 g, 9.42 mmol)을 Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 120 ℃ 3시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 조 생성물을 CH_2Cl_2(31 mL)에 용해시키고, DDQ (713 mg, 3.14 mmol)으로 처리했다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고; Celite®의 패드를 통해 여과하고; 그리고 CH_2Cl_2로 용출시켰다. 여과물의 유기상을 분리했다. 수성상을 CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 5% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **363** (902 g, 60% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 480 (M+1).

[2079] **화합물 364:** 바이알 중 화합물 **363** (150 mg, 0.31 mmol), 사이클로프로필붕산 (45 mg, 0.52 mmol), 인산칼륨 (330 mg, 1.56 mmol), 트리사이클로헥실포스핀 (27 mg, 0.096 mmol), 팔라듐 아세테이트 (12 mg, 0.054 mmol), 톨루엔 (2 mL) 및 물 (0.1 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 130 ℃에서 4시간 동안 가열시키고반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 수성상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **364** (135 mg, 89% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 486 (M+1).

[2080] **화합물 365:** 화합물 **364** (135 mg, 0.28 mmol)의 용액에 MeOH (1.8 mL)을 하기로 처리했다: aq.3 N HCl (0.92 mL, 2.76 mmol). 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화

$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **365** (123 mg, 정량적 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 442 (M+1).

[2081] **화합물 366:** 화합물 **365** (123 mg, ≤ 0.28 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.67 mL, 8.33 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.63 mL, 2.75 mmol)을 첨가했다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 혼합물은 반-고체로 변했다. 에틸 포르메이트 (0.67 mL, 8.33 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 추가 45분 동안 실온에서 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.46 mL, 2.76 mmol), EtOH (2.7 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (30 mg, 0.43 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 3시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **366** (113 mg, 87% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 467 (M+1).

[2082] **화합물 367:** 화합물 **366** (110 mg, 0.24 mmol)을 MeOH (2.4 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.11 mL, 0.48 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **367** (103 mg, 94% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 467 (M+1).

[2083] **T140:** 화합물 **367** (103 mg, 0.22 mmol)을 무수 DMF (0.6 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.5 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (32 mg, 0.11 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 피리딘 (54 μL, 0.67 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃(오일욕)에서 4시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 4회 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔 (10 mL)으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T140** (81 mg, 79% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.19 (ddd, J = 9.6, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.60 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.24 (td, J = 12.8, 2.7 Hz, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.07 (m, 2H); *m/z* = 465 (M+1).

[2084] **화합물 368:** 바이알 중 화합물 **363** (166 mg, 0.35 mmol), 페닐붕산 (55 mg, 0.45 mmol), 탄산칼륨 (239 mg, 1.73 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (12 mg, 0.010 mmol), 톨루엔 (2 mL), EtOH (1 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물을 5분 동안 질소로 살포하고 바이알을 밀봉하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 110 ℃에서 1시간 동안 가열시켰다. 반응을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **368** (148 mg, 82% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 522 (M+1).

[2085] **화합물 369:** 화합물 **368** (144 mg, 0.28 mmol)을 THF (1.8 mL) 및 MeOH (1.8 mL)에 용해시켰다. Aq.3 N HCl (0.92 mL, 2.76 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **369** (138 mg, 정량적 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 478 (M+1).

[2086] **화합물 370:** 화합물 **369** (138 mg, ≤ 0.28 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.67 mL, 8.33 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.63 mL, 2.75 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.46 mL, 2.76 mmol), EtOH (2.8 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (29 mg, 0.42 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 14시간 동안 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **370** (115 mg, 82% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 503 (M+1).

[2087] **화합물 371:** 화합물 **370** (112 mg, 0.22 mmol)을 MeOH (2.2 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.10 mL, 0.44 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **371** (101 mg, 90% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 503 (M+1).

[2088] **T141:** 화합물 **371** (100 mg, 0.20 mmol)을 무수 DMF (0.5 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.5 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (28 mg, 0.098 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (48 μL, 0.59 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃(오일욕)에서 1.5시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 4회 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔 (10 mL)으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T141** (72 mg, 72% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.34 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 0.8, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.61 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.26 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z = 501 (M+1).

[2089] **화합물 372:** 화합물 **363** (382 mg, 0.80 mmol), 칼륨 비닐트리플루오로보레이트 (214 mg, 1.60 mmol), 인산칼륨 (296 mg, 1.40 mmol), 트리사이클로헥실포스핀 (11 mg, 0.039 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (15 mg, 0.016 mmol)의 혼합물을 바이알에서 칭량하고, 진공 하에 두었다. 탈기된 1,4-디옥산 (7.5 mL) 및 물 (1.5 mL)을 첨가했다. 혼합물을 2분 동안 질소로 살포하고, Biotage® 마이크로웨이브 합성기에서 140 ℃에서 30분 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축하고, 잔류물으로 희석하고 톨루엔 및 다시 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **372** (240 mg, 64% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 472 (M+1).

[2090] **화합물 373:** MeOH (2.1 mL) 및 THF (2.1 mL) 중화합물 **372** (300 mg, 0.64 mmol)을 하기로 처리했다: aq.3 N HCl (2.1 mL, 6.3 mmol). 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **373** (260 mg, 96% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 428 (M+1).

[2091] **화합물 374:** 화합물 **373** (257 mg, 0.60 mmol)을 에틸 포르메이트 (1.5 mL, 18.64 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 1.4 mL, 6.12 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (1.02 mL, 6.12 mmol), EtOH (6 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (63 mg, 0.91 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 3시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **374** (49 mg, 18% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 453 (M+1).

[2092] **화합물 375:** 화합물 **374** (46 mg, 0.10 mmol), 나트륨 메탄설피네이트 (52 mg, 0.51 mmol), EtOH (0.64 mL) 및 아세트산 (58 μL, 1.01 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 질소 하에서 2시간 동안 가열시키고 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 톨루엔과 EtOAc로 희석하고, 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **375** (48 mg, 89% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 533 (M+1).

[2093] **화합물 376:** 화합물 **375** (46 mg, 0.086 mmol)을 MeOH (0.86 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (48 mg, 0.35 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **376** (31 mg, 67% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 533 (M+1).

[2094] **T142:** 화합물 **376** (30 mg, 0.056 mmol)을 무수 DMF (0.15 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.15 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (8 mg, 0.028 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 피리딘 (14 μL, 0.17 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃(오일욕)에서 2시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 4회 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔 (10 mL)으로 공비 증발로 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T142** (22 mg, 74% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (td, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 9.7, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.25 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 531 (M+1).

[2095] **화합물 377:** EtOH (40 mL) 중 화합물 **88** (6.34 g, 18.41 mmol), 2-메틸-4-피리딘카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (4.74 g, 27.62 mmol) 및 탄산칼륨 (6.4 g, 46.3 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 질소 하에서 가열시켰다. 48시간 후, 혼합물을 여과하고; 여과물을 농축하고; 그리고 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 용액 (100 mL) 및 EtOAc (100 mL). 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (100 mL)에 용해시키고, 망간 (IV) 옥사이드 (88%, 9.1 g, 92.1 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **377** (6.09 g, 72% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 460 (M+1).

[2096] **화합물 378:** CH2Cl2 (20 mL) 중 화합물 377 (1.70 g, 3.70 mmol)의 용액을 실온에서 질소 하에서 (10 분에 걸쳐) 고체 3-클로로퍼옥시벤조산 (≤ 77%, 0.91 g, ≤ 4.06 mmol)의 첨가로 나누어서 처리했다. 1시간 동안 교반한 후, 용액을 하기로 세정했다: aq.1 N NaOH (50 mL). 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **378** (1.88 g, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 476 (M+1).

[2097] **화합물 379:** 아세트산 무수물 (20 mL) 중 화합물 **378** (1.88 g, ≤ 3.70 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 질소 하에서 밤새 가열시켰다. 수득한 암갈색 용액을 냉각시키고, 아주 주의하여 농축시키고 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (100 mL) 및 EtOAc (100 mL). 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **379** (1.08 g, 56% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 518 (M+1).

[2098] **화합물 380:** MeOH (20 mL) 중 화합물 **379** (1.08 g, 2.09 mmol) 및 탄산칼륨 (1.44 g, 10.42 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 1시간 동안 교반하고혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고; 여과물을 농축하고; 그리고 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **380** (0.91 g, 92% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 476 (M+1).

[2099] **화합물 381:** 0 ℃에서 질소 하에서 CH2Cl2 (10 mL) 중 화합물 380 (0.45 g, 0.95 mmol), 트리에틸아민 (0.17 mL, 1.22 mmol) 및 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘의 교반 용액에 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 메탄설포닐 염화물 (0.13 g, 1.13 mmol)의 용액을 적가했다. 4시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, 혼합물을 하기로 세정했다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 화합물 **381** (0.47 g, 90% 수율)을 밝은 황색-녹색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 정제 없이 즉시 사용했다. *m/z* = 554 (M+1).

[2100] **화합물 382:** DMF (8 mL) 중 조 화합물 **381** (0.47g, 0.85 mmol) 및 나트륨 메탄설피네이트 (0.12 g, 1.18 mmol)의 용액을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (100 mL) 및 EtOAc (100 mL). 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **382** (0.23 g,

49% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 538 (M+1).

[2101] **화합물 383:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **382** (0.23 g, 0.43 mmol)의 용액을 하기로 처리했다 aq.3 N HCl (1.4 mL, 4.2 mmol). 실온에서 질소 하에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화 $NaHCO_3$ (50 mL) 및 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **383** (0.20 g, 95% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 494 (M+1).

[2102] **화합물 384:** 0 ℃에서 (건조관 하) 에틸 포르메이트 (10 mL) 중 화합물 **383** (0.17 g, 0.34 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 0.19 g, 1.06 mmol)을 적가했다. 냉각 후, 빙욕을 제거하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고수득한 황색 현탁액을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 불순한 화합물 **384** (0.17 g)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 522 (M+1).

[2103] **화합물 385:** 실온에서 질소 하에서 EtOH (20 mL) 중 조 화합물 **384** (0.17 g, ≤ 0.34 mmol) 및 아세트산 (0.20 mL, 3.49 mmol)의 교반 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (36 mg, 0.52 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, $CHCl_3$ 중 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **385** (77 mg, 화합물 **383**로부터 43% 수율)을 황색 포움성 오일로서 얻었다. *m/z* = 519 (M+1).

[2104] **화합물 386:** MeOH (15 mL) 중 화합물 **385** (77 mg, 0.15 mmol) 및 탄산칼륨 (0.10 g, 0.72 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (25 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **386** (60 mg, 78% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 519 (M+1).

[2105] **T143:** 0 ℃에서 질소 하에서, 탈기 DMF (2 mL) 중 화합물 **386** (60 mg, 0.12 mmol)의 교반 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (18 mg, 0.063 mmol)을 한번에 첨가했다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.10 mL, 1.24 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거하고; 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고; 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 75% EtOAc로 용출함)로 정제했다. 생성물 수득된를 EtOAc (5 mL)에 용해시키고, 물 (2 × 5 mL)로 세정했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 진공 건조시켜 화합물 **T143** (26 mg, 43% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.39 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (td, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 9.7, 8.4, 1.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.63 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.26 (td, J = 12.8, 2.7 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 517 (M+1).

[2106] **화합물 387:** CH2C12 (150 mL) 중 화합물 380 (3.25 g, 6.83 mmol) 및 망간(IV) 옥사이드 (88%, 7.0 g, 70.85 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 2일 동안 교반했다. 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **387** (2.05 g, 63% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 474 (M+1).

[2107] **화합물 388:** 무수 THF (16 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (765 mg, 2.14 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 하에서, 교반하면서 칼륨 *t*-부톡시드 (240 mg, 2.14 mmol)을 나누어서 첨가했다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고; 0 ℃로 냉각시키고; 그리고 무수 THF (5.0 mL) 중 화합물 **387** (254 mg, 0.536 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하고; 물로 희석하고; 그리고 EtOAc (2 × 60 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20% EtOAc로 용출함)로 정

제하여 화합물 **388** (201 mg, 79% 수율)을 백색 유리로서 얻었다. *m/z* = 472 (M + 1).

[2108] **화합물 389:** THF (15 mL) 중 화합물 **388** (195 mg, 0.413 mmol)의 용액을 하기로 처리했다: aq.3.0 N HCl (1.38 mL, 4.14 mmol). 반응 혼합물을 실온에서 23시간 동안 교반한 후, 용매를 *진공에서* 제거했다. 잔류물을 0 ℃로 냉각시키고; 하기로 조심스럽게 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **389** (178 mg, 정량적 수율)을 황색 유리로서 얻었다. *m/z* = 428 (M + 1).

[2109] **화합물 390:** 에틸 포르메이트 (10 mL) 중 화합물 **389** (176 mg, 0.411 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 5.4 M 용액, 0.38 mL, 2.05 mmol)로 적가 처리했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **390** (168 mg, 90% 수율)을 황갈색 유리로서 얻었다. *m/z* = 456 (M + 1).

[2110] **화합물 391:** 빙초산 (0.22 mL, 3.85 mmol) 및 EtOH (6 mL) 중 화합물 **390** (168 mg, 0.368 mmol)의 용액을 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (38 mg, 0.546 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온에서 19시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 조심스럽게 하기 사이에서 분할시켰다: aq.10% NH_4OH 및 EtOAc. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **391** (153 mg, 92% 수율)을 오렌지색 유리로서 얻었다. *m/z* = 453 (M + 1).

[2111] **화합물 392:** EtOH (10 mL) 중 화합물 **391** (153 mg, 0.338 mmol)의 용액을 나트륨 메탄설피네이트 (345 mg, 3.38 mmol) 및 빙초산 (0.20 mL, 3.50 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 60 ℃에서 4시간 동안 교반한 후, 용매를 *진공에서* 제거했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq.10% NH_4OH 및 EtOAc. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **392**을 황갈색 유리 (66 mg, 37% 수율)로서 얻었다. *m/z* = 533 (M + 1).

[2112] **화합물 393:** MeOH (5 mL) 중 화합물 **392** (63 mg, 0.118 mmol) 및 탄산칼륨 (33 mg, 0.236 mmol)의 현탁액을 질소 하에서 실온에서 23시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **393** (50 mg, 79% 수율)을 밝은 황색 유리로서 얻었다. *m/z* = 533 (M + 1).

[2113] **T144:** 무수 DMF (2 mL) 중 화합물 **393** (50 mg, 0.093 mmol)의 용액을 질소 하에서 0 ℃로 냉각시키고, 무수 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (14.6 mg, 0.051 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 무수 피리딘 (75 μL, 0.93 mmol)을 첨가했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시, 반응 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T144** (39 mg, 79% 수율)을 밝은 황색 유리로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 9.7, 8.4, 1.1 Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.26 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 531 (M + 1).

[2114] **화합물 395:** 에틸렌 글리콜 (56 mL) 중 화합물 **394** (2.00 g, 11.22 mmol)의 혼합물을*p*-톨루엔설폰산 일수화물 (2.13 g, 11.20 mmol)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 35분 동안 교반하고, 그 다음 $NaHCO_3$ (5 g) 및 얼음 (100 g)의 혼합물에 부었다. 주위 온도에서 20분 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (4 × 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **395** (2.12 g, 85% 수율)을 점성 오일로서 얻었다. *m/z* = 223.1 (M+1).

[2115] **화합물 396:** 테트라하이드로푸란 (15 mL) 중 화합물 **395** (1.00 g, 4.50 mmol) 및 물 (146 μL, 8.11 mmol)의

용액을 액체 암모니아 (50 mL) 중 리튬 (109 mg, 15.71 mmol)의 교반 용액에 -78 ℃에서 질소 하에서 적가했다. 첨가 후, 냉수욕을 제거하고; 혼합물을 주위 온도에서 10분 동안 교반하고; 그리고 -78 ℃로 냉각시켰다. 알릴 브로마이드 (3.9 mL, 45.07 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 1시간 동안 교반하고; 냉수욕을 제거하고; 그리고 암모니아를 주위 온도에서 증발시켰다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq.10% NaH_2PO_4. 유기 추출물을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **396** (1.06 g, 89% 수율)을 점성 오일로서 얻었다. *m/z* = 265.1 (M+1).

[2116] **화합물 397 및 398:** EtOH (20 mL) 중 화합물 **396** (1.06 g, 4.01 mmol)의 용액을 $NaBH_4$ (76 mg, 2.01 mmol)으로 0 ℃에서 처리했다. 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 양의 $NaBH_4$ (20 mg, 0.53 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가 30분 동안 교반했다. Aq.3 N HCl (16.4 mL, 49.2 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **397** (402 mg, 45% 수율) 및 화합물 **398** (474 mg, 53% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2117] **화합물 399:** 화합물 **398** (471 mg, 2.11 mmol)을 EtOH (8.5 mL)에 용해시켰다. 2-플루오로벤즈알데하이드 (246 μL, 2.33 mmol) 및 산화알루미늄상 불화칼륨 (5.5 mmol/g, 579 mg, 3.18 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고; Celite®의 패드를 통해 여과하고; 그리고 EtOAc로 용출했다. 여과물을 물로 세정하고; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **399** (560 mg, 80% 수율)을 점성 오일로서 얻었다. *m/z* = 329.1 (M+1).

[2118] **화합물 400:** 화합물 **399** (180 mg, 0.55 mmol)을 EtOH (5.5 mL)에 용해시켰다. 2-사이클로프로필-4-카복스이미드아미드 피리딘 하이드로클로라이드 (163 mg, 0.82 mmol) 및 K_2CO_3 (227 mg, 1.64 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 환류하고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에서 분할시켰다. 유기 추출물을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물로 세정하고; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 80% 아세톤로 용출함)로 정제하여 생성물 (180 mg)을 황색 유리로서 얻었다. 화합물을 CH_2Cl_2 (3.7 mL)에 용해시켰다. 망간(IV) 옥사이드 (88%, 286 mg, 2.89 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **400** (145 mg, 56% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 470.2 (M+1).

[2119] **화합물 401:** CH2Cl2 (3 mL) 중 화합물 400 (140 mg, 0.30 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (190 mg, 0.45 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, aq.10% Na_2SO_3 및 aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 CH_2Cl_2로 3회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **401** (125 mg, 89% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 468.2 (M+1).

[2120] **화합물 402:** 화합물 **401** (125 mg, 0.27 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.65 mL, 8.08 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.61 mL, 2.67 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.45 mL, 2.70 mmol), EtOH (2.7 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (28 mg, 0.40 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 16시간 동안 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **402** (113 mg, 86% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 493.2 (M+1).

[2121] **화합물 403:** 화합물 **402** (111 mg, 0.23 mmol)을 MeOH (2.4 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 110 μL, 0.48 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)

로 정제하여 화합물 **403** (107 mg, 96% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 493.2 (M+1).

[2122] **T145:** 톨루엔 (1 mL) 중 화합물 **403** (23 mg, 0.047 mmol)의 용액에 DDQ (12 mg, 0.053 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 85 ℃에서 1시간 동안 가열시키고; 실온으로 냉각시키고; 그리고 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T145** (14 mg, 61% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 0.8, 5.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 1.6, 5.1 Hz, 1H), 7.52 (ddt, J = 1.9, 5.3, 7.9 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 4.3, 8.7 Hz, 2H), 2.69 (td, J = 4.2, 13.1 Hz, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.05 (m, 2H); *m/z* = 491.2 (M+1).

[2123] **화합물 404:** EtOAc (5 mL) 중 화합물 **403** (85 mg, 0.17 mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐 (20 mg)을 (밸룬 압력) 실온에서 1.5시간 동안 수소화했다. 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 45% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **404** (68 mg, 80% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 495.2 (M+1).

[2124] **T146:** 화합물 **404** (68 mg, 0.14 mmol)을 건조 DMF (0.3 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.4 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (20 mg, 0.070 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 피리딘 (34 μL, 0.42 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 3회 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% 아세톤으로 용출함)로 다시 정제하여 화합물 **T146** (41 mg, 60% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 0.8, 5.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.52 (dddd, J = 1.9, 5.3, 7.2, 8.3 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 1.8, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 1.0, 8.3, 9.6 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.60 (ddd, J = 3.2, 4.9, 13.1 Hz, 1H), 2.46 (dt, J = 2.5, 12.8 Hz, 1H), 2.21 (tt, J = 4.8, 8.1 Hz, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H); *m/z* = 493.2 (M+1).

[2125] **화합물 406:** MeCN (60 mL) 중 화합물 **405** (6.52 g, 34.64 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (9.64 mL, 69.29 mmol) 및 에틸 비닐 케톤 (5.18 mL, 52.03 mmol)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 75 ℃에서 22시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 MeCN (2 × 100 mL)에 용해시키고, 농축했다. 조 생성물을 진공 하에서 건조시키고, 그 다음 DMSO (20 mL)에 용해시켰다. 피리디늄 *p*-톨루엔설포네이트 (8.71 g, 34.66 mmol) 및 D-페닐알라닌 (5.72 g, 34.63 mmol)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 45 ℃에서 74시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. MTBE (80 mL), aq. 포화NH4Cl (40 mL) 및 물 (40 mL)을 첨가했다. 혼합물을 5분 동안 교반하고 유기상을 분리했다. 수성상을 MTBE (2 × 40 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물 (3 × 40 mL)로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **406** (6.13 g, 70% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 255.1 (M+1).

