



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월20일  
(11) 등록번호 10-2697360  
(24) 등록일자 2024년08월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 209/42 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07D 209/42 (2013.01)  
A61K 31/404 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7029528

(22) 출원일자(국제) 2018년03월09일

심사청구일자 2021년03월05일

(85) 번역문제출일자 2019년10월08일

(65) 공개번호 10-2019-0138790

(43) 공개일자 2019년12월16일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/021848

(87) 국제공개번호 WO 2018/165611

국제공개일자 2018년09월13일

(30) 우선권주장

62/469,987 2017년03월10일 미국(US)

62/523,154 2017년06월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02015164482 A1\*

(뒷면에 계속)

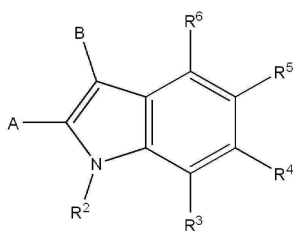
전체 청구항 수 : 총 24 항

심사관 : 김윤정

(54) 발명의 명칭 유출 펌프 억제제로서의 인돌 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물:



I

및 이의 염을 개시한다. 또한 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물 및 세균 감염 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물들을 개시한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4439* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61P 31/04* (2018.01)  
*C07D 401/04* (2013.01)  
*C07D 401/12* (2013.01)  
*C07D 401/14* (2013.01)  
*C07D 403/12* (2013.01)  
*C07D 405/04* (2013.01)

(72) 발명자

**위안, 이**

미국 08852 뉴저지주 먼마우스 정선 디어 파크 드  
라이브 9 스위트 제이-15

**장, 융정**

미국 08852 뉴저지주 먼마우스 정선 디어 파크 드  
라이브 9 스위트 제이-15

**쑤, 양성**

미국 08852 뉴저지주 먼마우스 정선 디어 파크 드  
라이브 9 스위트 제이-15

(56) 선행기술조사문헌

W02016040505 A1\*  
W02009103552 A1\*  
W02008012782 A2\*  
W02007115231 A2  
W02014078294 A1  
W02012084971 A1  
W02007115231 A1

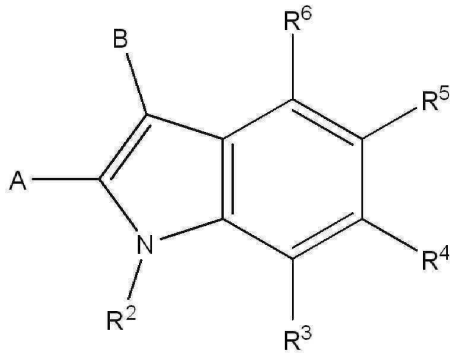
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 염:



I

이 때:

A는  $-C(=O)N(R^{a1})-R^1$ ,  $-(C_1-C_3)\text{알킬}-C(=O)N(R^{a1})R^1$ ,  $-(C_1-C_3)\text{알킬}-O-R^1$ ,  $-O-R^1$ ,  $-(C_1-C_3)\text{알킬}-N(R^{a1})-R^1$ ,  $-N(R^{a1})-R^1$ , 또는  $R^1$ 이고 B는 수소, 할로젠, 또는  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ 이고;

각  $R^1$ 은 독립적으로 다음과 같다:

(a)  $-NR^{b2}R^{c2}$ 로 구성된 그룹에서 선택된 2개 이상의 그룹들로 치환된  $(C_2-C_8)\text{알킬}$ ; 그리고 이 때  $(C_2-C_8)\text{알킬}$ 은 선택적으로 하나 이상의 할로,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$  또는  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}$ 로 독립적으로 치환되거나;

(b) 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)\text{알킬}$ -,  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}-NR^e-(C_1-C_4)\text{알킬}$ - 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $NR^e-(C_1-C_4)\text{알킬}$ -; 이 때 각  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}-NR^e-(C_1-C_4)\text{알킬}$ -은 하나 이상의  $Z^1$  또는  $Z^2$ 로 독립적으로 치환되고, 이 때 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)\text{알킬}$ - 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $NR^e-(C_1-C_4)\text{알킬}$ -은 독립적으로 하나 이상의  $Z^1$  또는  $Z^2$ 로 치환되고, 그리고 이 때 임의의 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)\text{알킬}$ -,  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴 } NR^e-(C_1-C_4)\text{알킬}$ - 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $NR^e-(C_1-C_4)\text{알킬}$ -인  $R^1$ 은 독립적으로 하나 이상의 할로,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $-C(=O)N((C_1-C_4)\text{알킬})_2$ ,  $-NHC(=O)(C_1-C_4)\text{알킬}-NH_2$ , 또는 3-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴로 선택적으로 치환되고 이 때  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}$  또는 3-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로젠,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)\text{알킬}$  또는  $-N((C_1-C_4)\text{알킬})_2$ 로 선택적으로 치환되고;

$R^2$ 는 수소,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$  또는 페닐- $(C_1-C_3)\text{알킬}$ -이고, 이 때 페닐은 하나 이상의  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $-O(C_1-C_4)\text{알킬}$ , 할로젠, 또는  $-NO_2$ 로 선택적으로 치환되고;

$R^3$ 는 수소, 할로,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $(C_1-C_4)\text{할로알킬}$ ,  $(C_1-C_4)\text{알콕시}$ ,  $(C_1-C_4)\text{할로알콕시}$ , 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $(C_1-C_4)\text{할로알킬}$ ,  $(C_1-C_4)\text{알콕시}$ , 및  $(C_1-$

C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

R<sup>4</sup>는 수소, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)알킬일-, 페녹시 또는 헤테로아릴옥시이고, 이 때 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)알킬일-, 페녹시 또는 헤테로아릴옥시는, 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

R<sup>5</sup>는 수소, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)알킬일-, 페녹시 또는 헤테로아릴옥시이고, 이 때 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)알킬일-, 페녹시 또는 헤테로아릴옥시는, 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

R<sup>6</sup>는 수소, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

각 Z<sup>1</sup>은 -NR<sup>b3</sup>R<sup>c3</sup>으로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고;

각 Z<sup>2</sup>는 독립적으로 하나 이상의 Z<sup>1</sup>으로 치환되고 선택적으로 하나 이상의 Z<sup>3</sup>로 선택적으로 치환된 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고;

각 Z<sup>3</sup>는 독립적으로 할로 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고;

각 R<sup>a1</sup>은 독립적으로 하나 이상의 할로젠 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로 선택적으로 치환된 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴 또는 3-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴이고;

각 R<sup>b2</sup> 및 R<sup>c2</sup>는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고;

각 R<sup>b3</sup> 및 R<sup>c3</sup>는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고; 그리고

각 R<sup>e</sup>는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이며,

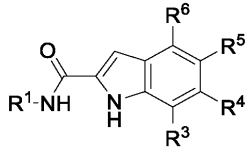
여기서 아릴은 고리 원자들이 탄소인 단일 방향족 고리 또는 다중 축합 고리계를 지칭하며, 6 내지 10개 탄소 원자, 또는 6 내지 12개 탄소 원자를 갖고; 여기서 헤테로아릴은 단일 방향족 고리 또는 다중 축합 고리계를 지칭하며, 1 내지 9개 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로 구성된 그룹에서 선택된 1 내지 4개 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10개 고리 원자를 갖는다.

## 청구항 2

청구항 1에 있어서, A는 -C(=O)N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup> 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-C(=O)N(R<sup>a1</sup>)R<sup>1</sup>이고, B는 수소, 할로젠, 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬임을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염.

## 청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 화학식 Ia인 화합물 또는 이의 염:



Ia

**청구항 4**

청구항 1 또는 2에 있어서, R<sup>3</sup>는 수소, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시임을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염.

**청구항 5**

청구항 1 또는 2에 있어서, R<sup>3</sup>는 수소 또는 페닐이고 이 때 페닐은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환됨을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염.

**청구항 6**

청구항 1 또는 2에 있어서, R<sup>4</sup>는 수소, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환됨을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염.

**청구항 7**

청구항 1 또는 2에 있어서, R<sup>4</sup>는 수소, 페닐, 또는 피리딘일이고 이 때 페닐 또는 피리딘일은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환됨을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염.

**청구항 8**

청구항 1 또는 2에 있어서, R<sup>5</sup>는 수소 또는 아릴이고 이 때 아릴은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환됨을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염.

**청구항 9**

청구항 1 또는 2에 있어서, R<sup>5</sup>는 수소 또는 페닐이고 이 때 페닐은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환됨을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염.

**청구항 10**

청구항 1 또는 2에 있어서, R<sup>6</sup>는 수소, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시임을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염.

**청구항 11**

청구항 1 또는 2에 있어서, R<sup>6</sup>는 수소 또는 페닐이고 이 때 페닐은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환됨을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염.

**청구항 12**

청구항 1 또는 2에 있어서, R<sup>1</sup>은 -NR<sup>b2</sup>R<sup>c2</sup>에서 독립적으로 선택된 둘 이상의 그룹들로 치환된 (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)알킬임을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염.

**청구항 13**

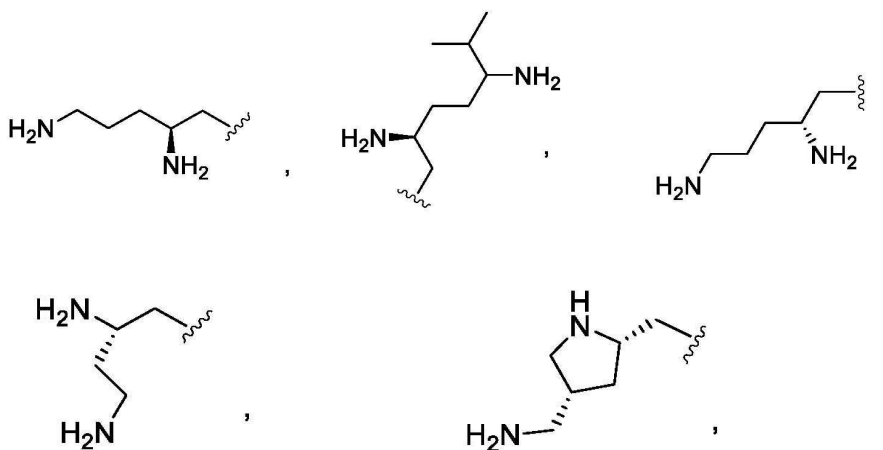
청구항 1 또는 2에 있어서, R<sup>1</sup>은 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴-NR<sup>c</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬- 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴-NR<sup>c</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-이고 이 때 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴-NR<sup>c</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-은 하나 이상의 Z<sup>1</sup> 또는 Z<sup>2</sup>로 독립적으로 치환되고, 그리고 이 때 각 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬- 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴-NR<sup>c</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-은 독립적으로 하나 이상의 Z<sup>1</sup> 또는 Z<sup>2</sup>로 치환되고, 그리고 이 때 임의의 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴 NR<sup>c</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬- 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴-NR<sup>c</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 하나 이상의 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -C(=O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬)<sub>2</sub>, -NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-NH<sub>2</sub>, 또는 3-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴로 선택적으로 치환되고 이 때 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴 또는 3-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬)<sub>2</sub>로 선택적으로 치환됨을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염.

**청구항 14**

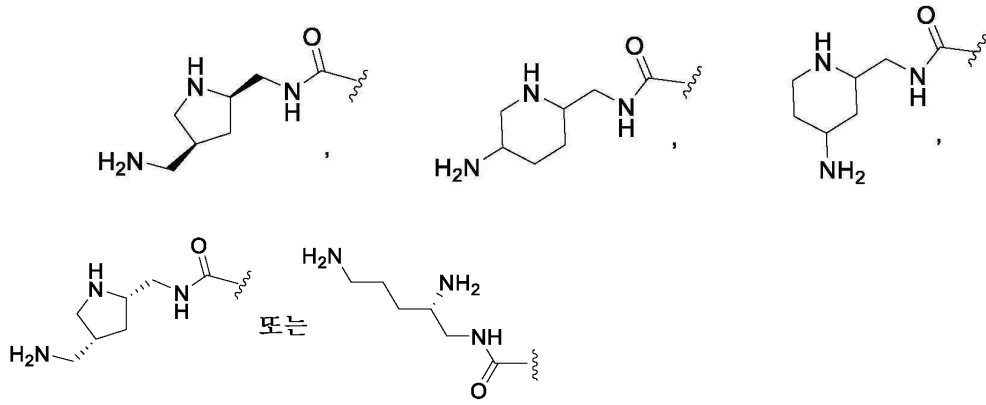
청구항 1 또는 2에 있어서, R<sup>1</sup>은 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-이고, 이 때 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-은 Z 및 하나 이상의 Z로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 치환되고, 이 때 각 Z는 독립적으로 -NR<sup>b3</sup>R<sup>c3</sup>이고 이 때 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-은 하나 이상의 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로 선택적으로 치환됨을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염.

**청구항 15**

청구항 1 또는 2에 있어서, R<sup>1</sup>은 다음과 같음을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염:

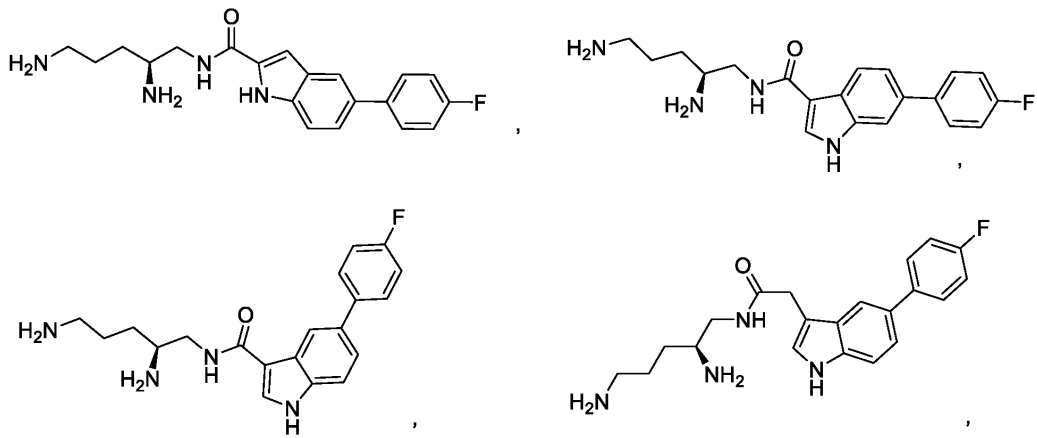


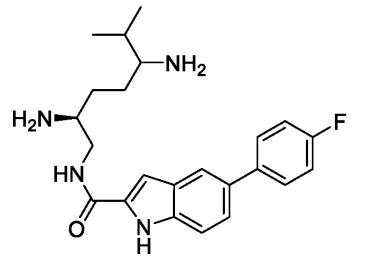
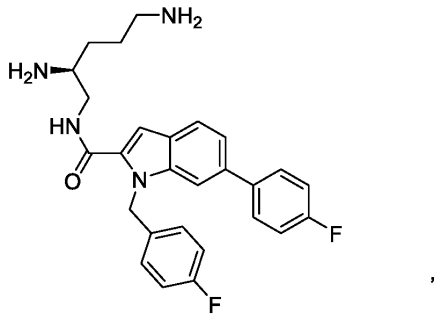
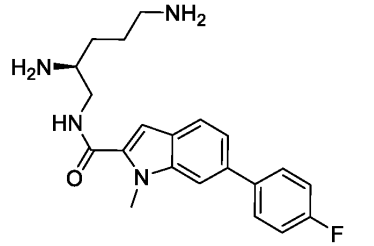
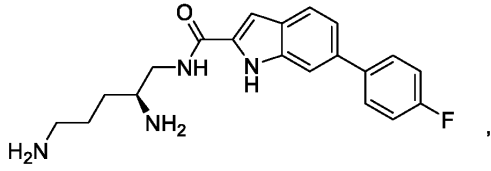
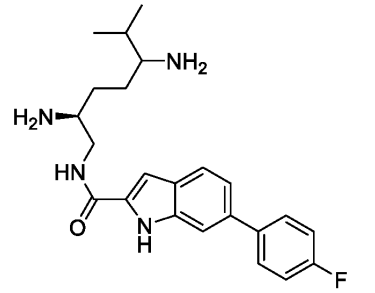
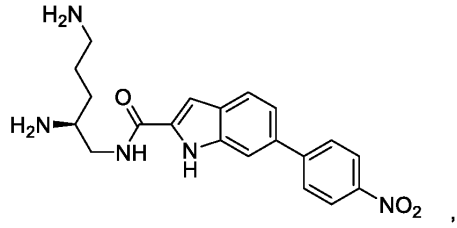


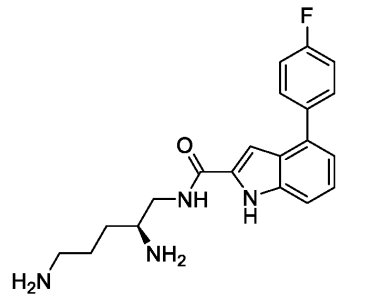
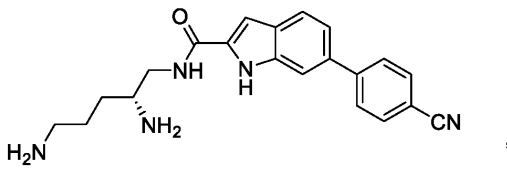
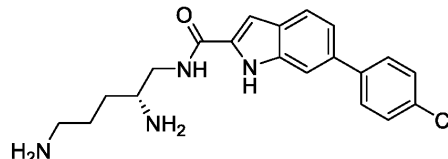
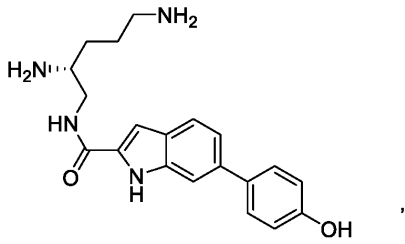
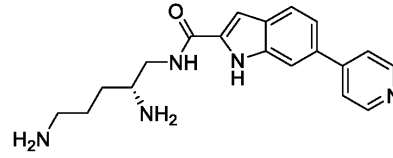
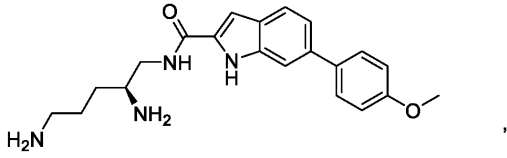
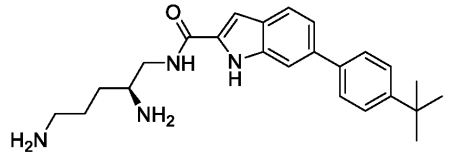
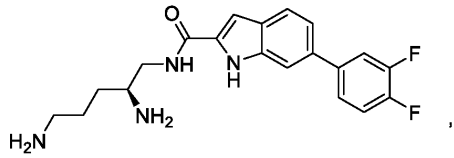


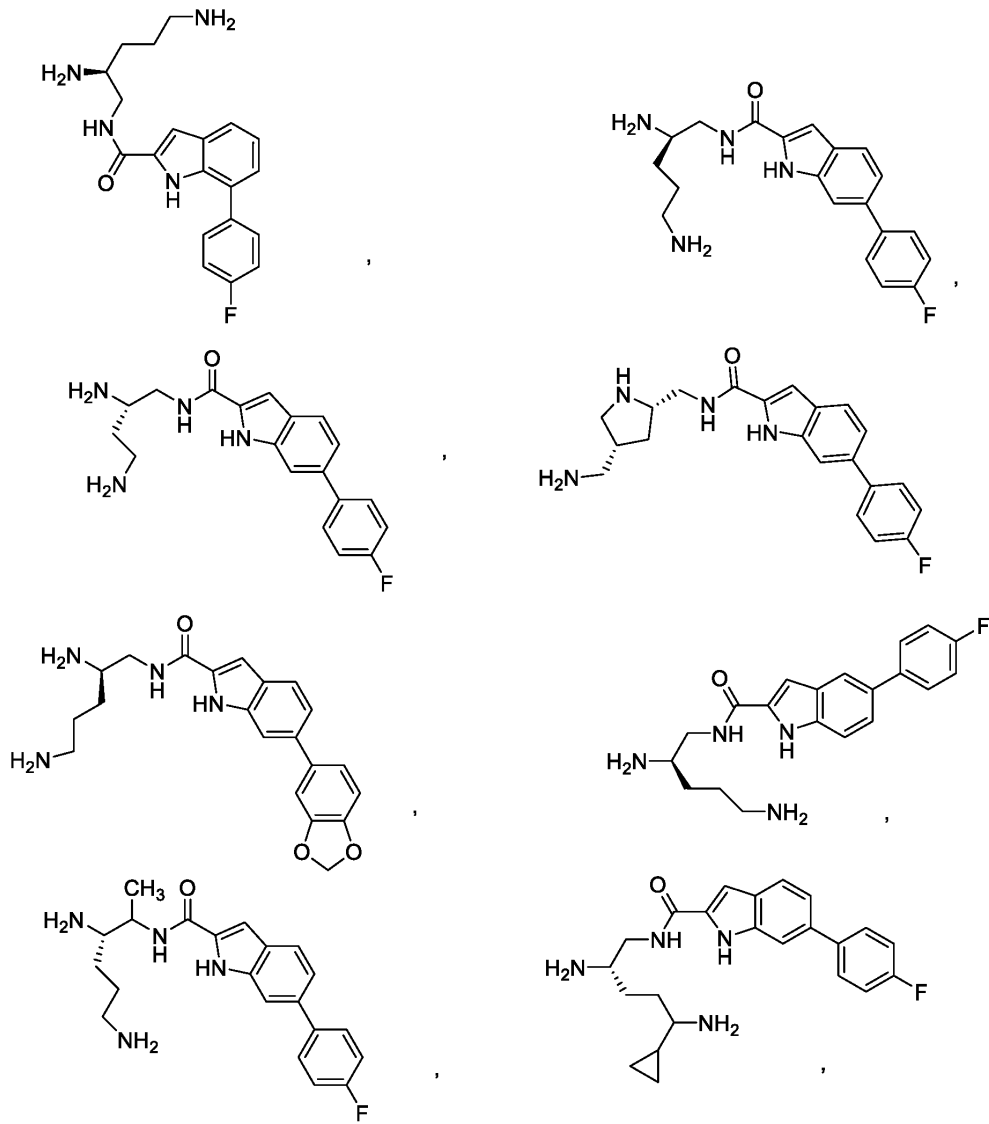
청구항 17

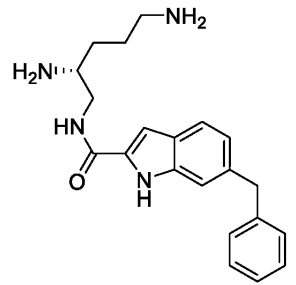
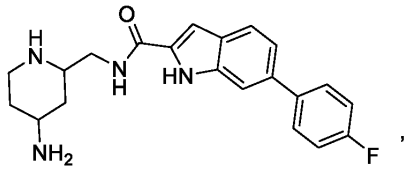
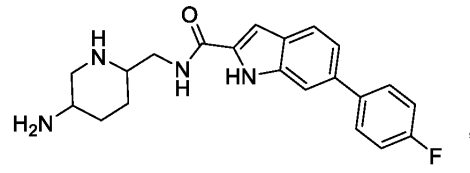
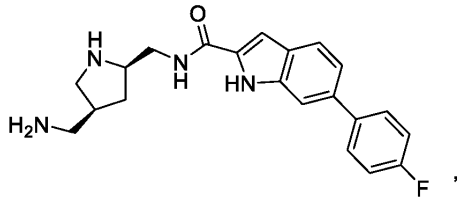
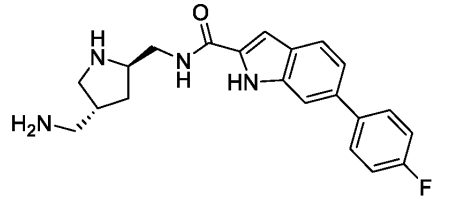
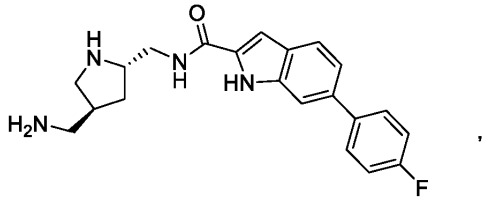
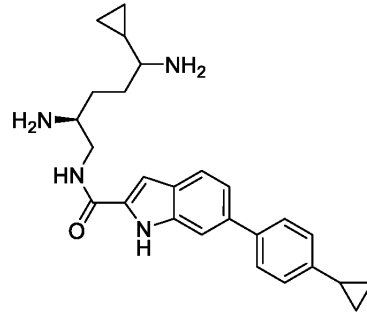
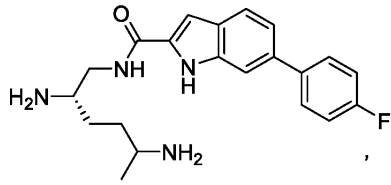
다음과 같은 화합물 또는 이의 염:

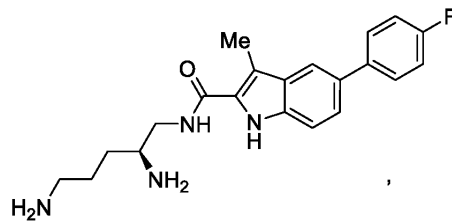
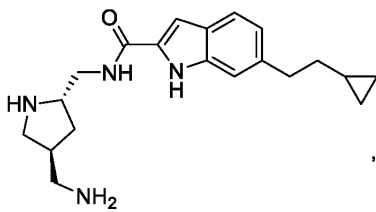
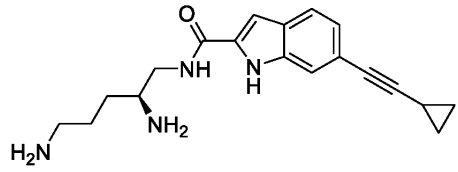
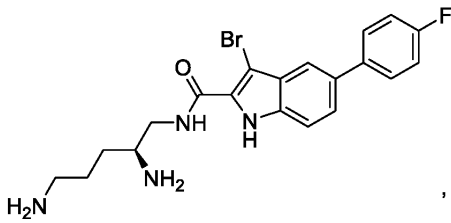
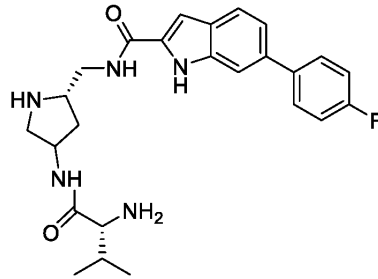
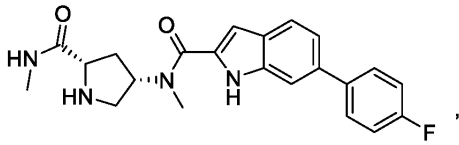
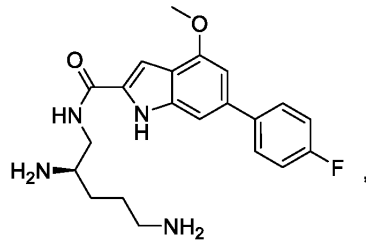
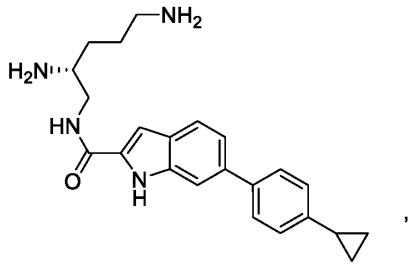


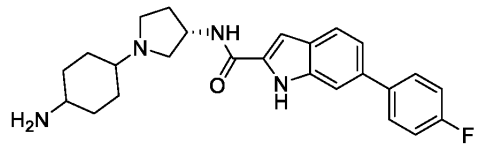
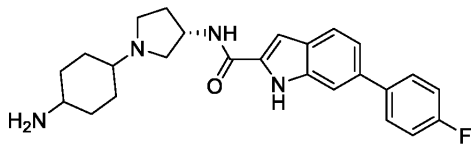
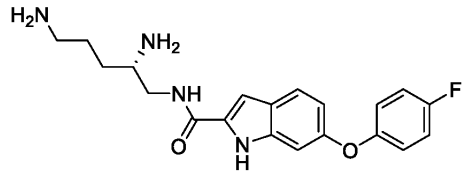
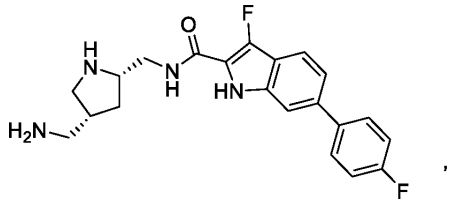
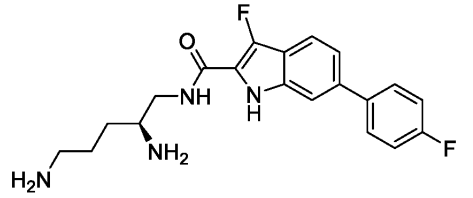
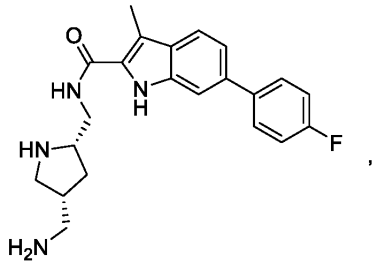
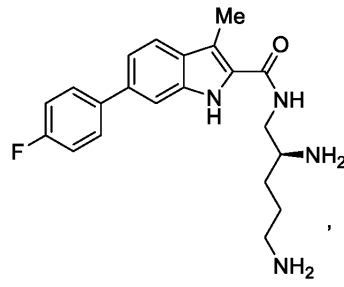
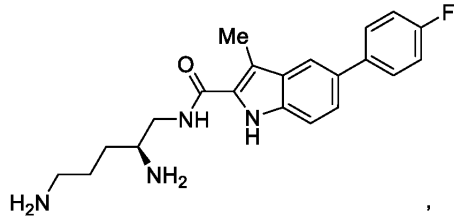


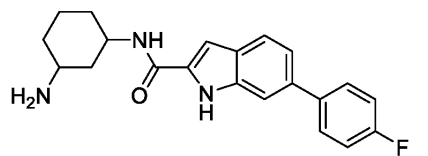
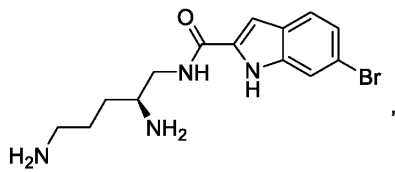
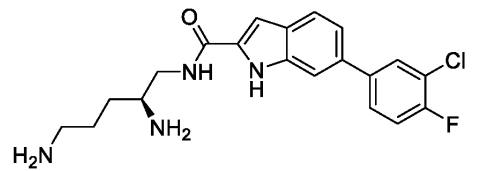
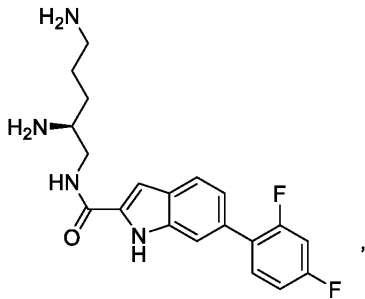
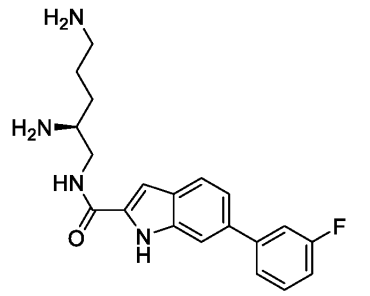
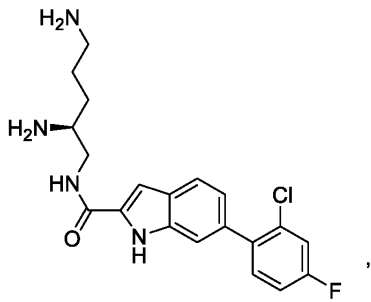
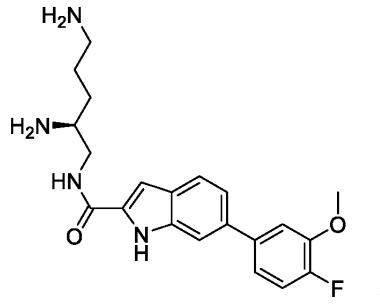
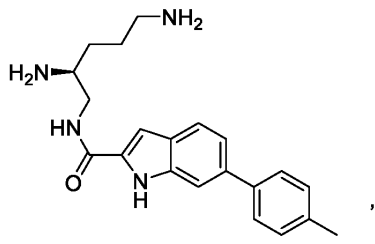


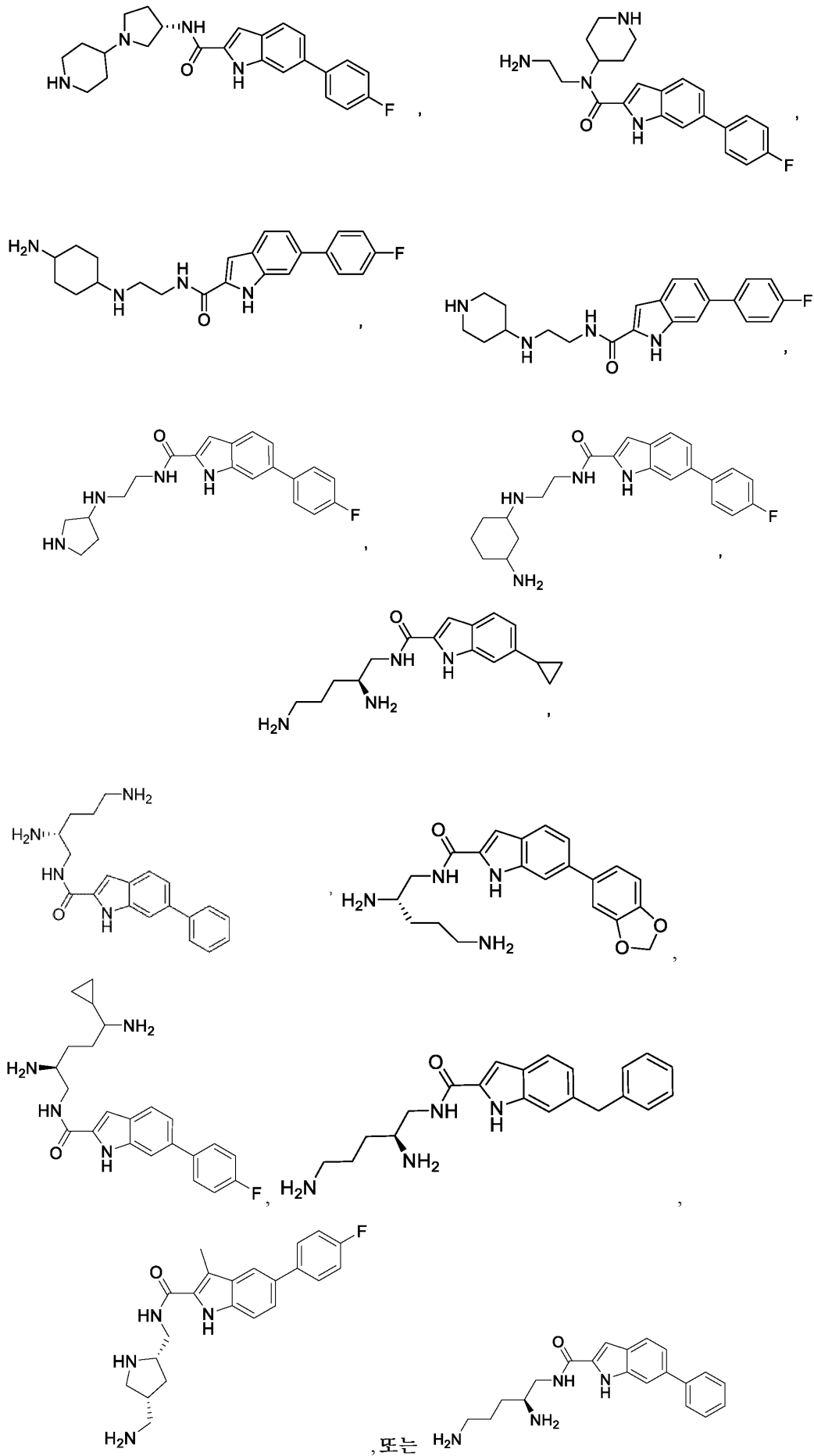












또는 이의 염.

**청구항 18**

동물에서 세균 감염을 치료하기 위한, 청구항 1, 2 및 17 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 및 제약학적으로 허용가능한 비히클을 포함하는 제약학적 조성물.

**청구항 19**

동물에서 세균 감염을 치료하기 위한, 청구항 1, 2 및 17 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 항균제 및 제약학적으로 허용가능한 비히클을 포함하는 제약학적 조성물.

**청구항 20**

청구항 1, 2 및 17 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 동물에서의 세균 감염 치료를 위해 세균 배출 펌프의 예방적 또는 치료적 억제제를 위한, 청구항 1, 2 및 17 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약학적 조성물.

**청구항 21**

청구항 1, 2 및 17 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 항균제를 동물에게 공-투여하는 것을 포함하는 동물에서의 세균 감염의 치료 또는 예방을 위한, 청구항 1, 2 및 17 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약학적 조성물.

**청구항 22**

동물에서의 세균 감염 치료를 위해 세균 배출 펌프의 예방적 또는 치료적 억제제를 위한, 청구항 1, 2 및 17 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약학적 조성물.

**청구항 23**

동물에서 세균 감염을 치료하기 위한, 청구항 1, 2 및 17 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약학적 조성물.

**청구항 24**

동물에서 세균 감염을 치료하기 위한, 청구항 1, 2 및 17 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염 그리고 하나 이상의 항균제를 포함하는 제약학적 조성물.

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

삭제

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

삭제

**청구항 42**

삭제

**청구항 43**

삭제

**청구항 44**

삭제

**청구항 45**

삭제

**청구항 46**

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 발명의 우선권

[0002] 본 출원은 2017년 3월 10일 출원된 미국 가특허출원 제 62/469,987 및 2017년 6월 21일 출원된 미국 가특허출원 제 62/523,154의 우선권을 주장하며, 이들 출원은 본 명세서에 그 전문이 참고문헌으로 포함된다.

**배경 기술**

[0003] 발명의 배경

[0004] 항생제는 전염병 치료에 효과적인 도구이다. 그러나 세균은 항생제의 작용을 극복하기 위해 여러가지 다른 메커니즘을 개발했다. 이러한 내성 메커니즘은 가령, 분자 또는 항생제 군에 대해 특이적일 수 있고, 또는 이들 메커니즘은 비특이적 일 수 있다. 단일 세균 균주에는 여러가지 내성 메커니즘이 존재할 수 있으며, 이러한 메커니즘은 독립적으로 작용할 수 있거나 항생제 또는 항생제 조합물의 작용을 극복하기 위해 상승적으로 작용할 수 있다. 구체적인 메커니즘은, 예를 들면, 약물의 분해, 효소 변형에 의한 약물의 불활성화 및 약물 표적의 변경을 포함한다. 약물 내성의 또 다른 메커니즘은 항생제가 세포 내로 수송되는 것을 감소시키거나 세포로부터 외부 매질로 약물의 배출을 증가시킴으로써 표적에 대한 항생제의 접근이 방지되거나 감소되는 메커니즘을 포함한다. 이들 두 메커니즘 모두는 표적 부위에서 약물의 농도를 낮추고, 다른 방식으로 세균 세포를 억제 또는 사멸시키는 하나 이상의 항생제의 존재하에서 세균 생존을 허용 할 수 있다. 일부 세균은 두 가지 메커니즘을 모두 사용하며, 이러한 메커니즘은 세포벽 (막 포함)의 낮은 투과성과 항생제의 능동 배출을 결합시킨다. 항생제의 배출은 단일 유기체에서 하나 이상의 펌프에 의해 매개될 수 있으며 거의 모든 항생제가 이 메커니즘에 의해 내성인 것으로 나타났다.

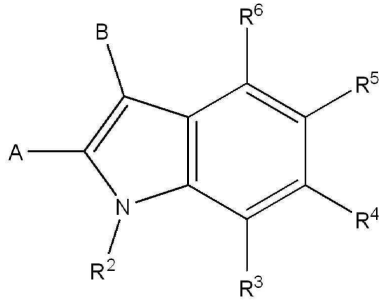
[0005] 이러한 다수의 내성 메커니즘은 널리 확산되었으며 항생제 요법의 임상적 유용성을 위협한다. 항생제 내성 균주의 증가는 특히 주요 병원 및 치료 센터에서 주목되었다. 내성 균주 증가의 결과는, 예를 들어, 이환율 및 사망률 증가, 환자 입원 연장 및 치료 비용 증가를 포함한다. 따라서, 이러한 세균 내성 메커니즘 중 하나 이상을 억제하는 물질 및 방법이 필요하다.

**발명의 내용**

[0006] 발명의 요약

[0007] 공지 항생제와 조합하여 테스트시, 본 명세서에 개시된 화합물은 공지 항생제의 최소 억제 농도를 세균 세포 성장을 억제하는 농도로 저하시킨다. 본 화합물은 세균 배출 펌프(들)의 억제에 의해 이러한 효과를 발휘하는 것으로 생각되지만, 이러한 이론에 제한되는 것은 아니다.

[0008] 따라서, 한 구체예는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



[0009]

[0010] I

[0011] 이 때:

[0012] A 또는 B 중 하나는  $-C(=O)N(R^{a1})-R^1$ ,  $-(C_1-C_3)\text{알킬}-C(=O)N(R^{a1})R^1$ ,  $-(C_1-C_3)\text{알킬}-O-R^1$ ,  $-O-R^1$ ,  $-(C_1-C_3)\text{알킬}-N(R^{a1})-R^1$ ,  $-N(R^{a1})-R^1$ , 또는  $R^1$ 이고 A 또는 B 중 다른 하나는 수소, 할로젠, 또는  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ 이고;

[0013] 각  $R^1$ 은 독립적으로 다음과 같다:

[0014] (a)  $-NR^{b2}R^{c2}$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})$ ,  $-NR^{a2}C(=NR^{a2})(R^{d2})$ , 및

[0015]  $-NR^{a2}C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})$ 로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 그룹들로 치환된  $(C_1-C_{14})\text{알킬}$ ; 그리고 이 때  $(C_1-C_{14})\text{알킬}$ 은 선택적으로 하나 이상의 할로,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$  또는  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}$ 로 독립적으로 치환되고; 또는

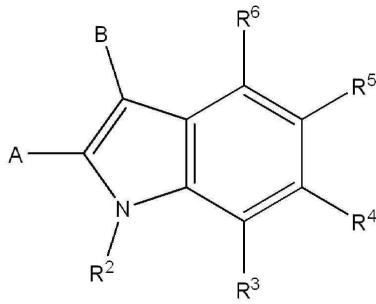
[0016] (b)  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}$ ,  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}-C_1-C_4\text{알킬}-$ , 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)\text{알킬}-$ ,  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}-NR^e-(C_1-C_4)\text{알킬}-$  또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $NR^e-(C_1-C_4)\text{알킬}-$ ; 이 때 각  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}$ ,  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}-C_1-C_4\text{알킬}-$  또는  $-$ ,  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}-NR^e-(C_1-C_4)\text{알킬}-$ 은 하나 이상의  $Z^1$  또는  $Z^2$ 로 독립적으로 치환되고, 그리고 이 때 각 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)\text{알킬}-$  또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $NR^e-(C_1-C_4)\text{알킬}-$ 은 독립적으로 하나 이상의  $Z^1$  또는  $Z^2$ 로 선택적으로 치환되고, 그리고 이 때 임의의  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}$ ,  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}-C_1-C_4\text{알킬}-$ , 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)\text{알킬}-$ ,  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴 } NR^e-(C_1-C_4)\text{알킬}-$  또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $NR^e-(C_1-C_4)\text{알킬}-$ 인  $R^1$ 은 독립적으로 하나 이상의 할로,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $-C(=O)N((C_1-C_4)\text{알킬})_2$ ,  $-NHC(=O)(C_1-C_4)\text{알킬}-NH_2$ , 또는 3-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴로 선택적으로 치환되고 이 때  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}$  또는 3-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로젠,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)\text{알킬}$  또는  $-N((C_1-C_4)\text{알킬})_2$ 로 선택적으로 치환되고;

[0017]  $R^2$ 는 수소,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$  또는 페닐  $(C_1-C_3)\text{알킬}-$ 이고, 이 때 페닐은 하나 이상의  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $-O(C_1-C_4)\text{알킬}$ , 할로젠, 또는  $-NO_2$ 로 선택적으로 치환되고;

- [0018]  $R^3$ 는 수소, 할로,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 및  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;
- [0019]  $R^4$ 는 수소, 할로,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-, 헤테로아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴 $(C_2-C_4)$ 알킬일-, 페녹시 또는 헤테로아릴옥시이고, 이 때 아릴, 헤테로아릴, 아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-, 헤테로아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴 $(C_2-C_4)$ 알킬일-, 페녹시 또는 헤테로아릴옥시는, 할로,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시, 메틸렌다이옥시 ( $-OCH_2O-$ ), 및  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;
- [0020]  $R^5$ 는 수소, 할로,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴 아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-, 헤테로아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴 $(C_2-C_4)$ 알킬일-, 페녹시 또는 헤테로아릴옥시이고, 이 때 아릴, 헤테로아릴, 아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-, 헤테로아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴 $(C_2-C_4)$ 알킬일-, 페녹시 또는 헤테로아릴옥시는, 할로,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시, 메틸렌다이옥시 ( $-OCH_2O-$ ), 및  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;
- [0021]  $R^6$ 는 수소, 할로,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 및  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;
- [0022] 각  $Z^1$ 은  $-NR^{b3}R^{c3}$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})$ ,  $-NR^{a3}C(=NR^{a3})(R^{d3})$ , 및  $-NR^{a3}C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})$ 으로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고;
- [0023] 각  $Z^2$ 는 독립적으로 하나 이상의  $Z^1$ 으로 치환되고 선택적으로 하나 이상의  $Z^3$ 로 선택적으로 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬이고;
- [0024] 각  $Z^3$ 는 독립적으로 할로 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이고;
- [0025] 각  $R^{a1}$ 은 독립적으로 하나 이상의 할로겐 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬로 선택적으로 치환된 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴 또는 3-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴이고;
- [0026] 각  $R^{a2}$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이고;
- [0027] 각  $R^{b2}$  및  $R^{c2}$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이고;
- [0028]  $R^{d2}$ 는  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이고;
- [0029] 각  $R^{a3}$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이고;
- [0030] 각  $R^{b3}$  및  $R^{c3}$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이고;
- [0031]  $R^{d3}$ 는  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이고; 그리고
- [0032] 각  $R^e$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이다.

[0033]

[0034] 한 구체예는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



[0035]

[0036] I

[0037] 이 때:

[0038] A 또는 B 중 하나는  $-C(=O)N(R^{a1})-R^1$ ,  $-(C_1-C_3)\text{알킬}-C(=O)N(R^{a1})R^1$ ,  $-(C_1-C_3)\text{알킬}-O-R^1$ ,

[0039]  $-O-R^1$ ,  $-(C_1-C_3)\text{알킬}-N(R^{a1})-R^1$ ,  $-N(R^{a1})-R^1$ , 또는  $R^1$ 이고 A 또는 B 중 다른 하나는 H, 할로젠, 또는  $(C_1-C_4)\text{알킬}$  이고;

[0040] 각  $R^1$ 은 독립적으로 다음과 같다:

[0041] (a)  $-NR^{b2}R^{c2}$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})$ ,  $-NR^{a2}C(=NR^{a2})(R^{d2})$ , 및

[0042]  $-NR^{a2}C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})$ 로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 그룹들로 치환된  $(C_1-C_{14})\text{알킬}$ ; 그리고 이 때  $(C_1-C_{14})\text{알킬}$ 은 선택적으로 하나 이상의 할로,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$  또는  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}$ 로 독립적으로 치환되고; 또는

[0043] (b)  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}$ ,  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}-C_1-C_4\text{알킬}$ -, 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)\text{알킬}$ -이고, 이 때 각  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}$  또는  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}-C_1-C_4\text{알킬}$ -은 독립적으로 하나 이상의  $Z^1$  또는  $Z^2$ 로 치환되고, 이 때 각 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)\text{알킬}$ -은 독립적으로 하나 이상의  $Z^1$  또는  $Z^2$ 로 선택적으로 치환되고, 그리고 이 때 임의의  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}$ ,  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}-C_1-C_4\text{알킬}$ -, 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)\text{알킬}$ -의  $R^1$ 은 독립적으로 하나 이상의 할로,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$  또는  $(C_3-C_7)\text{카보사이클릴}$ 로 선택적으로 치환되고;

[0044]  $R^2$ 는 수소,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$  또는 페닐- $(C_1-C_3)\text{알킬}$ -이고, 이 때 페닐은 하나 이상의  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $-O(C_1-C_4)\text{알킬}$ , 할로젠, 또는  $-NO_2$ 로 선택적으로 치환되고;

[0045]  $R^3$ 는 수소, 할로,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $(C_1-C_4)\text{할로알킬}$ ,  $(C_1-C_4)\text{알콕시}$ ,  $(C_1-C_4)\text{할로알콕시}$ , 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $(C_1-C_4)\text{할로알킬}$ ,  $(C_1-C_4)\text{알콕시}$ , 및  $(C_1-C_4)\text{할로알콕시}$ 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

[0046]  $R^4$ 는 수소, 할로,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $(C_1-C_4)\text{할로알킬}$ ,  $(C_1-C_4)\text{알콕시}$ ,  $(C_1-C_4)\text{할로알콕시}$ , 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)\text{알킬}$ ,  $(C_1-C_4)\text{할로알킬}$ ,  $(C_1-C_4)\text{알콕시}$ , 및  $(C_1-C_4)\text{할로알콕시}$ 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

[0047]  $R^5$ 는 수소, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

[0048]  $R^6$ 는 수소, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

[0049] 각  $Z^1$ 은  $-NR^{b3}R^{c3}$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})$ ,  $-NR^{a3}C(=NR^{a3})(R^{d3})$ , 및  $-NR^{a3}C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})$ 으로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고;

[0050] 각  $Z^2$ 는 독립적으로 하나 이상의  $Z^1$ 으로 치환되고 선택적으로 하나 이상의  $Z^3$ 로 치환된 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고;

[0051] 각  $Z^3$ 는 독립적으로 할로 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고;

[0052] 각  $R^{a1}$ 은 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고;

[0053] 각  $R^{a2}$ 는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고;

[0054] 각  $R^{b2}$  및  $R^{c2}$ 는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고;

[0055]  $R^{d2}$ 는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고;

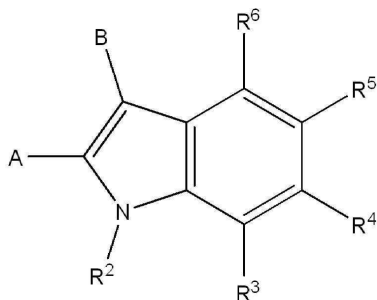
[0056] 각  $R^{a3}$ 는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고;

[0057] 각  $R^{b3}$  및  $R^{c3}$ 는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고; 그리고

[0058]  $R^{d3}$ 는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이다.

[0059]

[0060] 한 구체예는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



[0061]

[0062] I

[0063] 이 때:

[0064] A 또는 B 중 하나는  $-C(=O)N(R^{a1})-R^1$ ,  $-(C_1-C_3)$ 알킬- $C(=O)N(R^{a1})R^1$ ,  $-(C_1-C_3)$ 알킬-O- $R^1$ ,

[0065]  $-O-R^1$ ,  $-(C_1-C_3)$ 알킬-N( $R^{a1}$ )- $R^1$ ,  $-N(R^{a1})-R^1$ , 또는  $R^1$ 이고 A 또는 B 중 다른 하나는 H, 할로젠, 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이고;

- [0066] 각  $R^1$ 은 독립적으로 다음과 같다:
- [0067] (a)  $-NR^{b2}R^{c2}$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})$ ,  $-NR^{a2}C(=NR^{a2})(R^{d2})$ , 및
- [0068]  $-NR^{a2}C(=NR^{a2})(NR^{b2}R^{c2})$ 로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 그룹들로 치환된  $(C_1-C_{14})$ 알킬; 또는
- [0069] (b)  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬-, 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬-, 이 때 각  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬-은 독립적으로 Z 및 하나 이상의 Z로 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 그룹들로 치환되고, 그리고 이 때 각 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬-은 독립적으로 하나 이상의 Z로 치환된  $-(C_1-C_6)$ 알킬 및 Z로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고, 이 때 각 Z는 독립적으로  $-NR^{b3}R^{c3}$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})$ ,  $-NR^{a3}C(=NR^{a3})(R^{d3})$ , 및  $-NR^{a3}C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})$ 로 구성된 그룹에서 선택되고 그리고 이 때 각  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬-, 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬-은, 독립적으로 하나 이상의  $(C_1-C_4)$ 알킬로 독립적으로 선택적으로 치환되고;
- [0070]  $R^2$ 는 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는 페닐- $(C_1-C_3)$ 알킬-이고, 이 때 페닐은 하나 이상의  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-O(C_1-C_4)$ 알킬, 할로젠, 또는  $-NO_2$ 로 선택적으로 치환되고;
- [0071]  $R^3$ 는 수소, 할로,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 및  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;
- [0072]  $R^4$ 는 수소, 할로,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 및  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;
- [0073]  $R^5$ 는 수소, 할로,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 및  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;
- [0074]  $R^6$ 는 수소, 할로,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 및  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;
- [0075] 각  $R^{a1}$ 은 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이고;
- [0076] 각  $R^{a2}$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이고;
- [0077] 각  $R^{b2}$  및  $R^{c2}$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이고;
- [0078]  $R^{d2}$ 는  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이고;
- [0079] 각  $R^{a3}$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이고;

- [0080] 각  $R^{b3}$  및  $R^{c3}$  는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이고; 그리고
- [0081]  $R^{d3}$  는  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴이다.
- [0082]
- [0083] 한 구체예는 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 및 제약학적으로 허용가능한 비히클을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.
- [0084] 한 구체예는 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 항균제 및 제약학적으로 허용가능한 비히클을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.
- [0085] 한 구체예는 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 동물 (예컨대, 포유동물, 가령, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 세균 배출 펌프 억제 방법을 제공한다.
- [0086] 한 구체예는 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 필요로 하는 동물 (예컨대, 포유동물, 가령, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 세균 배출 펌프 억제 방법을 제공한다.
- [0087] 한 구체예는 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 항균제를 동물 (예컨대, 포유동물, 가령, 인간)에게 공-투여하는 것을 포함하는, 동물에서 세균 감염의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [0088] 한 구체예는 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 항균제를 필요로 하는 동물 (예컨대, 포유동물, 가령, 인간)에게 공-투여하는 것을 포함하는, 동물에서 세균 감염의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [0089] 한 구체예는 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 세균 감염된 동물 (예컨대, 포유동물, 가령, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 세균 배출 펌프 억제 방법을 제공한다.
- [0090] 한 구체예는 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 항균제를 세균 감염된 동물 (예컨대, 포유동물, 가령, 인간)에게 공-투여하는 것을 포함하는, 동물에서 세균 감염의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [0091] 한 구체예는 약물 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [0092] 한 구체예는 세균 감염 치료를 위해 세균 배출 펌프의 예방적 또는 치료적 억제를 위한 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [0093] 한 구체예는 세균 감염의 예방적 또는 치료적 치료를 위하여 하나 이상의 항균제와 조합하여 사용되는 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [0094] 한 구체예는 세균 배출 펌프를 억제하기 위한 약물 제조를 위한 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [0095] 한 구체예는 동물 (예컨대, 포유동물, 가령, 인간)에서 세균 감염을 치료하기 위한 약물 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0096] 한 구체예는 동물 (예컨대, 포유동물, 가령, 인간)에서 세균 감염을 치료하기 위하여, 하나 이상의 항균제와 조합하여 사용되는 약물 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0097] 한 구체예는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조에 유용한 본 명세서에 개시된 공정 및 중간체를 제공한다.
- [0098] 상세한 설명
- [0099] 달리 기재되지 않는 한, 다음과 같은 정의들이 사용된다: 할로 또는 할로겐은 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도이다. 알킬 및 알콕시, 등은 직쇄 및 측쇄 그룹들 모두를 나타내지만, 개개 라디칼, 가령, 프로필 지칭시 직쇄 라디칼만 포함한다 (측쇄 이성질체, 가령, 아이소프로필을 특정적으로 지칭함).
- [0100] a 및 b가 정수인, 본 명세서에서 사용되는 용어 " $(C_a-C_b)$ 알킬"은 a 내지 b개의 탄소 원자들을 가지는 직쇄 또는

측쇄 알킬 라디칼을 지칭한다. 그러므로 a가 1이고 b가 6인 경우, 예를 들면, 이 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸 및 n-헥실을 포함한다.

[0101] 용어 "알킨일"은 하나 이상의 삼중 결합을 가지는 불포화 알킬 라디칼을 지칭한다. 이러한 불포화 알킬 그룹의 예는, 에틸일, 1- 및 3-프로핀일, 3-부틴일, 및 고급 동족체 및 이성질체들이다.

[0102] 용어 "페녹시"는 산소 원자를 통해 ("옥시") 해당 분자의 잔부에 부착된 페닐 그룹을 지칭한다.

[0103] 용어 "헤테로아릴옥시"는 산소 원자를 통해 ("옥시") 해당 분자의 잔부에 부착된 헤테로아릴 그룹을 지칭한다.

[0104] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아릴"은 고리 원자들이 탄소인 단일 방향족 고리 또는 다중 축합 고리계를 지칭한다. 예를 들면, 아릴 그룹은 6 내지 10개 탄소 원자, 또는 6 내지 12개 탄소 원자를 가질 수 있다. 아릴은 페닐 라디칼을 포함한다. 아릴은 또한 최소한 하나의 고리가 방향족인, 약 9 내지 12개 탄소 원자 또는 9 내지 10개 탄소 원자를 가지는 다중 축합 고리계 (예컨대, 2개 고리들을 포함하는 고리계)를 포함한다. 이러한 다중 축합 고리계는 다중 축합 고리계의 임의의 사이클로알킬 부분에서 하나 이상의 (예컨대, 1 또는 2개) 옥소 그룹으로 선택적으로 치환될 수 있다. 상기 정의된, 다중 축합 고리계의 부착점은 해당 고리의 아릴 또는 사이클로알킬 부분을 비롯하여 고리계의 임의의 위치에 존재할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 전형적인 아릴 그룹들에는, 페닐, 인덴일, 나프틸, 1, 2, 3, 4-테트라하이드로나프틸, 안트라센일, 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0105] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 단일 방향족 고리 또는 다중 축합 고리계를 지칭한다. 상기 용어는 해당 고리에 약 1 내지 6개 탄소 원자들 및 산소, 질소 및 황으로 구성된 그룹에서 선택된 약 1-4개 헤테로원자의 단일 방향족 고리를 포함한다. 황 및 질소 원자들은 또한 고리가 방향족이면 산화된 형태로 존재할 수도 있다. 이러한 고리는 피리딜, 피리미딘일, 옥사졸릴 또는 퓨릴를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 용어는 또한 다중 축합 고리계 (예컨대, 2개 고리를 포함하는 고리계)를 포함하며, 이 때, 상기 정의된 헤테로아릴 그룹은 하나 이상의 헤테로아릴 (예컨대, 나프티리딘일), 헤테로사이클, (예컨대, 1, 2, 3, 4-테트라하이드로나프티리딘일), 사이클로알킬 (예컨대, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀릴) 또는 아릴 (예컨대 인다졸릴)과 축합되어 다중 축합 고리계를 형성할 수 있다. 이러한 다중 축합 고리계는 축합된 고리의 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 부분에서 하나 이상의 (예컨대, 1 또는 2개) 옥소 그룹으로 선택적으로 치환될 수 있다. 한 구체예에서 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴은 1 내지 9개 탄소 원자 및 1 내지 4개 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10개 고리 원자를 가진다. (헤테로아릴에 대해 상기 정의된 바와 같은) 다중 축합 고리계의 부착점은 다중 축합 고리계의 헤테로아릴, 헤테로사이클, 아릴 또는 사이클로알킬 부분을 비롯한 다중 축합 고리계의 임의의 부분에서 그리고 탄소 원자 및 헤테로원자 (예컨대, 질소)를 비롯한 다중 축합 고리계의 임의의 적합한 원자에 존재할 수 있음을 이해하여야 한다. 예시적인 헤테로아릴에는 피리딜, 피롤릴, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 피라졸릴, 싸이엔일, 인돌릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 싸이아졸릴, 퓨릴, 옥사다리아졸릴, 싸이아다리아졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 벤조싸이아졸릴, 벤조옥사졸릴, 인다졸릴, 퀴놀살릴, 퀴나졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로아이소퀴놀린일, 벤조퓨란일, 벤즈이미다졸릴 및 싸이아나프텐일이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0106] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 하나의 포화 또는 부분 불포화 고리 또는 다중 축합 고리계를 지칭한다. 상기 용어는 해당 고리에 약 1 내지 6개 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로 구성된 그룹에서 선택된 약 1 내지 3개 헤테로원자의 단일 포화 또는 부분 불포화 고리 (예컨대, 3, 4, 5, 6 또는 7-원 고리)를 포함한다. 상기 고리는 하나 이상의 (예컨대, 1, 2 또는 3개) 옥소 그룹으로 치환될 수 있고 황 및 질소 원자들은 또한 이의 산화된 형태로 존재할 수 있다. 이러한 고리들은 아제티딘일, 테트라하이드로퓨란일 또는 피페리딘일을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 헤테로사이클에 대한 부착점은 헤테로사이클의 임의의 적합한 원자에 존재할 수 있음을 이해하여야 한다. 예시적인 헤테로사이클에는, 아지리딘일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 호모피페리딘일, 모르폴린일, 싸이오모르폴린일, 피페라진일, 테트라하이드로퓨란일, 다이하이드로옥사졸릴, 테트라하이드로피란일 및 테트라하이드로싸이오피란일이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0107] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 (예컨대, 1, 2, 3, 또는 4개) 할로 그룹으로 치환된 본 명세서에 정의된 알킬 그룹을 포함한다. 하나의 특정 할로 알킬은 "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬"이다.

[0108] 용어 사이클로알킬, 카보사이클, 또는 카보사이클릴은 포화 및 부분 포화 카보사이클릭 고리계를 포함

한다. 한 구체예에서 사이클로알킬은 모노사이클릭 카보사이클릭 고리이다. 이러한 사이클로알킬은 “<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>카보사이클릴” 및 “<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬” 을 포함한다.

