



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0024906
(43) 공개일자 2024년02월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
 C07D 401/14 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
 C07D 405/14 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
 C07D 471/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 C07D 401/12 (2013.01)
 A61K 31/497 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7001056
- (22) 출원일자(국제) 2022년06월22일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년01월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2022/100435
- (87) 국제공개번호 WO 2022/268119
 국제공개일자 2022년12월29일
- (30) 우선권주장
 202110694497.1 2021년06월22일 중국(CN)
 (뒷면에 계속)

- (71) 출원인
 메드샤인 디스커버리 아이엔씨.
 중국 지양수 210032 난징, 지양베이 뉴 디스트릭트, 넘버 9 가오신 로드, 룸 218
- (72) 발명자
 치안 웨유안
 중국, 상하이 200131, 푸둥 뉴 에어리어, 288 푸테중 로드
 양 춘다오
 중국, 상하이 200131, 푸둥 뉴 에어리어, 288 푸테중 로드
- (74) 대리인
 특허법인한얼

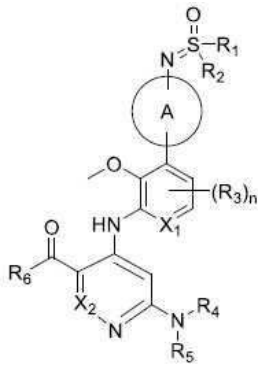
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 설폭시민 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

설폭시민 화합물 및 이의 용도. 구체적으로 하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 개시되어 있다.

화학식 II



(52) CPC특허분류

C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)

(30) 우선권주장

202210002094.0 2022년01월04일 중국(CN)
202210665753.9 2022년06월13일 중국(CN)

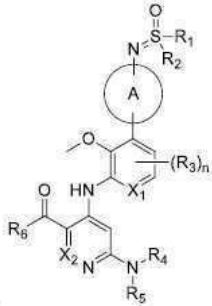
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

화학식 II



위의 화학식 II에서

환 A는 6원 헤테로아릴이고;

X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고;

R₁ 및 R₂는 C₁₋₃ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_a로 임의로 치환되고;

대안적으로, R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 S 원자와 함께 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_a로 임의로 치환되고;

각각의 R₃은 수소, 중수소, 불소, 염소, 브롬, C₁₋₃ 알킬 및 C₁₋₃ 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

R₄는 수소, -C(=O)R₄₁, -C(=O)NR₄₂R₄₃, 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 페닐로부터 선택되고, 여기서 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 페닐은 1, 2 또는 3개의 R_b로 임의로 치환되고;

R₄₁은 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 페닐 및 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 페닐 및 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_c로 임의로 치환되고;

R₄₂는 수소 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되고;

R₄₃은 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴 및 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴 및 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_c로 임의로 치환되고;



R₅는 수소 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되고;

R₆는 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₆ 사이클로알킬, -NH-C₁₋₃ 알킬 및 -NH-C₃₋₆ 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₆ 사이클로알킬, -NH-C₁₋₃ 알킬 및 -NH-C₃₋₆ 사이클로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_d로 임의로 치환되고;



R_a, R_b, R_c 및 R_d는 H, 중수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, CN, NH₂, C₁₋₃ 알킬 및 C₁₋₃ 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

n은 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 환 A가  및  로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제2항에 있어서, 환 A가  및  로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R₁ 및 R₂가 메틸, 에틸 및 프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 메틸, 에틸 및 프로필이 1, 2, 3 또는 4개의 R_a로 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.











청구항 5

제4항에 있어서, R₁ 및 R₂가 메틸로부터 독립적으로 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.






청구항 6

제1항에 있어서, R₁ 및 R₂가 이들이 부착된 S 원자와 함께 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이 1, 2, 3 또는 4개의 R_a로 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서, 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이  ,  ,  ,  및  로부터 선택되고, 여기서  ,  ,  ,  및  가 1, 2, 3 또는 4개의 R_a로 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.








청구항 8

제7항에 있어서, 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이  ,  ,  ,  및  로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R_a가 수소로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서, 구조적 모이어티(structural moiety)  가  ,  ,  ,  ,  및  로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

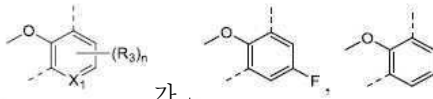
청구항 11

제1항에 있어서, X_1 이 N 및 CH로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

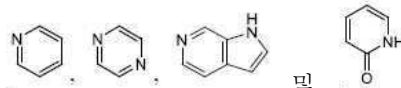
제1항에 있어서, 각각의 R_3 이 수소 및 불소로부터 독립적으로 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

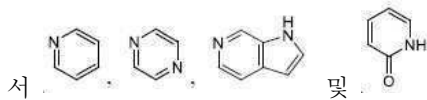


제1항에 있어서, 구조적 모이어티 가 및 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14



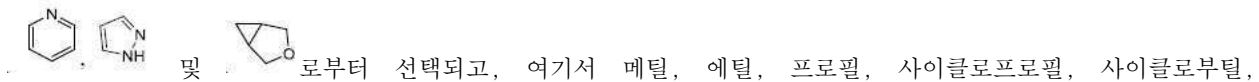
제1항에 있어서, R_4 가 수소, $-C(O)R_{41}$, $-C(O)NR_{42}R_{43}$, 로부터 선택되고, 여기



서 가 1, 2 또는 3개의 R_5 로 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제14항에 있어서, R_{41} 이 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 로부터 선택되고, 여기서



로부터 선택되고, 여기서 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 로부터 선택되고, 여기서

의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제14항에 있어서, R_{42} 가 수소로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제14항에 있어서, R_{43} 이 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 및 사이클로부틸로부터 선택되고, 여기서 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필 및 사이클로부틸이 1, 2, 3 또는 4개의 R_c 로 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R_c 가 H로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는

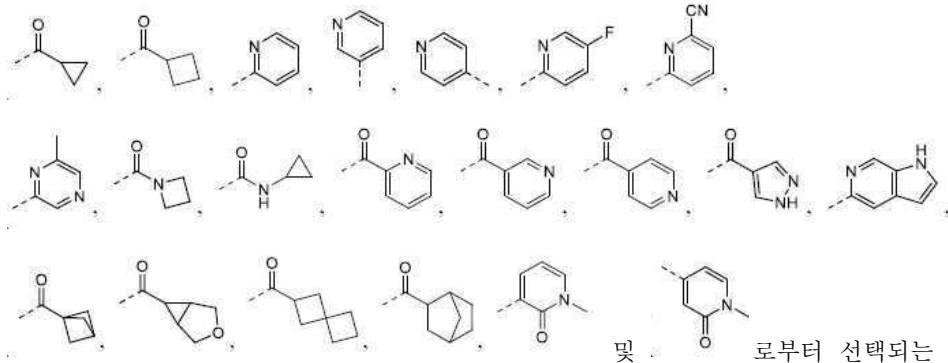
염.

청구항 19

제1항에 있어서, R₆가 수소, 불소, CN 및 메틸로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항에 있어서, R₄가



으로 허용되는 염.