[2126] **화합물 407:** 화합물 **406** (4.255 g, 16.73 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (210 mg, 5.55 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 양의 $NaBH_4$ (30 mg, 0.79 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가 30분 동안 교반했다. Aq.10% NaH_2PO_4를 첨가했다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **407** (3.330 g, 78% 수율, 79% *ee*)을 백색 고체로서 얻었다. 화합물 **407**를 MTBE (30 mL)에 50 ℃에서 용해시키고, 헥산 (30 mL)으로 처리했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 그 다음 4 ℃에서 16시간 동안 유지하고침전된 고체를 여과로 수집하고; 헥산/MTBE (2/1 v/v)로 세정하고; 그리고 진공 하에서 건조시켜 화합물 **407** (1.758 g, 41% 수율, 99% *ee*)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 257.1 (M+1).

[2127] **화합물 408:** 화합물 **407** (1.003 mg, 3.92 mmol), 피리딘 (2 mL) 중 10% 탄소상 팔라듐 (200 mg) 및 THF (8 m

L)을 (밸룬 압력) 실온에서 16시간 동안 수소화하고혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔 (2 × 50 mL)으로 공비 증발로 제거했다. 조 생성물을 EtOH (8 mL)에 용해시켰다. Aq.3 N HCl (3 mL, 9 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에서 분할시켰다. 유기상을 분리했다. 수성상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **408** (938 mg, 93% 수율)을 점성 오일로서 얻었다. *m/z* = 241.1 (M-17).

[2128] **화합물 409:** 톨루엔 (20 mL) 중 화합물 **408** (935 mg, 3.62 mmol), 에틸렌 글리콜 (1.01 mL, 18.11 mmol), *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (69 mg, 0.36 mmol)의 혼합물을 Dean-Stark 트랩으로 환류하고 3시간 동안 교반하고실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 물.수성 세정물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **409** (1.20 g)을 점성 오일로서 얻었다. *m/z* = 285.2 (M-17).

[2129] **화합물 410:** 제이인산나트륨 (21 mg, 0.15 mmol) 및 나트륨 텅스테이트 이수화물 (12 mg, 0.036 mmol)을 aq.30% H_2O_2 (0.43 mL, 4.21 mmol)에 용해시켜 황색 용액을 얻었다. 용액을 N,N-디메틸아세트아미드 (7 mL) 중 화합물 409≤ (1.20 g, 3.62 mmol)의 용액에 60 ℃에서 적가했다. 혼합물을 90 ℃에서 3시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가했다. 혼합물을 물로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 백색 고체로서 얻었다. 조 생성물을 MTBE/헥산으로부터 재결정화하여 화합물 **410** (837 mg, 화합물 **408**로부터 77% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. 모액을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 제^2 수확의 화합물 **410** (150 mg, 화합물 **408**로부터 14% 수율)을 점성 오일로서 얻었다. *m/z* = 301.1 (M+1).

[2130] **화합물 411:** 화합물 **410** (450 mg, 1.50 mmol)을 EtOH (6 mL)에 용해시켰다. 2-플루오로벤즈알데하이드 (190 μL, 1.80 mmol) 및 산화알루미늄상 불화칼륨 (5.5 mmol/g, 409 mg, 2.25 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, THF (1.5 mL)을 첨가했다. 혼합물을 추가 60시간 동안 교반을 계속하고; EtOAc로 희석하고; 실리카겔의 패드를 통해 여과하고; 그리고 EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **411** (480 mg, 79% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 407.2 (M+1).

[2131] **화합물 412a:** 화합물 **411** (150 mg, 0.37 mmol)을 EtOH (3.7 mL)에 용해시켰다. 2-사이클로프로필-4-카복스이미드아미드 피리딘 하이드로클로라이드 (110 mg, 0.56 mmol) 및 K_2CO_3 (153 mg, 1.11 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 18시간 동안 환류하고; 실온으로 냉각시키고; EtOAc로 희석하고; 그리고 물로 세정했다. 유기 추출물을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 조 화합물을 CH_2Cl_2 (3.7 mL)에 용해시켰다. DDQ (84 mg, 0.37 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고; 하기로 희석하고: MTBE (30 mL) 및 aq. 포화$NaHCO_3$ (30 mL); 그리고 15분 동안 교반했다. 유기상을 분리하고; 하기로 세정하고: 포화 aq.$NaHCO_3$; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **412a** (40 mg, 20% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 548.3 (M+1).

[2132] **화합물 413a:** MeOH (0.7 mL) 및 THF (0.35 mL) 중 화합물 **412a** (39 mg, 0.071 mmol)의 용액을 하기로 처리했다: aq.3 N HCl 용액 (0.24 mL, 0.72 mmol). 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 포화 aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **413a** (35 mg, 97% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 504.3 (M+1).

[2133] **화합물 414a:** 화합물 **413a** (35 mg, 0.069 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.17 mL, 2.11 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.16 mL, 0.70 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.12 mL, 0.72 mmol), EtOH (0.7 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (8 mg, 0.12 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 14시간 동안 가열

시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **414a** (28 mg, 76% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 529.2 (M+1).

[2134] **화합물 415a:** 화합물 **414a** (26 mg, 0.049 mmol)을 MeOH (0.5 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 24 μL, 0.10 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4 (10 mL)을 첨가했다. 혼합물을 EtOAc (2 × 15 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **415a** (23 mg, 88% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 529.2 (M+1).

[2135] **T147:** 화합물 **415a** (23 mg, 0.044 mmol)을 건조 DMF (0.22 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (6.2 mg, 0.022 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 피리딘 (11 μL, 0.14 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 2.5시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 물 (3 × 10 mL)로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T147** (18 mg, 78% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 0.8, 5.2 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.50 (dd, J = 6.4, 12.9 Hz, 1H), 2.43 (dt, J = 2.5, 12.7 Hz, 1H), 2.14 (tt, J = 4.9, 8.2 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.07 (m, 2H), 1.00 (m, 2H); *m/z* = 527.2 (M+1).

[2136] **화합물 412b:** 화합물 **411** (150 mg, 0.37 mmol)을 EtOH (3.7 mL)에 용해시켰다. 4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (115 mg, 0.55 mmol) 및 K_2CO_3 (153 mg, 1.11 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 18시간 동안 환류하고; 실온으로 냉각시키고; EtOAc로 희석하고; 그리고 물로 세정했다. 유기 추출물을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 조 화합물을 CH_2Cl_2 (3.7 mL)에 용해시켰다. DDQ (84 mg, 0.37 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고; 하기로 희석하고: MTBE (30 mL) 및 aq. 포화$NaHCO_3$ (30 mL); 그리고 15분 동안 교반했다. 유기상을 분리하고; 하기로 세정하고: 포화 aq.$NaHCO_3$; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **412b** (71 mg, 35% 수율)을 얻었다. *m/z* = 558.2 (M+1).

[2137] **화합물 413b:** MeOH (1.2 mL) 및 THF (0.6 mL) 중 화합물 **412b** (69 mg, 0.12 mmol)의 용액을 하기로 처리했다: aq.3 N HCl 용액 (0.41 mL, 1.23 mmol). 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 포화 aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 70% EtOAc로 용출됨)로 정제하여 화합물 **413b** (56 mg, 88% 수율)을 얻었다. *m/z* = 514.2 (M+1).

[2138] **화합물 414b:** 화합물 **413b** (56 mg, 0.11 mmol)을 에틸 포르메이트 (0.26 mL, 3.23 mmol)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.25 mL, 1.09 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.18 mL, 1.08 mmol), EtOH (1.1 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (12 mg, 0.17 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 14시간 동안 가열시키고, 농축했다. Aq. 포화$NaHCO_3$를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 70% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **414b** (41 mg, 70% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 539.2 (M+1).

[2139] **화합물 415b:** 화합물 **414b** (41 mg, 0.076 mmol)을 MeOH (0.8 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 37 μL, 0.16 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4 (10 mL)을 첨가했다. 혼합물을 EtOAc (2 × 15 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출

물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **415b** (27 mg, 66% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 539.2 (M+1).

[2140] **T148:** 화합물 **415b** (27 mg, 0.050 mmol)을 건조 DMF (0.25 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (7.2 mg, 0.025 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 피리딘 (12 μL, 0.15 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 2.5시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 물 (3 × 10 mL)로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔존 피리딘을 톨루엔으로 공비 증발로 제거했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **T148** (23 mg, 85% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 5H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 2.58 - 2.43 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H); *m/z* = 537.2 (M+1).

[2141] **화합물 416:** 화합물 **188c** (430 mg, 0.95 mmol)을 에틸 포르메이트 (2.29 mL, 28.5 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 3.27 mL, 14.28 mmol)을 첨가했다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **416** (430 mg, 94% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 480.2 (M+1).

[2142] **화합물 417:** 화합물 **416** (430 mg, 0.90 mmol)을 CH_2Cl_2 (4.5 mL)에 용해시켰다. $MgSO_4$ (431.8 mg, 3.59 mmol), *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (17.1 mg, 0.09 mmol) 및 *N*-메틸아닐린 (0.214 mL, 1.97 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **417** (327 mg, 64% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 569.2 (M+1).

[2143] **화합물 418:** THF (1 mL) 중 칼륨 *tert*-부톡시드 (71 mg, 0.63 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 THF (1 mL) 중 화합물 **416** (120 mg, 0.21 mmol)의 용액을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 10분 동안 교반하고, 요오드화메틸 (39 μL, 0.63 mmol)로 처리했다. 0 ℃에서 추가 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 켄칭하고: aq. 포화NH_4Cl (10 mL) 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **418** (71 mg, 58% 수율)을 옅은 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 583.3(M+1).

[2144] **화합물 419:** EtOH (1.2 mL) 중 화합물 **418** (70 mg, 0.12 mmol)의 용액에 aq.1 N HCl (0.24 mL, 0.24 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (12.5 mg, 0.18 mmol)을 순차적으로 실온에서 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기로 희석하고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **419** (44 mg, 74% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 491.2 (M+1).

[2145] **화합물 420:** MeOH (0.89 mL) 중 화합물 **419** (44 mg, 0.090 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.% 용액, 30.8 μL, 0.134 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시키고, 그 다음 하기를 첨가하여 중화시켰다: aq.10% NaH_2PO_4.혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **420** (40 mg, 91% 수율)을 옅은 황색 고체로서 얻었고, 이것을 후속적인 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 491.2 (M+1).

[2146] **T149:** 무수 DMF (0.5 mL) 중 화합물 **420** (40 mg, 0.082 mmol)의 용액을 질소 하에서 0 ℃로 냉각시키고, 무수 DMF (0.3 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (11.6 mg, 0.041 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 0 ℃에서 2시간 동안 교반한 후, 무수 피리딘 (19.8 μL, 0.25 mmol)을 첨가했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시, 반응 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토

그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 부분적으로 순수한 생성물을 얻었고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 다시 정제하여 **T149** (13.0 mg, 33% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (m, 1H), 8.97 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 1.3, 7.3 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.3, 8.5 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.32 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.39 (dd, J = 2.9, 12.1 Hz, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); *m/z* = 489.2 (M+1).

[2147] **화합물 421:** 벤젠 (25 mL) 중 화합물 **387** (1.09 g, 2.30 mmol) 및 메틸 (트리페닐포스포라닐리덴)아세테이트 (1.16 g, 3.47 mmol)의 용액을 80 ℃에서 질소 하에서 가열시켰다. 2시간 후, 용액을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **421** (1.36 g)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 530 (M+1). ^{1}H NMR 스펙트럼은, 화합물 **421**이 (E: Z) 이성질체의(95: 5) 혼합물임을 나타낸다.

[2148] **화합물 422:** EtOAc (25 mL) 중 화합물 **421** (1.36 g, ≤ 2.30 mmol)의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 (0.5 g)으로 처리했다. 혼합물을 (밸룬 압력) 실온에서 16시간 동안 수소화하고촉매를 여과로 제거하고, 여과물을 농축시켜 화합물 **422** (1.23 g, 화합물 **420**로부터 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 532 (M+1).

[2149] **화합물 423:** MeOH (25 mL) 중 화합물 **422** (1.23 g, 2.31 mmol)의 용액을 하기로 처리했다: aq.3 N HCl (4.0 mL, 12.0 mmol). 실온에서 질소 하에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 농축했다. 포화 aq.$NaHCO_3$ 용액 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **423** (1.00 g, 89% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 488 (M+1).

[2150] **화합물 424:** 0 ℃에서 (건조관 하) 에틸 포르메이트 (10 mL, 124.33 mmol) 중 화합물 **423** (1.00 g, 2.06 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.% 용액, 2.0 mL, 10.7 mmol)을 적가했다. 냉각 후, 빙욕을 제거하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고수득한 황색 현탁액을 하기 사이에서 분할시켰다: 포화 aq.KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **424** (1.10 g, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 530 (M+1).

[2151] **화합물 425:** EtOH (20 mL) 중 화합물 **424** (1.10 g, ≤ 2.06 mmol) 및 아세트산 (1.2 mL, 21.0 mmol)의 교반 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.22 g, 3.17 mmol)을 실온에서 질소 하에서 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 농축 후, 잔류물을 하기 사이에서 주의하여 분할시켰다: 포화 aq.$NaHCO_3$ 용액 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **425** (1.06 g, 98% 수율)을 황색 포움성 오일로서 얻었다. *m/z* = 527 (M+1).

[2152] **화합물 426:** MeOH (20 mL) 중 화합물 **425** (1.06 g, 2.01 mmol) 및 탄산칼륨 (1.44 g, 10.42 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 포화 aq.KH_2PO_4 용액 (50 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **426** (1.04 g, 정량적 수율)을 암갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 499 (M+1).

[2153] **T150:** 탈기 DMF (10 mL) 중 화합물 **426** (1.04 g, ≤ 2.01 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 질소 하에서 DMF (2 mL) 중. 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.33 g, 1.15 mmol)의 용액을 적가하고 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (1.7 mL, 21.0 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거하고; 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고; 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: 포화 aq.KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CHC13 중 5% MeOH로 용출함) 화합물 **T150** (0.61 g, 61% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 0.8, 5.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 1.6, 5.4 Hz, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 1.2, 8.5, 9.6 Hz, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.63 (qd, J =

6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 497 (M+1).

[2154] **T151:** EtOH (10 mL) 중 화합물 **T150** (77 mg, 0.16 mmol) 및 aq.1 N HCl (0.23 mL, 0.23 mmol)의 용액을 50 ℃에서 질소 하에서 가열시켰다. 16시간 후, 용액을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 주의하여 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함) 화합물 **T151** (28 mg, 34% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 0.8, 5.5 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.17 (dd, J = 1.6, 5.1 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (dt, J = 1.8, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 1.0, 8.3, 9.6 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 6.7, 13.8 Hz, 1H), 1.79 (qd, J = 7.0, 12.7 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); *m/z* = 547 (M+Na).

[2155] **T152:** CH2C12 (5 mL) 중 화합물 T150 (68 mg, 0.14 mmol), 디메틸아민 하이드로클로라이드 (14 mg, 0.17 mmol) 및 HATU (62 mg, 0.16 mmol)의 용액을 0 ℃에서 질소 하에서 CH2C12 (1 mL) 중 N,N-디이소프로필에틸아민 (54 mg, 0.42 mmol)의 용액의 적가로 처리했다. 반응을 밤새 실온으로 느리게 가온되도록 하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq.KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CHC13 중 2% MeOH로 용출함) 화합물 **T152** (31 mg, 43% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 1.0, 8.4, 9.7 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.86 (m, 4H), 2.62 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 524 (M+1).

[2156] **화합물 427:** EtOH (25 mL) 중 화합물 **391** (350 mg, 0.773 mmol)의 용액을 나트륨 에틸설피네이트 (897 mg, 7.73 mmol) 및 빙초산 (0.45 mL, 7.86 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 60 ℃에서 6시간 동안 교반하고, 용매를 *진공에서* 제거했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq.10% NH_4OH 및 EtOAc. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc로 용출함) 로 정제하여 화합물 **427** (123 mg, 29% 수율)**을** 오렌지 유리로서 얻었다. *m/z* = 547 (M+1).

[2157] **화합물 428:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **427** (123 mg, 0.225 mmol) 및 탄산칼륨 (62 mg, 0.450 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 실온에서 26시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 화합물 **428** (112 mg, 91% 수율)을 오렌지색 유리로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다.

[2158] **T153:** 무수 DMF (4 mL) 중 화합물 **428** (110 mg, 0.201 mmol)의 용액을 질소 하에서 0 ℃로 냉각시키고, 무수 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (32 mg, 0.111 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 무수 피리딘 (0.16 mL, 1.98 mmol)을 첨가했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시, 반응 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20% EtOAc로 용출함) 불순한 화합물 **T153** (69 mg)을 오렌지색 유리로서 얻었다. 생성물을 EtOAc에 용해시키고, 물로 5회 세정하여 잔존 5,5-디메틸히단토인을 제거했다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **T153** (44 mg, 40% 수율)을 오렌지색 유리로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 0.8, 5.1 Hz, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 1.6, 5.1 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 1.1, 8.4, 9.6 Hz, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.99 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.5

Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 545 (M+1).

[2159] **화합물 429:** CH2Cl2 (15 mL) 중 화합물 136 (0.61 g, 1.39 mmol)의 교반 용액에 실온에서 질소 하에서 3-클로로퍼옥시벤조산 (≤ 77%, 0.34 g, 1.52 mmol)을 10 분에 걸쳐 나누어서 첨가했다. 1시간 후, 용액을 하기로 세정했다: aq.1 N NaOH 용액 (25 mL) 및 염수 (25 mL). 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **429** (0.61 g, 96% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 457 (M+1).

[2160] **화합물 430:** CH2Cl2 (20 mL) 중 화합물 429 (0.61 g, 1.34 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (1.0 mL, 7.2 mmol)을 적가했다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 용액을 농축했다. 잔류물을 하기와 혼합했다: 포화 aq.$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 혼합물을 1시간 동안 교반하고유기층을 분리하고; 염수 (50 mL)로 세정하고; $MgSO_4$ 상에서 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **430** (0.34 g, 56% 수율)을 황색-오렌지 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 457 (M+1, 100%).

[2161] **화합물 431:** CH2Cl2 (10 mL) 중 화합물 430 (0.34 g, 0.74 mmol), 트리에틸아민 (0.13 mL, 0.93 mmol) 및 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘의 교반 용액에 0 ℃에서 질소 하에서 CH2Cl2 (2 mL) 중 메탄설포닐 염화물 (0.10 g, 0.87 mmol)의 용액을 적가했다. 0 ℃에서 15분 동안 교반한 후, 혼합물을 하기로 세정했다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 염수 (25 mL). 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **431** (0.32 g, 81% 수율)을 밝은 황색-녹색 포움성 고체로서 얻었고, 이것을 다음 반응에서 즉시 사용했다. *m/z* = 535 (M+1).

[2162] **화합물 432:** DMF (6 mL) 중 화합물 **431** (0.32 g, 0.60 mmol) 및 나트륨 에틸설피네이트 (77 mg, 0.66 mmol)의 용액을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 하기 사이에서 분할했다: aq. 포화KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **432** (0.28 g, 88% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 533 (M+1).

[2163] **화합물 433:** MeOH (5 mL) 중 화합물 **432** (0.28 g, 0.53 mmol) 및 탄산칼륨 (0.37 g, 2.68 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (25 mL) 및 aq. 포화KH_2PO_4 용액 (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 70% EtOAc로 용출함) 화합물 **433** (0.21 g, 75% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 533 (M+1).

[2164] **T154:** 탈기 DMF (5 mL) 중 화합물 **433** (0.21 g, 0.39 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 질소 하에서 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (63 mg, 0.22 mmol)의 용액을 적가했다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 피리딘 (0.33 mL, 4.08 mmol)을 첨가했다. 빙욕을 제거했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq. 포화KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 75% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CHCl3 중 2% MeOH로 용출함)로 다시 정제하여 화합물 **T154** (44 mg, 21% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 0.8, 5.2 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 0.9, 1.6 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.77 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.80 (qd, J = 7.1, 12.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 531 (M+1).

[2165] **화합물 434**: 화합물 **434**를 보고된 절차를 사용하여 합성했다 (브래드쇼, 등, 2009). 화합물을 키랄 HPLC로 확인하고, 광학 순도는 94% *ee*이다. *m/z* = 205 (M+1).

[2166] **화합물 435:** EtOH (5 mL) 중 나트륨 보로하이드라이드 (16 mg, 0.42 mmol)의 용액을 EtOH (10 mL) 중 화합물 434 (350 mg, 1.71 mmol)의 0 ℃ 용액에 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 아세트산 (210 mg, 3.50 mmol)으로 켄칭했다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **435** (250 mg, 71% 수율)을 오일로서 얻었다.

m/z = 207 (M+1).

[2167] **화합물 436:** 액체 암모니아 (50 mL)을 2-구 플라스크에서 -78 ℃에서 응축시켰다. 리튬 와이어 (250 mg, 36.02 mmol)을 소량씩 첨가했다. 리튬 와이어가 용해된 후, THF (10 mL) 중 화합물 **435** (3.7 g, 17.94 mmol) 및 *t*-BuOH (1.33 g, 17.94 mmol)의 용액을 적가했다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 암모늄 염화물 (25 g)을 첨가하고 암모니아를 증발시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 혼합물을 EtOAc (2 × 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **436** (2.05 g, 55% 수율)을 오일로서 얻었다. *m/z* = 209 (M+1).