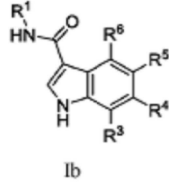
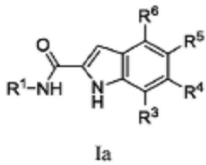
- [0109] 라디칼, 치환기 및 범위에 대해 하기 열거된 특정 값은 단지 예시를 위한 것이며; 이들은 라디칼 및 치환기에 대해 정의된 범위 내의 다른 정의된 값 또는 다른 값들을 배제하지 않는다.
- [0110] 구체적으로, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, 아이소-뷰틸, sec-뷰틸, 펜틸, 3-펜틸, 또는 헥실일 수 있고; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 뷰톡시, 아이소-뷰톡시, sec-뷰톡시, 펜톡시, 3-펜톡시, 또는 헥실옥시일 수 있고; (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실일 수 있고; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬은 아이오도메틸, 브로모메틸, 클로로메틸, 플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 2-클로로에틸, 2-플루오로에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 또는 펜타플루오로에틸일 수 있고; 아릴은 페닐, 인덴일, 또는 나프틸일 수 있고; 그리고 헤테로아릴은 퓨릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 트리아진일, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 싸이아졸릴, 아이소싸이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 피라진일, 테트라졸릴, 피리딜, (또는 이의 N-옥사이드), 싸이엔일, 피리미딘일 (또는 이의 N-옥사이드), 인돌릴, 아이소퀴놀릴 (또는 이의 N-옥사이드) 또는 퀴놀릴 (또는 이의 N-옥사이드) 일 수 있다.
- [0111] 하기 제공되는 구체예들은 화학식 I 및 이의 모든 하위-화학식들 (예컨대, 화학식 Ia, Ib)의 화합물에 관한 것임을 이해하여야 한다. 둘 이상의 구체예들이 조합될 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0112] 한 구체예에서 A 또는 B 중 하나는 -C(=O)N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup> 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-C(=O)N(R<sup>a1</sup>)R<sup>1</sup>이고, A 또는 B 중 다른 하나는 H, 할로젠, 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이다.
- [0113] 한 구체예에서 A 또는 B 중 하나는 -C(=O)N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup>이고, A 또는 B 중 다른 하나는 H, 할로젠, 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이다.
- [0114] 한 구체예에서 A 또는 B 중 하나는 -C(=O)N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-C(=O)N(R<sup>a1</sup>)R<sup>1</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-O-R<sup>1</sup>, -O-R<sup>1</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup>, -N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup>, 또는 R<sup>1</sup>이고 A 또는 B 중 다른 하나는 수소, 브로모, 플루오로, 또는 메틸이다.
- [0115] 한 구체예에서 A는 -C(=O)N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup>이고, B는 H이다.
- [0116] 한 구체예에서 A는 -C(=O)N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup>이고, B는 수소, 브로모, 플루오로, 또는 메틸이다.
- [0117] 한 구체예에서 B는 -C(=O)N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup>이고, A는 H이다.
- [0118] 한 구체예에서 A 또는 B 중 하나는 -C(=O)N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup> 또는
- [0119] -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-C(=O)N(R<sup>a1</sup>)R<sup>1</sup>이고, A 또는 B 중 다른 하나는 H이다.
- [0120] 한 구체예에서 A 또는 B 중 하나는 -C(=O)N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup> 또는
- [0121] -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-C(=O)N(R<sup>a1</sup>)R<sup>1</sup>이고, A 또는 B 중 다른 하나는 수소, 브로모, 플루오로, 또는 메틸이다.
- [0122] 한 구체예에서 A 또는 B 중 하나는 -C(=O)N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup>이고, A 또는 B 중 다른 하나는 H이다.
- [0123] 한 구체예에서 R<sup>2</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 벤질이고, 이 때 벤질은 하나 이상의 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로젠 또는 -NO<sub>2</sub>로 선택적으로 치환된다.
- [0124] 한 구체예에서 R<sup>a1</sup>은 수소이다.

[0125] 한 구체예에서  $R^2$ 는 수소 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬이다.

[0126] 한 구체예에서  $R^2$ 는 수소이다.

[0127] 한 구체예에서  $R^2$ 는 수소, 메틸, 또는 4-플루오로벤질이다.

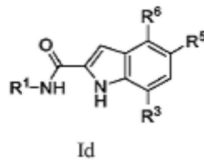
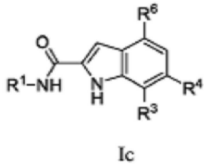
[0128] 한 구체예에서 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물:



[0129]

[0130] 또는 이의 염이다.

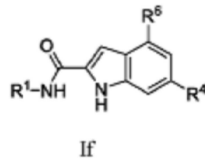
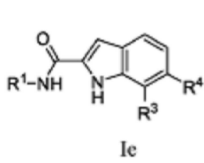
[0131] 한 구체예에서 화학식 I의 화합물은 화학식 Ic 또는 Id의 화합물:



[0132]

[0133] 또는 이의 염이다.

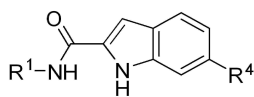
[0134] 한 구체예에서 화학식 I의 화합물은 화학식 Ie 또는 Ib의 화합물:



[0135]

[0136] 또는 이의 염이다.

[0137] 한 구체예에서 화학식 I의 화합물은 화학식 Ie 또는 Ib의 화합물:



[0138]

[0139] Ig

[0140] 또는 이의 염이다.

[0141] 한 구체예에서  $R^3$ 는 수소 또는 아릴이고 이 때 아릴은 할로,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시 및  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.

[0142] 한 구체예에서  $R^3$ 는 수소 또는 페닐이고 이 때 페닐은 할로,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시 및  $(C_1-C_4)$ 할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.

[0143] 한 구체예에서  $R^3$ 는 수소 또는 4-플루오로페닐이다.

[0144] 한 구체예에서  $R^4$ 는 수소, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.

- [0145] 한 구체예에서 R<sup>4</sup>는 수소, 페닐, 또는 피리딘일이고 이 때 페닐 또는 피리딘일은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.
- [0146] 한 구체예에서 R<sup>4</sup>는 수소, 4-나이트로페닐, 4-플루오로페닐, 3,4-다이플루오로페닐, 4-*t*-부틸페닐, 4-메톡시페닐, 피리딘-4-일, 4-하이드록시페닐, 4-클로로페닐, 또는 4-시아노페닐이다.
- [0147] 한 구체예에서 R<sup>4</sup>는 수소, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.
- [0148] 한 구체예에서 R<sup>4</sup>는 수소, 페닐, 또는 피리딘일이고 이 때 페닐 또는 피리딘일은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.
- [0149] 한 구체예에서 R<sup>4</sup>는 수소, 4-나이트로페닐, 4-플루오로페닐, 3,4-다이플루오로페닐, 4-*t*-부틸페닐, 4-메톡시페닐, 피리딘-4-일, 4-하이드록시페닐, 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 벤조[d][1,3]다이옥솔릴, 4-사이클로프로필페닐, 벤질, 사이클로프로필에틸, 사이클로프로필에틸, 4-플루오로페녹시, 4-메틸페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2,4-다이플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 또는 브로모이다.
- [0150] 한 구체예에서 R<sup>4</sup>는 아릴, 또는 헤테로아릴이고 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.
- [0151] 한 구체예에서 R<sup>4</sup>는 페닐, 또는 피리딘일이고 이 때 페닐 또는 피리딘일은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.
- [0152] 한 구체예에서 R<sup>4</sup>는 4-나이트로페닐, 4-플루오로페닐, 3,4-다이플루오로페닐, 4-*t*-부틸페닐, 4-메톡시페닐, 피리딘-4-일, 4-하이드록시페닐, 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 벤조[d][1,3]다이옥솔릴, 4-사이클로프로필페닐, 벤질, 사이클로프로필에틸, 사이클로프로필에틸, 4-플루오로페녹시, 4-메틸페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2,4-다이플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 또는 브로모이다.
- [0153] 한 구체예에서 R<sup>5</sup>는 수소 또는 아릴이고 이 때 아릴은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.
- [0154] 한 구체예에서 R<sup>5</sup>는 수소 또는 페닐이고 이 때 페닐은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.
- [0155] 한 구체예에서 R<sup>5</sup>는 수소 또는 아릴이고 이 때 아릴은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이

상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.

[0156] 한 구체예에서 R<sup>5</sup>는 수소 또는 페닐이고 이 때 페닐은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.

[0157] 한 구체예에서 R<sup>5</sup>는 수소 또는 4-플루오로페닐이다.

[0158] 한 구체예에서 R<sup>4</sup>는 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)알킬일-, 페녹시 또는 헤테로아릴옥시이고, 이 때 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)알킬일-, 페녹시 또는 헤테로아릴옥시는, 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고; 그리고 R<sup>5</sup>는 수소, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)알킬일-, 페녹시 또는 헤테로아릴옥시이고, 이 때 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)알킬일-, 페녹시 또는 헤테로아릴옥시는, 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

[0159] 한 구체예에서 R<sup>4</sup>는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴, 또는 헤테로아릴은, 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고; 그리고 R<sup>5</sup>는 수소, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)알킬일-, 페녹시 또는 헤테로아릴옥시이고, 이 때 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)알킬일-, 페녹시 또는 헤테로아릴옥시는, 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 메틸렌다이옥시 (-OCH<sub>2</sub>O-), 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.

[0160] 한 구체예에서 R<sup>6</sup>은 수소 또는 아릴이고 이 때 아릴은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.

[0161] 한 구체예에서 R<sup>6</sup>은 수소 또는 페닐이고 이 때 페닐은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환된다.

[0162] 한 구체예에서 R<sup>6</sup>은 수소 또는 4-플루오로페닐이다.

[0163] 한 구체예에서 R<sup>6</sup>은 수소, 4-플루오로페닐 또는 메톡시이다.

[0164] 한 구체예에서 R<sup>1</sup>은 -NR<sup>b2</sup>R<sup>c2</sup>에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)알킬이다.

- [0165] 한 구체예에서  $R^1$ 은  $-NR^{b2}R^{c2}$ 에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 치환된  $(C_2-C_{10})$ 알킬이다.
- [0166] 한 구체예에서  $R^1$ 은  $-NR^{b2}R^{c2}$ 에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 치환된  $(C_1-C_{14})$ 알킬이다.
- [0167] 한 구체예에서  $R^1$ 은  $-NR^{b2}R^{c2}$ 에서 독립적으로 선택된 둘 이상의 그룹들로 치환된  $(C_2-C_8)$ 알킬이다.
- [0168] 한 구체예에서  $R^1$ 은  $-NR^{b2}R^{c2}$ 에서 독립적으로 선택된 둘 이상의 그룹들로 치환된  $(C_4-C_8)$ 알킬이다.
- [0169] 한 구체예에서  $R^{b2}$  및  $R^{c2}$ 는 각각 수소이다.
- [0170] 한 구체예에서  $R^1$ 은  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴,  $-4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴,  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴- $NR^e-(C_1-C_4)$ 알킬- 또는  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $NR^e-(C_1-C_4)$ 알킬-이고 이 때 각  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴 또는 -,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴- $NR^e-(C_1-C_4)$ 알킬-은 하나 이상의  $Z^1$  또는  $Z^2$ 로 독립적으로 치환되고, 그리고 이 때 각  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴,  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬- 또는  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $NR^e-(C_1-C_4)$ 알킬-은 독립적으로 하나 이상의  $Z^1$  또는  $Z^2$ 로 선택적으로 치환되고, 그리고 이 때 임의의  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴,  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴  $NR^e-(C_1-C_4)$ 알킬- 또는  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $NR^e-(C_1-C_4)$ 알킬-의  $R^1$ 은 독립적으로 하나 이상의 할로,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-C(=O)N((C_1-C_4)알킬)_2$ ,  $-NHC(=O)(C_1-C_4)알킬-NH_2$ , 또는  $3-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴로 선택적으로 치환되고 이 때  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴 또는  $3-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로젠,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)알킬$  또는  $-N((C_1-C_4)알킬)_2$ 로 선택적으로 치환된다.
- [0171] 한 구체예에서  $R^1$ 은  $-4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴,  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬-, 또는  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $NR^e-(C_1-C_4)$ 알킬-이고 이 때 각  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴,  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬- 또는  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $NR^e-(C_1-C_4)$ 알킬-은 독립적으로 하나 이상의  $Z^1$  또는  $Z^2$ 로 선택적으로 치환되고, 그리고 이 때 임의의  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴,  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴  $NR^e-(C_1-C_4)$ 알킬- 또는  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $NR^e-(C_1-C_4)$ 알킬-의  $R^1$ 은 독립적으로 하나 이상의 할로,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_4)알킬$ ,  $-C(=O)N((C_1-C_4)알킬)_2$ ,  $-NHC(=O)(C_1-C_4)알킬-NH_2$ , 또는  $3-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴로 선택적으로 치환되고 이 때  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_7)$ 카보사이클릴 또는  $3-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로젠,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)알킬$  또는  $-N((C_1-C_4)알킬)_2$ 로 선택적으로 치환된다.
- [0172] 한 구체예에서  $R^1$ 은  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬-이고, 이 때  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)$ 알킬-은  $Z$  및 하나 이상의  $Z$ 로 치환된  $-(C_1-C_6)알킬$ 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 치환되고, 이 때 각  $Z$ 는  $-NR^{b3}R^{c3}$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})$ ,  $-NR^{a3}C(=NR^{a3})(R^{d3})$ , 및  $-NR^{a3}C(=NR^{a3})(NR^{b3}R^{c3})$ 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고 이 때  $4-7$  원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴- $(C_1-C_4)알킬$ -은 하나 이상의  $(C_1-C_6)알킬$ 로 선택적으로 치환된다.

[0173] 한 구체예에서  $R^1$ 은 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릭-( $C_1-C_4$ )알킬-이고, 이 때 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릭-( $C_1-C_4$ )알킬-은 Z 및 하나 이상의 Z로 치환된 ( $C_1-C_6$ )알킬로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 치환되고, 이 때 각 Z는 독립적으로  $-NR^{b3}R^{c3}$ 이고 이 때 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릭-( $C_1-C_4$ )알킬-은 하나 이상의 ( $C_1-C_6$ )알킬로 선택적으로 치환된다.

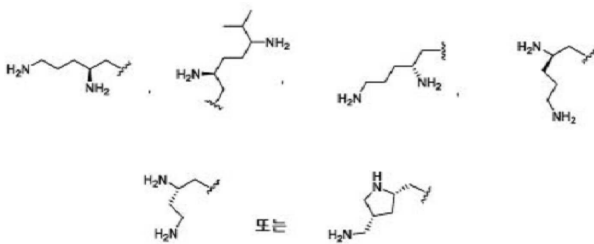
[0174] 한 구체예에서  $R^1$ 은 피롤리딘일-( $C_1-C_4$ )알킬-이고, 이 때 피롤리딘일-( $C_1-C_4$ )알킬-은 Z 및 하나 이상의 Z로 치환된 ( $C_1-C_6$ )알킬로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 치환되고, 이 때 각 Z는 독립적으로  $-NR^{b3}R^{c3}$ 이고 이 때 피롤리딘일-( $C_1-C_4$ )알킬-은 선택적으로 하나 이상의 ( $C_1-C_6$ )알킬로 독립적으로 치환된다.

[0175] 한 구체예에서  $R^1$ 은 피롤리딘일-( $CH_2$ )-이고, 이 때 피롤리딘일-( $CH_2$ )-는 Z 및 하나 이상의 Z로 치환된 ( $C_1-C_6$ )알킬로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 치환되고, 이 때 각 Z는 독립적으로  $-NR^{b3}R^{c3}$ 이고 이 때 피롤리딘일-( $CH_2$ )-는 선택적으로 하나 이상의 ( $C_1-C_6$ )알킬로 독립적으로 치환된다.

[0176] 한 구체예에서  $R^1$ 은 피롤리딘일-( $CH_2$ )-이고, 이 때 피롤리딘일-( $CH_2$ )-은 피롤리딘일 상에서 하나 이상의  $-NR^{b3}R^{c3}$ 로 치환된 ( $C_1-C_6$ )알킬로 치환된다.

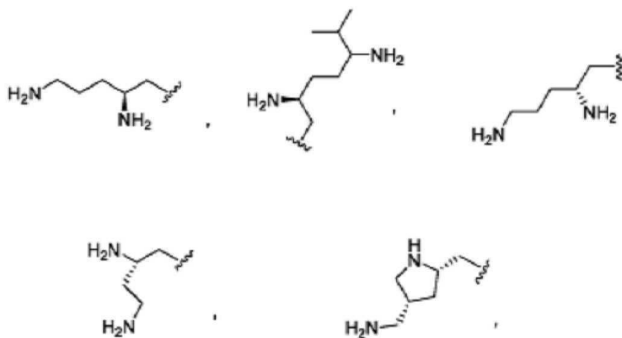
[0177] 한 구체예에서  $R^{b3}$  및  $R^{c3}$ 는 각각 수소이다.

[0178] 한 구체예에서  $R^1$ 은 다음과 같다:

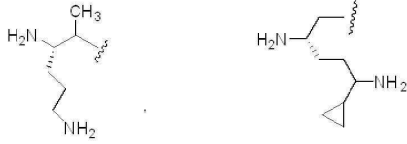


[0179]

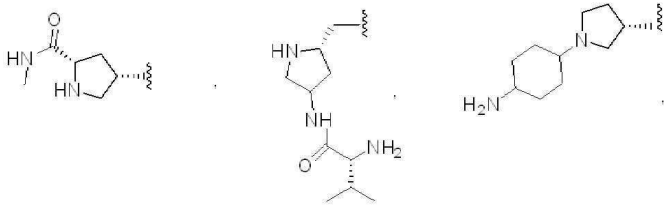
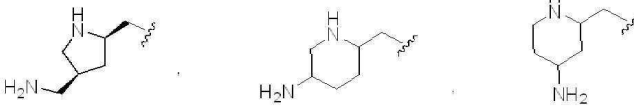
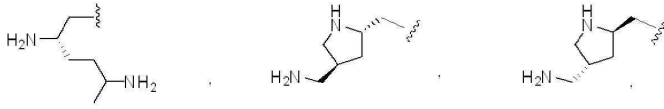
[0180] 한 구체예에서  $R^1$ 은 다음과 같다:



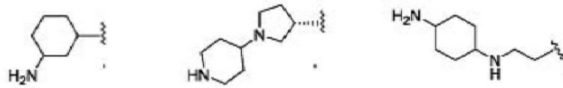
[0181]



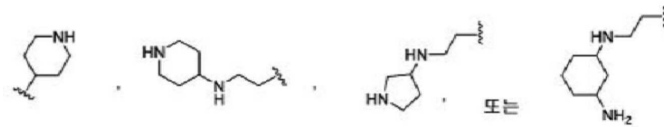
[0182]



[0183]

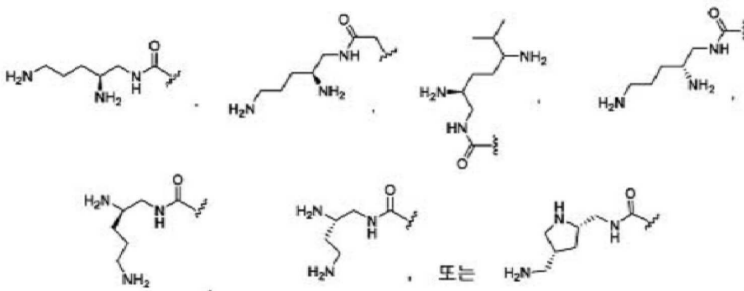


[0184]



[0185]

한 구체예에서 A 또는 B 중 하나는 다음과 같고:



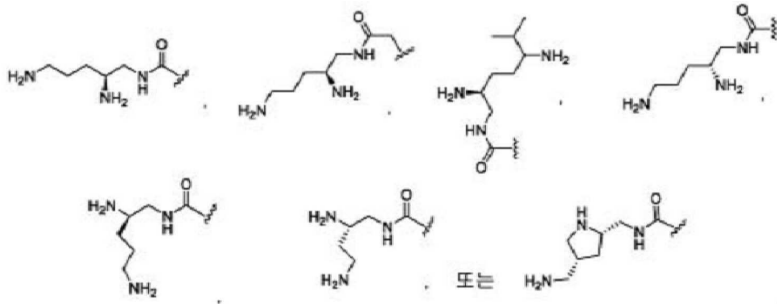
[0186]

[0187]

그리고 A 또는 B 중 다른 하나는 H이다.

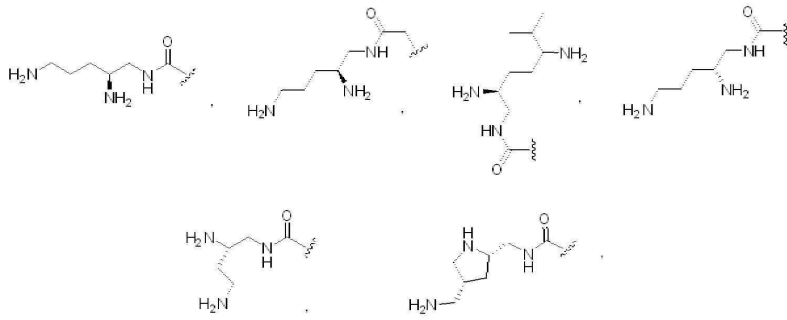
[0188]

한 구체예에서 A 또는 B 중 하나는 다음과 같다:

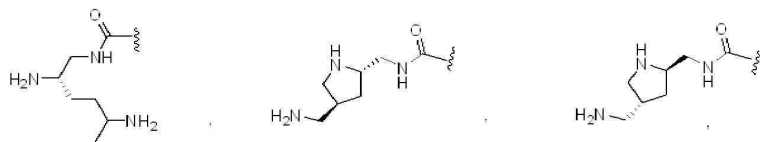
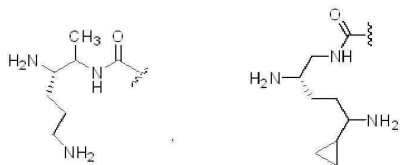


[0189]

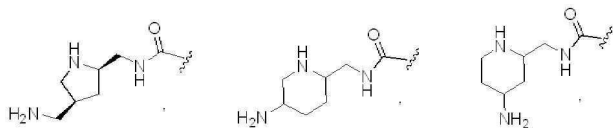
[0190] 한 구체예에서 A 또는 B 중 하나는 다음과 같다:



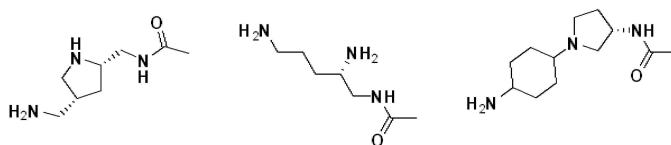
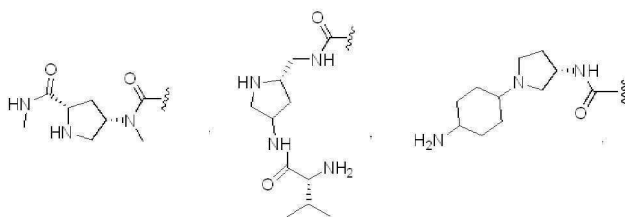
[0191]



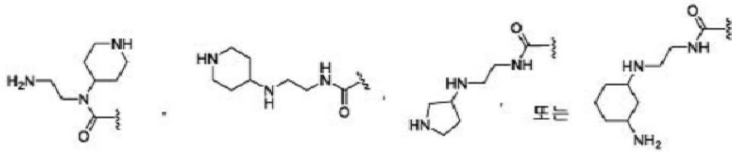
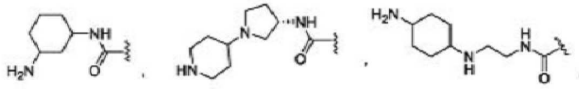
[0192]



[0193]

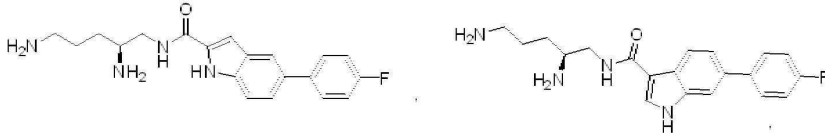


[0194]

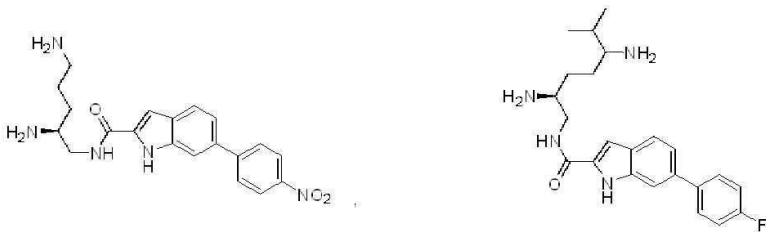
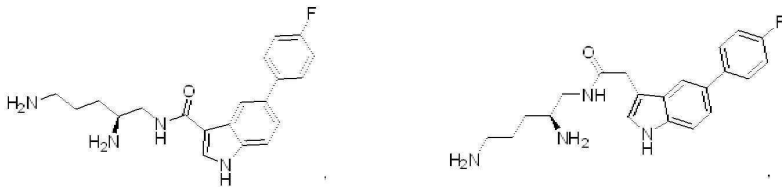


[0195]

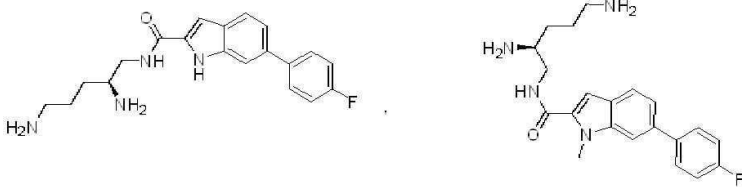
[0196] 한 구체예는 다음 화합물:



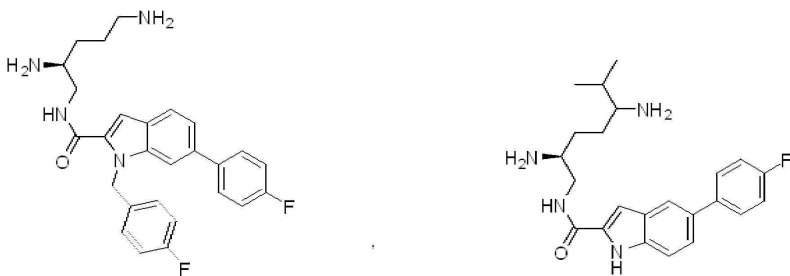
[0197]

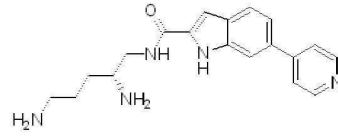
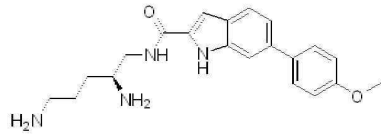
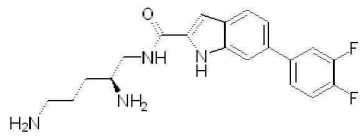


[0198]

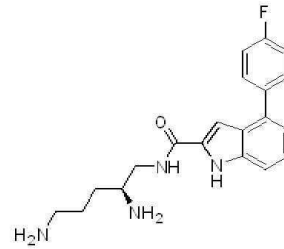
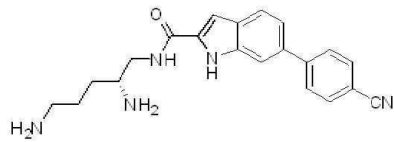
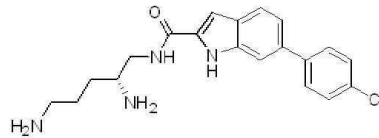
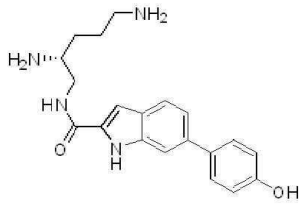


[0199]

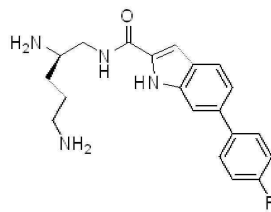
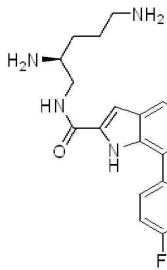




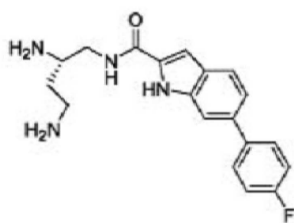
[0200]



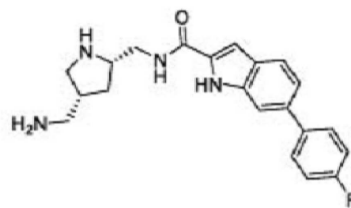
[0201]



[0202]



또는

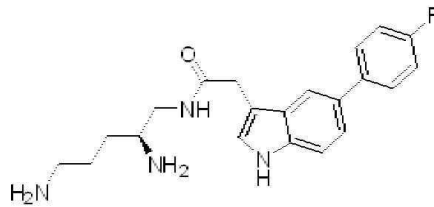
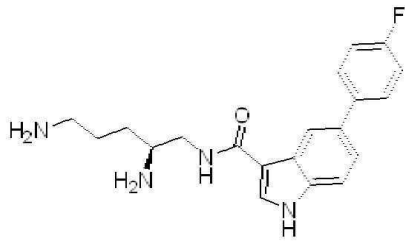
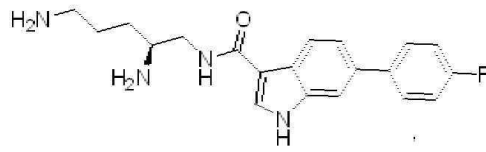
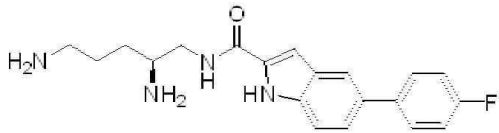


[0203]

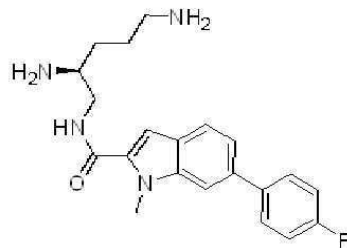
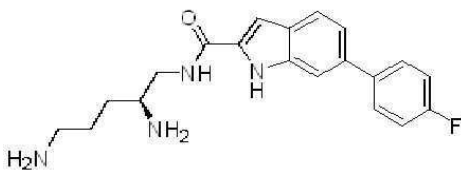
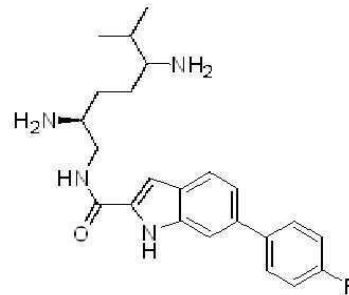
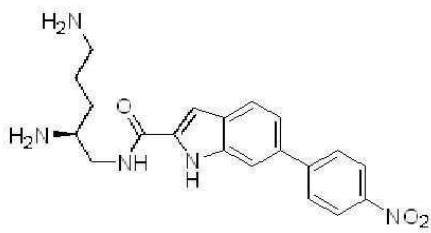
[0204]

또는 이의 염을 제공한다.

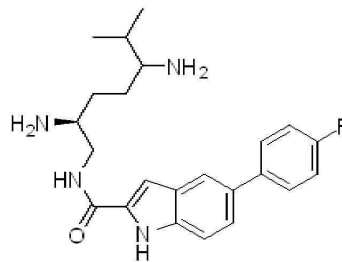
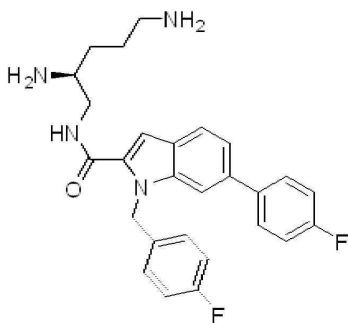
[0205] 한 구체예는 다음 화합물:



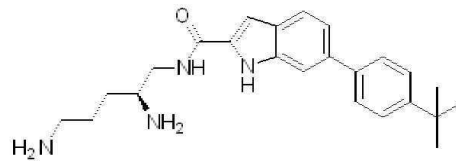
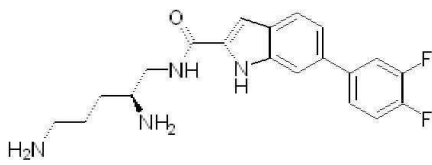
[0206]



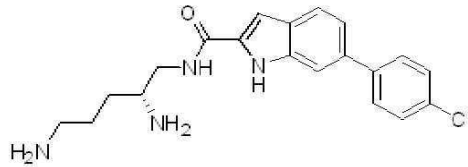
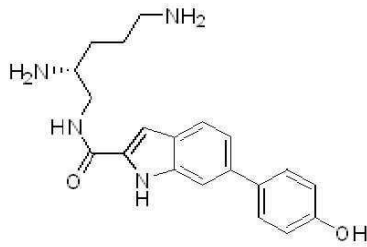
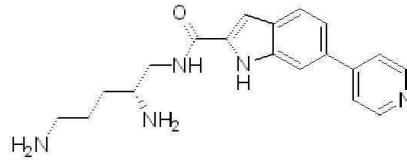
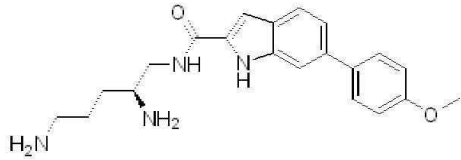
[0207]



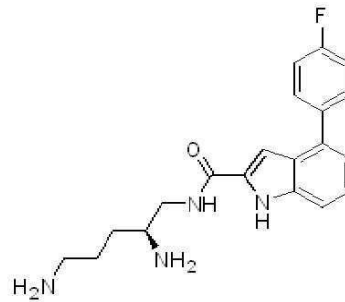
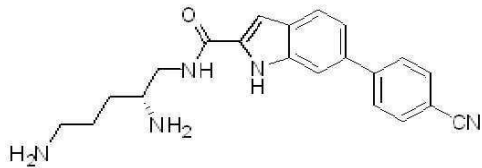
[0208]



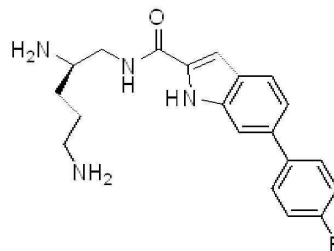
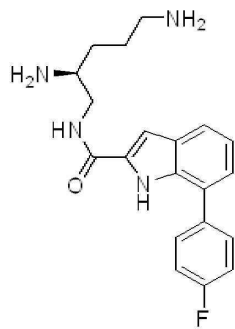
[0209]



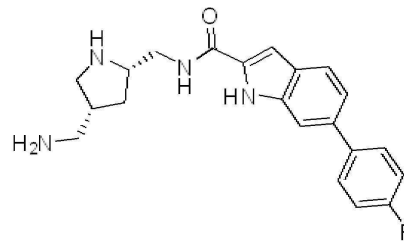
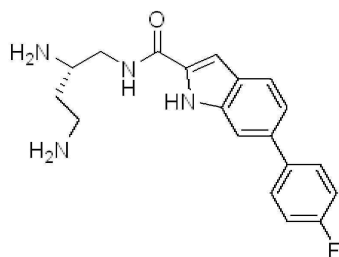
[0210]

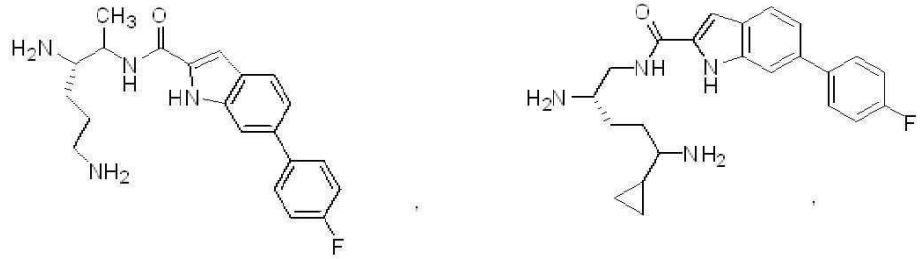
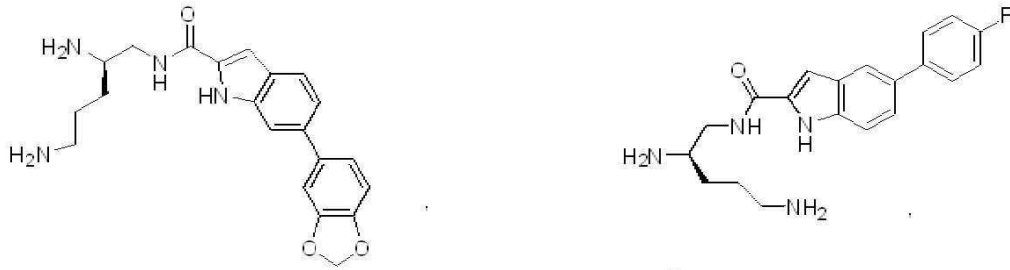


[0211]

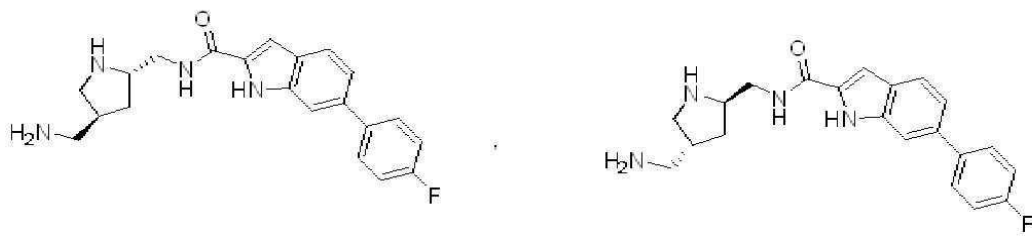
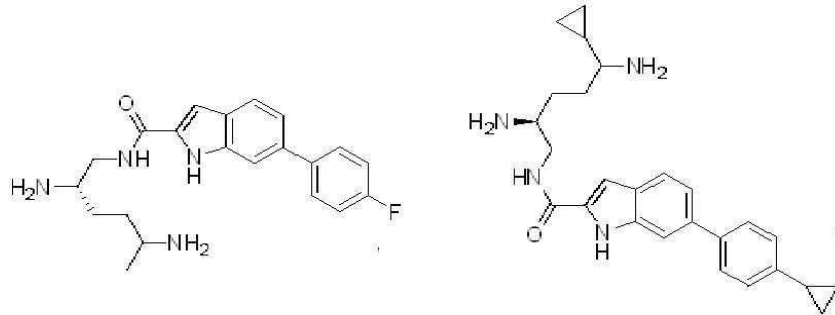


[0212]

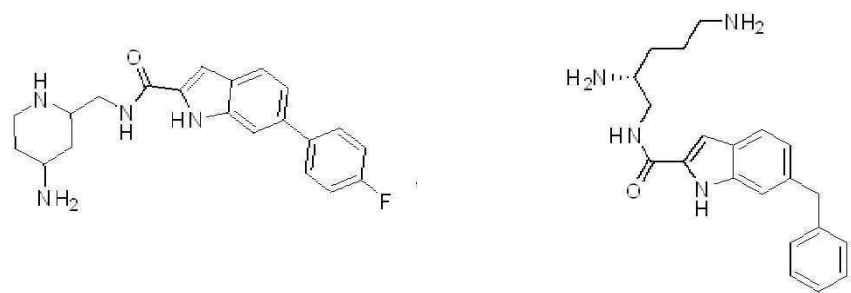
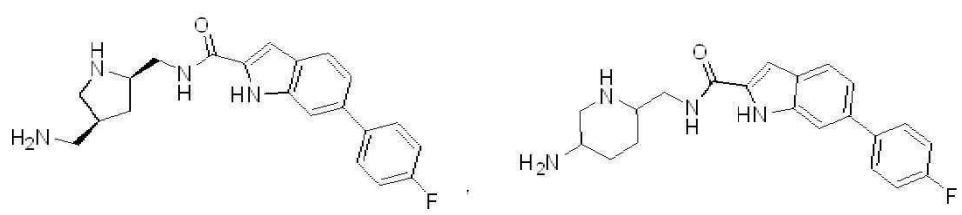




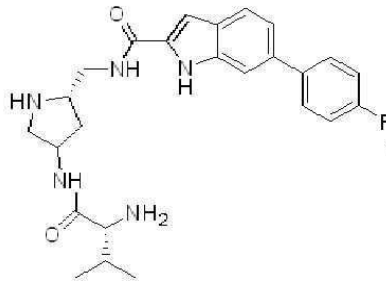
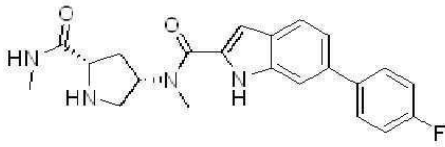
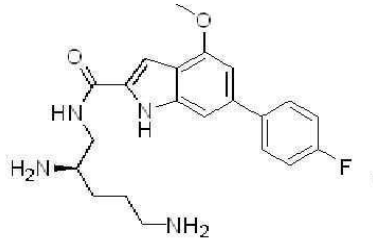
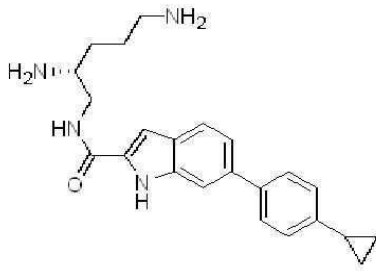
[0213]



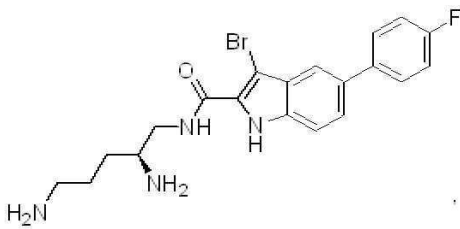
[0214]



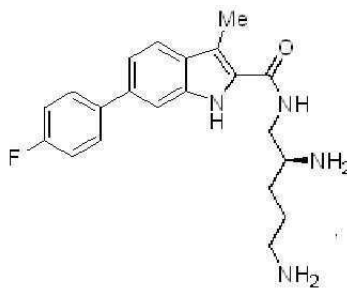
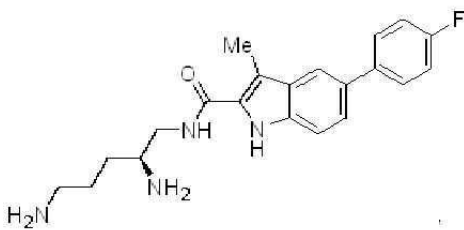
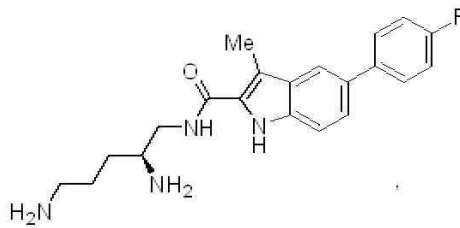
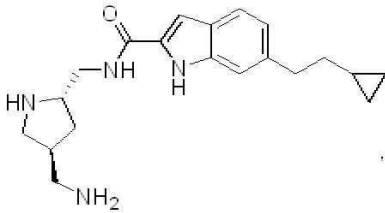
[0215]



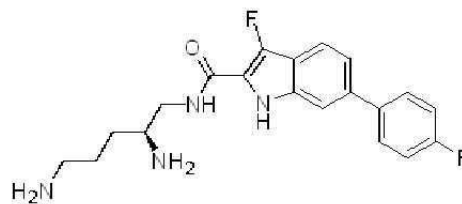
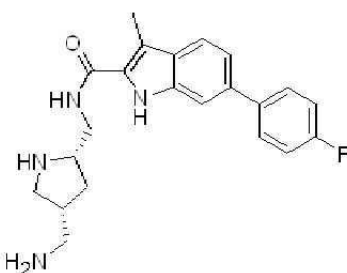
[0216]

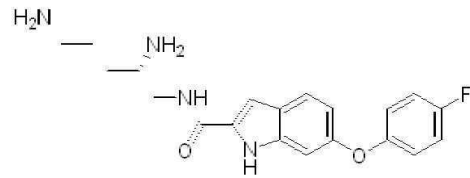
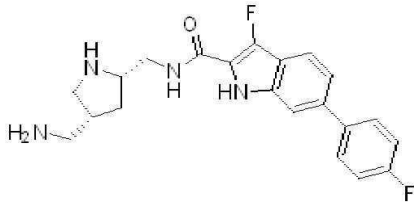


[0217]

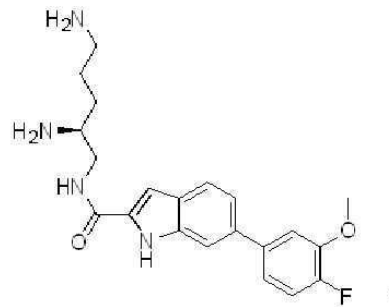
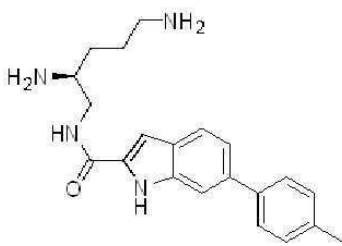
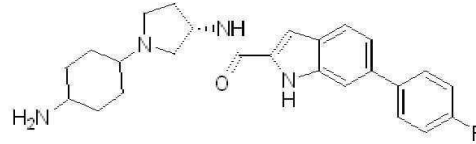
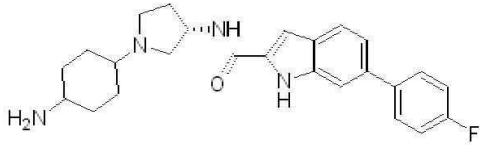


[0218]

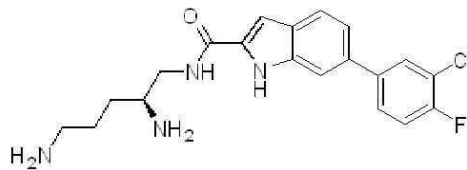
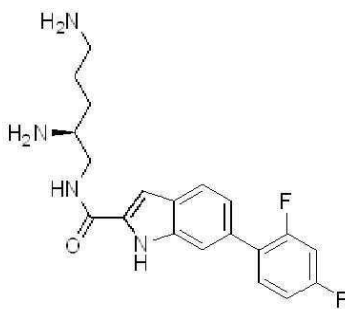
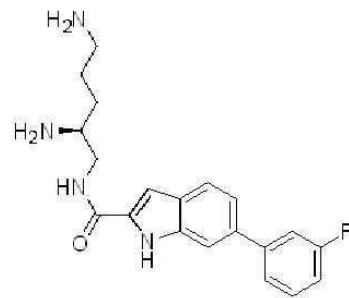
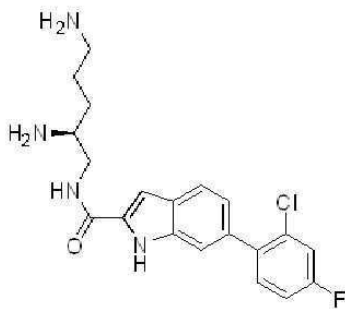




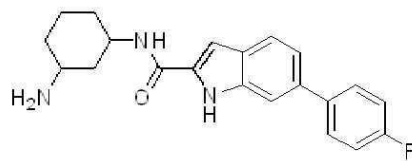
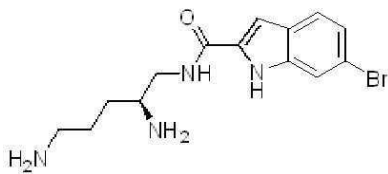
[0219]

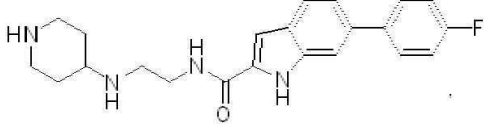
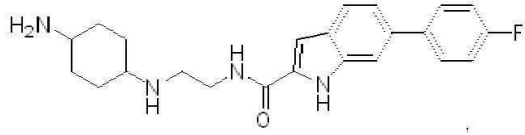
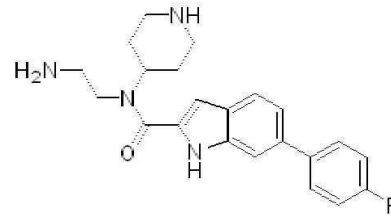
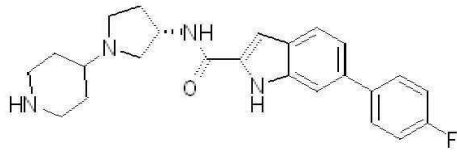


[0220]

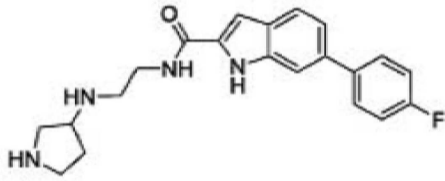


[0221]

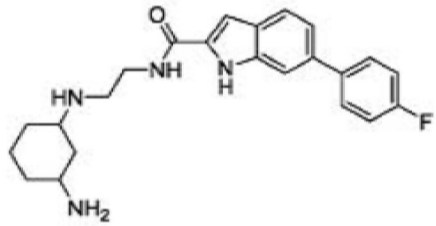




[0222]



또는



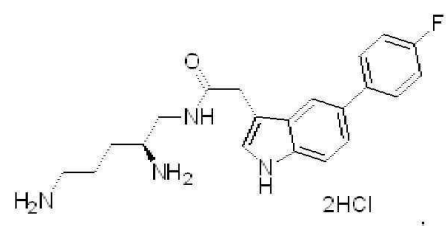
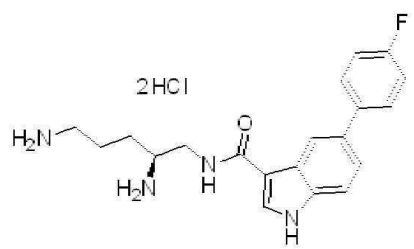
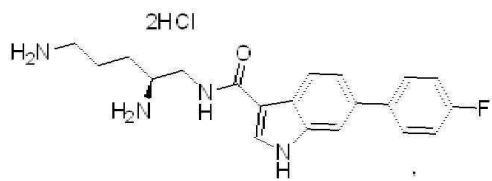
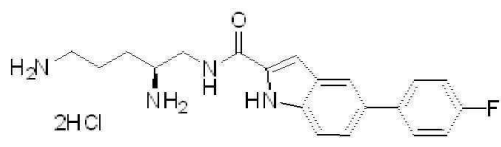
[0223]

[0224]

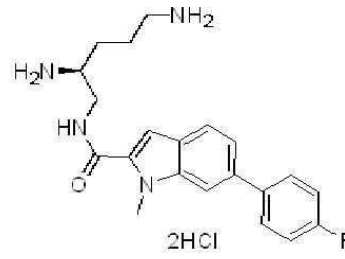
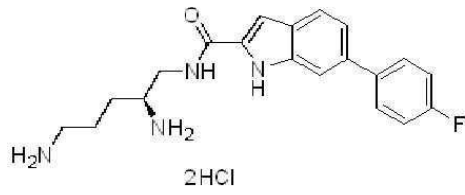
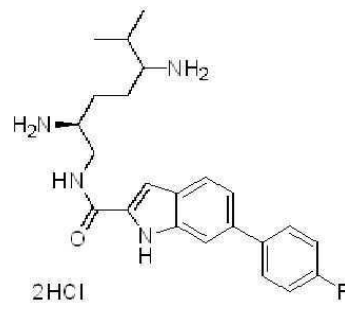
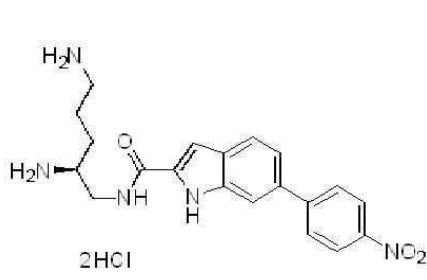
또는 이의 염을 제공한다.

[0225]

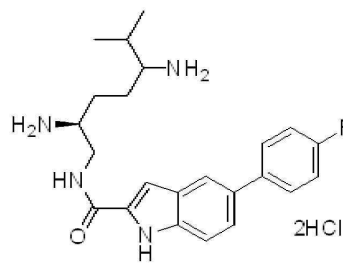
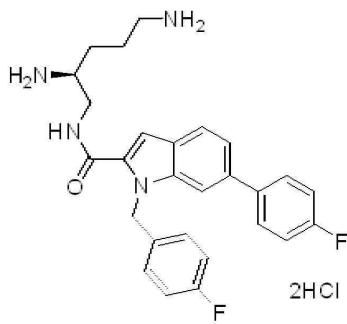
한 구체예는 다음 화합물을 제공한다:



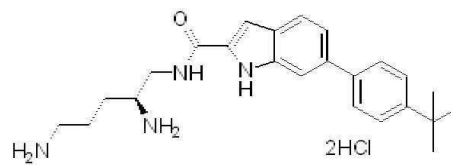
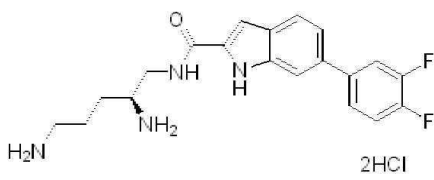
[0226]



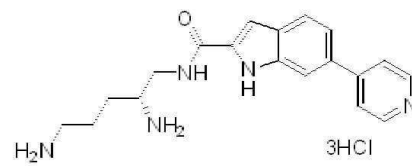
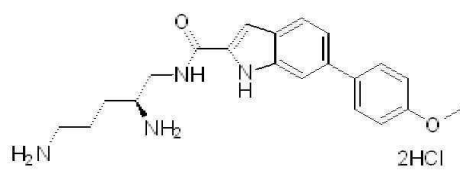
[0227]

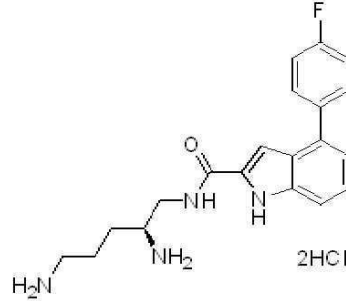
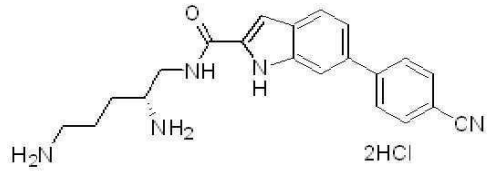
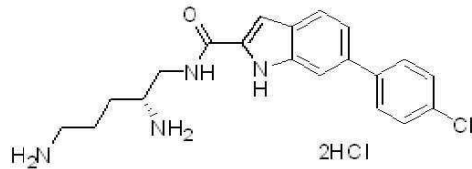
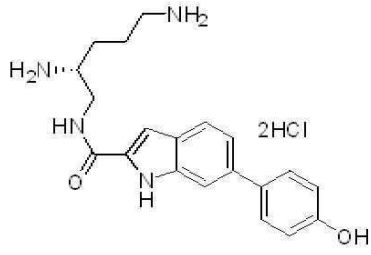


[0228]

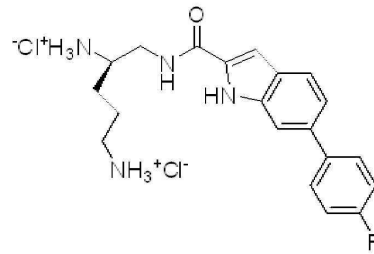
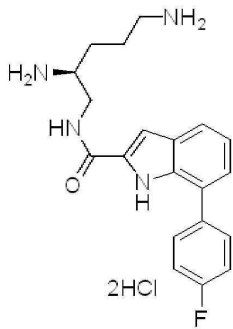


[0229]

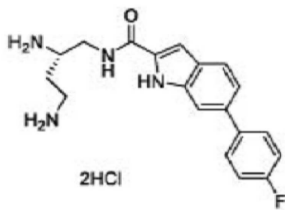




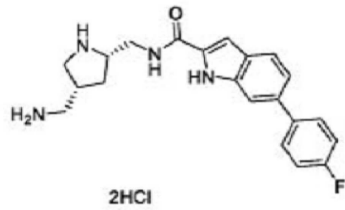
[0230]



[0231]



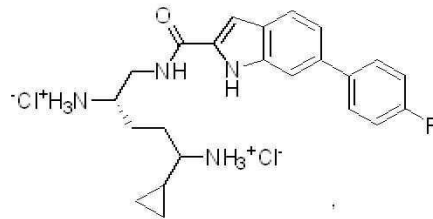
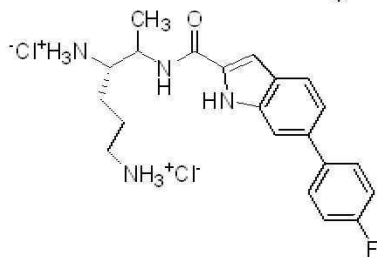
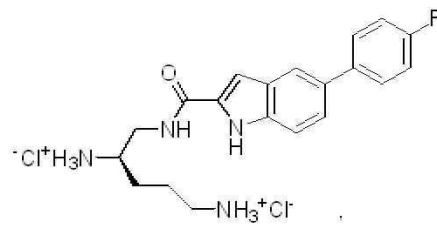
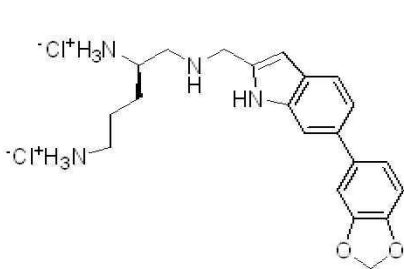
또는



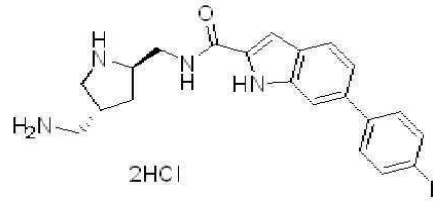
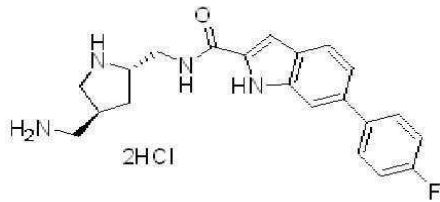
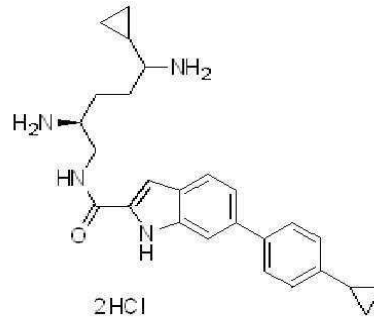
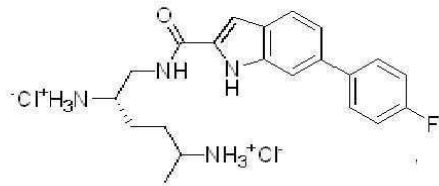
[0232]

[0233]

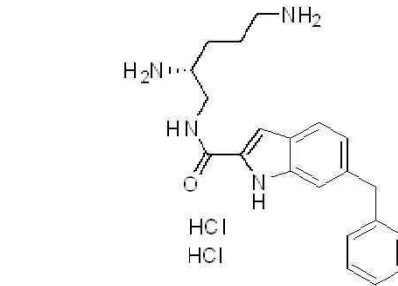
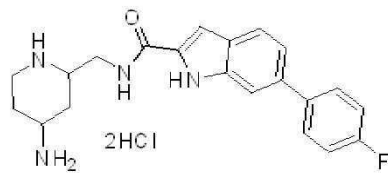
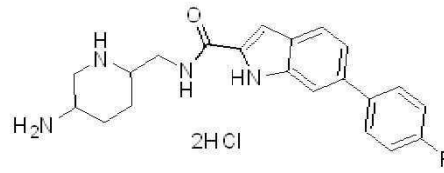
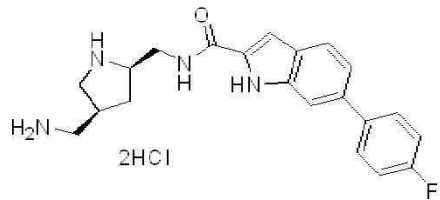
한 구체에는 다음 화합물을 제공한다.



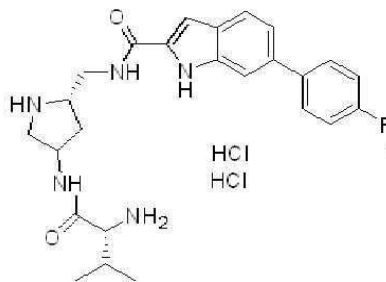
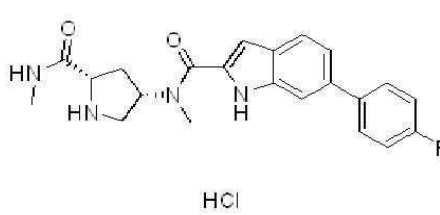
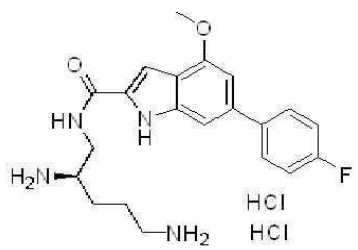
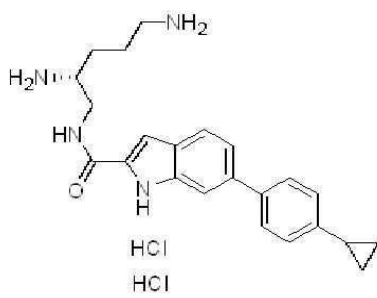
[0234]



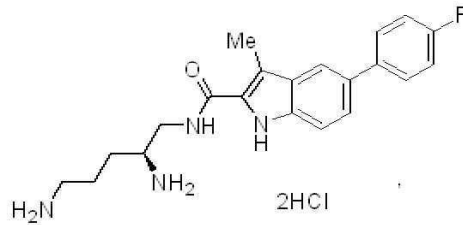
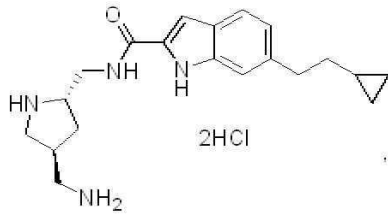
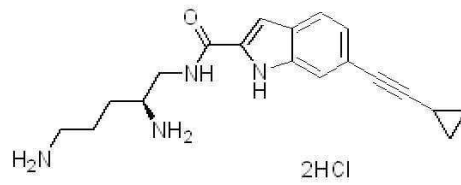
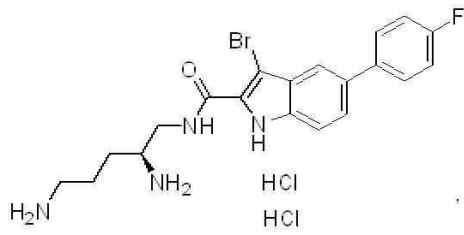
[0235]



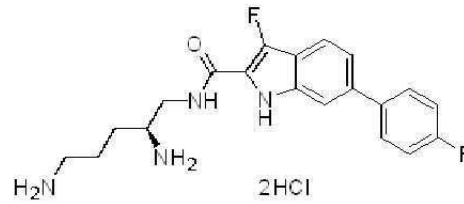
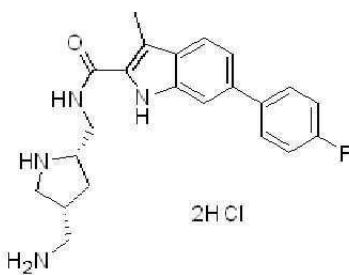
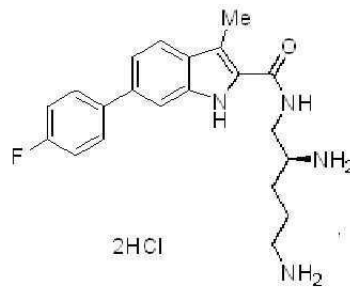
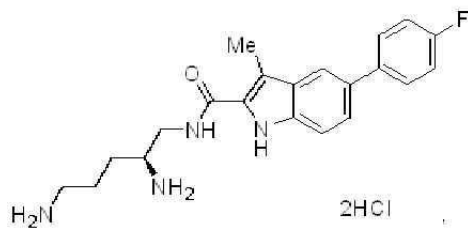
[0236]



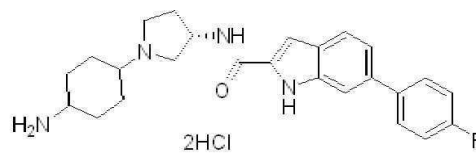
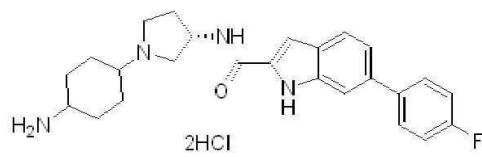
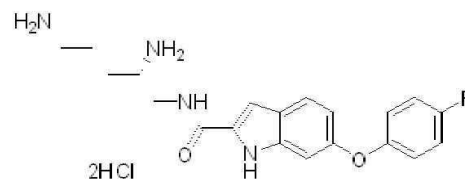
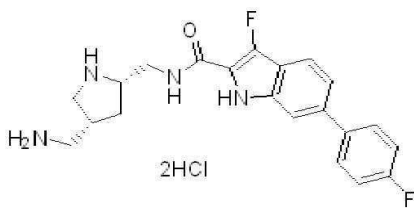
[0237]



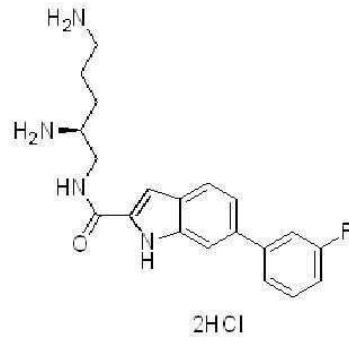
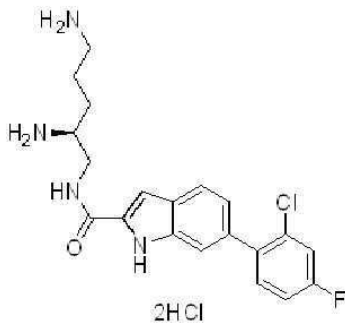
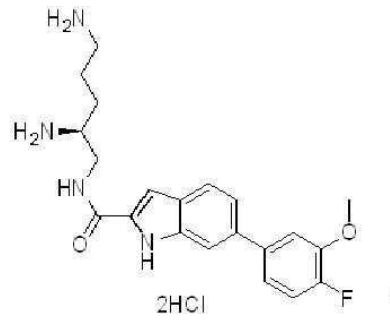
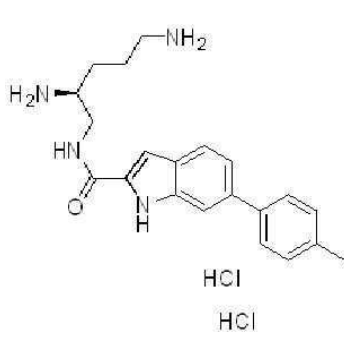
[0238]



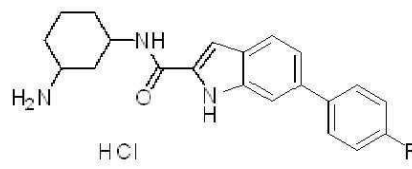
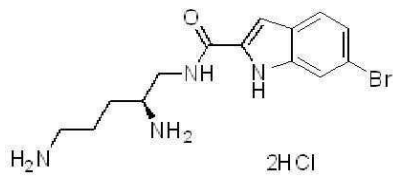
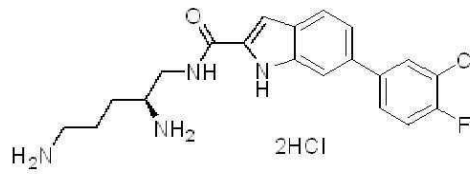
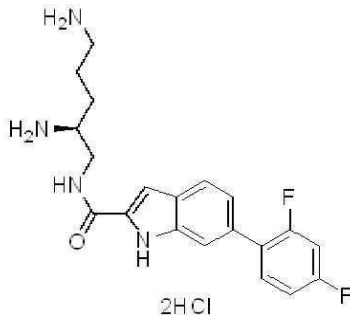
[0239]



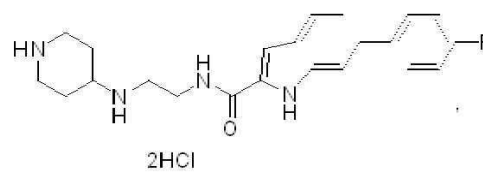
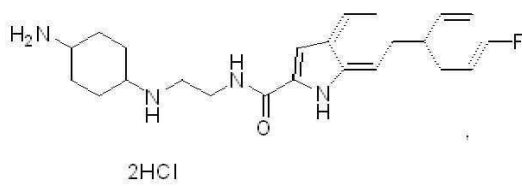
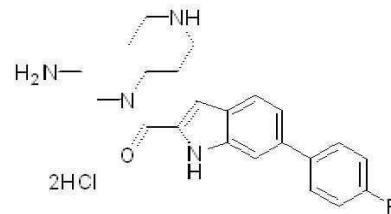
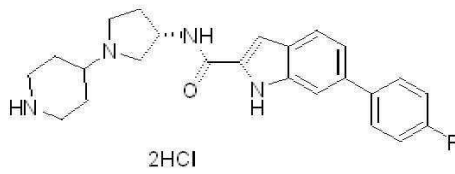
[0240]



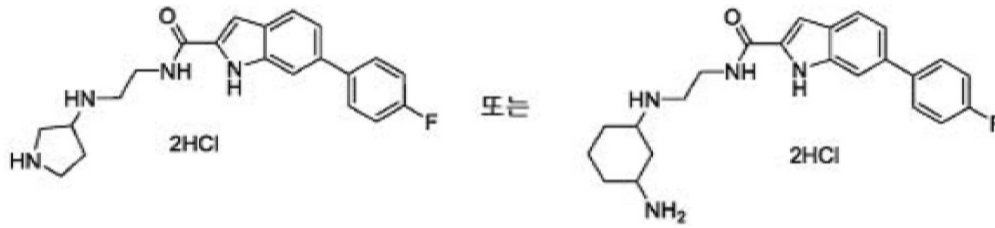
[0241]



[0242]



[0243]



[0244]

[0245] 한 구체예는 다음 단계를 포함하는 세균 배출 억제제를 억제할 수 있는 테스트 화합물의 식별 방법을 제공한다:

[0246]

1) 세균을 아-억제 농도의 항생제와 접촉시키는 단계;

[0247]

2) 상기 세균을, 순차적으로 또는 동시에, a) 억제 농도의 항생제; 및 b) 테스트 화합물과 접촉시키는 단계; 및

[0248]

3) 상기 항생제의 최소 억제 농도 (MIC)를 정량하는 단계, 이 때 항생제 단독의 고유 MIC 보다 낮은 MIC는 테스트 화합물이 세균 배출 펌프 억제제를 억제함에 유효함을 나타낸다.