청구항 21

제1항에 있어서, R₅가 수소, 메틸 및 에틸로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제1항에 있어서, R₆이 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH-사이클로프로필 및 -NH-사이클로부틸로부터 선택되고, 여기서 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH-사이클로프로필 및 -NH-사이클로부틸이 1, 2, 3 또는 4개의 R₄로 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제22항에 있어서, R₆이 메틸, 에틸, -NHCH₃ 및 사이클로프로필로부터 선택되고, 여기서 메틸, 에틸, -NHCH₃ 및 사이클로프로필이 1, 2, 3 또는 4개의 R₄로 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 24

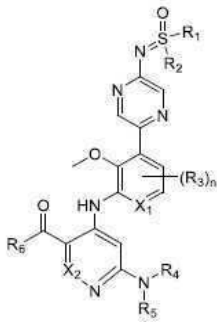
제22항 또는 제23항에 있어서, R₄가 수소, 중수소 및 메톡시로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제1항에 있어서, R₆이 -CH₂CD₃, -CH₂CH₃, -NHCD₃, -CH₂OCH₃, -CH₃ 및 사이클로프로필로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

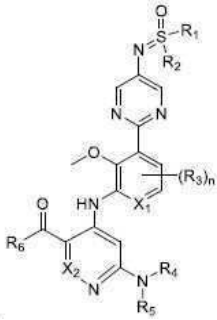
청구항 26

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 II-1 또는 II-2로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:
화학식 II-1



또는

화학식 II-2

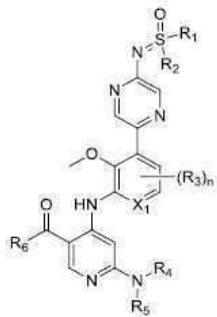


여기서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X₁, X₂ 및 n은 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 27

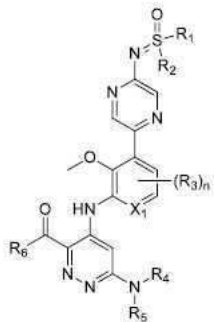
제26항에 있어서, 화합물이 화학식 II-1-1 또는 II-1-2로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

화학식 II-1-1



또는

화학식 II-1-2

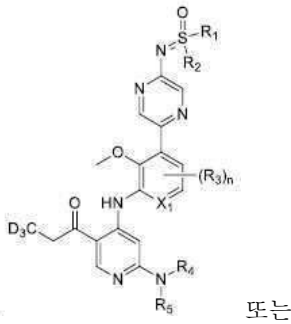


여기서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X₁ 및 n은 제24항에 정의된 바와 같다.

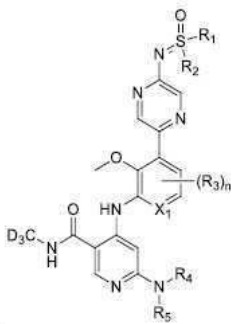
청구항 28

제27항에 있어서, 화합물이 화학식 II-1-1-1 또는 II-1-1-2로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