[2168] **화합물 437:** EtOAc (35 mL) 중 화합물 **436** (2.8 g, 13.4 mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐 (100 mg)의 혼합물을 대기압에서 2시간 동안 실온에서 수소화했다. 촉매를 Celite® 패드를 통한 여과로 제거했다. 여과물을 농축시켜 화합물 **437** (2.81 g, 정량적 수율)을 오일로서 얻었다. *m/z* = 211 (M+1).

[2169] **화합물 438:** 벤젠 (100 mL) 중 화합물 **437** (2.81 g, 13.38 mmol), 에틸렌 글리콜 (8.2 g, 132.1 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (300 mg, 1.57 mmol)의 용액을 Dean-Stark 트랩으로 16시간 동안 환류시키고반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 세정하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **438** (3.4 g, 정량적 수율)을 오일로서 얻었다. *m/z* = 255 (M+1).

[2170] **화합물 439:** CH2Cl2 (150 mL) 중 화합물 438 (3.4 g, 13.4 mmol) 및 MgSO4 (1 g, 8.31 mmol)의 교반 혼합물에 피리디늄 디크로메이트 (10.5 g, 27.9 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고; 실리카겔 패드를 통해 여과하고; 그리고 CH_2Cl_2로 용출시켰다. 여과물을 농축시켜 화합물 **439** (3.4 g, 정량적 수율)을 오일로서 얻었다. *m/z* = 253 (M+1).

[2171] **화합물 440:** 화합물 **439** (3.1 g, 12.28 mmol)을 EtOH (50 mL)에 용해시켰다. 2-플루오로벤즈알데하이드 (1.7 g, 13.7 mmol) 및 산화알루미늄상 불화칼륨 (40 wt.%,3.8 g, 26.16 mmol)을 첨가했다. 밤새 교반한 후 실온에서, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하고, 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **440** (3.6 g, 82 % 수율)을 오일로서 얻었다. *m/z* = 359 (M+1).

[2172] **화합물 441a:** 화합물 **440** (500 mg, 1.39 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다. 2-(플루오로메틸)-4-카복스이미드아미드 피리딘 하이드로클로라이드 (320 mg, 1.68 mmol) 및 탄산칼륨 (425 mg, 3.1 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 4일 동안 가열 환류하고; 농축하고; 물 (50 mL)과 혼합하고; 하기로 중화시켰다: aq.KH_2PO_4 (aq); 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (25 mL)에 용해시켰다. 망간 디옥사이드 (88%, 1 g, 10 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **441a** (275 mg, 40% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 492 (M+1).

[2173] **화합물 442a:** 화합물 **441a** (275 mg, 0.56 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **442a** (250 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 448 (M+1).

[2174] **화합물 443a:** 화합물 **442a** (0.25 g, 0.56 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124.3 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 1.1 g, 6.1 mmol)을 첨가했다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 하기로 중화시켰다: aq.12 N HCl (0.6 mL, 7.2 mmol). EtOH (10 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (120 mg, 1.73 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 50 ℃에서 밤새 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 혼합물을 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **443a** (250 mg, 94% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 473 (M+1).

[2175] **화합물 444a:** 화합물 **443a** (250 mg, 0.53 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (365 mg, 2.65 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **444a** (170 mg, 68% 수율)을 포움으

로서 얻었다. *m/z* = 473 (M+1).

[2176] **T155:** 화합물 **444a** (170 mg, 0.36 mmol)을 건조 DMF (4 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (60 mg, 0.21 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (3 mL, 37.18 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고; 실온으로 냉각시키고; 그리고 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T155** (60 mg, 35% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 0.9, 5.2 Hz, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.31 (td, J = 1.0, 5.2 Hz, 1H), 7.52 (dddd, J = 1.9, 5.3, 7.2, 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 1.0, 8.3, 9.6 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 46.9 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 5.0, 8.8 Hz, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.58 (tt, J = 4.3, 13.2 Hz, 1H), 1.89 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H); *m/z* = 471 (M+1).

[2177] **화합물 441b:** 화합물 **440** (400 mg, 1.11 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다. 4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (300 mg, 1.44 mmol) 및 탄산칼륨 (400 mg, 2.90 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 2일 동안 가열 환류하고, 농축했다. 잔류물을 물 (50 mL)과 혼합했다. 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (25 mL)에 용해시켰다. 망간 디옥사이드 (88%, 1 g, 10 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **441b** (350 mg, 62% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 510 (M+1).

[2178] **화합물 442b:** 화합물 **441b** (350 mg, 0.68 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **442b** (310 g, 97% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 466 (M+1).

[2179] **화합물 443b:** 화합물 **442b** (0.31 g, 0.67 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124.3 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 1.28 g, 7.11 mmol)을 첨가했다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 하기로 중화시켰다: aq.12 N HCl (0.7 mL, 8.4 mmol). EtOH (10 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (150 mg, 2.16 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 50 ℃에서 밤새 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 그 다음 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **443b** (290 mg, 88% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 491 (M+1).

[2180] **화합물 444b:** 화합물 **443b** (290 mg, 0.59 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (410 mg, 2.95 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **444b** (180 mg, 62% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 491 (M+1).

[2181] **T156:** 화합물 **444b** (180 mg, 0.36 mmol)을 건조 DMF (4 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (60 mg, 0.21 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (3 mL, 37.18 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고; 실온으로 냉각시키고; 하기와 혼합하고: aq.$NaHCO_3$; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T156** (90 mg, 50% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (ddd, J = 0.7, 1.5, 8.5 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 0.6, 1.4, 8.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.81 (m, 4H), 2.62 (tdd, J = 4.2, 8.7, 13.0 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H); *m/z* = 489 (M+1).

[2182] **화합물 445:** 화합물 **342** (1.1298 g, 1.99 mmol)을 THF (9.94 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. THF (9.94 mL) 중 칼륨 *tert*-부톡시드 (0.669 g, 5.96 mmol)을 첨가했다. 반응을 10분 동안 0 ℃에서 교반했다. 알릴 브로마이드 (0.52 mL, 6.01 mmol)을 그 다음 첨가하고, 반응을 아르곤 하에서 2시간 동안 0 ℃에서 교반했다. 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq. 포화NH_4Cl 및 EtOAc로 2회 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 90% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **445** (0.7978 g, 66% 수율)을 짙은 오레지색 점성 오일로서 얻었다. *m/z* = 609.2 (M+1).

[2183] **화합물 446:** 화합물 **445** (0.7978 g, 1.31 mmol)을 EtOH (13.6 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.136 g, 1.96 mmol) 및 aq.1 N HCl (2.7 mL, 2.7 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 3.5시간 동안 55 ℃에서 교반하고; 냉각시키고; 하기로 중화시키고: aq. 포화K_2CO_3; 그리고 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **446** (0.5582 g, 82% 수율)을 적갈색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 517.2 (M+1).

[2184] **화합물 447:** 화합물 **446** (0.5582 g, 1.08 mmol)을 건조 CH_2Cl_2 (5.25 mL)에 용해시키고, 7분 동안 아르곤으로 퍼지했다. 트리이소부틸알루미늄 (헥산 중 1M, 5.52 mL, 5.52 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한 후, 디아이오도메탄 (0.33 mL, 4.11 mmol)을 적가하고, 반응 용기를 알루미늄 포일로 덮었다. 반응을 6시간 동안 교반한 후, aq.8% NaOH (15 mL)을0 ℃에서 교반하고, 혼합물을 추가 45분 동안 교반했다. 조 혼합물을 CH_2Cl_2로 3회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것은 화합물 **446** 및 **447**의 혼합물을 함유했다. 조 생성물 및 4-메틸모폴린 *N*-옥사이드 (0.34 g, 2.90 mmol)을 아세톤 (2.9 mL) 및 H_2O (0.97 mL)에 용해시켰다. 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 오스뮴 테트록사이드 (2.5 wt.% in *t*-부탄올, 97 μL, 0.008 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 질소 하에서 16시간 동안 교반하고, 그 다음 하기의 첨가로 켄칭했다: aq. 포화Na_2SO_3.혼합물을 여과하고, 고체를 아세톤으로 세정했다. 여과물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 75% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **447** (36.4 mg, 6% 수율)을 황색 점성 오일로서 얻었다. *m/z* = 531 (M+1).

[2185] **화합물 448:** 화합물 **447** (36.4 mg, 0.069 mmol)을 MeOH (0.695 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.524 mL, 2.29 mmol)을 질소 하에서 첨가했다. 55 ℃에서 2.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 H_2O 및 염수로 세정하고; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축시켜 화합물 **448** (34.4 mg, 95% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[2186] **T157:** 화합물 **448** (34.4 mg, 0.065 mmol)을 건조 DMF (0.72 mL)에 용해시키고, 용액을 질소 하에서 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.28 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (10 mg, 0.035 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (16 μL, 0.20 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 2.5 h 동안 55 ℃로 가열시키고, 그 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 하기로 세정했다: H_2O, aq. 포화$NaHCO_3$, aq. 포화Na_2SO_3, 및 염수. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T157** (24.6 mg, 72% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.58 (m, 6H), 1.25 (s, 3H), 0.87 (m, 2H), 0.49 (m, 2H); *m/z* = 529.2 (M+1).

[2187] **화합물 449a:** 화합물 **399** (180 mg, 0.55 mmol)을 EtOH (5.5 mL)에 용해시켰다. 4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (171 mg, 0.82 mmol) 및 K_2CO_3 (227 mg, 1.64 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 40시간 동안 환류하고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc (20 mL)과 물 (20 mL) 사이에서 분할시켰다. 유기 추출물을 분리하고, 수성상을 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (5.5 mL)에 용해시켰다. 망간(IV) 옥사이드 (88%, 434 mg, 4.39 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **449a** (143 mg, 54% 수율)을 핑크색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 480.2 (M+1).

[2188] **화합물 450a:** CH2C12 (3 mL) 중 화합물 449a (141 mg, 0.29 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (187 mg, 0.44 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, aq.10% Na_2SO_3 (15 mL)을 첨가했다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, MTBE (30 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$ (2 × 15 mL). 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **450a** (126 mg, 89% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 478.2 (M+1).

[2189] **화합물 451a:** EtOAc (5 mL) 중 화합물 **450a** (124 mg, 0.26 mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐 (40 mg)을 (밸룬 압력) 실온에서 2.5시간 동안 수소화하고혼합물을 실리카겔의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **451a** (114 mg, 92% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 480.2 (M+1).

[2190] **화합물 452a:** 에틸 포르메이트 (0.31 mL, 3.85 mmol) 중 화합물 **451a** (62 mg, 0.13 mmol)의 혼합물에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.30 mL, 1.31 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 다시 0 ℃로 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.22 mL, 1.32 mmol), EtOH (1.3 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (14 mg, 0.20 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 2시간 동안 교반하고, 실온에서 60시간 동안 교반했다. 농축 후, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **452a** (54 mg, 83% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 505.2 (M+1).

[2191] **화합물 453a:** MeOH (1 mL) 중 화합물 **452a** (52 mg, 0.10 mmol)의 혼합물에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 47 μL, 0.21 mmol)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4 (15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **453a** (48 mg, 92% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 505.2 (M+1).

[2192] **T158:** DMF (0.5 mL) 중 화합물 **453a** (48 mg, 0.095 mmol)의 용액에 DMF (0.2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (14 mg, 0.049 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 피리딘 (23 μL, 0.29 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 1.5시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc (25 mL)을 첨가하고, 혼합물을 물 (3 × 15 mL)로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T158** (33 mg, 69% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.70 (ddd, *J* = 8.6, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 8.22 (ddd, *J* = 8.5, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.33 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.62 (ddd, *J* = 13.1, 4.8, 3.1 Hz, 1H), 2.51 (td, *J* = 12.7, 2.5 Hz, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); *m/z* = 503.2 (M+1).

[2193] **화합물 449b:** 화합물 **399** (180 mg, 0.55 mmol)을 EtOH (5.5 mL)에 용해시켰다. 5-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (171 mg, 0.82 mmol) 및 K_2CO_3 (227 mg, 1.64 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 40시간 동안 환류하고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc (20 mL)과 물 (20 mL) 사이에서 분할시켰다. 유기 추출물을 분리하고, 수성상을 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조생성물을 CH_2Cl_2 (5.5 mL)에 용해시켰다. 망간(IV) 옥사이드 (88%, 434 mg, 4.39 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **449b** (96 mg, 37% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 480.2 (M+1).

[2194] **화합물 450b:** CH2C12 (2 mL) 중 화합물 449b (94 mg, 0.20 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (125 mg, 0.29 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, aq.10% Na_2SO_3 (15 mL)을 첨가했다.

혼합물을 5분 동안 교반하고, MTBE (30 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$ (2 × 15 mL). 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **450b** (78 mg, 83% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 478.2 (M+1).

[2195] **화합물 451b:** EtOAc (5 mL) 중 화합물 **450b** (76 mg, 0.16 mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐 (25 mg)을 (밸룬 압력) 실온에서 2.5시간 동안 수소화하고혼합물을 실리카겔의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 70% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **451b** (60 mg, 79% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 480.2 (M+1).

[2196] **화합물 452b:** 에틸 포르메이트 (0.29 mL, 3.60 mmol) 중 화합물 **451b** (58 mg, 0.12 mmol)의 혼합물에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 0.28 mL, 1.22 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반한 후, 추가량의 에틸 포르메이트 (0.29 mL, 3.60 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 추가 1.5시간 동안 교반하고, 0 ℃로 다시 냉각시켰다. Aq.6 N HCl (0.20 mL, 1.20 mmol), EtOH (1.2 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (13 mg, 0.19 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃(오일욕)에서 2시간 동안 교반하고, 실온에서 60시간 동안 교반했다. 농축 후, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **452b** (57 mg, 93% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 505.2 (M+1).

[2197] **화합물 453b:** MeOH (1 mL) 중 화합물 **452b** (55 mg, 0.11 mmol)의 혼합물에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt.%, 50 μL, 0.22 mmol)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. Aq.10% NaH_2PO_4 (15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **453b** (52 mg, 95% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 505.2 (M+1).

[2198] **T159:** DMF (0.5 mL) 중 화합물 **453b** (52 mg, 0.103 mmol)의 용액에 DMF (0.2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (15 mg, 0.052 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 피리딘 (25 μL, 0.31 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 1.5시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc (25 mL)을 첨가하고, 혼합물을 물 (3 × 15 mL)로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T159** (31 mg, 60% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (ddt, *J* = 8.8, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 3.2, 4.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.32 (tt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.62 (ddd, *J* = 13.2, 4.9, 3.2 Hz, 1H), 2.50 (td, *J* = 12.8, 2.5 Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H); *m/z* = 503.2 (M+1).

[2199] **화합물 454a 및 455a:** 화합물 **94** 및 화합물 **95**의 혼합물 (300 mg, 0.69 mmol)을 1,4-디옥산 (6 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (290 mg, 2.10 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (55 mg, 0.075 mmol) 및 3-이소프로필페닐붕산 (225 mg, 1.37 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물에 10분 동안 질소로 거품을 일으키고; 90 ℃에서 16시간 동안 교반하고; 실온으로 냉각시키고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **454a** 및 **455a** (270 mg, 79% 수율)의 혼합물을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 520 (**454a**, M+1) 및 476 (**455a**, M+1).

[2200] **화합물 455a:** 화합물 **454a** 및 **455a** (270 mg, 0.52 mmol)의 혼합물을 THF (6 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **455a** (250 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 476 (M+1).

[2201] **화합물 456a:** 화합물 **455a** (0.25 g, 0.53 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124.3 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 1.1 g, 6.11 mmol)을 첨가했다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을

하기로 중화시켰다: aq.12 N HCl (0.6 mL, 7.2 mmol). EtOH (10 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (120 mg, 1.72 mmol)을 그 다음 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 밤새 가열시켰다. 농축 후, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **456a** (270 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 501 (M+1).

[2202] **화합물 457a:** 화합물 **456a** (270 mg, 0.54 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (400 mg, 2.89 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **457a** (190 mg, 70% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 501 (M+1).

[2203] **T160:** 화합물 **457a** (190 mg, 0.38 mmol)을 건조 DMF (4 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (60 mg, 0.21 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 피리딘 (3 mL, 37.18 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 **T160** (105 mg, 55% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.78 (ddd, *J* = 8.6, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.22 (ddd, *J* = 8.5, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.37 (dtd, *J* = 6.3, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 3.03 (m, 3H), 2.64 (dq, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.32 (td, *J* = 12.8, 2.7 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 14.2, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 3H); *m/z* = 499 (M+1).

[2204] **화합물 454b 및 455b:** 화합물 **94** 및 화합물 **95**의 혼합물 (350 mg, 0.80 mmol)을 1,4-디옥산 (6 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (345 mg, 2.50 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (75 mg, 0.10 mmol) 및 4-이소프로필페닐붕산 (270 mg, 1.65 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물에 10분 동안 질소로 거품을 일으키고; 90 ℃에서 16시간 동안 교반하고; 실온으로 냉각시키고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **454b** 및 **455b**의 혼합물 (360 mg, 86% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 520 (**454b**, M+1) 및 476 (**455b**, M+1).

[2205] **화합물 455b**: 화합물 **454b** 및 **455b**의 혼합물 (360 mg, 0.69 mmol)을 THF (6 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화 $NaHCO_3$ 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **455b** (330 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 476 (M+1).

[2206] **화합물 456b:** 화합물 **455b** (0.33 g, 0.69 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124.3 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 1.3 g, 7.21 mmol)을 첨가했다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 하기로 중화시켰다: aq.12 N HCl (0.7 mL, 8.40 mmol). EtOH (10 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (120 mg, 1.73 mmol)을 그 다음 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 밤새 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **456b** (350 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 501 (M+1).

[2207] **화합물 457b:** 화합물 **456b** (350 mg, 0.70 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (485 mg, 3.51 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **457b** (195 mg, 56% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 501 (M+1).

[2208] **T161:** 화합물 **457b** (105 mg, 0.21 mmol)을 건조 DMF (3 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (35 mg, 0.12 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하

고, 피리딘 (3 ml, 37.18 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T161** (50 mg, 48% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.74 (ddd, *J* = 8.6, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.64 (dq, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.31 (td, *J* = 12.8, 2.7 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); *m/z* = 499 (M+1).

[2209] **화합물 454c 및 455c:** 화합물 **94** 및 화합물 **95**의 혼합물 (300 mg, 0.69 mmol)을 1,4-디옥산 (6 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (290 mg, 2.10 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (55 mg, 0.075 mmol) 및 3-바이페닐붕산 (275 mg, 1.39 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물에 10분 동안 질소로 거품을 일으키고; 90 ℃에서 16시간 동안 교반하고; 실온으로 냉각시키고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **454c** 및 **455c**의 혼합물 (280 mg, 73% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 554 (**454c**, M+1) 및 510 (**455c**, M+1).

[2210] **화합물 455c:** 화합물 **454c** 및 **455c** (280 mg, 0.51 mmol)의 혼합물을 THF (6 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **455c** (265 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 510 (M+1).

[2211] **화합물 456c:** 화합물 **455c** (250 mg, 0.49 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124.3 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 1 g, 5.55 mmol)을 첨가했다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 하기로 중화시켰다: aq.12 N HCl (0.55 mL, 6.60 mmol). EtOH (10 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (110 mg, 1.58 mmol)을 그 다음 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 밤새 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **456c** (250 mg, 95% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 535 (M+1).

[2212] **화합물 457c:** 화합물 **456c** (250 mg, 0.47 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (325 mg, 2.35 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **457c** (195 mg, 78% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 535 (M+1).

[2213] **T162:** 화합물 **457c** (195 mg, 0.36 mmol)을 건조 DMF (4 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (60 mg, 0.21 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 피리딘 (3 ml, 37.18 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T162** (100 mg, 51% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.77 (ddd, *J* = 8.6, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 8.23 (ddd, *J* = 8.4, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.62 (m, 5H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.65 (dq, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.33 (td, *J* = 12.8, 2.7 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 533 (M+1).

[2214] **화합물 454d 및 455d:** 화합물 **94** 및 화합물 **95**의 혼합물 (350 mg, 0.80 mmol)을 1,4-디옥산 (6 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (345 mg, 2.50 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (75 mg, 0.10 mmol) 및 4-바이페닐붕산 (325 mg, 1.64 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물에 10분 동안 질소로 거품을 일으키고; 90 ℃에서 16시간 동안 교반하고; 실온으로 냉각시키고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **454d** 및 **455d** (290 mg, 65% 수

율)의 혼합물을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 554 (**454d**, M+1) 및 510 (**455d**, M+1).

[2215] **화합물 455d:** 화합물 **454d** 및 **455d**의 혼합물 (290 mg, 0.52 mmol)을 THF (6 mL)에 용해시키고, aq.3 N HCl (3 mL, 9.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **455d** (275 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 510 (M+1).