[0249]

특정 구체예들에서, 단계 1 및 2는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 또는 48 시간만큼 분리된다. 특정 구체예들에서, 단계 1 및 2는 약 12 시간 간격이다. 특정 구체예들에서, 단계 1 및 2는 약 24 시간 간격이다.

[0250]

한 구체예는 다음 단계를 포함하는 세균 배출 억제제를 억제할 수 있는 테스트 화합물의 식별 방법을 제공한다:

[0251]

1) 세균을 아-억제 농도의 항생제와 접촉시키는 단계;

[0252]

2) 제 1 부분집합의 세균을 억제 농도의 항생제와 접촉시키는 단계;

[0253]

3) 제 2 부분집합의 세균을, 순차적으로 또는 동시에, a) 억제 농도의 항생제; 및 b) 테스트 화합물과 접촉시키는 단계; 및

[0254]

4) 제 1 부분집합의 세균 및 제 2 부분집합의 세균에 대하여 항생제의 최소 억제 농도 (MIC)를 정량하는 단계, 이 때 제 2 부분집합에서 더 낮은 MIC는 테스트 화합물이 세균 배출 펌프 억제제를 억제함에 유효함을 나타낸다.

[0255]

특정 구체예들에서, 단계 1 및 2 및/또는 1 및 3은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 또는 48 시간 간격이다. 특정 구체예들에서, 단계 1 및 2는 약 12 시간 간격이다. 특정 구체예들에서, 단계 1 및 2는 약 24 시간 간격이다. 특정 구체예들에서, 단계 1 및 3은 약 12 시간 간격이다. 특정 구체예들에서, 단계 1 및 3은 약 24 시간 간격이다. 특정 구체예들에서, 단계 2 및 3은 실질적으로 동일한 시간에 (예컨대, 약 10, 30, 60, 90 또는 120초 간격, 또는 약 3, 4 또는 5분 간격 미만으로) 수행된다.

[0256]

한 구체예는 다음 단계를 포함하는 항생제의 최소 억제 농도 (MIC)를 저하시킬 수 있는 테스트 화합물의 식별 방법을 제공한다:

[0257]

1) 세균을 아-억제 농도의 항생제와 접촉시키는 단계;

[0258]

2) 상기 세균을, 순차적으로 또는 동시에, a) 억제 농도의 항생제; 및 b) 테스트 화합물과 접촉시키는 단계; 및

[0259]

3) 상기 항생제의 최소 억제 농도 (MIC)를 정량하는 단계, 이 때 항생제의 고유 MIC 보다 낮은 MIC는 항생제의 MIC를 저하시킴에 유효함을 나타낸다.

[0260]

특정 구체예들에서, 단계 1 및 2는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 또는 48 시간 간격이다. 특정 구체예들에서, 단계 1 및 2는 약 12 시간 간격이다. 특정 구체예들에서, 단계 1 및 2는 약 24 시간 간격이다.

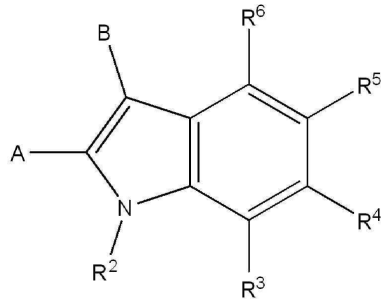
[0261]

한 구체예는 다음 단계를 포함하는 항생제의 최소 억제 농도 (MIC)를 저하시킬 수 있는 테스트 화합물의 식별

방법을 제공한다:

- [0262] 1) 세균을 아-억제 농도의 항생제와 접촉시키는 단계;
  - [0263] 2) 제 1 부분집합의 세균을 억제 농도의 항생제와 접촉시키는 단계;
  - [0264] 3) 제 2 부분집합의 세균을, 순차적으로 또는 동시에, a) 억제 농도의 항생제; 및 b) 테스트 화합물과 접촉시키는 단계; 및
  - [0265] 4) 제 1 부분집합의 세균 및 제 2 부분집합의 세균에 대하여 항생제의 최소 억제 농도 (MIC)를 정량하는 단계, 이 때 제 2 부분집합에서 더 낮은 MIC는 테스트 화합물이 항생제의 MIC를 저하시킴에 유효함을 나타낸다.
- [0266] 특정 구체예들에서, 단계 1 및 2 및/또는 1 및 3은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 또는 48 시간 간격이다. 특정 구체예들에서, 단계 1 및 2는 약 12 시간 간격이다. 특정 구체예들에서, 단계 1 및 2는 약 24 시간 간격이다. 특정 구체예들에서, 단계 1 및 3은 약 12 시간 간격이다. 특정 구체예들에서, 단계 1 및 3은 약 24 시간 간격이다. 특정 구체예들에서, 단계 2 및 3은 실질적으로 동일한 시간에 (예컨대, 약 10, 30, 60, 90 또는 120초 간격, 또는 약 3, 4 또는 5분 간격 미만으로) 수행된다.

[0267] 한 구체예에서 본 발명은 다음 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

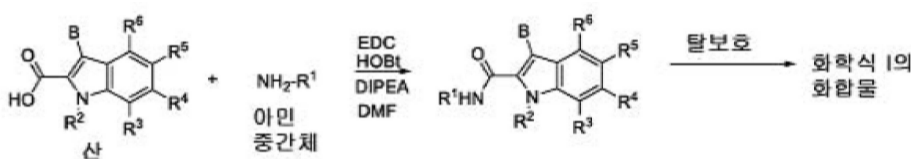


- [0268] I
- [0269] 이 때:
- [0270] A 또는 B 중 하나는 -C(=O)N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-C(=O)N(R<sup>a1</sup>)R<sup>1</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-O-R<sup>1</sup>, -O-R<sup>1</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup>, -N(R<sup>a1</sup>)-R<sup>1</sup>, 또는 R<sup>1</sup>이고 A 또는 B 중 다른 하나는 H, 할로젠, 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이고;
- [0271] 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 다음과 같다:
- [0272] (a) -NR<sup>b2</sup>R<sup>c2</sup>, -NHNH<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>a2</sup>)(NR<sup>b2</sup>R<sup>c2</sup>), -NR<sup>a2</sup>C(=NR<sup>a2</sup>)(R<sup>d2</sup>), 및 -NR<sup>a2</sup>C(=NR<sup>a2</sup>)(NR<sup>b2</sup>R<sup>c2</sup>)로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 그룹들로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)알킬; 또는
- [0273] (b) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 이 때 각 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-은 독립적으로 Z 및 하나 이상의 Z로 치환된 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 그룹들로 치환되고, 그리고 이 때 각 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-은 독립적으로 하나 이상의 Z로 치환된 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 및 Z로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고, 이 때 각 Z는 독립적으로 -NR<sup>b3</sup>R<sup>c3</sup>, -NHNH<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>a3</sup>)(NR<sup>b3</sup>R<sup>c3</sup>), -NR<sup>a3</sup>C(=NR<sup>a3</sup>)(R<sup>d3</sup>), 및 -NR<sup>a3</sup>C(=NR<sup>a3</sup>)(NR<sup>b3</sup>R<sup>c3</sup>)로 구성된 그룹에서 선택되고 그리고 이 때 각 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 또는 4-7 원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-은, 독립적으로 하나 이상의 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로 독립적으로 선택적으로 치환되고;

- [0275]  $R^2$ 는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 페닐(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-이고, 이 때 페닐은 하나 이상의 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로겐, 또는 -NO<sub>2</sub>로 선택적으로 치환되고;
- [0276]  $R^3$ 는 수소, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;
- [0277]  $R^4$ 는 수소, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;
- [0278]  $R^5$ 는 수소, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;
- [0279]  $R^6$ 는 수소, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이 때 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로알콕시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹들로 선택적으로 치환되고;
- [0280] 각  $R^{a1}$ 은 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고;
- [0281] 각  $R^{a2}$ 는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고;
- [0282] 각  $R^{b2}$  및  $R^{c2}$ 는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고;
- [0283]  $R^{d2}$ 는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고;
- [0284] 각  $R^{a3}$ 는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고;
- [0285] 각  $R^{b3}$  및  $R^{c3}$ 는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이고; 그리고
- [0286]  $R^{d3}$ 는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릴이다.
- [0287]
- [0288] 이러한 방법들은 또한 테스트 화합물과 항생제간의 상승작용을 결정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0289] 본 명세서에서 사용되는 용어 “최소 억제 농도 (MIC)”는 세균의 가시적인 성장을 방해하는 화합물 (예컨대, 항생제)의 최저 농도를 지칭한다. 화합물의 MIC 측정 분석법들은 해당 분야에 공지이며, 예를 들어, 명세서에 기재되어 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 “고유 MIC”는 화합물의 사전-노출되지 않았던 특정 세균종에 대한 화합물 (예컨대, 항생제)의 MIC를 지칭한다.
- [0290] 본 명세서에서 사용되는 용어 “아-억제 농도”는 세균의 가시적 성장을 감소시키지 않는 항생제의 농도를 지칭한다. 특정 구체예들에서, 아-억제 농도는 1/2 x 항생제의 MIC이다. 특정 구체예들에서, 항생제의 아-억제 농도는 세균에서 하나 이상의 배출 펌프들의 발현을 유도할 수 있는 농도이다.
- [0291] 본 명세서에서 사용되는 용어 “억제 농도”는 세균의 가시적 성장을 감소시키는 항생제의 농도를 지칭한다. 특정 구체예들에서, 이러한 농도는 항생제의 고유 MIC이다.
- [0292] 특정 구체예들에서, 세균은 본 명세서에 기재된 세균 종들이다. 특정 구체예들에서, 세균은 슈도모나스 아에루

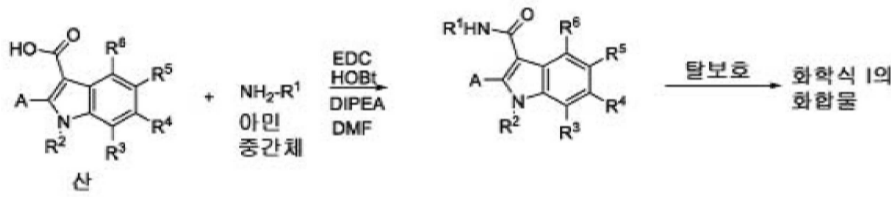
기노사 (P. 아에루기노사)이다.

- [0293] 특정 구체예들에서, 항생제는 본 명세서에 기재된 항생제이다. 특정 구체예들에서, 항생제는 세페핌, 클래리스로마이신, 레보플록사신이다.
- [0294] 특정 구체예들에서, 테스트 화합물은 본 명세서에 기재된 화합물, 가령, 화학식 I의 화합물, 배출 펌프 억제제 (EPI), 등이다.
- [0295] 한 구체예는 다음 단계를 포함하는, 동물의 패혈증을 치료할 수 있는, 테스트 화합물과 항생제의 조합 식별 방법을 제공한다:
- [0296] 1) 테스트 화합물을 동물에게 정맥내 투여하는 단계;
- [0297] 2) 항생제를 동물에게 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;
- [0298] 3) 테스트 화합물을 동물에게 피하 투여하는 단계;
- [0299] 4) 항생제를 동물에게 경구 또는 정맥내 투여하는 단계; 및
- [0300] 5) 패혈증 증상에 대해 상기 동물을 평가하는 단계, 이 때 증상들의 감소는 상기 조합이 패혈증 치료에 유효함을 나타낸다.
- [0301] 특정 구체예들에서, 각 투여는 독립적으로 대략 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55 또는 60분 간격이다. 특정 구체예들에서, 각 투여는 약 5분 간격이다.
- [0302] 특정 구체예들에서, 상기 방법은 단계 1-4를 반복하는 단계를 추가로 포함한다. 예를 들면, 특정 구체예들에서, 단계 1-4는 항생제를 제 2 시간 동안 투여하고 24시간 후에 반복된다.
- [0303] 특정 구체예들에서, 테스트 화합물과 항생제의 조합은 상승작용적 조합이다.
- [0304] 특정 구체예들에서, 상기 동물은 비-인간 동물이다. 예를 들면, 특정 구체예들에서, 동물은 마우스이다.
- [0305] 특정 구체예들에서, 항생제는 본 명세서에 기재된 항생제이다. 특정 구체예들에서, 항생제는 세페핌, 클래리스로마이신, 레보플록사신이다.
- [0306] 특정 구체예들에서, 항생제는 세팔로스포린이다.
- [0307] 특정 구체예들에서, 테스트 화합물은 본 명세서에 기재된 화합물, 가령, 화학식 I의 화합물, 배출 펌프 억제제 (EPI), 등이다.
- [0308] 한 구체예는 세균 배출 펌프 억제제를 억제할 수 있는 화합물을 식별하기 위한 본 명세서에 기재된 방법 (예컨대, 실시예에 기재된 분석방법을 사용)을 제공한다.
- [0309] 일반적으로, 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물 제조에 사용될 수 있는 합성 중간체는 다음과 같은 일반 방법 및 도식에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 하기 제시된 다양한 그룹들 (예컨대, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>)은 화학식 I의 화합물에 존재하는 상응하는 최종 그룹들을 나타낼 수 있으며 또는 이들 그룹들은 합성 순서에서 편한 시점에 화학식 I의 화합물에 존재하는 상응하는 최종 그룹들로 전환될 수 있는 그룹들을 나타낼 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들면, 가변 그룹들은 화학식 I의 화합물에서 상응하는 최종 그룹들을 제공하기 위하여 합성 순서에서 편한 시점에 제거될 수 있는 하나 이상의 보호 그룹들을 내포할 수 있다.
- [0310] 도식 1, 2 및 3은 치환된 1[H]-인돌 카복시아마이드의 몇가지 일반적인 제조 방법을 도시한다.
- [0311] 도식 1



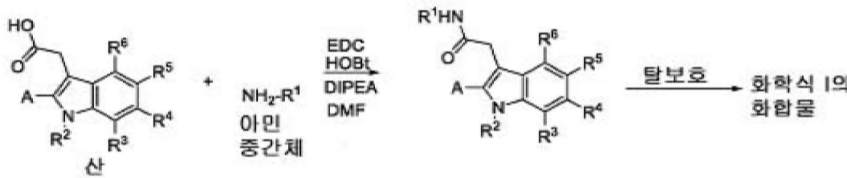
[0312]

[0313] 도식 2



[0314]

[0315] 도식 3.



[0316]

[0317] 본 명세서에 개시된 화합물들은 세균 배출 펌프 억제제이다. 배출 펌프 억제제는 기질을 내보내는 배출 펌프의 능력을 저해하는 화합물이다. 이러한 억제제는 그 자신의 고유 항균 성질을 가질 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물들은 항균제 투여시 세균 감염 (예컨대, 그람 음성 및 그람 양성) 치료에 유용할 수 있다.

[0318]

한 구체예에서 치료되는 세균 감염은 그람 음성 세균 균주 감염이다. 한 구체예에서 그람 음성 세균 균주는 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*), 아시네토박터 칼코아세트쿠스 (*Acinetobacter calcoaceticus*), 아시네토박터 헤몰리티쿠스 (*Acinetobacter haemolyticus*), 아시네토박터 류오피 (*Acinetobacter lwoffii*), 액티노바실루스 액티노마이세탐코미탄스 (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*), 아에로모나스 하이드로필리아 (*Aeromonas hydrophilia*), 아그레가티박터 액티노마이세탐코미탄스 (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), 아그로박테리움 투메파시엔스 (*Agrobacterium tumefaciens*), 박테로이데스 디스타소니스 (*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스 에게르티 (*Bacteroides eggerthii*), 박테로이데스 포르시투스, 박테로이데스 프라길리스 (*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 오발루스 (*Bacteroides ovalus*), 박테로이데스 스플란크니쿠스 (*Bacteroides splanchnicus*), 박테로이데스 테타이오타오마이크론 (*Bacteroides thetaiotaomicron*), 박테로이데스 유니포르미스 (*Bacteroides uniformis*), 박테로이데스 불가투스 (*Bacteroides vulgatus*), 보르데텔라 브론키셉티카, 보르데텔라 파라페르투스 (*Bordetella parapertussis*), 보르데텔라 퍼투스 (*Bordetella pertussis*), 보렐리아 부르그도르페리 (*Borrelia burgdorferi*), 브라나멜라 카타랄리스 (*Branhamella catarrhalis*), 부르크홀데리아 세파시아 (*Burkholderia cepacia*), 캄필로박터 콜라이 (*Campylobacter coli*), 캄필로박터 페투스 (*Campylobacter fetus*), 캄필로박터 제주니 (*Campylobacter jejuni*), 카울로박터 크레센투스 (*Caulobacter crescentus*), 클라미디아 트라코마티스 (*Chlamydia trachomatis*), 시트로박터 디베르수스 (*Citrobacter diversus*), 시트로박터 프룬디 (*Citrobacter freundii*), 엔테로박터 아에로게네스 (*Enterobacter aerogenes*), 엔테로박터 아스부리아에 (*Enterobacter asburiae*), 엔테로박터 클로아카에 (*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 사카자키 (*Enterobacter sakazakii*), 에스케리키아 콜라이 (*Escherchia coli*), 프란시셀라 툴라렌시스 (*Francisella tularensis*), 푸소박테리움 누클레아툼 (*Fusobacterium nucleatum*), 가드네텔라 바지날리스 (*Gardnerella vaginalis*), 헤모필루스 두크레이 (*Haemophilus ducreyi*), 헤모필루스 헤몰리티쿠스 (*Haemophilus haemolyticus*), 헤모필루스 인플루엔자에 (*Haemophilus influenzae*), 헤모필루스 파라헤몰리티쿠스 (*Haemophilus parahaemolyticus*), 헤모필루스 파라인플루엔자에 (*Haemophilus parainfluenzae*), 헬리코박터 파일로리 (*Helicobacter pylori*), 킨겔라 데니트리피칸스 (*Kingella denitrificans*), 킨겔라 인돌로게네스 (*Kingella inulogenes*), 킨겔라 킹가에 (*Kingella kingae*), 킨겔라 오랄리스 (*Kingella oralis*), 클레브시엘라 옥시토카 (*Klebsiella oxytoca*), 클레브시엘라 뉴모니아에 (*Klebsiella pneumoniae*), 클레브시엘라 리노스클레로마티스 (*Klebsiella rhinoscleromatis*), 레지오넬라 뉴모필라 (*Legionella pneumophila*), 리스테리아 모노사이토게네스 (*Listeria monocytogenes*), 모락셀라 보비스 (*Moraxella bovis*), 모락셀라 카타랄리스 (*Moraxella catarrhalis*), 모락셀라 라쿠나타 (*Moraxella lacunata*), 모르가넬라 모르가니 (*Morganella morganii*), 나이세리아 고노로에아에 (*Neisseria gonorrhoeae*), 나이세리아 메닝기티디스 (*Neisseria meningitidis*), 판토에아 아글로메란스 (*Pantoea agglomerans*), 파스테우렐라 카니스 (*Pasteurella canis*), 파스테우렐라 헤몰리티카 (*Pasteurella haemolytica*), 파스테우렐라 멀토시다 (*Pasteurella multocida*), 사프티렐라 툴라렌시스 (*Pasteurella tularensis*), 포르피로모나스 긴기발리스

(*Porphyromonas gingivalis*), 프로테우스 미라빌리스 (*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스 (*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 알칼리파시엔스 (*Providencia alcalifaciens*), 프로비덴시아 레트게리 (*Providencia rettgeri*), 프로비덴시아 스투아르티이 (*Providencia stuartii*), 슈도모나스 아시도보란스 (*Pseudomonas acidovorans*), 슈도모나스 어에루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 알칼리게네스 (*Pseudomonas alcaligenes*), 슈도모나스 플루오레센스 (*Pseudomonas fluorescens*), 슈도모나스 푸티다 (*Pseudomonas putida*), 살모넬라 엔테리디티스 (*Salmonella enteritidis*), 살모넬라 파라타이피 (*Salmonella paratyphi*), 살모넬라 타이피 (*Salmonella typhi*), 살모넬라 타이피무리움 (*Salmonella typhimurium*), 세라티아 마르세센스 (*Serratia marcescens*), 시겔라 다이센테리아에 (*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리 (*Shigella flexneri*), 시겔라 손네이 (*Shigella sonnei*), 스테노트로포모나스 말토피라 (*Stenotrophomonas maltophilia*), 베일로넬라 파르블라 (*Veillonella parvula*), 비브리오 콜레라에 (*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라헤몰리티쿠스 (*Vibrio parahaemolyticus*), 예르시니아 엔테로콜리티카 (*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 인터메디아 (*Yersinia intermedia*), 예르시니아 페스티스 (*Yersinia pestis*) 및 예르시니아 슈도투베르쿨로시스 (*Yersinia pseudotuberculosis*)로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0319] 한 구체예에서 치료되는 세균 감염은 그람 양성 세균 균주 감염이다. 한 구체예에서 그람-양성 세균 균주는 악티노마이세스 나에슬룬디이 (*Actinomyces naeslundii*), 악티노마이세스 비스코수스 (*Actinomyces viscosus*), 바실루스 안트라시스 (*Bacillus anthracis*), 바실루스 세레우스 (*Bacillus cereus*), 바실루스 섭틸리스 (*Bacillus subtilis*), 클로스트리디움 디피실레 (*Clostridium difficile*), 코리네박테리움 디프테리아에 (*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테리움 울세란스 (*Corynebacterium ulcerans*), 엔테로코쿠스 파에칼리스 (*Enterococcus faecalis*), 엔테로코쿠스 파에시움 (*Enterococcus faecium*), 마이크로코쿠스 루테우스 (*Micrococcus luteus*), 마이코박테리움 아비움 (*Mycobacterium avium*), 마이코박테리움 인트라셀룰라레 (*Mycobacterium intracellulare*), 마이코박테리움 레프라에 (*Mycobacterium leprae*), 마이코박테리움 투베르쿨로시스 (*Mycobacterium tuberculosis*), 프로피오니박테리움 아크네스 (*Propionibacterium acnes*), 스타필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*), 스타필로코쿠스 에피데르미디스 (*Staphylococcus epidermidis*), 스타필로코쿠스 헤몰리티쿠스 (*Staphylococcus haemolyticus*), 스타필로코쿠스 호미니스 (*Staphylococcus hominis*), 스타필로코쿠스 하이이쿠스 (*Staphylococcus hyicus*), 스타필로코쿠스 인터메디우스 (*Staphylococcus intermedius*), 스타필로코쿠스 사카롤리티쿠스 (*Staphylococcus saccharolyticus*), 스타필로코쿠스 사프로피티쿠스 (*Staphylococcus saprophyticus*), 스트렙토코쿠스 아갈락티아에 (*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코쿠스 뮤탄스 (*Streptococcus mutans*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아에 (*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 피오게네스 (*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코쿠스 살리바리우스 (*Streptococcus salivarius*) 및 스트렙토코쿠스 산구이스 (*Streptococcus sanguis*)로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0320] 상기 조성물은, 필요에 따라, 또한 다른 활성 치료제, 가령, 마약성, 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 진통제, 마취제, 진정제, 국소 마취제, 신경근 차단제, 항암제, 항균제 (예를 들면, 아미노글리코시드, 항진균제, 항기생충제, 항바이러스제, 카바페넴, 세팔로스포린 (예컨대, 세페픽), 플루오로퀴놀론, 마크롤라이드, 페니실린, 설펜아마이드, 테트라사이클린, 또다른 항미생물제), 항-건선제, 코르티코스테로이드, 합성대사 스테로이드, 당뇨병-관련 제제, 무기질, 영양소, 갑상선 제제, 비타민, 칼슘-관련 호르몬, 지사제, 진해제, 항구토제, 항궤양제, 설사제, 항응고제, 에리트로포이에틴 (예를 들면, 에포에틴 알파), 과립구집락자극인자 (예를 들면, G-CSF, 뉴포젠), 사르그라모스탐 (GM-CSF, 류킨), 면역화, 면역글로불린, 면역억제제 (예를 들면, 바실릭시맙, 사이클로스포린, 다클리주맙), 성장 호르몬, 호르몬 대체 약물, 에스트로겐 수용체 조절인자, 동공확대제, 조절마비제, 알킬화제, 항대사제, 유사분열 억제제, 방사성 의약품, 항우울제, 항조증제, 항정신병제, 항불안제, 수면제, 교감신경작용제, 자극제, 도네페질, 타크린, 천식 약물, 베타효현제, 흡입용 스테로이드제, 류코트리엔 억제제, 메틸잔틴, 크로몰린, 에피네프린 또는 이의 유사체, 도르나제 알파 (폴모자임), 사이토카인, 또는 이의 임의의 조합을 내포할 수 있다.

[0321] 한 구체예에서 항균제는 퀴놀론, 테트라사이클린, 당펩티드, 아미노글리코시드, β-락탐, 세팔로스포린, 리파마이신, 마크롤라이드, 케토라이드, 옥사졸리딘온, 쿠머마이신, 및 클로람페니콜에서 선택된다.

[0322] 특정 구체예들에서, 항균제는 세팔로스포린이다.

[0323] 키랄 중심을 가지는 본 발명의 화합물은 광학적 활성 및 라세미 형태들로 존재하고 분리될 수 있음이 이해될 것이다. 일부 화합물들은 다형태를 나타낼 수 있다. 본 발명은 본 명세서에 기재된 유용한 성질들을

보유하는 본 발명의 화합물의, 임의의 라세미, 광학-활성, 다형태, 또는 입체이성질체 형태, 또는 이의 혼합물을 포함하며, (예를 들면, 제결정화 기술에 의한 라세미 형태의 분리에 의한, 광학-활성 출발 재료로부터의 합성에 의한, 키랄 합성에 의한, 또는 키랄 정지상을 사용한 크로마토그래피 분리에 의한) 광학 활성 형태들의 제조 방법은 해당 분야에 널리 공지되어 있음이 이해되어야 한다.

[0324] 본 명세서의 화학식의 화합물 내 결합이 비-입체화학적 방식으로 도시되는 경우 (예컨대, 편평하게), 이 결합에 부착되는 원자는 모든 입체 화학적 가능성을 포함한다. 본 명세서의 화학식의 화합물 내 결합이 정의된 입체화학적 방식으로 도시된 경우 (예컨대, 굽은, 굽은-웨이, 파선, 또는 파선-웨이), 이러한 입체화학적 결합이 부착되는 원자는 달리 언급이 없는 한 도시된 절대 입체이성질체에 풍부함을 이해하여야 한다. 한 구체예에서, 상기 화합물은 도시된 절대 입체이성질체의 최소한 51% 일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 화합물은 도시된 절대 입체이성질체의 최소한 60% 일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 화합물은 도시된 절대 입체이성질체의 최소한 80% 일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 화합물은 도시된 절대 입체이성질체의 최소한 90% 일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 화합물은 도시된 절대 입체이성질체의 최소한 95% 일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 화합물은 도시된 절대 입체이성질체의 최소한 99% 일 수 있다.

[0325] 해당 분야의 숙련된 기술자는 본 발명의 특정 화합물들이 하나 이상의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있음을 또한 이해할 것이다. 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물에서 화학식 -NH-C(=O)H의 치환기는 -N=C(OH)H와 같은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 pH에 따라 비-하전된 그리고 하전된 엔터티들과 평형 상태로 존재할 수 있으며, 본 명세서에 기재된 유용한 성질들을 보유하는, 화학식 I의 화합물의 모든 호변이성질체 형태들, 뿐만 아니라 이의 혼합물을 포함한다.

[0326] 화합물들이 충분히 염기성 또는 산성인 경우, 화학식 I의 화합물의 염은 화학식 I의 화합물을 단리 또는 정제하기 위한 중간체로서 유용할 수 있다. 추가적으로, 제약학적으로 허용가능한 산 또는 염기 염으로서 화학식 I의 화합물의 투여가 적절할 수 있다. 제약학적으로 허용가능한 염의 예는 생리학적으로 허용가능한 음이온을 형성하는 산과 형성된 유기산 부가염, 예를 들면, 토실레이트, 메테인설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α-케토글루타레이트, 및 α-글리세로포스페이트이다. 하이드로클로라이드, 설페이트, 나이트레이트, 바이카보네이트, 및 카보네이트 염을 비롯한 적합한 무기 염들 또한 형성될 수 있다. 염들은 해당 분야에 널리 공지된 표준 절차들을 사용하여, 예를 들면, 충분히 염기성인 화합물, 가령, 아민을 상응하는 음이온을 제공하는 적합한 산과 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 카르복시산의 알칼리 금속 (예를 들면, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속 (예를 들면, 칼슘) 염 또한 제조될 수 있다.

[0327] 제약학적으로 적합한 반대이온은 해당 분야에 널리 공지된 제약학적으로 적합한 양이온 및 제약학적으로 적합한 음이온을 포함한다. 제약학적으로 적합한 음이온의 예들에는 Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, p-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 시트레이트, 타르트레이트, 포스페이트, 말레이트, 푸마레이트, 포르메이트, 또는 아세테이트를 비롯하여 상기 기재된 것들 (예컨대 생리학적으로 허용가능한 음이온)이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0328] 해당 분야의 숙련된 기술자는 하나의 반대이온을 포함하는 본 발명의 화합물이 상이한 반대이온을 포함하는 본 발명의 화합물로 전환될 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 전환은 이온 교환 수지, 이온 교환 크로마토그래피 및 선택적 결정화를 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 많은 널리-공지된 기술들 및 재료들을 사용하여 이루어질 수 있다.

[0329] 화학식 I의 화합물은 제약학적 조성물로 제제화되어 포유동물 숙주, 가령, 인간 환자에게 선택된 투여 경로, 즉, 경구 또는 비경구, 정맥내, 근육내, 국소 또는 피하 경로에 적합한 다양한 형태로 투여될 수 있다. 경구 투여를 위해, 상기 화합물들은 장용 코팅된 또는 코팅되지 않은 고체 투약형으로 제제화될 수 있다.

[0330] 그러므로, 본 발명의 화합물은, 제약학적으로 허용가능한 비히클, 가령, 비활성 희석제, 부형제 또는 동화가능한 식용 담체와 조합하여, 예컨대, 경구로, 전신 투여될 수 있다. 이들은 경질 또는 연질 외피 젤라틴 캡슐에 봉입되거나, 정제로 가압되거나, 또는 환자의 식사 음식에 직접 혼입될 수 있다. 치료적 경구 투여를 위해, 활성 화합물은 하나 이상의 부형제와 조합되어 소화가능한 정제, 혀측 (buccal) 정제, 구내정 (troches), 캡슐, 엘릭서제, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제들은 최소한 0.1%의 활성 화합물을 내포하여야 한다. 상기 조성물 및 제제들의 백분율은, 물론, 달라질 수 있으며, 용이하게는, 주어진 단위 투약형 중량의 약 2 내지 약 90% 일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물들에서 활성 화합물의

양은 유효 투여량 수준이 수득되도록 존재한다.

- [0331] 정제, 구내정, 알약, 캡슐, 등은 또한 다음을 내포할 수도 있다: 결합제, 가령, 검 트라가칸트, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 가령, 다이칼슘 포스페이트; 붕해제, 가령, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 가령, 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제, 가령, 슈크로스, 프럭토스, 락토스 또는 아스파탐 또는 착향제, 가령, 페퍼민트, 윈터그린 오일, 또는 체리 착향제가 추가될 수 있다. 단위 투약 형태가 캡슐일 때, 상기 유형의 재료 이외에도, 액체 담체, 가령, 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜을 내포할 수 있다. 다른 다양한 재료들이 코팅제로 또는 고체 단위 투약 형태의 물리적 형태를 변형시키기 위한 다른 방식으로 제공될 수 있다. 예를 들어, 정제, 알약, 또는 캡슐은 젤라틴, 왁스, 셀락, 또는 당 등으로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭서제는 활성 화합물, 감미제로서 슈크로스 또는 프럭토스, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 착향제, 가령, 체리 또는 유기 착향제를 내포할 수 있다. 물론, 임의의 단위 투약 형태를 제조함에 사용되는 임의의 재료는 제약학적으로 허용가능하고 사용되는 양에 있어서 실질적으로 비-독성이어야 한다. 또한, 활성 화합물은 서방형 제제, 입자, 및 장치에 혼입될 수 있다.
- [0332] 활성 화합물은 또한 주입 또는 주사에 의해 정맥내 또는 근육내 투여될 수 있다. 활성 화합물 또는 이의 염의 용액은, 선택적으로 비독성 계면활성제와 혼합하여 물에 용해시켜 준비될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴, 및 이의 혼합물에서 그리고 오일에서 제조될 수 있다. 통상적인 보관 및 사용 조건하에서, 이들 제제들은 미생물의 성장을 저해하기 위한 보존제를 내포할 수 있다.
- [0333] 주사 또는 주입에 적합한 제약학적 투약형은 활성 성분을 포함하는 무균 수용액 또는 분산물 또는 무균 분말을 포함할 수 있으며, 이는 선택적으로 리포솜에 캡슐화된 즉석 무균 주사 또는 주입 용액 또는 분산물 제제로 이용가능하다. 모든 사례에서, 궁극적인 투약 형태는 무균의 유체이어야 하고 제조 및 보관 조건하에서 안정하여야 한다. 액체 담체 또는 비히클은, 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성 오일, 비독성 글리세릴 에스터, 및 이의 적합한 혼합물을 포함하는, 용매 또는 액체 분산물 배지일 수 있다. 적절한 유효성은, 예를 들면, 리포솜의 형성에 의해, 분산물의 경우 필요한 입경의 유지에 의해 또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용 방지는 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르빈산, 티메로살, 등에 의해 이루어질 수 있다. 많은 경우에서, 등장화제, 예를 들면, 당, 완충액 또는 염화 나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사 조성물의 흡수 지연은 조성물에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용함으로써 이루어질 수 있다.
- [0334] 무균 주사 용액은 활성 화합물을 필요량으로 상기 열거한 다양한 다른 성분들과 함께 적절한 용매에 혼입시키고, 필요에 따라, 후속하여 여과 무균처리하여 제조된다. 무균 주사 용액의 제조를 위한 무균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 기술들이며, 이러한 기술들은 활성 성분의 분말과 함께 사전에 무균-여과된 용액에 존재하는 임의의 또 다른 필요한 성분들을 산출한다.
- [0335] 국소 투여를 위해, 본 발명의 화합물들은, 정제된 형태로, 즉, 이들이 액체로 존재할 때 도포될 수 있다. 그러나 이들을 고체 또는 액체일 수 있는 피부과적으로 허용가능한 담체와 함께 조성물 또는 제제로서 피부에 투여하는 것이 일반적으로 바람직할 것이다.
- [0336] 유용한 고체 담체들에는 미세 고체, 가령, 활석, 점토, 미세결정 셀룰로오스, 실리카, 알루미늄, 나노입자 등이 포함된다. 유용한 액체 담체들에는 물, 알콜 또는 글리콜 또는 물-알콜/글리콜 블렌드가 포함되며, 이러한 담체에 본 발명의 화합물들은 선택적으로 비-독성 계면활성제의 도움으로 유효 수준으로 용해 또는 분산될 수 있다. 해당 용도를 위한 성질을 최적화하기 위하여 보조제, 가령, 향료 및 추가 향미생물제가 추가될 수 있다. 생성된 액체 조성물들은 흡착 패드로 처리되거나, 붕대 및 다른 드레싱을 함침시키기 위해 사용되거나, 또는, 펌프형 또는 에어로졸 스프레이를 사용하여 치료 부위에 스프레이될 수 있다.
- [0337] 사용자의 피부에 직접 이용하기 위해 액체 담체와 함께 증점제, 가령, 합성 폴리머, 지방산, 지방산 염 및 에스터, 지방 알콜, 개질 셀룰로오스 또는 개질된 무기질 재료 또한 사용하여, 발림성 페이스트, 젤, 연고, 비누 등을 형성할 수 있다.
- [0338] 본 출원에 개시된 화학식 I의 화합물의 유용한 용량은 동물 모델에서의 시험관내 활성, 그리고 생체내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 마우스 및 다른 동물들의 유효 용량의 인간에 대한 외삽 방법들은 해당 분야에 공지되어 있다; 예를 들면, 미국 특허 제 4,938,949.
- [0339] 치료에 사용하는데 필요한, 상기 화합물, 또는 이의 활성 염 또는 유도체의 양은 선택된 특정 염에 따라, 뿐만

아니라, 투여 경로, 치료되는 병태의 성질, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 달라질 것이며 담당의 또는 임상 의의 제량에 따라 궁극적으로 달라질 것이다.

[0340] 그러나, 일반적으로, 적합한 용량은 일일 약 1 내지 약 500 mg/kg, 예컨대, 약 5 내지 약 400 mg/kg 체중, 가령, 일일 수용자 체중 킬로그램 당 1 내지 약 250 mg 범위가 될 것이다.

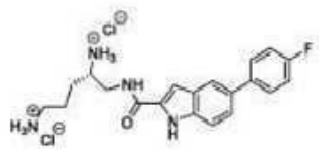
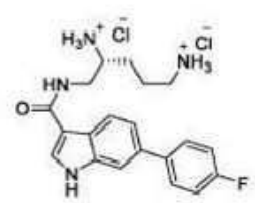
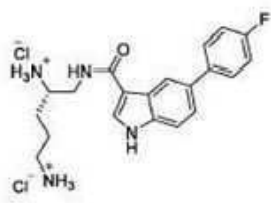
[0341] 상기 화합물은 단위 투여 형태로; 예를 들면, 단위 투여량 형태 당, 5 내지 500 mg, 10 내지 400 mg, 또는 5 내지 100 mg의 활성 성분을 내포하는 형태로, 편리하게 제제화된다. 한 구체예에서, 본 발명은 이러한 단위 투여량 형태로 제제화된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0342] 원하는 용량은 단일 용량으로 또는 적절한 간격으로 투여되는 세분된 용량으로 예를 들면, 2, 3, 4 또는 그 이상의 하위-용량으로 편리하게 제공될 수 있다. 하위-용량 그 자체는, 예컨대, 수많은 별개의 느슨한 간격의 투여로 더욱 세분될 수 있다.

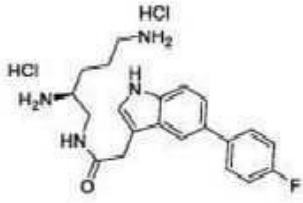
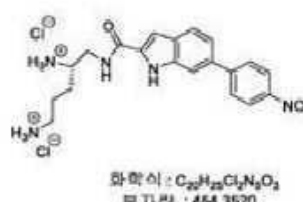
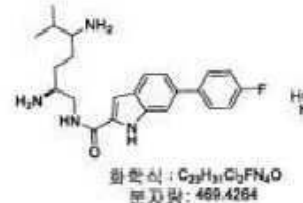
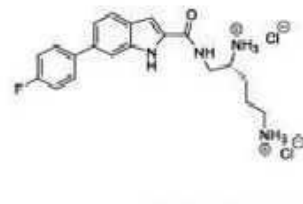
[0343] 하나 이상의 다른 활성 치료제 (예컨대, 항균제)와 본 명세서에 개시된 화합물의 공-투여는 일반적으로 본 명세서에 개시된 화합물 및 하나 이상의 다른 활성 치료제들의 동시 또는 순차 투여를 지칭하며, 그 결과 본 명세서에 개시된 치료적 유효량 및 하나 이상의 다른 활성 치료제는 모두 환자의 신체에 존재하게 된다.

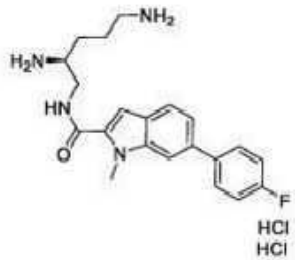
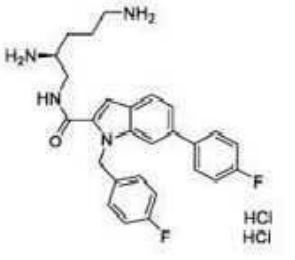
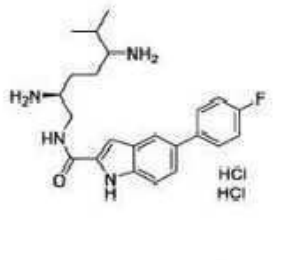
[0344] 본 명세서에 개시된 화합물의 세균 배출 펌프 억제 능력은 실시예 67에 기재된 그리고 표 1에 제시된 테스트 A 또는 테스트 B와 같은 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

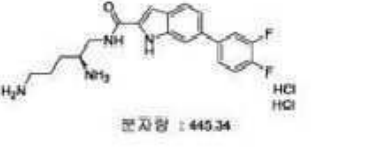
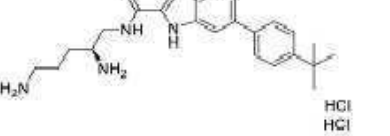
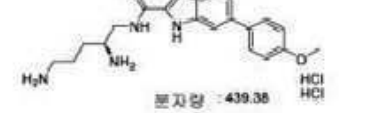
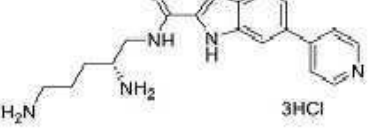
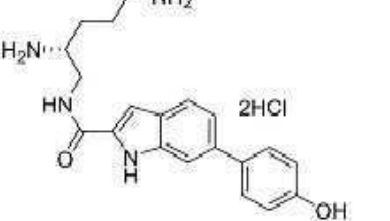
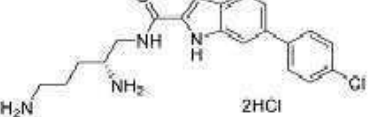
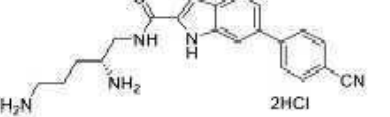
[0345] 표 1

실시예	구조	대장균에서 개선된 활성*	P. 아에루기노사에서 개선된 활성**
1	 <p>화학식: C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O 분자량 427.3454</p>	2x/6.25 µg	4x/6.25 µg
2	 <p>화학식: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O 분자량 : 427.3454</p>	128x/50 µg	16x/25 µg
3	 <p>화학식: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O 분자량 : 427.3454</p>	512x/50 µg	64x/50 µg

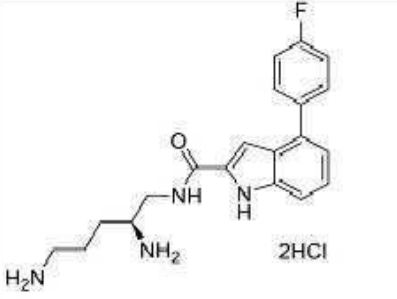
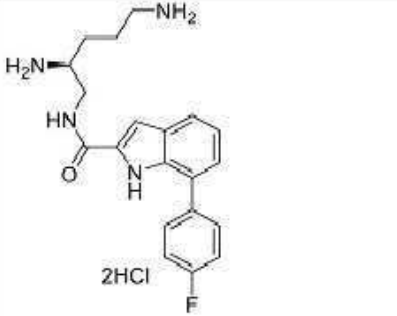
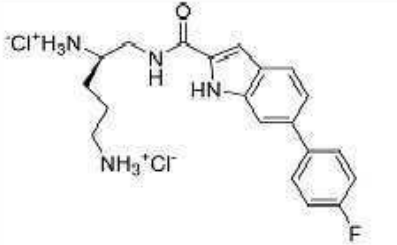
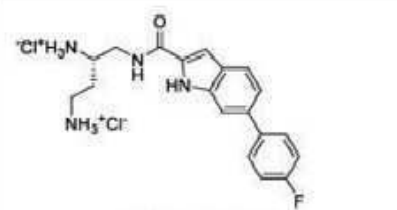
[0346]

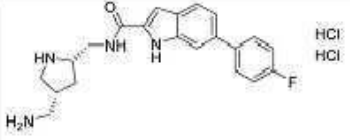
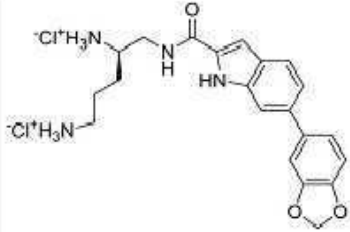
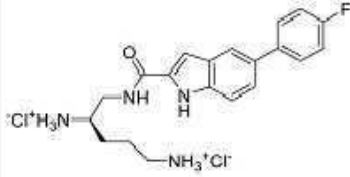
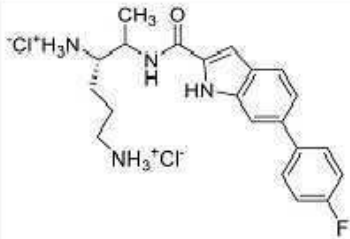
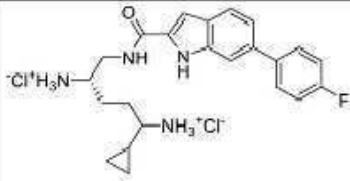
<p>4</p>	 <p>화학식: <math>C_{21}H_{27}Cl_2FN_4O</math> 분자량: 441.3724</p>	<p>8x/25 <math>\mu</math>g</p>	<p>2x/25 <math>\mu</math>g</p>
<p>5</p>	 <p>화학식: <math>C_{20}H_{25}Cl_2N_3O_3</math> 분자량: 454.3520</p>	<p>4x/6.25 <math>\mu</math>g</p>	<p>4x/6.25 <math>\mu</math>g</p>
<p>6</p>	 <p>화학식: <math>C_{22}H_{31}Cl_2FN_4O</math> 분자량: 469.4264</p>	<p>32x/3.13 <math>\mu</math>g</p>	<p>16x/6.25 <math>\mu</math>g</p>
<p>7</p>	 <p>화학식: <math>C_{20}H_{29}Cl_2FN_4O</math> 분자량: 427.3454</p>	<p>4x/6.25 <math>\mu</math>g</p>	<p>32x/6.25 <math>\mu</math>g</p>

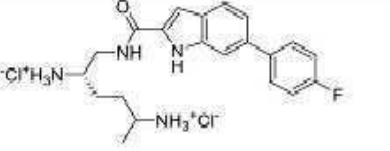
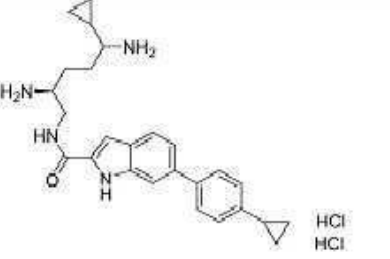
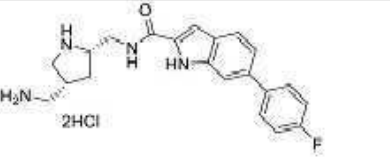
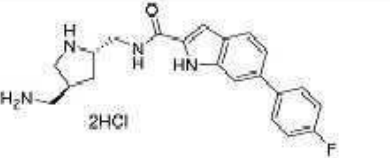
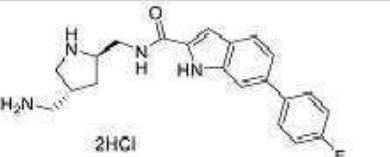
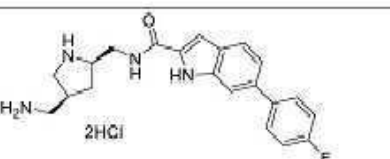
<p>8</p>	 <p>HCl HCl</p> <p>화학식: <math>C_{21}H_{27}Cl_2FN_4O</math> 분자량 : 441.3724</p>	<p>8x/6.25 <math>\mu</math>g</p>	<p>4x/6.25 <math>\mu</math>g</p>
<p>10</p>	 <p>HCl HCl</p> <p>분자량 : 535.4608</p>	<p>1x/3.13 <math>\mu</math>g</p>	<p>2x/6.25 <math>\mu</math>g</p>
<p>10</p>	 <p>HCl HCl</p> <p>분자량 : 469.4264</p>	<p>4x/6.25 <math>\mu</math>g</p>	<p>8x/6.25 <math>\mu</math>g</p>

11	 <p>분자량 : 445.34</p>	2x/6.25 $\mu$ g	4x/6.25 $\mu$ g
12		4x/3.13 $\mu$ g	1x/6.25 $\mu$ g
13	 <p>분자량 : 439.38</p>	32x/50 $\mu$ g	4x/12.5 $\mu$ g
14		4x/50 $\mu$ g	4x/50 $\mu$ g
15		4x/12.5 $\mu$ g	4x/50 $\mu$ g
16		2x/6.25 $\mu$ g	8x/6.25 $\mu$ g
17		2x/3.13 $\mu$ g	4x/3.13 $\mu$ g

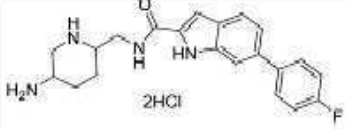
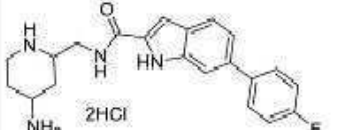
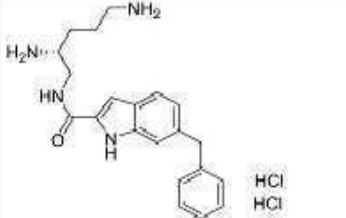
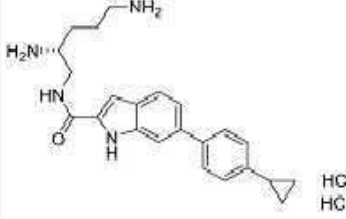
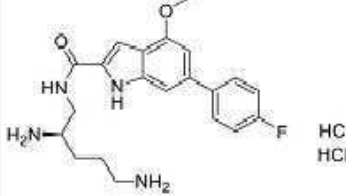
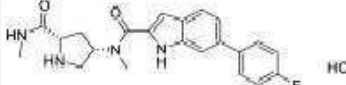
[0347]

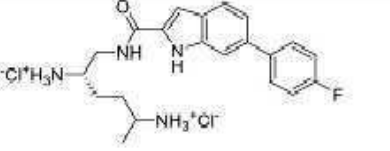
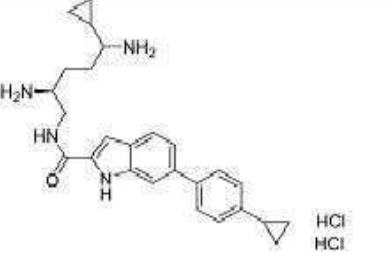
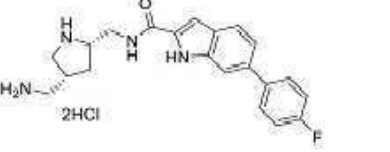
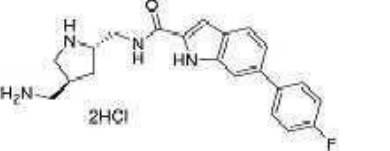
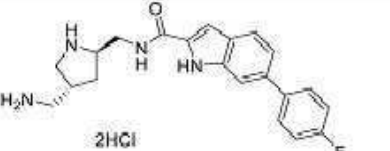
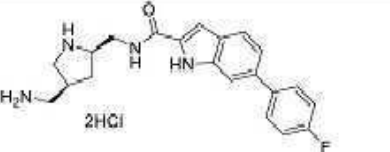
<p>18</p>	 <p>2HCl</p>	<p>8x/6.25 µg</p>	<p>4x/6.25 µg</p>
<p>19</p>	 <p>2HCl</p>	<p>8x/6.25 µg</p>	<p>2x/6.25 µg</p>
<p>20</p>	 <p>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup></p>	<p>2x/50 µg</p>	<p>8x/6.25 µg</p>
<p>21</p>	 <p>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup></p> <p>문자형 : 413.3184</p>	<p>2x/6.25 µg</p>	<p>4x/6.25 µg</p>

22	 <p>HCl HCl</p>	16x/25 µg	32x/25 µg
23		4x/12.5 µg	8x/12.5 µg
24		2x/6.25 µg	2x/6.25 µg
25		4x/12.5 µg	8x/12.5 µg
26	 <p>MW: 467.41</p>	4x/12.5 µg	16x/12.5 µg

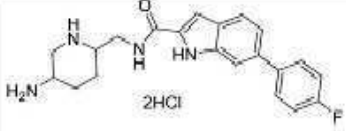
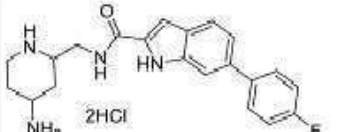
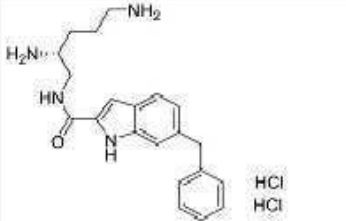
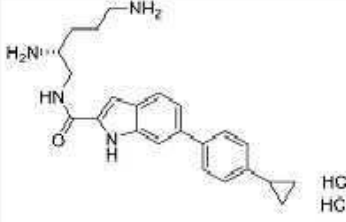
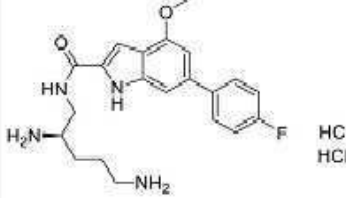
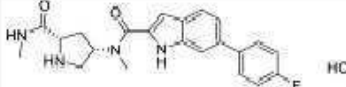
<p>27</p>	 <p>MW: 441.37</p>	<p>2x/12.5 µg</p>	<p>8x/12.5 µg</p>
<p>28</p>	 <p>HCl HCl</p>	<p>4x/6.25 µg</p>	<p>2x/6.25 µg</p>
<p>29 (실시예 재합성)</p>	 <p>2HCl</p>	<p>-</p>	<p>32x/6.25 µg</p>
<p>30</p>	 <p>2HCl</p>	<p>-</p>	<p>16x/6.25 µg</p>
<p>31</p>	 <p>2HCl</p>	<p>-</p>	<p>32x/6.25 µg</p>
<p>32</p>	 <p>2HCl</p>	<p>-</p>	<p>32x/6.25 µg</p>

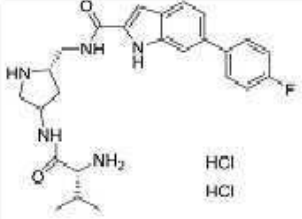
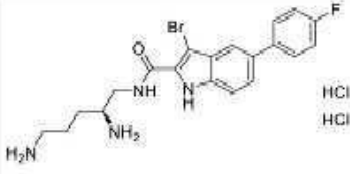
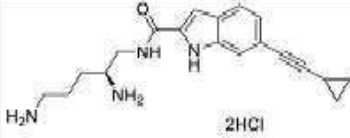
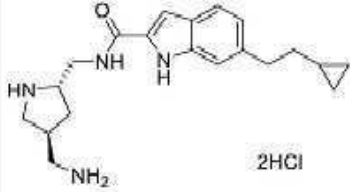
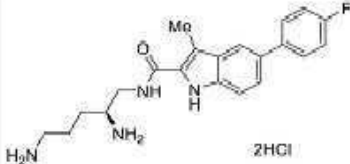
[0348]

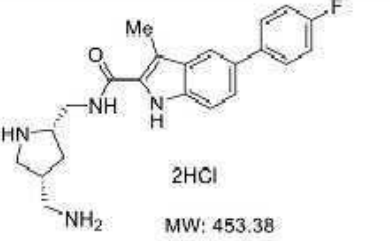
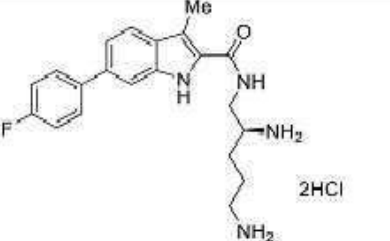
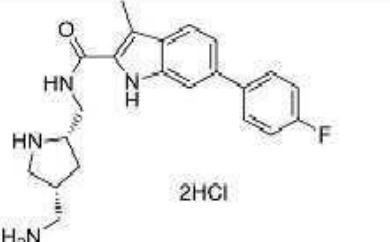
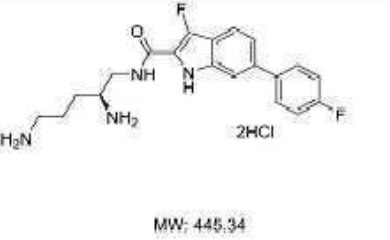
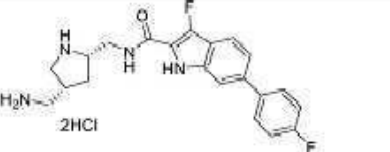
33		2x/12.5 µg	
34		2x/12.5 µg	16x/12.5 µg
35		16x/6.25 µg	16x/12.5 µg
36		2z/12.5 µg	-
37		16x/12.5 µg	2x/12.5 µg
38		2x/50 µg	2x/50 µg

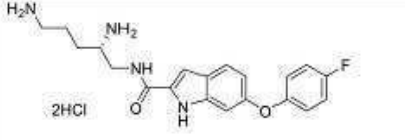
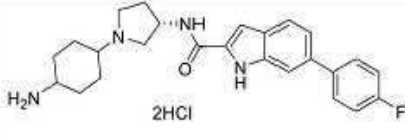
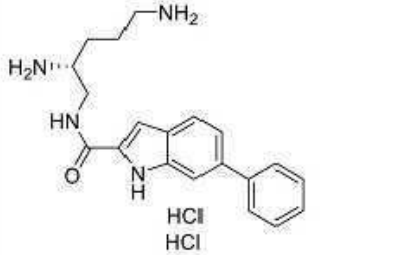
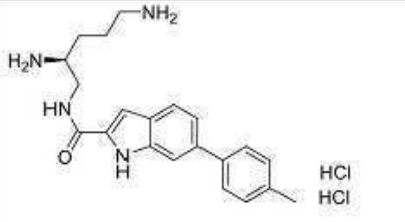
<p>27</p>	 <p>MW: 441.37</p>	<p>2x/12.5 µg</p>	<p>8x/12.5 µg</p>
<p>28</p>	 <p>HCl HCl</p>	<p>4x/6.25 µg</p>	<p>2x/6.25 µg</p>
<p>29 (실시예 22- 재합성)</p>	 <p>2HCl</p>	<p>-</p>	<p>32x/6.25 µg</p>
<p>30</p>	 <p>2HCl</p>	<p>-</p>	<p>16x/6.25 µg</p>
<p>31</p>	 <p>2HCl</p>	<p>-</p>	<p>32x/6.25 µg</p>
<p>32</p>	 <p>2HCl</p>	<p>-</p>	<p>32x/6.25 µg</p>

[0349]

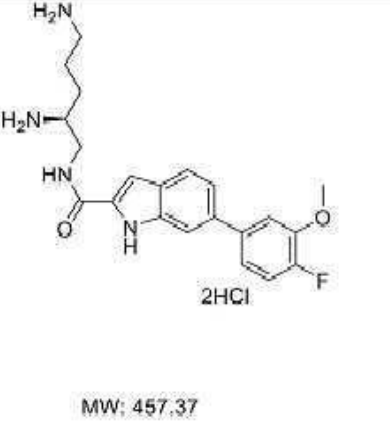
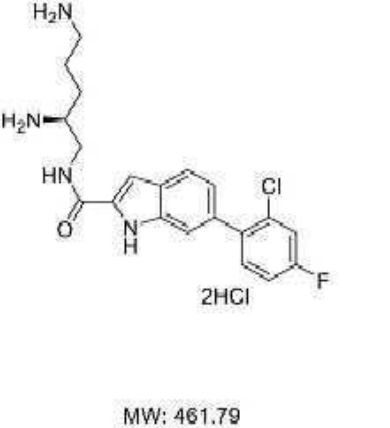
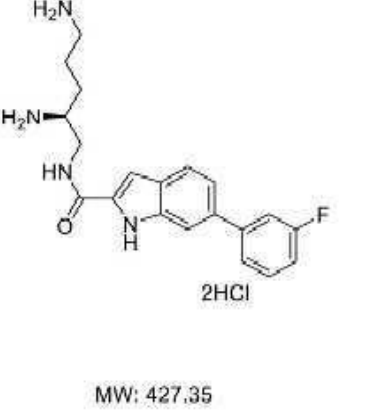
33		2x/12.5 $\mu$ g	
34		2x/12.5 $\mu$ g	16x/12.5 $\mu$ g
35		16x/6.25 $\mu$ g	16x/12.5 $\mu$ g
36		2z/12.5 $\mu$ g	-
37		16x/12.5 $\mu$ g	2x/12.5 $\mu$ g
38		2x/50 $\mu$ g	2x/50 $\mu$ g

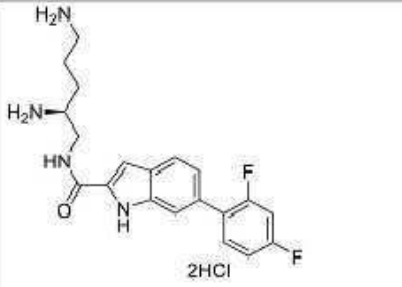
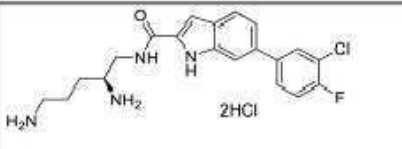
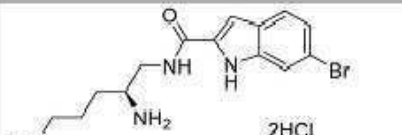
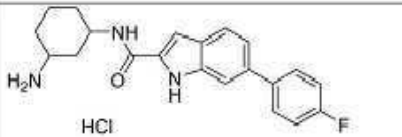
<p>39</p>	 <p>HCl HCl</p> <p>MW: 524.46</p>	<p>2x/12.5 µg</p>	<p>8x/50 µg</p>
<p>40</p>	 <p>HCl HCl</p> <p>MW: 506.24</p>	<p>4x/6.25 µg</p>	<p>8x/6.25 µg</p>
<p>41</p>	 <p>2HCl</p> <p>MW: 397.34</p>	<p>16x/12.5 µg</p>	<p>8x/12.5 µg</p>
<p>42</p>	 <p>2HCl</p> <p>MW: 413.39</p>	<p>8x/25 µg</p>	<p>16x/50 µg</p>
<p>43</p>	 <p>2HCl</p> <p>MW: 441.37</p>	<p>-</p>	<p>-</p>

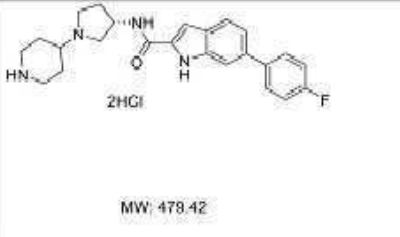
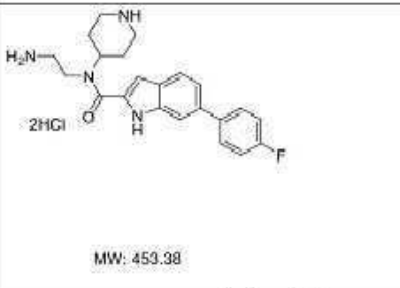
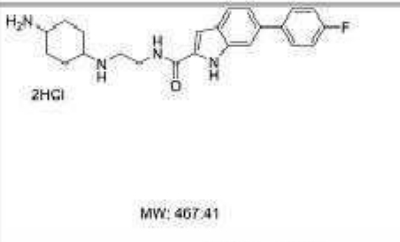
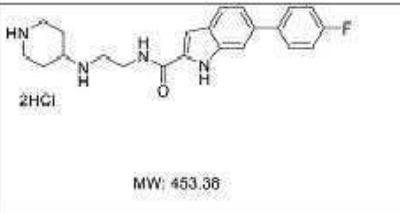
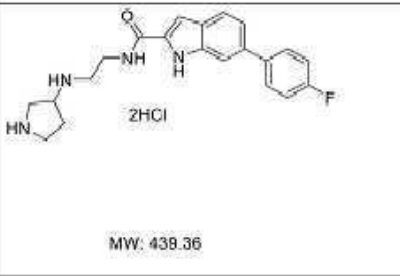
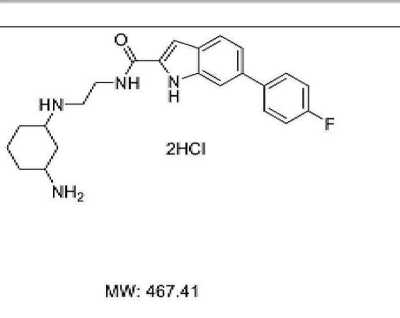
44	 <p>2HCl MW: 453.38</p>	8x/12.5 $\mu$ g	-
45	 <p>2HCl</p>	16x/6.25 $\mu$ g	32x/6.25 $\mu$ g
46	 <p>2HCl</p>	2x/12.5 $\mu$ g	-
47	 <p>2HCl MW: 445.34</p>	2x/12.5 $\mu$ g	16x/12.5 $\mu$ g
48	 <p>2HCl</p>	-	-

<p>49</p>	 <p>2HCl</p>	<p>-</p>	<p>-</p>
<p>50</p>	 <p>2HCl</p> <p>MW: 493.45</p>	<p>-</p>	<p>-</p>
<p>51</p>	 <p>HCl HCl</p>	<p>4x/12.5 µg</p>	<p>16x/12.5 µg</p>
<p>52</p>	 <p>HCl HCl</p> <p>MW: 423.38</p>	<p>4x/6.25 µg</p>	<p>4x/6.25 µg</p>

[0350]

<p>53</p>	 <p>2HCl</p> <p>MW: 457.37</p>	<p>16x/12.5 µg</p>	<p>16x/12.5 µg</p>
<p>54</p>	 <p>2HCl</p> <p>MW: 461.79</p>	<p>8x/6.25 µg</p>	<p>16x/6.25 µg</p>
<p>55</p>	 <p>2HCl</p> <p>MW: 427.35</p>	<p>2x/6.25 µg</p>	<p>4x/6.25 µg</p>

<p>56</p>	 <p>MW: 445.34</p>	<p>8x/6.25 µg</p>	<p>2x/6.25 µg</p>
<p>57</p>	 <p>MW: 461.79</p>	<p>16x/6.25 µg</p>	<p>16x/6.25 µg</p>
<p>58</p>	 <p>FW: 412.15</p>	<p>-</p>	<p>-</p>
<p>59</p>	 <p>MW: 387.88</p>	<p>-</p>	<p>-</p>

60	 <p>MW: 478.42</p>	-	-
61	 <p>MW: 453.38</p>	-	4x/12.5 µg
62	 <p>MW: 467.41</p>	-	16x/12.5 µg
63	 <p>MW: 453.38</p>	-	16x/12.5
64	 <p>MW: 438.36</p>	-	-
65	 <p>MW: 467.41</p>	2x/12.5 µg	4x/12.5 µg

[0351] \* 이들 데이터는 항생제로 클라리스로마이신 및 대장균 ATCC 25922에 대한 다양한 EPI들을 사용하여 생성되었다.