화학식 II-1-1-1



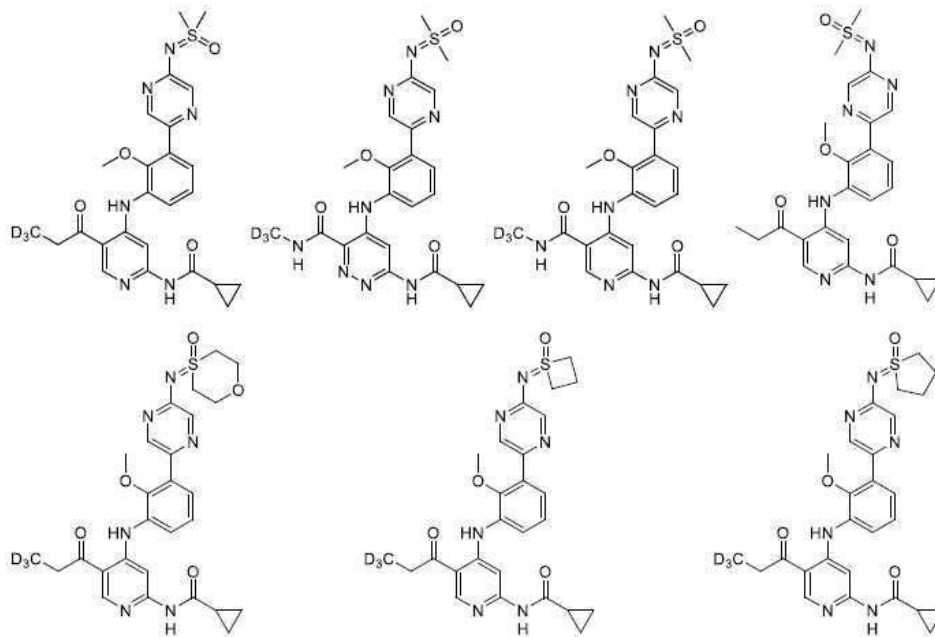
화학식 II-1-1-2

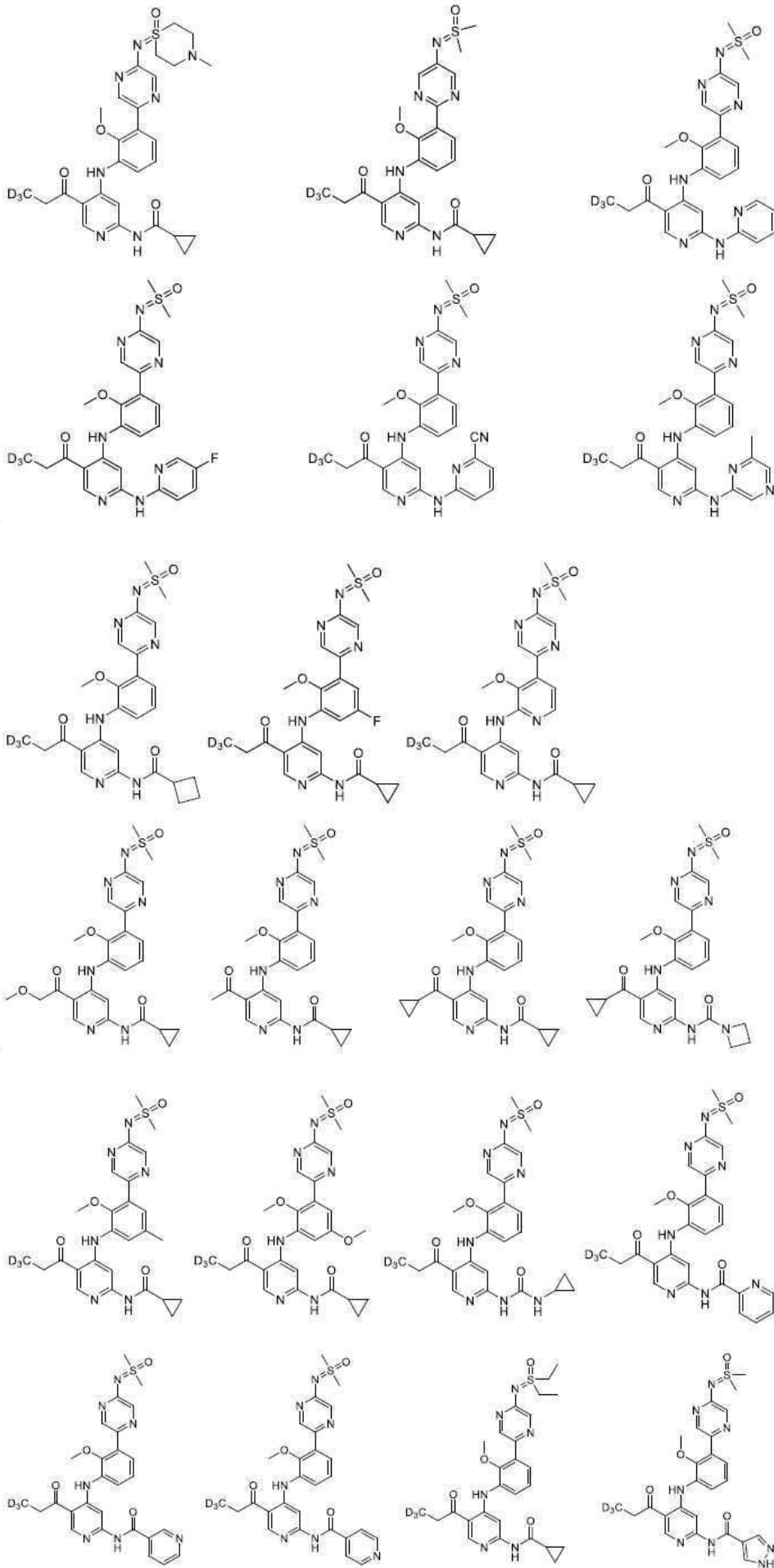


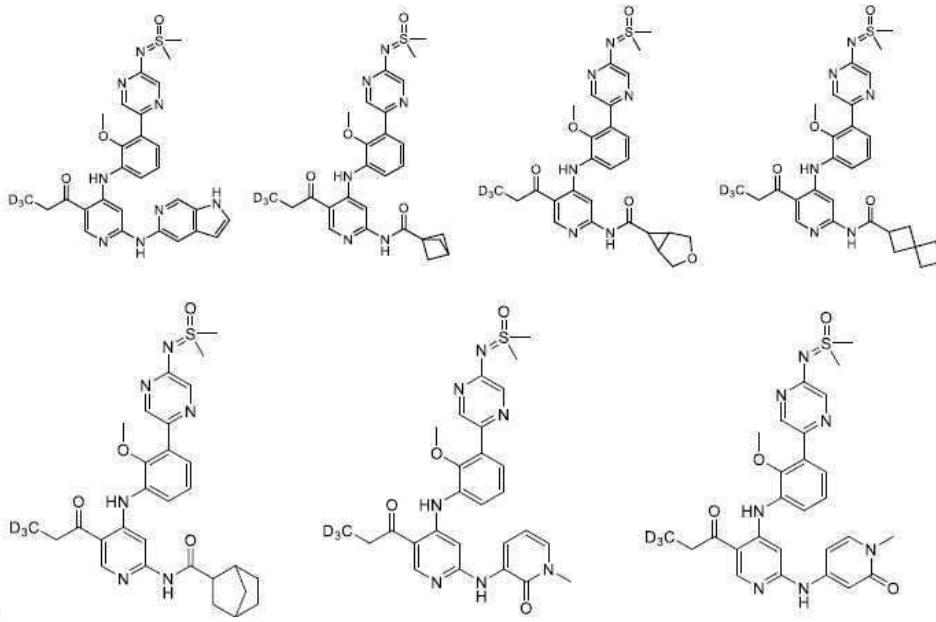
여기서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X₁ 및 n은 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 29

하기 화합물 중 하나인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:







발명의 설명

기술분야

[0001] 본 출원은 다음의 우선권을 주장한다:

[0002] 2021년 6월 22일에 출원된 제CN202110694497.1호;

[0003] 2022년 1월 14일에 출원된 제CN202210002094.0호;

[0004] 2022년 6월 13일에 출원된 제CN202210665753.9호.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 개시내용은 설폰시민 화합물의 부류 및 이의 용도, 특히 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

배경기술

[0007] 야누스 키나제(Janus kinase, JAK) 계열은 주로 사이토카인 수용체에 의해 매개되는 신호전달 경로를 조절하는 것을 담당하는 세포내 비-수용체 티로신 키나제의 한 부류이다. 이러한 신호전달 경로는 다양한 사이토카인, 성장 인자 및 수용체에 의해 활성화될 수 있으며, 다양한 유형의 세포의 증식, 분화, 아포토시스(apoptosis), 혈관신생 및 면역 조절과 같은 중요한 생리학적 과정에 관여한다. 야누스 키나제 계열은 포유류에서 4가지 동형을 포함한다: JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2(티로신 키나제 2).

[0008] 동일한 계열의 다른 키나제와 마찬가지로, TYK2는 또한 C-말단 슈도키나제 영역(JH2) 및 키나제 영역(JH1)을 포함한 7개의 상동 도메인(JAK 상동성 도메인, JH) 뿐만 아니라 N-말단 FERM 영역(Four.1 단백질, Ezrin, Radixin, Moesin) 및 SH2 도메인(srchomology 2 도메인)으로 구성된 구조적으로 보존된 4개의 도메인을 갖는다.

[0009] 세포에서, TYK2는 JAK2와 이량체를 형성하여 IL-23 및 IL-12의 신호전달을 매개하고, 또한 JAK1과 이량체를 형성하여 I형 인터페론에 대한 반응을 매개할 수 있다. 이들 사이토카인은 건선(psoriasis), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease, IBD) 및 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)와 같은 다양한 염증성 및 자가면역 질환의 발병에 관여한다. TYK2를 억제함으로써, 일부 염증성 사이토카인의 신호전달 경로를 차단하여 관련 질환 치료 목적을 달성할 수 있다.

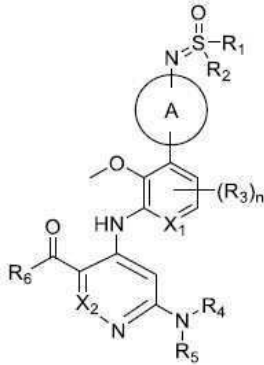
[0010] 현재의 TYK2 억제제는 주로 키나제 도메인(JH1)을 억제하는 오르토스테릭 억제제(orthosteric inhibitor) 및 슈도키나제 도메인(JH2)을 억제하는 알로스테릭 억제제(allosteric inhibitor)를 포함한다. 오르토스테릭 억제제는 화이자의 PF-06826647로 대표되며, 이것은 플라크(plaque) 및 궤양성 대장염(ulcerative colitis)과 같은

질환을 치료하는 데 사용되며, 현재 2상 임상 시험중에 있다. 알로스테릭 억제제는 BMS-986165로 대표된다. 대규모 건선 치료를 위한 BMS-986165의 임상 시험이 탁월한 임상 효과와 우수한 안전성으로 3상까지 진행되었다. 동시에, BMS-986165는 크론병(Crohn's disease), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 및 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus)를 포함하는 다양한 자가면역 질환에 대해서도 임상 연구 중이다. BMS-986165 외에도, Nimbus가 전임상 스크리닝에서 여러 TYK2 알로스테릭 억제제를 보유하고 있으며, Hisco가 인수한 Frontera의 TYK2 알로스테릭 억제제 FTP-637(최근 보고)은 I상 임상 시험에 들어가기 위해 준비하고 있다.

발명의 내용

[0011] 본 개시내용은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0012] 화학식 II



[0013] .