[2216] **화합물 456d:** 화합물 **455d** (275 mg, 0.54 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124.3 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 30 wt.%, 1.1 g, 6.11 mmol)을 첨가했다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 하기로 중화시켰다: aq.12 N HCl (0.6 mL, 7.2 mmol). EtOH (10 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (120 mg, 1.73 mmol)을 그 다음 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 밤새 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **456d** (260 mg, 90% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 535 (M+1).

[2217] **화합물 457d:** 화합물 **456d** (260 mg, 0.49 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (350 mg, 2.53 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응을 하기의 첨가로 중화시키고: aq. 포화KH_2PO_4 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **457d** (200 mg, 77% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 535 (M+1).

[2218] **T163:** 화합물 **457d** (200 mg, 0.37 mmol)을 건조 DMF (4 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (60 mg, 0.21 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 피리딘 (3 ml, 37.18 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T163** (125 mg, 63% 수율)을 포움으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.76 (ddd, *J* = 8.5, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 8.23 (ddd, *J* = 8.5, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.76 (m, 5H), 7.65 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.65 (dt, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.34 (td, *J* = 12.8, 2.7 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); *m/z* = 533 (M+1).

[2219] **화합물 460:** 화합물 **460**를, 보고된 절차를 사용하여 화합물 **458**로부터 합성했다 (브래드쇼, 등, 2009). 자기 교반바를 구비한 50 mL 둥근바닥 플라스크에 화합물 **458** (7.50 g, 29.96 mmol), 촉매 **459** (802 mg, 1.50 mmol) 및 벤조산 (36 mg, 0.29 mmol)을 충전했다. 플라스크를 밀봉하고, 반응 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반했다. 어두운 갈색 혼합물 플래시 크로마토그래피 (실리카겔 60, 헥산 중 30% EtOAc로 용출함)로 정제하고, 수득된 생성물을 헥산으로부터 재결정화하여 화합물 **460** (3.97 g, 57% 수율, 99% *ee*)을 회백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 233 (M + 1).

[2220] **화합물 461:** EtOH (80 mL) 중 화합물 **460** (3.87 g, 16.65 mmol)의 용액에 0 ℃에서 질소 하에서 격렬한 교반과 함께 나트륨 보로하이드라이드 (189 mg, 5.00 mmol)을 대략 30분에 걸쳐 나누어서 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 빙초산 (1.94 mL, 33.92 mmol)의 적가로 켄칭했다. 빙욕을 제거하고; 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고; 그리고 용매를 *진공에서* 제거했다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에서 분할시켰다. 유기상을 조심스럽게 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ 및 염수; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **461** (4.00 g, 정량적 수율)을 오일로서 얻었다. *m/z* = 235 (M+1).

[2221] **화합물 462:** 액체 암모니아 (20 mL)을 -78 ℃에서100 mL 둥근바닥 플라스크로 응축시켰다. 리튬 와이어 (300 mg, 43.22 mmol)을 교반하면서 나누어서 첨가하고, 모든 금속을 30분 내에 용해시켰다. THF (10 mL) 및 t-부탄올 (1.23 g, 16.59 mmol) 중 화합물 461 (3.90 g, 16.64 mmol)의 용액을 적가했다. 5분 동안 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물의 색상은 녹색으로 변했고, 더 많은 리튬 와이어 (143 mg, 20.60 mmol)을 첨가하여 청색을 유지했다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 30분 동안 교반하고, 암모늄 염화물 (658 mg, 12.30 mmol)을 나누어서 첨가하여 켄칭했다. 암모니아를 증발되도록 하고, 잔류물을 EtOAc와 물 사이에서 분할시켰다. 유기 추출물을 분리하

고, 수성층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 30% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **462** (2.27 g, 58% 수율)을 맑은 오일로서 얻었다. *m/z* = 237 (M+1).

[2222] **화합물 463:** EtOAc (10 mL) 중 화합물 **462** (333 mg, 1.41 mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐 (25 mg)의 혼합물을 수소 (1 atm) 하에서 3시간 동안 실온에서 수소화했다. 촉매를 Celite®의 패드를 통한 여과로 제거했다. 여과물을 농축시켜 화합물 **463** (308 mg, 92% 수율)을 맑은, 점성 오일로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 239 (M+1).

[2223] **화합물 464:** 벤젠 (15 mL) 중 화합물 **463** (308 mg, 1.29 mmol), 에틸렌 글리콜 (0.72 mL, 12.90 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (25 mg, 0.13 mmol)의 용액을 Dean-Stark 트랩으로 2시간 동안 환류하고혼합물을 냉각시키고, 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq. 포화$NaHCO_3$, aq. 포화KH_2PO_4 및 염수. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **464** (364 mg, 정량적 수율)을 황색 오일로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 283 (M+1).

[2224] **화합물 465:** 디클로로메탄 (15 mL) 중 화합물 **464** (367 mg, 1.29 mmol)의 용액을 질소 하에서 황산마그네슘 (155 mg, 1.29 mmol) 및 피리디늄 디크로메이트 (727 mg, 1.93 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 디에틸 에테르에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하고혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 화합물 **465** (327 mg, 90% 수율)을 황색, 점성 오일로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 281 (M+1).

[2225] **화합물 466:** 이소프로판올 (10 mL) 중 화합물 **465** (165 mg, 0.588 mmol)의 용액을 2-플루오로벤즈알데하이드 (0.19 mL, 1.80 mmol) 및 알루미나상 불소화칼륨 (40 wt%, 171 mg, 1.18 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고; 황산마그네슘의 플러그를 통해 여과하고; 그리고 CH_2Cl_2로 용출시켰다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 0% 내지 3% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **466** (137 mg, 60% 수율)을 맑은 오일로서 얻었다. *m/z* = 387 (M+1).

[2226] **화합물 467:** EtOH (10 mL) 중 화합물 **466** (134 mg, 0.346 mmol), 4-퀴놀린카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (108 mg, 0.520 mmol) 및 탄산칼륨 (143 mg, 1.03 mmol)의 용액을 환류에서 5일 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기상을 염수로 세정하고; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 미정제 디하이드로피리미딘을 CH_2Cl_2 (10 mL)에 용해시키고, 망간 (IV) 옥사이드 (88%, 266 mg, 2.69 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 실온에서 16시간 동안 교반하고, Celite®의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **467** (131 mg, 70% 수율)을 맑은 유리로서 얻었다. *m/z* = 538 (M + 1).

[2227] **화합물 468:** THF (10 mL) 중 화합물 **467** (130 mg, 0.241 mmol)의 용액을 하기로 처리했다: aq.3 N HCl (0.80 mL, 2.40 mmol). 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고; 50 ℃에서 2시간 동안 가열시키고; 그리고 농축했다. 잔류물을 0 ℃로 냉각시키고, 하기로 조심스럽게 처리했다: aq. 포화$NaHCO_3$ (중화시까지). 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세정하고; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **468** (104 mg, 87% 수율)을 맑은 유리로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 494 (M+1).

[2228] **화합물 469:** 화합물 **468** (104 mg, 0.210 mmol)의 혼합물을 에틸 포르메이트 (5.0 mL, 62.16 mmol)을 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 5.4 M 용액, 0.39 mL, 2.10 mmol)로 0 ℃에서 적가 처리했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고; 0 ℃로 냉각시키고; 그리고 하기로 처리했다: aq.6 N HCl (0.39 mL, 2.34 mmol). EtOH (15 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (22 mg, 0.317 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 5시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화$NaHCO_3$. 유기 추출물을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **469** (104 mg, 95% 수율)을 오렌지색 유리로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 519 (M+1).

[2229] **화합물 470:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **469** (100 mg, 0.193 mmol) 및 탄산칼륨 (53 mg, 0.383 mmol)의 혼합물을

질소 하에서 실온에서 24시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **470** (51 mg, 51% 수율)을 황갈색 분말로서 얻었다. *m/z* = 519 (M+1).

[2230] **T164:** 무수 DMF (3.0 mL) 중 화합물 **470** (50 mg, 0.096 mmol)의 용액을, 무수 DMF (1.0 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (15 mg, 0.052 mmol)의 용액으로 0 ℃에서 질소 하에서 적가 처리했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 무수 피리딘 (0.077 mL, 0.95 mmol)을 첨가했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고냉각 시, 반응 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 aq. 포화KH_2PO_4. 유기상을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T164** (30 mg, 60% 수율)를 황색 유리로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.73 (ddd, *J* = 8.6, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.22 (ddd, *J* = 8.4, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.33 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.78 (m, 5H), 1.97 (m, 4H), 1.44 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.2 Hz, 3H); *m/z* = 517 (M+1).

[2231] **화합물 471:** EtOH (25 mL) 중 화합물 **466** (401 mg, 1.04 mmol, (2-플루오로메틸)-이소니코틴아미딘 하이드로클로라이드 (293 mg, 1.54 mmol), 및 탄산칼륨 (427 mg, 3.09 mmol)의 용액을 환류에서 4일 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 포화 aq.KH_2PO_4. 유기상을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 미정제 디하이드로피리미딘을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시키고, 망간(IV) 옥사이드 (88% 순수한, 793 mg, 8.03 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 실온에서 24시간 동안 교반했다. 시약을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **471** (99 mg, 18% 수율)을 맑은 유리로서 얻었다. *m/z* = 520 (M + 1).

[2232] **화합물 472:** THF (20 mL) 중 화합물 **471** (168 mg, 0.323 mmol)의 용액을 하기로 처리했다: 3.0 N aq.HCl (1.08 mL, 3.24 mmol). 반응 혼합물을 실온에서 21시간 동안 교반하고, 이어서 50 ℃에서 3시간 동안 가열시키고; 그리고 그 다음 농축했다. 잔류물을 0 ℃로 냉각시키고, 하기로 조심스럽게 처리했다: 포화 aq.$NaHCO_3$ (중화시까지). 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 하기로 세정하고: 물, 및 포화 aq.NaCl; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **472** (162 mg, 정량적 수율)을 황색 유리로서 얻었다. *m/z* = 476 (M + 1).

[2233] **화합물 473:** 에틸 포르메이트 (7.0 mL, 87.03 mmol) 중 화합물 **472** (160 mg, 0.336 mmol)의 혼합물을 0 ℃에서 나트륨 메톡사이드 용액 (메탄올 중 5.4 M, 0.62 mL, 3.35 mmol)로 적가 처리했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. 혼합물을 6.0 N aq.HCl (0.63 mL, 3.78 mmol)로 처리하여 pH ~ 2로 조정했다. EtOH (20 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (35 mg, 0.504 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 포화 aq.$NaHCO_3$.수성층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축시켜 화합물 **473** (154 mg, 92% 수율)을 오렌지색 유리로서 얻었다. *m/z* = 501 (M + 1).

[2234] **화합물 474:** MeOH (10 mL) 중 화합물 **473** (154 mg, 0.307 mmol) 및 탄산칼륨 (85 mg, 0.614 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 실온에서 24시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 포화 aq.KH_2PO_4. 유기상을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **474** (58 mg, 38% 수율)을 황색 유리로서 얻었다. *m/z* = 501 (M + 1).

[2235] **T165:** 무수 DMF (3.0 mL) 중 화합물 **474** (58 mg, 0.115 mmol)의 용액을 질소 하에서 0 ℃로 냉각시켰다. 용액을 무수 DMF (1.0 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (18 mg, 0.063 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 무수 피리딘 (0.093 mL, 1.15 mmol)을 첨가했다. 냉수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시켰다. 냉각 시, 반응 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 포화 aq.KH_2PO_4.수성상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기상을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl; Na_2SO_4로 건조시키고;

여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T165** (24 mg, 42% 수율)을 황색 유리로서 얻었다. *m/z* = 499 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 1.3, 5.0 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (dt, *J* = 1.8, 7.4 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 5.61 (d, *J* = 46.8 Hz, 2H), 2.74 (m, 5H), 2.01 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.34 (m, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

[2236] **화합물 475:** 무수 THF (3 mL) 중 화합물 **342** (300 mg, 0.527 mmol)의 용액에 0 ℃에서 질소 하에서 무수 THF (5 mL) 중 칼륨-*t*-부톡시드 (177 mg, 1.58 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 15분 동안 교반하고, 3-클로로-2-메틸프로펜 (0.52 mL, 5.31 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 추가 2시간 동안 교반하고, 그 다음 2시간에 걸쳐 실온으로 가온되도록 했다. 반응을 하기로 켄칭하고: 포화 aq.NH_4Cl, 및 혼합물을 EtOAc (2 X 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **475** (140 mg, 43% 수율)을 황색 유리로서 얻었다. *m/z* = 623 (M + 1).

[2237] **화합물 476:** EtOH (8 mL) 중 화합물 **475** (284 mg, 0.456 mmol)의 용액을 하기로 처리했다: 1.0 N aq.HCl (0.912 mL, 0.912 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (48 mg, 0.691 mmol). 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온에서 20시간 동안 교반했다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc 및 10% aq.NH_4OH. 유기상을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **476** (192 mg, 79% 수율)을 황색 유리로서 얻었다. *m/z* = 531 (M + 1).

[2238] **화합물 477:** MeOH (15 mL) 중 화합물 **476** (192 mg, 0.361 mmol) 및 탄산칼륨 (100 mg, 0.723 mmol)의 혼합물을 실온에서 26시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 물과 디에틸 에테르 사이에서 분할시켰다. 수성상을 빙수욕에서 냉각시키고, 하기로 중화시켰다: 포화 aq.KH_2PO_4.혼합물을 EtOAc (2 X 25 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **477** (101 mg, 53% 수율)을 백색 유리로서 얻었다. *m/z* = 531 (M + 1).

[2239] **T166:** 무수 톨루엔 (10 mL) 중 화합물 **477** (100 mg, 0.188 mmol)의 용액을 DDQ (55 mg, 0.242 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T166** (53 mg, 53% 수율)을 유리로서 얻었다. *m/z* = 529 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.71 (ddd, *J* = 0.7, 1.4, 8.5 Hz, 1H), 8.22 (td, *J* = 0.9, 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 1.4, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 1.3, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.34 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 2.89 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.58 (dd, *J* = 2.2, 12.0 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

[2240] **화합물 478:** 화합물 **440** (2.56 g, 7.14 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 2-사이클로프로필이소니코틴이미드아미드 하이드로클로라이드 (1.6 g, 8.09 mmol) 및 탄산칼륨 (2.5 g, 18.09 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 5일 동안 가열 환류하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 물 (50 mL)과 혼합하고, 하기로 중화시켰다: aq.KH_2PO_4.혼합물을 $CHCl_3$로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (200 mL)에 용해시키고, 망간(IV) 옥사이드 (88%, 3.5 g, 35.43 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고; 그리고 여과했다. 여과물을 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **478** (1.48 g, 41% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 500 (M+1).

[2241] **화합물 479:** 화합물 **478** (1.48 g, 2.96 mmol)을 THF (30 mL)에 용해시키고, 하기를 첨가해다: 3 N aq.HCl (10 mL). 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고; 그리고 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: 10% aq.NH_4OH, 및 $CHCl_3$로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **479** (1.36 g, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 456 (M+1).

[2242] **화합물 480:** 화합물 **479** (275 mg, 0.60 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124.33 mmol)에 용해시켰다. 나트륨

메톡사이드 용액 (MeOH 중 30 wt.%, 1.2 g, 6.66 mmol)을 첨가했다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 12 N aq.HCl (0.6 mL, 7.20 mmol), EtOH (10 mL) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (120 mg, 1.7 mmol)로 순차적으로 처리했다. 혼합물을 50 ℃에서 밤새 가열시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 그 다음 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **480** (260 mg, 90% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 481 (M+1).

[2243] **화합물 481:** 화합물 **480** (260 mg, 0.54 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. K_2CO_3 (380 mg, 2.75 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 하기의 첨가로 중화시키고: 포화 aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **481** (165 mg, 63% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 481 (M+1).

[2244] **T167:** 화합물 **481** (165 mg, 0.34 mmol)을 건조 DMF (4 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (55 mg, 0.19 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (3 mL, 37.09 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응을 하기 사이에서 분할시키고: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T167** (60 mg, 37 % 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 479 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.52 (ddt, *J* = 1.9, 5.2, 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dt, *J* = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 1.0, 8.3, 9.6 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 5.0, 8.8 Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.57 (tt, *J* = 4.2, 13.3 Hz, 1H), 2.21 (tt, *J* = 4.8, 8.1 Hz, 1H), 1.89 (m, 5H), 1.49 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2245] **화합물 482:** 화합물 **479** (1.35 g, 2.97 mmol)을 에틸 포르메이트 (20 mL, 248.65 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 용액 (MeOH 중 30 wt.%, 5.3 g, 29.43 mmol)을 첨가했다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축시켜 화합물 **482** (1.43 g, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 484 (M+1).

[2246] **화합물 483:** CH2Cl2 (15 mL) 중 화합물 482 (1 g, 2.07 mmol) 및 3Å 분자체 (500 mg)의 혼합물에 N-메틸아닐린 (0.66 g, 6.16 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (38 mg, 0.20 mmol)을 첨가했다. 실온에서 2일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **483** (0.93 g, 78% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 573 (M+1).

[2247] **화합물 484:** 화합물 **483** (780 mg, 1.36 mmol)을 THF (15 mL)에 0 ℃에서 용해시켰다. 리튬 디이소프로필아미드 (사이클로헥산 중 1.5 M, 1.1 mL, 1.65 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 알릴 브로마이드 (500 mg, 4.13 mmol)을 적가했다. 혼합물을 추가 3시간 동안 교반하고; 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **484** (230 mg, 28% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 613 (M+1).

[2248] **화합물 485:** 화합물 **484** (290 mg, 0.47 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (70 mg, 1.01 mmol) 및 1 N aq.HCl (1 mL, 1.0 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 16시간 동안 교반하고실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 그 다음 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **485** (110 mg, 45% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 521 (M+1).

[2249] **화합물 486:** 화합물 **485** (110 mg, 0.21 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. K_2CO_3 (150 mg, 1.09 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고; 하기의 첨가로 중화시키고: 포화 aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출

했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **486** (110 mg, 정량적 수율)을 얻었다. *m/z* = 521 (M+1).

[2250] **화합물 487:** 화합물 **486** (110 mg, 0.21 mmol)을 대기압에서 10% 탄소상 팔라듐 (35 mg) 상 EtOAc (10 mL)에서 16시간 동안 실온에서 수소화했다. 반응 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축시켜 화합물 **487** (110 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 523 (M+1).

[2251] **T168:** 화합물 **487** (110 mg, 0.21 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.5 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (35 mg, 0.12 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 피리딘 (1 mL, 12.36 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 그 다음 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T168** (55 mg, 50% 수율)을 밝은 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 521 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.34 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.70 (ddd, *J* = 3.3, 5.1, 13.0 Hz, 1H), 2.40 (dt, *J* = 3.5, 12.9 Hz, 1H), 2.21 (ddd, *J* = 4.8, 8.3, 13.1 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.19 (m, 9H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[2252] **화합물 488:** THF (15 mL) 중 화합물 **483** (300 mg, 0.52 mmol)의 용액에 0 ℃에서 리튬 디이소프로필아미드 (사이클로헥산 중 1.5 M, 0.42 mL, 0.63 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 그 다음 아이오도메탄 (250 mg, 1.76 mmol)을 적가했다. 혼합물을 추가 3시간 동안 교반하고; 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **488** (280 mg, 91% 수율)**을** 포움으로서 얻었다. *m/z* = 587 (M+1).

[2253] **화합물 489:** 화합물 **488** (280 mg, 0.48 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (70 mg, 1.01 mmol) 및 1 N aq.HCl (1 mL, 1 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 16시간 동안 교반하고실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 그 다음 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **489** (180 mg, 76% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 495 (M+1).

[2254] **화합물 490:** 화합물 **489** (180 mg, 0.36 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. K_2CO_3 (250 mg, 1.81 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고; 하기의 첨가로 중화시키고: 포화 aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **490** (175 mg, 97% 수율)을 얻었다. *m/z* = 495 (M+1).

[2255] **T169:** 화합물 **490** (175 mg, 0.35 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.5 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (56 mg, 0.196 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 피리딘 (1 mL, 12.36 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 **T169** (140 mg, 80% 수율)을 밝은 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 493 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (s, 1H), 8.61 (dd, *J* = 0.7, 5.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (dt, *J* = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 1.0, 8.3, 9.6 Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.72 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.09 (tdd, *J* = 3.5, 7.3, 14.1 Hz, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.09 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[2256] 화합물 **491** 을, 그것의 거울상이성질체의 합성에 대해 보고된 것과 동일한 절차를 사용하여 합성했다 (WO 2012/083306A2).

[2257] **화합물 492:** 화합물 **491** (1 g, 4.46 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 2-플루오로벤즈알데하이드 (0.61 g, 4.92 mmol) 및 KF/Al_2O_3 (40 wt.%,1 g, 6.89 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고; CH_2Cl_2로 희석하고; 그리고 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 헥산과 혼합했다. 침전된 생성물을 여과로 수집하고,

진공 하에서 건조시켜 화합물 **492** (1.4 g, 95% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 331 (M+1).

[2258] **화합물 493a:** 화합물 **492** (430 mg, 1.30 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다. 퀴놀린-4-카복스이미드아미드 HCl 염 (310 mg, 1.49 mmol) 및 탄산칼륨 (400 mg, 2.89 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 2일 동안 가열시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 물 (50 mL)과 혼합하고; 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시켰다. 망간 (IV) 옥사이드 (88%, 1.2 g, 12.15 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 여과했다. 여과물을 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **493a** (290 mg, 46% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 482 (M+1).