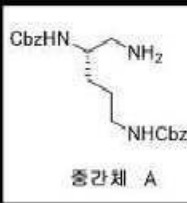
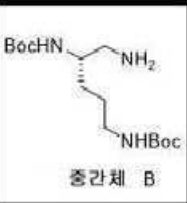
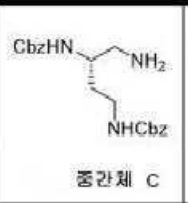
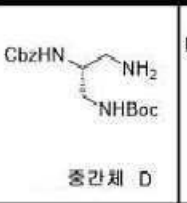
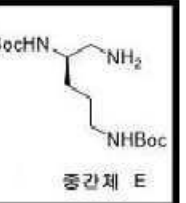

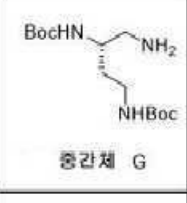
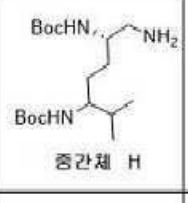
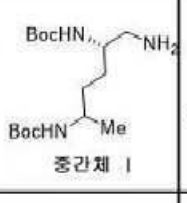
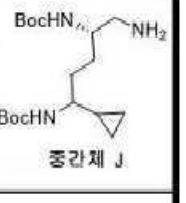
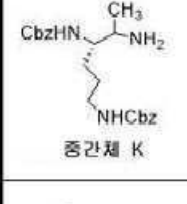
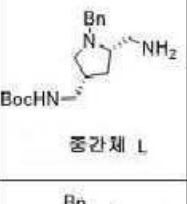
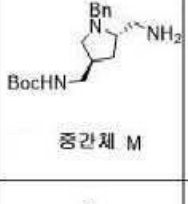

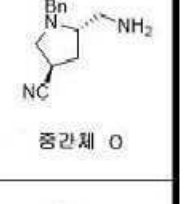
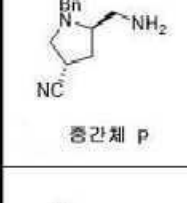
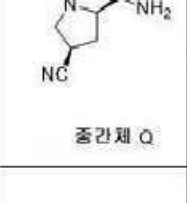
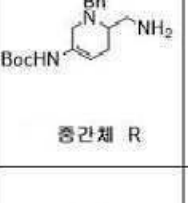
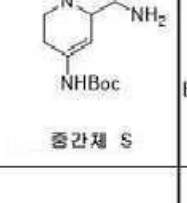
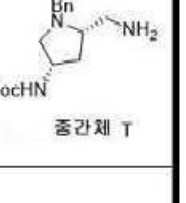
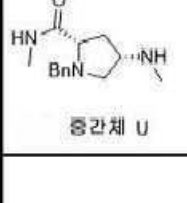
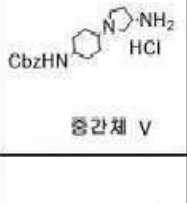

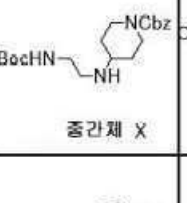
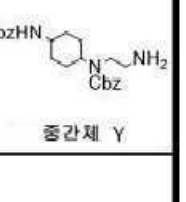
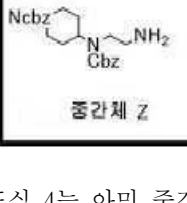
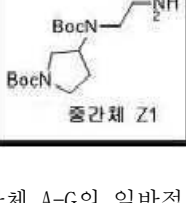
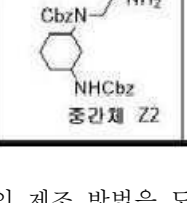
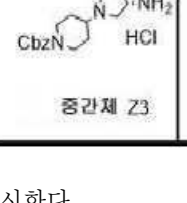
[0352] \*\* 이들 데이터는 항생제로서 레보플록사신 및 슈도모나스 에에루기노사 ATCC 27853에 대한 다양한 EPI를 사용하여 생성되었다.

[0353] 본 발명을 이제 다음과 같은 비-제한적 실시예들로 설명할 것이다.

[0354] 중간체의 제조.

[0355] 표 2는 본 명세서에 기재된 화합물들을 제조하기 위하여 사용되었던 또는 사용될 수 있는 중간체를 보여준다.

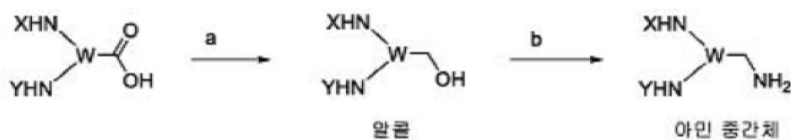
[0356] 표 2: 아민 중간체

 중간체 A	 중간체 B	 중간체 C	 중간체 D	 중간체 E
 중간체 F	 중간체 G	 중간체 H	 중간체 I	 중간체 J
 중간체 K	 중간체 L	 중간체 M	 중간체 N	 중간체 O
 중간체 P	 중간체 Q	 중간체 R	 중간체 S	 중간체 T
 중간체 U	 중간체 V	 중간체 W	 중간체 X	 중간체 Y
 중간체 Z	 중간체 Z1	 중간체 Z2	 중간체 Z3	

[0357]

[0358] 도식 4는 아민 중간체 A-G의 일반적인 제조 방법을 도시한다.

[0359] 도식 4

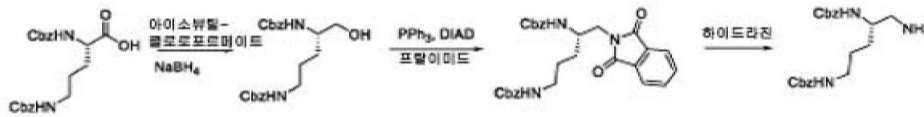


[0360]

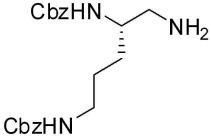
[0361] 시약 및 조건: a) (i) N-메틸모르폴린, 아이소부틸클로로포르메이트, DME, (ii) NaBH<sub>4</sub>, DME/H<sub>2</sub>O; b) (i) 프탈이미드, DIAD, PPh<sub>3</sub>, THF; (ii) 하이드라진, 메탄올.

[0362] 변수 X 및 Y는 필요에 따라 보호 그룹들을 나타낸다. 변수 W는 (C<sub>2</sub>-C<sub>13</sub>)알킬을 나타내며 이는 화학식 I의 화합물에 있어서의 변수 R<sub>1</sub>에 상응한다. W에 부착된 2개의 질소 원자들은 W의 상이한 탄소 원자들에 부착되는 것으로 이해되어야 한다.

[0363] 아민 중간체 A (다이벤질 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트)의 제조.



[0364]



[0365]

[0366] 다이벤질 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[0367]

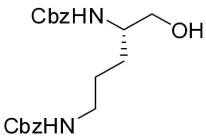
형성된 다이벤질 (5-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (400 mg, 0.78 mmol)를 메탄올 (20 mL)에 용해시키고 하이드라진 모노하이드레이트 (80  $\mu$ L, 1.55 mmol)를 추가하였다. 이어서 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시키고 실온으로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고 메탄올을 사용하여 여과액을 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부 고체를 실리카 겔 상에서 ISCO 컬럼 크로마토그래피 (1%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 가 있는 0-10% 메탄올/메틸렌 클로라이드)를 사용하여 정제하여 생성물이 백색 분말로 제공되었다. (206 mg, 68% 수율);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (400 MHz)  $\delta$  7.36 (m, 10H), 5.18 (m, 6H), 3.60 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.46 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.6, 136.6, 136.5, 128.53, 128.51, 128.1, 128.0, 66.6, 66.5, 53.0, 45.6, 40.7, 29.7, 26.5.

[0368]

필요한 중간체는 다음 단계에서 보는 바와 같이 제조되었다.

[0369]

단계 1)



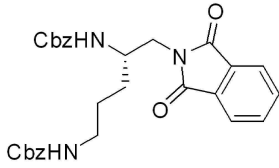
[0370]

[0371] 다이벤질 (5-하이드록시펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[0372]

-15  $^\circ\text{C}$ 의 다이메톡시에테인 (20 mL) 중의 (S)-2,5-비스(((벤질옥시)카보닐)아미노)펜타노익 एस이드 (1.0g, 2.5 mmol) 용액에 N-메틸 모르폴린 (310  $\mu$ L, 2.82 mmol) 및 아이소부틸 클로로포르메이트 (320  $\mu$ L, 2.5 mmol)의 용액을 연속적으로 추가하였다. 반응을 -15  $^\circ\text{C}$  내지 -10  $^\circ\text{C}$ 에서 15분 동안 교반하였다. 침전된 N-메틸 모르폴린 HCl을 여과에 의해 제거하고 다이메톡시에테인 (10 mL)로 세척하고, 조합 여과액을 빙염조에서 -15  $^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 이어서 물 (4 mL) 중의 소듐 보로하이드라이드 (283 mg, 7.5 mmol) 용액을 -15  $^\circ\text{C}$ 에서 일 부분으로 추가하였다. 이러한 반응 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반하였다. 반응을 포화 aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 을 추가하여 퀴청하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 소듐 설페이트를 통해 건조시켰다. 이어서 상기 용액을 여과시키고 감압하에 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (0-70% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여, 생성물이 백색 분말로 제공되었다 (508 mg, 52% 수율);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (400 MHz)  $\delta$  7.34 (m, 10H), 5.07 (m, 6H), 3.69 (m, 3H), 3.22 (m, 2H), 1.54 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.6, 156.5, 136.5, 136.3, 128.54, 128.52, 128.2, 128.1, 66.8, 66.7, 65.1, 52.8, 40.7, 28.5, 26.5.

[0373] 단계 2)



[0374]

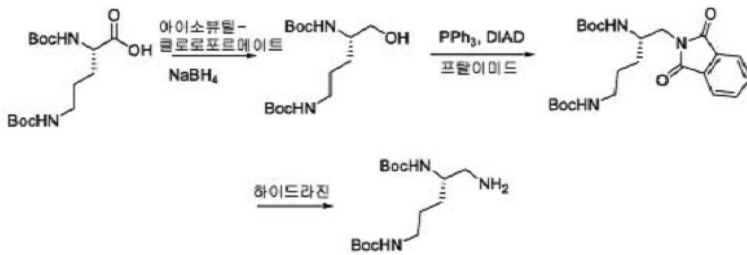
[0375] 다이벤질 (5-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[0376]

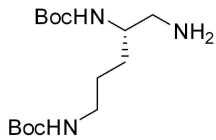
트라이페닐포스핀 (325 mg, 1.24 mmol) 및 프탈이미드 (182 mg, 1.24 mmol)를 건조 THF (5 mL)를 함유하는 플라스크에 추가하였다. 다이벤질 (5-하이드록시펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (400 mg, 1.03 mmol)를 추가하고 플라스크를 0 °C로 냉각시켰다. DIAD (250 mg, 1.24 mmol)를 적가하고 반응을 0 °C에서 30분 동안 그 후 실온에서 하룻밤동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔부를 실리카 겔 상에서 ISCO 컬럼 크로마토그래피 (0-70% 에틸 아세테이트/헥세인)를 사용하여 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다. (491 mg, 92% 수율); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (400 MHz) δ 7.83 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.32 (m, 10H), 5.10 (m, 3H), 4.97 (m, 3H), 4.03 (m, 1H) 3.76 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 1.57 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.5, 156.4, 156.2, 136.6, 136.5, 134.0, 132.1, 123.0, 131.9, 131.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 123.4, 66.6, 66.5, 50.7, 41.7, 40.6, 30.0, 26.3.

[0377]

아민 중간체 B (다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트)의 제조.



[0378]



[0379]

[0380] 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[0381]

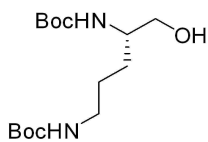
형성된 다이-*tert*-부틸 (5-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (760 mg, 1.70 mmol)를 메탄올 (30 mL)에 용해시키고 하이드라진 모노하이드레이트 (177 μL, 3.40 mmol)를 추가하였다. 이어서 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시키고 실온으로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고 메탄올을 사용하여 여과액을 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부 오일을 실리카 겔 상에서 ISCO 컬럼 크로마토그래피 (1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O가 있는 0-10% 메탄올/메틸렌 클로라이드)를 사용하여 정제하여 생성물이 황색 오일로 제공되었다. (450 mg, 83% 수율); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz) δ 4.63 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.14-3.12 (m, 2H), 2.79-2.60 (m, 2H), 1.54-1.57 (m, 4H), 1.53-1.26 (m, 18H).

[0382]

필요한 중간체는 다음 단계에서 보는 바와 같이 제조되었다.

[0383]

단계 1)

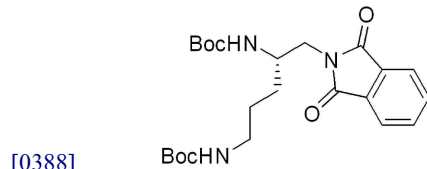


[0384]

[0385] 다이-*tert*-부틸 (5-하이드록시펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0386]  $-15^{\circ}\text{C}$ 의 THF 30 mL 중의 (*S*)-2,5-비스(*tert*-부톡시카보닐)아미노)펜타노익 애시드 (1.0 g, 3.01 mmol)의 용액에 *N*-메틸 모르폴린 (305  $\mu\text{L}$ , 3.32 mmol) 및 아이소부틸 클로로포르메이트 (411  $\mu\text{L}$ , 3.01 mmol) 용액을 연속으로 추가하였다. 반응을  $-15^{\circ}\text{C}$  내지  $-10^{\circ}\text{C}$ 에서 15분 동안 교반하였다. 침전된 *N*-메틸 모르폴린 HCl을 여과에 의해 제거하고 THF (10 mL)로 세척하고, 조합 여과액을 빙염조에서  $-15^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 이어서 물 (4 mL) 중의 소듐 보로하이드라이드 (342 mg, 9.03 mmol) 용액을  $-15^{\circ}\text{C}$ 에서 일 부분으로 추가하였다. 이러한 반응 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반하였다. 반응을 포화 aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 을 추가하여 퀴칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 소듐 설페이트를 통해 건조시켰다. 이어서 상기 용액을 여과시키고 감압하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥세인)에서 정제하여 생성물이 백색 분말로 제공되었다 (750 mg, 78% 수율);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (300 MHz)  $\delta$  4.74-4.64 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 3H), 3.14-3.13 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 4H), 1.56-1.44 (m, 18H).

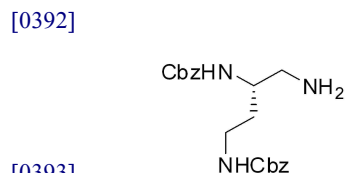
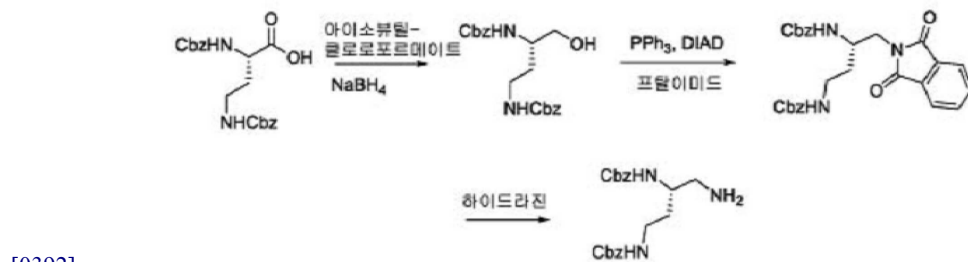
[0387] 단계 2)



[0389] 다이-*tert*-부틸 (5-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0390] 트라이페닐포스핀 (742 mg, 2.83 mmol) 및 프탈이미드 (417 mg, 2.83 mmol)를 건조 THF (15 mL)를 함유하는 플라스크에 추가하였다. 다이-*tert*-부틸 (5-하이드록시펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (750 mg, 2.36 mmol)를 추가하고 플라스크를  $0^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. DIAD (573 mg, 2.83 mmol)를 적가하고 반응을  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 30분 동안 그리고 실온에서 하룻밤동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔부를 실리카 겔 상에서 ISCO 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥세인)를 사용하여 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다. (760 mg, 72% 수율).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (300 MHz)  $\delta$  7.86-7.83 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 2H), 4.64-4.61 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H) 3.70-3.67 (m, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 4H), 1.52-1.37 (m, 9H), 1.37-1.22 (m, 9H).

[0391] 아민 중간체 C (다이벤질 (4-아미노부테인-1,3-다이일)(*S*)-다이카바메이트)의 제조.



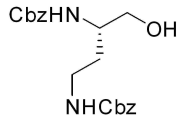
[0394] 다이벤질 (4-아미노부테인-1,3-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0395] 다이벤질 (4-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)부테인-1,3-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (170 mg, 0.34 mmol)를 메탄올 (5 mL)에 용해시키고 하이드라진 모노하이드레이트 (0.03 mL, 0.68 mmol)를 추가하였다. 이어서 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시키고 실온으로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고 메탄올을 사용하여 여과액을

세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부 고체를 실리카 겔을 사용한 ISCO 크로마토그래피 (1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O 가 있는 0-10% 메탄올/메틸렌 클로라이드)에서 정제하여 생성물이 백색 분말로 제공되었다 (77 mg, 61% 수율). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (400 MHz) δ 7.34 (m, 10H), 5.77 (brs, 1H), 5.56 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.09 (m, 4H), 3.69 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.47 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0, 156.5, 136.7, 136.4, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 66.8, 66.5, 50.5, 45.5, 37.6, 33.0.

[0396] 필요한 중간체는 다음 단계에서 보는 바와 같이 제조되었다:

[0397] 단계 1)

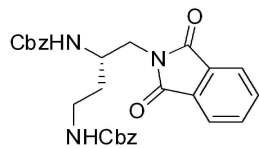


[0398]

[0399] 다이벤질 (4-하이드록시뷰테인-1,3-다이일)(S)-다이카바메이트

[0400] -15 °C 다이메톡시에테인 (10 mL) 중의 (S)-2,4-비스(((벤질옥시)카보닐)아미노)뷰타노익 애시드 (1.0 g, 2.77 mmol) 용액에 N-메틸 모르폴린 (340 μL, 3.13 mmol) 및 아이소부틸 클로로포르메이트 (360 μL, 2.77 mmol)를 연속으로 추가하였다. 반응을 -15 °C 내지 -10 °C에서 15분 동안 교반하였다. 침전된 N-메틸 모르폴린 HCl을 여과에 의해 제거하고 다이메톡시에테인 (10 mL)로 세척하고, 조합 여과액을 병엄조에서 -15 °C로 냉각시켰다. 이어서 물 (5 mL) 중의 소듐 보로하이드라이드 (378 mg, 8.31 mmol) 용액을 -15 °C에서 일 부분으로 추가하였다. 이러한 반응 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반하였다. 반응을 포화 aq. NH<sub>4</sub>Cl을 추가하여 퀸 칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 소듐 설페이트를 통해 건조시켰다. 이어서 상기 용액을 여과시키고 감압하에 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (0-70% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여, 생성물이 백색 분말로 제공되었다 (491 mg, 48% 수율); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (400 MHz) 7.33 (m, 10H), 5.72 (s, 1H), 5.63 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.08 (s, 4H), 3.48 (m, 5H), 3.02 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.57 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0, 156.7, 136.5, 136.3, 128.55, 128.50, 128.1, 128.07, 128.02, 66.8, 66.6, 64.6, 50.4, 37.7, 31.7.

[0401] 단계 2)

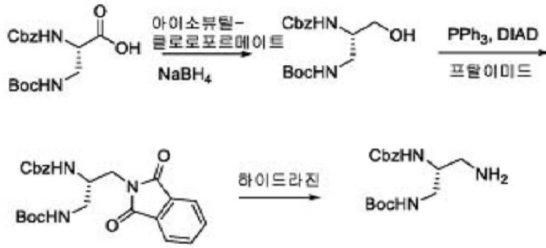


[0402]

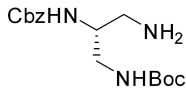
[0403] 다이벤질 (4-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)뷰테인-1,3-다이일)(S)-다이카바메이트

[0404] 트라이페닐포스핀 (365 mg, 1.39 mmol) 및 프탈이미드 (204 mg, 1.39 mmol)를 건조 THF (6 mL)를 함유하는 플라스크에 추가하였다. 다이벤질 (4-하이드록시뷰테인-1,3-다이일)(S)-다이카바메이트 (432 mg, 1.39 mmol)를 추가하고 플라스크를 0 °C로 냉각시켰다. DIAD (281 mg, 1.39 mmol)를 적가하고 반응을 0 °C에서 30분 동안 그리고 실온에서 하룻밤동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔부를 실리카 겔을 사용하는 ISCO 크로마토그래피 (0-70% 에틸 아세테이트/헥세인)에서 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (237 mg, 41% 수율). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (400 MHz) δ 7.83 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.36 (m, 10H), 5.61 (brs, 1H), 5.46 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.10 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.54 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.5, 156.7, 156.5, 136.7, 136.4, 134.1, 131.7, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.7, 123.4, 66.6, 66.5, 53.4, 48.8, 41.8, 37.4, 33.2.

[0405] 아민 중간체 D (벤질 *t*-부틸 (3-아미노프로페인-1,2-다이일)(*R*)-다이카바메이트)의 제조.



[0406]



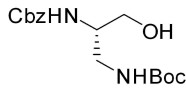
[0407]

[0408] 벤질 *t*-부틸 (3-아미노프로페인-1,2-다이일)(*R*)-다이카바메이트

[0409] 벤질 *t*-부틸 (3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)프로페인-1,2-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (450 mg, 0.99 mmol)를 메탄올 (10 mL)에 용해시키고 하이드라진 모노하이드레이트 (0.1 mL, 1.98 mmol)를 추가하였다. 이어서 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시키고 실온으로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고 메탄올을 사용하여 여과액을 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부 고체를 실리카 겔을 사용하는 ISCO 컬럼 크로마토그래피 (1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O이 있는 0-10% 메탄올/메틸렌 클로라이드)에서 정제하여 생성물이 무색 오일로 제공되었다. (140 mg, 44 % 수율); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.27 (m, 5H), 6.37 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.60 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

[0410] 필요한 중간체가 다음 단계에서 보는 바와 같이 제조되었다.

[0411] 단계 1)

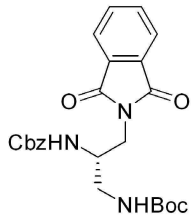


[0412]

[0413] 벤질 *t*-부틸 (3-하이드록시프로페인-1,2-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0414] -15 °C DME (10 mL) 중의 (*S*)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((*t*-부톡시카보닐)아미노)프로판노익 에시드 (900 mg, 2.66 mmol)의 용액에 *N*-메틸 모르폴린 (0.33 mL, 3 mmol) 및 아이소부틸 클로로포르메이트 (0.35 mL, 2.66 mmol) 용액을 연속으로 추가하였다. 반응을 -15 °C 내지 -10 °C에서 15분 동안 교반하였다. 침전된 *N*-메틸 모르폴린 HCl을 여과에 의해 제거하고 DME (10 mL)로 세척하고, 조합 여과액을 빙염조에서 -15 °C로 냉각시켰다. 이어서 물 (5 mL) 중의 소듐 보로하이드라이드 (301 mg, 7.98 mmol) 용액을 -15 °C에서 일 부분으로 추가하였다. 이러한 반응 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl을 추가하여 퀀칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 소듐 설페이트를 통해 건조시켰다. 이어서 상기 용액을 여과시키고 감압하에 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (0-70% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여, 생성물이 백색 분말로 제공되었다 (675 mg, 78 % 수율); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.34 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.24 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 158.6, 138.3, 129.5, 129.0, 128.9, 80.3, 67.5, 63.0, 54.6, 42.1, 28.8.

[0415] 단계 2)



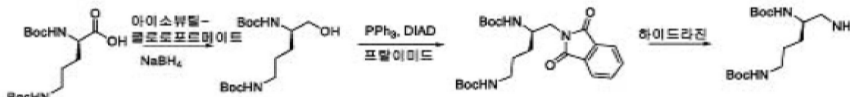
[0416]

[0417] 벤질 *t*-부틸 (3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)프로페인-1,2-다이일)(*S*)-다이카바메이트

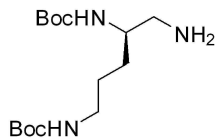
[0418] 트라이페닐포스핀 (709 mg, 2.71 mmol) 및 프탈이미드 (398 mg, 2.71 mmol)를 건조 THF (6 mL)를 함유하는 플라스크에 추가하였다. 벤질 *t*-부틸 (3-하이드록시프로페인-1,2-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (730 mg, 2.26 mmol)를 추가하고 플라스크를 0 °C로 냉각시켰다. DIAD (548 mg, 2.71 mmol)를 적가하고 반응을 0 °C에서 30분 동안 그 후 실온에서 하룻밤동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔부를 실리카 겔을 사용하는 ISCO 크로마토그래피 (0-70% 에틸 아세테이트/헥세인)에서 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다(556 mg, 55% 수율). <sup>1</sup>H NMR (CDC<sub>13</sub>) (400 MHz) δ 7.83 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDC<sub>13</sub>) δ 168.5, 156.6, 156.3, 136.4, 134.1, 131.8, 128.3, 127.9, 123.4, 79.7, 66.6, 51.6, 41.9, 39.2, 28.3, 21.9.

[0419] 아민 중간체 E (다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트)의 제조.

[0420]



[0421]



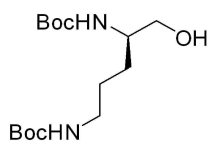
[0422] 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트

[0423]

[0424] 형성된 다이-*tert*-부틸 (5-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트 (1.71g, 2.24 mmol)를 메탄올 (20 mL)에 용해시키고 하이드라진 모노하이드레이트 (220 μL, 4.47 mmol)를 추가하였다. 이어서 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시키고 실온으로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고 메탄올을 사용하여 고체를 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부 오일을 실리카를 보유한 ISCO 크로마토그래피 (0-10% 메탄올/메틸렌 클로라이드 + 1 % NH<sub>4</sub>OH)를 사용하여 정제하여 생성물이 황색 오일로 제공되었다. (560 mg, 79%); <sup>1</sup>H NMR (CDC<sub>13</sub>) (300 MHz) δ 4.62 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.79-2.60 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.48-1.23 (m, 18H)

[0425] 필요한 중간체는 다음 단계에서 보는 바와 같이 제조되었다.

[0426] 단계 1)

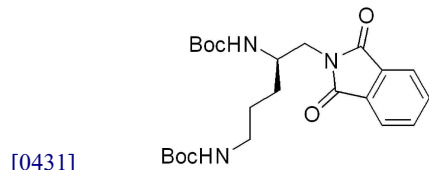


[0427]

[0428] 다이-*tert*-부틸 (5-하이드록시펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트

[0429] -15 °C의 THF 30 ml 중의 (R)-2,5-비스((*tert*-부톡시카보닐)아미노)펜타노익 애시드 (1.70 g, 5.11 mmol)의 용액에 N-메틸 모르폴린 (620 μL, 5.70 mmol) 및 아이소부틸 클로로포르메이트 (668 μL, 5.11 mmol) 용액을 연속으로 추가하였다. 반응을 -15 °C 내지 -10 °C에서 15분 동안 교반하였다. 침전된 N-메틸 모르폴린 HCl을 여과에 의해 제거하고 고체를 THF (10 mL)로 세척하고, 조합 여과액을 빙염조에서 -15 °C로 냉각시켰다. 이어서 물 (4 mL) 중의 소듐 보로하이드라이드 (580 mg, 15.33 mmol) 용액을 -15 °C에서 일 부분으로 추가하였다. 이러한 반응 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반하였다. 반응을 포화 aq. NH<sub>4</sub>Cl을 추가하여 퀀칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 소듐 설페이트를 통해 건조시켰다. 이어서 용액을 여과시키고 여과액을 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 곧바로 사용되었다.

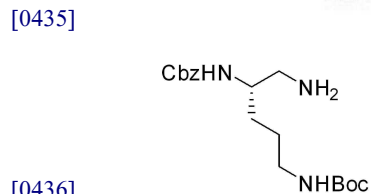
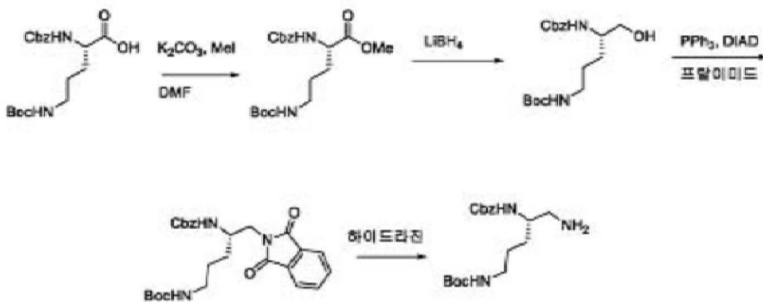
[0430] 단계 2)



[0432] 다이-*tert*-부틸 (5-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)펜테인-1,4-다이일)(R)-다이카바메이트

[0433] 트라이페닐포스핀 (1.61 g, 6.13 mmol) 및 프탈이미드 (902 mg, 6.13 mmol)를 건조 THF (40 mL)를 함유하는 플라스크에 추가하였다. 다이-*tert*-부틸 (5-하이드록시펜테인-1,4-다이일)(R)-다이카바메이트 (1.63g, 5.11 mmol)를 추가하고 플라스크를 0 °C로 냉각시켰다. DIAD (1.24 g, 6.13 mmol)를 적가하고 반응을 0 °C에서 30분 동안 그리고 실온에서 하룻밤동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔부를 실리카를 보유한 ISCO 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥세인)를 사용하여 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다. (1.71 g, 74%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz) δ 7.89-7.82 (m, 2H), 7.76-7.69 (m, 2H), 4.64-4.62 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H) 3.74-3.67 (m, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 4H), 1.52-1.43 (m, 9H), 1.27-1.23 (m, 9H).

[0434] 아민 중간체 F (벤질 *t*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트)의 제조



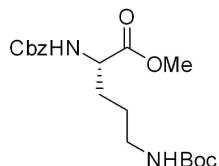
[0436] 벤질 *t*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[0437] 형성된 프탈이미드 (340 mg, 0.71 mmol)를 메탄올 (20 mL)에 용해시키고 하이드라진 모노하이드레이트 (0.07 mL, 1.41 mmol)를 추가하였다. 이어서 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시키고 실온으로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고 메탄올을 사용하여 여과액을 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부 고체를 실리카 겔 상에서 ISCO 컬럼 크로마토그래피 (1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O가 있는 0-10% 메탄올/DCM)를 사용하여 정제하여 생성물이 백색 분말로 제공되었다. ( 164 mg, 66% 수율); <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>) ( 400 MHz) δ 7.25 (m, 5H), 5.41 (d, 1H,

$J = 8$  Hz), 5.00 (s, 1H), 4.84 (brs, 1H); 3.50 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.36 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.6, 156.0, 136.6, 128.4, 128.1, 128.0, 78.9, 66.6, 53.2, 45.7, 40.2, 29.7, 28.4, 26.6, 25.0, 24.9.

[0439] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

[0440] 단계 1)

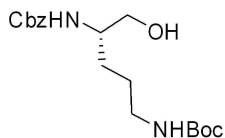


[0441]

[0442] 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-5-((*t*-부톡시카보닐)아미노)펜타노에이트

[0443] (S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-5-((*t*-부톡시카보닐)아미노)펜타노익 에시드 (1.0 g, 2.73 mmol)를 DMF (5 mL) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (453 mg, 3.26 mmol)에 용해시켰다. 반응을 0 °C로 냉각시키고 메틸 아이오다이드 (775 mg, 5.46 mmol)를 추가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 이 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 포화 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시키고, 실리카 겔 상의 ISCO 컬럼 크로마토그래피 (0-60% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 생성물이 무색 오일로 제공되었다. (761 mg, 73% 수율);  $^1\text{H}$  NMR (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 (s, 5H), 6.06 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 5.12 (brs, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.27 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.7, 156.0, 155.9, 136.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 78.6, 67.2, 66.5, 53.7, 39.8, 29.2, 28.2, 25.9.

[0444] 단계 2)

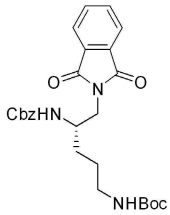


[0445]

[0446] 벤질 *t*-부틸 (5-하이드록시펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[0447] THF (5mL) / 에탄올 (1 mL)에서의 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-5-((*t*-부톡시카보닐)아미노)펜타노에이트 (431 mg, 1.13 mmol) 용액에  $\text{LiBH}_4$  (32 mg, 1.47 mmol)를 0 °C에서 추가하였다. 혼합물을 이 온도에서 30 분 동안 교반하고 실온으로 가온시키고 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 이를 실리카 겔 (0-70% 에틸 아세테이트/헥세인 상의 ISCO 크로마토그래피)로 정제하여 생성물이 무색 오일로 제공되었다 (385 mg, 97% 수율).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (400 MHz)  $\delta$  7.28 (m, 5H), 5.02 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.04 (m, 2H), 1.47 (m, 4H), 1.36 (m, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.6, 156.1, 136.4, 128.5, 128.1, 128.0, 79.3, 66.8, 65.0, 62.7, 52.9, 52.4, 40.3, 29.8, 28.4, 26.7, 26.0.

[0448] 단계 3)



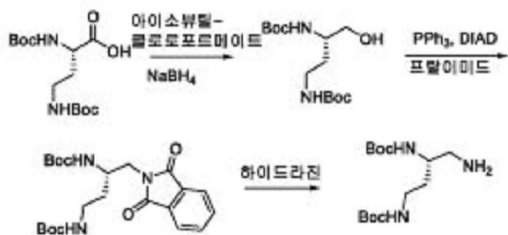
[0449]

[0450] 벤질 *t*-부틸 (5-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트

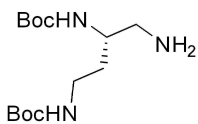
[0451] 트라이페닐포스핀 (325 mg, 1.24 mmol) 및 프탈이미드 (182 mg, 1.24 mmol)를 건조 THF (5 mL)를 함유하는 플라스크에 추가하였다. 다이벤질 (5-하이드록시펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (400 mg, 1.03 mmol)를 추가하고 플라스크를 0 °C로 냉각시켰다. DIAD (250 mg, 1.24 mmol)를 적가하고 반응을 0 °C에서 30분 동안 그 후 실온에서 하룻밤동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔부를 실리카 겔 상의 ISCO 크로마토그래피 (0-70% 에틸 아세이트/헥세인)를 사용하여 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다. (340 mg, 69% 수율); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (400 MHz) δ 7.82 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.27 (m, 5H), 5.18 (brs, 1H), 4.96 (m, 2H), 4.67 (brs, 1H), 4.02 (m, 1H) 3.75 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.4, 156.3, 156.0, 136.6, 133.9, 131.8, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 123.3, 78.9, 66.3, 60.3, 50.7, 41.9, 40.2, 29.9, 28.4, 26.4.

[0452] 아민 중간체 G (다이-*tert*-부틸 (4-아미노뷰테인-1,3-다이일)(*S*)-다이카바메이트)의 제조.

[0453]



[0454]

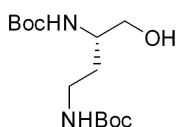


[0455] 다이-*tert*-부틸 (4-아미노뷰테인-1,3-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0456] 형성된 다이-*tert*-부틸 (4-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)뷰테인-1,3-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (900 mg, 2.08 mmol)를 메탄올 (10 mL)에 용해시키고 하이드라진 모노하이드레이트 (203 μL, 4.16 mmol)를 추가하였다. 이어서 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시키고 실온으로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고 메탄올을 사용하여 고체를 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부 오일을 실리카 겔 상에서 ISCO 크로마토그래피 (1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O가 있는 0-10% 메탄올/메틸렌 클로라이드)를 사용하여 정제하여 생성물이 무색 오일로 제공되었다 (436 mg, 70% 수율). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz) δ 5.30-5.24 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.95-2.94 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 18H).

[0457] 필요한 중간체는 다음 단계에서 보는 바와 같이 제조되었다.

[0458] 단계 1)



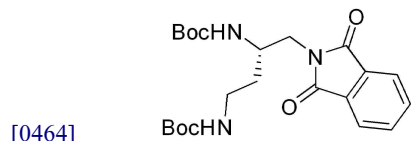
[0459]

[0460] 다이-*tert*-부틸 (4-하이드록시뷰테인-1,3-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0461]

[0462]  $-15^{\circ}\text{C}$ 의 THF 40mL 중의 (*S*)-2,4-비스((*tert*-부톡시카보닐)아미노)뷰테인의 애시드 (1.17 g, 3.67 mmol) 용액에 *N*-메틸 모르폴린 (451  $\mu\text{L}$ , 4.10 mmol) 및 아이소부틸 클로로포름레이트 (481  $\mu\text{L}$ , 3.67 mmol)의 용액을 연속하여 추가하였다. 반응을  $-15^{\circ}\text{C}$  내지  $-10^{\circ}\text{C}$ 에서 15분 동안 교반하였다. 침전된 *N*-메틸 모르폴린 HCl을 여과에 의해 제거하고 THF (10 mL)로 세척하고, 조합 여과액을 병염조에서  $-15^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 이어서 물 (4 mL) 중의 소듐 보로하이드라이드 (417 mg, 11.01 mmol) 용액을  $-15^{\circ}\text{C}$ 에서 일 부분으로 추가하였다. 이러한 반응 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반하였다. 반응을 포화 aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 을 추가하여 퀀칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 소듐 설페이트를 통해 건조시켰다. 이어서 용액을 여과시키고 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 곧바로 사용되었다.

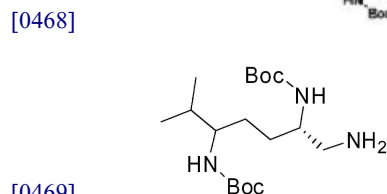
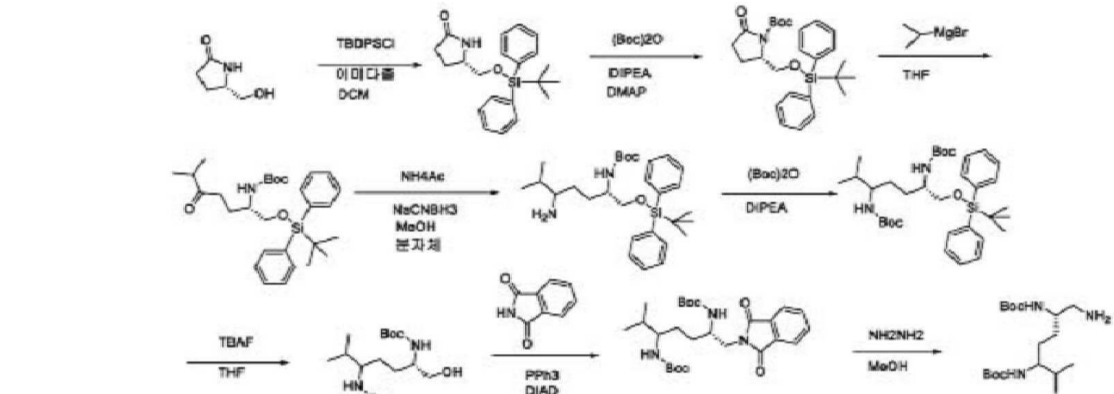
[0463] 단계 2)



[0465] 다이-*tert*-부틸 (4-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)뷰테인-1,3-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0466] 트라이페닐포스핀 (1.16 g, 4.41 mmol) 및 프탈이미드 (649 mg, 4.41 mmol)를 건조 THF (40 mL)를 함유하는 플라스크에 추가하였다. 다이-*tert*-부틸 (4-하이드록시뷰테인-1,3-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (1.12 g, 3.67 mmol)를 추가하고 플라스크를  $0^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. DIAD (892 mg, 4.41 mmol)를 적가하고 반응을  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 30분 동안 그 후 실온에서 하룻밤동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔부를 실리카 겔을 사용하는 ISCO 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥세인)를 사용하여 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다. (901 mg, 57% 수율);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (300 MHz)  $\delta$  7.87-7.83 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 2H) 3.42 (m, 1H), 3.02-3.00 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 9H), 1.27-1.24 (m, 9H).

[0467] 아민 중간체 H (다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-아미노-6-메틸헵테인-2,5-다이일)다이카바메이트)의 제조.



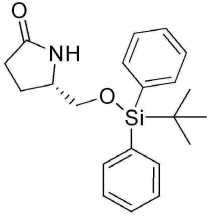
[0470] 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-아미노-6-메틸헵테인-2,5-다이일)다이카바메이트

[0471] 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-6-메틸헵테인-2,5-다이일)다이카바메이트 (3.0 g, 6.13 mmol)를 메탄올 (50 mL)에 용해시키고, 하이드라진 모노하이드레이트 (1.2 mL, 24.5 mmol)를 이

용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시킨 후 실온으로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고 메탄올을 사용하여 고체를 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 포화 암모늄 클로라이드 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물 (2.4 g, 100% 수율)은 추가 정제 없이 다음 곧바로 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz) δ 4.99 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 1.67 (m, 4H), 1.31 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 0.85 (m, 6H).

[0472] 필요한 중간체는 다음 단계에서 보는 바와 같이 제조되었다.

[0473] 단계 1)

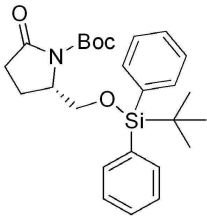


[0474]

[0475] (S)-5-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥실)메틸)피롤리딘-2-온

[0476] 0°C의 메틸렌 클로라이드 (100 mL) 중의 (S)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온 (5.0 g, 43.5 mmol) 용액에 이미 다졸 (4.44 g, 65.2 mmol) 및 *tert*-부틸클로로다이페닐실란 (13.2 g, 47.8 mmol)을 추가하였다. 이 반응을 0 °C에서 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온시키고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응을 DCM으로 희석시키고 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 포화 암모늄 클로라이드 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물 (15.4 g, 수율: 100% 수율)은 추가 정제 없이 다음 단계에서 곧바로 사용되었다.

[0477] 단계 2)

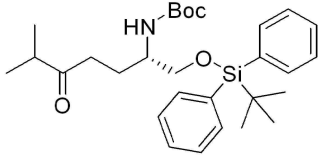


[0478]

[0479] (S)-*tert*-부틸 2-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-5-옥소피롤리딘-1-카복실레이트

[0480] 0 °C의 DCM (150 mL) 중의 (S)-5-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥실)메틸)피롤리딘-2-온 (15.4 g, 43.5 mmol) 용액에 DIPEA (15.2 mL, 87 mmol), 4-다이메틸아미노피롤리딘 (0.532 g, 4.35 mmol) 및 (Boc)<sub>2</sub>O (19.0 g, 87 mmol)을 추가하였다. 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반 후, 반응을 실온으로 가온시키고 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 상의 ISCO 컬럼 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (5.5 g, 84% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55-7.52 (m, 4H), 7.37-7.19 (m, 6H), 4.15 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.97 (s, 9H).

[0481] 단계 3)

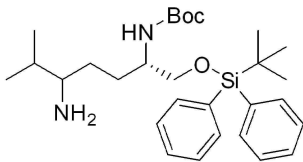


[0482]

[0483] (*S*)-*tert*-부틸 (1-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-6-메틸-5-옥소헥탄-2-일)카바메이트

[0484]  $-78^{\circ}\text{C}$  의 THF (150 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 2-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-5-옥소피롤리딘-1-카복실레이트 (5.0 g, 11.0 mmol) 용액에 1.0 M 아이소프로필 마그네슘 클로라이드 (13.2 mL, 13.2 mmol)를 적가하였다. 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 동안 교반 후, 반응을  $0^{\circ}\text{C}$ 로 가온시키고 실온에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드로 퀀칭하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 상의 ISCO 크로마토그래피 (0-40% 에틸 아세테이트/ 헥세인)에서 정제하여 원하는 생성물이 백색 고체로 제공되었다. (4.8 g, 87.7% 수율);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.65 (m, 4H), 7.40 (m, 6H), 4.64 (br, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 2.60-2.48 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.44-0.86 (m, 24H).

[0485] 단계 4)

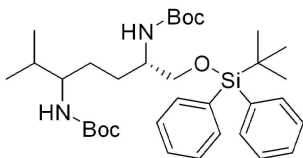


[0486]

[0487] *tert*-부틸 ((2*S*)-5-아미노-1-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-6-메틸헥탄-2-일)카바메이트

[0488] MeOH (100 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 (1-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-6-메틸-5-옥소헥탄-2-일)카바메이트 (4.5 g, 9.03 mmol) 및 암모늄 아세테이트 (6.97 g, 90.3 mmol) 용액에 분자체 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (5.68 g, 90.3 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 그 후 분자체를 여과시키고 EtOAc로 세척하였다. 조합된 유기층을 소듐 바이카보네이트 및 염수로 세척하고 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 곧바로 사용되었다.

[0489] 단계 5)

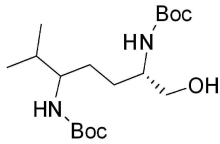


[0490]

[0491] 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-6-메틸헵테인-2,5-다이일)다이카바메이트

[0492] 실온의 메틸렌 클로라이드 (100 mL) 중 *tert*-부틸 ((2*S*)-5-아미노-1-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-6-메틸헥탄-2-일)카바메이트 (4.5 g, 9.03 mmol) 용액에 DIPEA (1.88 mL, 10.8 mmol) 및  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (2.37 g, 10.8 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세척하고, 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 상의 ISCO 컬럼 크로마토그래피 (0-30% 에틸 아세테이트/ 헥세인)로 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다. (4.5 g, 83% 수율);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61(m, 4H), 7.60-7.34(m, 6H), 4.68 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 3H), 3.38 (m, 1H), 1.63-1.05 (m, 31H), 0.88 (m, 6H).

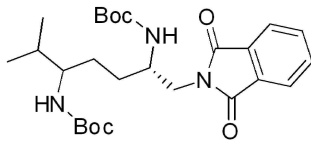
[0493] 단계 6)



[0494] 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-하이드록시 6-메틸헵탄-2,5-다이일)다이카바메이트

[0496] 0 °C의 THF (100 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-6-메틸헵테인-2,5- 다이일) 다이카바메이트 (4.5 g, 7.51 mmol) 용액에 1 M TBAF (30.0 mL, 30 mmol)를 추가하였다. 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드로 퀀칭하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 상의 ISCO 컬럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/ 헥세인)로 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다. (2.4 g, 89% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.75 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 3.62-3.38 (m, 4H), 1.71-1.33 (m, 23H), 0.88 (m, 6H).

[0497] 단계 7)

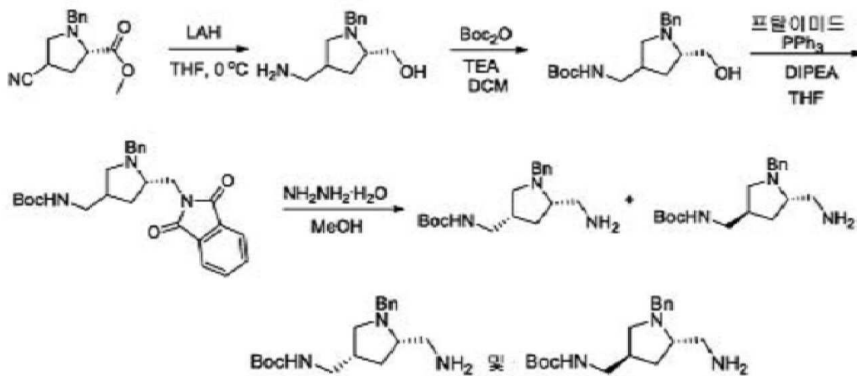


[0498] 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-6-메틸헵테인-2,5-다이일)다이카바메이트

[0500] 트라이페닐포스핀 (1.57 g, 6.0 mmol) 및 프탈이미드 (0.882 g, 6.0 mmol)를 건조 THF (50 mL)를 함유하는 플라스크에 추가하였다. 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-하이드록시-6-메틸헵테인-2,5-다이일)다이카바메이트 (1.81 g, 1.03 mmol)를 추가하고 플라스크를 0°C로 냉각시켰다. DIAD (1.21 g, 6.0 mmol)를 적가하고 반응을 0 °C에서 30 분 동안 그리고 실온에서 하룻밤동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔부를 실리카 겔 상에서 ISCO 컬럼 크로마토그래피 (0-70% 에틸 아세테이트/헥세인)를 사용하여 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97-7.70 (m, 4H), 6.39 (bs, 2H), 4.97 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 1.67-0.85 (m, 29H).

[0501] 아민 중간체 I 및 J를 아민 중간체 H의 제조에 따라, 적절한 그리나드 시약을 사용하여 제조하였다.

[0502] 아민 중간체 L 및 M (*tert*-부틸 (((3*S*,5*R*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트 및 *tert*-부틸 (((3*R*,5*S*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트)의 제조.



[0503] *tert*-부틸 (((3*S*,5*R*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트

[0504] 및

[0505]

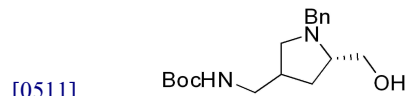
[0506] *tert*-부틸 (((3*R*,5*S*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트.

[0507] THF (20 mL) 중의 *tert*-부틸 (((5*S*)-1-벤질-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트 (1.58 g, 5.23 mmol), 트라이페닐포스핀 (1.51 g, 5.75 mmol) 및 프탈이미드 (846 mg, 5.75 mmol) 용액에 DIAD (1.16 mL, 5.75 mmol)를 0 °C에서 추가하였다. 이를 0 °C - 실온에서 교반하고 TLC로 모니터하였다. 반응 종료 후 이를 감압하에 농축시키고 헥세인 중의 50-90% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔을 보유한 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 미정제 생성물이 미색 고체로 제공되었다 (2.8 g, ~80% 순도).

[0508] MeOH (30 mL) 중의 상기 미정제 생성물 (2.8 g, ~80% 순도, ~5.2 mmol) 용액에 하이드라진 모노하이드레이트 (1.8 mL, 36.0 mmol)를 추가하였다. 혼합물을 80 °C에서 1 시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 잔부를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 배산시켰다. 백색 고체를 여과시켜 제거하고 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. EtOAc로, 이어서 10% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O로 용리하여 *tert*-부틸 (((3*S*,5*R*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트로 최고 Rf 스팟 (386 mg, 황색 오일, 2 단계로 25% 수율)이 수득되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (m, 5H), 5.28 (br. S, 1H), 3.99 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.04-2.34 (m, 3H), 1.36-1.50 (m, 10H), 그리고 *tert*-부틸 (((3*S*,5*R*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트로 최저 Rf 스팟 (498 mg, 백색 고체, 2 단계로 32% 수율)이 수득되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (m, 5H), 4.52 (br. S, 1H), 3.57 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.81-3.02 (m, 5H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.70 (m, 1H)

[0509] 필요한 중간체는 다음 단계에서 보는 바와 같이 제조되었다.

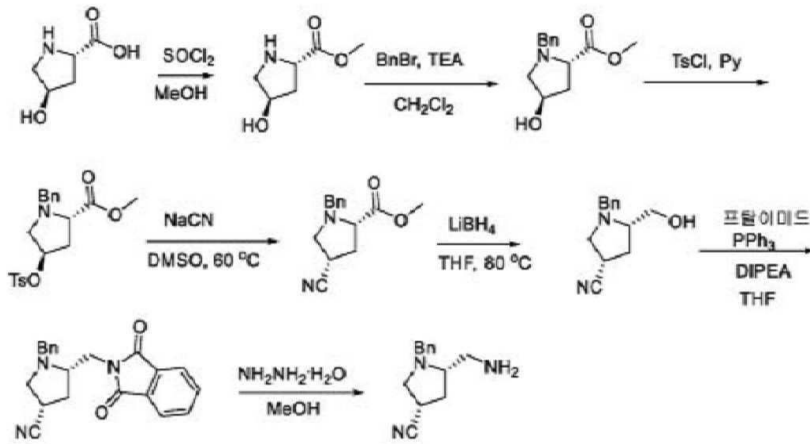
[0510] 단계 1)



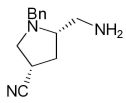
[0512] (*tert*-부틸 (((5*S*)-1-벤질-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트

[0513] 건조 THF (50 mL) 중의 (2*S*)-메틸 1-벤질-4-시아노피롤리딘-2-카복실레이트 (2.37 g mg, 9.72 mmol) 용액에 0 °C에서 N<sub>2</sub> 하에 LAH (730 mg, 19.4 mmol)를 여러 부분으로 추가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30분 동안, 이어서 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 H<sub>2</sub>O (0.7 mL), 15% NaOH 용액 (0.7 mL), EtOAc, 및 H<sub>2</sub>O (2.8 mL)를 서서히 추가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반 후 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 추가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음 셀라이트 패드를 통과시켜 고체를 제거하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 미정제 중간체 ((2*S*)-4-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-2-일)메탄올가 제공되었다. 미정제 중간체는 더 이상 정제 및 식별되지 않았다. 이는 곧바로 다음 단계에서 사용되었다. 상기 중간체를 메틸렌 클로라이드 (30 mL)에 용해시킨 다음 Boc<sub>2</sub>O (2.54 g, 11.7 mmol) 및 TEA (2.02 mL, 14.6 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석시키고 물, 염수로 세척한 다음 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시켰다. 용매를 제거하고 잔부를 EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물이 옅은 황색 오일로 수집되었다(1.58 g, 54% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (m, 5H), 4.84 (br. S, 1H), 3.98 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

[0514] 아민 중간체 N (*tert*-부틸 (2*S*, 4*S*)-2-(아미노메틸)-4-시아노피롤리딘-1-카복실레이트)의 제조



[0515]

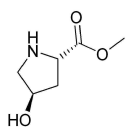


[0516]

[0517] (3*S*, 5*S*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카보나이트릴

[0518] MeOH (30 mL) 중의, 이전 단계 (2.0 g, ~90% 순도)의 미정제 (3*S*, 5*S*)-1-벤질-5-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)피롤리딘-3-카보나이트릴에 NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (1.5 mL)를 추가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔부를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 배산시켰다. 백색 고체를 여과시켜 제거하고 여과액을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 통해 건조시키고 감압하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼에서 정제하였다. 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 1% 암모니아로 용리하여 원하는 생성물이 옅은-황색 액체로 수득되었다 (0.96 g, 2 단계로 87% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33-7.26 (m, 5H), 4.02 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 10 Hz, *J* = 2 Hz, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.49 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 8 Hz, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H).

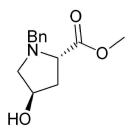
[0519] 아민은 다음 단계로부터 제조되었다:



[0520]

[0521] 메틸 (2*S*, 4*R*)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트

[0522] MeOH (300 mL) 중의 (2*S*, 4*R*)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복시산 (30 g, 0.23 mol)을 0 °C로 냉각시키고, SOCl<sub>2</sub> (33 mL)를 10분에 걸쳐 조금씩 추가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 메탄올을 제거하고 잔부를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL)로 배산시켜, 원하는 생성물이 백색 고체로 제공되었으며, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다.

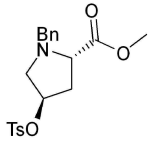


[0523]

[0524] 메틸 (2*S*, 4*R*)-1-벤질-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트

[0525] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) 중의 미정제 메틸 (2*S*, 4*R*)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트 (~0.23 mol)에 TEA (96 mL, 0.69 mol)를 추가한 다음, BnBr (32.6 mL, 0.27 mol)를 조금씩 추가하였다. 끓는점까지 반응 온도를 증가시키

고 수조에 의해 냉각시켰다. 실온에서 하룻밤 교반 후, 반응 혼합물을 물, 1N NaOH 용액, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 통해 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 생성물이 제공되었으며, 이는 실리카 겔 플러그에 의해 정제되었다. 50% EtOAc/헥세인으로 용리하여 원하는 생성물이 옅은-황색 액체로 수득되었다 (50 g, 86% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.32-7.30 (m, 5H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 3.72-3.60 (m, 5H), 3.32 (dd, *J* = 10 Hz, *J* = 5 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 10 Hz, *J* = 4 Hz, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.91 (br. s, 1H).

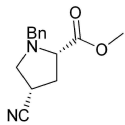


[0526]

[0527] 메틸 (2*S*,4*R*)-1-벤질-4-(토실옥시)피롤리딘-2-카복실레이트

[0528]

건조 피리딘 (7.0 mL) 중의 메틸 (2*S*,4*R*)-1-벤질-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트 (3.25 g, 13.8 mmol)를 0 °C로 냉각시키고, TsCl (2.75 g, 14.5 mmol)를 추가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고 10% 시트릭 애시드 (2x 50 ml), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 통해 건조시켰다. 유기 용액을 감압하에 농축시켜 원하는 미정제 생성물이 옅은 황색 오일로 제공되었으며 (2.0 g, 70% 수율), 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.77-7.73 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 7H), 4.98-4.95 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 11 Hz, *J* = 4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.77-2.25 (m, 2H).

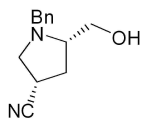


[0529]

[0530] 메틸 (2*S*,4*S*)-1-벤질-4-시아노피롤리딘-2-카복실레이트

[0531]

건조 DMSO (10 mL) 중의 메틸 (2*S*,4*R*)-1-벤질-4-(토실옥시)피롤리딘-2-카복실레이트 (3.79 g, 9.7 mmol)에 NaCN (0.96 g, 19.5 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 통해 건조시켰다. 유기 용액을 감압하에 농축시켜, 원하는 미정제 생성물이 옅은 갈색 오일로 제공되었으며 (3.79 g, 84% 수율), 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.31 (m, 5H), 3.95 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 6 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 5 Hz, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.85 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 8 Hz, 1H), 2.56-2.31 (m, 2H).