[0014] 여기서

[0015] 환 A는 6원 헤테로아릴이고;

[0016] X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고;

[0017] R₁ 및 R₂는 C₁₋₃ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_a로 임의로 치환되고;

[0018] 대안적으로, R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 S 원자와 함께 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_a로 임의로 치환되고;

[0019] 각각의 R₃은 수소, 중수소, 불소, 염소, 브롬, C₁₋₃ 알킬 및 C₁₋₃ 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0020] R₄는 수소, -C(=O)R₄₁, -C(=O)NR₄₂R₄₃, 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 페닐로부터 선택되고, 여기서 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 페닐은 1, 2 또는 3개의 R_b로 임의로 치환되고;

[0021] R₄₁은 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 페닐 및 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 페닐 및 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_c로 임의로 치환되고;

[0022] R₄₂는 수소 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되고;

[0023] R₄₃은 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴 및 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴 및 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_c로 임의로 치환되고;

[0024] R₅는 수소 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되고;

[0025] R₆은 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₆ 사이클로알킬, -NH-C₁₋₃ 알킬 및 -NH-C₃₋₆ 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₆ 사이클로알킬, -NH-C₁₋₃ 알킬 및 -NH-C₃₋₆ 사이클로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_d로

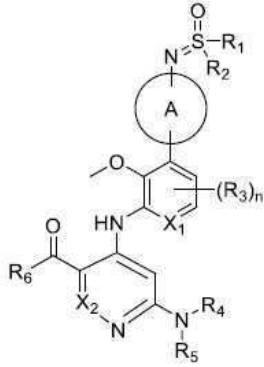
임의로 치환되고;

[0026] R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 H, 중수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, CN, NH_2 , C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0027] n 은 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된다.

[0028] 본 개시내용은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0029] 화학식 II



[0030] A

[0031] 여기서

[0032] 환 A는 6원 헤테로아릴이고;

[0033] X_1 및 X_2 는 N 및 CH로부터 독립적으로 선택되고;

[0034] R_1 및 R_2 는 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_a 로 임의로 치환되고;

[0035] 대안적으로, R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 S 원자와 함께 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_a 로 임의로 치환되고;

[0036] 각각의 R_3 은 수소, 중수소, 불소, 염소, 브롬, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0037] R_4 는 수소, $-C(=O)R_{41}$ 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 5원 내지 6원 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 R_b 로 임의로 치환되고;



[0038] R_{41} 은 C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_c 로 임의로 치환되고;

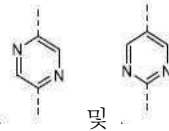
[0039] R_5 는 수소 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

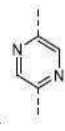
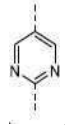
[0040] R_6 은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, $-NH-C_{1-3}$ 알킬 및 $-NH-C_{3-6}$ 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, $-NH-C_{1-3}$ 알킬 및 $-NH-C_{3-6}$ 사이클로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_d 로 임의로 치환되고;

[0041] R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 H, 중수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, CN, NH_2 , C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0042] n 은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0043] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 환 A는  및 로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.



[0044] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 환 A는  및  로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

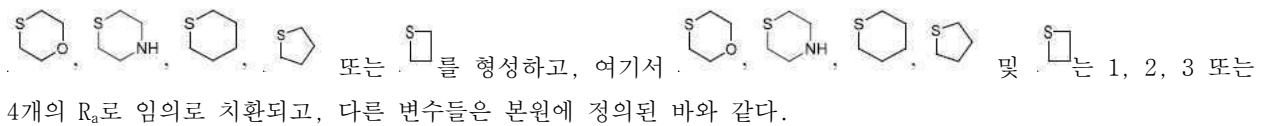
[0045] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R₁ 및 R₂는 메틸, 에틸 및 프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 메틸, 에틸 및 프로필은 1, 2, 3 또는 4개의 R_a로 임의로 치환되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.






[0046] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R₁ 및 R₂는 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0047] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R₁ 및 R₂는 메틸로부터 독립적으로 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.








[0048] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 S 원자와 함께 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_a로 임의로 치환되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.







[0049] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 S 원자와 함께



[0050] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 S 원자와 함께 , , ,  및  을 형성하며, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0051] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_a는 수소로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0052] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 구조적 모이어티(structural moiety)  는 , , , ,  및  로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

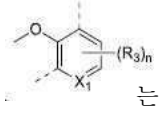
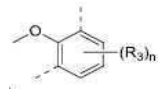
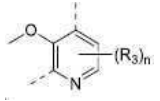
[0053] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 구조적 모이어티  는 , , ,  및  로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

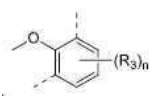
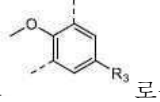
[0054] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 각각의 X₁은 N으로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

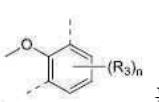
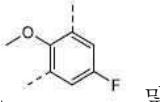
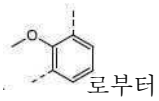
[0055] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 각각의 X₁은 CH로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된

바와 같다.



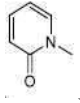



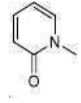
[0056] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 각각의 R_3 은 수소 및 불소로부터 독립적으로 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.





[0057] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 구조적 모이어티  는  및  로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0058] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된  는  로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0059] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된  는  및  로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0060] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된  는  로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0061] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_4 는 수소, $-C(O)R_{41}$, $-C(O)NR_{42}R_{43}$, , ,  및  로부터 선택되고, 여기서 , ,  및  는 1, 2 또는 3개의 R_b 로 임의로 치환되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

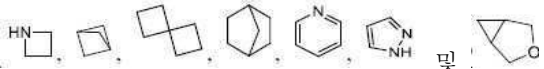
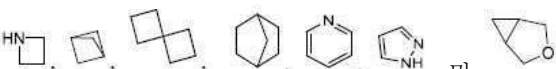
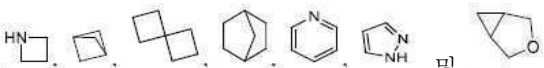
[0062] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_4 는 수소, $-C(O)R_{41}$,  및  로부터 선택되고, 여기서  및  는 1, 2 또는 3개의 R_b 로 임의로 치환되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0063] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_b 는 수소, 중수소, 불소, CN, NH_2 , 메틸, 에틸, 메톡시 및 에톡시로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

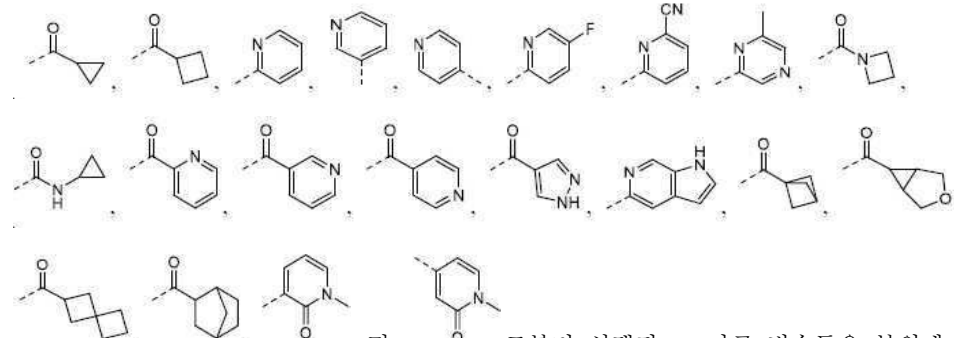
[0064] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_b 는 수소, 불소, CN 및 메틸로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0065] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_b 는 수소로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0066] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_b 는 불소로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