[2259] **화합물 494a:** 화합물 **493a** (290 mg, 0.60 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 3 N aq.HCl (3 mL)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: 포화 aq.$NaHCO_3$, 및 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **494a** (250 mg, 95% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 438 (M+1).

[2260] **화합물 495a:** 화합물 **494a** (240 mg, 0.55 mmol)을 에틸 포르메이트 (5 mL, 62.16 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 용액 (MeOH 중 30 wt.%, 1 g, 5.55 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고; 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **495a** (250 mg, 98% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 466 (M+1).

[2261] **화합물 496a:** 화합물 **495a** (250 mg, 0.54 mmol)을 EtOH에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (100 mg, 1.44 mmol) 및 12 N aq.HCl (2 방울)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 55 ℃에서 교반하고; 실온으로 냉각시키고; 그리고 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 그 다음 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **496a** (250 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 463 (M+1).

[2262] **화합물 497a:** 화합물 **496a** (250 mg, 0.54 mmol)을 MeOH에 용해시켰다. K_2CO_3 (0.4 g, 2.89 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고; 하기의 첨가로 중화시키고: 포화 aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **497a** (210 mg, 84% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 463 (M+1).

[2263] **T170:** 화합물 **497a** (210 mg, 0.45 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (75 mg, 0.26 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 피리딘 (1 ml, 12.36 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고; 실온으로 냉각시키고; 그리고 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T170** (150 mg, 72 % 수율)을 황갈색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 461 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.78 (ddd, *J* = 0.6, 1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.65 (ddd, *J* = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dddd, *J* = 1.8, 5.2, 7.2, 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 3.5, 12.2, 15.8 Hz, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.53 (dt, *J* = 6.3, 12.8 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2264] **화합물 493b**: 화합물 **492** (500 mg, 1.51 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다. 2-(플루오로메틸) 이소니코틴이미드아미드 HCl 염 (435 mg, 2.29 mmol) 및 탄산칼륨 (550 mg, 3.98 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 4일 동안 가열시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 물 (50 mL)과 혼합하고; 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시켰다. 망간 (IV) 옥사이드 $_2$ (88%, 1.5 g, 15.18 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 여과했다. 여과물을 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **493b** (260 mg, 37% 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 464 (M+1).

[2265] **화합물 494b**: 화합물 **493b** (260 mg, 0.56 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시켰다. 3 N aq.HCl (3 mL)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: 포화 aq.$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **494b** (240 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 420 (M+1).

[2266] **화합물 495b**: 화합물 **494b** (240 mg, 0.56 mmol)을 에틸 포르메이트 (5 mL, 62.16 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 용액 (MeOH 중 30 wt.%, 1 g, 5.55 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고; 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **495b**을 (250 mg, 정량적 수율) 포움으로서 얻었다. m/z = 448 (M+1).

[2267] **화합물 496b**: 화합물 **495b** (250 mg, 0.56 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (100 mg, 1.44 mmol) 및 12 N aq.HCl (2 방울)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 55 ℃에서 교반하고; 실온으로 냉각시키고; 그리고 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **496b** (230 mg, 92% 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 445 (M+1).

[2268] **화합물 497b**: 화합물 **496b** (230 mg, 0.52 mmol)을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. K_2CO_3 (0.4 g, 2.89 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고; 하기의 첨가로 중화시키고: 포화 aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **497b** (200 mg, 87 % 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 445 (M+1).

[2269] **T171**: 화합물 **497b** (190 mg, 0.43 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (68 mg, 0.24 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (1 ml, 12.36 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 **T171** (103 mg, 54% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 443 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (td, *J* = 1.0, 5.2 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.57 (dddd, *J* = 1.8, 5.2, 7.2, 8.5 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.62 (d, *J* = 46.8 Hz, 2H), 3.04 (ddd, *J* = 3.6, 12.2, 15.8 Hz, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.45 (dt, *J* = 6.3, 12.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[2270] **화합물 493c**: 화합물 **492** (500 mg, 1.51 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다. 2-메틸-8-플루오로-퀴놀린-4-카복스이미드아미드 HCl 염 (550 mg, 2.29 mmol) 및 탄산칼륨 (550 mg, 3.98 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 5일 동안 가열시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 물 (50 mL)과 혼합하고; 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시켰다. 망간 (IV) 옥사이드 (88%, 1.5 g, 15.18 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 여과했다. 여과된를 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **493c** (560 mg, 72% 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 514 (M+1).

[2271] **화합물 494c**: 화합물 **493c** (0.56 g, 1.09 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 3 N aq.HCl (3 mL)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: 포화된 aq.$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **494c** (515 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 470 (M+1).

[2272] **화합물 495c**: 화합물 **494c** (515 mg, 1.09 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124.32 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 용액 (MeOH 중 30 wt.%, 2 g, 11.11 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고; 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시

켜 화합물 **495c** (545 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 498 (M+1).

[2273] **화합물 496c:** 화합물 **495c** (545 mg, 1.09 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.16 g, 2.30 mmol) 및 12 N aq.HCl (3 방울)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 55 ℃에서 교반하고; 실온으로 냉각시키고; 그리고 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 그 다음 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **496c** (0.53 g, 98% 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 495 (M+1).

[2274] **화합물 497c:** 화합물 **496c** (530 mg, 1.07 mmol)을 MeOH (20 mL)에 용해시켰다. K_2CO_3 (0.75 g, 5.42 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고; 포화된 KH_2PO_4의 첨가로 중화시키고; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **497c** (360 mg, 68% 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 495 (M+1).

[2275] **T172:** 화합물 **497c** (350 mg, 0.71 mmol)을 건조 DMF (4 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (112 mg, 0.39 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반한 후, 피리딘 (1 ml, 12.36 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T172** (170 mg, 49% 수율)을 황갈색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 493 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.49 (td, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (dt, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (dddd, *J* = 1.8, 5.2, 7.2, 8.3 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.37 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 3.5, 12.2, 15.7 Hz, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.53 (dt, *J* = 6.5, 12.8 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2276] **화합물 493d:** 화합물 **492** (500 mg, 1.51 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다. 5-퀴놀린 카복스이미드아미드 HCl 염 (400 mg, 1.93 mmol) 및 탄산칼륨 (550 mg, 3.98 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 5일 동안 가열시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 물 (50 mL)과 혼합하고; 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시켰다. 망간 (IV) 옥사이드 (88%, 1.5 g, 15 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 여과했다. 여과물을 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **493d** (500 mg, 69% 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 482 (M+1).

[2277] **화합물 494d:** 화합물 **493d** (500 mg, 1.04 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 3 N aq.HCl (3 mL)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: 포화 aq.$NaHCO_3$; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **494d** (455 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 438 (M+1).

[2278] **화합물 495d:** 화합물 **494d** (455 mg, 1.04 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124.33 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 용액 (MeOH 중 30 wt.%, 1.9 g, 10.55 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고; 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **495d** (480 mg, 99% 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 466 (M+1).

[2279] **화합물 496d:** 화합물 **495d** (480 mg, 1.03 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (145 mg, 2.09 mmol) 및 12 N aq.HCl (3 방울)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 55 ℃에서 교반하고; 실온으로 냉각시키고; 그리고 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **496d** (0.47 g, 98% 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 463 (M+1).

[2280] **화합물 497d:** 화합물 **496d** (470 mg, 1.02 mmol)을 MeOH (20 mL)에 용해시켰다. K_2CO_3 (700 mg, 5.07 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고; 하기의 첨가로 중화시키고: 포화 aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로

추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **497d** (300 mg, 64% 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 463 (M+1).

[2281] **T173:** 화합물 **497d** (300 mg, 0.65 mmol)을 건조 DMF (4 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (105 mg, 0.37 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반한 후, 피리딘 (1 ml, 12.36 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T173** (225 mg, 75 % 수율)을 황갈색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 461 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.98 (dd, *J* = 1.7, 4.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 1.2, 7.3 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 1.1, 8.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.3, 8.4 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.51 (dd, *J* = 4.2, 8.8 Hz, 1H), 7.36 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 3.4, 12.2, 15.6 Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.52 (dt, *J* = 6.5, 12.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[2282] **화합물 493e**: 화합물 **492** (500 mg, 1.51 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다. 2-(사이클로프로필)이소니코틴이미드아미드 HCl 염 (380 mg, 1.92 mmol) 및 탄산칼륨 (550 mg, 3.98 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 5일 동안 가열시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 물 (50 mL)과 혼합하고; 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시켰다. 망간 (IV) 옥사이드 (88%, 1.5 g, 15.18 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 여과했다. 여과된를 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **493e** (370 mg, 52% 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 472 (M+1).

[2283] **화합물 494e**: 화합물 **493e** (370 mg, 0.78 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 3 N aq.HCl (3 mL)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: 포화 aq.$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **494e** (340 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 428 (M+1).

[2284] **화합물 495e:** 화합물 **494e** (340 mg, 0.78 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124.33 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 용액 (MeOH 중 30 wt.%, 1.5 g, 8.33 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고; 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **495e** (355 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 456 (M+1).

[2285] **화합물 496e**: 화합물 **495e** (355 mg, 0.78 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (120 mg, 1.73 mmol) 및 12 N aq.HCl (3 방울)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 55 ℃에서 교반하고; 실온으로 냉각시키고; 그리고 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 그 다음 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **496e** (350 mg, 99% 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 453 (M+1).

[2286] **화합물 497e**: 화합물 **496e** (350 mg, 0.77 mmol)을 MeOH (15 mL)에 용해시켰다. K_2CO_3 (600 mg, 4.34 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고; 하기의 첨가로 중화시키고: 포화 aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고; $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **497e** (320 mg, 91% 수율)을 포움으로서 얻었다. m/z = 453 (M+1).

[2287] **T174:** 화합물 **497e** (320 mg, 0.71 mmol)을 건조 DMF (4 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (115 mg, 0.40 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반한 후, 피리딘 (1 mL, 12.36 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T174** (140 mg, 44 % 수율)을

밝은 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 451 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (m, 2H), 8.25 (m, 1H), 8.13 (dd, *J* = 1.6, 5.1 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 1.9, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.38 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.03 (ddd, *J* = 3.6, 12.2, 15.8 Hz, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.45 (dt, *J* = 6.3, 12.7 Hz, 1H), 2.21 (tt, *J* = 4.9, 8.1 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (m, 4H).

[2288] **화합물 498:** 하기 중 화합물 **3** (1.00 g, 5.20 mmol), 및 5% Pd/C (100 mg)의 혼합물을: 95% aq.EtOH를 (수소 밸룬) 실온에서 3-4시간 동안 수소화했다. 개시 물질의 소비가 완료되었다. 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, Celite® 패드를 EtOAc로 용출했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **498** (521 mg, 52% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 195.1 (M+1)

[2289] **화합물 499:** 2-에틸-2-메틸-1,3-디옥솔란 (15 mL) 중 화합물 **498** (3.00 g, 15.44 mmol) 및 에틸렌 글리콜 (2.22 g, 35.77 mmol)의 혼합물에 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (505 mg, 2.66 mmol)을 15 ℃에서 첨가했다. 반응을 15 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 EtOAc(300 mL)로 희석하고, 하기로 세정했다: 10% aq.$NaHCO_3$ (100 mL). 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르 중 5% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **499** (3.20 g, 13.43 mmol, 87% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 239.1 (M+1)

[2290] **화합물 500:** 화합물 **499** (2 g, 8.39 mmol)을 EtOH (35 mL)에 용해시켰다. 2-플루오로벤즈알데하이드 (1.2 g, 9.67 mmol) 및 KF/Al_2O_3 (40 wt.%,2 g, 13.77 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고; CH_2Cl_2로 희석하고; 그리고 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 헥산과 혼합했다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물 **500** (2.75 g, 95% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 345 (M+1).

[2291] **화합물 501:** 화합물 **500** (0.6 g, 1.74 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시켰다.

[2292] 4-퀴놀린카복시미드아미드 하이드로클로라이드 (455 mg, 2.2 mmol) 및 탄산칼륨 (0.6 g, 4.34 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 3일 동안 가열 환류했다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)과 혼합하고; 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4; 그리고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축했다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (25 mL)에 용해시켰다. MnO_2 (88%, 1.5 g, 15.18 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그 다음 여과했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **501** (0.45 g, 52% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 496 (M+1).

[2293] **화합물 502:** 화합물 **501** (0.45 g, 0.91 mmol)을 THF (55 mL)에 용해시켰다. 3 N aq.HCl (3 mL)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기로 중화시키고: 포화 aq.$NaHCO_3$, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **502** (0.41 g, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 452 (M+1).

[2294] **화합물 503:** 화합물 **502** (0.41 g, 0.91 mmol)을 에틸 포르메이트 (10 mL, 124.32 mmol)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 용액 (MeOH 중 30 wt.%, 1.8 g, 10.00 mmol)을 첨가했다. 밤새 교반한 후 실온에서, 반응 혼합물을 하기로 중화시키고: aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **503** (435 mg, 정량적 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 480 (M+1).

[2295] **화합물 504:** 화합물 **503** (435 mg, 0.91 mmol)을 EtOH (15 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.15 g, 2.16 mmol) 및 12 N aq.HCl (2 방울)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 55 ℃에서 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 하기로 세정했다: aq.$NaHCO_3$. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **504** (0.3 g, 69% 수율)을 포움으로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[2296] **화합물 505 및 506:** 화합물 **504** (0.71 g, 1.49 mmol)을 MeOH (15 mL)에 용해시켰다. K_2CO_3 (1.03 g, 7.45 mmol)을 첨가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응을 하기의 첨가로 중화시키고: 포화 aq.KH_2PO_4, 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **505** (0.43 g, 61% 수율) 및 화합물 **506**

(0.1 g, 14% 수율)을 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 477 (M+1).

[2297] **T175:** 화합물 **505** (0.43 g, 0.90 mmol)을 건조 DMF (4 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (145 mg, 0.51 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고피리딘 (1 mL, 12.36 mmol)을 그 다음 첨가하고, 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T175** (195 mg, 45% 수율)을 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 475 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, *J* = 4.5, 1H), 8.67 (dd, *J* = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 1.4, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 1.4, 6.8, 8.7 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.34 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 6.1, 12.3, 18.4 Hz, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.58 (qd, *J* = 6.6, 13.2 Hz, 1H), 2.29 (td, *J* = 3.4, 12.9 Hz, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[2298] **T176:** 화합물 **506** (0.1 g, 0.21 mmol)을 건조 DMF (2 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (35 mg, 0.12 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 피리딘 (1 mL, 12.36 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하고; 실온으로 냉각시키고; 그리고 하기 사이에서 분할시켰다: aq.$NaHCO_3$ 및 EtOAc. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T176**(17 mg, 17 % 수율)을 황갈색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 475 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.75 (ddd, *J* = 0.6, 1.5, 8.6 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.64 (ddd, *J* = 1.3, 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.34 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 2.4, 4.3, 17.5 Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.26 (m, 1H).

[2299] **화합물 507:** CH2C12 (100 mL) 중 화합물 380 (1.78 g, 3.74 mmol) 및 망간 (IV) 옥사이드 (88%, 3.7 g, 37.45 mmol)의 혼합물을 실온에서 N_2 하에서 16시간 동안 교반하고혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **507** (1.13 g, 63% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 474 (M+1).

[2300] **화합물 508:** 벤젠 (25 mL) 중 화합물 **507** (1.13 g, 2.39 mmol) 및 메틸 (트리페닐포스포라닐리덴)아세테이트 (1.20 g, 3.48 mmol)의 용액을 실온에서 N_2 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **508** (1.26 g, 99% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 530 (M+1).

[2301] **화합물 509:** EtOAc (50 mL) 중 화합물 **508** (1.26 g, 2.38 mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐 (0.13 g)의 혼합물을 (밸룬 압력) 실온에서 16시간 동안 수소화하고혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 화합물 **509** (1.17 g, 93% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 532 (M+1).

[2302] **화합물 510:** THF (50 mL) 중 화합물 **509** (1.17 g, 2.20 mmol) 및 3 **N** aq.HCl (7.3 mL, 21.9 mmol)의 용액을 실온에서 N_2 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축했다. 잔류물을 냉각시키고, 하기의 순차적인 첨가로 pH ~ 6으로 조정했다: 포화 aq.$NaHCO_3$ (30 mL) 및 포화 aq.KH_2PO_4 (50 mL). 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (50 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **510** (1.09 g)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. 화합물 **510** 은 카복실산 (R = H) 및 메틸 에스테르 (R = Me)의 혼합물이다 (93/7 비). *m/z* = 474 (R = H, M+1) 및 488 (R = Me, M+1).

[2303] **화합물 511:** 에틸 포르메이트 (20 mL, 248.65 mmol) 중 화합물 **510** (1.09 g, ≤ 2.20 mmol)의 용액을 나트륨 에톡사이드 (EtOH 중 21wt.%, 4.1 mL, 10.98 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 N_2 하에서 밤새 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 포화 aq.KH_2PO_4 용액 (50 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (50 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **511** (1.06 g, **509**로부터 96% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. *m/z* = 502 (M+1).

[2304] **화합물 512:** EtOH (25 mL) 중 화합물 **511** (1.06 g, 2.11 mmol), 아세트산 (1.26 mL, 22.01 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.23 g, 3.31 mmol)의 용액을 60 ℃에서 2시간 동안, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 주의하여 분할시켰다: 포화 aq.$NaHCO_3$ (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (25 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **512** (1.08 g, 97% 수율)을 갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 527 (M+1).

[2305] **화합물 513:** 0 ℃에서 N_2 하에서 톨루엔 (2 mL) 중 암모늄 염화물 (53 mg, 0.99 mmol)의 교반 용액에 트리메틸알루미늄 (헵탄 중 1.0 M, 1.0 mL, 1.0 mmol)을 적가했다. 냉각 후, 빙욕을 제거하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고톨루엔 (2 mL) 중 화합물 **512** (0.17 g, 0.32 mmol)의 용액을 그 다음 적가했다. 혼합물을 72시간 동안 교반하고; 냉각시키고; 그리고 MeOH (20 mL)의 적가로 켄칭했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: 포화 aq.로첼 염 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (25 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, $CHCl_3$ 중 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **513** (86 mg, 54% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. *m/z* = 498 (M+1).

[2306] **화합물 514:** MeOH (20 mL) 중 화합물 **513** (0.31 g, 0.62 mmol) 및 탄산칼륨 (0.43 g, 3.11 mmol)의 혼합물을 실온에서 N_2 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 주의하여 분할시켰다: 포화 aq.KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (25 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, $CHCl_3$ 중 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **514** (0.22 g, 71% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 498 (M+1).

[2307] **T177:** 0 ℃에서 N_2 하에서 탈기 DMF (4 mL) 중 화합물 **514** (0.19 g, 0.38 mmol)의 교반 용액에 탈기 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (54 mg, 0.19 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반했다. 피리딘 (0.31 mL, 3.83 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: 포화 aq.KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (25 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, $CHCl_3$ 중 10% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **T177** (83 mg, 44% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. m/z = 496 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 0.8, 5.2 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.52 (dddd, *J* = 1.9, 5.3, 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 1.0, 8.3, 9.7 Hz, 1H), 6.39 (br s, 1H), 5.37 (br s, 1H), 3.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.81 (m, 4H), 2.63 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[2308] **화합물 515:** CH3CN (10 mL) 중 화합물 381 (1.28 g, 추정 2.31 mmol)의 용액을 18-크라운-6 (0.90 g, 3.41 mmol) 이어서 시안화칼륨 (0.19 g, 2.92 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 50 ℃에서 N_2 하에서 밤새 가열시키고; 냉각시키고; 그리고 그 다음 하기 사이에서 분할시켰다: 1 **N** aq.NaOH (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (50 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **515** (0.92 g, 82% 수율)을 오렌지-황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 485 (M+1).

[2309] **화합물 516:** 암모니아 (MeOH 중 7 N, 50 mL) 중 화합물 515 (0.92 g, 1.90 mmol)의 현탁액을 W2 라니 니켈으로 처리했다 [1.5 g,로 세정하고 MeOH (50 mL)로 세정함].혼합물을 (밸룬 압력) 실온에서 16시간 동안 수소화하고, 여과했다. 여과물을 농축시켜 화합물 **516** (0.82 g, 88% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 489 (M+1).

[2310] **화합물 517:** 아세트산 무수물 (10 mL, 105.78 mmol) 중 화합물 **516** (0.82 g, 1.68 mmol) 및 아세트산나트륨 (1.38 g, 16.82 mmol)의 현탁액을 실온에서 N_2 하에서 밤새 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 주의하여 분할시켰다: 포화 aq.$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (50 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔,

$CHCl_3$ 중 2.5% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **517** (0.89 g, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 531 (M+1).

[2311] **화합물 518:** THF (20 mL) 중 화합물 **517** (0.89 g, 1.68 mmol) 및 3 **N** aq.HCl (6 mL, 18 mmol)의 용액을 실온에서 N_2 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고; 냉각시키고; 하기로 주의하여 염기성화하고: 포화 aq.$NaHCO_3$ (50 mL); 그리고 EtOAc (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (50 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축시켜 화합물 **518** (0.68 g, 83% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 487 (M +1).