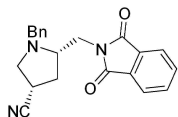
[0532]

[0533] (3*S*,5*S*)-1-벤질-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-카보나이트릴

[0534]

건조 THF (30 mL) 중의 메틸 (2*S*,4*S*)-1-벤질-4-시아노피롤리딘-2-카복실레이트 (2.0 g, 8.2 mmol)에 LiBH<sub>4</sub> (0.36 g, 16.4 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 아세톤 (1 mL)을 추가하여 과량의 LiBH<sub>4</sub>를 킨칭하였다. 30분 교반 후, 용매를 감압하에 제거하였으며, 잔부는 EtOAc와 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 사이에 분획되었다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 통해 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼에서 정제하였다. 50% EtOAc/헥세인으로 용리하여 원하는 생성물이 옅은-황색 오일로 수득되었다 (1.1 g, 62% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33-7.26 (m, 5H), 4.03 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11 Hz, *J* = 3 Hz, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.22 (d,

$J = \text{Hz}$ , 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.40-2.23 (m, 2H).

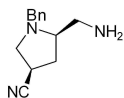


[0535]

[0536] (3S,5S)-1-벤질-5-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)피롤리딘-3-카보나이트릴

[0537] THF (15 mL) 중의 (3S,5S)-1-벤질-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-카보나이트릴 (1.1 g, 5.1 mmol) 용액에 프탈이미드 (823 mg, 5.6 mmol),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (1.46 g, 5.6 mmol)를 추가한 다음, 0 °C로 냉각시키고, DIAD (1.13 mL, 5.6 mmol)를 5분에 걸쳐 조금씩 추가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔부를 실리카 겔 컬럼에서 정제하였다. 10-30% EtOAc/헥세인으로 용리하여 미정제 생성물 (2 g, ~90% 순도)이 수득되었으며, 이는 곧바로 다음 단계에서 사용되었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.87-7.84 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.32-7.19 (m, 5H), 4.23 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 5$  Hz, 2H), 3.44 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J = 10$  Hz,  $J = 4$  Hz, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.56 (dd,  $J = 10$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1H), 2.38-2.16 (m, 2H).

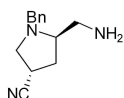
[0538] 아민 중간체 O, P 및 Q를 적절한 4-하이드록시피롤리딘-2-카르복시산을 사용하여 아민 중간체 M의 제조에 따라 제조하였다.



[0539]

[0540] (3S,5S)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카보나이트릴 (아민 중간체 O)

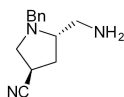
[0541]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.33-7.26 (m, 5H), 4.02 (d,  $J = 14$ Hz, 1H), 3.32 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 3.18 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 3.00-2.64 (m, 4H), 2.50 (dd,  $J = 10$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1H), 2.34-2.05 (m, 2H).



[0542]

[0543] (3S,5R)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카보나이트릴 (아민 중간체 P)

[0544]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.32-7.26 (m, 5H), 4.00 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 3.36 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J = 9$  Hz,  $J = 8$  Hz, 1H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.69 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 2.50 (t,  $J = 10$  Hz, 1H), 2.26-2.20 (m, 2H).

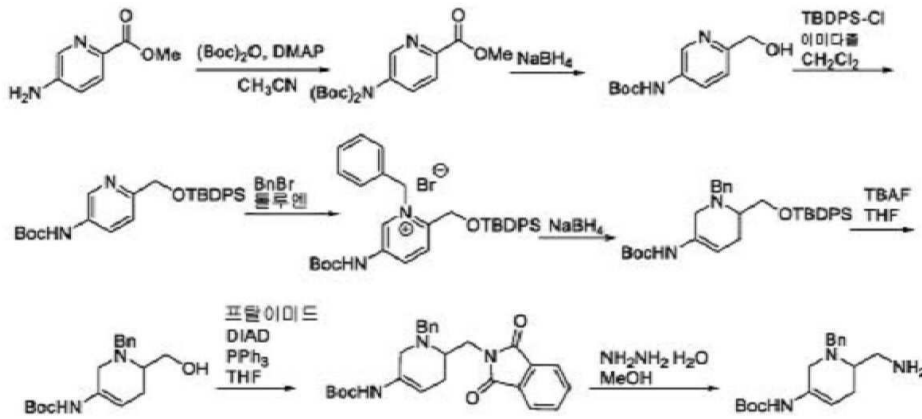


[0545]

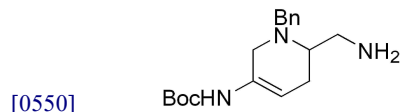
[0546] (3R,5S)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카보나이트릴 (아민 중간체 Q)

[0547]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.30-7.26 (m, 5H), 3.99 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 3.56 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J = 9$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1H), 2.99-2.78 (m, 3H), 2.69 (dd,  $J = 13$  Hz,  $J = 2$  Hz, 1H), 2.50 (t,  $J = 10$  Hz, 1H), 2.34-2.15 (m, 2H).

[0548] 아민 중간체 R (*tert*-부틸 (6-(아미노메틸)-1-벤질-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)카바메이트)의 제조



[0549]



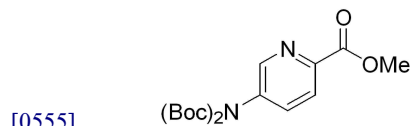
[0550]

[0551] *tert*-부틸 (6-(아미노메틸)-1-벤질-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)카바메이트

[0552] MeOH (5 mL) 중의 미정제 *tert*-부틸 (1-벤질-6-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)카바메이트 (100 mg, 0.22 mmol) 용액에 하이드라진 하이드레이트 (21  $\mu$ L, 0.44 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 잔부를 다이클로로메테인에 현탁시켰다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 이어서 여과액을 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켜 생성물이 황색 오일로 제공되었다 (15 mg, 35%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). 7.40-7.22 (m, 5H), 5.83 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.17-2.82 (m, 4H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

[0553] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

[0554] 단계 1)



[0555]

[0556] 메틸 5-(N,N-다이-*tert*-부틸옥시카보닐)아미노-2-피리딘카복실레이트

[0557] 아세트나이트릴 (50 mL)에서의 메틸 5-아미노피리네이트 (1.78g, 11.70 mmol)의 용액에, Boc 무수물 (5.20 g, 23.58 mmol) 및 DMAP (300 mg, 2.46 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤동안 실온에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 다이클로로메테인으로 희석시키고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔부를 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥세인으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 황색 고체로 제공되었다 (2.92 g, 83%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). 8.52 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.40 (s, 18H).

[0558] 단계 2)

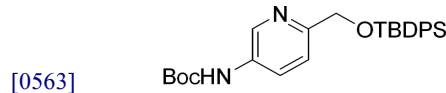


[0559]

[0560] *tert*-부틸 (6-(하이드록시메틸)피리딘-3-일)카바메이트

[0561] 메탄올 (100 mL) 중의 메틸 5-(N,N-다이-*tert*-부틸옥시카보닐)아미노-2-피리딘카복실레이트 (2.00 g, 5.70 mmol) 용액에, 소듐 보로하이드라이드 (650 mg, 17.00 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 잔부를 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 이어서 이를 1N NaOH 및 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켜 원하는 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (920 mg, 72 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 8.40 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.52 (br. s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.41 (br. s, 1H), 1.53 (s, 9H).

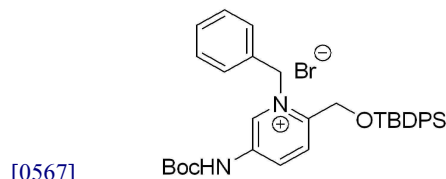
[0562] 단계 3)



[0564] *tert*-부틸 (6-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)피리딘-3-일)카바메이트

[0565] 다이클로로메테인 (10 mL) 중의 *tert*-부틸 (6-(하이드록시메틸)피리딘-3-일)카바메이트 (920 mg, 4.11 mmol) 용액에, *tert*-부틸다이페닐실릴 클로라이드 (1.24 mL, 4.52 mmol) 및 이미다졸 (560 mg, 8.24 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 다이클로로메테인으로 희석시키고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔부를 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥세인으로 용리하는 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (1.90 g, 100%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.33 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 4H), 7.59 (d, *J* = Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 6H), 6.48 (br. s, 1H), 4.82 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.11 (s, 9H).

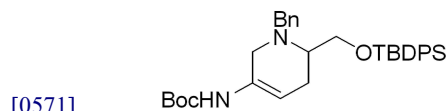
[0566] 단계 4)



[0568] 1-벤질-5-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-2-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)피리딘-1-이움 브로마이드

[0569] 톨루엔 (20 mL) 중의 *tert*-부틸 (6-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)피리딘-3-일)카바메이트 (1.90 g, 4.10 mmol) 용액에, 벤질 브로마이드 (1.45 mL, 12.30 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 10 시간 동안 환류시켰다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 헥세인을 추가하여 백색 현탁액을 형성하였다. 현탁액을 여과하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (2.0 g, 77%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.44 (br. s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.65-7.30 (m, 14H), 7.05 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.08 (s, 9H).

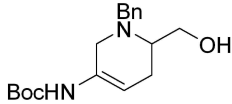
[0570] 단계 5)



[0572] *tert*-부틸 (1-벤질-6-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)카바메이트

[0573] MeOH (20 mL)에서의 1-벤질-5-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-2-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)피리딘-1-이움 브로마이드 (2.0 g, 3.16 mmol) 용액에 소듐 보로하이드라이드 (240 mg, 6.31 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 잔부를 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 1N NaOH 및 염수로 세척하였다. 이어서 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켜 원하는 생성물이 갈색 오일로 제공되었다 (1.76 g, 100%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.72-7.70 (m, 14H), 7.02 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.92-3.85 (m, 3H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 3H), 2.37-2.18 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.07 (s, 9H).

[0574] 단계 6)

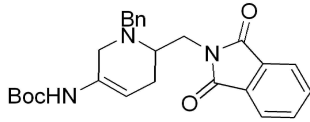


[0575]

[0576] *tert*-부틸 (1-벤질-6-(하이드록시메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)카바메이트

[0577] 테트라하이드로퓨란 (20 mL) 중의 *tert*-부틸 (1-벤질-6-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)카바메이트 (1.76 g, 3.16 mmol) 용액에 테트라하이드로퓨란 중의 1M TBAF (6.40 mL, 6.40 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 잔부를 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥세인으로 용리하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하였다. 생성물이 갈색 오일로 수득되었다 (413 mg, 45%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33-7.24 (m, 5H), 5.82 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

[0578] 단계 7)

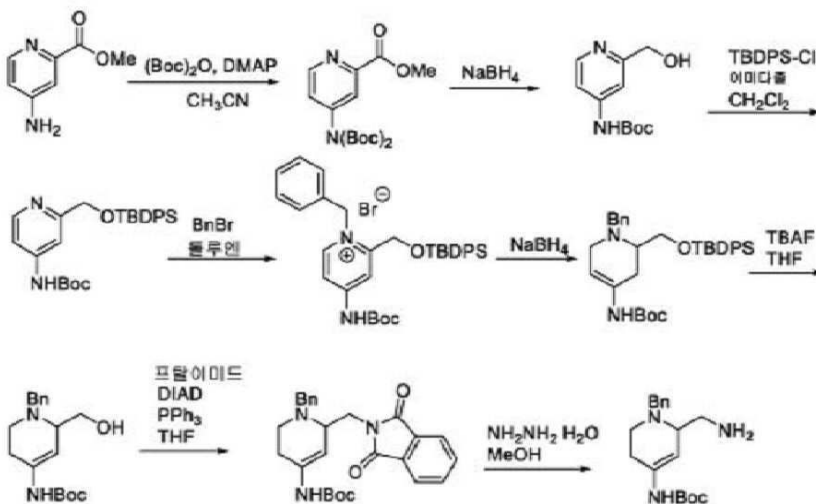


[0579]

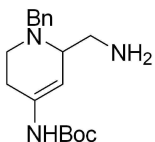
[0580] *tert*-부틸 (1-벤질-6-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)카바메이트

[0581] 테트라하이드로퓨란 (10 mL) 중의 *tert*-부틸 (1-벤질-6-(하이드록시메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)카바메이트 (413 mg, 1.30 mmol) 용액에, 트라이페닐포스핀 (374 mg, 1.43 mmol) 및 프탈이미드 (210 mg, 1.43 mmol)를 추가하였다. 이어서, DIAD (0.29 mL, 1.43 mmol)를 0 °C에서 상기 혼합물에 서서히 추가하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메테인으로 희석시키고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켜 미정제 생성물이 황색 오일로 제공되었다 (314 mg, 54%).

[0582] 아민 S (*tert*-부틸 (6-(아미노메틸)-1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)카바메이트)의 제조



[0583]



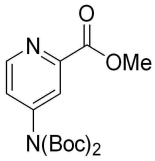
[0584]

[0585] *tert*-부틸 (6-(아미노메틸)-1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)카바메이트

[0586] MeOH (5 mL) 중의 미정제 *tert*-부틸 (1-벤질-6-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)카바메이트 (100 mg, 0.22 mmol) 용액에 하이드라진 하이드레이트 (21  $\mu$ L, 0.44 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 잔부를 다이클로로메테인에 현탁시켰다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 이어서 여과액을 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켜 원하는 생성물이 황색 오일로 제공되었다 (30 mg, 43%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.36-7.23 (m, 5H), 5.67-5.65 (m, 2H), 3.75-3.48 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

[0587] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

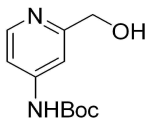
[0588] 단계 1)



[0589] 메틸 4-(*N,N*-다이-*tert*-부틸옥시카보닐)아미노-2-피리딘카복실레이트

[0591] 아세트나이트릴 (50 mL) 중의 메틸 4-아미노피콜리네이트 (1.80 g, 11.79 mmol) 용액에, Boc 무수물 (5.20 g, 23.58 mmol) 및 DMAP (288 mg, 2.36 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤동안 실온에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 다이클로로메테인으로 희석시키고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔부를 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥세인으로 용리하는 컬럼에서 정제하여 생성물이 황색 고체로 제공되었다 (1.98 g, 48%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.73 (d,  $J = 5$  Hz, 1 Hz), 7.95 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.45 (s, 18H).

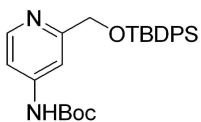
[0592] 단계 2)



[0593] *tert*-부틸 (2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일)카바메이트

[0595] 메탄올 (30 mL) 중의 메틸 4-(*N,N*-다이-*tert*-부틸옥시카보닐)아미노-2-피리딘카복실레이트 (1.10 g, 3.10 mmol) 용액에 소듐 보로하이드라이드 (360 mg, 9.52 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 잔부를 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 이어서 이를 1N NaOH, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켜 원하는 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (600 mg, 86%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.36 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 4.70 (s, 2H), 1.52 (s, 9H).

[0596] 단계 3)

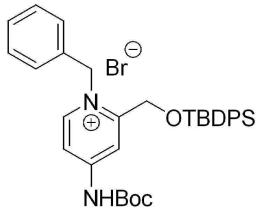


[0597] *tert*-부틸 (2-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)피리딘-4-일)카바메이트

[0599] 다이클로로메테인 (10 mL)에서의 *tert*-부틸 (2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일)카바메이트 (600 mg, 2.68 mmol) 용액에, *tert*-부틸다이페닐실릴 클로라이드 (0.77 mL, 2.95 mmol) 및 이미다졸 (365 mg, 5.36 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메테인으로 희석시키고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔부를 0 내지

50% 에틸 아세테이트/헥세인으로 용리하는 컬럼에서 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (1.20 g, 97%).  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.31 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 4H), 7.50-7.33 (m, 8H), 6.71 (br. s, 1H), 4.82 (s, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.13 (s, 9H).

[0600] 단계 4)

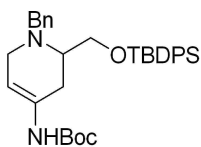


[0601]

[0602] 1-벤질-4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-2-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)피리딘-1-이온 브로마이드

[0603] 톨루엔 (30 mL)에서의 *tert*-부틸 (2-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)피리딘-4-일)카바메이트 (1.00 g, 2.16 mmol) 용액에, 벤질 브로마이드 (0.77 mL, 6.48 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 10 시간 동안 환류시켰다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 헥세인을 추가하여 백색 현탁액을 형성하였다. 현탁액을 여과하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (1.20 g, 88%).  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.16 (br. s, 1H), 8.65-8.58 (m, 3H), 7.58-7.15 (m, 13H), 6.94 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.09 (s, 9H).

[0604] 단계 5)

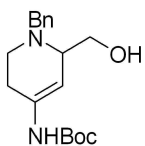


[0605]

[0606] *tert*-부틸 (1-벤질-2-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)카바메이트

[0607] MeOH (2 mL)에서의 1-벤질-4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-2-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)피리딘-1-이온 브로마이드 (235 mg, 0.37 mmol) 용액에 소듐 보로하이드라이드 (38 mg, 0.73 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 잔부를 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 1N NaOH, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켜 원하는 생성물이 무색 오일로 제공되었다 (200 mg, 97%).  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.77-7.65 (m, 4H), 7.44-7.22 (m, 11H), 5.78-5.71 (m, 2H), 3.99-3.51 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.07-3.06 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.07 (s, 9H).

[0608] 단계 6)



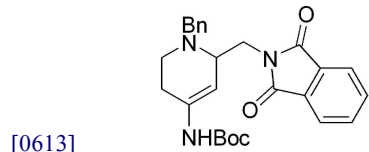
[0609]

[0610] *tert*-부틸 (1-벤질-6-(하이드록시메틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)카바메이트

[0611] 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 중의 *tert*-부틸 (1-벤질-2-(((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)카바메이트 (200 mg, 0.36 mmol) 용액에 테트라하이드로퓨란 중의 1M TBAF (1.00 mL, 1.00 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 잔부를 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥세인으로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 생성물이 무색 오일로 수득되었다 (30 mg, 26%).  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.31 (m, 5H), 5.73-5.71 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.24-3.25 (m, 1H), 3.03-2.94 (m,

1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

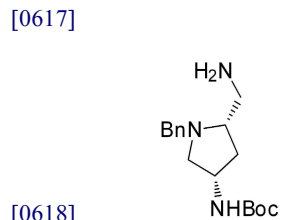
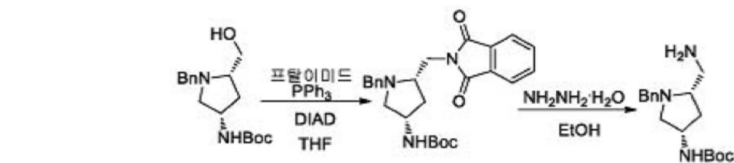
[0612] 단계 7)



[0614] *tert*-부틸 (1-벤질-6-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)카바메이트

[0615] 테트라하이드로퓨란 (2 mL) 중의 *tert*-부틸 (1-벤질-6-(하이드록시메틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)카바메이트 (318 mg, 1.00 mmol) 용액에, 트라이페닐포스핀 (286 mg, 1.10 mmol) 및 프탈이미드 (159 mg, 1.10 mmol)를 추가하였다. 이후, DIAD (0.22 mL, 1.10 mmol)를 0 °C에서 상기 혼합물에 서서히 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메테인으로 희석시키고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 감압하에 농축시켜 미정제 생성물이 황색 오일로 제공되었다 (251 mg, 56%).

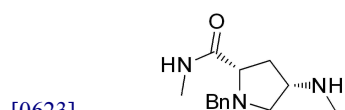
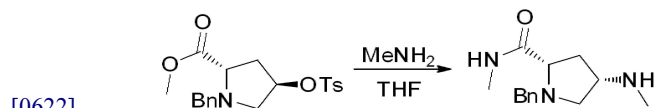
[0616] 아민 중간체 T: *tert*-부틸 ((3*S*,5*S*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조



[0619] *tert*-부틸 ((3*S*,5*S*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-일)카바메이트

[0620] THF (15 mL) 중의 트라이페닐포스핀 (1.08 g, 4.12 mmol) 및 프탈이미드 (0.605 g, 4.12 mmol)를 내포하는 플라스크에 *tert*-부틸 ((3*S*,5*S*)-1-벤질-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일)카바메이트 (1.05 g, 3.43 mmol), 이어서 DIAD (677 mL, 4.29 mmol)를 0 °C에서 추가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 교반하고 실온으로 가온시키고 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔부를 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 프탈이미드 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (1.0 g, 67%). 이어서 이를 에탄올 (20 mL)에 용해시키고 하이드라진 모노하이드레이트 (0.22 mL, 4.57 mmol)를 추가하였다. 출발 재료가 남지 않을 때까지 반응 혼합물을 60 °C로 가열하였다. 형성된 침전물을 여과시키고 여과액을 감압하에 농축시켜 아민 생성물이 겔로 제공되었다 (0.53 g, 76% 수율). MS: C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산값 306.21 [M+H<sup>+</sup>], 측정값 306.25 [M+H<sup>+</sup>].

[0621] 아민 중간체 U의 제조: (2*S*,4*S*)-1-벤질-*N*-메틸-4-(메틸아미노)피롤리딘-2-카복사아마이드

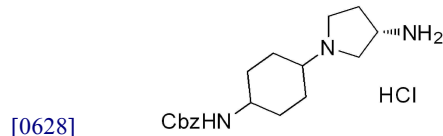
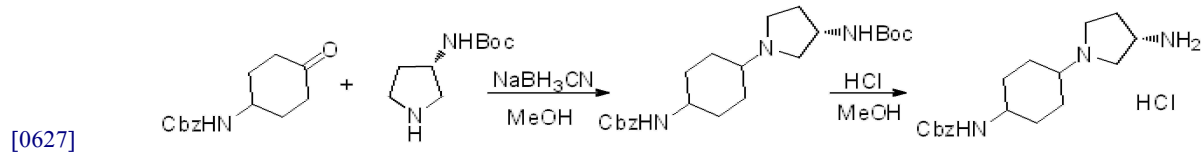


[0624] (2*S*,4*S*)-1-벤질-*N*-메틸-4-(메틸아미노)피롤리딘-2-카복사아마이드

[0625] THF (2.0 M, 20 mL) 중의 메틸아민 용액에 (2*S*,4*R*)-메틸 1-벤질-4-(토실옥시)피롤리딘-2-카복실레이트 (0.63

g, 1.62 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 시험관에서 100 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물에 메틸렌 클로라이드를 추가한 다음 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 중 0-15% 메탄올)로 정제하여 생성물이 백색 분말로 제공되었다 (0.095 g, 25% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.32 (m, 5H), 3.85 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.73 (m, 1H). MS: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O에 대한 계산값 248.17 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 248.15 [M+H]<sup>+</sup>.

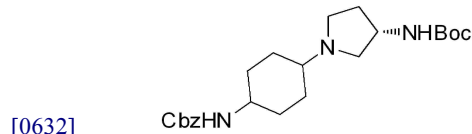
[0626] 아민 중간체 V의 제조: (S)-벤질 (4-(3-아미노피롤리딘-1-일)사이클로헥실)카바메이트



[0629] (S)-벤질 (4-(3-아미노피롤리딘-1-일)사이클로헥실)카바메이트

[0630] MeOH (8 mL) 중의 (S)-벤질 (4-(3-*N*-Boc-아미노피롤리딘-1-일)사이클로헥실)카바메이트 (350 mg, 0.84 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 1 mL, 4 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (280 mg, 60% 수율). MS: C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산값 318.21 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 318.25 [M+H]<sup>+</sup>.

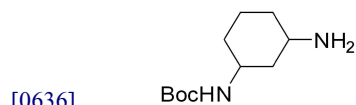
[0631] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:



[0633] (S)-벤질 (4-(3-*N*-Boc-아미노피롤리딘-1-일)사이클로헥실)카바메이트

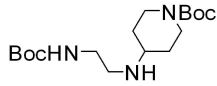
[0634] MeOH (20 mL) 중의 벤질 (4-옥소사이클로헥실)카바메이트 (0.50 g, 2 mmol) 및 (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 (0.37 g, 2 mmol)의 혼합물에 4 Å 분자체 및 NaBH<sub>3</sub>CN (0.15 g, 2.4 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 TLC로 체크하였다. 반응 종료 후, 이를 감압하에 농축시키고 EtOAc 중의 0-10% MeOH를 사용하는 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 무색 고체로 제공되었다 (0.35 g, 42% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.85 (br, 1H), 4.56 (br, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.43 (m, 9H), 1.36 (m, 2H), 1.21 (m, 2H). MS: C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 대한 계산값 418.26 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 418.30 [M+H]<sup>+</sup>.

[0635] 아민 중간체 W



[0637] 이 화합물은 상업적으로 구입가능하였다.

[0638] 아민 중간체 X

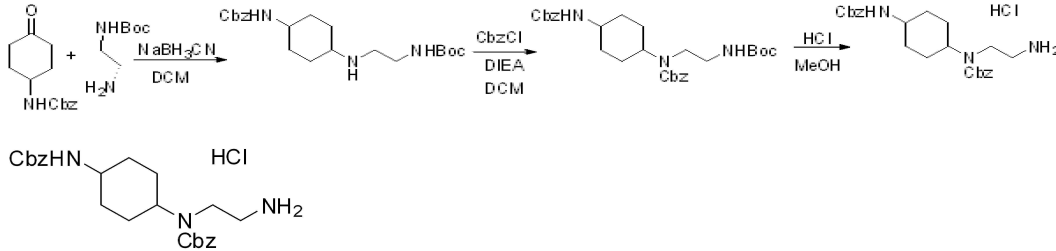


[0639]

[0640] 이 화합물은 상업적으로 구입가능하였다.

[0641] 아민 중간체 Y의 제조: 벤질 (2-아미노에틸)(4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)사이클로헥실)카바메이트 하이드로젠 클로라이드 염

[0642]



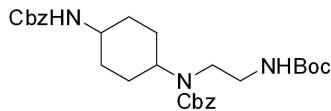
[0643]

[0644] 벤질 (2-아미노에틸)(4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)사이클로헥실)카바메이트 하이드로젠 클로라이드 염

[0645] MeOH (10 mL) 중의 벤질 (2-(*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)(4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)사이클로헥실)카바메이트 (370 mg, 0.84 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 2 mL, 8 mmol)을 추가하였다. 이를 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 Et<sub>2</sub>O로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (250 mg, 77% 수율). MS: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 대한 계산값 426.23 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 426.30 [M+H]<sup>+</sup>.

[0646] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

[0647] 단계 1):

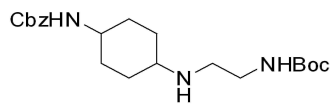


[0648]

[0649] 벤질 (2-(*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)(4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)사이클로헥실)카바메이트

[0650] MeOH (10 mL) 중의 벤질 (4-((2-*N*-Boc-아미노에틸)아미노)사이클로헥실)카바메이트 (420 mg, 1.07 mmol) 용액에 CbzCl (0.245 mL, 1.6 mmol) 및 DIEA (0.56 mL, 3.2 mmol)를 0 °C에서 추가하였다. 반응 혼합물을 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 0 °C - 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 물 이어서 염수로 세척하고 유기층을 감압하에 농축시켰다. 잔부를 헥세인 중의 20-30% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 생성물이 백색 분말로 제공되었다 (460 mg, 82% 수율). MS: C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>에 대한 계산값 526.28 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 526.40 [M+H]<sup>+</sup>.

[0651] 단계 2):



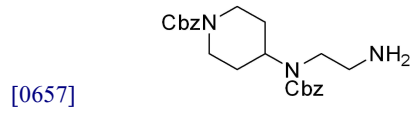
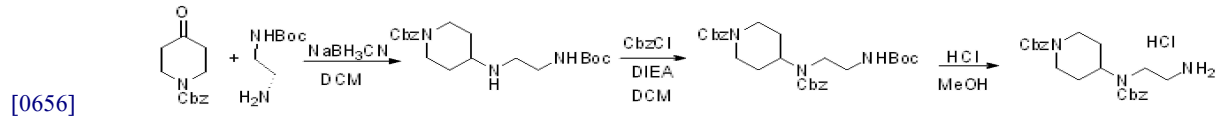
[0652]

[0653] 벤질 (4-((2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)아미노)사이클로헥실)카바메이트

[0654] DCM (20 mL) 중의 벤질 (4-옥소사이클로헥실)카바메이트 (0.50 g, 2 mmol) 및 *tert*-부틸 (2-아미노에틸)카바메이트 (0.40 g, 2.5 mmol)의 혼합물에 4 Å 분자체 및 NaBH<sub>3</sub>CN (0.19 g, 3.0 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 TLC로 체크하였다. 반응 종료 후, 이를 감압하에 농축시키고 잔부를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 무색 고체로 제공되었다 (0.42 g, 54% 수율). MS: C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 대한 계산값 392.25

[M+H]<sup>+</sup>, 측정값 392.25 [M+H]<sup>+</sup>.

[0655] 아민 중간체 Z: 벤질 4-((2-아미노에틸)((벤질옥시)카보닐)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 하이드로젠 클로라이드 염의 제조

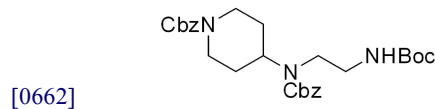


[0658] 벤질 4-((2-아미노에틸)((벤질옥시)카보닐)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 하이드로젠 클로라이드 염

[0659] MeOH (10 mL) 중의 벤질 4-((벤질옥시)카보닐)(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (280 mg, 0.55 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 1 mL, 4 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하여 제거하였다. 잔부를 Et<sub>2</sub>O로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (195 mg, 79% 수율). MS: C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 대한 계산값 412.22 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 412.25 [M+H]<sup>+</sup>.

[0660] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

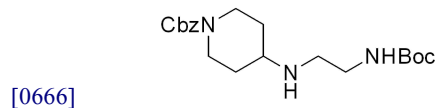
[0661] 단계 1):



[0663] 벤질 4-((벤질옥시)카보닐)(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)아미노)피페리딘-1-카복실레이트

[0664] MeOH (10 mL) 중의 벤질 4-((2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (450 mg, 1.2 mmol) 용액에 CbzCl (0.25 mL, 1.75 mmol) 및 DIEA (0.62 mL, 3.6 mmol)를 0 °C에서 추가하였다. TLC 분석시 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 반응 혼합물을 0 °C - 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 잔부를 헥세인 중의 20-35% EtOAc를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 생성물이 백색 분말로 제공되었다 (290 mg, 47% 수율). MS: C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>에 대한 계산값 512.27 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 512.35 [M+H]<sup>+</sup>.

[0665] 단계 2):

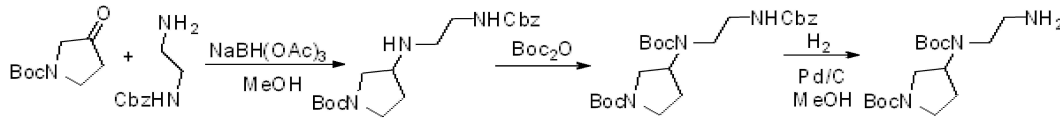


[0667] 벤질 4-((2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)아미노)피페리딘-1-카복실레이트

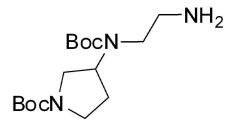
[0668] DCM (20 mL) 중의 벤질 (4-옥소사이클로헥실)카바메이트 (0.467 g, 2 mmol) 및 *tert*-부틸 (2-아미노에틸)카바메이트 (0.40 g, 2.5 mmol)의 혼합물에 4 Å 분자체 및 NaBH<sub>3</sub>CN (0.19 g, 3.0 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 TLC로 체크하였다. 반응 종료 후, 이를 농축시키고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 무색 고체로 제공되었다 (0.46 g, 61% 수율). MS: C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 대한 계산값 378.23 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 378.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0669] 아민 중간체 Z1: *tert*-부틸 3-((2-아미노에틸)(*tert*-부톡시카보닐)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

[0670]



[0671]

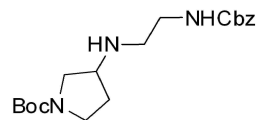


[0672] *tert*-부틸 3-((2-아미노에틸)(*tert*-부톡시카보닐)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트

[0673] MeOH (5 mL) 중의 *tert*-부틸 3-((2-((벤질옥시)카보닐)아미노)에틸)(*tert*-부톡시카보닐)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (50 mg, 0.11 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 20 mg)를 추가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 메탄올로 세척하고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부가 미색 분말로 수집되었으며 (33 mg, 91%) 이는 정제 없이 반응에 사용되었다.

[0674] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

[0675] 단계 1):

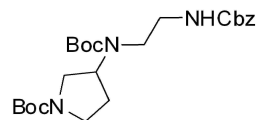


[0676]

*tert*-부틸 3-((2-((벤질옥시)카보닐)아미노)에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트

[0677] MeOH (10 mL) 중의 *tert*-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트 (0.388 g, 2 mmol) 및 벤질 (2-아미노에틸)카바메이트 (0.185 g, 1 mmol)의 혼합물에 4Å 분자체 및 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.64 g, 3.0 mmol)를 추가하였다. 이를 실온에서 교반하고 TLC로 체크하였다. 반응 종료 후, 이를 감압하에 농축시키고 EtOAc로 추출하고 유기층을 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 무색 오일로 제공되었다 (0.15 g, 41% 수율).

[0679] 단계 2):

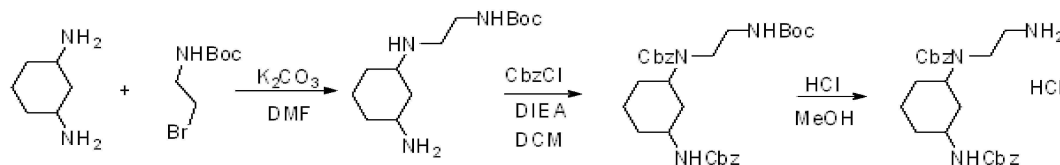


[0680]

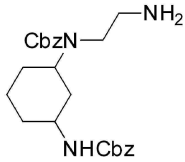
*tert*-부틸 3-((2-((벤질옥시)카보닐)아미노)에틸)(*tert*-부톡시카보닐)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트

[0681] DCM (20 mL) 중의 *tert*-부틸 3-((2-((벤질옥시)카보닐)아미노)에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.14 g, 0.38 mmol) 용액에 Boc<sub>2</sub>O (0.125 g, 0.57 mmol)를 추가하였다. TLC 분석이 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 백색 분말로 제공되었다 (0.13 g, 74%).

[0682] 아민 중간체 Z2: 벤질 (2-아미노에틸)(3-((벤질옥시)카보닐)아미노)사이클로헥실)카바메이트의 제조



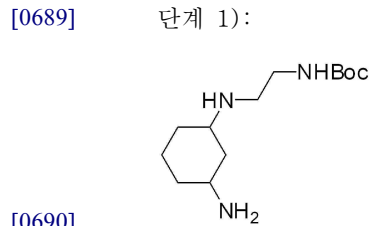
[0684]



[0685]  
 [0686] 벤질 (2-아미노에틸)(3-(((벤질옥시)카보닐)아미노)사이클로헥실)카바메이트

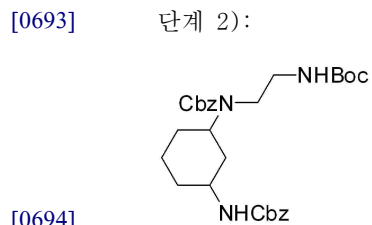
[0687] THF (10 mL) 중의 벤질 (3-((2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)아미노)사이클로헥실)-카바메이트 (460 mg, 0.87 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 HCl (다이옥세인에서 4 M, 1 mL, 4 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc 중의 MeOH (5% 암모니아 함유)로 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미색 분말이 제공되었다 (250 mg, 62% 수율). MS: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 대한 계산값 426.23 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 426.25 [M+H]<sup>+</sup>.

[0688] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:



[0691] *tert*-부틸 (2-((3-아미노사이클로헥실)아미노)에틸)카바메이트

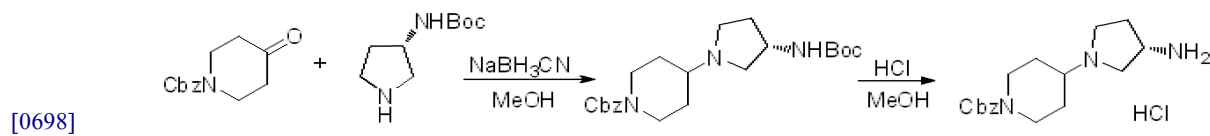
[0692] DMF 중의 사이클로헥세인-1,3-다이아민 (0.23 g, 2 mmol) 및 *tert*-부틸 (2-브로모에틸)카바메이트 (0.45 g, 2 mmol) 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.83 g, 6 mmol)를 실온에서 추가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 물 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 감압하에 농축시켰다. 미정제 혼합물은 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. MS: C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산값 258.21 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 258.25 [M+H]<sup>+</sup>.

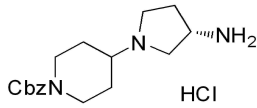


[0695] 벤질 (2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)(3-(((벤질옥시)카보닐)아미노)사이클로헥실)카바메이트

[0696] DMF (6 mL) 중의 미정제 *tert*-부틸 (2-((3-아미노사이클로헥실)아미노)에틸)카바메이트 (515 mg, 2 mmol) 용액에 CbzCl (0.72 mL, 5 mmol) 및 DIEA (1.0 mL, 6 mmol)를 0 °C에서 추가하였다. 반응 혼합물을 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 0 °C - 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 유기층을 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 감압하에 농축시켰다. 잔부를 헥세인 중의 0-30% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 생성물이 백색 분말로 제공되었다 (470 mg, 2 단계로 42% 수율). MS: C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>에 대한 계산값 526.28 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 526.35 [M+H]<sup>+</sup>.

[0697] 아민 중간체 Z3: (*S*)-벤질 4-(3-아미노피롤리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 하이드로젠 클로라이드 염의 제조





[0699]

[0700]

[0701]

[0702]

[0703]

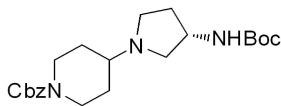
[0704]

[0705]

(S)-벤질 4-(3-아미노피롤리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 하이드로젠 클로라이드 염

MeOH (10 mL) 중의 (S)-벤질 4-(3-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (420 mg, 1.04 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 HCl (다이옥세인에서 4 M, 1.5 mL, 6 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 용매를 반응 혼합물로부터 감압하에 제거하였다. 잔부를 Et<sub>2</sub>O로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (260 mg, 67% 수율). MS: C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산값 304.19 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 304.20 [M+H]<sup>+</sup>.

필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:



(S)-벤질 4-(3-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트

MeOH (20 mL) 중의 벤질 4-옥소피페리딘-1-카복실레이트 (0.467 g, 2 mmol) 및 (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 (0.37 g, 2 mmol) 혼합물에 4Å 분자체 및 NaBH<sub>3</sub>CN (0.15 g, 2.4 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 TLC 분석으로 모니터하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔부를 EtOAc 중의 0-15% MeOH를 사용하는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 무색 고체로 제공되었다 (0.43 g, 53% 수율). MS: C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 대한 계산값 404.25 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 404.25 [M+H]<sup>+</sup>.

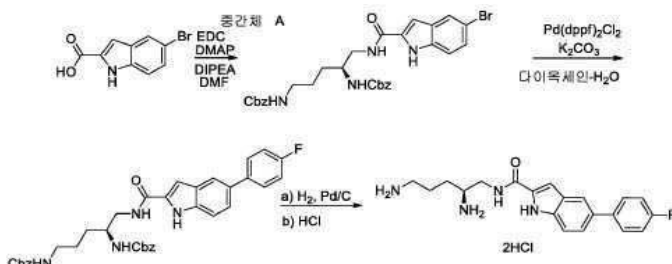
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0706]

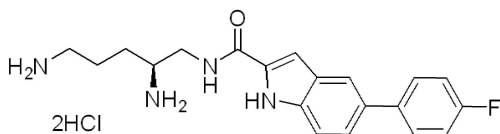
[0707]

실시예:

실시예 1. (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조



[0708]



[0709]

[0710]

[0711]

[0712]

(S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드

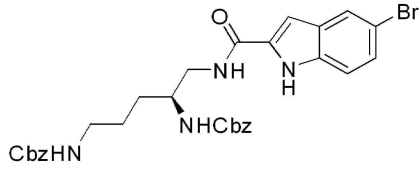
다이하이드로클로라이드

MeOH (10 mL) 중의 다이벤질 (5-(5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (16 mg, 0.03 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 50 mg)를 추가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤동안 교반하였다. 이를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 감압하에 농축시켰다. 이를 MeOH (2 mL)에 용해시키고 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.05 mL)을 추가하였다. 이를 실온에서 하룻밤 교반하고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (8 mg, 62% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O)

$\delta$  8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 1.87 (m, 4H). MS (ESI+):  $C_{20}H_{23}FN_4O$ 에 대해 355.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0713] 필요한 중간체는 다음 단계에서 보는 바와 같이 제조되었다.

[0714] 단계 1)

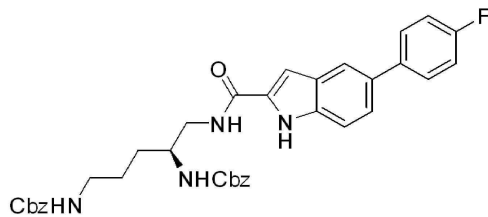


[0715]

[0716] 다이벤질 (5-(5-브로모-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[0717] 건조 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중의 5-브로모-1H-인돌-2-카르복시산 (72 mg, 0.3 mmol) 용액에 DIPEA (0.15 mL, 1.2 mmol), DMAP (37 mg, 0.3 mmol) 및 EDC (69 mg, 0.36 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 다이벤질 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)-(S)-다이카바메이트 (중간체 A) (116 mg, 0.3 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 이를 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (60-80% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (75 mg, 41% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.22 (br, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.08 (m, 4H), 3.87 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 1.56 (m, 4H).

[0718] 단계 2)

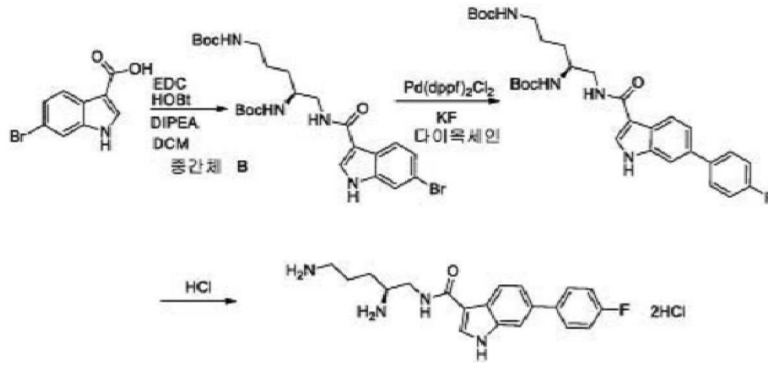


[0719]

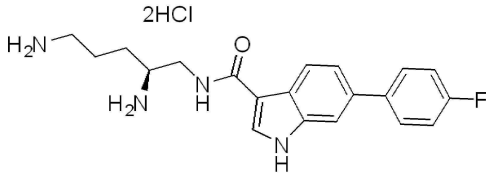
[0720] 다이벤질 (5-(5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[0721] 다이옥세인 (4 mL) 중의, 다이벤질 (5-(5-브로모-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (70 mg, 0.11 mmol), (4-플루오로페닐)보로닉 애시드 (30 mg, 0.22 mmol), 물 중의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (2 M, 0.165 mL)의 혼합물을 탈기시키고 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mg, 0.01 mmol)를 추가하였다. 혼합물을 95 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 EtOAc로 추출하였다. 유기상들이 조합되고, 염수로 세척되고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (50-70% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (17 mg, 25% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  7.91 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.28 (m, 10 H), 7.11 (m, 2H), 6.45 (br, 1H), 6.37 (br, 1H), 5.05 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 1.63 (m, 4H).

[0722] 실시예 2. (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



[0723]



[0724]

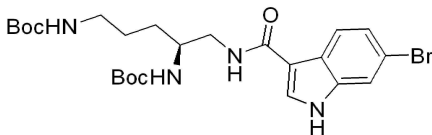
[0725] (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-카복스아마이드

[0726] 다이하이드로클로라이드

[0727] MeOH (5 mL) 중의 다이-tert-부틸 (5-(6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (50 mg, 0.09 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.1 mL)을 추가하였다. 이를 실온에서 하룻밤 교반하고 용매를 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 열린 갈색 분말로 수집되었다 (28 mg, 73% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 1.88 (m, 4H).

[0728] 필요한 중간체는 다음 단계에서 보는 바와 같이 제조되었다.

[0729] 단계 1)

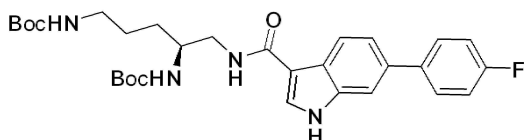


[0730]

[0731] 다이-tert-부틸 (5-(6-브로모-1H-인돌-3-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[0732] 건조 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중의 6-브로모-1H-인돌-3-카복시산 (72 mg, 0.3 mmol) 용액에 DIPEA (0.15 mL, 1.2 mmol), HOBt (28 mg, 0.18 mmol) 및 EDC (69 mg, 0.36 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였으며 다이-tert-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (중간체 B)(95 mg, 0.3 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 이를 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (60-80% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (72 mg, 45% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.72 (br, 1H), 8.00 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.98 (br, 1H), 5.01 (br, 1H), 4.76 (br, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.33 (s, 9H).

[0733] 단계 2)

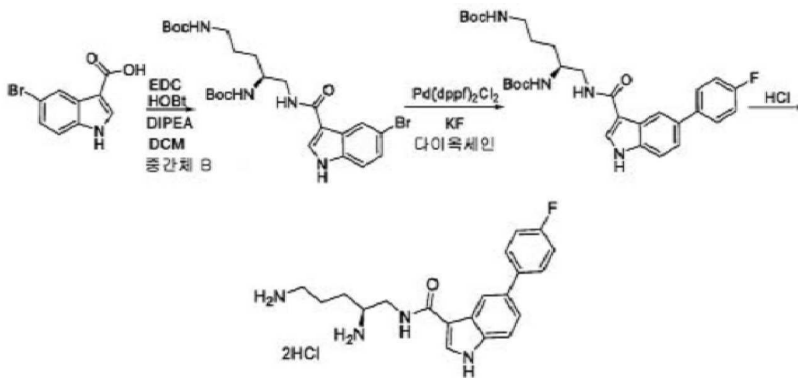


[0734]

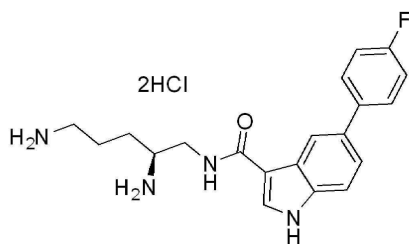
[0735] 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-3-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0736] 다이옥세인 (5 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(6-브로모-1*H*-인돌-3-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (70 mg, 0.13 mmol), (4-플루오로페닐)보로닉 애시드 (36 mg, 0.26 mmol), KF (38 mg, 0.65 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mg, 0.026 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (50-80% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (29 mg, 40% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (br, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.84 (br, 1H), 4.92 (br, 1H), 4.68 (br, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.36 (s, 9H).

[0737] 실시예 3. (*S*)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-3-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



[0738]



[0739]

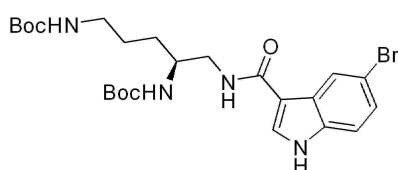
[0740] (*S*)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-3-카복스아마이드

[0741] 다이하이드로클로라이드

[0742] MeOH (5 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-3-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (35 mg, 0.06 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.1 mL)을 추가하였다. 이를 실온에서 하룻밤 교반하고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (18 mg, 67% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 1.84 (m, 4H).

[0743] 필요한 중간체는 다음 단계에서 보는 바와 같이 제조되었다.

[0744] 단계 1)

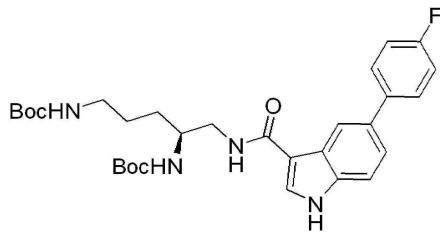


[0745]

[0746] 다이-*tert*-부틸 (5-(5-브로모-1*H*-인돌-3-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0747] 건조 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중의 5-브로모-1*H*-인돌-3-카르복시산 (72 mg, 0.3 mmol) 용액에 DIPEA (0.15 mL, 1.2 mmol), HOBT (28 mg, 0.18 mmol) 및 EDC (69 mg, 0.36 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-(5-아미노펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (중간체 B) (95 mg, 0.3 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 이를 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (60-80% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (90 mg, 56% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.62 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.01 (br, 1H), 5.03 (br, 1H), 4.75 (br, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.34 (s, 9H).

[0748] 단계 2)

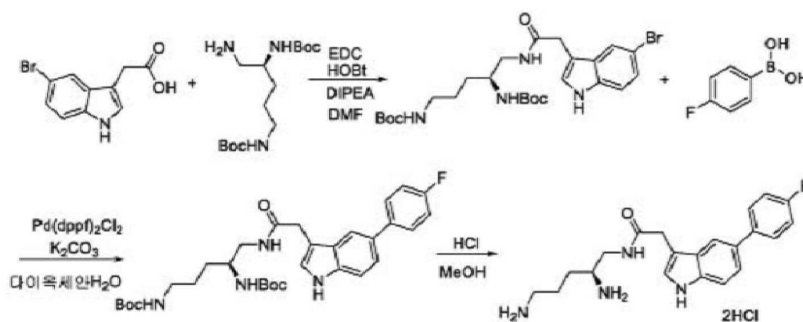


[0749]

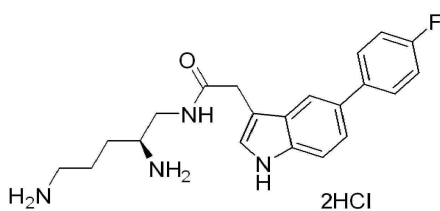
[0750] 다이-*tert*-부틸 (5-(5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-3-카복사아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0751] 다이옥세인 (5 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(5-브로모-1*H*-인돌-3-카복사아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (70 mg, 0.13 mmol), (4-플루오로페닐)보로닉 एसि드 (36 mg, 0.26 mmol), KF (38 mg, 0.65 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mg, 0.026 mmol)를 추가하였다. 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (50-80% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (35 mg, 48% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.10 (br, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.94 (br, 1H), 4.95 (br, 1H), 4.69 (br, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

[0752] 실시예 4. (*S*)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-2-(5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-3-일)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



[0753]



[0754]

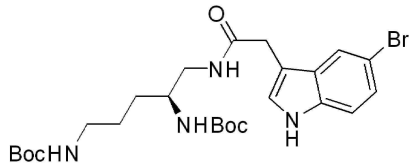
[0755] (*S*)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-2-(5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-3-일)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드

[0756] MeOH (5 mL) 중의 다이-*tert*-부틸

(5-(2-(5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-3-일)아세트아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (30 mg, 0.05 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.15 mL)을 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (16 mg, 69% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.85 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.33 (m, 1), 3.29 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 1.62-1.43 (m, 4H).

[0757] 필요한 중간체는 다음 단계에서 보는 바와 같이 제조되었다.

[0758] 단계 1)



[0759]

다이-*tert*-부틸 (5-(2-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)아세트아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트

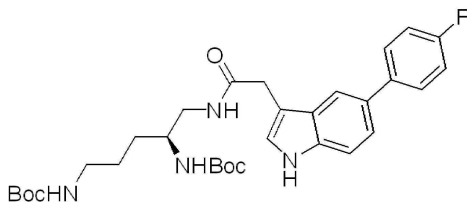
[0760]

[0761]

건조 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중의 2-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)아세트 에시드 (76 mg, 0.3 mmol) 용액에 DIPEA (0.11 mL, 0.6 mmol), HOBt (28 mg, 0.18 mmol) 및 EDC (69 mg, 0.36 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (중간체 B) (95 mg, 0.3 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 이를 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (50-70% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (100 mg, 60% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (br, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.14 (br, 1H), 4.62 (br, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (s, 9H).

[0762]

단계 2)



[0763]

[0764]

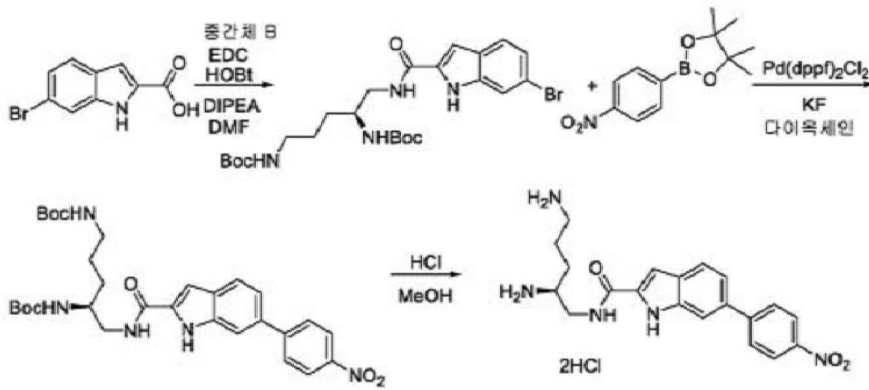
다이-*tert*-부틸 (5-(2-(5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-3-일)아세트아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0765]

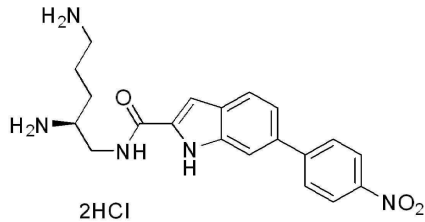
다이옥세인 (8 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(2-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)아세트아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (95 mg, 0.17 mmol), (4-플루오로페닐)보로닉 에시드 (48 mg, 0.34 mmol), KF (41 mg, 0.68 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26 mg, 0.03 mmol)를 추가하였다. 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (50-70% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (32 mg, 33% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (br, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 6.24 (br, 1H), 4.72 (br, 1H), 4.65 (br, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.83-1.63 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.36 (s, 9H).

[0766]

실시예 5. (*S*)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-나이트로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



[0767]



[0768]

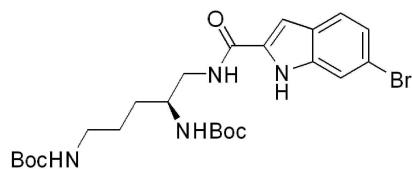
[0769] (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-나이트로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드

[0770] 다이하이드로클로라이드

[0771] MeOH (1 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-나이트로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (10 mg, 0.017 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 HCl (4M, 0.05 mL, 0.2 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 잔부를 감압하에 농축시키고 EtOAc로 배산시켜 생성물이 갈색 고체로 수득되었다 (7 mg, 96% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.17 (m, 2H), 7.76 (m, 4H), 7.48 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 1.86 (m, 4H).

[0772] 필요한 중간체는 다음 단계에서 보는 바와 같이 제조되었다.

[0773] 단계 1)

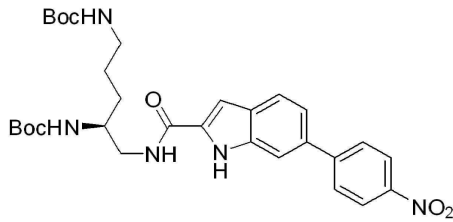


[0774]

[0775] 다이-*tert*-부틸 (5-(6-브로모-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[0776] 건조 DMF (5 mL) 중의 6-브로모-1H-인돌-2-카르복시산 (240 mg, 1 mmol) 용액에 DIPEA (0.35 mL, 2 mmol), HOBt (157 mg, 1 mmol) 및 EDC (230 mg, 2.4 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (중간체 B) (317 mg, 1 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 이를 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 헥세인 중의 40-60% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 황색 고체로 제공되었다 (340 mg, 57% 수율).

[0777] 단계 2)



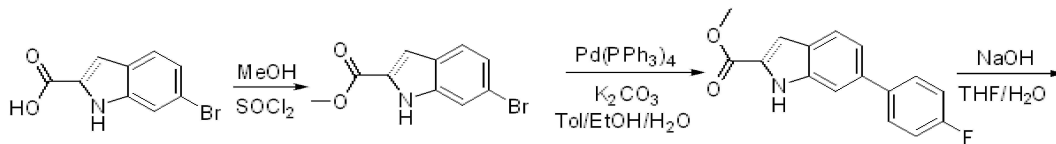
[0778]

[0779] 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-나이트로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트

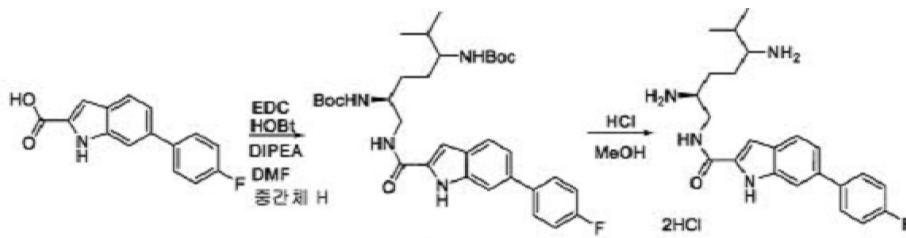
[0780] 다이옥세인 (10 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(6-브로모-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (108 mg, 0.2 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-나이트로페닐)-1,3,2-다이옥사보롤레인(100 mg, 0.4 mmol), KF (47 mg, 0.8 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mg, 0.06 mmol)를 추가하였다. 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (50-80% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 원하는 생성물이 갈색 분말로 제공되었다 (36 mg, 31% 수율).

[0781] 실시예 6. *N*-((2*S*)-2,5-다이아미노-6-메틸헵틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.

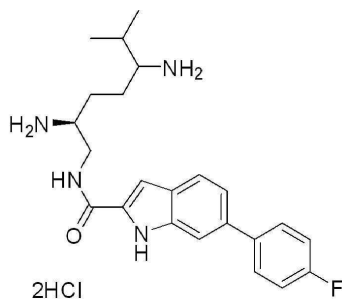
[0782]



[0783]



[0784]



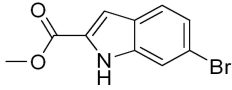
[0785] *N*-((2*S*)-2,5-다이아미노-6-메틸헵틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드

[0786] 다이하이드로클로라이드

[0787] MeOH (3 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)-6-메틸헵테인-2,5-다이일)다이카바메이트 (32 mg, 0.05 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 HCl (4M, 0.15 mL, 0.6 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. TLC는 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 EtOAc로 배산시켜 원하는 생성물이 미색 고체로 수득되었다 (23 mg, 86% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.74 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.05-1.70 (m, 4H), 0.99 (t, *J* = 5.1 Hz, 6H). MS (ESI<sup>+</sup>): C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O에 대해 397.25 [M+H]<sup>+</sup>.

[0788] 필요한 중간체는 다음 단계에서 보는 바와 같이 제조되었다.

[0789] 단계 1)

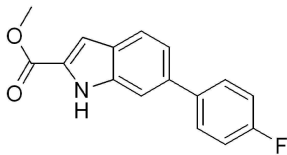


[0790]

[0791] 메틸 6-브로모-1H-인돌-2-카복실레이트

[0792] MeOH (100 mL) 중의 6-브로모-1H-인돌-2-카르복시산 (5.0 g, 20.8 mmol) 현탁액에 SOCl<sub>2</sub> (2.26 mL, 31 mmol)를 매우 서서히 추가하였다. TLC가 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타낼 때까지 혼합물을 환류하에 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 건조 후 미정제 생성물이 갈색 분말로 수집되었다 (5.2 g, 98% 수율). 이는 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

[0793] 단계 2)

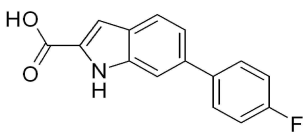


[0794]

[0795] 메틸 6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트

[0796] 톨루엔, 에탄올 및 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 (18/2/2 mL) 혼합물 중의, 메틸 6-브로모-1H-인돌-2-카복실레이트 (510 mg, 2 mmol), (4-플루오로페닐)보로닉 एसि드 (520 mg, 4 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (90 mg, 0.08 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (10-30% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (390 mg, 72% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.94 (br, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 3.96 (s, 3H).

[0797] 단계 3)

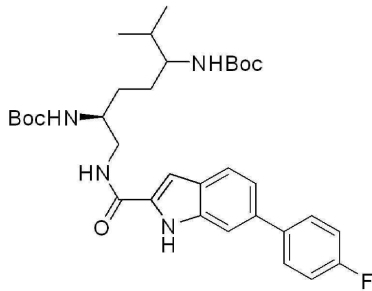


[0798]

[0799] 6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카르복시산

[0800] THF 중의 메틸 6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트 (0.35 g, 1.3 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2 M, 5 mL)을 추가하였다. 이를 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 생성물이 미색 분말로 제공되었으며 (290 mg, 88% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.48 (br, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.66 (s, 1H). MS (ESI<sup>-</sup>): C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>2</sub>에 대하여 254.05 [M-H]<sup>-</sup>.

[0801] 단계 4)

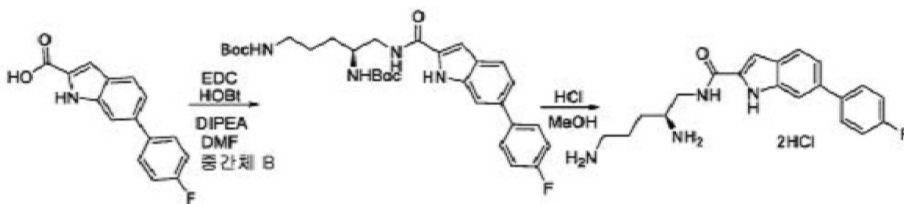


[0802]

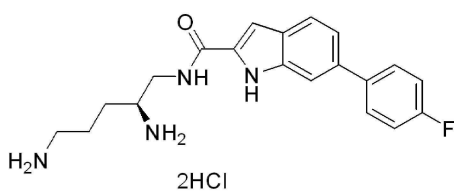
[0803] 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)-6-메틸헵테인-2,5-다이일)다이카바메이트

[0804] 건조 DMF (1 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시산 (26 mg, 0.1 mmol) 용액에 DIPEA (0.018 mL, 0.1 mmol), HOBt (16 mg, 0.1 mmol) 및 EDC (23 mg, 0.12 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-아미노-6-메틸헵테인-2,5-다이일)다이카바메이트 (중간체 H) (36 mg, 0.1 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 이를 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 헥세인 중의 30-40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (32 mg, 54% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.17 (br, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 4.93 (br, 1H), 4.73 (br, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 1.66 (m, 5H), 1.58 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 0.90 (t, *J* = 4.5 Hz, 6H).

[0805] 실시예 7. (S)-*N*-(2,5-다이아미노헵틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



[0806]

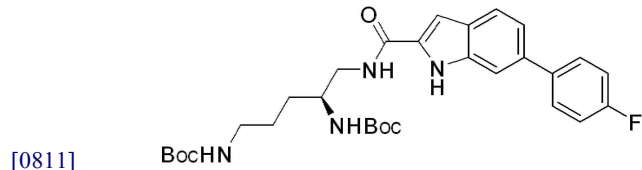


[0807]

[0808] (S)-*N*-(2,5-다이아미노헵틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드

[0809] MeOH (10 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)헵테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (25 mg, 0.045 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.2 mL)을 추가하였다. 이를 실온에서 하룻밤 교반하고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (15 mg, 70% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 1.87 (m, 4H). MS (ESI<sup>+</sup>): C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O에 대해 355.20 [M+H]<sup>+</sup>.