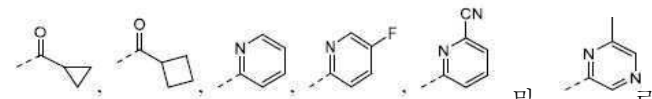
- [0067] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_b 는 CN으로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0068] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_b 는 메틸로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0069] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_b 는 메톡시로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0070] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_{11} 은 메틸, 에틸, 프로필, C_{3-8} 사이클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴 및 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 메틸, 에틸, 프로필, C_{3-8} 사이클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴 및 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_c 로 임의로 치환되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0071] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_{11} 은 메틸, 에틸, 프로필 및 C_{3-4} 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 메틸, 에틸, 프로필 및 C_{3-4} 사이클로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R_c 로 임의로 치환되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0072] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 C_{3-4} 사이클로알킬은 사이클로프로필 및 사이클로부틸로부터 선택되고, 여기서 사이클로프로필 및 사이클로부틸은 1, 2, 3 또는 4개의 R_c 로 임의로 치환되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0073] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_{11} 은 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 로부터 선택되고, 여기서 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 는 1, 2, 3 또는 4개의 R_c 로 임의로 치환되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0074] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_{11} 은 사이클로프로필 및 사이클로부틸로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0075] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_c 는 수소이고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0076] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_{11} 은 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0077] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_{12} 는 수소로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0078] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_{13} 은 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 및 사이클로부틸로부터 선택되고, 여기서 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필 및 사이클로부틸은 1, 2, 3 또는 4개의 R_c 로 임의로 치환되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0079] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_{13} 은 사이클로프로필로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0080] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_4 는



및 로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0081] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_4 는



로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0082] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_5 는 수소, 메틸 및 에틸로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0083] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_5 는 수소로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0084] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_5 는 메틸로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0085] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_6 는 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH$ -사이클로프로필 및 $-NH$ -사이클로부틸로부터 선택되고, 여기서 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH$ -사이클로프로필 및 $-NH$ -사이클로부틸은 1, 2, 3 또는 4개의 R_d 로 임의로 치환되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0086] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_6 는 메틸, 에틸, $-NHCH_3$ 및 사이클로프로필로부터 선택되고, 여기서 메틸, 에틸, $-NHCH_3$ 및 사이클로프로필은 1, 2, 3 또는 4개의 R_d 로 임의로 치환되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0087] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_6 는 메틸, 에틸 및 $-NHCH_3$ 으로부터 선택되고, 여기서 메틸, 에틸 및 $-NHCH_3$ 은 1, 2, 3 또는 4개의 R_d 로 임의로 치환되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0088] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_d 는 수소로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0089] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_d 는 중수소로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

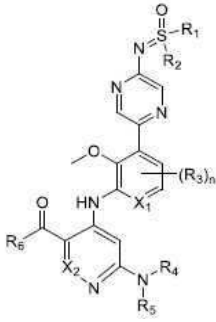
[0090] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_d 는 메톡시로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0091] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_6 는 $-CH_2CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-NHCD_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_3$ 및 사이클로프로필로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

[0092] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 R_6 는 $-CH_2CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-NHCD_3$ 및 $-CH_2OCH_3$ 으로부터 선택되고, 다른 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

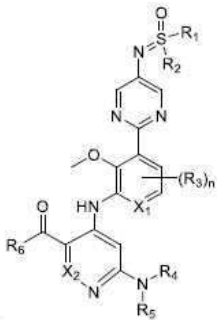
[0093] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II-1 또는 II-2로 나타내어진다:

[0094] 화학식 II-1



[0095] 또는

[0096] 화학식 II-2

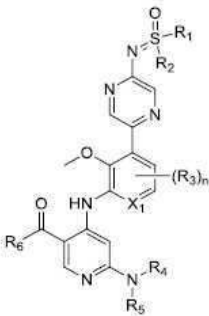


[0097] .

[0098] 여기서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X₁, X₂ 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

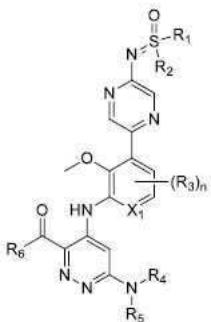
[0099] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II-1-1 또는 II-1-2로 나타내어진다:

[0100] 화학식 II-1-1



[0101] 또는

[0102] 화학식 II-1-2

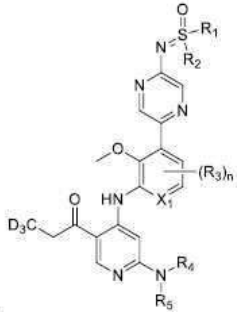


[0103] .

[0104] 여기서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X₁ 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

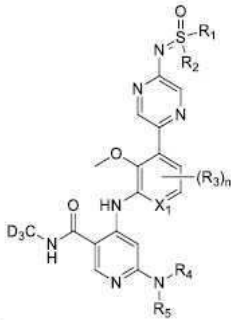
[0105] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II-1-1-1 또는 II-1-1-2로 나타내어진다:

[0106] 화학식 II-1-1-1



[0107] 또는

[0108] 화학식 II-1-1-2

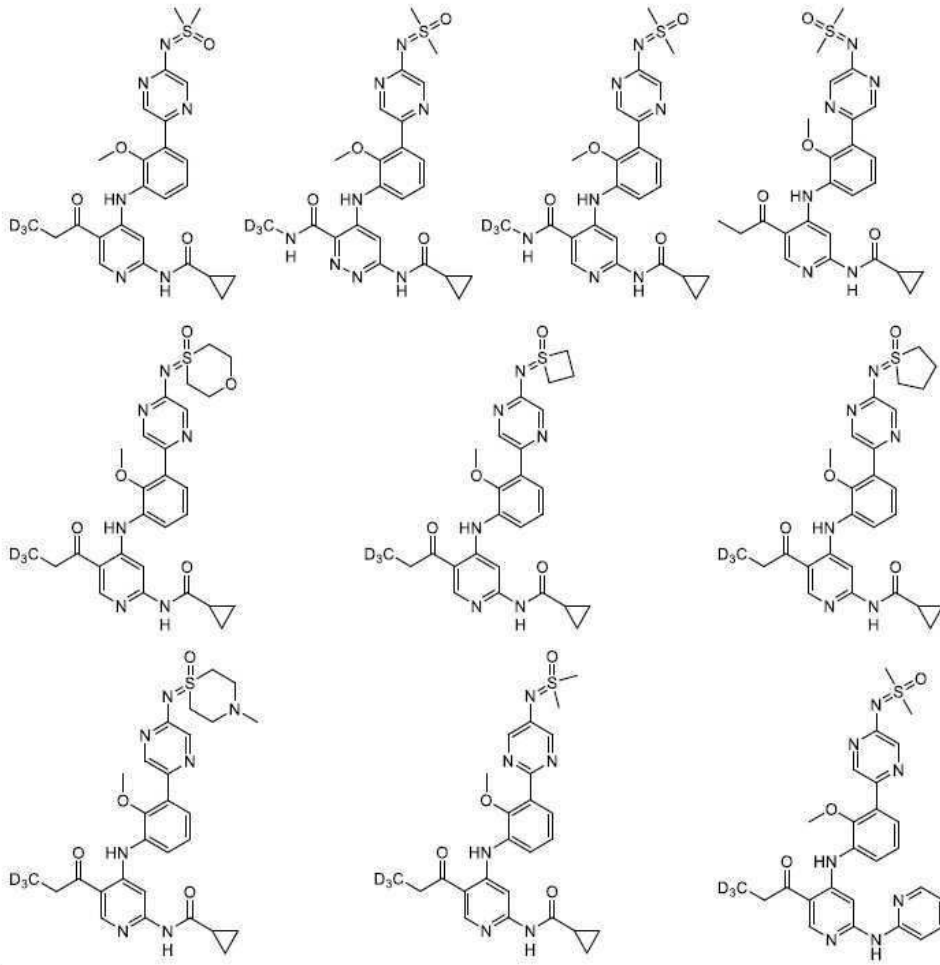


[0109] ,

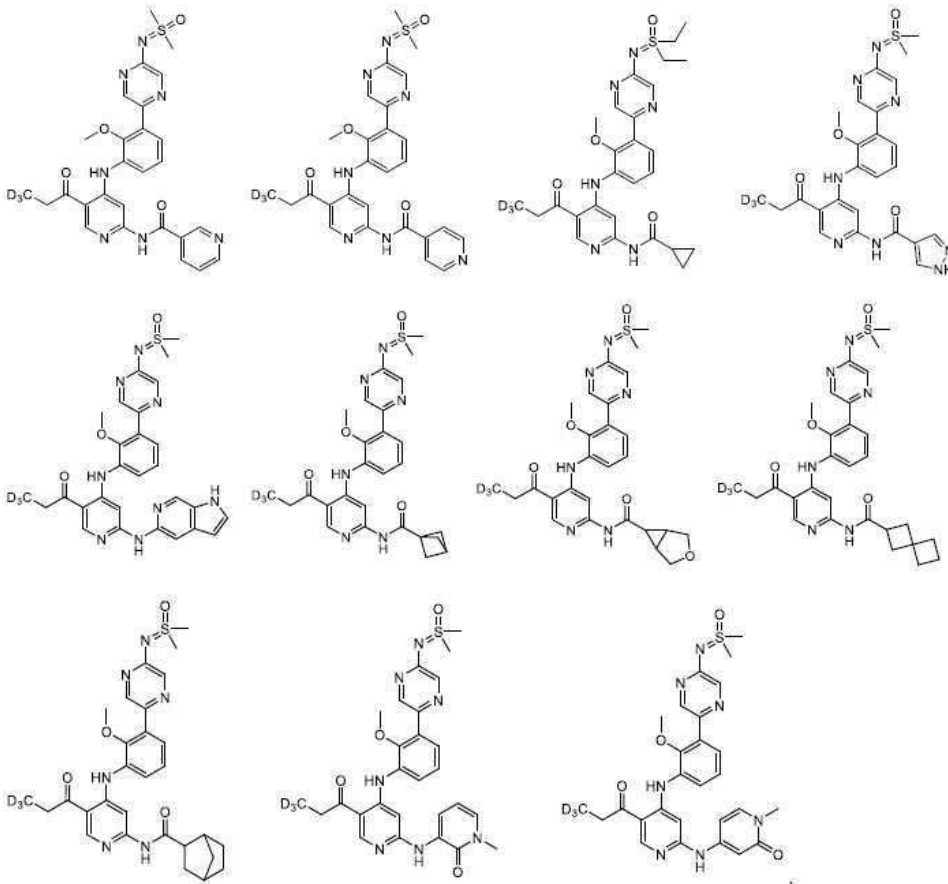
[0110] 여기서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X₁ 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[0111] 본 개시내용은 또한 상기 변수의 임의의 조합에 의해 수득된 일부 실시양태를 포함한다.

[0112] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 상기 언급된 화합물은 다음으로부터 선택된다:



[0113]



[0115]

[0116]

본 개시내용은 또한 Tyk2 JH2와 관련된 질환의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 상기한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0117]

본 개시내용은 또한 상기 언급된 기술적 해결책 중 임의의 것에 정의된 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 제공하는 단계를 포함하여 이를 필요로 하는 대상체에서 Tyk2 JH2와 관련된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0118]

기술적 효과

[0119]

본 개시내용의 화합물은 Tyk2 슈도키나제 영역(Tyk2 JH2)에 대해 강한 억제 활성을 갖는다.

[0120]

정의 및 용어

[0121]

달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 다음 용어 및 문구는 하기 의미를 갖는 것으로 의도된다. 특정 용어 또는 문구는 특정 정의가 없는 경우 불명확하거나 불분명한 것으로 간주되어서는 안 되며, 일반적인 의미로 이해되어야 한다. 본원에 상표명이 보이는 경우, 이것은 해당 상품 또는 이의 활성 성분을 지칭하는 것으로 의도된다.

[0122]

용어 "약제학적으로 허용되는"은 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제나 합병증 없이, 신뢰할 수 있는 의학적 판단의 범위 내에서 인간 및 동물 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태의 측면에서 본원에 사용된다.











[0123]

용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본원에 개시된 특정 치환기를 갖는 화합물을 비교적 무독성의 산 또는 염기와 반응시킴으로써 제조되는 본원에 개시된 화합물의 염을 의미한다. 본원에 개시된 화합물이 비교적 산성 관능 그룹을 함유하는 경우, 화합물을 순수 용액 또는 적합한 불활성 용매 중의 충분한 양의 염기와 접촉시킴으로써 염기 부가염이 수득될 수 있다. 본원에 개시된 화합물이 비교적 염기성 관능 그룹을 함유하는 경우, 화합물을 순수 용액 또는 적합한 불활성 용매 중의 충분한 양의 산과 접촉시킴으로써 산 부가염을 수득할 수 있다. 본원에 개시된 일부 특정 화합물은 염기성 및 산성 관능 그룹을 모두 함유하며 임의의 염기 또는 산 부가염으로 전환될 수 있다.

[0124]

본원에 개시된 약제학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 산성 또는 염기성 모이어티를 함유하

는 모 화합물로부터 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매 또는 이들의 혼합물 중에서 적절한 염기 또는 산의 화학량론적인 양과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.