[2312] **화합물 519:** 밀봉가능 바이알에서, N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈 (10 mL, 75.28 mmol) 중 화합물 **518** (0.68 g, 1.40 mmol)의 용액을 N_2로 씻어내었다. 바이알을 밀봉했다. 혼합물을 100 ℃에서 4일 동안 가열시키고; 냉각시키고; 그리고 농축시켜 화합물 **519** (0.96 g)을 갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 542 (M +1).

[2313] **화합물 520:** EtOH (20 mL) 중 화합물 **519** (0.96 g, ≤ 1.40 mmol), 아세트산 (0.80 mL, 13.97 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.14 g, 2.01 mmol)의 용액을 60 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 주의하여 분할시켰다: 포화 aq.$NaHCO_3$ (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (50 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, $CHCl_3$ 중 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **520** (0.42 g, **518**로부터 59% 수율)을 농황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 512 (M+1).

[2314] **화합물 521:** MeOH (20 mL) 중 화합물 **520** (0.42 g, 0.82 mmol) 및 탄산칼륨 (0.57 g, 4.12 mmol)의 혼합물을 실온에서 N_2 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 주의하여 분할시켰다: 포화 aq.KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (50 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, $CHCl_3$ 중 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 화합물 **521** (0.26 g, 62% 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 512 (M+1).

[2315] **T178:** 0 ℃에서 N_2 하에서 탈기 DMF (4 mL) 중 화합물 **521** (0.26 g, 0.51mmol)의 교반 용액에 탈기 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (89 mg, 0.31 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반했다. 피리딘 (0.42 mL, 5.19 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: 포화 aq.KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (25 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, $CHCl_3$ 중 5% MeOH로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었고, 이것을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, MeOH/EtOAc/CH_2Cl_2를 1/4/4 비로 용출함)로 다시 정제하여 화합물 **T178** (53 mg, 20% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 510 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.71 (dd, *J* = 0.8, 5.1 Hz, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (dt, *J* = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 1.1, 8.3, 9.7 Hz, 1H), 6.52 (br s, 1H), 3.73 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.13 (dd, *J* = 5.5, 7.1 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.63 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[2316] **화합물 522:** 밀봉가능 바이알에서, EtOH (10 mL) 중 3-브로모이소니코틴이미드아미드 하이드로클로라이드 (1.00 g, 4.23 mmol), 화합물 **88** (1.75 g, 5.08 mmol) 및 탄산칼륨 (1.75 g, 12.66 mmol)의 혼합물을 실온에서 N_2 하에서 2시간 동안 교반하고바이알을 밀봉했다. 혼합물을 80 ℃에서 밤새 가열시키고; 냉각시키고; 그리고 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: 포화 aq.KH_2PO_4 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (50 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축시켜 디하이드로피리미딘 (2.48 g)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. CH_2Cl_2 (50 mL) 중 디하이드로피리미딘 (2.48 g) 및 망간 (IV) 옥사이드 (88%, 2.1 g, 21.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 N_2 하에서 16시간 동안 교반하고혼합물을 Celite ®의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc

로 용출함)로 정제하여 화합물 **522** (1.35 g, 51% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 524/526 (M+1).

[2317] **화합물 523:** 밀봉가능 바이알에서, 화합물 **522** (0.40 g, 0.76 mmol), 페닐붕산 (0.18 g, 1.48 mmol), 인산칼륨 (0.48 g, 2.26 mmol), 1,4-디옥산 (6.4 mL) 및 DMF (1.6 mL)의 혼합물을 탈기시켰다. 혼합물을 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (88 mg, 0.076 mmol)으로 처리하고, 다시 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 100 ℃에서 16시간 동안 가열시키고혼합물을 실온으로 냉각시키고; EtOAc (50 mL)로 희석하고; 그리고 하기로 세정했다: 1 N aq.NaOH (50 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.KH_2PO_4 (50 mL) 및 포화 aq.NaCl (50 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **523** (0.48 g, 정량적 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 522 (M+1).

[2318] **화합물 524:** MeOH (50 mL) 중 화합물 **523** (0.48 g, ≤ 0.76 mmol) 및 3 N aq.HCl (2.5 mL, 7.5 mmol)의 용액을 실온에서 N_2 하에서 16시간 동안 교반하고혼합물을 농축했다. 잔류물을 냉각시키고, 10% aq.NH_4OH to pH 9 ~ 10.혼합물을 $CHCl_3$ (50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (50 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **524** (0.42 g, 정량적 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 478 (M+1).

[2319] **화합물 525:** 에틸 포르메이트 (20 mL, 248.65 mmol) 중 화합물 **524** (0.42 g, ≤ 0.76 mmol)의 용액을 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.%, 0.75 mL, 4.04 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 N_2 하에서 밤새 교반하고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (50 mL) 및 포화 aq.KH_2PO_4 (50 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (50 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축시켜 화합물 **525** (0.42 g, 정량적 수율)을 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 506 (M+1).

[2320] **화합물 526:** EtOH (20 mL) 중 화합물 **525** (0.42 g, ≤ 0.76 mmol), 아세트산 (0.45 mL, 7.86 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (80 mg, 1.15 mmol)의 용액을 60 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: 포화 aq.$NaHCO_3$ (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (25 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **526** (0.39 g, 정량적 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 503 (M+1).

[2321] **화합물 527:** MeOH (20 mL) 중 화합물 **526** (0.39 g, ≤ 0.76 mmol) 및 탄산칼륨 (0.52 g, 3.76 mmol)의 혼합물을 실온에서 N_2 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 주의하여 분할시켰다: 포화 aq.KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (25 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축시켜 화합물 **527** (0.38 g, 정량적 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 503 (M+1).

[2322] **T179:** 0 ℃에서 N_2 하에서 탈기 DMF (5 mL) 중 화합물 **527** (0.38 g, 0.76 mmol)의 교반 용액에 탈기 DMF (2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (0.11 g, 0.39 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반했다. 피리딘 (0.61 mL, 7.54 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: 포화 aq.KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (25 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T179** (0.20 g, 53% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 501 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.73 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 0.7, 5.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 2.81 (ddd, *J* = 7.0 Hz, 11.2, 18.3 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 6.3, 18.2 Hz, 1H), 2.45 (td, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.67 (dq, *J* = 6.7, 12.9 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H).

[2323] **화합물 528:** 밀봉가능 바이알에서, 화합물 **522** (0.40 g, 0.76 mmol), 칼륨 사이클로프로필트리플루오로보레이트 (0.34 g, 2.30 mmol), 인산칼륨 (0.48 g, 2.26 mmol), RuPhos (35 mg, 0.075 mmol), 톨루엔 (6.4 mL) 및 물 (1.6 mL)의 혼합물을 탈기시켰다. 팔라듐 (II) 아세테이트 (8 mg, 0.036 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 다시 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 100 ℃에서 16시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 하기로 세정했다: 포화 aq.KH_2PO_4 용액 (50 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl

용액 (50 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **528** (0.18 g, 49% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 486 (M+1).

[2324] **화합물 529:** MeOH (20 mL) 중 화합물 **528** (0.18 g, 0.37 mmol) 및 3 **N** aq.HCl (1.25 mL, 3.75 mmol)의 용액을 실온에서 N_2 하에서 16시간 동안 교반하고혼합물을 농축했다. 잔류물을 냉각시키고, 10% aq.NH_4OH 용액으로 pH 9~10로 염기성화했다. 혼합물을 $CHCl_3$ (25 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl 용액 (25 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축시켜 화합물 **529** (0.20 g, 정량적 수율)을 밝은 오렌지색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 442 (M+1).

[2325] **화합물 530:** 에틸 포르메이트 (10 mL, 124.33 mmol) 중 화합물 **529** (0.20 g, ≤ 0.37 mmol)의 용액을 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 30 wt.% 용액, 0.35 mL, 1.89 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 N_2 하에서 밤새 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (25 mL) 및 포화 aq.KH_2PO_4 용액 (25 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl 용액 (25 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **530** (0.17 g, 98% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 470 (M+1).

[2326] **화합물 531:** EtOH (10 mL) 중 화합물 **530** (0.17 g, 0.36 mmol), 아세트산 (0.21 mL, 3.67 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (39 mg, 0.56 mmol)의 용액을 60 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: 포화 aq.$NaHCO_3$ 용액 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl 용액 (25 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **531** (0.16 g, 95% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 467 (M+1).

[2327] **화합물 532:** MeOH (20 mL) 중 화합물 **531** (0.16 g, 0.34 mmol) 및 탄산칼륨 (0.24 g, 1.74 mmol)의 혼합물을 실온에서 N_2 하에서 밤새 교반했다. 샘플을 농축하고, 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: 포화 aq.KH_2PO_4 용액 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl 용액 (25 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고, 농축시켜 화합물 **532** (0.15 g, 94% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 467 (M+1).

[2328] **T180:** 0 ℃에서 N_2 하에서 탈기 DMF (3 mL) 중 화합물 **532** (0.15 g, 0.32 mmol)의 교반 용액에 탈기 DMF (1 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (46 mg, 0.16 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반했다. 피리딘 (0.26 mL, 3.21 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃에서 4시간 동안 가열시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: 포화 aq.KH_2PO_4 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL). 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (25 mL); $MgSO_4$로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T180** (46 mg, 31% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다. m/z = 465 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.50 (dddd, *J* = 1.9, 5.3, 7.3, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dt, *J* = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 1.0, 8.4, 9.7 Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.62 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.50 (tt, *J* = 5.5, 8.6 Hz, 1H), 2.28 (dt, *J* = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (m, 2H), 0.73 (m, 2H).

[2329] **화합물 533:** THF (0.7 mL) 중 칼륨 *tert*-부톡시드 (72.3 mg, 0.644 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 아르곤 하에서 THF (1.5 mL) 중 화합물 **337** (120 mg, 0.215 mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 10분 동안 교반한 후, 에틸 아이오다이드 (0.052 mL, 0.647 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 하기로 켄칭했다: 포화 aq.NH_4Cl.혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **533** (80 mg, 63% 수율)을 옅은 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 587.3 (M +1).

[2330] **화합물 534:** EtOH (1.4 mL) 중 화합물 **533** (80 mg, 0.136 mmol)의 교반 용액에 1 N aq.HCl 용액 (0.273 mL, 0.273 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (14.2 mg, 0.204 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 3시간 동안 교반하고실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 하기로 희석하고: 포화 aq.$NaHCO_3$ 용액 (10 mL), 및 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피

(실리카겔, 헥산 중 0% 내지 40% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **534** (25 mg, 37% 수율)을 옅은 황색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 495.2 (M +1).

[2331] **화합물 535:** MeOH (0.5 mL) 중 화합물 **534** (25 mg, 0.051 mmol) 및 탄산칼륨 (10.5 mg, 0.076 mmol)의 혼합물을 실온에서 N_2 하에서 16시간 동안 교반하고, 그 다음 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 EtOAc (10 mL)로 희석했다. 혼합물을 하기로 세정했다: 1 N aq.HCl 용액 (10 mL). 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 화합물 **535** (23 mg, 92% 수율)을 밝은 황색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 495.2 (M+1).

[2332] **T181:** 탈기 DMF (0.7 mL) 중 화합물 **535** (23 mg, 0.047 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 N_2 하에서 DMF (0.7 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (6.7 mg, 0.023 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (0.011 mL, 0.136 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 밤새 가열시키고; 실온으로 냉각시키고; 그리고 물 (10 mL) 및 EtOAc (10 mL) 사이에서 분할시켰다. 유기 추출물을 하기로 세정하고: 포화 aq.NaCl (10 mL); Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% EtOAc로 용출함)로 여러 번 정제하여 화합물 **T181** (15 mg, 65% 수율)을 황갈색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 493.2 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.06 (dd, *J* = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.34 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 1.0, 8.3, 9.7 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.55 (dd, *J* = 4.4, 10.2 Hz, 1H), 2.21 (tt, *J* = 4.6, 7.6 Hz, 1H), 1.97 (m, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 0.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[2333] **화합물 536:** 에틸렌 글리콜 (200 mL, 3.59 mol) 중 화합물 **3** (50 g, 260.08 mmol)의 용액에 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (15 g, 78.86 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 15 ℃에서 40시간 동안 교반했다. 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (800 mL) 및 10% aq.$NaHCO_3$ (100 mL). 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 감압하에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 6/1 석유 에테르 /EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **536** (41 g, 67% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. *m/z* = 237.2 (M+1).

[2334] **화합물 537:** 액체 암모니아 (100 g, 5.87 mol)을 반응 플라스크에서 -78 ℃에서 응축시켰다. 리튬 와이어 (2.50 g, 360.23 mmol)을 첨가했다. 혼합물을, 암청색 용액이 수득될 때까지 교반했다. THF (100 mL) 중 화합물 **536** (20.5 g, 86.75 mmol) 및 물 (1.50 g, 83.26 mmol)의 용액을 그 다음 첨가했다. 반응을 -30 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 aq. 암모늄 염화물의 첨가로 켄칭했다. 혼합물을 20 ℃로 가온시켜 암모니아를 증발시키고, 그 다음 EtOAc (500 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 물 (100 mL)로 세정하고; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 10/1 석유 에테르 /EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **537** (14 g, 68% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. *m/z* = 239 (M+1).

[2335] **화합물 538:** Et2O (300 mL) 중 화합물 537 (26 g, 109.10 mmol)의 용액에 리튬 수소화알루미늄 (1.24 g, 32.67 mmol)을 -78 ℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 하기의 주의 깊은 첨가로 켄칭했다: 10% aq.NH_4Cl (20 mL). 혼합물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고, 물 (200 mL)로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축시켜 화합물 **538** (에피머의 6/1 혼합물, 23 g, 88% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. *m/z* = 223.2 (M-OH).

[2336] **화합물 539:** CH2C12 (300 mL) 중 화합물 538 (23 g, 95.70 mmol)의 용액에 벤조일 염화물 (25.41 g, 180.77 mmol) 및 피리딘 (25 mL, 309.10 mmol)을 15 ℃에서 첨가하고, 16시간 동안 교반하고혼합물을 EtOAc (800 mL)로 희석하고, 물 (200 mL)로 세정했다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 15/1 석유 에테르 /EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 화합물 **539** (38 g)을 무색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. *m/z* = 345 (M+1).

[2337] **화합물 540:** EtOH (200 mL) 중 화합물 **539** (38 g, ≤ 95.70 mmol)의 용액에 3 N aq.HCl (100 mL, 300 mmol)을 첨가했다. 20 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고, 물 (100 mL)로 세정했다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 15/1 석유 에테르 /EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **540** 및 **541의** 혼합물(30 g)을 얻었다. 생성물을 40 ℃에서 석유 에테르 (100 mL)에 용해시키고, 20 ℃로 냉각시키고, 1시간 동안 유지했다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, *진공*

에서 건조시켜 화합물 **540** (19.2 g, **538**로부터 67% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 179 (M-OBz).

[2338] **화합물 542:** Et2O (600 mL) 중 화합물 540 (17.2 g, 57.26 mmol)의 용액에 붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트 (49.45 g, 348.41 mmol) 및 에틸 디아조아세테이트 (38.15 g, 334.35 mmol)을 순차적으로 0 ℃에서 N_2 하에서 첨가했다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16시간 동안 교반하고; 0 ℃로 냉각시키고; 그리고 하기로 켄칭했다: 10% aq.$NaHCO_3$ (100 mL). 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 30/1 석유 에테르 /EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 화합물 **542** (22 g)을 얻었고, 이것을 석유 에테르 (100 mL) 및 EtOAc (3 mL)의 혼합물로 15 ℃에서 1시간 동안 분쇄했다. 고체를 여과로 수집하고; 석유 에테르 (10 mL)로 세정하고; 그리고 *진공에서* 건조시켜 화합물 **542** (13.4 g, 61% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. 모액을 감압 하에서 농축했다. 잔류물 (6.5 g)을 석유 에테르 (20 mL)에 용해시키고, -30 ℃에서 1시간 동안 교반하고침전된 고체를 여과로 수집하고, *진공에서* 건조시켜 제^2 수확의 화합물 **542** (1.7 g, 8% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 387 (M+1).

[2339] **화합물 543:** 2,4,6-콜리딘 (50 mL) 중 화합물 **542** (10 g, 25.87 mmol), 리튬 아이오다이드 (15 g, 112.07 mmol) 및 물 (5 g, 277.54 mmol)의 혼합물을 150 ℃에서 2시간 동안 N_2 하에서 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고, 물 (300 mL)로 세정했다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 20/1 석유 에테르 /EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **543** (8.1 g, 97% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. *m/z* = 193 (M-OBz).

[2340] **화합물 544:** EtOH (200 mL) 중 화합물 **543** (8.1 g, 25.76 mmol)의 용액에 2 M aq.NaOH (30 mL, 60 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 15 ℃에서 16시간 동안 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 EtOAc (500 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 하기로 세정하고: 1 N aq.HCl (100 mL) 및 10% aq.$NaHCO_3$ (100 mL); Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 6/1 석유 에테르 /EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **544** (4.8 g, 89% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 193 (M-OH).

[2341] **화합물 545:** CH2Cl2 (16 mL) 중 화합물 544 (1.7 g, 8.08 mmol)의 용액에 N_2 하에서 실온에서 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (4.22 mL, 24.23 mmol) 및 메톡시메틸 염화물 (1.23 mL, 16.19 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 하기로 처리했다: 1 N aq.HCl (20 mL). 유기상을 분리하고, 하기로 세정했다: 1 N aq.HCl (2 X 20 mL). 조합된 수성 세정물을 EtOAc (2 X 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축시켜 화합물 **545** (2.0 g, 97% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 193 (M-OMOM).

[2342] **화합물 546:** t-BuOH (5 mL) 중 화합물 545 (712 mg, 2.80 mmol)의 용액에 실온에서 벤즈알데하이드 (512 mg, 5.04 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 그 다음 칼륨 *tert*-부톡시드 (393 mg, 3.50 mmol)으로 처리했다. 플라스크 목을 *t*-BuOH (2 mL)로 린스했다. 반응 혼합물을 20시간 동안 환류하고, 그 다음 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 MTBE (40 mL)로 희석하고, 물 (3 X 20 mL)로 세정했다. 조합된 수성 세정물을 MTBE (20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **546** (290 mg, 30% 수율)을 황색 반고체로서 얻었다. *m/z* = 343.2 (M+1).

[2343] **화합물 547a:** 칼륨 *tert*-부톡시드 (138 mg, 1.23 mmol) 및 2-메틸이소니코틴이미드아미드 하이드로클로라이드 (105 mg, 0.61 mmol)을 마이크로파 바이알에서 칭량했다. 1,4-디옥산 (2.8 mL) 중 화합물 **546** (32 mol% 화합물 **545**을 함유함, 140 mg, 0.30 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 Biotage 마이크로웨이브에서 200 ℃에서 1시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (40 mL)와 물 (40 mL) 사이에서 분할시켰다. 유기 추출물을 분리하고, 물 (20 mL)로 세정했다. 조합된 수성 세정물을 EtOAc (2 X 30 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **547a** (65 mg, 47% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 458.3 (M+1).

[2344] **화합물 548a:** THF (1.3 mL) 중 화합물 **547a** (132 mg, 0.29 mmol)의 용액에 물 (0.4 mL) 및 12 N aq.HCl (0.15 mL, 1.80 mmol)을 순차적으로 실온에서 첨가했다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반한 후, MTBE (40 mL) 및 1 N aq.NaOH (2 mL)을 첨가했다. 혼합물을 하기로 세정했다: 포화 aq.$NaHCO_3$ (20 mL). 수세물을 EtOAc (3 X 15

mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **548a** (103 mg, 86% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 414.2 (M+1).

[2345] **화합물 549a:** CH2C12 (2.5 mL) 중 화합물 548a (100 mg, 0.24 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (210 mg, 0.50 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응을 7시간 동안 실온에서 교반한 후, aq.10% Na_2SO_3 (10 mL)을 첨가했다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, 혼합물을 CH_2Cl_2 (3 X 15 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 하기로 세정하고: aq. 포화$NaHCO_3$ (15 mL); Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 60% 아세톤으로 용출함)로 정제하여 화합물 **549a** (96 mg, 96% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 412.2 (M+1).

[2346] **화합물 550a:** 에틸 포르메이트 (0.55 mL, 6.84 mmol) 중 화합물 **549a** (94 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.52 mL, 2.27 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. 12 N aq.HCl (0.21 mL, 2.52 mmol), EtOH (1.8 mL), 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (24 mg, 0.35 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 5시간 동안 가열시키고, 농축했다. 포화 aq.$NaHCO_3$ (10 mL)을 첨가했다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (3 X 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **550a** (80 mg, 80% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 437.2 (M+1).

[2347] **화합물 551a:** 화합물 **550a** (75 mg, 0.17 mmol)을 MeOH (1.7 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.080 mL, 0.35 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. MTBE (10 mL) 및 10% aq.NaH_2PO_4 (10 mL)을 첨가했다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물로 세정하고; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **551a** (69 mg, 92% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 437.2 (M+1).