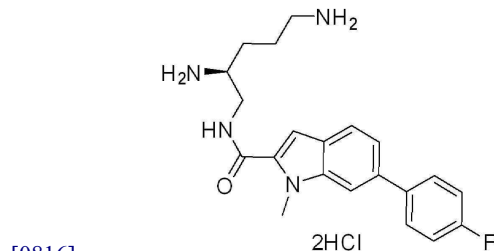
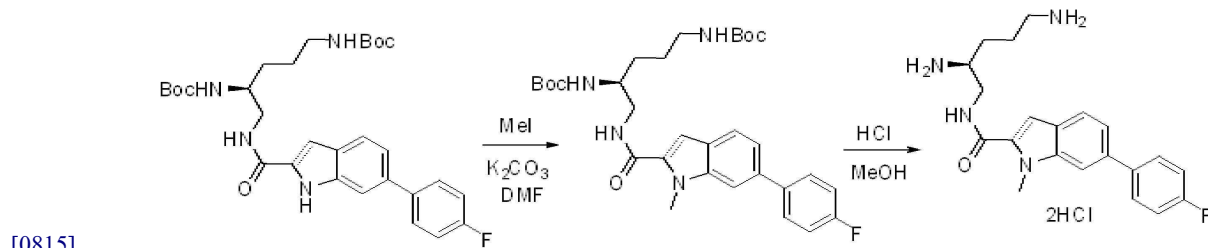
[0810] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.



[0812] 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0813] 무수 DMF (2 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (60 mg, 0.24 mmol) 용액에 DIPEA (0.09 mL, 0.5 mmol), HOBt (22 mg, 0.18 mmol) 및 EDC (45 mg, 0.24 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반 하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (76 mg, 0.24 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 이를 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (40-60% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (75 mg, 57% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.57 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.78 (br, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.43 (m, 4H), 1.28 (s, 9H), 1.24 (s, 9H).

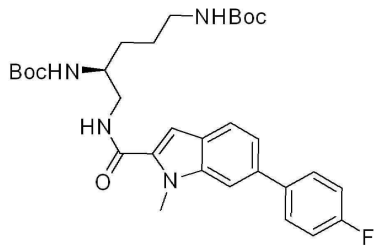
[0814] 실시예 8. (*S*)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



[0817] (*S*)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드

[0818] MeOH (2 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (20 mg, 0.045 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.1 mL)을 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (12 mg, 78% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.72 (m, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.38 (dd, *J* = 1.2, 11.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.00-1.72 (m, 4H).

[0819] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.

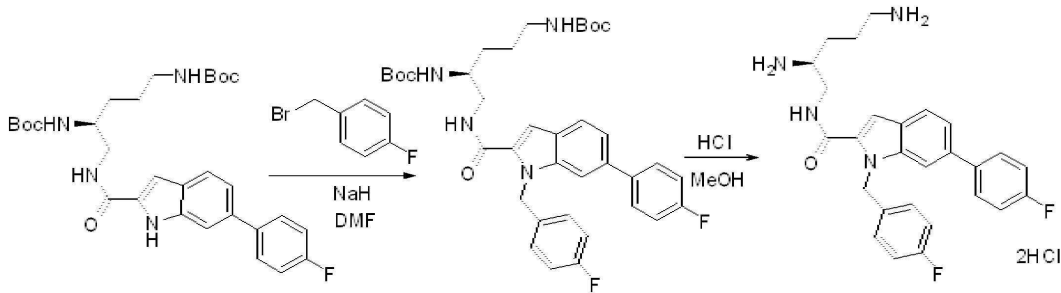


[0820]

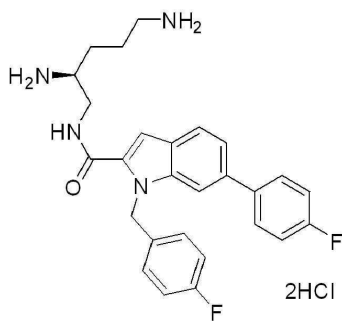
[0821] 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1*H*-인돌-2-카복사아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0822] 무수 DMF (2 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-플루오로페닐)-1-*H*-인돌-2-카복사아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (28 mg, 0.05 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (20 mg, 0.15 mmol) 용액에 MeI (57 mg, 0.4 mmol)를 추가하였다. 이를 55 °C에서 3 시간 동안 가열하고 TLC는 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 조합된 유기상을 건조시키고, 감압하에 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 백색 분말로 수득되었다 (22 mg, 77% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.79 (br, 1H), 4.64 (br, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.43 (s, 18H).

[0823] 실시예 9. (*S*)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-1-(4-플루오로벤질)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



[0824]



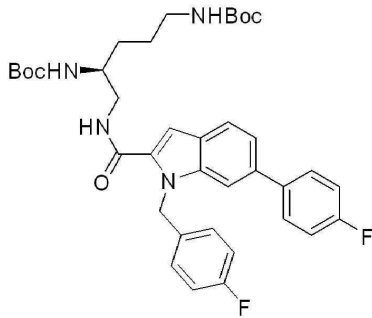
[0825]

[0826] (*S*)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-1-(4-플루오로벤질)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드 다이하이드로클로라이드

[0827] MeOH (3 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(1-(4-플루오로벤질)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (15 mg, 0.0 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.1 mL)을 추가하였다. 이를 실온에서 하룻밤 교반하고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (9.5 mg, 76%수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 1.2, 11.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (m, 4H), 6.98 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.73 (m, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>):

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O에 대해 463.25 [M+H]<sup>+</sup>.

[0828] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.

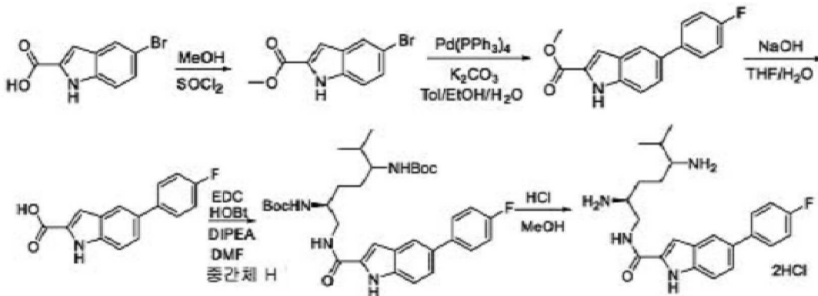


[0829]

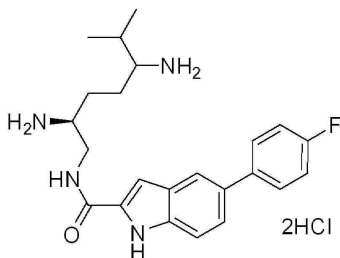
[0830] 다이-*tert*-부틸 (5-(1-(4-플루오로벤질)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0831] 무수 DMF (2 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (20 mg, 0.036 mmol) 및 1-(브로모메틸)-4-플루오로벤젠 (10 mg, 0.053 mmol) 용액에 NaH (60%, 2 mg, 0.05 mmol)를 0 °C에서 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 형성된 새로운 스팟을 TLC가 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 NH<sub>4</sub>Cl 용액 및 염수로 세척하였다. 조합된 유기상을 건조시키고, 감압하에 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 백색 분말로 수득되었다 (19 mg, 80% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.71 (br, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 1.2, 11.1 Hz, 1H), 7.10 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (m, 2H), 5.83 (m, 2H), 4.72 (br, 1H), 4.59 (br, 1H), 3.80 (br, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.43 (m, 18H).

[0832] 실시예 10. *N*-((2*S*)-2,5-다이아미노-6-메틸헵틸)-5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



[0833]



[0834]

[0835] *N*-((2*S*)-2,5-다이아미노-6-메틸헵틸)-5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드

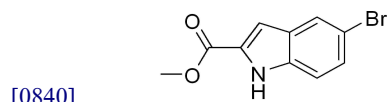
[0836] 다이하이드로클로라이드

[0837] MeOH (2 mL) 및 다이옥세인 (2 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)-6-메틸헵테인-2,5-다이일)다이카바메이트 (14 mg, 0.05 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 HCl (4*M*, 0.1 mL, 0.4 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. TLC는 출발 재료가 전혀 남지 않았음을

나타내었다. 이를 감압하에 농축시키고 EtOAc로 배산시켜 원하는 생성물이 미색 고체로 수득되었다 (10 mg, 86% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.77 (br, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.28 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.05 (t, J = 5.1 Hz, 6H). MS (ESI<sup>+</sup>): C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O에 대해 397.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0838] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.

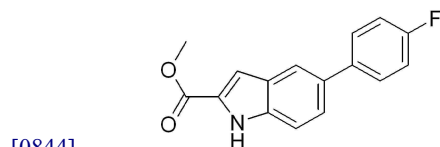
[0839] 단계 1)



[0841] 메틸 5-브로모-1H-인돌-2-카복실레이트

[0842] MeOH (50 mL) 중의 5-브로모-1H-인돌-2-카르복시산 (1.5 g, 6.3 mmol)의 현탁액에 SOCl<sub>2</sub> (0.91 mL, 12.6 mmol)를 매우 서서히 추가하였다. TLC가 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타낼 때까지 혼합물을 환류하에 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 건조 후 미정제 생성물이 갈색 분말로 수집되었으며 (1.5 g, 95% 수율) 정제 없이 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (br, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.19 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

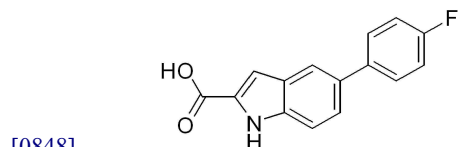
[0843] 단계 2)



[0845] 메틸 5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트

[0846] 톨루엔, 에탄올 및 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 (18/2/2 mL) 혼합물 중의, 메틸 5-브로모-1H-인돌-2-카복실레이트 (700 mg, 2.76 mmol), (4-플루오로페닐)보로닉 एसि드 (770 mg, 5.5 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (110 mg, 0.1 mmol)를 추가하였다. 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 이어서 이를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (10-30% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (550 mg, 78% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 3.96 (s, 3H).

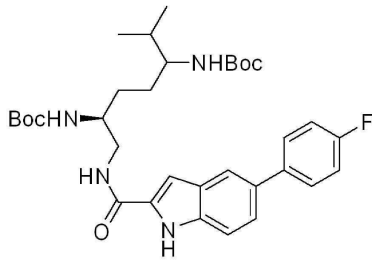
[0847] 단계 3)



[0849] 5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카르복시산

[0850] THF 중의 메틸 5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트 (0.4 g, 1.5 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2 M, 5 mL)을 추가하였다. 이를 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 가열하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 생성물이 미색 분말로 제공되었으며 (325 mg, 85% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. MS (ESI<sup>-</sup>): C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>2</sub>에 대하여 509.00 [2M-H]<sup>-</sup>.

[0851] 단계 4)

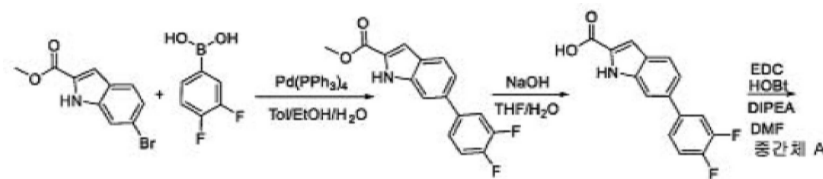


[0852]

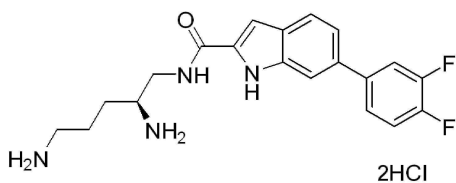
[0853] 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-(5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시아마이드)-6-메틸헵테인-2,5-다이일)다이카바메이트

[0854] 건조 DMF (0.5 mL) 중의 5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시산 (13 mg, 0.05 mmol) 용액에 DIPEA (0.008 mL, 0.05 mmol), HOBt (8 mg, 0.05 mmol) 및 EDC (12 mg, 0.06 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-아미노-6-메틸헵테인-2,5-다이일)다이카바메이트 (중간체 H) (18 mg, 0.05 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 이를 EtOAc로 희석시키고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 핵세인 중의 30-40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (17 mg, 57% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.04 (m, 3H), 5.73 (br, 1H), 5.55 (br, 1H), 4.90 (br, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.59 (m, 5H), 1.31 (m, 18H), 0.80 (t, *J* = 4.5 Hz, 6H).

[0855] 실시예 11. (*S*)-*N*-(2,5-다이아미노헵틸)-6-(3,4-다이플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



[0856]



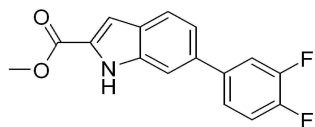
[0857]

[0858] (*S*)-*N*-(2,5-다이아미노헵틸)-6-(3,4-다이플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시아마이드 다이하이드로클로라이드

[0859] MeOH (5 mL) 중의 다이벤질 (5-(6-(3,4-다이플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (32 mg, 0.05 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 10 mg)를 추가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 메탄올로 세척하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 잔부에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.05 mL)을 추가하였다. 이 용액을 실온에서 교반하고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (15 mg, 67% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.78 (br, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.00-1.65 (m, 4H). MS (ESI<sup>+</sup>): C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O에 대해 373.15 [M+H]<sup>+</sup>.

[0860] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.

[0861] 단계 1)

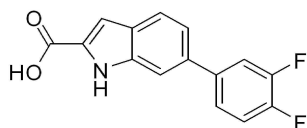


[0862]

[0863] 메틸 6-(3,4-다이플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트

[0864] 톨루엔, 에탄올 및 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 (10/4/4 mL)의 혼합물 중의 메틸 6-브로모-1H-인돌-2-카복실레이트 (254 mg, 1 mmol), (3,4-다이플루오로페닐)보로닉 애시드 (316 mg, 2 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100 mg, 0.09 mmol)를 추가하였다. 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (10-25% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (140 mg, 50% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.89 (br, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 3.96 (s, 3H). MS (ESI<sup>-</sup>): C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>에 대해 286.00 [M-H]<sup>-</sup>.

[0865] 단계 2)

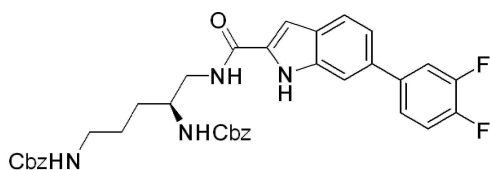


[0866]

[0867] 6-(3,4-다이플루오로페닐)-1H-인돌-2-카르복시산

[0868] THF (10 mL) 중의 메틸 6-(3,4-다이플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트 (144 mg, 0.5 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2 M, 2.5 mL)을 추가하였다. 출발 재료가 남지 않을 때까지 반응 혼합물을 50 °C로 가열하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 생성물이 미색 분말로 제공되었으며 (112 mg, 82% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>3</sub>) δ 11.14 (br, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 6.63(s, 1H). MS (ESI<sup>-</sup>): C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>에 대해 272.00 [M-H]<sup>-</sup>.

[0869] 단계 3)

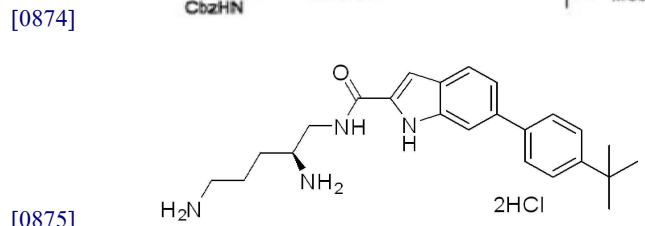
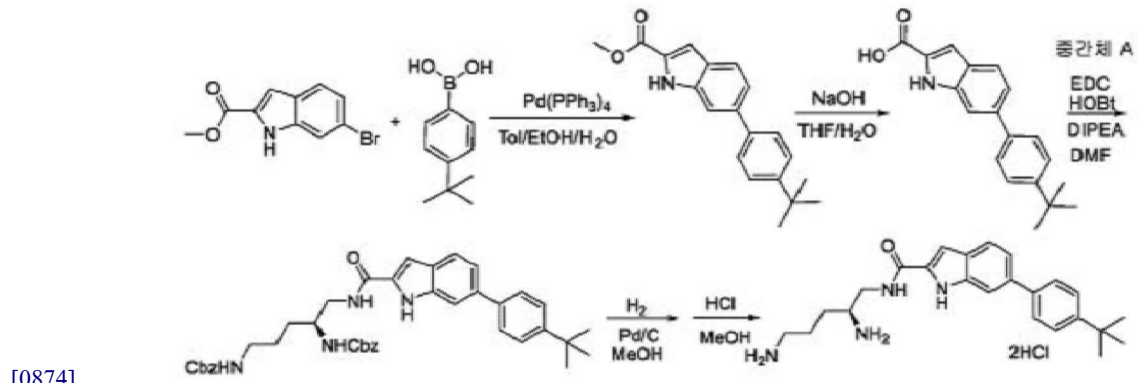


[0870]

[0871] 다이벤질 (5-(6-(3,4-다이플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복사아마이드)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[0872] 건조 DMF (1 mL) 중의 6-(3,4-다이플루오로페닐)-1H-인돌-2-카르복시산 (27 mg, 0.1 mmol) 용액에 DIPEA (0.04 mL, 0.2 mmol), HOBt (15 mg, 0.1 mmol) 및 EDC (19 mg, 0.1 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 다이벤질 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)-(S)-다이카바메이트 (중간체 A) (39 mg, 0.1 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 희석시키고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (32 mg, 49%수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.16 (br, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 10H), 6.89 (m, 1H), 5.09 (m, 4H), 4.91 (m, 1H), 3.88 (br, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 1.63 (m, 4H). MS (ESI<sup>+</sup>): C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>에 대해 663.20 [M+Na]<sup>+</sup>.

[0873] 실시예 12. (S)-6-(4-(*tert*-부틸)페닐)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



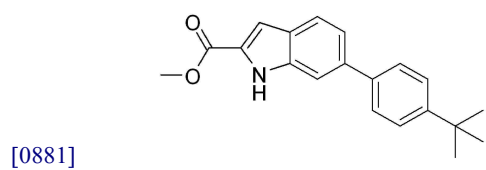
[0875] (S)-6-(4-(*tert*-부틸)페닐)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드

[0876] 다이하이드로클로라이드

[0877] MeOH (5 mL) 중의 다이벤질 (5-(6-(4-(*tert*-부틸)페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (44 mg, 0.066 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 15 mg)를 추가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤동안 교반하였다. 이를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 메탄올로 세척한 다음, 감압하에 농축시키고 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.1 mL)을 추가하였다. 이 용액을 실온에서 교반하고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (26 mg, 85% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.36 (s, 9H). MS (ESI+): C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O에 대해 393.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0879] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.

[0880] 단계 1)

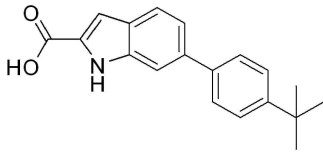


[0881] 메틸 6-(4-(*tert*-부틸)페닐)-1*H*-인돌-2-카복실레이트

[0882] 톨루엔, 에탄올 및 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 (10/4/4 mL)의 혼합물 중의 메틸 6-브로모-1*H*-인돌-2-카복실레이트 (254 mg, 1 mmol), (4-(*tert*-부틸)페닐)보로닉 애시드 (356 mg, 2 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100 mg, 0.09 mmol)를 추가하였다. 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 유기층을 감압하에 농축시켰다. 이어서 이를 헥세인 중의 10-30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (220 mg, 72% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (br, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

[0884] MS (ESI<sup>-</sup>): C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>에 대해 306.10 [M-H]<sup>-</sup>.

[0885] 단계 2)

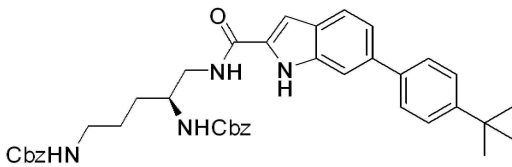


[0886]

[0887] 6-(4-(*tert*-부틸)페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산

[0888] THF (10 mL) 중의 메틸 6-(4-(*tert*-부틸)페닐)-1*H*-인돌-2-카복실레이트 (220 mg, 0.72 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2 M, 3 mL)을 추가하였다. 출발 재료가 남지 않을 때까지 반응 혼합물을 50 °C로 가열하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 생성물이 미색 분말로 제공되었으며 (200 mg, 95% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.21 (br, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 1.30 (s, 9H). MS (ESI<sup>-</sup>): C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>에 대해 292.10 [M-H]<sup>-</sup>.

[0889] 단계 3)

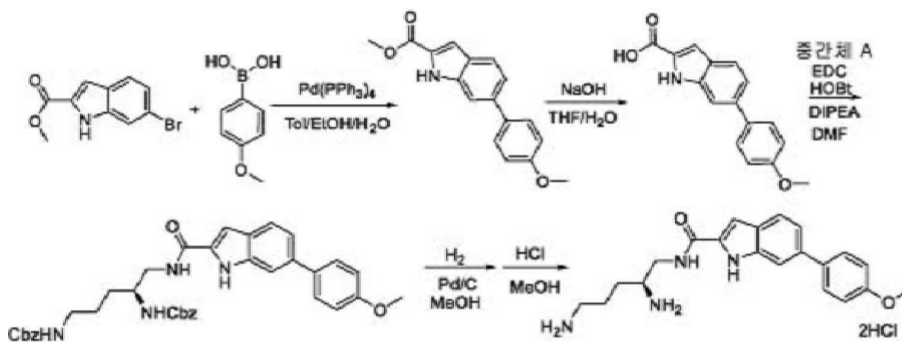


[0890]

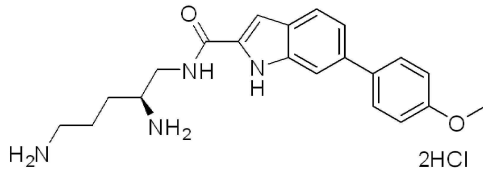
[0891] 다이벤질 (5-(6-(4-(*tert*-부틸)페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[0892] 건조 DMF (1 mL) 중의 6-(4-(*tert*-부틸)페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (29 mg, 0.1 mmol) 용액에 DIPEA (0.04 mL, 0.2 mmol), HOBt (15 mg, 0.1 mmol) 및 EDC (19 mg, 0.1 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 다이벤질 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)-(*S*)-다이카바메이트 (중간체 A) (39 mg, 0.1 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (46 mg, 69%수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.05 (br, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 10H), 6.89 (m, 1H), 5.09 (m, 4H), 4.91 (m, 1H), 3.88 (br, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.63 (m, 4H). MS (ESI<sup>+</sup>): C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>에 대해 661.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0893] 실시예 13. (*S*)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-메톡시페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



[0894]

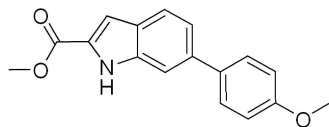


- [0895]
- [0896] (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-메톡시페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드
- [0897] 다이하이드로클로라이드

[0898] MeOH (5 mL) 중의 다이벤질 (5-(6-(4-메톡시페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드) 펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (42 mg, 0.066 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 20 mg)를 추가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤동안 교반하였다. 이를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 메탄올로 세척한 다음, 감압하에 농축시키고 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.1 mL)을 추가하였다. 이 용액을 실온에서 교반하고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (26 mg, 89% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 1.87 (m, 4H). MS (ESI+): C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>에 대해 367.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0899] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.

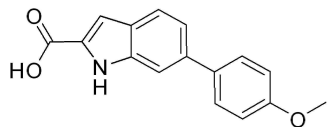
[0900] 단계 1)



- [0901]
- [0902] 메틸 6-(4-메톡시페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트

[0903] 톨루엔, 에탄올 및 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 (10/4/4 mL)의 혼합물 중의 메틸 6-브로모-1H-인돌-2-카복실레이트 (254 mg, 1 mmol), (4-메톡시페닐)보로닉 एसि드 (303 mg, 2 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100 mg, 0.09 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 EtOAc로 추출하고 이어서 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 헥세인 중의 10-30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (140 mg, 50% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83 (br, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). MS (ESI-): C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>에 대해 280.05 [M-H]<sup>-</sup>.

[0904] 단계 2)

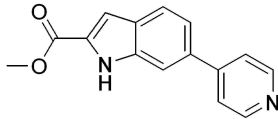


- [0905]
- [0906] 6-(4-메톡시페닐)-1H-인돌-2-카르복시산

[0907] THF (10 mL) 중의 메틸 6-(4-메톡시페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트 (141 mg, 0.5 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2 M, 3 mL)을 추가하였다. 이를 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 생성물이 미색 분말로 제공되었으며 (126 mg, 94% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.12 (br, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.74 (s, 1H),



[0919] 단계 1)

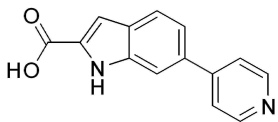


[0920]

[0921] 메틸 6-(피리딘-4-일)-1H-인돌-2-카복실레이트

[0922] 톨루엔, 에탄올 및 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 (10/4/4 mL)의 혼합물 중의 메틸 6-브로모-1H-인돌-2-카복실레이트 (254 mg, 1 mmol), 4-피리딘보로닉 애시드 피나콜 에스터 (205 mg, 1 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100 mg, 0.09 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 EtOAc로 추출하고 이어서 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (91 mg, 36% 수율). MS (ESI<sup>+</sup>): C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대해 253.10 [M+H]<sup>+</sup>.

[0923] 단계 2)

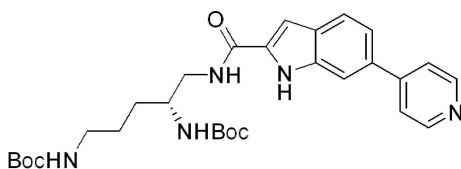


[0924]

[0925] 6-(피리딘-4-일)-1H-인돌-2-카르복시산

[0926] THF (10 mL) 중의 메틸 6-(피리딘-4-일)-1H-인돌-2-카복실레이트 (90 mg, 0.36 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2 M, 3 mL)을 추가하였다. 이를 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 암모늄 클로라이드 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 생성물이 미색 분말로 제공되었으며 (50 mg, 58% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.04 (br, 1H), 8.67 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.14 (s, 1H).

[0927] 단계 3)

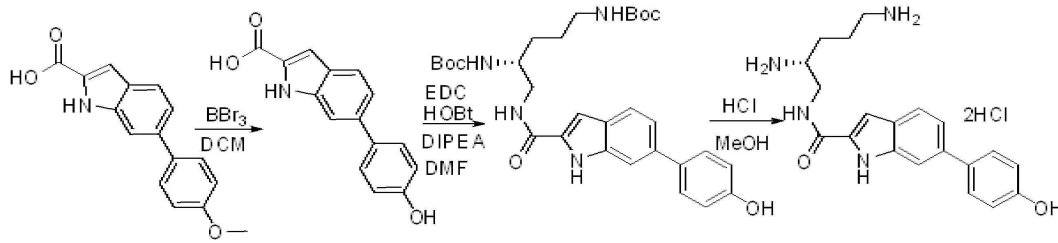


[0928]

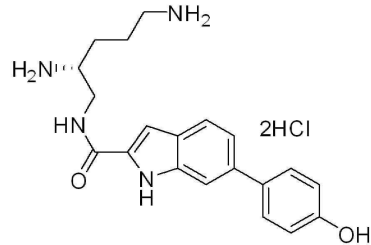
[0929] 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(피리딘-4-일)-1H-인돌-2-카복사아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트

[0930] 건조 DMF (1 mL) 중의 6-(피리딘-4-일)-1H-인돌-2-카르복시산 (38 mg, 0.16 mmol) 용액에 DIPEA (0.06 mL, 0.32 mmol), HOBt (17 mg, 0.12 mmol) 및 EDC (33 mg, 0.16 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트 (중간체 E) (55 mg, 0.16 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 옅은 갈색 분말로 제공되었다 (19 mg, 20%수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (dd, *J* = 1.8, 4.5 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.8, 4.5 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.78 (br, 1H), 4.61 (br, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

[0931] 실시예 15. (*R*)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-인돌-2-카복사아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



[0932]



[0933]

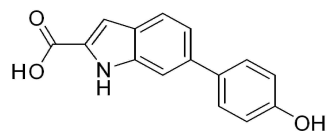
[0934] (*R*)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드

[0935] 다이하이드로클로라이드

[0936] MeOH (3 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-하이드록시페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트 (36 mg, 0.065 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 HCl (4M, 0.1 mL, 0.4 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. TLC는 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타내었다. 이를 감압하에 농축시키고 EtOAc로 배산시켜 생성물이 얼은 갈색 고체로 수득되었다 (24 mg, 89% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 1.89 (m, 4H). MS (ESI<sup>+</sup>): C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>에 대해 353.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0937] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.

[0938] 단계 1)

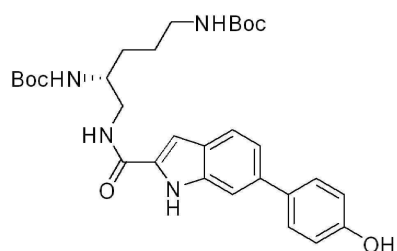


[0939]

[0940] 6-(4-하이드록시페닐)-1*H*-인돌-2-카복시산

[0941] 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중의 메틸 6-(4-메톡시페닐)-1*H*-인돌-2-카복실레이트 (0.11 g, 0.4 mmol) 용액에 BBr<sub>3</sub> (1.0 M in 메틸렌 클로라이드, 1.2 mL, 1.2 mmol)를 빙수조에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 TLC로 모니터하였다. 반응이 종료되면, 이를 얼음에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 통해 건조시켰다. 용매를 제거한 후 생성물이 얼은 갈색 분말로 수집되었다 (85 mg, 80% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>3</sub>) δ 9.48 (br, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

[0942] 단계 2)

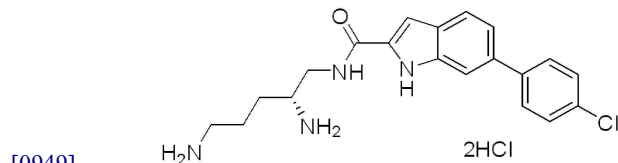
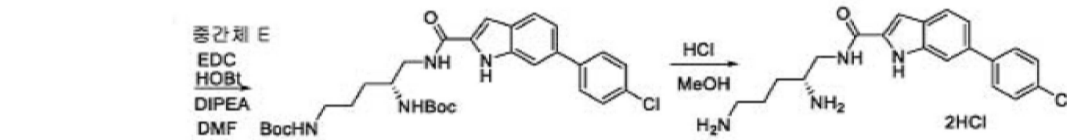
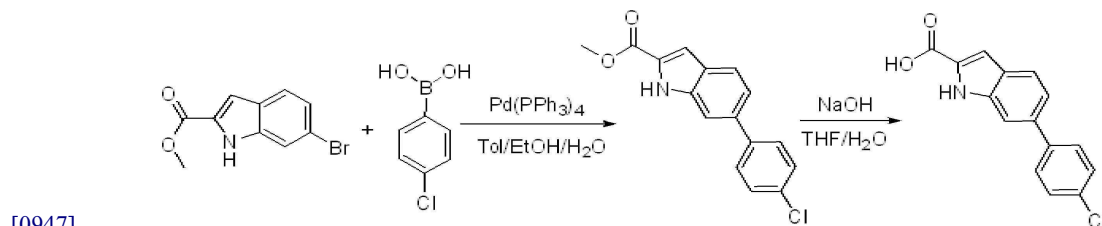


[0943]

[0944] 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-하이드록시페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트

[0945] 건조 DMF (1 mL) 중의 6-(4-하이드록시페닐)-1*H*-인돌-2-카복시산 (51 mg, 0.2 mmol) 용액에 DIPEA (0.07 mL, 0.4 mmol), HOBt (28 mg, 0.17 mmol) 및 EDC (39 mg, 0.2 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반 하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트 (63 mg, 0.2 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 희석시키고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (36 mg, 33% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 10.02 (br, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (m, 2H), 5.60 (br, 1H), 5.38 (br, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.31 (s, 9H), 1.27 (s, 9H).

[0946] 실시예 16. (*R*)-6-(4-클로로페닐)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



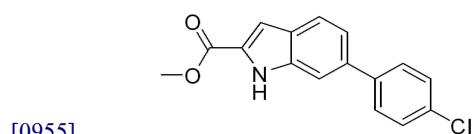
[0950] (*R*)-6-(4-클로로페닐)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드

[0951] 다이하이드로클로라이드

[0952] MeOH (10 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-클로로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트 (80 mg, 0.14 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 HCl (4*M*, 0.4 mL, 2 mmol)을 추가하였다. TLC 분석이 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 감압하에 농축시키고 EtOAc로 배산시켜 생성물이 옅은 갈색 고체로 수득되었다 (45 mg, 72% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.87 (m, 1H), 7.77 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 1.88 (m, 4H). MS (ESI<sup>+</sup>): C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O에 대해 371.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0953] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.

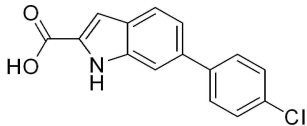
[0954] 단계 1)



[0956] 메틸 6-(4-클로로페닐)-1*H*-인돌-2-카복실레이트

[0957] 툴루엔, 에탄올 및 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 (10/4/4 mL)의 혼합물 중의 메틸 6-브로모-1*H*-인돌-2-카복실레이트 (508 mg, 2 mmol), (4-클로로페닐)보로닉 애시드 (313 mg, 2 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100 mg, 0.09 mmol)를 추가하였다. 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 헥세인 중의 20 - 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (330 mg, 58% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (br, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 3.96 (s, 3H).

[0958] 단계 2)

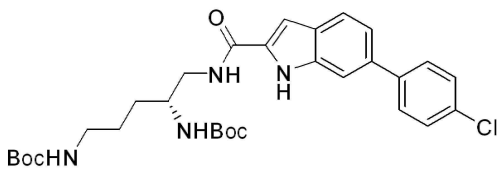


[0959]

[0960] 6-(4-클로로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산

[0961] THF (10 mL) 중의 메틸 6-(4-클로로페닐)-1*H*-인돌-2-카복실레이트 (315 mg, 1.1 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2 M, 5 mL)을 추가하였다. 이를 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 50 °C에서 가열하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 생성물이 미색 분말로 제공되었으며 (290 mg, 97% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>3</sub>) δ 11.29 (br, 1H), 7.62 (m, 5H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, 8.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H). MS (ESI<sup>-</sup>): C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>에 대해 541.15 [2M-H]<sup>-</sup>.

[0962] 단계 3)

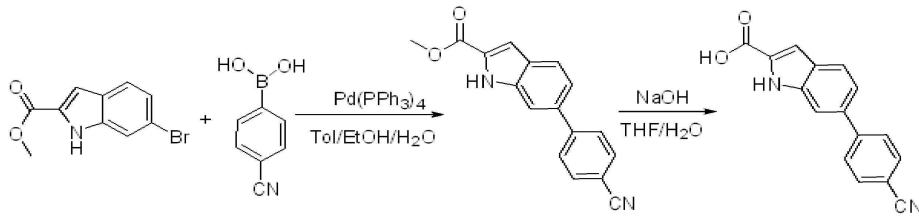


[0963]

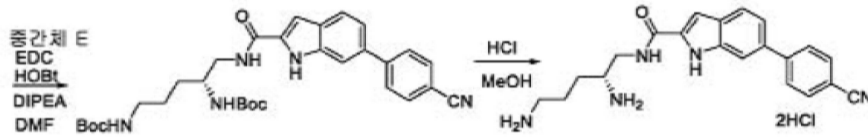
[0964] 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-클로로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트

[0965] 건조 DMF (1 mL) 중의 6-(4-클로로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (54 mg, 0.2 mmol) 용액에 DIPEA (0.07 mL, 0.4 mmol), HOBt (19 mg, 0.12 mmol) 및 EDC (46 mg, 0.24 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트 (**중간체 E**) (64 mg, 0.2 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반시킨 다음, EtOAc로 희석시키고 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부를 헥세인 중의 30-50% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 옅은 황색 분말로 제공되었다 (85 mg, 74% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.87 (br, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.41 (br, 1H), 4.98 (br, 1H), 4.71 (br, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

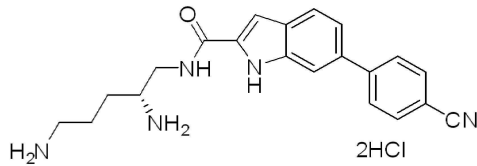
[0966] 실시예 17. (*R*)-6-(4-시아노페닐)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



[0967]



[0968]



[0969]

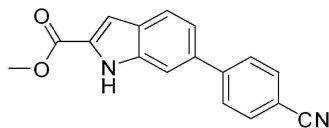
[0970] (*R*)-6-(4-시아노페닐)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드

[0971] 다이하이드로클로라이드

[0972] MeOH (8 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-시아노페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트 (50 mg, 0.09 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 HCl (4M, 0.4 mL, 1.6 mmol)을 추가하였다. TLC 분석이 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 감압하에 농축시키고 EtOAc로 배산시켜 생성물이 얼은 갈색 고체로 수득되었다 (22 mg, 57% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 1.86 (m, 4H). MS (ESI<sup>+</sup>): C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O에 대해 362.25 [M+H]<sup>+</sup>.

[0973] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.

[0974] 단계 1)

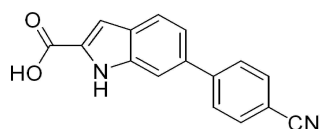


[0975]

[0976] 메틸 6-(4-시아노페닐)-1*H*-인돌-2-카복실레이트

[0977] 톨루엔, 에탄올 및 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 (10/4/4 mL)의 혼합물 중의 메틸 6-브로모-1*H*-인돌-2-카복실레이트 (508 mg, 2 mmol), (4-시아노페닐)보로닉 애시드 (290 mg, 2 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100 mg, 0.09 mmol)를 추가하였다. 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 헥세인 중의 20-60% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 얼은 갈색 분말로 제공되었다 (180 mg, 33% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.96 (br, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

[0978] 단계 2)

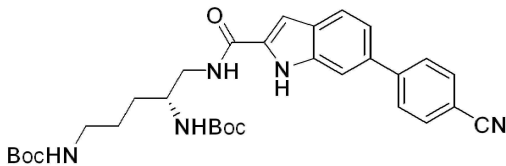


[0979]

[0980] 6-(4-시아노페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산

[0981] THF (10 mL) 중의 메틸 6-(4-시아노페닐)-1*H*-인돌-2-카복실레이트 (175 mg, 0.63 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2 M, 5 mL)을 추가하였다. 이를 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 50 °C에서 가열하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 생성물이 미색 분말로 제공되었으며 (160 mg, 96% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.20 (br, 1H), 7.84 (q, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H). MS (ESI-): C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대해 261.10 [M-H]<sup>-</sup>.

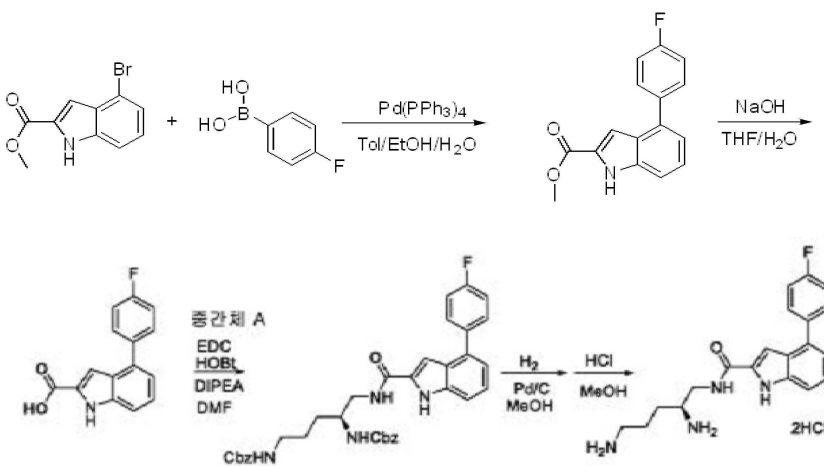
[0982] 단계 3)



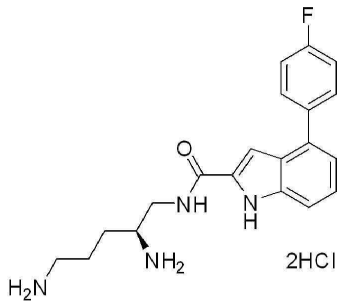
[0983] 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-시아노페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)헵테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트

[0984] 건조 DMF (1 mL) 중의 6-(4-시아노페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (52 mg, 0.2 mmol) 용액에 DIPEA (0.07 mL, 0.4 mmol), HOBt (19 mg, 0.12 mmol) 및 EDC (46 mg, 0.24 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-아미노헵테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트 (중간체 E) (64 mg, 0.2 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부를 헥세인 중의 40-45% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 옅은 황색 분말로 제공되었다 (55 mg, 49% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.23 (br, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.39 (dd, *J* = 1.2, 9.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.75 (br, 1H), 4.61 (br, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

[0987] 실시예 18. (S)-*N*-(2,5-다이아미노헵틸)-4-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



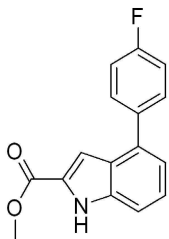
[0989]



[0990] (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-4-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드  
 [0991] 다이하이드로클로라이드

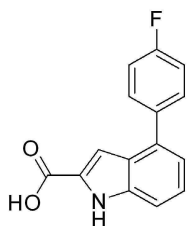
[0993] MeOH (5 mL) 및 EtOAc (2 mL) 중의 다이벤질 (5-(4-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (90 mg, 0.14 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 20 mg)를 추가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤동안 교반하였다. 이를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 메탄올로 세척한 다음, 감압하에 농축시키고 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.1 mL)을 추가하였다. 이 용액을 실온에서 교반하고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (52 mg, 85% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.73 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 (m, 4H), 3.73 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 1.86 (m, 4H). MS (ESI<sup>+</sup>): C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O에 대해 355.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0994] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.  
 [0995] 단계 1)



[0996] 메틸 4-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트  
 [0997] 톨루엔, 에탄올 및 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 (10/4/4 mL) 혼합물 중의, 메틸 4-브로모-1H-인돌-2-카복실레이트 (508 mg, 2 mmol), (4-플루오로페닐)보로닉 애시드 (420 mg, 3 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100 mg, 0.09 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 EtOAc로 추출하고 이어서 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (330 mg, 61% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93 (br, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (m, 3H), 3.94 (s, 3H).

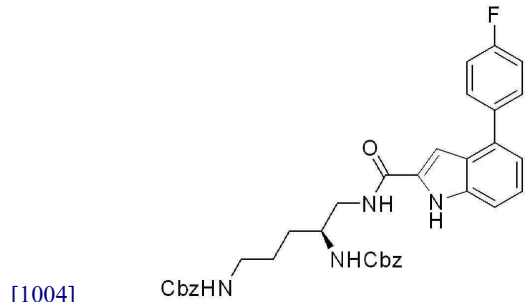
[0999] 단계 2)



[1000] 4-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카르복시산  
 [1001] THF (10 mL) 중의 메틸 4-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트 (310 mg, 1.15 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2

M, 5 mL)을 추가하였다. 반응 혼합물을 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었으며 (220 mg, 75% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.69 (m, 2H), 7.40 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.21 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H). MS (ESI-):  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$ 에 대하여 254.05 [M- $\text{H}$ ] $^-$ .

[1003] 단계 3)

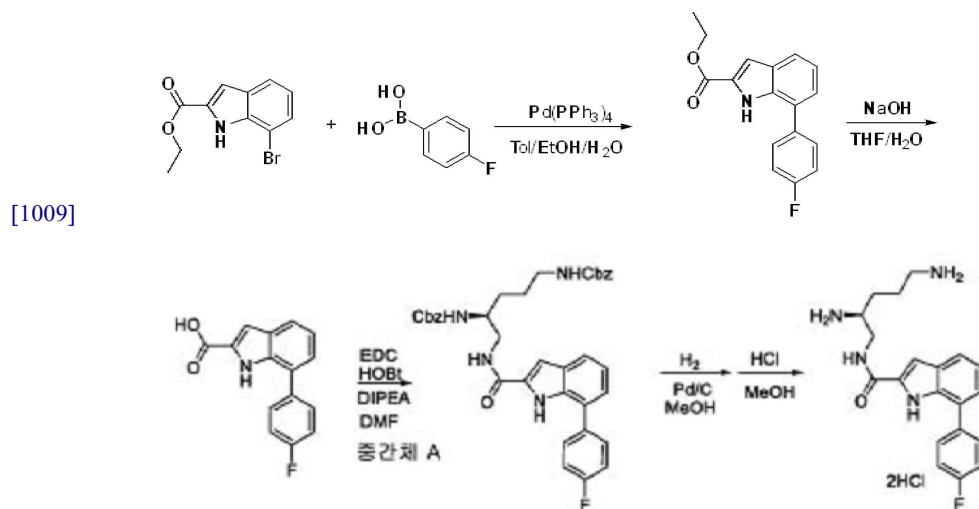


[1005] 다이벤질 (5-(4-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복사아마이드)펜테인-

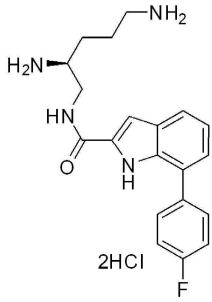
[1006] 1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[1007] 건조 DMF (1.5 mL) 중의 4-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카르복시산 (52 mg, 0.2 mmol) 용액에 DIPEA (0.07 mL, 0.4 mmol), HOBt (18 mg, 0.12 mmol) 및 EDC (46 mg, 0.24 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 다이벤질 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)-(S)-다이카바메이트 (중간체 A) (77 mg, 0.2 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 헥세인 중의 30-40% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (100 mg, 80% 수율).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.00 (br, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.29 (m, 10H), 7.17 (m, 6H), 5.52 (br, 1H), 5.02 (m, 4H), 3.82 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.54 (m, 4H). MS (ESI+):  $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_5$ 에 대해 645.35 [M+Na] $^+$ .

[1008] 실시예 19. (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-7-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복사아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



[1010]

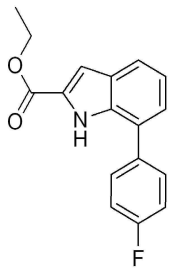


- [1011]
- [1012] (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-7-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드
- [1013] 다이하이드로클로라이드

[1014] MeOH (5 mL) 및 EtOAc (2 mL) 중의 다이벤질 (5-(7-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (44 mg, 0.07 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 20 mg)를 추가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤동안 교반하였다. 이를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 메탄올로 세척한 다음, 감압하에 농축시키고 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.1 mL)을 추가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (17 mg, 56% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.66 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (m, 5H), 3.71 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 1.86 (m, 4H). MS (ESI<sup>+</sup>): C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O에 대해 355.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[1015] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.

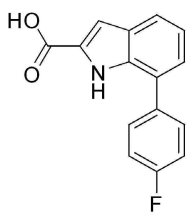
[1016] 단계 1)



- [1017]
- [1018] 메틸 7-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트

[1019] 톨루엔, 에탄올 및 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 (10/4/4 mL) 혼합물 중의, 에틸 7-브로모-1H-인돌-2-카복실레이트 (536 mg, 2 mmol), (4-플루오로페닐)보로닉 애시드 (420 mg, 3 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100 mg, 0.09 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 EtOAc로 추출하고 이어서 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (320 mg, 57% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.89 (br, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.23 (m, 5H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1020] 단계 2)

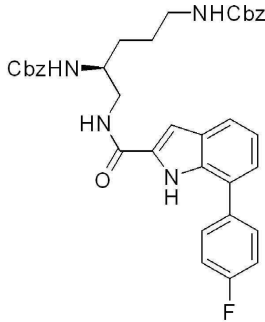


- [1021]
- [1022] 7-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카르복시산

[1023] THF (10 mL) 중의 메틸 7-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트 (270 mg, 0.95 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2

M, 5 mL)을 추가하였다. 이를 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 이를 감압하에 농축시키고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 생성물이 미색 분말로 제공되었으며 (110 mg, 45% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. MS (ESI<sup>-</sup>): C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대하여 254.05 [M-H]<sup>-</sup>.

[1024] 단계 3)

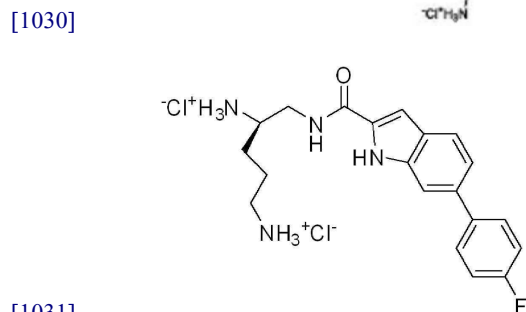
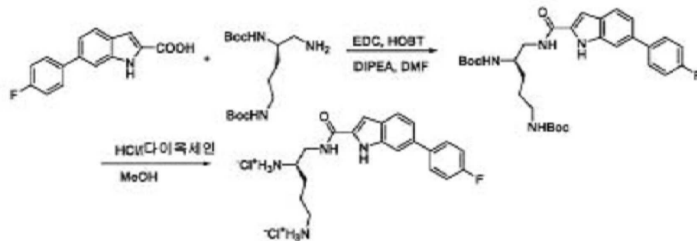


[1025] 다이벤질 (5-(7-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복시아마이드)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[1027] 1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[1028] 건조 DMF (1.5 mL) 중의 7-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카르복시산 (51 mg, 0.2 mmol) 용액에 DIPEA (0.07 mL, 0.4 mmol), HOBt (18 mg, 0.12 mmol) 및 EDC (46 mg, 0.24 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 다이벤질 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)-(S)-다이카바메이트 (중간체 A) (77 mg, 0.2 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부를 헥세인 중의 30-40% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (55 mg, 44% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.26 (br, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.21 (m, 10H), 7.17 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 5.52 (br, 1H), 5.04 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 1.46 (m, 4H). MS (ESI<sup>+</sup>): C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>에 대해 645.30 [M+Na]<sup>+</sup>.

[1029] 실시예 20. (R)-5-(6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복시아마이드)펜테인-1,4-다이아미늄 클로라이드의 제조.

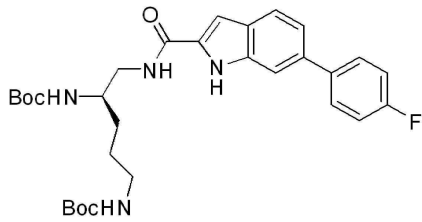


[1031] (R)-5-(6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복시아마이드)펜테인-1,4-다이아미늄 클로라이드

[1033] MeOH (3 mL) 중의 다이-tert-부틸 (5-(6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복시아마이드)펜테인-1,4-다이일)(R)-다이카바메이트 (134 mg, 0.24 mmol) (중간체 E) 용액에 다이옥세인 중의 4N HCl 0.5 mL를 추가하였다. 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔부를 EtOAc로 배산시켜 원하는 생성물

이 백색 고체로 수득되었다 (83 mg, 81% 수율).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.77 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 1H), 8.29 (s, 3H), 8.02 (s, 3H), 7.68-7.61 (m, 4H), 7.34-7.25 (m, 4H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 4H).

[1034] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.

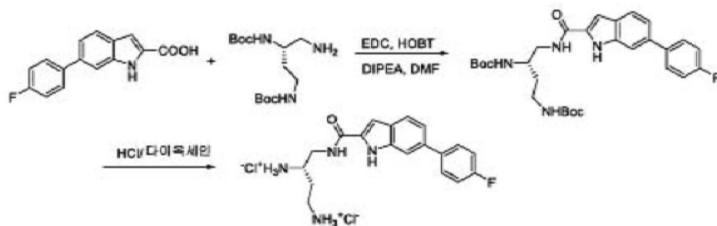


[1035]

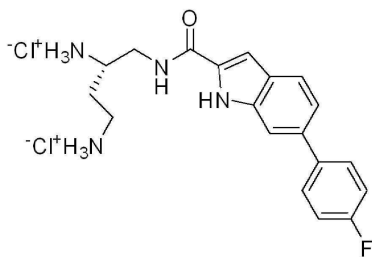
[1036] 다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트

[1037] DMF (3 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (77 mg, 0.31 mmol)에 DIPEA (0.104 mL, 0.62 mmol), HOBT (25 mg, 0.18 mmol), EDC (70 mg, 0.36 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트 (중간체 E) (95 mg, 0.31 mmol)를 추가하고 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 15% LiCl과 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 ISCO 컬럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥세인)를 사용하여 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (134 mg, 78% 수율).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.41 (s, 1H), 7.70-7.56 (m, 4H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.83-4.64 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.16-3.14 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 4H), 1.45-1.42 (m, 18H).

[1038] 실시예 21. (S)-4-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)부테인-1,3-다이아미늄 클로라이드의 제조.



[1039]

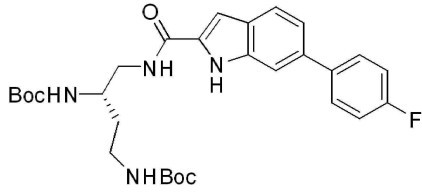


[1040]

[1041] (S)-4-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)부테인-1,3-다이아미늄 클로라이드

[1042] MeOH (1 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (4-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)부테인-1,3-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (65 mg, 0.12 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 4*N* HCl 0.3 mL를 추가하였다. 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 잔부를 감압하에 농축시키고 EtOAc로 배산시켜 원하는 생성물이 백색 고체로 수득되었다 (41 mg, 83% 수율).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.79 (s, 1H), 9.09-9.08 (m, 1H), 8.50 (s, 3H), 8.18 (s, 3H), 7.70-7.61 (m, 4H), 7.38-7.25 (m, 4H), 3.61-3.49 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 1.97 (m, 2H).

[1043] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.



[1044]

[1045] 다이-*tert*-부틸 (4-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)뷰테인-

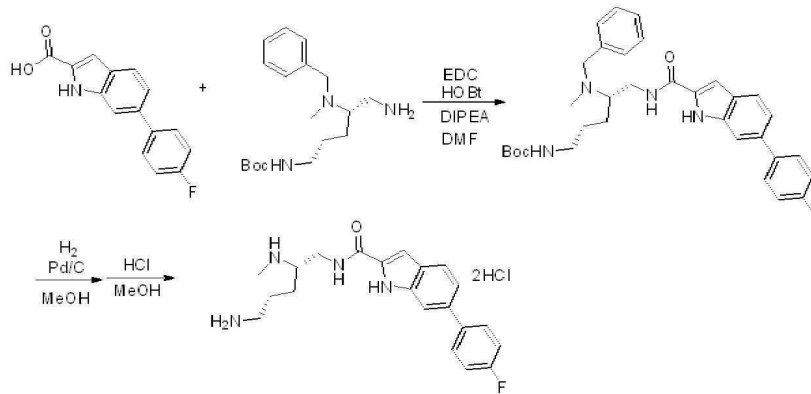
[1046] 1,3-다이일)(*S*)-다이카바메이트

[1047]

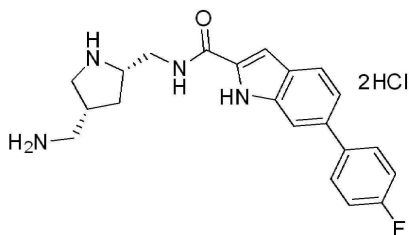
DMF (3 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (81 mg, 0.32 mmol)에 DIPEA (0.111 mL, 0.64 mmol), HOBT (26 mg, 0.20 mmol), EDC (74 mg, 0.39 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 다이-*tert*-부틸 (4-아미노뷰테인-1,3-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (중간체 G) (96 mg, 0.32 mmol)를 추가하고 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 15% LiCl과 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 ISCO 컬럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥세인)를 사용하여 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (65 mg, 38% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.65 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.69-7.59 (m, 4H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.76-6.67 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.13-2.85 (m, 4H), 1.59 (m, 2H).

[1048]

실시예 22. *N*-(((2*S*, 4*R*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조.



[1049]



[1050]

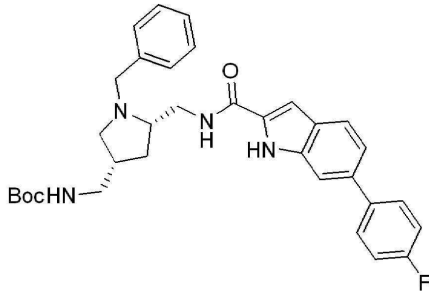
[1051] *N*-(((2*S*, 4*R*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드

[1052]

메탄올 (10 mL) 중의 *tert*-부틸 (((3*R*, 5*S*)-1-벤질-5-((6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)메틸)피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트 (16 mg, 0.03 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 20 mg)를 추가하였다. 이를 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤 교반하였다 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 여과액을 감압하에 농축시켜 잔부가 제공되었다. 잔부를 MeOH (1 mL)에 용해시키고 다이옥세인 (4 M, 0.1 mL) 중의 HCl 용액에 추가하고 이를 실온에서 하룻밤 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 EtOAc로 배산시키고 백색 고체를 여과하여 수집하여 표제 화합물이 제공되었다 (7 mg, 2 단계로 55% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.67 (m, 5H), 7.33 (m, 1H), 7.15

(m, 3H), 4.41 (m, 1H), 3.58 (m, 3H), 2.85-3.14 (m, 4H), 2.23-2.42 (m, 2H), 1.64 (m, 1H).

[1053] 필요한 중간체는 다음 단락에 나타난 바와 같이 제조되었다.



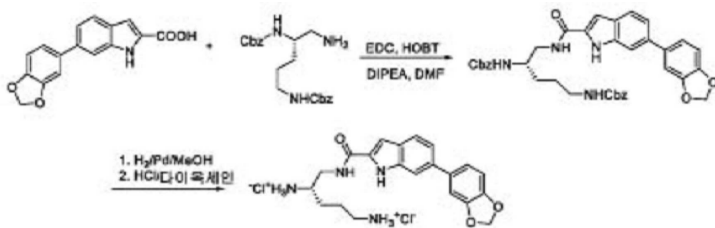
[1054]

[1055] *tert*-부틸 (((3*R*, 5*S*)-1-벤질-5-((6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)메틸)피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트

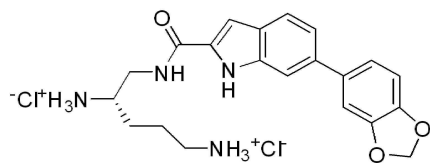
[1056] 건조 DMF (1.0 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (26 mg, 0.1 mmol) 용액에 DIPEA (0.04 mL, 0.2 mmol), HOBt (8.1 mg, 0.06 mmol) 및 EDC (23 mg, 0.12 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고 *tert*-부틸 (((3*R*, 5*S*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트 (중간체 L) (32 mg, 0.1 mmol)를 추가하였다. 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 이를 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상에서 정제하여 생성물이 황색 고체로 제공되었다 (20 mg, 35% 수율).

[1057] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56-7.62 (m, 4H), 7.24-7.36 (m, 5H), 7.13 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.07 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[1058] 실시예 23. (S)-5-(6-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드) 펜테인-1,4-다이아미늄 클로라이드의 제조



[1059]



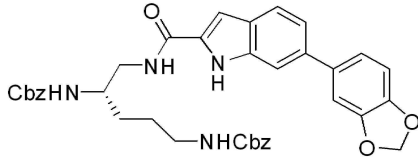
[1060]

[1061] (S)-5-(6-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드) 펜테인-1,4-다이아미늄 클로라이드

[1062] MeOH (3mL) 중의 다이벤질 (5-(6-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드) 펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (122 mg, 0.19 mmol) 용액에 7 mg 10% 탄소 담지 팔라듐을 추가하였다. 반응을 수소 가스 풍선하에 실온에서 하룻밤 수소화하였다. 반응을 셀라이트를 통해 여과시키고 MeOH로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 잔부에 다이옥세인 중의 4N HCl 0.3mL를 추가하고 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 EtOAc로 배산시켜 원하는 생성물이 황색 고체로 수득되었다 (65 mg, 76% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.41 (s, 3H), 8.14 (s, 3H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.56 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 1.72 (m, 4H).

[1063] 필요한 중간체가 다음과 같이 제조되었다.

[1064] 단계 1)

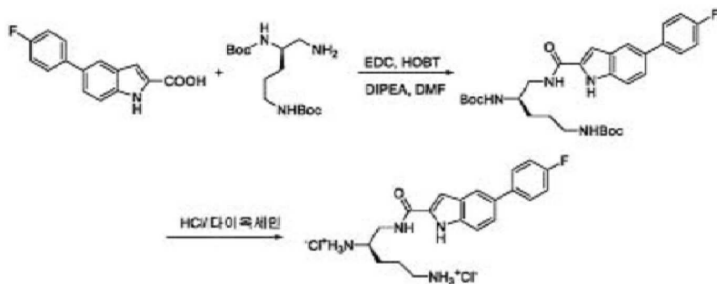


[1065]

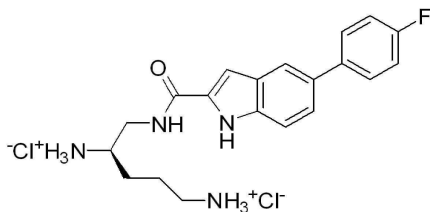
[1066] 다이벤질 (5-(6-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-1*H*-인돌-2-카복사아미도)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트

[1067] DMF (1 ml) 중의 6-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (50 mg, 0.18 mmol)에 DIPEA (0.062 mL, 0.36 mmol), HOBT (15 mg, 0.11 mmol), EDC (42 mg, 0.22 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 다이벤질 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (아민 중간체 A) (70 mg, 0.18 mmol)를 추가하고 반응은 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 15% LiCl과 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 이어서 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카를 보유한 ISCO 크로마토그래피 (0 - 100% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 원하는 생성물이 황색 고체로 제공되었다 (61 mg, 52% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.58 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.29-7.09 (m, 14H) 7.00-6.97 (m, 2H) 6.99-6.96 (m, 1H) 6.04 (s, 2H), 4.99-4.96 (m, 4H) 3.69 (m, 1H), 2.96 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 4H).

[1068] 실시예 24. (R)-5-(5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아미도)펜테인-1,4-다이아미늄 클로라이드의 제조



[1069]



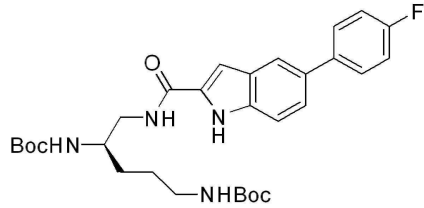
[1070]

[1071] (R)-5-(5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아미도)펜테인-1,4-다이아미늄 클로라이드

[1072] MeOH (1 ml) 중의 다이-*tert*-부틸 (5-(5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아미도)펜테인-1,4-다이일)(R)-다이카바메이트 (79 mg, 0.14 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 4*N* HCl 0.3 ml를 추가하였다. 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 잔부를 감압하에 농축시키고 EtOAc로 배산시켜 원하는 생성물이 갈색 고체로 수득되었다 (40 mg, 33% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.33 (s, 3H), 8.07 (s, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H) 7.51-7.47 (m, 2H) 7.37-7.36 (d, 1H) 7.27-7.21 (m, 2H) 3.55-3.53 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 2H), 1.71-1.34 (m, 5H).

[1073] 필요한 중간체가 다음과 같이 제조되었다.

[1074] 단계 1)



[1075]

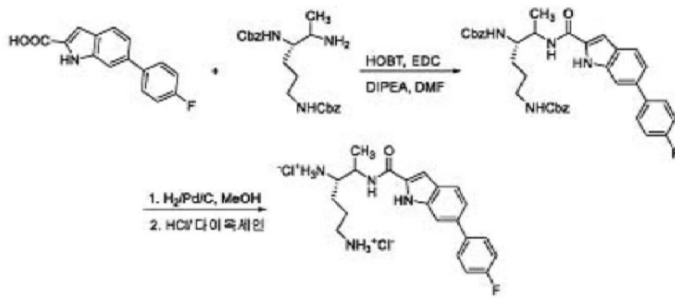
[1076] 다이-*tert*-부틸 (5-(5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드)펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트

[1077]

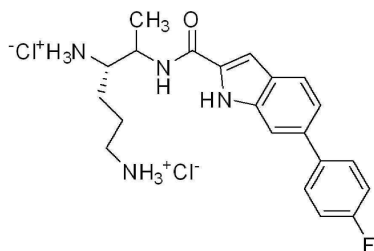
DMF (3 ml) 중의 5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드 (127 mg, 0.50 mmol)에 DIPEA (0.173 mL, 1.00 mmol), TBTU (97 mg, 0.30 mmol), EDC (115 mg, 0.60 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(*R*)-다이카바메이트 (아민 중간체 E) (157 mg, 0.50 mmol)를 추가하고 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 15% LiCl과 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 이어서 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카를 보유한 ISCO 크로마토그래피 (0 - 100% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 원하는 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (79 mg, 30% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.30 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.47-7.31 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 2H) 6.95-6.91 (m, 1H) 4.81-4.64 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 4H), 1.49-1.35 (m, 18H)

[1078]

실시예 25. (4*S*)-5-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드) 헥세인-1,4-다이아미늄 클로라이드의 제조



[1079]



[1080]

[1081] (4*S*)-5-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드) 헥세인-1,4-다이아미늄 클로라이드

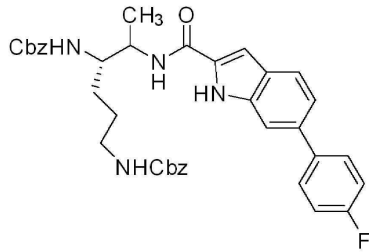
[1082]

MeOH (1ml) 중의 다이벤질 ((4*S*)-5-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드)헥세인-1,4-다이일)다이카바메이트 (130 mg, 0.21 mmol) 용액에 20 mg 10% 탄소 담지 팔라듐을 추가하였다. 반응을 수소 가스 풍선하에 실온에서 하룻밤 수소화하였다. 반응을 셀라이트를 통해 여과시키고 MeOH로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 잔부에 다이옥세인 중의 4*N* HCl 0.3 ml를 추가하고 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 EtOAc로 배산시켜 생성물이 백색 고체로 수득되었다 (50 mg, 56% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 8.89-8.79 (m, 1H), 8.42-8.29 (s, 3H), 8.06 (s, 3H), 7.66-7.60 (m, 4H), 7.42-7.24 (m, 4H) 4.33 (s, 1H) 3.77-3.74 (s, 1H), 2.77-2.73 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.27-1.25 (m, 3H).