- [0125] 본원에 개시된 화합물은 특정 기하학적 또는 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 개시내용은 시스 및 트랜스 이성질체, (-)- 및 (+)-거울상 이성질체, (R)- 및 (S)-거울상 이성질체, 부분입체이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 및 라세미 혼합물 및 기타 혼합물, 예를 들어, 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는 모든 이러한 화합물을 고려하며, 이들 모두는 본원에 개시된 범위 내에 포함된다. 알킬과 같은 치환기는 추가의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있다. 이들 모든 이성질체 및 이들의 혼합물은 본원에 개시된 범위 내에 포함된다.
- [0126] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "거울상 이성질체" 또는 "광학 이성질체"는 서로 거울상 관계에 있는 입체이성질체를 의미한다.
- [0127] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "시스-트랜스 이성질체" 또는 "기하 이성질체"는 환-형성 탄소 원자 사이의 이중 결합 또는 단일 결합이 자유롭게 회전할 수 없음에 의해 생성된다.
- [0128] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄 중심이 분자 내에 포함되고 분자 사이에 비-거울상 양은 관계에 있는 입체이성질체를 의미한다.
- [0129] 달리 명시되지 않는 한, "(+)"는 텍스트로이성질체를 의미하고, "(-)"는 레보이성질체, "(±)"는 라세메이트를 의미한다.
- [0130] 달리 명시되지 않는 한, 쐐기형 솔리드 본드() 및 쐐기형 점선 본드()는 입체중심의 절대 배열을 나타내고; 직선 솔리드 본드() 및 직선 점선 본드()는 입체중심의 상대 배열을 나타내고; 파선()은 쐐기형 솔리드 본드() 또는 쐐기형 점선 본드()를 나타내거나; 파선()은 직선 솔리드 본드() 및 직선 점선 본드()를 나타낸다.
- [0131] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 이성질체 내의 상이한 관능 그룹이 동적 평형 상태에 있고 실온에서 서로 빠르게 전환될 수 있음을 의미한다. 호변이성질체가 가능하다면(용액에서와 같이), 호변이성질체의 화학적 평형이 달성될 수 있다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체(proton tautomer) (양성자성 호변이성질체(prototropic tautomer)로도 알려짐)는 케토-에놀 이성질체화 및 이민-에나민 이성질체화와 같은 양성자 전달에 의한 상호전환을 포함한다. 원자가 호변이성질체(valence tautomer)는 일부 결합 전자의 재조합에 의한 상호전환을 포함한다. 케토-에놀 호변이성질체화의 구체적인 예는 두 개의 호변이성질체 펜탄-2,4-디온과 4-하이드록시펜텐-3-엔-2-온 사이의 상호전환이다.
- [0132] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "하나의 이성질체가 풍부한", "풍부한 이성질체", "하나의 거울상 이성질체가 풍부한" 또는 "풍부한 거울상 이성질체"는 하나의 이성질체 또는 거울상 이성질체의 함량이 100% 미만이고, 이성질체 또는 거울상 이성질체의 함량이 60% 이상, 또는 70% 이상, 또는 80% 이상, 또는 90% 이상, 또는 95% 이상, 또는 96% 이상, 또는 97% 이상, 또는 98% 이상, 또는 99% 이상, 또는 99.5% 이상, 또는 99.6% 이상, 또는 99.7% 이상, 또는 99.8% 이상, 또는 99.9% 이상인 것을 의미한다.
- [0133] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "이성질체 과잉" 또는 "거울상 이성질체 과잉"은 2개의 이성질체 또는 2개의 거울상 이성질체의 상대적 백분율 간의 차이를 의미한다. 예를 들어, 하나의 이성질체 또는 거울상 이성질체가 90%의 양으로 존재하고 다른 이성질체 또는 거울상 이성질체가 10%의 양으로 존재하는 경우, 이성질체 또는 거울상 이성질체 과잉(ee 값)은 80%이다.
- [0134] 광학 활성 (R)- 및 (S)-이성질체, 또는 D 및 L 이성질체는 키랄 합성 또는 키랄 시약 또는 다른 통상적인 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 본원에 개시된 특정 화합물의 일종의 거울상 이성질체를 획득하고자 하는 경우, 순수한 목적하는 거울상 이성질체는 키랄 보조제의 비대칭 합성 또는 유도체 작용에 이어 생성된 부분입체이성질체 혼합물을 분리하고 보조 그룹을 절단함으로써 획득될 수 있다. 대안적으로, 분자가 염기성 관능 그룹(예를 들어 아미노) 또는 산성 관능 그룹(예를 들어 카복실)을 함유하는 경우, 화합물은 적절한 광학 활성 산 또는 염기와 반응하여 부분입체이성질체의 염을 형성한 다음 당업계의 통상의 방법을 통한 부분입체이성질체 분해를 거쳐 순수한 거울상 이성질체를 제공한다. 또한, 거울상 이성질체 및 부분입체이성질체는 일반적으로, 키랄 고정상을 사용하고 임의로 화학적 유도체 방법(예를 들어, 아민으로부터 생성된 카바메이트)과 결합하는 크로마토그

래피를 통해 단리된다.