[2348] **T182:** 화합물 **551a** (68 mg, 0.16 mmol)을 무수 DMF (0.38 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.4 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (23 mg, 0.080 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (0.038 mL, 0.47 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃에서 2.5시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc (20 mL)을 첨가했다. 혼합물을 물 (3 X 15 mL)로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔존 피리딘을 회전식 증발기 상에서 톨루엔으로 공비 증발에 의해 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 70% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T182** (58 mg, 85% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 435.2 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.09 (ddd, *J* = 5.2, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.50 (dq, *J* = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 2.36 (td, *J* = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[2349] **화합물 547b:** 칼륨 *tert*-부톡시드 (157 mg, 1.40 mmol) 및 퀴놀린-5-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (146 mg, 0.70 mmol)을 마이크로파 바이알에서 칭량했다. 1,4-디옥산 (3.2 mL) 중 화합물 **546** (42 mol% 화합물 **545**을 함유함, 160 mg, 0.30 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 Biotage 마이크로웨이브에서 200 ℃에서 1시간 동안 가열시키고실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (15 mL) 및 물 (15 mL) 사이에서 분할시켰다. 유기 추출물을 분리하고, 물 (15 mL)로 세정했다. 조합된 수성 세정물을 EtOAc (2 X 10 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 화합물 **547b** (90% 순수한, 45 mg, 27% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 494.2 (M+1), 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[2350] **화합물 548b:** THF (1.1 mL) 중 화합물 **547b** (90% 순수한, 106 mg, 0.19 mmol)의 용액에 물 (0.2 mL) 및 12 N aq.HCl (0.19 mL, 2.28 mmol)을 순차적으로 실온에서 첨가했다. 혼합물을 7시간 동안 실온에서 교반한 후, MTBE (20 mL) 및 1 N aq.NaOH (2.4 mL)을 첨가했다. 혼합물을 포화 aq.$NaHCO_3$ (20 mL)로 희석하고, CH_2Cl_2 (3 X 20

mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **548b** (73 mg, 84% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 450.2 (M+1).

[2351] **화합물 549b:** CH2Cl2 (1.6 mL) 중 화합물 548b (73 mg, 0.16 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (138 mg, 0.33 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응을 5시간 동안 실온에서 교반한 후, 추가 양의 데스-마틴 페리오디난 (69 mg, 0.16 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온에서 추가 2시간 동안 교반하고, 하기로 켄칭했다: 10% aq.Na_2SO_3 (10 mL) 및 10% aq.$NaHCO_3$ (10 mL). 실온에서 5분 동안 교반한 후, 혼합물을 CH_2Cl_2 (3 X 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고; 그리고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 70% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **549b** (59 mg, 81% 수율)을 백색 포움으로서 얻었다. *m/z* = 448.2 (M+1).

[2352] **화합물 550b:** 에틸 포르메이트 (0.31 mL, 3.85 mmol) 중 화합물 **549b** (57 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.29 mL, 1.27 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. 12 N aq.HCl (0.12 mL, 1.44 mmol), EtOH (1.2 mL), 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (14 mg, 0.20 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 혼합물을 55 ℃에서 5시간 동안 가열시키고, 농축했다. 잔류물을 하기 사이에서 분할시켰다: EtOAc (20 mL) 및 포화 aq.$NaHCO_3$ (20 mL). 수성상을 분리하고, EtOAc (2 X 10 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 70% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **550b** (49 mg, 81% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 473.2 (M+1).

[2353] **화합물 551b:** 화합물 **550b** (48 mg, 0.10 mmol)을 MeOH (1.0 mL)에 용해시켰다. 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 25 wt.%, 0.047 mL, 0.21 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 하기 사이에서 분할시켰다: CH_2Cl_2 (20 mL) 및 10% aq.NaH_2PO_4 (10 mL). 수성상을 분리하고, CH_2Cl_2(2 X 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물로 세정하고; Na_2SO_4로 건조시키고; 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **551b** (39 mg, 81% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 473.2 (M+1).

[2354] **T183:** 화합물 **551b** (38 mg, 0.080 mmol)을 무수 DMF (0.2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. DMF (0.2 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (11.5 mg, 0.040 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고피리딘 (0.032 mL, 0.40 mmol)을 첨가했다. 반응을 55 ℃에서 2시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. EtOAc (20 mL)을 첨가했다. 혼합물을 물 (3 X 20 mL)로 세정했다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 80% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T183** (28 mg, 74% 수율)을 백색 포움성 고체로서 얻었다. *m/z* = 471.2 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (ddd, *J* = 8.7, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.97 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 8.25 (dt, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 4H), 3.14 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.51 (dq, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 2.41 (td, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.03 - 1.83 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[2355] **T184:** 화합물 **T50** (140 mg, 0.319 mmol), 하이드리도(디메틸아포스핀 산-kP)[수소 비스(디메틸포스피니토-kP)]백금(II) (13.1 mg, 0.031 mmol), EtOH (3 mL) 및 물 (3 mL)의 혼합물을 4시간 동안 공기에 개방 환류시켰다. 촉매를 Celite®의 패드를 통한 여과로 제거했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 화합물 **T184** (86 mg, 59% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 457.1 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 5.2, 0.9 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 5.72 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.07 - 2.88 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.24 (td, *J* = 12.7, 2.6 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[2356] **T185:** 화합물 **131** (91 mg 0.207 mmol), 하이드리도(디메틸아포스핀 산-kP)[수소 비스(디메틸포스피니토-kP)]백금(II) (8.5 mg, 0.020 mmol), EtOH (2 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합물을 4시간 동안 공기에 개방 환류시켰다. 촉

매를 셀라이트의 패드를 통한 여과로 제거했다. 여과물을 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 용출함)로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었고, 이것을 환류에서 5분 동안 EtOAc로 분쇄하고, 그 다음 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과로 수집하고, *진공에서* 건조시켜 화합물 **T185** (20 mg, 21% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. *m/z* = 459.2 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.13 (ddd, *J* = 5.2, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 5.36 (bs, 3H), 3.04 (d, *J* =14.8 Hz, 1H), 2.98 - 2.78 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (dd, *J* = 14.4, 2.5 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.68 (ddd, *J* = 11.7, 10.7, 2.2 Hz, 1H), 1.49 (qd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H).

[2357] **실시예 2: 생물학적 활성 방법 및 물질**

[2358] **A. AREc32 루시퍼라아제 리포터 검정**

[2359] AREc32 루시퍼라아제 리포터 검정은 배양된 포유동물 세포에서 Nrf2 전사 인자의 내인성 활성의 정량적 평가를 허용한다. AREc32 세포는 랫트 GSTA2 산화방지제 반응 인자 (ARE) 서열의 8개 카피의 다운스트림에 위치한 개똥벌레 루시퍼라아제 유전자를 함유하는 리포터 작제물로 안정적으로 형질감염된 MCF-7 인간 유방 암종 세포로부터 유래된다 (Wang 등, 2006; CXR Biosciences). 활성 NRF2는 ARE 서열에 결합하고 개똥벌레 루시퍼라아제 유전자의 발현을 증가시킨다. 테스트 화합물의 NRF2-활성화 잠재성을 평가하기 위해, AREc32 세포가 DMEM + 10% FBS + 0.8 mg/mL 게네티신에서 3중으로 20,000 세포/웰의 밀도로 흑색 96-웰 플레이트에 분주되었고 가습된 분위기에서 5% CO_2로 37 ℃에서 인큐베이션되었다. 다음날, 세포는 DMSO (비히클) 또는 테스트 화합물 (0.4 - 200 nM 또는 2 - 1000 nM의 농도 범위)로 19시간 동안 처리되었다. 루시퍼라아제 활성은 ONE-Glo 루시퍼라아제 검정 (Promega)을 사용하여 결정되었다. 발광 신호는 BMG Pherastar 마이크로플레이트 판독기 상에서 측정되었다. 테스트 화합물-처리된 웰들로부터 평균 발광 값은 DMSO-처리된 웰들의 것에 정규화되었고 유도-배수로 표시되었다. 데이터는 미국 캘리포니아주 라 졸라 소재의 GraphPad 소프트웨어로부터의 윈도우용 GraphPad Prism 버전 6.00을 사용하여 분석되었다. 가변성 슬로프를 사용한 로그 (효능제) 대 반응으로 비-선형 회귀 곡선을 데이터를 피팅하기 위해 사용하였다. 적용가능한 경우, DMSO에 비하여 50-배의 최대 역치값이 설정되었다. EC_{2X} 값은 곡선으로부터 보간되었다. EC_{2X}는 GST ARE 루시퍼라아제 리포터 활성을 2-배로 증가시키기 위해 요구된 테스트 화합물의 농도에 상응한다.

[2360] **B. RORγ 검정 및 세포 생존력**

[2361] RORγ 검정 시스템은 Indigo Biosciences로부터 구매되었다. 이 핵 수용체 검정은 인간 RAR-관련된 고아 수용체 감마 (RORγ)의 하이브리드 형태를 높은 수준으로 발현하도록 조작된 인간 세포주를 이용한다. 고유한 RORγ 수용체의 N-말단 DNA 결합 도메인 (DBD)은 효모 GAL4-DBD로 치환되어 GAL4-RORγ 하이브리드 핵 수용체를 생성했다. 리포터 세포주는 GAL4 업스트림 활성화 서열 (UAS)의 제어 하에서 투구벌레 루시퍼라아제 유전자를 인코딩하는 플라스미드로 형질감염된다. GAL4는 UAS에 결합하고 다운스트림 표적 유전자의 전사를 증가시킨다. GAL4-RORγ 하이브리드는 구성적으로 활성이고; 따라서, 이 리포터 검정 시스템의 원리 적용은 인간 RORγ에 대한 역-효능제 활성을 정량하기 위해 테스트 화합물을 선별하는 것이다. 테스트 화합물의 RORγ 역-효능제 활성을 평가하기 위해, 리포터 세포를 백색 96-웰 플레이트에 3중으로 분주하고 가습된 분위기에서 23시간 동안 5% CO_2로 37 ℃에서 DMSO (비히클) 또는 테스트 화합물 (0.4 - 200 nM 또는 2 - 1000 nM의 농도 범위)로 처리하였다. 이 인큐베이션 후, 루시페린을 웰들에 첨가하고 BMG Pherastar 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 발광 신호를 측정함에 의해 루시퍼라아제 활성을 결정하였다. 생존력은 생존 세포 다중 검정 (Indigo Biosciences)을 사용하여 결정하였다. 테스트 화합물 샘플로부터의 값은 DMSO-처리 샘플로부터의 값들에 정규화되었다. 데이터는 윈도우용 GraphPad Prism 버전 6.00 (GraphPad 소프트웨어, 미국 캘리포니아주 라 졸라 소재)을 사용하여 분석되었다. 가변성 슬로프를 사용한 로그 (효능제) 대 정규화된 반응으로 비-선형 회귀 분석을 적용하여 데이터를 피팅하고 RORγ의 억제 및 세포 생존력에 대한 IC_{50} 값을 결정하였다.

[2362] **C. 분화된 원발성 인간 T-세포로부터 IL-17 방출 및 세포 생존력**

[2363] 원발성 인간 동결보존된 CD4+ T 세포 (Lonza, 공여체 #0000402103)를 제조자의 권고에 따라 림프구 성장 배지-3 (LGM-3, Lonza)에 플레이팅하고 가습된 분위기에서 5% CO_2 로 37 ℃에서 대략 3시간 동안 회수하였다. 회수 단계 후, 세포는 원심분리로 수집하고 DMSO (비히클) 또는 테스트 화합물 (2 - 500 nM 또는 4-1000 nM 농도 범위)을 함유한 LGM-3 배지에 웰 당 ~140,000 세포의 밀도로 96-웰 플레이트에 재분주하였다. 트리플리케이트 웰

들을 각각의 테스트 조건에 대해 플레이팅하였다. DMSO (최종 농도 ≤0.1%)를 비히클로 사용하였다. 플레이팅 직후, CD4+ T 세포를 Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28 (Life Technologies; 1:2.5의 비드-대-세포비)를 부가하여 활성화시키고 그리고 하기 사이토카인: 형질전환 성장 인자-β (TGF-β, 5 ng/mL), IL-6 (20 ng/mL), IL-23 (20 ng/mL), 및 IL-1β (10 ng/mL)의 혼합물을 부가하여 Th17 세포 안으로 분화시켰다. 미분화된 대조군 세포만 사이토카인 IL-2 (50 ng/mL) 수용하였다. 모든 인간 재조합 사이토카인은 R&D 시스템으로부터 구매하였다. 37 ℃에서 5% CO_2 가습된 분위기에서 46-시간 인큐베이션에 이어, 플레이트를 3분 동안 250 X *g*에서 원심분리하고 상청액 중 절반을 IL-17A 검정 (하기 참고)에 사용되는 신규한 플레이트로 이전하였다. 세포 생존력은 CyQuant Direct Assay (Life Technologies)를 사용하여 최초 플레이트에서 평가하였다. 테스트 화합물 샘플로부터의 CyQuant 값은 DMSO-처리된 샘플로부터의 값들에 대해 정규화되었다. 상청액에서 IL-17A의 농도는 제조자의 프로토콜에 따라 균질한 시간-분해 형광 (HTRF) 검정 (Cisbio Bioassays)을 사용하여 측정하였다. 검정은 실온에서 낮은 용적, 고체 백색 384-웰 플레이트 (Greiner Bio-One)에서 수행하였다. 샘플 및 표준 (연속으로-희석된 인간 재조합 IL-17A (0 내지 5,000 pg/mL 농도 범위; Cisbio Bioassays)을 항-인간 IL-17A 항체 콘주게이트로 16시간 동안 인큐베이션하고 형광을 Pherastar *FS* 마이크로플레이트 판독기 (BMG Labtech)를 사용하여 HTRF 방식 (337 nm에서 여기 및 665 nm 및 620 nm에서 방출)에서 측정하였다. IL-17A 농도는 각각의 웰로부터의 상청액의 분취액을 반복하여 평가하여 테스트 조건당 총 6회 판독을 얻었다. 665 nm/620 nm 신호비를 계산하고 각각의 샘플에서 IL-17A의 농도는 표준 곡선으로부터 보간에 의해 결정하였다. 테스트 화합물 샘플로부터 IL-17A 값은 DMSO-처리 샘플로부터의 값들에 정규화되었다. 데이터는 윈도우용 GraphPad Prism 버전 6.00 (GraphPad 소프트웨어, 미국 캘리포니아주 라 졸라 소재)을 사용하여 분석되었다. 가변성 슬로프를 사용한 로그 (억제제) 대 정규화된 반응으로 비-선형 회귀 분석을 적용하여 데이터를 피팅하고 IL-17A 수준의 억제 및 세포 생존력에 대한 IC_{50} 값을 결정하였다.

[2364]

표 1: hIL17 억제, RORγ 억제, 및 NRF2 활성화 검정에서 화합물 활성

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T1		603	N/A	487
T2		120	N/A	247
T3		124	N/A	232
T4		142	N/A	449

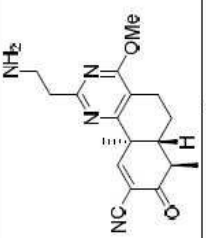
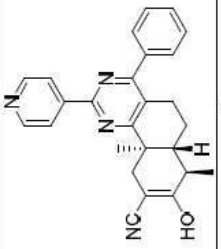
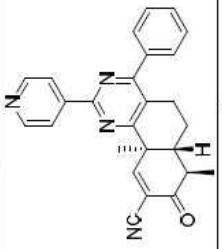
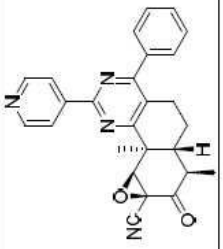
[2365]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T5		178	N/A	365
T6		152	N/A	341
T7		176	N/A	388
T8		299	185	534

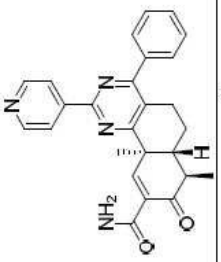
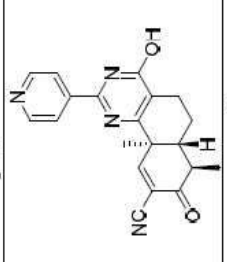
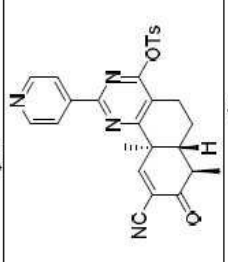
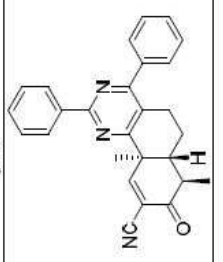
[2366]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T9		114	67	510
T10		N/A	N/A	N/A
T11		>2000	N/A	2438

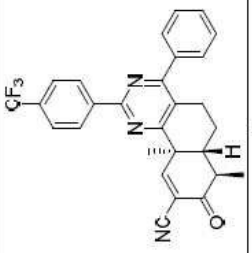
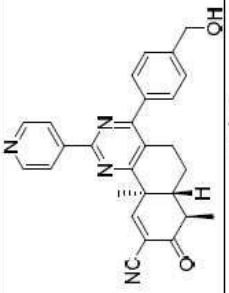
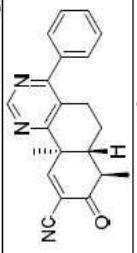
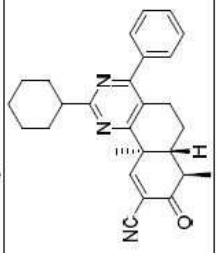
[2367]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T12		N/A	N/A	N/A
T13		748	476	>2000
T14		71	84	281
T15		117	N/A	738

[2368]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T16		305	223	1000
T17		>2000	N/A	839
T18		100	N/A	381
T19		143	N/A	741

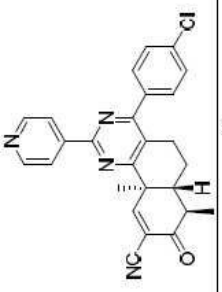
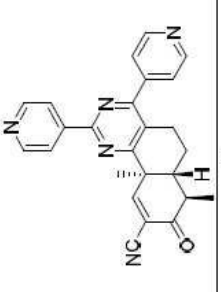
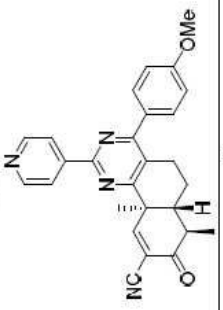
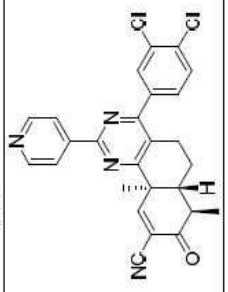
[2369]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T20		425	N/A	608
T21		233	N/A	443
T22		608	N/A	90
T23		255	40	144

[2370]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T24		399	N/A	171
T25		278	N/A	449
T26		220	N/A	267
T27		145	N/A	181

[2371]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T28		190	N/A	141
T29		337	N/A	484
T30		165	N/A	136
T31		228	N/A	186

[2372]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T32		54	68	272
T33		126	40	480
T34		482	N/A	469
T35		287	N/A	575

[2373]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T36		161	125	484
T37		52	32	351
T38		504	374	>2000
T39		87	63	427

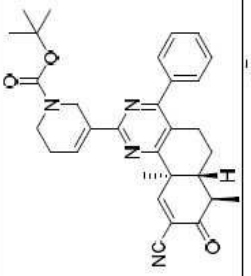
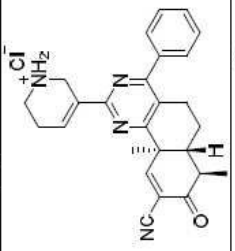
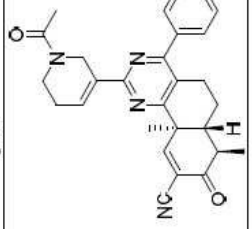
[2374]

화합물 ID	화합물	RORγ IC$_{50}$ (nM)	hIL17 IC$_{50}$ (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T40		67	63	273
T41		69	64	528
T42		88	165	513
T43		40	39	278

[2375]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T44		85	60	596
T45		723	1057	>2000
T46		116	177	735

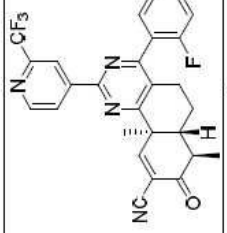
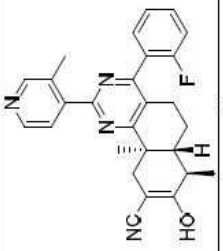
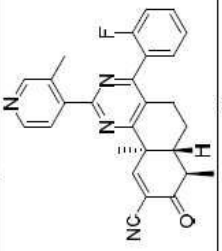
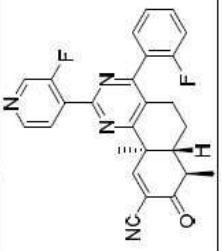
[2376]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T47		238	38	622
T48		171	225	460
T49		121	181	491

[2377]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T50		49	40	256
T51		50	47	364
T52		50	35	272
T53		69	33	380