[1083]

필요한 중간체가 다음과 같이 제조되었다.

[1084] 단계 1)

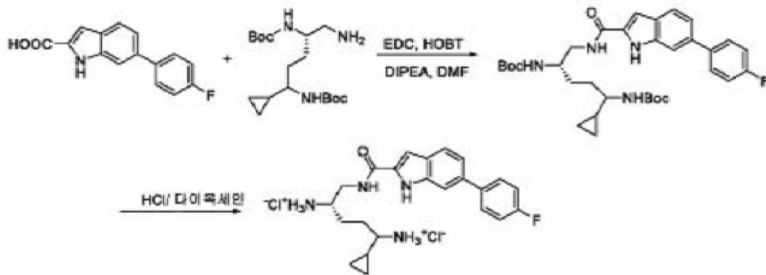


[1085]

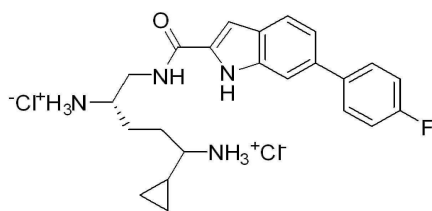
[1086] 다이벤질 ((4S)-5-(6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드)헥세인-1,4-다이일)다이카바메이트

[1087] DMF (2 ml) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카르복시산 (86 mg, 0.33 mmol)에 DIPEA (0.114 mL, 0.66 mmol), HOBt (27 mg, 0.20 mmol), EDC (76 mg, 0.40 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 다이벤질 ((4S)-5-아미노헥세인-1,4-다이일)다이카바메이트(아민 중간체 K) (134 mg, 0.33 mmol)를 추가하고 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 15% LiCl과 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 이어서 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카를 보유한 ISCO 크로마토그래피 (0 - 100% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 원하는 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (130 mg, 62% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.76-9.70 (s, 1H), 7.67-7.47 (m, 4H), 7.37-7.19 (m, 10H), 7.13-7.07 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 5.29-4.96 (m, 4H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.74-3.61 (m, 1H) 3.25-3.19 (m, 2H), 1.57-1.40 (m, 4H), 1.31-1.12 (m, 3H).

[1088] 실시예 26. (4S)-1-사이클로프로필-5-(6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이아미늄 클로라이드의 제조



[1089]



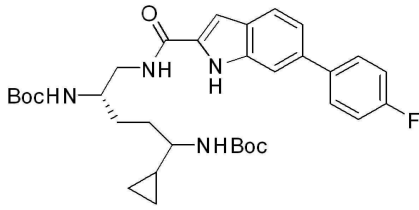
[1090]

[1091] (4S)-1-사이클로프로필-5-(6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이아미늄 클로라이드

[1092] MeOH (1 ml) 중의 다이-tert-부틸 ((4S)-1-사이클로프로필-5-(6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트 (35 mg, 0.059 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 4N HCl 0.3 ml를 추가하였다. 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 잔부를 감압하에 농축시키고 EtOAc로 배산시켜 원하는 생성물이 황색 고체로 수득되었다 (12 mg, 44% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 9.03-9.00 (m, 1H), 8.33 (s, 3H), 8.16 (s, 3H), 7.70-7.60 (m, 4H), 7.36-7.22 (m, 4H) 3.68-3.52 (m, 3H), 2.56-2.41 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 4H), 0.87 (m, 1H), 0.52-0.36 (m, 4H).

[1093] 필요한 중간체가 다음과 같이 제조되었다.

[1094] 단계 1)

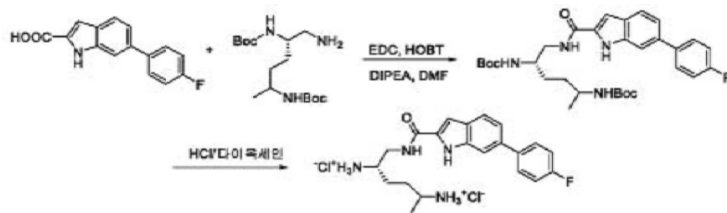


[1095]

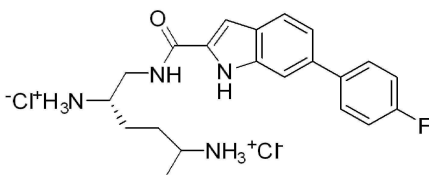
[1096] 다이-*tert*-부틸 ((4*S*)-1-사이클로프로필-5-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일) 다이카바메이트

[1097] DMF (1 ml) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시산 (30 mg, 0.084 mmol)에 DIPEA (0.029 mL, 0.17 mmol), HOBT (7 mg, 0.051 mmol), EDC (19 mg, 0.10 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 다이-*tert*-부틸 ((4*S*)-5-아미노-1-사이클로프로필펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트 (아민 중간체 J) (34 mg, 0.084 mmol)를 추가하고 반응은 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 15% LiCl과 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 이어서 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카를 보유한 ISCO 크로마토그래피 (0 - 100% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 원하는 생성물이 황색 고체로 제공되었다 (35 mg, 70% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.55 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61-7.57 (m, 5H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.19-7.05 (m, 2H) 6.98-6.95 (d, 1H) 4.55 (m, 1H), 3.56-3.33 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 4H), 1.49-1.15 (m, 18H), 0.76-0.71 (m, 1H), 0.51-0.22 (m, 4H).

[1098] 실시예 27. (2*S*)-1-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)헥세인-2,5-다이아미늄 클로라이드의 제조



[1099]



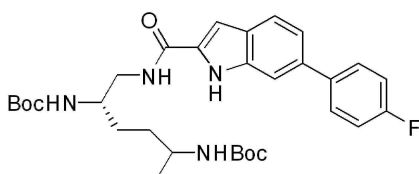
[1100]

[1101] (2*S*)-1-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)헥세인-2,5-다이아미늄 클로라이드

[1102] MeOH (1 ml) 중의 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)헥세인-2,5-다이일)다이카바메이트 (57 mg, 0.10 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 4*N* HCl 0.3 ml를 추가하였다. 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 잔부를 감압하에 농축시키고 EtOAc로 배산시켜 원하는 생성물이 황색 고체로 수득되었다 (27 mg, 62% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.34 (s, 3H), 8.12 (s, 3H), 7.69-7.60 (m, 4H), 7.36-7.25 (m, 4H) 3.55-3.14 (m, 4H), 1.73 (m, 4H), 1.18 (m, 3H).

[1103] 필요한 중간체가 다음과 같이 제조되었다.

[1104] 단계 1)

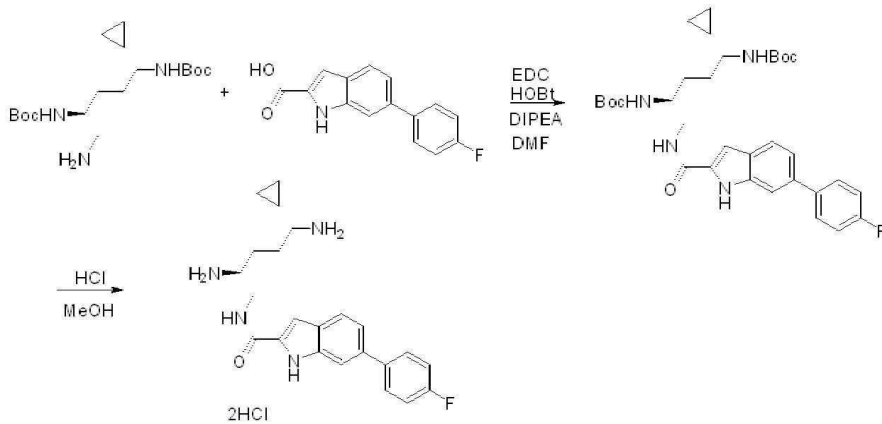


[1105]

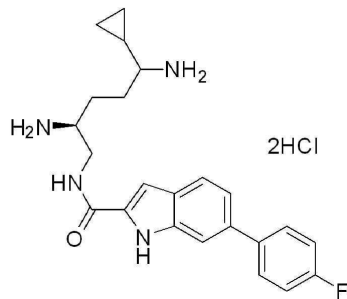
[1106] 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)헥세인-2,5-다이일)다이카바메이트

[1107] DMF (2 ml) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (60 mg, 0.18 mmol)에 DIPEA (0.064 mL, 0.36 mmol), HOBT (16 mg, 0.12 mmol), EDC (42 mg, 0.22 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 다이-*tert*-부틸 ((2*S*)-1-아미노헥세인-2,5-다이일)다이카바메이트 (아민 중간체 I) (74 mg, 0.18 mmol)를 추가하고 반응은 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 15% LiCl과 염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 이어서 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부를 실리카를 보유한 ISCO 크로마토그래피 (0 - 100% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 원하는 생성물이 황색 고체로 제공되었다 (57 mg, 56% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.94 (s, 1H), 7.67-7.56 (m, 5H), 7.54-7.30 (m, 1H) 7.23-7.03 (m, 2H) 6.99-9.97 (m, 1H), 5.11-4.94 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.08-3.52 (m, 4H), 1.43-1.28 (m, 22H), 1.26-1.08 (d, 3H).

[1108] 실시예 28. *N*-((2*S*)-2,5-다이아미노-5-사이클로프로필펜틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



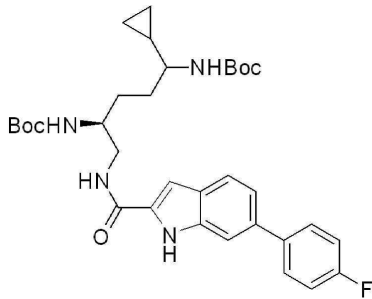
[1109]



[1110]

[1111] *N*-((2*S*)-2,5-다이아미노-5-사이클로프로필펜틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로클로라이드 염

[1112] 메탄올 (5 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 ((4*S*)-1-사이클로프로필-5-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트 (50 mg, 0.08 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 HCl 용액 (4 N, 0.3 mL)을 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 EtOAc로 배산시키고 백색 고체를 여과하여 수집하여 원하는 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (21mg, 54% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.79-7.59 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 3.57-3.30 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 0.81 (m, 1H), 0.52 (m, 2H), 0.26 (m, 2H).

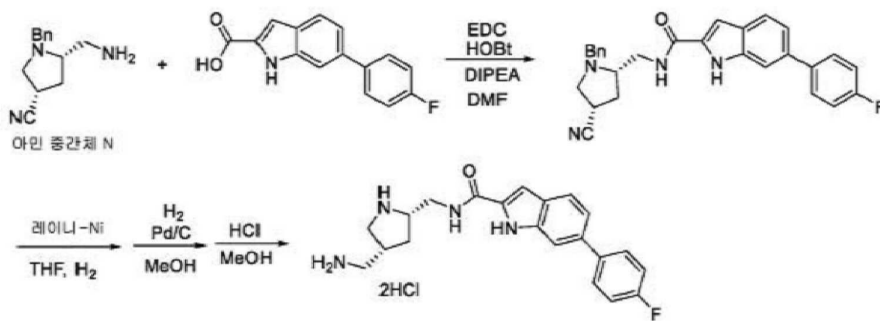


[1113]

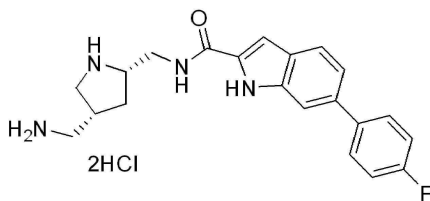
[1114] 다이-*tert*-부틸 ((4*S*)-1-사이클로프로필-5-(6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시아마이드)펜테인-1,4-다이일) 다이카바메이트

[1115] 건조 DMF (2 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (36 mg, 0.14 mmol) 용액에 DIPEA (0.05 mL, 0.28 mmol), HOBt (11 mg, 0.08 mmol) 및 EDC (33 mg, 0.17 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고 다이-*tert*-부틸 ((4*S*)-5-아미노-1-사이클로프로필펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트 (50 mg, 0.14 mmol)를 추가하였다. 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 이를 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상에서 정제하여 원하는 생성물이 미색 고체로 제공되었다 (55 mg, 66%수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.37 (br, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.98 (br, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.66 (m, 5H), 1.58 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 0.80 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.25 (m, 2H).

[1116] 실시예 29. *N*-(((2*S*,4*R*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1117]

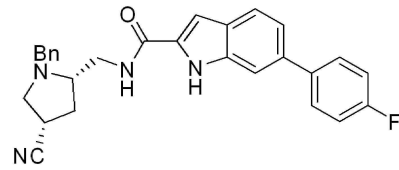


[1118]

[1119] *N*-(((2*S*,4*R*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시아마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1120] THF (30 mL) 중의 *N*-(((2*S*,4*S*)-1-벤질-4-시아노피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시아마이드 (200 mg, 0.44 mmol) 용액에 레이니-Ni (200 mg, 물 중에서 50%)을 H<sub>2</sub> (55 psi) 하에 하룻밤 동안 추가하였다. 반응 과정을 LC-MS로 모니터하였다. 반응 종료 후, 셀라이트 플러그를 통과시켜 촉매를 제거하고 MeOH로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 아민 중간체가 제공되었다. 이 중간체를 MeOH (20 mL)에 용해시켰다. 이어서 Pd/C (30 mg, 10% 탄소 담지)를 H<sub>2</sub> (55 psi) 하에 하룻밤동안 추가하였다. 반응 종료 후, LC-MS로 모니터하였다. 여과시켜 촉매를 제거하고, 여과액을 감압하에 농축시켜 미정제 생성물이 제공되었으며, 이를 C18 컬럼을 사용하는 ISCO에서 정제하였다. 물/MeOH로 용리하여 원하는 생성물이 유리 염기 형태로 수득되었다. 유리 염기 생성물을 MeOH (10 mL)에 용해시키고 다이옥세인 중의 4 N HCl (0.5 mL)를 추가하였다. 실온

에서 1시간 동안 교반 후, 용매를 감압하에 제거하고 잔부를 EtOAc로 배산시켜 원하는 생성물이 미색 고체로 수득되었다 (124 mg, 64% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.40 (m, 1H). LC-MS 367.20 [M+H]<sup>+</sup>.



[1121]

[1122]

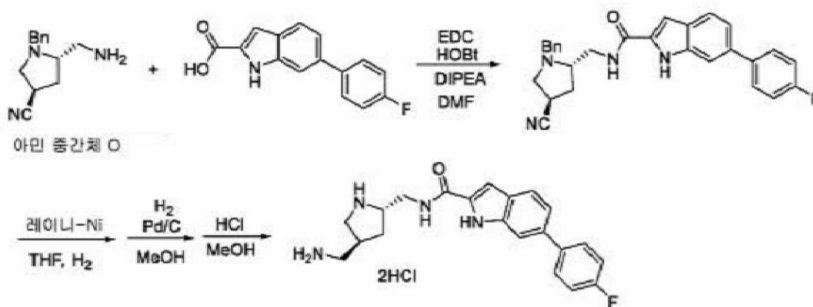
*N*-(((2*S*,4*S*)-1-벤질-4-시아노피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드

[1123]

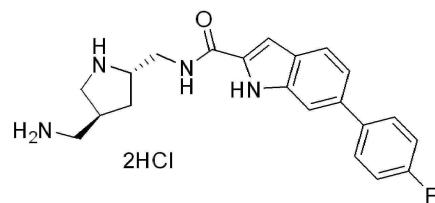
DMF (5 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시산 (276 mg, 1.08 mmol), (3*S*,5*S*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카보나이트릴 (212 mg, 0.99 mmol), EDC (227 mg, 1.18 mmol), HOBt (80 mg, 0.59 mmol) 혼합물에 DIPEA (0.35 mL, 1.97 mol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 교반하면서 반응 혼합물에 물을 추가하고 형성된 고체를 여과시켜 수집하였다. 대기 건조 후 실리카 겔 컬럼 정제하여 원하는 생성물이 옅은 황색 고체로 수득되었다 (270 mg, 60% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.19 (bs, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.39-7.26 (m, 6H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.77 (m, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.31 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.14 (m, 1H).

[1124]

실시예 30. *N*-(((2*S*,4*S*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1125]



[1126]

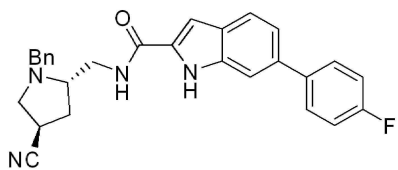
[1127]

*N*-(((2*S*,4*S*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1128]

THF (30 mL) 중의 *N*-(((2*S*,4*R*)-1-벤질-4-시아노피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 (200 mg, 0.44 mmol) 용액에 레이니-Ni (200 mg, 물 중에서 50%)을 H<sub>2</sub> (55 psi) 하에 하룻밤 동안 추가하였다. 반응 과정을 LC-MS로 모니터하였다. 반응 종료 후, 셀라이트 플러그를 통과시켜 촉매를 제거하고 MeOH로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 아민 중간체가 제공되었다. 이 중간체를 MeOH (20 mL)에 용해시켰다. Pd/C (30 mg, 10% 탄소 담지)를 추가하고 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> (55 psi) 하에 하룻밤 교반하였다. 반응 종료는 LC-MS 모니터링으로 결정되었다. 여과시켜 촉매를 제거하고, 여과액을 감압하에 농축시켜 미정제 생성물이 제공되었으며, 이를 C18 컬럼을 사용하는 ISCO에서 정제하였다. 물/MeOH로 용리하여 생성물이 유리 염기 형태로 수득되었다. 유리 염기 생성물을 MeOH (5 mL)에 용해시키고 여기에 다이옥세인 중의 4 N HCl (0.5 mL)를

추가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 용매를 제거하고 잔부를 EtOAc로 배산시켜 원하는 생성물이 미색 고체로 수득되었다 (135 mg, 70% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.48 (m, 3H), 2.95-2.82 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 2H). LC-MS 367.20 [M+H]<sup>+</sup>.



[1129]

*N*-(((2*S*,4*R*)-1-벤질-4-시아노피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드

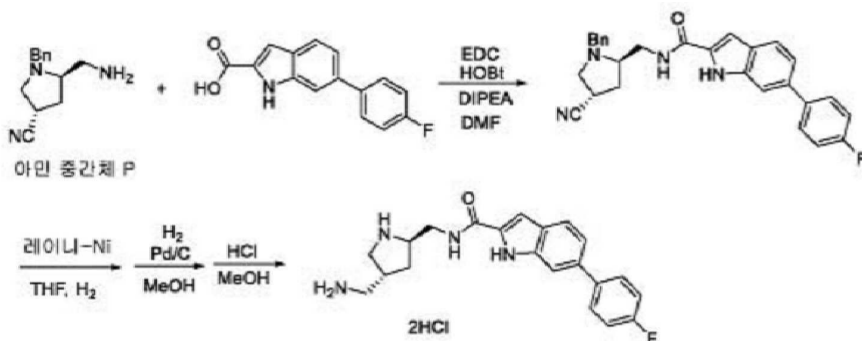
[1130]

DMF (5 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시산 (276 mg, 1.08 mmol), (3*R*,5*S*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카보나이트릴 (212 mg, 0.99 mmol), EDC (227 mg, 1.18 mmol), HOBt (80 mg, 0.59 mmol) 혼합물에 DIPEA (0.35 mL, 1.97 mol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 교반하면서 반응 혼합물에 물을 추가하고 형성된 고체를 여과시켜 수집하였다. 대기 건조 후 실리카 겔 컬럼 정제하여 원하는 생성물이 미색 고체로 수득되었다 (250 mg, 56% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.29 (bs, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 6H), 7.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.54 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.64 (t, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15 (m, 1H).

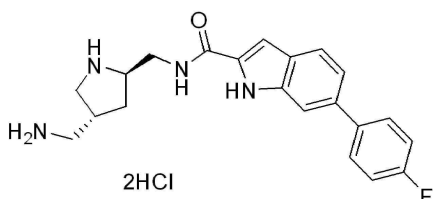
[1131]

[1132]

실시예 31. *N*-(((2*R*,4*R*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1133]



[1134]

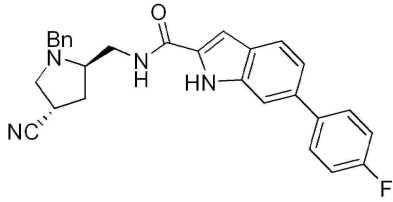
*N*-(((2*R*,4*R*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1135]

THF (20 mL) 중의 *N*-(((2*R*,4*S*)-1-벤질-4-시아노피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 (120 mg, 0.27 mmol) 용액에 레이니-Ni (120 mg, 물 중에서 50%)를 H<sub>2</sub> (55 psi)하에 하룻밤 동안 추가하였다. 반응 과정을 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 종료 후, 셀라이트 플러그를 통과시켜 촉매를 제거하고 MeOH로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 아민 중간체가 제공되었다. 이 중간체를 MeOH (20 mL)에 용해시켰다. Pd/C (30 mg, 10% 탄소 담지)를 추가하고 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> (55 psi) 하에 하룻밤 교반하였다. 반응 종료는 LC-MS 모니터링으로 결정되었다. 여과시켜 촉매를 제거하고, 여과액을 감압하에 농축시켜 미정제 생성물이 제공되었으며, 이를 C18 컬럼을 사용하는 ISCO에서 정제하였다. 물/MeOH로 용리하여 원하는 생성물이 유리 염기 형태로 수득되었다. 유리 염기 생성물을 MeOH (2 mL)에 용해시키고 여기에 다이옥세인 중의 4 N HCl

[1136]

(0.2 mL)를 추가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 용매를 제거하고 잔부를 EtOAc로 배산시켜 원하는 생성물이 베이지색 고체로 수득되었다 (42 mg, 36% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.49 (m, 3H), 2.96-2.86 (m, 3H), 2.63 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H). LC-MS 367.20 [M+H]<sup>+</sup>.



[1137]

[1138]

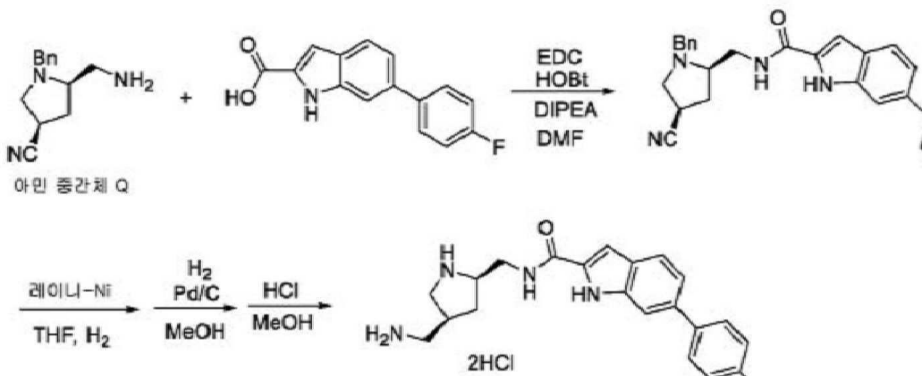
*N*-(((2*R*,4*S*)-1-벤질-4-시아노피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드

[1139]

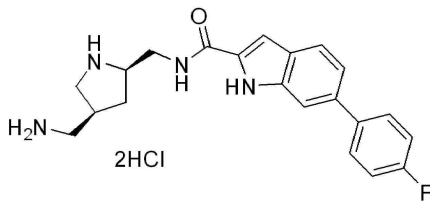
DMF (5 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (140 mg, 0.54 mmol), (3*S*,5*R*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카보나이트릴 (110 mg, 0.51 mmol), EDC (120 mg, 0.61 mmol), HOBt (41 mg, 0.31mmol) 혼합물에 DIPEA (0.19 mL, 1.02 mol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 교반하면서 반응 혼합물에 물을 추가하고 형성된 고체를 여과시켜 수집하였다. 대기 건조 후 실리카 겔 컬럼 정제하여 원하는 생성물이 옅은 황색 고체로 수득되었다 (150 mg, 65% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.22 (bs, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 6H), 7.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.54 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.65 (t, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15 (m, 1H).

[1140]

실시예 32. *N*-(((2*R*,4*S*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1141]



[1142]

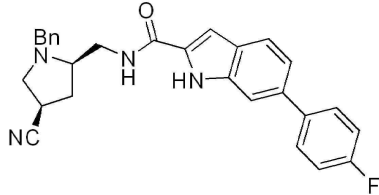
[1143]

*N*-(((2*R*,4*S*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1144]

THF (30 mL) 중의 *N*-(((2*R*,4*R*)-1-벤질-4-시아노피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 (114 mg, 0.25 mmol) 용액에 레이니-Ni (110 mg, 물 중에서 50%)를 H<sub>2</sub> (55 psi) 하에 하룻밤 동안 추가하였다. 반응 과정을 LC-MS로 모니터하였다. 반응 종료 후, 셀라이트 플러그를 통과시켜 촉매를 제거하고 MeOH로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 아민 중간체가 제공되었다. 이 중간체를 MeOH (20 mL)에 용해시켰다. 이어서 Pd/C (30 mg, 10% 탄소 담지)를 H<sub>2</sub> (55 psi) 하에 하룻밤동안 추가하였다. 반응 과정을 LC-MS로 모니터하였다. 반응 종료 후, 여과시켜 촉매를 제거하고, 여과액을 감압하에 농축시켜 미정제 생성물이 제공되

었으며, 이를 C18 컬럼을 사용하는 ISCO에서 정제하였다. 물/MeOH로 용리하여 원하는 생성물이 유리 염기 형태로 수득되었다. 유리 염기 생성물을 MeOH (2 mL)에 용해시키고 여기에 다이옥세인 중의 4 N HCl (0.2 mL)를 추가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 용매를 제거하고 잔부를 EtOAc로 배산시켜 원하는 생성물이 황색 고체로 수득되었다 (32 mg, 29% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.44 (m, 1H). LC-MS 367.20 [M+H]<sup>+</sup>.



[1145]

[1146]

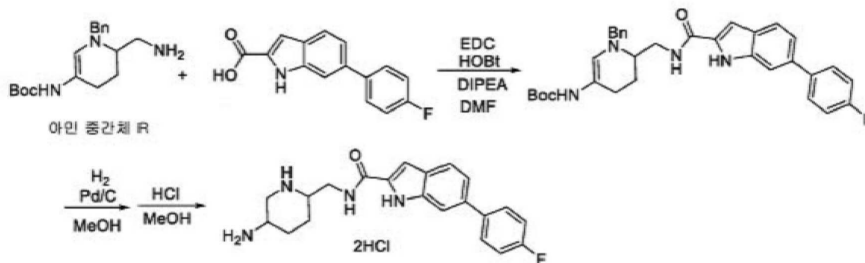
*N*-(((2*R*,4*R*)-1-벤질-4-시아노피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드

[1147]

DMF (5 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시산 (140 mg, 0.54 mmol), (3*R*,5*R*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카보나이트릴 (110 mg, 0.51 mmol), EDC (120 mg, 0.61 mmol), HOBt (41 mg, 0.31mmol) 혼합물에 DIPEA (0.19 mL, 1.02 mol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 교반하면서 반응 혼합물에 물을 추가하고 형성된 고체를 여과시켜 수집하였다. 대기 건조 후 실리카 겔 컬럼 정제하여 원하는 생성물이 옅은 황색 고체로 수득되었다 (131 mg, 57% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.79 (bs, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.37-7.26 (m, 6H), 7.14-7.08 (m, 3H), 6.87 (m, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.28 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.12 (m, 1H).

[1148]

실시예 33. *N*-((5-아미노피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1149]



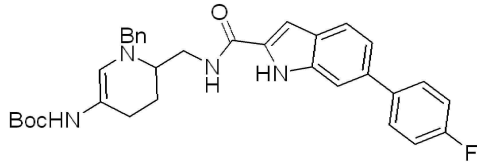
[1150]

[1151]

*N*-((5-아미노피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1152]

메탄올 (10 mL) 중의 *tert*-부틸 (1-벤질-6-((6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피롤리딘-3-일)카바메이트 (20 mg, 0.04 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 20 mg)를 추가하였다. 이를 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤 교반하였다. 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 여과액을 농축시켜 잔부가 제공되었다. 잔부를 MeOH (1 mL)에 용해시키고 여기에 다이옥세인 중의 HCl 용액 (4 N, 0.1 mL)을 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 EtOAc로 배산시키고 백색 고체를 여과하여 수집하여 표제 화합물이 제공되었다 (7.1 mg, 2 단계로 44% 수율). LC-MS 367.25 [M+H]<sup>+</sup>.

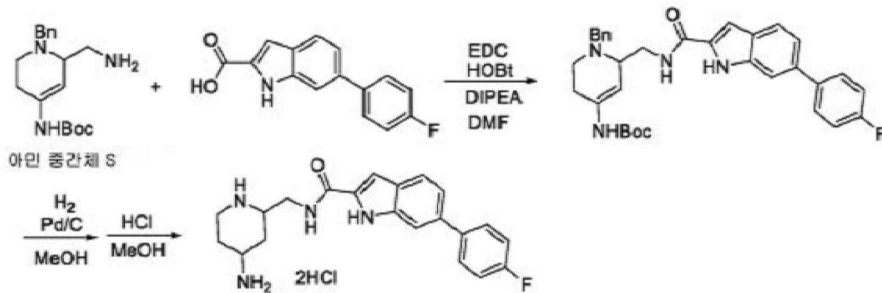


[1153]

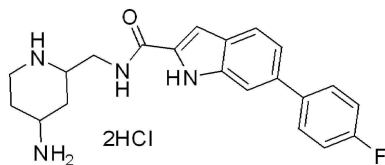
[1154] *tert*-부틸 (1-벤질-6-((6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)카바메이트

[1155] 건조 DMF (1 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (14 mg, 0.06 mmol) 용액에 DIPEA (0.01 mL, 0.10 mmol), HOBt (5 mg, 0.03 mmol) 및 EDC (10 mg, 0.06 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고 *tert*-부틸 (6-(아미노메틸)-1-벤질-1,4,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)카바메이트 (15 mg, 0.05 mmol)를 추가하였다. 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 이를 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상에서 정제하여 원하는 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (21 mg, 80%수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.31 (br. s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.40-7.26 (m, 6H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.92 (br. s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.80-3.65 (m, 3H), 3.44-3.11 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

[1156] 실시예 34. *N*-((4-아미노피리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1157]

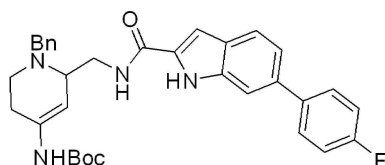


[1158]

[1159] *N*-((4-아미노피리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드

[1160] 메탄올 (10 mL) 중의 *tert*-부틸 (1-벤질-6-((6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)메틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)카바메이트 (30 mg, 0.05 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 20 mg)를 추가하였다. 이를 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤 교반하였다. 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 여과액을 농축시켜 잔부가 제공되었다. 잔부를 MeOH (2 mL)에 용해시키고 여기에 다이옥세인 중의 HCl 용액 (4 N, 0.1 mL)을 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 EtOAc로 배산시키고 백색 고체를 여과하여 수집하여 표제 화합물이 제공되었다 (12 mg, 2 단계로 50% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) 7.70-7.64 (m, 4H), 7.34 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 3H), 3.71-3.47 (m, 4H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.39-2.24 (m, 2H), 2.00-1.76 (m, 2H). LC-MS 367.25 [M+H]<sup>+</sup>.

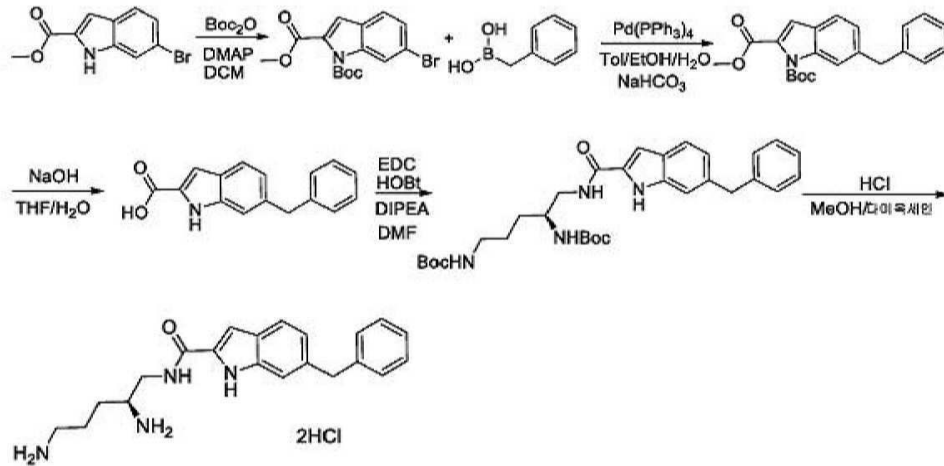
[1161]



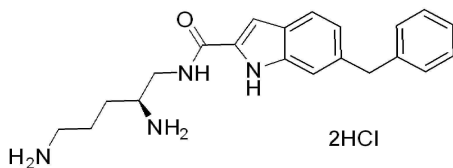
[1162] *tert*-부틸 (1-벤질-6-((6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시아마이드)메틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)카바메이트

[1163] 건조 DMF (1 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시산 (28 mg, 0.11 mmol) 용액에 DIPEA (0.02 mL, 0.2 mmol), HOBt (10 mg, 0.06 mmol) 및 EDC (20 mg, 0.12 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고 *tert*-부틸 (6-(아미노메틸)-1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)카바메이트 (30 mg, 0.10 mmol)를 추가하였다. 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 이를 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상에서 정제하여 원하는 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (38mg, 73%수율). LC-MS 555.40 [M+H]<sup>+</sup>.

[1164] 실시예 35. (S)-6-벤질-N-(2,5-다이아미노펜틸)-1*H*-인돌-2-카복시아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1165]



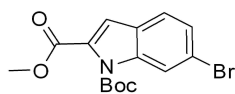
[1166]

[1167] (S)-6-벤질-N-(2,5-다이아미노펜틸)-1*H*-인돌-2-카복시아마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1168] MeOH (3 mL) 중의 (S)-다이-*tert*-부틸 (5-(6-벤질-1*H*-인돌-2-카복시아마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트 (15 mg, 0.027 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.1 mL, 0.4 mmol)을 추가하였다. 이를 실온에서 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (10 mg, 87% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 1.80 (m, 4H). MS: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O에 대한 계산값 351.21 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 351.10 [M+H]<sup>+</sup>.

[1169] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

[1170] 단계 1)



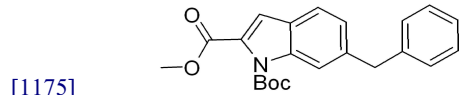
[1171]

[1172] 1-*tert*-부틸 2-메틸 6-브로모-1*H*-인돌-1,2-다이카복실레이트

[1173] 메틸렌 클로라이드 (50 mL) 중의 메틸 6-브로모-1*H*-인돌-2-카복실레이트 (1.07 g, 4.2 mmol) 용액에 Boc<sub>2</sub>O (1.29 g, 5.9 mmol) 및 DMAP (100 mg, 0.8 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. TLC 분석은 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 NH<sub>4</sub>Cl 용액 및 염수

로 세척하였다. 농축 후, 이를 재결정화시켜, 백색 결정이 제공되었다 (1.13 g, 76%).

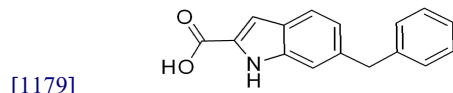
[1174] 단계 2)



[1176] 1-*tert*-부틸 2-메틸 6-벤질-1*H*-인돌-1,2-다이카복실레이트

[1177] 톨루엔, 에탄올 및 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 (20/5/5 mL) 혼합물 중의 1-*tert*-부틸 2-메틸 6-브로모-1*H*-인돌-1,2-다이카복실레이트 (0.315 g, 1 mmol), 벤질보로닉 에시드 (0.25 g, 1.2 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (60 mg, 0.13 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (10-30% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (0.16 g, 44% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 6H), 7.09 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.63 (s, 9H).

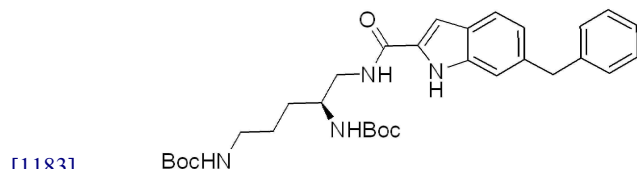
[1178] 단계 3)



[1180] 6-벤질-1*H*-인돌-2-카르복시산

[1181] THF (10 mL) 중의 1-*tert*-부틸 2-메틸 6-벤질-1*H*-인돌-1,2-다이카복실레이트 (160 mg, 0.97 mmol) 용액에 NaOH 용액 (4 M, 5 mL)을 추가하였다. 이를 50 °C에서 가열하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 생성물이 백색 분말로 제공되었으며 (18 mg, 16% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. MS: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>에 대한 계산값 250.09 [M-H]<sup>-</sup>, 측정값 250.10 [M-H]<sup>-</sup>.

[1182] 단계 4)



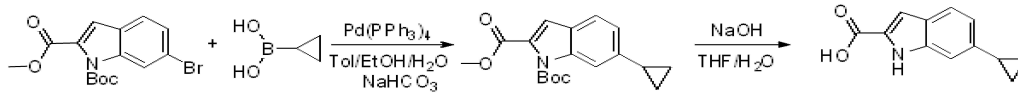
[1184] (*S*)-다이-*tert*-부틸 (5-(6-벤질-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트

[1185] 건조 DMF (0.5 mL) 중의 6-벤질-1*H*-인돌-2-카르복시산 (18 mg, 0.072 mmol) 용액에 DIPEA (0.035 mL, 0.2 mmol), HOBT (10 mg, 0.06 mmol) 및 EDC (23 mg, 0.12 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (중간체 B) (32 mg, 0.1 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부를 헥세인 중의 30-45% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 옅은 갈색 분말로 제공되었다 (19 mg, 48% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.27 (br, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 6H), 7.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.91 (br, 1H), 4.82 (br, 1H), 4.64 (br, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

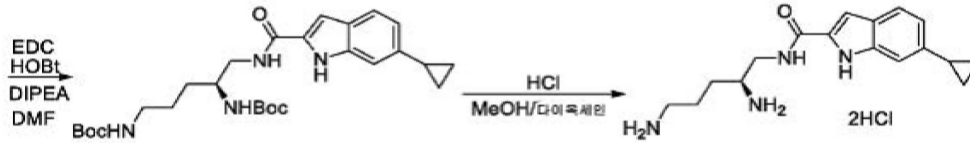
[1186]

[1187] 실시예 36. (*S*)-6-사이클로프로필-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조

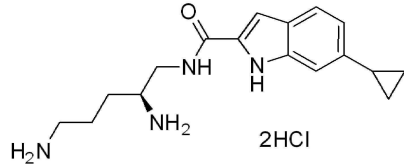
[1188]



[1189]



[1190]



[1191]

(S)-6-사이클로프로필-N-(2,5-다이아미노펜틸)-1H-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1192]

MeOH (5 mL) 중의 (S)-다이-*tert*-부틸 (5-(6-사이클로프로필-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트 (40 mg, 0.08 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.2 mL, 0.8 mmol)을 추가하였다. 이를 실온에서 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 백색 분말로 수집되었다 (28 mg, 94% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.1, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.83 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 0.78 (m, 2H). MS: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O에 대한 계산값 300.23 21 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 300.20 [M+H]<sup>+</sup>.

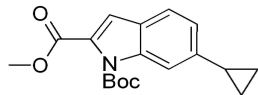
[1193]

필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

[1194]

단계 1)

[1195]



[1196]

1-*tert*-부틸 2-메틸 6-사이클로프로필-1H-인돌-1,2-다이카복실레이트

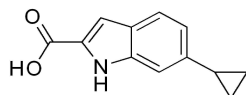
[1197]

톨루엔, 에탄올 및 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 (20/6/6 mL) 혼합물 중의 1-*tert*-부틸 2-메틸 6-브로모-1H-인돌-1,2-다이카복실레이트 (0.71 g, 2 mmol), 사이클로프로필보로닉 애시드 (0.35 g, 4 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (100 mg, 0.12 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 105 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (0-5% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (0.17 g, 27% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.61 (s, 9H), 1.00 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).

[1198]

단계 2)

[1199]



[1200]

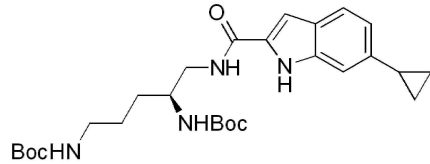
6-사이클로프로필-1H-인돌-2-카르복시산

[1201]

THF (10 mL) 중의 1-*tert*-부틸 2-메틸 6-사이클로프로필-1H-인돌-1,2-다이카복실레이트 (420 mg, 0.97 mmol) 용액에 NaOH 용액 (4 M, 5 mL)을 추가하였다. 반응 혼합물을 50 °C로 가열하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 물 중의 15-30% MeOH를 용리액

으로 사용하는 ISCO C18 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 백색 분말로 제공되었으며 (100 mg, 37% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 반응 단계에서 사용되었다. MS: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>에 대한 계산값 200.09 [M-H]<sup>-</sup>, 측정값 200.10 [M-H]<sup>-</sup>.

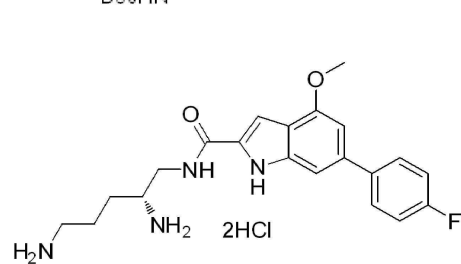
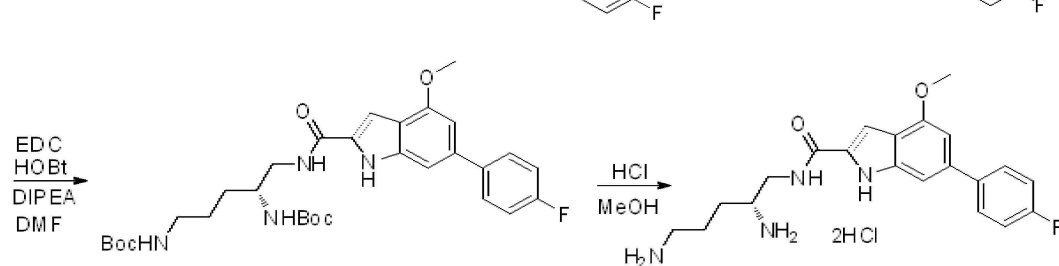
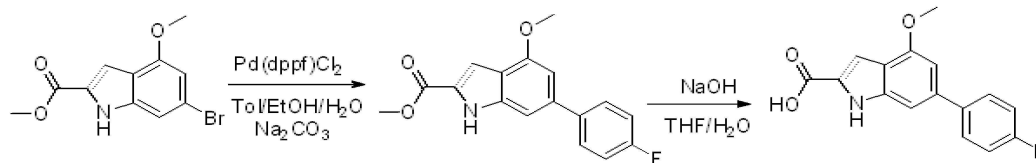
[1202] 단계 3)



[1203] (S)-다이-*tert*-부틸 (5-(6-사이클로프로필-1*H*-인돌-2-카복사마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트  
 [1204]

[1205] 건조 DMF (0.5 mL) 중의 6-벤질-1*H*-인돌-2-카르복시산 (18 mg, 0.072 mmol) 용액에 DIPEA (0.035 mL, 0.2 mmol), HOBT (10 mg, 0.06 mmol) 및 EDC (23 mg, 0.12 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (중간체 B) (32 mg, 0.1 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 헥세인 중의 30-45% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 얻은 갈색 분말로 제공되었다 (19 mg, 48% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.26 (br, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.85 (br, 1H), 4.66 (br, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.61 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 0.99 (m, 2H), 0.72 (m, 2H).

[1206] 실시예 37. (R)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복사마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1209] (R)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복사마이드 하이드로젠 클로라이드 염

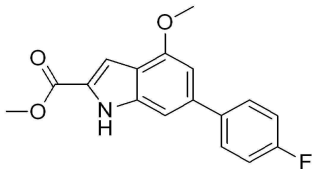
[1210] MeOH (5 mL) 중의 (R)-다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복사마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트 (19 mg, 0.032 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.15 mL, 0.6 mmol)을 추가하였다. 혼합물을 실온에서 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 얻은 갈색 분말로 수집되었다 (13 mg, 87% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.72 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.87 (s, 1H),

4.05 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 1.86 (m, 4H). MS: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산값 385.20 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 385.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[1212]

[1213] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

[1214] 단계 1)

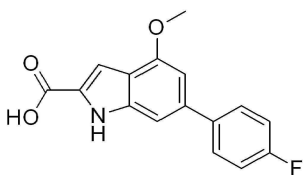


[1215]

[1216] 메틸 6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실레이트

[1217] 톨루엔, 에탄올 및 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 (5/1/1 mL) 혼합물 중의 메틸 6-브로모-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실레이트 (56 mg, 0.2 mmol), (4-플루오로페닐)보로닉 에시드 (56 mg, 0.4 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30 mg, 0.037 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (42 mg, 70% 수율). MS: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O에 대한 계산값 300.10 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 300.10 [M+H]<sup>+</sup>.

[1218] 단계 2)

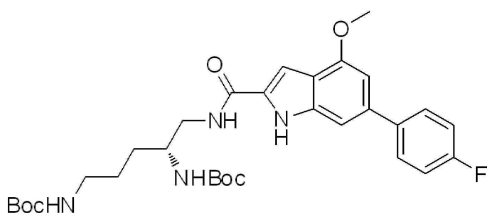


[1219]

[1220] 6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1H-인돌-2-카르복시산

[1221] THF (10 mL) 중의 메틸 6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실레이트 (42 mg, 0.14 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2 M, 5 mL)을 추가하였다. 이를 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 65 °C에서 가열하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 생성물이 옅은 갈색 분말로 제공되었으며 (20 mg, 50% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. MS: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O에 대한 계산값 284.08 [M-H]<sup>-</sup>, 측정값 284.00 [M-H]<sup>-</sup>.

[1222] 단계 3)



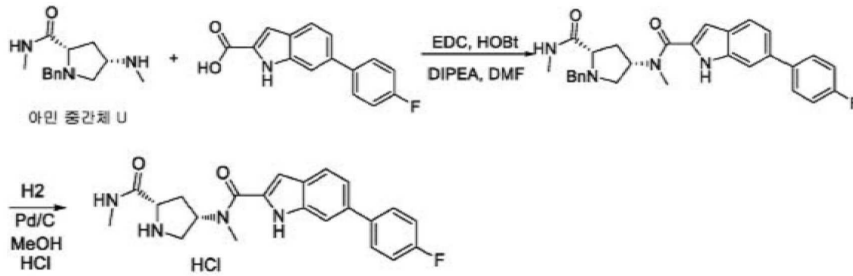
[1223]

[1224] (R)-다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트

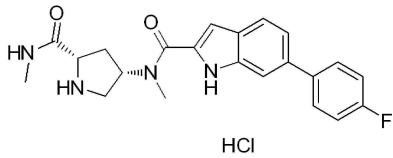
[1225] 건조 DMF (1 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1H-인돌-2-카르복시산 (15 mg, 0.053 mmol) 용액에 DIPEA (0.018 mL, 0.1 mmol), HOBt (5 mg, 0.03 mmol) 및 EDC (12 mg, 0.06 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(R)-다이카바메이트 (중간체 E) (17 mg,

0.053 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 얻은 갈색 분말로 제공되었다 (19 mg, 61% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.29 (br, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.83 (br, 1H), 4.66 (br, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

[1226] 실시예 38 (YY-2-124). 6-(4-플루오로페닐)-*N*-메틸-*N*-((3*S*,5*S*)-5-(메틸카바모일)피롤리딘-3-일)-1*H*-인돌-2-카복사마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1227]



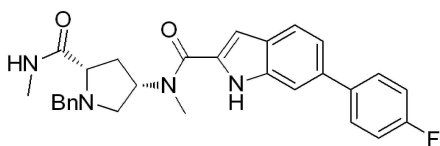
[1228]

[1229] 6-(4-플루오로페닐)-*N*-메틸-*N*-((3*S*,5*S*)-5-(메틸카바모일)피롤리딘-3-일)-1*H*-인돌-2-카복사마이드

[1230] MeOH (5 mL) 중의 *N*-((3*S*,5*S*)-1-벤질-5-(메틸카바모일)피롤리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)-*N*-메틸-1*H*-인돌-2-카복사마이드 (45 mg, 0.093 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 25 mg)를 추가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤동안 교반하였다. 이를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 메탄올로 세척한 다음, 감압하에 농축시키고 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.05 mL)을 추가하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 얻은 황색 분말로 수집되었다 (25 mg, 62% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.86 (m, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 1.42 (m, 2H). MS: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산값 395.18 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 395.25 [M+H]<sup>+</sup>.

[1231] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

[1232] 단계 1)



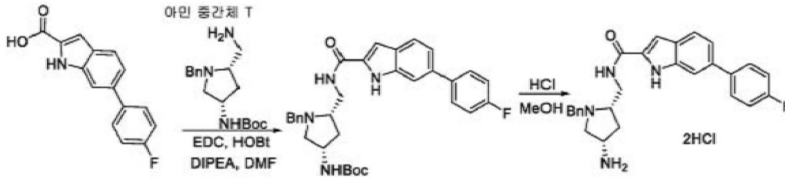
[1233]

[1234] *N*-((3*S*,5*S*)-1-벤질-5-(메틸카바모일)피롤리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)-*N*-메틸-1*H*-인돌-2-카복사마이드

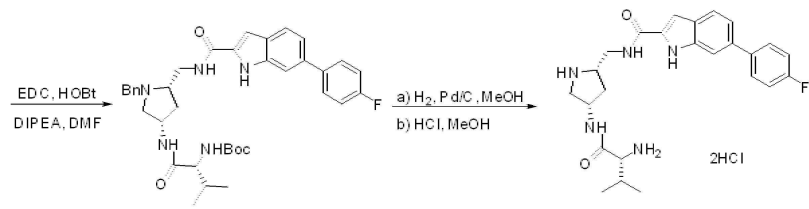
[1235] 건조 DMF (1 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시산 (42 mg, 0.16 mmol) 용액에 DIPEA (0.08 mL, 0.46 mmol), HOBT (16 mg, 0.11 mmol) 및 EDC (37 mg, 0.19 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 (2*S*,4*S*)-1-벤질-*N*-메틸-4-(메틸아미노)피롤리딘-2-카복사마이드 (중간체 L) (40 mg, 0.16 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 추출하고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 얻은 갈색 분말로 제공되었다 (25 mg, 32% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.33 (br, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.31 (m, 6H),

7.13 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.79 (br, 1H), 5.37 (br, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.36 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.76 (m, 2H). MS:  $C_{29}H_{29}FN_4O_2$ 에 대한 계산값 485.23  $[M+H]^+$ , 측정값 485.30  $[M+H]^+$ .

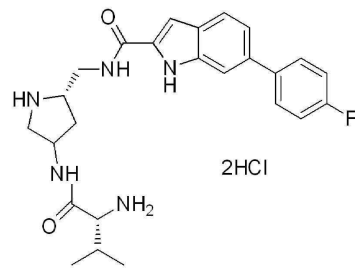
[1236] 실시예 39. *N*-(((2*S*,4*S*)-4-((*R*)-2-아미노-3-메틸뷰탄아마이드)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1237]



[1238]



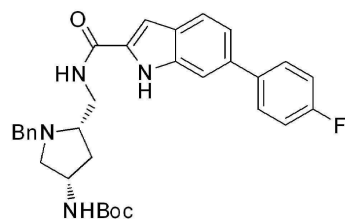
[1239]

[1240] *N*-(((2*S*,4*S*)-4-((*R*)-2-아미노-3-메틸뷰탄아마이드)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1241] MeOH (5 mL) 중의 *tert*-뷰틸 ((*R*)-1-(((3*S*,5*S*)-1-벤질-5-((6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드)메틸)피롤리딘-3-일)아미노)-3-메틸-1-옥소뷰탄-2-일)카바메이트 (20 mg, 0.031 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 20 mg)를 추가하였다. 반응 혼합물을  $H_2$  하에 하룻밤동안 교반하였다. 이를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 메탄올로 세척한 다음, 감압하에 농축시키고 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.15 mL)을 잔부에 추가하였다. 이 용액을 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (13 mg, 80% 수율). MS:  $C_{25}H_{30}FN_5O_2$ 에 대한 계산값 452.24  $[M+H]^+$ , 측정값 452.30  $[M+H]^+$ .

[1242] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

[1243] 단계 1)



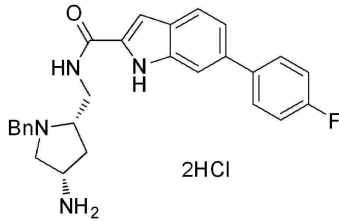
[1244]

[1245] *tert*-뷰틸 ((3*S*,5*S*)-1-벤질-5-((6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사아마이드)메틸)피롤리딘-3-일)카바메이트

[1246] 건조 DMF (2 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시산 (123 mg, 0.5 mmol) 용액에 DIPEA (0.17 mL, 1.0 mmol), HOBT (45 mg, 0.29 mmol) 및 EDC (110 mg, 0.6 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 *tert*-뷰틸 ((3*S*,5*S*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-일)카바메이트 (중간체 K) (153 mg, 0.5 mmol)

1)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 추출하고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 얻은 갈색 분말로 제공되었다 (140 mg, 52% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.45 (br, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 4.85 (br, 1H), 4.33 (br, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.50 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). MS: C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>에 대한 계산값 485.23 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 543.40 [M+H]<sup>+</sup>.

[1247] 단계 2)

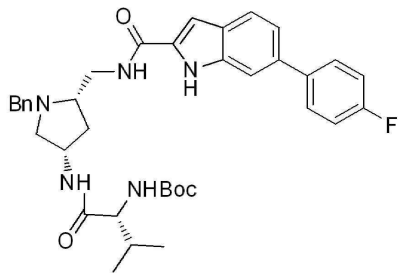


[1248]

[1249] *N*-(((2*S*,4*S*)-4-아미노-1-벤질피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드

[1250] MeOH (3 mL) 중의 *tert*-부틸 ((3*S*,5*S*)-1-벤질-5-((6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)메틸)피롤리딘-3-일)카바메이트 (110 mg, 0.2 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.1 mL, 0.4 mmol)을 추가하였다. 이를 실온에서 TLC 분석이 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타낼 때까지 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하여 미정제 생성물이 제공되었다 (93 mg, 90% 수율).

[1251] 단계 3)

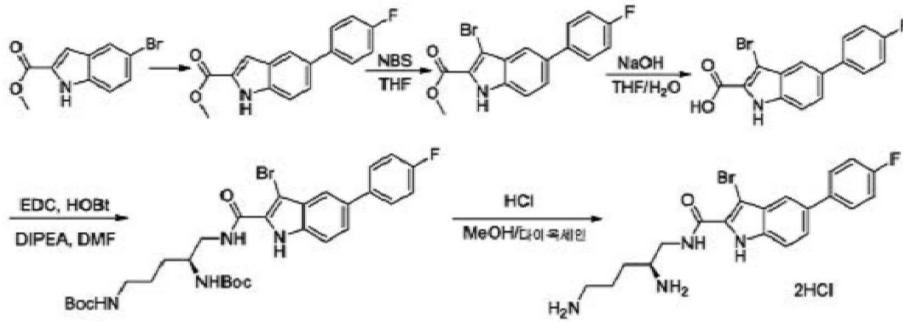


[1252]

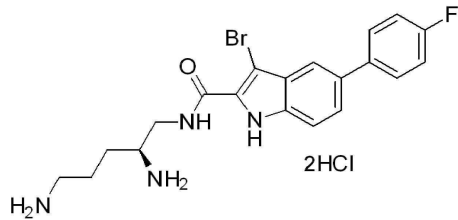
[1253] *tert*-부틸 ((*R*)-1-(((3*S*,5*S*)-1-벤질-5-((6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)메틸)피롤리딘-3-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카바메이트

[1254] 건조 DMF (0.5 mL) 중의 *N*-(((2*S*,4*S*)-4-아미노-1-벤질피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 (30 mg, 0.056 mmol) 용액에 DIPEA (0.035 mL, 0.2 mmol), HOBt (10 mg, 0.06 mmol) 및 EDC (23 mg, 0.12 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 Boc-Val-OH (24 mg, 0.11 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 헥세인 중의 40-80% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 얻은 갈색 분말로 제공되었다 (22 mg, 62% 수율). MS: C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>에 대한 계산값 642.34 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 642.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[1255] 실시예 40. (*S*)-3-브로모-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1256]



[1257]

[1258]

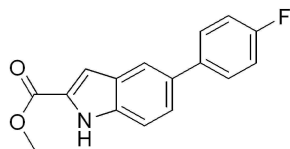
[1259]

(S)-3-브로모-N-(2,5-다이아미노펜틸)-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염 MeOH (3 mL) 중의 다이-tert-부틸 (5-(3-브로모-6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (30 mg, 0.052 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.1 mL, 0.4 mmol)을 추가하였다. 이를 실온에서 TLC가 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타낼 때까지 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (18 mg, 69% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.80 (s, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 1.82 (m, 4H). MS: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BrFN<sub>4</sub>O에 대한 계산값 433.10 및 435.10 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 433.15 및 435.15 [M+H]<sup>+</sup>.

[1260]

[1261]

필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:  
단계 1)



[1262]

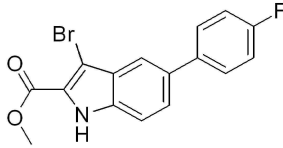
[1263]

[1264]

메틸 5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트

톨루엔, 에탄올 및 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 (100/20/20 mL) 혼합물 중의, 메틸 5-브로모-1H-인돌-2-카복실레이트 (4.5 g, 17.7 mmol), (4-플루오로페닐)보로닉 애시드 (2.6 g, 18.6 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (300 mg, 0.37 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 105 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 EtOAc로 추출하고 유기층을 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (10-30% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (3.5 g, 73% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.94 (br, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 3.96 (s, 3H). MS: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산값 268.09 [M-H]<sup>-</sup> 측정값 268.10 [M-H]<sup>-</sup>

[1265] 단계 2)

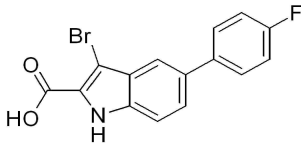


[1266]

[1267] 메틸 3-브로모-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트

[1268] 건조 THF (10 mL) 중의 메틸 5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트 (0.27 g, 1.0 mmol) 용액에 NBS (187 mg, 1.05 mmol)를 추가하였다. TLC가 출발 재료가 남지 않았음을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 50 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시켰다. 생성된 침전물을 여과시키고 THF로 세척하여 원하는 생성물이 백색 결정질 고체로 제공되었다 (0.34 g, 98% 수율). 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 2H), 6.95 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H). MS: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrFNO<sub>2</sub>에 대한 계산값 346.00 및 347.99 [M-H]<sup>-</sup>, 측정값 345.85 및 347.85 [M-H]<sup>-</sup>.

[1269] 단계 3)

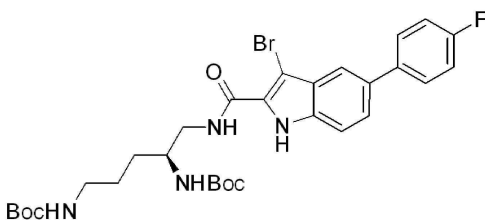


[1270]

[1271] 3-브로모-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카르복시산

[1272] THF (10 mL) 중의 메틸 3-브로모-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트 (340 mg, 0.97 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2 M, 5 mL)을 추가하였다. 출발 재료가 남지 않을 때까지 반응 혼합물을 70 °C로 가열하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 원하는 생성물이 옅은 갈색 분말로 제공되었으며 (260 mg, 79% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 반응 단계에서 사용되었다. MS: C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>BrFNO<sub>2</sub>에 대한 계산값 331.98 및 333.98 [M-H]<sup>-</sup>, 측정값 331.90 및 333.95 [M-H]<sup>-</sup>.

[1273] 단계 4)



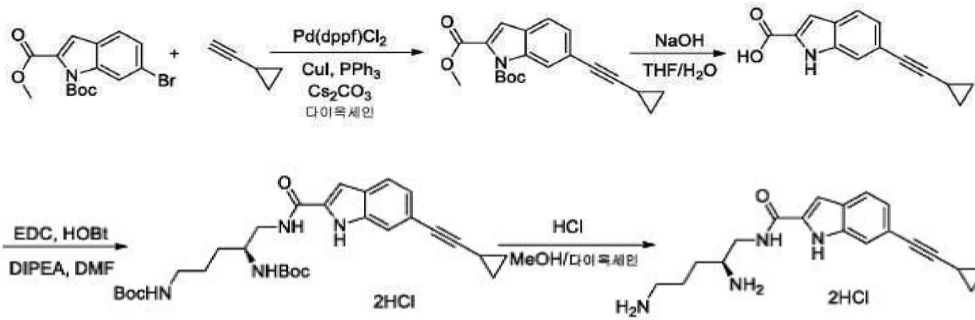
[1274]

[1275] 다이-*tert*-부틸 ((S)-2-((S)-1-((*tert*-부틸옥시카보닐)아미노)부틸아미노)-5-(3-브로모-6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-일)펜테인-1,4-다이일)((S)-다이카바메이트

[1276] 건조 DMF (1 mL) 중의 3-브로모-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카르복시산 (34 mg, 0.1 mmol) 용액에 DIPEA (0.035 mL, 0.2 mmol), HOBt (10 mg, 0.06 mmol) 및 EDC (23 mg, 0.12 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 다이-*tert*-부틸 ((S)-아미노펜테인-1,4-다이일)((S)-다이카바메이트 (중간체 B) (32 mg, 0.1 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 헥세인 중의 40-50% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 옅은 갈색 분말로 제공되었다 (37 mg, 58% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.69 (br, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.75 (br, 1H), 4.68 (br, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (s, 9H).

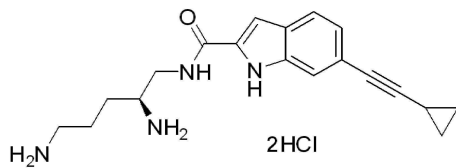
[1277] 실시예 41. (S)-6-(사이클로프로필에틸닐)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-1H-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조

[1278]



[1279]

[1280]



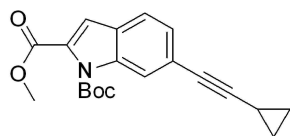
[1281] (S)-6-(사이클로프로필에틸닐)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-1H-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드

[1282] MeOH (5 mL) 중의 (S)-다이-*tert*-부틸 (5-(6-(사이클로프로필에틸닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트 (40 mg, 0.076 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.2 mL, 0.8 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 이어서 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 백색 분말로 수집되었다 (23 mg, 76% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.39 (m, 1H), 0.81 (m, 2H), 0.66 (m, 2H). MS: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O에 대한 계산값 325.20 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 325.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[1283] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

[1284] 단계 1)

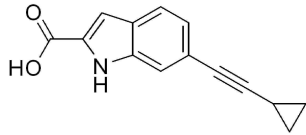
[1285]



[1286] 1-*tert*-부틸 2-메틸 6-(사이클로프로필에틸닐)-1H-인돌-1,2-다이카복실레이트

[1287] 다이옥세인 중의 1-*tert*-부틸 2-메틸 6-브로모-1H-인돌-1,2-다이카복실레이트 (0.354 g, 1 mmol), 에틸일사이클로프로페인 (0.39 g, 5.9 mmol), PPh<sub>3</sub> (40 mg, 0.15 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.45 g, 1.38 mmol) 혼합물을 탈기시키고 CuI (54 mg, 0.03 mmol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (65 mg, 0.08 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 85 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (0-15% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (0.29 g, 85% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.47 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).