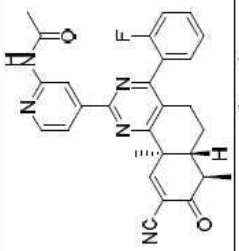
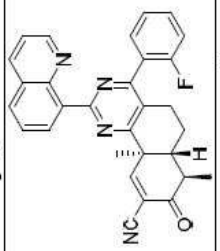
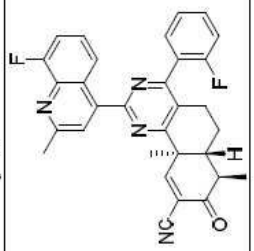
[2378]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T54		89	31	483
T55		1117	590	>2000
T56		51	46	193
T57		113	77	419

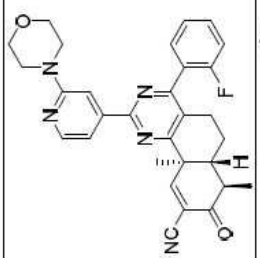
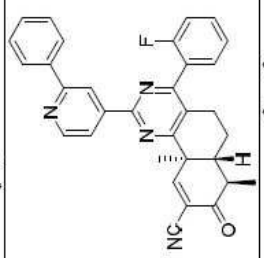
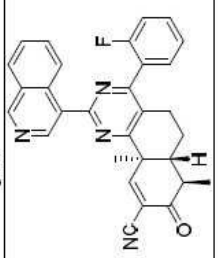
[2379]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T58		91	69	155
T59		155	34	311
T60		195	N/A	380

[2380]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T61		112	60	461
T62		130	39	401
T63		42	21	259

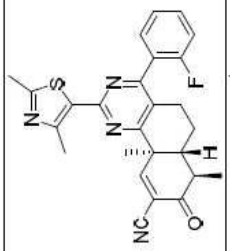
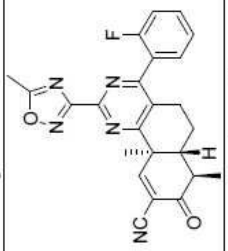
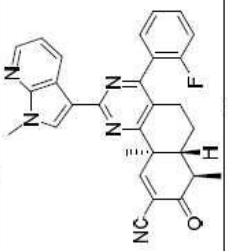
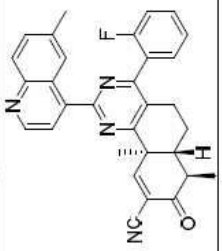
[2381]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T64		114	35	425
T65		129	29	463
T66		64	39	190

[2382]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T67		108	63	208
T68		121	31	253
T69		49	20	227

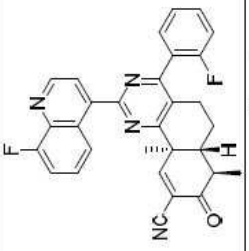
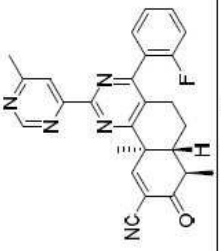
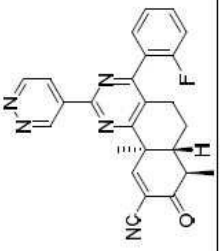
[2383]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T70		153	61	391
T71		229	198	780
T72		135	N/A	374
T73		141	69	407

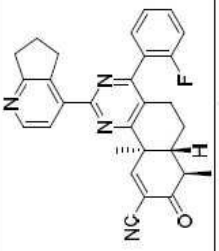
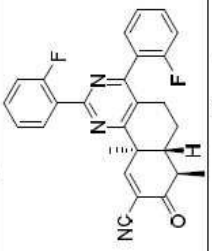
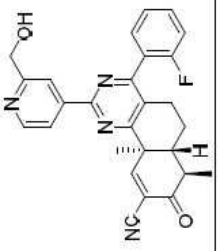
[2384]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T74		57	49	507
T75		82	42	552
T76		82	35	315

[2385]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T77		82	31	264
T78		184	89	629
T79		77	143	109

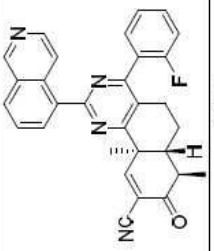
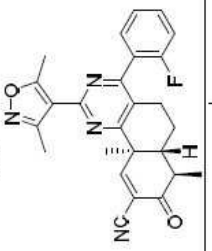
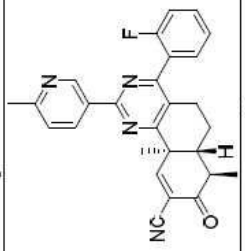
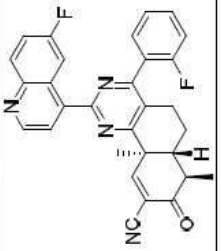
[2386]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T80		82	58	312
T81		247	N/A	705
T82		169	N/A	480

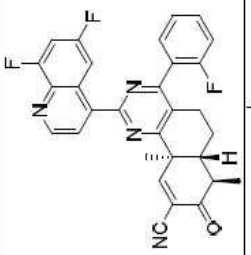
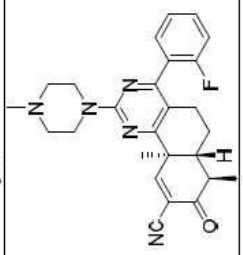
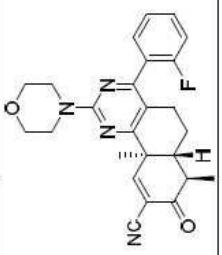
[2387]

화합물 ID	화합물	RORγ IC$_{50}$ (nM)	hIL17 IC$_{50}$ (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T83		72	35	484
T84		73	36	321
T85		88	38	307

[2388]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T86		112	33	276
T87		88	109	245
T88		99	N/A	177
T89		87	62	274

[2389]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T90		90	37	301
T91		323	265	552
T92		164	97	491

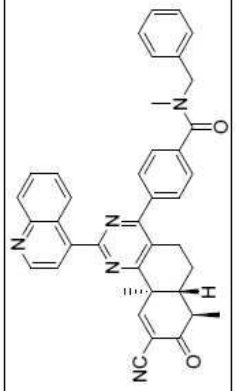
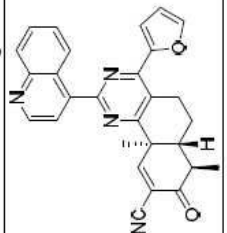
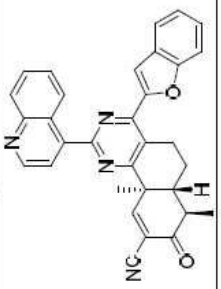
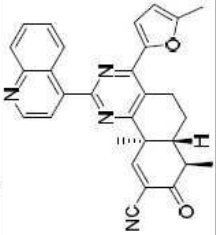
[2390]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T93		67	101	283
T94		52	58	321
T95		61	68	430
T96		135	58	492

[2391]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T97		80	35	330
T98		>2000	>1000	>2000
T99		194	189	508
T100		212	178	865

[2392]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T101		117	200	295
T102		59	153	287
T103		144	38	277
T104		92	86	293

[2393]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T105		44	65	292
T106		98	173	139
T107		101	170	284
T108		97	21	225

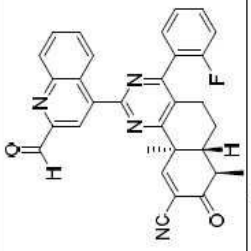
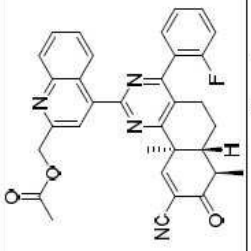
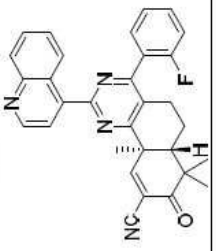
[2394]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T109		80	18	251
T110		82	37	317
T111		60	19	317
T112		87	85	559

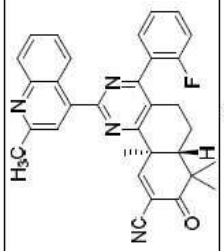
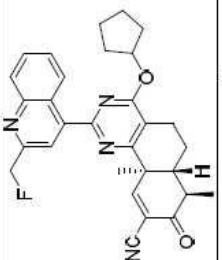
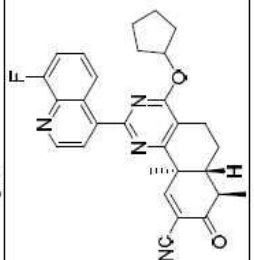
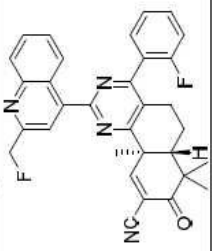
[2395]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T113		91	48	734
T114		89	46	484
T115		58	14	260

[2396]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T116		97	65	303
T117		73	58	232
T118		71	28	395

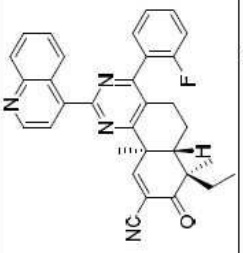
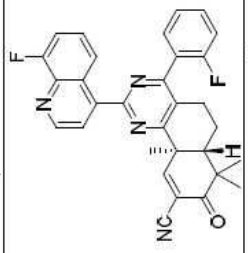
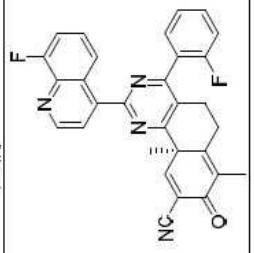
[2397]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T119		70	37	351
T120		51	29	334
T121		73	36	390
T122		60	31	402

[2398]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T123		55	20	371
T124		65	22	220
T125		117	27	549

[2399]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T126		56	36	280
T127		60	36	343
T128		238	N/A	1385

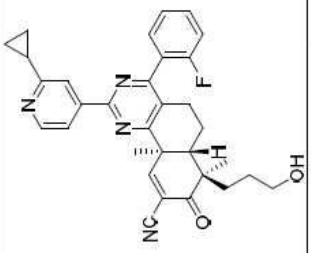
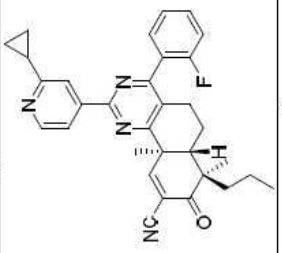
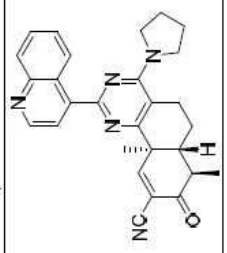
[2400]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T129		394	N/A	697
T130		183	N/A	692
T131		N/A	N/A	N/A
T132		113	74	437

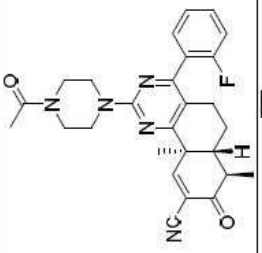
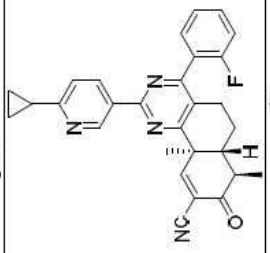
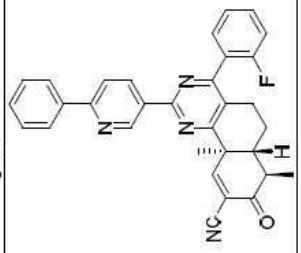
[2401]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T133		162	N/A	1199
T134		881	N/A	3137
T135		2048	N/A	>2000

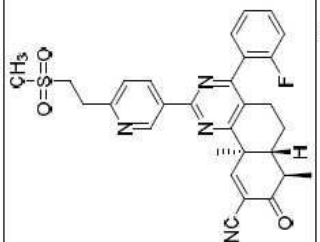
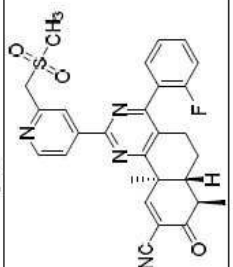
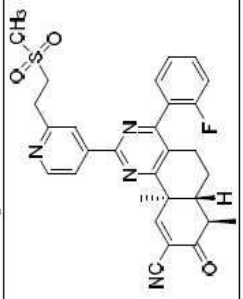
[2402]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T136		132	25	518
T137		114	9	274
T138		108	167	641

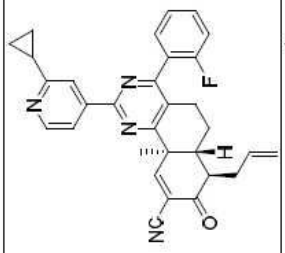
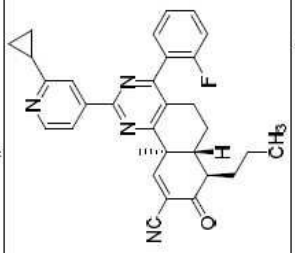
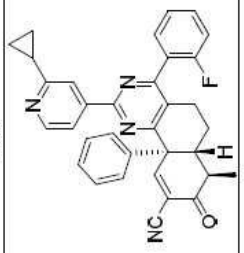
[2403]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T139		162	104	222
T140		179	26	451
T141		236	22	557

[2404]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T142		143	77	217
T143		210	94	538
T144		117	72	299

[2405]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T145		44	15	337
T146		49	10	447
T147		287	54	>2000

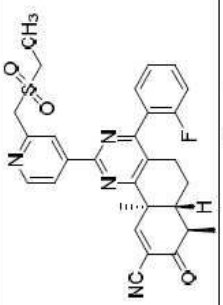
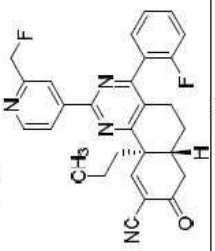
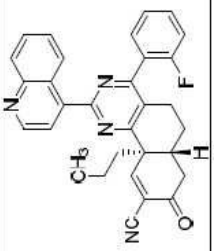
[2406]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T148		259	77	1758
T149		45	14	330
T150		>2000	N/A	>2000

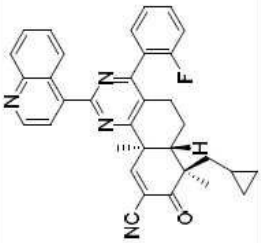
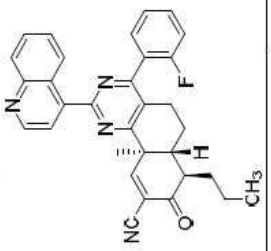
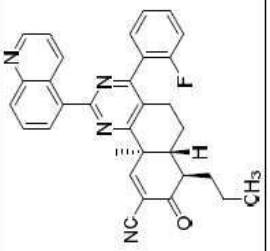
[2407]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T151		100	54	1111
T152		81	46	323
T153		102	52	282

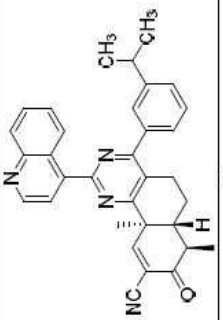
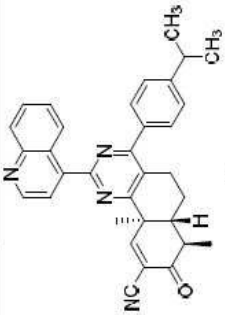
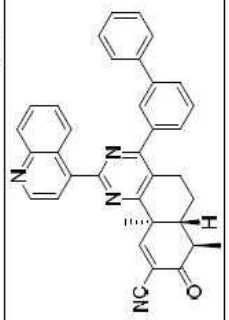
[2408]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T154		119	65	469
T155		100	71	267
T156		112	54	333

[2409]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T157		83	23	304
T158		36	16	315
T159		32	22	337

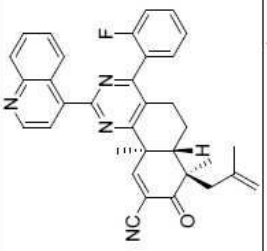
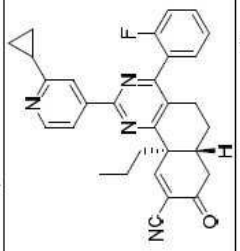
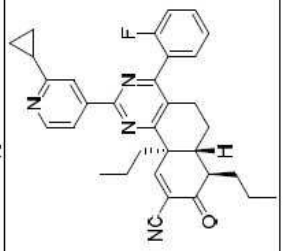
[2410]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T160		95	22	418
T161		134	N/A	158
T162		129	50	601

[2411]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T163		179	N/A	312
T164		201	352	1059
T165		274	65	863

[2412]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T166		141	31	878
T167		251	106	493
T168		156	32	1239

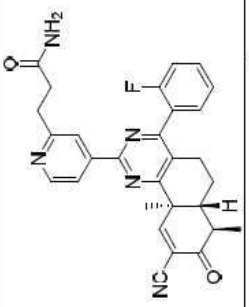
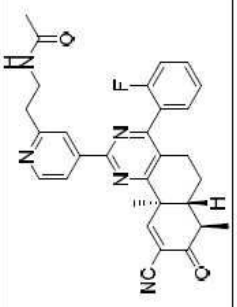
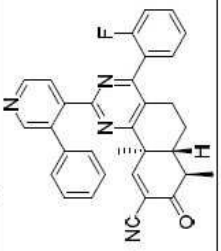
[2413]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T169		118	35	540
T170		245	147	1222
T171		263	120	1474
T172		189	N/A	998

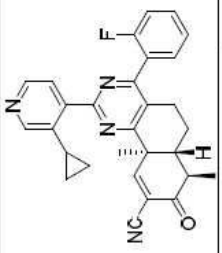
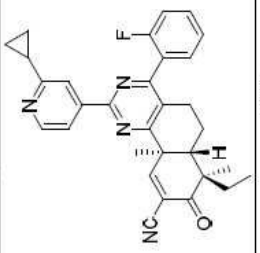
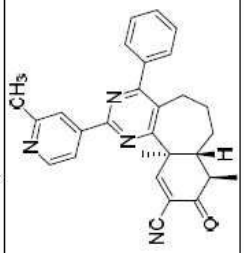
[2414]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T173		717	N/A	>2000
T174		190	N/A	>2000
T175		484	329	>2000
T176		834	455	>2000

[2415]

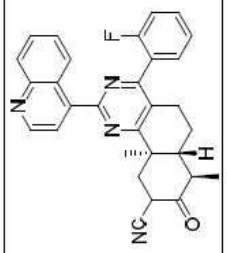
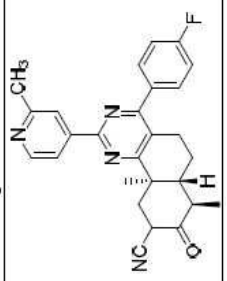
화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T177		151	N/A	491
T178		113	130	444
T179		115	27	649

[2416]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T180		61	21	494
T181		158	N/A	518
T182		37	44	892

[2417]

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T183		94	70	1868
T184		293	N/A	1832
T185		>2000	N/A	>2000

화합물 ID	화합물	RORγ IC_{50} (nM)	hIL17 IC_{50} (nM)	NRF2 ARE 2× (nM)
T186		382	195	>2000
T187		277	N/A	>2000

[2418]

[2419] * * * * * * * * * * * * * * * * *

[2420] 본 명세서에 개시되고 청구된 화합물, 조성물, 및 방법 모두는 본 개시내용에 비추어 과도한 실험 과정 없이 이루어지고 실행될 수 있다. 개시내용은 몇 개의 구현예에 집중되어 있거나 바람직한 구현예의 관점에서 기재되었을 수 있지만, 당해 분야의 숙련가에게 본 발명의 사상, 범위 및 개념을 벗어남이 없이 화합물, 조성물 및 방법에 변이 및 변형을 적용할 수 있음은 분명히 될 것이다. 당해 분야의 숙련가에게 분명한 모든 변이 및 변형은 첨부된 청구항들에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 사상, 범위 및 개념 내에 있는 것으로 간주된다.

[2421] **참조문헌**

[2422] 하기 참조문헌이 본 명세서에 제시된 것들에 대한 예시적인 절차 또는 다른 세부사항 보충을 제공하는 정도까지 이들은 구체적으로 본 명세서에 참고로 편입된다.

[2423] Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists*, 2nd ed., Academic Press, New York, 2012.

[2424] Bolli, 등, *Bioorg.& Med. Chem.Lett.*, 13: 955-959, 2003.

[2425] Bradshaw, 등, *Advanced Synthesis and Catalysts*, 351: 2482-2490, 2009.

[2426] Bronner, 등, *Expert Opin.Ther. Pat.*, 2016, Published Online Ahead of Print

[2427] Fujiwara, 등, *J. Immunol.*, 193(5): 2565-73, 2014.

[2428] Gaffen, 등, *Nature Reviews Immunology*, 14(9): 585-600, 2014.

[2429] Garigipati, *Tetrahedron Letters*, 31(14): 1969-1972, 1990.

[2430] *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use,* Stahl and Wermuth Eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

[2431] Lu 등, *J. Clin.Invest.*, 121(10): 4015-29, 2011.

[2432] Miosse and Kolls, *Nature Reviews*, 11(10): 763-776, 2012.

[2433] Reagan-Shaw 등, *FASEB J.*, 22(3): 659-661, 2008.

[2434] Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Ed., Wiley,* 2013.

[2435] Waite and Skokos, *International Journal of Inflammation*, 2012: 1-10, 2011.

[2436] Yang, 등, *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(10): 493-500, 2014.

[2437] Zhang, 등, *Acta Pharmacologica Sinica*, 36: 71-87, 2015.