[1288] 단계 2)

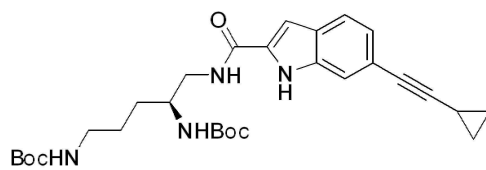


[1289]

[1290] 6-(사이클로프로필에틸닐)-1H-인돌-2-카르복시산

[1291] THF (10 mL) 중의 1-*tert*-부틸 2-메틸 6-(사이클로프로필에틸닐)-1H-인돌-1,2-다이카복실레이트 (320 mg, 0.97 mmol) 용액에 NaOH 용액 (4 M, 5 mL)을 추가하였다. 반응 혼합물을 50 °C로 가열하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과시키고 물로 세척하여 원하는 생성물이 백색 분말로 제공되었으며 (180 mg, 85% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. MS: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>에 대한 계산값 224.08 [M-H]<sup>-</sup>, 측정값 224.05 [M-H]<sup>-</sup>.

[1292] 단계 3)

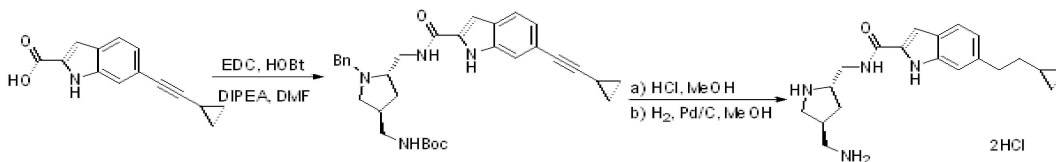


[1293]

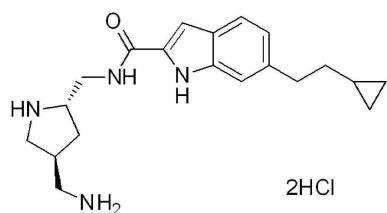
[1294] (*S*)-다이-*tert*-부틸 (5-(6-(사이클로프로필에틸닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트

[1295] 건조 DMF (0.5 mL) 중의 6-벤질-1H-인돌-2-카르복시산 (25 mg, 0.11 mmol) 용액에 DIPEA (0.035 mL, 0.2 mmol), HOBt (10 mg, 0.06 mmol) 및 EDC (25 mg, 0.13 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (중간체 B) (35 mg, 0.11 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 잔부를 헥세인 중의 0-5% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 옅은 갈색 분말로 제공되었다 (44 mg, 76% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.24 (br, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.80 (br, 1H), 4.64 (br, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 0.84 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).

[1296] 실시예 42. *N*-(((2*S*, 4*S*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(2-사이클로프로필에틸)-1H-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1297]

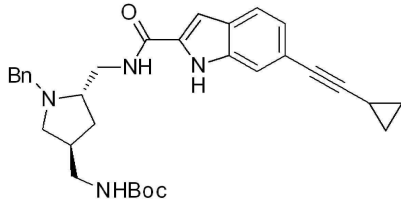


[1298]

[1299] *N*-(((2*S*, 4*S*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(2-사이클로프로필에틸)-1H-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1300] MeOH (5 mL) 중의 *tert*-부틸 (((*3S, 5S*)-1-벤질-5-((6-(사이클로프로필에틸일)-1*H*-인돌-2-카복사마이드)메틸)피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트 (40 mg, 0.076 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.1 mL, 0.4 mmol)을 추가하였다. 출발 재료가 전혀 남지 않은 후, 반응 혼합물에 Pd/C (10%, 20 mg)를 추가하였다. 이어서 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤동안 교반하였다. 이를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 메탄올로 세척하고, 이어서 감압하에 농축시켜, 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (23 mg, 73% 수율). MS: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O에 대한 계산값 341.23 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 341.25 [M+H]<sup>+</sup>.

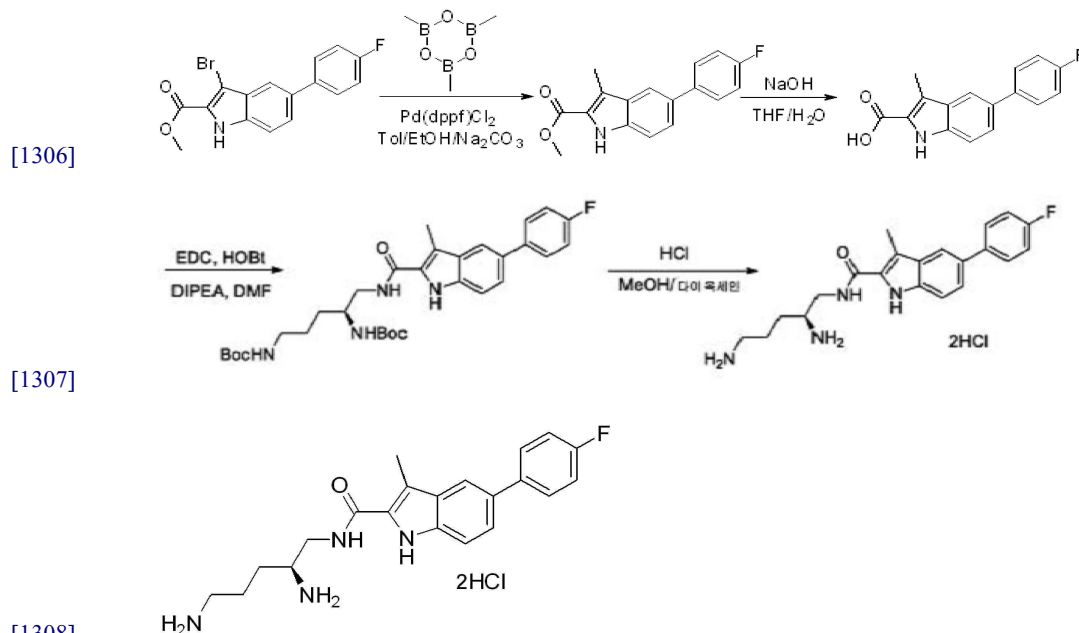
[1301] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:



[1302] *tert*-부틸  
 (((*3S, 5S*)-1-벤질-5-((6-(사이클로프로필에틸일)-1*H*-인돌-2-카복사마이드)메틸)피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트

[1304] 건조 DMF (1 mL) 중의 6-(사이클로프로필에틸일)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (45 mg, 0.2 mmol) 용액에 DIPEA (0.07 mL, 0.4 mmol), HOBt (20 mg, 0.12 mmol) 및 EDC (46 mg, 0.24 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 *tert*-부틸 (((*3S, 5S*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트 (중간체 M) (40 mg, 0.12 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 추출하고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 핵세인 중의 0-50% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 얼은 갈색 분말로 제공되었다 (43 mg, 65% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.53 (br, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.83 (br, 1H), 4.01(m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 0.87 (m, 2H), 0.82 (m, 2H). MS: C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>에 대한 계산값 527.29 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 527.35 [M+H]<sup>+</sup>.

[1305] 실시예 43. (*S*)-3-메틸-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



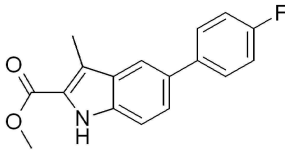
[1308] CNCCCCNC(=O)c1c(C)c2cc(F)ccc2n1 2HCl

[1309] (S)-3-메틸-N-(2,5-다이아미노펜틸)-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1310] MeOH (3 mL) 중의 (S)-다이-tert-부틸 (5-(5-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트 (26 mg, 0.045 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.15 mL, 0.6 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 LC-MS가 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타낼 때까지 실온에서 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (15 mg, 74% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.73 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.86 (m, 4H). MS: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O에 대한 계산값 369.20 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 369.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[1311] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

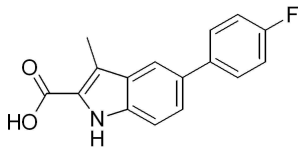
[1312] 단계 1)



[1313] 메틸 3-메틸-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트

[1314] 톨루엔, 에탄올 및 sat. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (10/3/3 mL)의 혼합물 중의, 메틸 3-브로모-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트 (310 mg, 0.9 mmol), 트라이메틸보록신 (0.45 mL, 50% w/w, 1.8 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (60 mg, 0.07 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 105 °C에서 하룻밤 가열하고 냉각된 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (86 mg, 34% 수율). MS: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>2</sub>에 대한 계산값 282.10 [M-H]<sup>-</sup>, 측정값 282.15 [M-H]<sup>-</sup>.

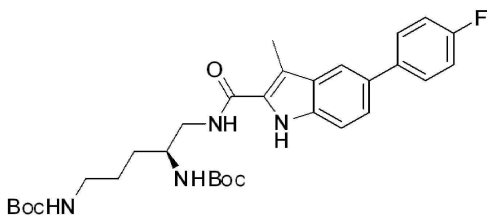
[1316] 단계 2)



[1317] 3-메틸-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카르복시산

[1318] THF (5 mL) 중의 메틸 3-메틸-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복실레이트 (86 mg, 0.3 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2 M, 5 mL)을 추가하였다. 출발 재료가 남지 않을 때까지 반응 혼합물을 60 °C로 가열하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 생성물이 열은 갈색 분말로 제공되었으며 (60 mg, 73% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. MS: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>2</sub>에 대한 계산값 268.09 [M-H]<sup>-</sup>, 측정값 268.00 [M-H]<sup>-</sup>.

[1320] 단계 3)

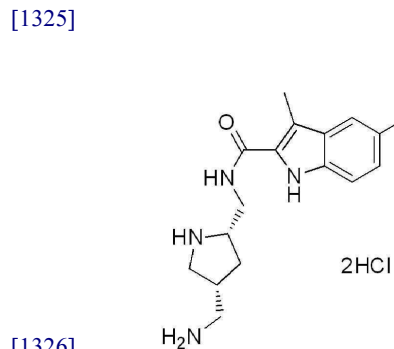
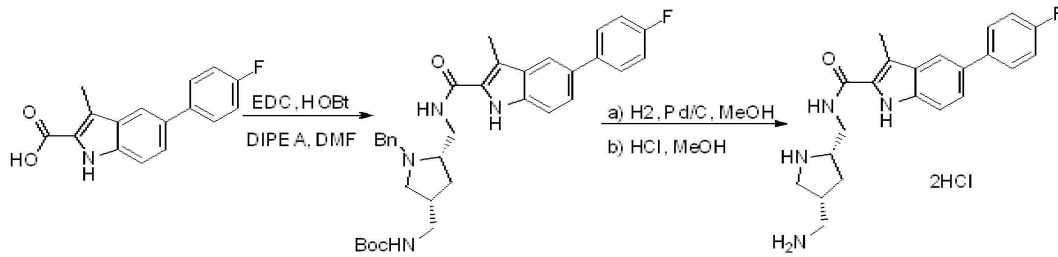


[1321] (S)-다이-tert-부틸 (5-(5-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트

트

[1323] 건조 DMF (1 mL) 중의 3-메틸-5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (25 mg, 0.09 mmol) 용액에 DIPEA (0.035 mL, 0.2 mmol), HOBt (9 mg, 0.06 mmol) 및 EDC (24 mg, 0.12 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (**중간체 B**) (30 mg, 0.09 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 헥세인 중의 50-60% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 얻은 갈색 분말로 제공되었다 (29 mg, 57% 수율). MS: C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>에 대한 계산값 569.31 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 569.30 [M+H]<sup>+</sup>.

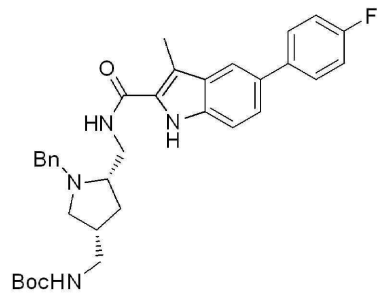
[1324] 실시예 44. *N*-(((2*S*, 4*R*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1*H*-인돌-2-카복사마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1327] *N*-(((2*S*, 4*R*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1*H*-인돌-2-카복사마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1328] MeOH (5 mL) 중의 *tert*-부틸 (((3*R*, 5*S*)-1-벤질-5-((5-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1*H*-인돌-2-카복사마이드)메틸)피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트 (30 mg, 0.053 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 20 mg)를 추가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤동안 교반하였다. 이를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 메탄올로 세척한 다음, 감압하에 농축시키고 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.1 mL)을 추가하였다. 이 용액을 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (16 mg, 67% 수율). MS: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O에 대한 계산값 381.20 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 381.20 [M+H]<sup>+</sup>.

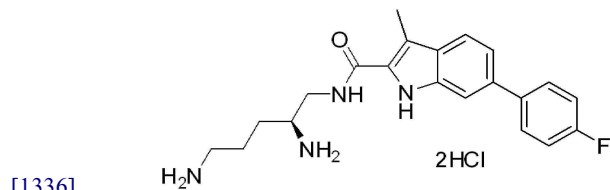
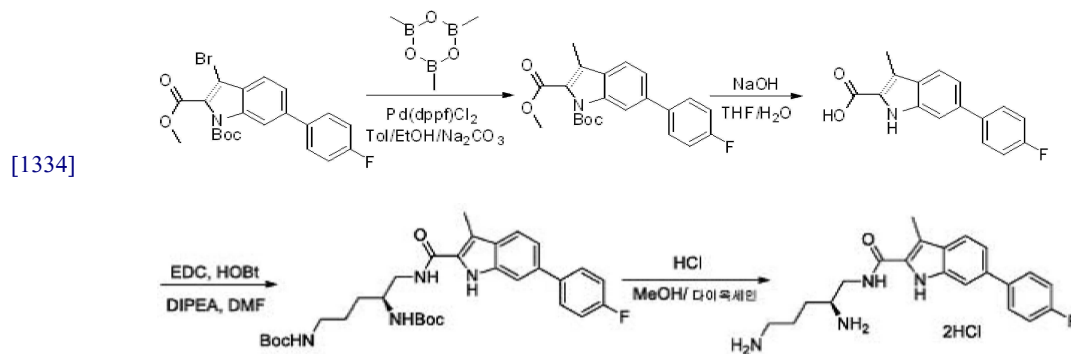
[1329] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:



[1330] *tert*-부틸 (((3*R*, 5*S*)-1-벤질-5-((5-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1*H*-인돌-2-카복사마이드)메틸)피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트

[1332] 건조 DMF (1 mL) 중의 3-메틸-5-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (30 mg, 0.11 mmol) 용액에 DIPEA (0.043 mL, 0.25 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol) 및 EDC (29 mg, 0.15 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 *tert*-부틸 (((3*R*,5*S*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트 (중간체 L) (35 mg, 0.11 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 얻은 갈색 분말로 제공되었다 (34 mg, 54% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.14 (br, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.17 (br, 1H), 4.55 (br, 1H), 4.28 (br, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). MS: C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>에 대한 계산값, 571.30[M+H]<sup>+</sup>, 측정값 571.30 [M+H]<sup>+</sup>.

[1333] 실시예 45 (YY-3-90). (S)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조

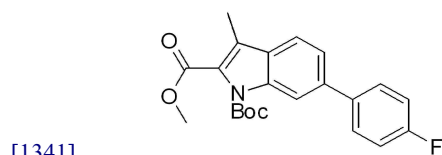


[1337] (S)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1338] MeOH (4 mL) 중의 (S)-다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트 (40 mg, 0.07 mmol) 용액에 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.2 mL, 0.8 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 LC-MS 분석이 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타낼 때까지 실온에서 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 갈색 분말로 수집되었다 (26 mg, 84% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.71 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.83 (m, 4H). MS: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O에 대한 계산값 369.20 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 369.25 [M+H]<sup>+</sup>.

[1339] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

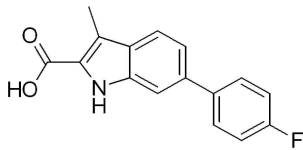
[1340] 단계 1)



[1342] 1-*tert*-부틸 2-메틸 6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1*H*-인돌-1,2-다이카복실레이트

[1343] 톨루엔, 에탄올 및 sat. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (20/6/6 mL)의 혼합물 중의, 메틸 1-*tert*-부틸 2-메틸 3-브로모-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-1,2-다이카복실레이트 (850 mg, 1.9 mmol), 트라이메틸보록신 (1 mL, 50% w/w, 4 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (130 mg, 0.15 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 105 °C에서 하룻밤 가열하고 냉각된 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (185 mg, 25% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

[1344] 단계 2)

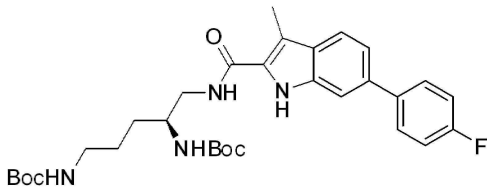


[1345]

[1346] 3-메틸-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산

[1347] THF (5 mL) 중의 메틸 3-메틸-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복실레이트 (180 mg, 0.3 mmol) 용액에 NaOH 용액 (4 M, 5 mL)을 추가하였다. 출발 재료가 남지 않을 때까지 반응 혼합물을 90 °C로 가열하였다. THF를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 생성물이 옅은 갈색 분말로 제공되었으며 (106 mg, 84% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. MS: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산값 268.09 [M-H]<sup>-</sup>, 측정값 268.00 [M-H]<sup>-</sup>.

[1348] 단계 3)

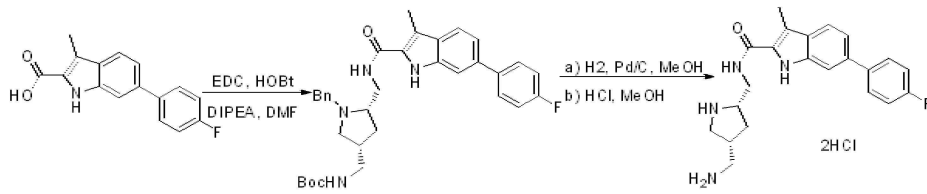


[1349]

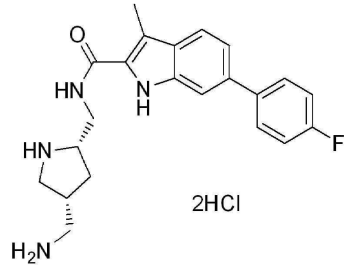
[1350] (*S*)-다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트

[1351] 건조 DMF (1 mL) 중의 3-메틸-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (54 mg, 0.2 mmol) 용액에 DIPEA (0.07 mL, 0.4 mmol), HOBT (18 mg, 0.12 mmol) 및 EDC (48 mg, 0.24 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(*S*)-다이카바메이트 (중간체 B) (64 mg, 0.2 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 추출하고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 옅은 갈색 분말로 제공되었다 (42 mg, 37% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.05 (br, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.73 (br, 1H), 4.64 (br, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.62 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (s, 9H). MS: C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>에 대한 계산값 569.31 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 569.30 [M+H]<sup>+</sup>.

[1352] 실시예 46. *N*-(((2*S*, 4*R*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1353]

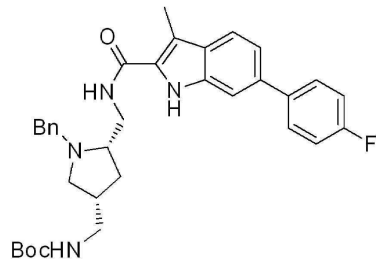


[1354]

[1355] *N*-(((2*S*, 4*R*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로클로라이드 염

[1356] MeOH (5 mL) 중의 *tert*-부틸 (((3*R*, 5*S*)-1-벤질-5-((6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)메틸)피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트 (30 mg, 0.053 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 20 mg)를 추가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤동안 교반하였다. 이를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 메탄올로 세척한 다음, 감압하에 농축시키고 HCl 용액 (다이옥세인에서 4 M, 0.1 mL)을 추가하였다. 이 용액을 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (17 mg, 71% 수율). MS: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O에 대한 계산값 381.20 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 381.25 [M+H]<sup>+</sup>.

[1357] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

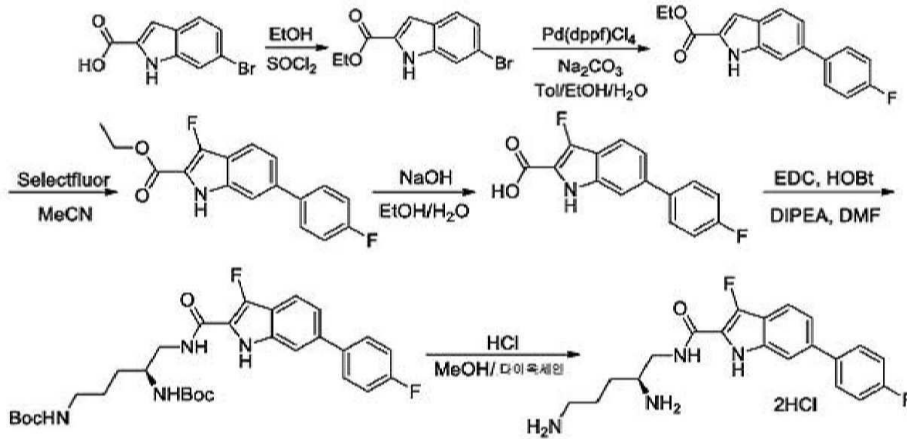


[1358]

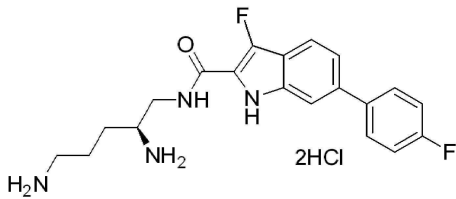
[1359] *tert*-부틸 (((3*R*, 5*S*)-1-벤질-5-((6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)메틸)피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트

[1360] 건조 DMF (1 mL) 중의 3-메틸-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복시산 (30 mg, 0.11 mmol) 용액에 DIPEA (0.043 mL, 0.25 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol) 및 EDC (29 mg, 0.15 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 *tert*-부틸 (((3*R*, 5*S*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-일)메틸)카바메이트 (중간체 L) (31 mg, 0.1 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이를 EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 옅은 갈색 분말로 제공되었다 (32 mg, 56% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.20 (br, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.13 (br, 1H), 4.58 (br, 1H), 4.28 (br, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). MS: C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>에 대한 계산값, 571.30[M+H]<sup>+</sup>, 측정값 571.40 [M+H]<sup>+</sup>.

[1361] 실시예 47. (S)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-3-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로클로라이드 염의 제조



[1362]



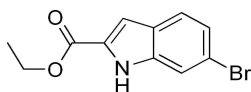
[1363]

[1364] (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-3-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복사아마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1365] MeOH (2 mL) 중의 (S)-다이-tert-부틸 (5-(3-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복사아마이드) 펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트 (15 mg, 0.026 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 HCl (4M, 0.1 mL, 0.4 mmol)을 추가 하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물의 TLC 분석은 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 EtOAc로 배산시켜 원하는 생성물이 미색 고체로 수득되었다 (8 mg, 69% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.71 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 1.83 (m, 4H). C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O에 대한 계산값 373.18 [M+H<sup>+</sup>], 측정값 373.25 [M+H<sup>+</sup>].

[1366] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

[1367] 단계 1)

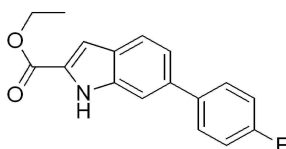


[1368]

[1369] 에틸 6-브로모-1H-인돌-2-카복실레이트

[1370] MeOH (100 mL) 중의 6-브로모-1H-인돌-2-카복시산 (5.0 g, 20.8 mmol) 현탁액에 SOCl<sub>2</sub> (2.26 mL, 31 mmol)를 매우 서서히 추가하였다. TLC 분석이 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타낼 때까지 혼합물을 환류하에 가열 하였다. 용매를 감압하에 제거하고 건조 후 미정제 생성물이 갈색 분말로 수집되었다 (5.52 g, 99% 수율). 이는 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. MS: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>2</sub>에 대한 계산값 265.99 및 267.99 [M-H<sup>-</sup>], 측정값 265.95 및 267.95 [M-H<sup>-</sup>].

[1371] 단계 2)

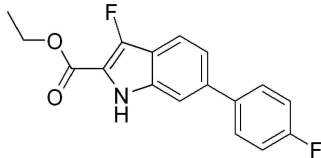


[1372]

[1373] 에틸 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복실레이트

[1374] 톨루엔, 에탄올 및 sat. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (60/15/15 mL)의 혼합물 중의, 메틸 6-브로모-1*H*-인돌-2-카복실레이트 (3.60 g, 13.40 mmol), (4-플루오로페닐)보로닉 에시드 (2.82 g, 20.14 mmol) 혼합물을 탈기시키고 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (250 mg, 0.31 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 110 °C에서 하룻밤 가열하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (10-30% 에틸 아세테이트/헥세인)로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (2.85 g, 75% 수율). MS: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>2</sub>에 대한 계산값 284.10 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 284.10 [M+H]<sup>+</sup>.

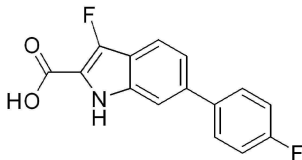
[1375] 단계 3)



[1376] 에틸 3-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복실레이트

[1378] 아세트나이트릴 중의 에틸 6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복실레이트 (269 mg, 1 mmol) 용액에 Selectfluor (354 mg, 1 mmol)를 0 °C에서 추가하였다. 이어서 이를 0 °C에서 교반하고 실온으로 가온시켰다. 이를 감압하에 농축시키고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 원하는 생성물이 백색 분말로 제공되었다 (50 mg, 17% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (br, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.42 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H).

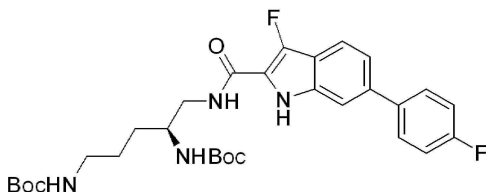
[1379] 단계 4)



[1380] 3-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산

[1382] EtOH (5 mL) 중의 에틸 3-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복실레이트 (0.48 g, 0.16 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2 M, 5 mL)을 추가하였다. 반응 혼합물을 출발 재료가 전혀 남지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. EtOH를 감압하에 제거하고 잔부를 1 N HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 MeOH와 물을 용리액으로 사용하는 C18 컬럼을 사용하는 ISCO에서 정제하여 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (30 mg, 69% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.00 (br, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H).

[1383] 단계 5)

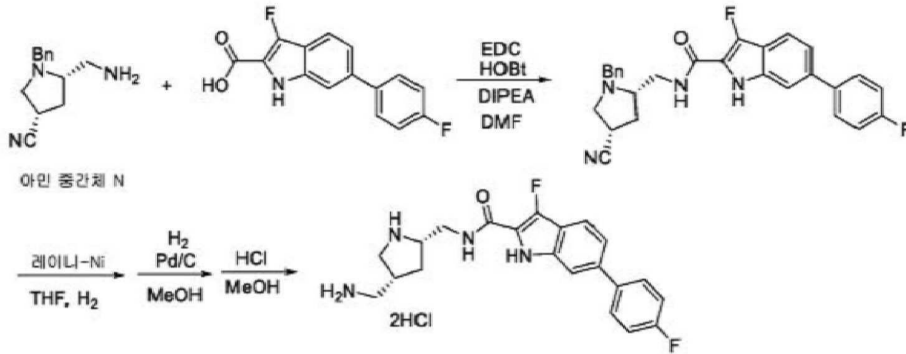


[1384] (S)-다이-*tert*-부틸 (5-(3-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트

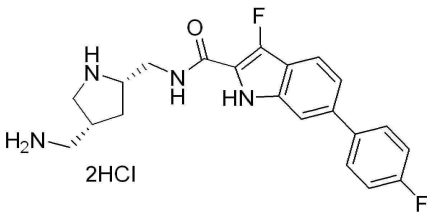
[1386] 건조 DMF (0.5 mL) 중의 3-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (14 mg, 0.05 mmol) 용액에

DIPEA (0.018 mL, 0.1 mmol), HOBt (8 mg, 0.05 mmol) 및 EDC (12 mg, 0.06 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 (S)-다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트 (중간체 B) (18 mg, 0.05 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 핵세인 중의 30-40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (16 mg, 56% 수율). MS:  $C_{30}H_{38}F_2N_4O_5$ 에 대한 계산값 573.28  $[M+H]^+$ , 측정값 573.40  $[M+H]^+$ .

[1387] 실시예 48. *N*-(((2*S*, 4*R*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-3-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조



[1388]

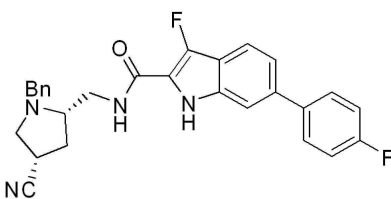


[1389]

[1390] *N*-(((2*S*, 4*R*)-4-(아미노메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-3-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1391] THF (20 mL) 중의 *N*-(((2*S*, 4*S*)-1-벤질-4-시아노피롤리딘-2-일)메틸)-3-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사마이드 (110 mg, 0.23 mmol) 용액에 레이니-Ni (110 mg, 물 중에서 50%)를  $H_2$  (55 psi)하에 하룻밤 동안 추가하였다. 반응 과정을 LC-MS로 모니터하였다. 반응 종료 후, 셀라이트 플러그를 통과시켜 촉매를 제거하고 MeOH로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 아민 중간체가 제공되었다. 이 중간체를 MeOH (20 mL)에 용해시켰다. 이어서 Pd/C (30 mg, 10% 탄소 담지)를  $H_2$  (55 psi) 하에 하룻밤동안 추가하였다. LC-MS로 모니터하여 표시되는 바와 같이 반응이 종료된 후, 촉매를 여과시켜 제거하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 미정제 생성물이 제공되었으며, 이를 C18 컬럼을 사용하는 ISCO에서 정제하였다. 물/MeOH로 용리하여 원하는 생성물이 유리 염기 형태로 수득되었다. 유리 염기 생성물을 MeOH (2 mL)에 용해시키고 다이옥세인 중의 4 N HCl (0.2 mL)를 추가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 용매를 제거하고 잔부를 EtOAc로 배산시켜 원하는 생성물이 베이지색 고체로 수득되었다 (36 mg, 34% 수율).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.43 (m, 1H). LC-MS 385.20  $[M+H]^+$ .

[1392]

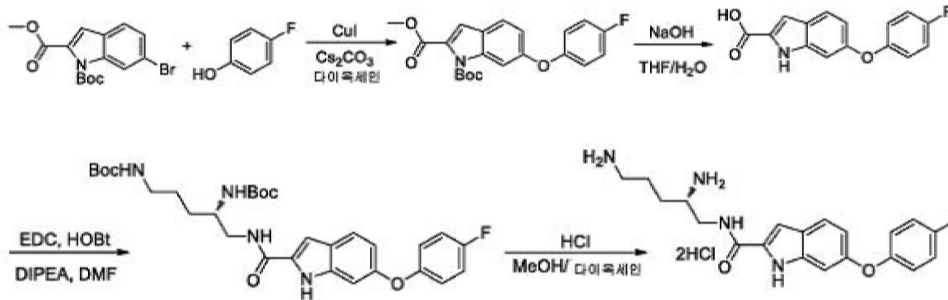


[1393] *N*-(((2*S*, 4*S*)-1-벤질-4-시아노피롤리딘-2-일)메틸)-3-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복사마이드

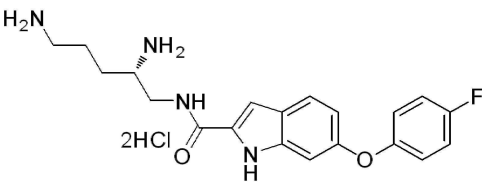
[1394] DMF (5 mL) 중의 3-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카르복시산 (210 mg, 0.77 mmol), (3*S*, 5*S*)-5-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카보나이트릴 (166 mg, 0.77 mmol), EDC (176 mg, 0.92 mmol), HOBt (62 mg, 0.46 mmol) 혼합물에 DIPEA (0.28 mL, 1.54 mol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 교반 하면서 반응 혼합물에 물을 추가하고 형성된 고체를 여과시켜 수집하였다. 대기 건조 및 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 얻은 황색 고체로 수득되었다 (150 mg, 41% 수율). LC-MS 471.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[1395] 실시예 49. (S)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-플루오로페녹시)-1*H*-인돌-2-카복사마이드 하이드로젠 클로라이드 염의 제조

[1396]



[1397]



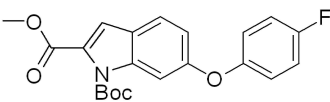
[1398]

[1399] (S)-*N*-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-플루오로페녹시)-1*H*-인돌-2-카복사마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1400] MeOH (4 mL) 중의 (S)-다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-플루오로페녹시)-1*H*-인돌-2-카복사마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트 (35 mg, 0.06 mmol) 용액에 다이옥세인 중의 HCl (다이옥세인에서 4 M, 0.2 mL, 0.8 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 LC-MS가 출발 재료가 전혀 남지 않았음을 나타낼 때까지 실온에서 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 갈색 분말로 수집되었다 (19 mg, 70% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.00 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 1.84 (m, 4H). MS: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산값 371.18 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 371.25 [M+H]<sup>+</sup>.

[1401] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:

[1402] 단계 1)



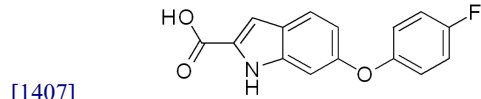
[1403]

[1404] 1-*tert*-부틸 2-메틸 6-(4-플루오로페녹시)-1*H*-인돌-1,2-다이카복실레이트

[1405] 다이옥세인 중의 1-*tert*-부틸 2-메틸 6-브로모-1*H*-인돌-1,2-다이카복실레이트 (71 mg, 0.2 mmol), 4-플루오로페놀 (34 mg, 0.3 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0.3 mmol) 및 2-(다이메틸아미노)아세트릭 애시드 HCl 염 (9 mg, 0.006 mmol) 혼합물을 탈기시킨 다음 CuI (8 mg, 0.04 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 가열하고 이를 EtOAc로 희석시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 미색 분말로 제공되었다 (35 mg, 45% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.22-

7.15 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 1.56 (s, 9H).

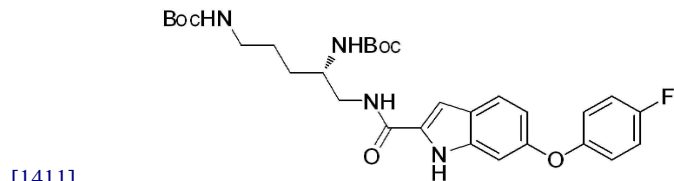
[1406] 단계 2)



[1408] 6-(4-플루오로페녹시)-1H-인돌-2-카르복시산

[1409] 에탄올 (3 mL) 중의 1-*tert*-부틸 2-메틸 6-(4-플루오로페녹시)-1H-인돌-1,2-다이카복실레이트 (34 mg, 0.12 mmol) 용액에 NaOH 용액 (2 M, 3 mL)을 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 제거하고 잔부를 HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조시켜 원하는 생성물이 백색 분말로 제공되었으며 (25 mg, 77% 수율) 이는 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용되었다. MS: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FO<sub>3</sub>에 대한 계산값 270.06 [M-H]<sup>-</sup>, 측정값 270.10 [M-H]<sup>-</sup>.

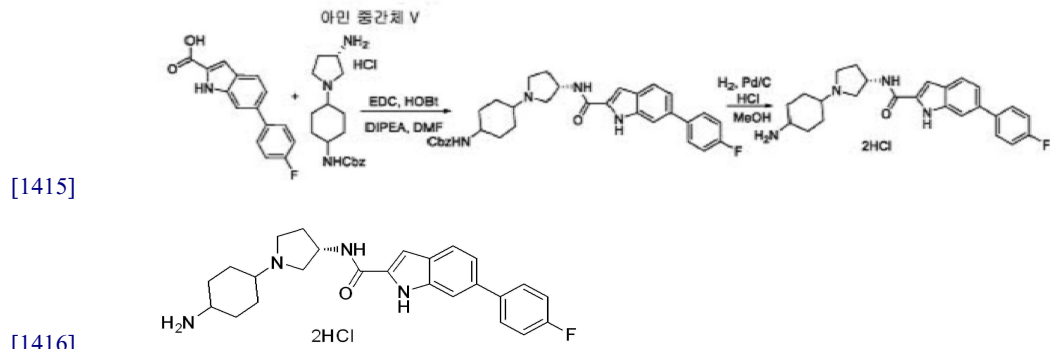
[1410] 단계 3)



[1412] (S)-다이-*tert*-부틸 (5-(6-(4-플루오로페녹시)-1H-인돌-2-카복스아마이드)펜테인-1,4-다이일)다이카바메이트

[1413] 건조 DMF (0.5 mL) 중의 6-(4-플루오로페녹시)-1H-인돌-2-카르복시산 (25 mg, 0.09 mmol) 용액에 DIPEA (0.035 mL, 0.2 mmol), HOBt (10 mg, 0.06 mmol) 및 EDC (23 mg, 0.12 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 다이-*tert*-부틸 (5-아미노펜테인-1,4-다이일)(S)-다이카바메이트 (중간체 B) (30 mg, 0.09 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 이를 EtOAc로 추출하고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시키고 헥세인 중의 30-45% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 얼은 갈색 분말로 제공되었다 (36 mg, 68% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.07 (br, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.77 (br, 1H), 4.62 (br, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.41 (s, 9H).

[1414] 실시예 50. (S)-N-(1-(4-아미노사이클로헥실)피롤리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염

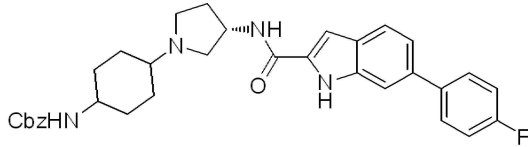


[1417] (S)-N-(1-(4-아미노사이클로헥실)피롤리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염

[1418] MeOH (5 mL) 중의 (S)-벤질 (4-(3-(6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드)피롤리딘-1-일)사이클로헥실)카바메이트 (25 mg, 0.06 mmol) 용액에 Pd/C (10%, 15 mg)를 추가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 하룻밤 동안 교반하였다. 이어서 이를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 메탄올로 세척한 다음, 감압하에 농축시키고 다

이옥세인 중의 HCl (4 M, 0.05 mL)을 추가하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔부를 EtOAc로 배산시키고 침전물이 미색 분말로 수집되었다 (16 mg, 72% 수율).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.28 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 1.53 (m, 4H). MS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}$ 에 대한 계산값 421.23  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 421.30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1419] 필요한 중간체는 다음과 같이 제조되었다:



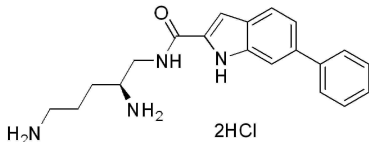
[1420]

[1421] (S)-벤질 (4-(3-(6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복사아마이드)피롤리딘-1-일)사이클로헥실)카바메이트

[1422] 건조 DMF (0.5 mL) 중의 6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복시산 (30 mg, 0.12 mmol) 용액에 DIPEA (0.10 mL, 0.6 mmol), HOBT (15 mg, 0.1 mmol) 및 EDC (30 mg, 0.15 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며 (S)-벤질 (4-(3-아미노피롤리딘-1-일)사이클로헥실)카바메이트 하이드로젠 클로라이드 염 (중간체 V) (50 mg, 0.12 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물이 백색 고체로 제공되었다 (16 mg, 59% 수율). MS:  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산값 555.27  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 555.40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1423] 다음 화합물들이 상기 설명한 절차에 따라 제조되었다.

[1424] 실시예 51. (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-6-페닐-1H-인돌-2-카복사아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 실시예 7의 제제에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었다.

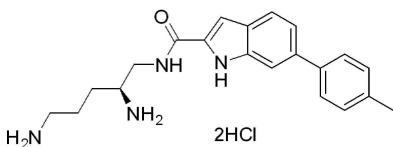


[1425]

[1426]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.86 (m, 4H), 7.60 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 1.87 (m, 4H).

[1427]  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  164.22, 140.84, 137.28, 137.22, 130.17, 128.98, 127.27, 126.96, 126.52, 122.50, 120.11, 109.97, 104.89, 51.66, 40.83, 39.09, 27.12, 23.03. MS:  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 계산값 337.21  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 337.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

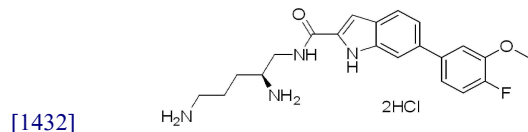
[1428] 실시예 52 (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(p-톨릴)-1H-인돌-2-카복사아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 실시예 7의 제제에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었다.



[1429]

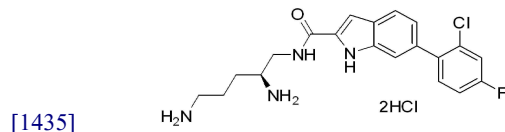
[1430]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.90 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 3.61-3.42 (m, 3H), 3.04 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.79 (m, 4H). MS:  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 계산값 351.21  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 351.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1431] 실시예 53: (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 실시예 7의 제재에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었다.



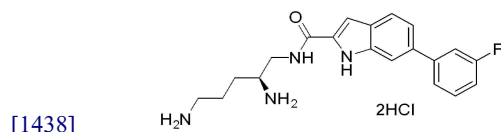
[1433]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 1.82 (m, 4H). MS:  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2$ 에 대한 계산값 385.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 385.25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1434] 실시예 54. (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-플루오로-2-클로로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 실시예 7의 제재에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었다.



[1436]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 1.81 (m, 4H). MS:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}$ 에 대한 계산값 389.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 389.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

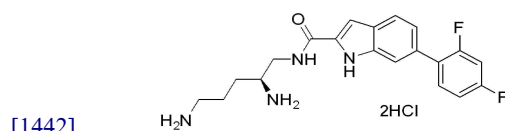
[1437] 실시예 55. (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(3-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 실시예 7의 제재에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었다.



[1439]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.79 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58-7.41 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 1.82 (m, 4H).

[1440] MS:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}$ 에 대한 계산값 355.19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 355.25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

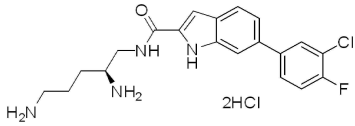
[1441] 실시예 56. (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(2,4-다이플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 실시예 7의 제재에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었다.



[1443]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 1.82 (m, 4H). MS:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 계산값 373.18  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 373.25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1444] 실시예 57. (S)-N-(2,5-다이아미노펜틸)-6-(4-플루오로-3-클로로페닐)-1H-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 실시예 7의 제재에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었다.

[1445]



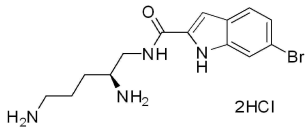
[1446]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.32 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 1.83 (m, 4H). MS:  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}$ 에 대한 계산값 339.07 및 341.07  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 339.10 및 341.10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1447]

실시예 58. (S)-6-브로모-N-(2,5-다이아미노펜틸)-1H-인돌-2-카복사아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 스크리 커플링 없이 실시예 7의 제제에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었다.

[1448]



[1449]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.70 (s, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 1.80 (m, 4H).

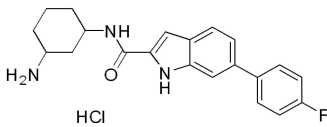
[1450]

MS:  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}$ 에 대한 계산값 339.07 및 341.07  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 339.10 및 341.10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1451]

실시예 59. N-(3-아미노사이클로헥실)-6-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-2-카복사아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 적절하게 보호된 아민 성분을 사용하여 실시예 50의 제제에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었다 (중간체 W).

[1452]



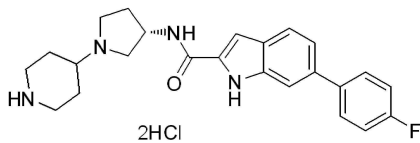
[1453]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 1.93 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.43 (m, 2H). MS:  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}$ 에 대한 계산값 352.17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 352.25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1454]

실시예 60. (S)-6-(4-플루오로페닐)-N-(1-(피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복사아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 적절하게 보호된 아민 성분을 사용하여 실시예 50의 제제에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었다 (중간체 Z3).

[1455]

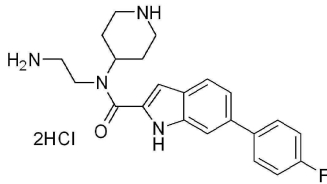


[1456]

MS:  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}$ 에 대한 계산값 407.22  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 407.25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1457]

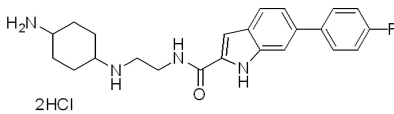
실시예 61. N-(2-아미노에틸)-6-(4-플루오로페닐)-N-(피리딘-4-일)-1H-인돌-2-카복사아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 적절하게 보호된 아민 성분을 사용하여 실시예 50의 제제에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었다 (중간체 X).



[1458]

[1459]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.16 (m, 4H). MS:  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}$ 에 대한 계산값 381.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 381.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

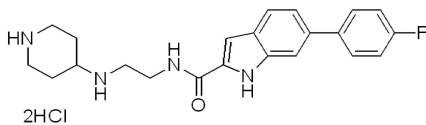
[1460] 실시예 62. *N*-(2-((4-아미노사이클로헥실)아미노)에틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 적절하게 보호된 아민 성분을 사용하여 실시예 50의 제제에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었다 (중간체 Y).



[1461]

[1462]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.51 (m, 4H). MS:  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}$ 에 대한 계산값 395.22  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 395.30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

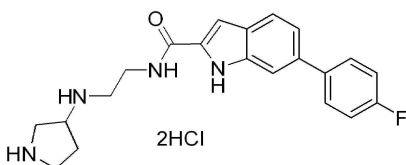
[1463] 실시예 63. 6-(4-플루오로페닐)-*N*-(2-(피리딘-4-일)아미노)에틸)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 적절하게 보호된 아민 성분을 사용하여 실시예 50의 제제에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었다 (중간체 Z).



[1464]

[1465]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.85 (m, 2H). MS:  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}$ 에 대한 계산값 381.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 381.25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1466] 실시예 64. 6-(4-플루오로페닐)-*N*-(2-(피롤리딘-3-일)아미노)에틸)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 적절하게 보호된 아민 성분을 사용하여 실시예 50의 제제에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었다 (중간체 Z1).

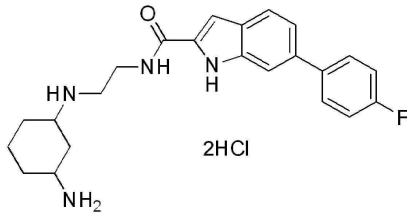


[1467]

[1468]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.45 (m, 3H), 3.36 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.22 (m, 1H). MS:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}$ 에 대한 계산값 367.19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 측정값 367.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1469] 실시예 65. *N*-(2-((3-아미노사이클로헥실)아미노)에틸)-6-(4-플루오로페닐)-1*H*-인돌-2-카복스아마이드 하이드로젠 클로라이드 염은 적절하게 보호된 아민 성분을 사용하여 실시예 50의 제제에 사용된 것과 유사한 방법을 사

용하여 제조되었다 (중간체 Z2).



[1470]

[1471] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.43 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.35 (m, 2H). MS: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O에 대한 계산값 395.22 [M+H]<sup>+</sup>, 측정값 395.30

[1472]

[1473] 실시예 66. 일반적인 테스트 방법의 설명:

[1474] 고유 MIC 분석법

[1475] 액체배지 미량희석에 관한 미국 임상검사 표준 연구원 (CLSI) 지침에 따라 MIC 분석을 수행하였다. 2-배 연속 희석 화합물을 보유한 양이온-조정된 뮐러-힌턴 (Mueller-Hinton) (CAMH) 액체배지를 내포하는 96-웰 플레이트를 5x10<sup>5</sup> CFU/mL의 대수기 (log-phase) 세균과 함께 배양하였다. 각 웰의 최종 부피는 100 μL였다. 각 화합물을 두번씩 테스트하였다. 미량정량 플레이트를 유산소 환경에서 18 시간 동안 37 ° C에서 배양하였다. 이어서 VersaMax 플레이트 판독기 (Molecular Devices, Inc.)를 사용하여 600 nm에서 플레이트를 판독하여 세균 성장을 테스트하였다. MIC는 세균 성장의 90%를 저해한 최저 화합물 농도로 정의되었다.

[1476] 실험 EPI들의 고유 MIC를 상기 방법으로 테스트하였다. 2-배 연속 희석은 96-웰 플레이트의 첫 번째 컬럼에 있는 테스트된 화합물 100 μg/mL로 시작한다. 다음과 같은 그람 음성 세균 균주들이 이 분석에 포함되었다:

[1477] 대장균 ATCC 25922

[1478] 클레브시엘라 뉴모니아에 ATCC 13883 및 ATCC 10031

[1479] 슈도모나스 아에루기노사 ATCC 27853.

[1480] 아시네토박터 바우마니 ATCC 19606

[1481] 세균 EPI 분석법

[1482] 1단계 테스트

[1483] 이 연구의 목적을 위한 EPI 분석은 MIC 분석법을 나타내며, 이 분석법에서 세균에 대한 항생제의 MIC는 실험적 배출 펌프 억제제 (EPI)의 존재하에 테스트된다. 이 분석법에서 나타나는 EPI의 최고 농도는 일반적으로 해당 화합물의 고유 MIC의 ½이다. EPI의 고유 MIC가 100 μg/mL 보다 큰 경우, EPI 분석법은 50 μg/mL를 사용하여 테스트되었다. EPI의 연속 희석을 사용하여, 이후 항생제 활성의 개선을 평가하였다. EPI 화합물 존재시 항생제의 MIC를 항생제 단독의 고유 MIC와 비교하여 상대 EPI 활성을 결정하였다. 항생제에 사전-노출되었던 세균에 대한 EPI의 효능을 평가하기 위해, 사용되었던 세균의 접종물질을 (배출 펌프 발현을 유도하기 위하여) 항생제의 ½ MIC에 노출시킨 후 단일 콜로니로서 단리된 세균 배양물로부터 유발하였으며, 이는 EPI와 조합하여 사용하고자 하였다.

[1484] 실시예 67. 표준 EPI 분석법.

[1485] *P. 아에루기노사* ATCC 27853에 대한 2개의 테스트 항생제 (레보플록사신 및 세페핌)의 MIC 값들에 대한 **실시예 6**의 영향을 우리의 표준 EPI 분석법을 사용하여 평가하였다. 레보플록사신 및 세페핌 모두는 *P. 아에루기노사* 내 배출 펌프의 기질들로 공지되어 있으므로, EPI 활성에 관하여 분석될 테스트 항생제로 매우 적합하다.

[1486] 우리의 표준 EPI 분석법에서, 테스트 항생제의 MIC를 EPI의 아-억제 농도 부재시 그리고 존재시 결정한다. 먼저, 사용된 아-억제 농도는 EPI의 ½ x MIC였다. *P. 아에루기노사* ATCC 27853에 대한 **실시예 6**의 고유 MIC가 25 μg/mL일 때, 우리는 표준 EPI 분석법에서 12.5 μg/mL (½ x MIC) 또는 그 보다 낮은 **실시예 6**을 사용하였

다. EPI 부재시 *P. 아에루기노사* ATCC 27853에 대한 레보플록사신의 MIC는 1 µg/mL이다. 6.25 µg/mL의 **실시예 6** 존재시, 레보플록사신의 MIC는 0.063 µg/mL로 현저히 감소하였는데, 이는 EPI 부재시 레보플록사신의 MIC (1 µg/mL)에 비해 32-배 감소된 것이다. 세페핌이 테스트 항생제로 사용되었을 때, 세페핌의 MIC는 EPI 부재시 2 µg/mL로부터 12.5 µg/mL의 **실시예 6** 존재시 1.0 µg/mL로 2-배만큼 감소하였다. 유사한 방법을 사용하여, 항생제로 클라리스로마이신을 사용하여 다양한 농도의 이들 EPI 존재시 *대장균* ATCC 25922와의 상승작용을 조사하였다.

[1487] 2단계 테스트

[1488] 두 번째 단계로 EPI 활성을 나타내었던 화합물들에 대한 *시험관내* 평가가 수행되었으며, 여기서 세균들은 그 MIC의 1/2의 항생제에 사전-노출되었다. 이러한 새로운 평가 방법은 마우스 감염 모델에서 *생체내* 유사한 효능을 나타낸 화합물에 비해 *시험관내*에서 항생제와의 상승작용을 나타내었던 화합물에 대하여 더 우수한 예측을 제공한다. 이들 "사전-노출 세균 EPI 분석"은 *생체내*에서 추가 평가하기 위한 화합물의 선택을 우선 순위화하는데 매우 효과적인 방법인 것으로 입증되었다.

[1489] 실시예 68. 사전-노출 세균 EPI 분석

[1490] 사전-노출 EPI 분석을 위해, 분석에서 사용되는 *P. 아에루기노사* ATCC 27853 세균을 먼저 37 ° C CAMH에서 1/2 x MIC의 테스트 항생제 (세페핌 또는 레보플록사신) 존재하에 하룻밤 성장시켰다. 이러한 사전-노출을 뒷받침하는 원리는 테스트 항생제의 아-억제 농도에 대한 세균의 노출이, 존재하는 경우, 배출 펌프의 발현을 유도할 것이라는 점이며, 이는 *생체내* 시나리오를 더욱 정확하게 나타낼 수 있다.

[1491] 세페핌에 사전-노출되었던 *P. 아에루기노사* 세균에 대한 세페핌의 MIC는 노출되지 않았던 *P. 아에루기노사*에 대한 세페핌의 MIC (1 µg/mL) 보다 8-배 더 높은 16 µg/mL인 것으로 결정되었다. 이어서 사전-노출된 세균에 대한 세페핌의 MIC에 대한 **실시예 20**의 영향이, 96-웰 플레이트를 접종하기 위해 사전-노출된 세균들이 사용된 것을 제외하고 상기 설명한 표준 EPI 분석법과 유사한 방식으로 분석되었다. 6.25 µg/mL의 **실시예 20** 존재시, 세페핌-노출된 *P. 아에루기노사*에 대한 세페핌의 MIC는 16 µg/mL에서 0.5 µg/mL으로, 8-배 감소되었다. 이러한 결과는 **실시예 20**이 세페핌에 사전-노출되었던 세균에서 유도된 펌프를 억제할 수 있음을 나타낸다.

[1492] 그러므로 사전-노출 EPI 분석을 사용함으로써, 상이한 항생제에 노출시 유도되는 배출 펌프를 억제하는 EPI의 능력에 관한 정보를 얻을 수 있다. 이러한 정보는 *생체내* 실험들을 지시하고 특정 EPI-항생제 쌍의 효능을 예측함에 유용하다.

[1493] 실시예 69. 배출 억제에 관한 형광-기반 세포 분석

[1494] 배출 펌프들의 활성에 대한 잠재적인 EPI 화합물의 영향을 또한 그람 음성 세균 배출 펌프의 공지된 기질인 Hoechst 33342의 배출을 측정하는 형광-기반 세포 분석으로 평가하였다. 세포내 세균 DNA에 결합시, Hoechst 33342는 밝게 형광되는 반면, 세균 세포 밖의 결합되지 않은 형광단은 형광을 거의 또는 전혀 나타내지 않는다. 그러므로, 세균 세포 내부로부터 외부로의 Hoechst 33342의 배출은 실질적인 형광 감소와 연관된다.

[1495] 하룻밤 배양물로부터 원심분리하여 세균 세포들을 수확하였으며, 세포 펠릿을 1 mM MgCl<sub>2</sub>를 함유하는 포스페이트-완충액 (PBSM)으로 세척하였다. 세포들을 세척한 후, 세포 펠릿들을 PBSM에 재현탁시켜 600 nm에서 0.6 내지 0.9의 최종 OD를 달성하였다. 이어서 카보닐 시아나이드 3-클로로페닐하이드라존 (CCCP)을 3 내지 10 µM 범위의 최종 농도까지 추가하여 배출 펌프 기능에 필요한 ATP를 고갈시켰다. 이어서 10 µM 최종 농도까지 Hoechst 33342를 추가하고, 세포들을 37 ° C에서 0.5 내지 18 시간 동안 유산소적으로 배양하였다. 이러한 세균 현탁액 (200 µL)을 1.6 내지 25 µg/mL 범위 농도의 테스트 EPI 화합물들 또는 균등한 부피의 비히클 (DMSO) 단독을 내포하는 검은색의 편평-바닥 96-웰 플레이트의 웰들에 추가하였다. 플레이트 볼텍서를 사용하여 상기 세균 세포들을 테스트 EPI 화합물들과 혼합하고, 상기 플레이트들을 37° C에서 5분 동안 예비-배양한다. 예비-배양 후, 10 내지 50 mM 최종 농도까지 포도당을 추가하여 Hoechst 33342 배출이 개시되었다. SpectraMax®2 형광 플레이트 판독기 (Molecular Devices, Inc., Sunnyvale, CA)를 사용하여 37° C에서 각 웰의 형광을 20 내지 60 분 동안 분 당 1회 모니터링하였다. 여기 및 방출 파장을 각각 355 및 460 nm로 설정하였다. *대장균* ATCC 25922, *K. 뉴모니아에* ATCC 13883, *P. 아에루기노사* ATCC 27853 및 *아시네토박터 바우마니* ATCC 19606을 본 분석에서 모델 그람 음성 세균 균주로 사용하였다.

[1496] 세균 EPI을 *생체내* 평가하기 위한 일반적인 방법은, 항생제 및 EPI 모두가 상승작용을 달성하기 위하여 존재할 필요가 있다는 사실로 인하여 복잡하다. 일반적인 방법은 마우스 패혈증 모델에서 세균 EPI들의 상대 효능을

정함에 효과적임이 입증되었음이 발견되었다. 세균 EPI가 먼저 패혈증 마우스에게 정맥내 투여되고, 5분 후 항생제가 정맥내 투여 또는 경구 투여된다. 이어서 추가 5분 후 부스터로 작용하는 두 번째 EPI 투여가 피하 투여되고, 두 번째 EPI 투여 후 항생제의 최종 정맥내 또는 경구 투여가 후속된다. 많은 사례들에서, 이러한 요법은 상승작용을 설명하고 감염된 마우스의 생존을 가능하게 함에 효과적인 것으로 입증되었다. 일부 사례들에서, 치유에 영향을 주기 위하여 24시간 후 1일차에 투여된 EPI 및 항생제 모두의 두 번째 요법이 필요하였다.

[1497] 실시예 70. 배출 펌프 억제제의 생체내 효능의 평가 방법

[1498] 세균 배출 펌프 억제제 (EPIs)의 생체내 효능의 결정은 마우스 패혈증 감염 모델을 사용하여 효과적으로 결정될 수 있다. 전신 감염은 Swiss Webster 암컷 마우스에서, 5% 무신 중 대략  $5 \times 10^5$  개 세포 농도로 세균 (가령, *P. 아에루기노사* [ATCC 27853])을 함유하는 접종물질을 500 ul 복강내 주사하여 시작된다. 실험 그룹 (각 4-6마리 감염된 마우스)들은 양성 및 음성 대조 모두, 그리고 항생제 단독 또는 EPI 단독으로 치료된 감염된 마우스, 그리고 항생제와 조합하여 투여된 EPI로 구성된다. 감염 후 5마리 병어리들에게 EPI가 iv 투여되며, 항생제, 가령, 세페핌 (250 ul의 10 mg/ml 용액)은 감염 10분 후에 투여된다. 이어서 두 번째 용량의 EPI가 감염 20 분 후에 sc 투여되며, 감염 후 25분에 세페핌이 다시 투여된다 (250 ul의 10 mg/ml 용액). 세페핌 단독으로 치료받은 마우스들에게 감염 10 및 25분 후에 iv로 용량 (250 ul의 10 mg/ml 용액)을 b.i.d.로 주사하였다. EPI 단독으로 치료받은 마우스들은 감염 5분 후 iv로 그리고 감염 20분 후 sc로 치료받았다. 4-6마리의 감염된 마우스들로 구성된 추가 실험 그룹들은 적절한 시점에서 비히클 단독으로 치료되거나 치료되지 않았다. 필요에 따라, 이러한 요법은 분석 2일차에 감염 24시간 후에 반복될 것이다.

실험	EPI	생존 % (24 시간) 비히클 대조	생존 %* (72 시간) 항생제 단독	생존 %* (72 시간) 항생제 + EPI
#512	<b>실시예 6</b>	0%	25%	100%

[1499] \* 세페핌, 10 mg/ml b.i.d.; 250 ul; **실시예 6**; 3.0 mg/ml b.i.d.

[1501] 실시예71. 다음은 사람에게 치료적 또는 예방적으로 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 ('화합물 X') 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 대표적인 제약학적 투약형들을 설명할 수 있다. 정제는 선택적으로 장용 코팅을 포함할 수 있다.

[1502]	(i) 표 1	mg/정제
[1503]	화합물 X=	100.0
[1504]	락토오스	77.5
[1505]	포비돈	15.0
[1506]	크로스카르멜로오스 소듐	12.0
[1507]	미세결정질 셀룰로오스	92.5
[1508]	마그네슘 스테아레이트	3.0
[1509]		300.0
[1510]	(ii) 표 2	mg/정제
[1511]	화합물 X=	20.0
[1512]	미세결정질 셀룰로오스	410.0
[1513]	전분	50.0
[1514]	전분 글리콜산 나트륨	15.0
[1515]	마그네슘 스테아레이트	5.0
[1516]		500.0
[1517]	(iii) 캡슐	mg/캡슐

[1518]	화합물 X=	10.0
[1519]	콜로이드 실리콘 다이옥사이드	1.5
[1520]	락토오스	465.5
[1521]	전호화 전분	120.0
[1522]	마그네슘 스테아레이트	<u>3.0</u>
[1523]		600.0
[1524]	(iv) 주사 1 (1 mg/mL)	<u>mg/mL</u>
[1525]	화합물 X= (유리산 형태)	1.0
[1526]	이염기 인산 나트륨	12.0
[1527]	일염기 인산 나트륨	0.7
[1528]	염화 나트륨	4.5
[1529]	1.0 N 수산화 나트륨 용액	
[1530]	(7.0-7.5로 pH 조정)	q.s.
[1531]	주사용수	q.s. ad 1 mL
[1532]	(v) 주사 2 (10 mg/mL)	<u>mg/mL</u>
[1533]	화합물 X= (유리산 형태)	10.0
[1534]	일염기 인산 나트륨	0.3
[1535]	이염기 인산 나트륨	1.1
[1536]	폴리에틸렌 글리콜 400	200.0
[1537]	1.0 N 수산화 나트륨 용액	
[1538]	(7.0-7.5로 pH 조정)	q.s.
[1539]	주사용수	q.s. ad 1 mL
[1540]	(vi) 에어로졸	<u>mg/캔</u>
[1541]	화합물 X=	20.0
[1542]	올레산	10.0
[1543]	트라이클로로모노플루오로메테인	5,000.0
[1544]	다이클로로다이플루오로메테인	10,000.0
[1545]	다이클로로테트라플루오로에테인	5,000.0
[1546]	상기 제제들은 제약학 분야에 널리 공지된 종래의 절차들에 의해 수득될 수 있다.	
[1547]	모든 간행물, 특허, 및 특허 문헌들은 개별적으로 참고문헌으로 포함된 것처럼 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다. 본 발명을 다양한 구체적인 바람직한 구체예들 및 기술들과 관련하여 설명하였다. 그러나, 본 발명의 사상 및 범위내에 속하는 많은 변형 및 변화들이 이루어질 수 있음이 이해되어야 한다.	