- [0135] 본원에 개시된 화합물은 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 부자연스러운 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 삼중수소(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 또는 C-14(¹⁴C)와 같은 방사성 동위원소로 표지될 수 있다. 또 다른 예로, 수소는 중질 수소로 대체되어 중수소화 약물을 형성할 수 있다. 중수소와 탄소 간의 결합은 일반 수소와 탄소 간의 결합보다 강하다. 중수소화되지 않은 약물과 비교하여, 중수소화된 약물은 독성 부작용 감소, 약물 안정성 증가, 효능 향상 및 약물의 생물학적 반감기 연장의 장점을 갖는다. 본원에 개시된 화합물의 동위원소 조성에서의 모든 변화는, 방사능에 관계없이, 본 개시내용의 범위에 포함된다.
- [0136] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "D" 또는 "²H"는 중질 수소로도 알려진 수소 동위원소의 또 다른 안정한 형태인 중수소를 지칭한다.
- [0137] 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 후속적으로 설명되는 이벤트 또는 조건이 발생할 수 있지만 반드시 발생하는 것은 아니며, 설명은 이벤트 또는 조건이 발생하는 경우와 이벤트 또는 조건이 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0138] 용어 "치환된"은, 특정 원자의 원자가가 정상이고 치환된 화합물이 안정한 한, 특정 원자 상의 하나 이상의 수소 원자가 중수소 및 수소 변형체를 포함하는 치환기에 의해 치환되는 것을 의미한다. 치환기가 옥소(즉, =O)인 경우, 이는 두 개의 수소 원자가 치환됨을 의미한다. 방향족 환 상의 위치는 옥소로 치환될 수 없다.
- [0139] 용어 "임의로 치환된"은 원자가 치환될 수 있거나 그렇지 않음을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 치환기의 중 및 수는 화학적으로 달성 가능한 한 임의적일 수 있다.
- [0140] 임의의 변수(예를 들어 R)가 화합물의 구성 또는 구조에서 한 번 발생하는 경우, 각 발생시 변수의 정의는 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 그룹이 0-2개의 R로 치환되는 경우, 그룹은 최대 2개의 R로 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 각 발생시 R의 정의는 독립적이다. 더욱이, 치환기 및/또는 이의 변형체의 조합은, 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만, 허용된다.
- [0141] -(CRR)₀-과 같이 연결 그룹의 개수가 0인 경우, 이것은 연결 그룹이 단일 결합임을 의미한다.
- [0142] 변수 중 하나가 단일 결합인 경우, 이것은 단일 결합으로 연결된 두 그룹이 직접 연결되어 있음을 의미한다. 예를 들어, A-L-Z에서 L이 단일 결합을 나타내는 경우, 이는 A-L-Z의 구조가 실제로 A-Z임을 의미한다.
- [0143] 치환기가 비어 있는 경우, 이는 치환기가 존재하지 않음을 의미한다. 예를 들어, X가 A-X에 비어 있을 때, A-X의 구조는 실제로 A이다. 열거적 치환기가 이것이 어떤 원자를 통해 치환된 그룹에 연결되는지를 나타내지 않을 때, 이러한 치환기는 이의 원자들 중 어느 것을 통해 결합될 수 있다. 예를 들어, 치환기로서의 피리딜 그룹은 피리딘 환 상의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 치환된 그룹에 연결될 수 있다.
- [0144] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "6원 헤테로방향족 환" 및 "6원 헤테로아릴"은 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 용어 "6원 헤테로아릴"은 공액 파이 전자 시스템을 가지며 6개의 환 원자로 구성된 모노사이클릭 그룹을 의미하며, 여기서 1, 2, 3 또는 4개의 환 원자는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자이고, 나머지 환 원자는 탄소 원자이며, 여기서 질소 원자는 임의로 4급화되고 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다(즉, NO 및 S(O)_p, 여기서 p는 1 또는 2이다). 6원 헤테로아릴은 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 6원 헤테로아릴의 예는 피리딜(2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜 등 포함), 피라지닐 또는 피리미디닐(2-피리미디닐 및 4-피리미디닐 등을 포함함)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0145] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "C₁₋₃ 알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자로 구성된 직쇄 또는 측쇄 포화 탄화수소 그룹을 나타내기 위해 사용된다. C₁₋₃ 알킬 그룹은 C₁₋₂ 및 C₂₋₃ 알킬 그룹 등을 포함한다. 이것은 1가(예를 들어, 메틸), 2가(예를 들어, 메틸렌) 또는 다가(예를 들어, 메틸렌)일 수 있다. C₁₋₃ 알킬 그룹의 예는 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(*n*-프로필 및 이소프로필 포함) 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0146] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "C₁₋₃ 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하고 산소 원자에 의해 분자의 나머지에 부착된 알킬 그룹을 의미한다. C₁₋₃ 알콕시 그룹은 C₁₋₂, C₂₋₃, C₃, 및 C₂ 알콕시 그룹 등을 포함한다. C₁₋₃ 알콕시 그룹의 예는 메톡시, 에톡시, 프로콕시(*n*-프로콕시 및 이소프로콕시 포함) 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0147] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬"은 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 각각, 4 내지 6개의 환 원자로 구성된 포화 사이클릭 그룹을 의미하며, 여기서 1, 2, 3 또는 4개의 환 원자는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자이고, 나머지 환 원자는 탄소 원자이며, 여기서 질소 원자는 임의로 4급화되고 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다(즉, NO 및 S(O)_p, 여기서, p는 1 또는 2이다). 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 단일 환 시스템 및 이중 환 시스템을 포함하고, 여기서 이중 환 시스템은 스피로-환, 융합-환 및 브리지-환을 포함한다. 또한, "4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬"에 대하여, 헤테로원자는 분자의 나머지에 대한 헤테로사이클로알킬 그룹의 부착 위치에 존재할 수 있다. 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬 그룹은 5원 내지 6원, 4원, 5원 및 6원 헤테로사이클로알킬 그룹 등을 포함한다. 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬의 예는 아제티딘, 옥세타닌, 티에타닌, 피롤리딘, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 테트라하이드로티에닐(테트라하이드로티엔-2-일 및 테트라하이드로티엔-3-일 등 포함), 테트라하이드로푸라닐(테트라하이드로푸란-2-일 등 포함), 테트라하이드로피라닐, 피페리딘(1-피페리딘, 2-피페리딘 및 3-피페리딘 등 포함), 피페라지닐(1-피페라지닐 및 2-피페라지닐 등 포함), 모르폴리닐(3-모르폴리닐 및 4-모르폴리닐 등 포함), 디옥사닐, 디티아닐, 이소옥사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 1,2-옥사지닐, 1,2-티아지닐, 헥사하이드로피리다지닐, 호모피페라지닐, 또는 호모피페리디닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0148] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "5원 내지 10원 헤테로방향족 환" 및 "5원 내지 10원 헤테로아릴"은 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 용어 "5원 내지 10원 헤테로아릴"은 공액 파이 전자 시스템을 가지며 5 내지 10개의 환 원자로 구성된 사이클릭 그룹을 의미하며, 여기서 1, 2, 3 또는 4개의 환 원자는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자이고, 나머지 환 원자는 탄소 원자이다. 이는 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭 또는 융합된 트리사이클릭 환 시스템일 수 있으며, 여기서 각 환은 방향족이고, 여기서 질소 원자는 임의로 4급화되고 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다(즉, NO 및 S(O)_p, 여기서 p는 1 또는 2이다). 5원 내지 10원 헤테로아릴은 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 5원 내지 10원 헤테로아릴 그룹은 5원 내지 8원, 5원 내지 7원, 5원 내지 6원, 5원 및 6원 헤테로아릴 그룹 등을 포함한다. 5-10원 헤테로아릴의 예는 피롤릴(N-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴 등 포함), 피라졸릴(2-피라졸릴 및 3-피라졸릴 등 포함), 이미다졸릴(N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 및 5-이미다졸릴 등 포함), 옥사졸릴(2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 및 5-옥사졸릴 등 포함), 트리아졸릴(1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴, 1H-1,2,4-트리아졸릴 및 4H-1,2,4-트리아졸릴 등), 테트라졸릴, 이소옥사졸릴(3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴 및 5-이소옥사졸릴 등), 티아졸릴(2-티아졸릴, 4-티아졸릴 및 5-티아졸릴 등 포함), 푸릴(2-푸릴 및 3-푸릴 등 포함), 티에닐(2-티에닐 및 3-티에닐 등 포함), 피리디닐(2-피리디닐, 3-피리디닐 및 4-피리디닐 등 포함), 피라지닐 또는 피리미디닐(2-피리미디닐 및 4-피리미디닐 등 포함), 벤조티아졸릴(5-벤조티아졸릴 등 포함), 푸리닐, 벤즈이미다졸릴(2-벤즈이미다졸릴 등 포함), 벤즈옥사졸릴, 인돌릴(5-인돌릴 등 포함), 이소퀴놀릴(1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴 등 포함), 퀴놀살리닐(2-퀴놀살리닐, 5-퀴놀살리닐 등 포함) 또는 퀴놀릴(3-퀴놀릴, 6-퀴놀릴 등 포함), 치환되거나

나 비치환된 피리도닐(예를 들어  또는 )을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0149] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "5원 내지 6원 헤테로방향족 환" 및 "5원 내지 6원 헤테로아릴"은 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 용어 "5원 내지 6원 헤테로아릴"은 공액 파이 전자 시스템을 가지며 5 내지 6개의 환 원자로 구성되는 모노사이클릭 그룹을 의미하며, 여기서 1, 2, 3 또는 4개의 환 원자는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자이고, 나머지 환 원자는 탄소 원자이며, 여기서 질소 원자는 임의로 4급화되고 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다(즉, NO 및 S(O)_p, 여기서 p는 1 또는 2이다). 5원 내지 6원 헤테로아릴 그룹은 헤테로원자 또는 탄소 원자에 의해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 5원 내지 6원 헤테로아릴 그룹은 5원 및 6원 헤테로아릴 그룹을 포함한다. 5원 내지 6원 헤테로아릴 그룹의 예는 피롤릴(N-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴 등 포함), 피라졸릴(2-피라졸릴 및 3-피라졸릴 등 포함), 이미다졸릴(N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 및 5-이미다졸릴 등 포함), 옥사졸릴(2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 및 5-옥사졸릴 등 포함), 트리아졸릴(1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴, 1H-1,2,4-트리아졸릴 및 4H-1,2,4-트리아졸릴 등), 테트라졸릴, 이소옥사졸릴(3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴 및 5-이소옥사졸릴 등), 티아졸릴(2-티아졸릴, 4-티아졸릴 및 5-티아졸릴 등 포함), 푸릴(2-푸릴 및 3-푸릴 등 포함), 티에닐(2-티에닐 및 3-티에닐 등 포함), 피리디닐(2-피리디닐, 3-피리디닐 및 4-피리디닐 등 포함), 피라지닐 또는 피리미디닐(2-피리미디닐 및 4-피리미디닐 등 포함)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0150] 달리 명시되지 않는 한, "C₃₋₈ 사이클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소 원자로 구성된 포화 사이클릭 탄화수소 그룹을 의미하며, 이는 모노사이클릭 및 바이사이클릭 시스템을 포함하고, 여기서 바이사이클릭은 스피로 환, 융합된 환 및 브리지 환을 포함한다. C₃₋₈ 사이클로알킬 그룹은 C₃₋₆, C₃₋₅, C₄₋₈, C₄₋₆, C₄₋₅, C₅₋₈ 또는 C₅₋₆ 사이클로알킬 그룹 등을 포함하며; 이것은 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. C₃₋₈ 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로 헥실, 사이클로헵틸 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0151] 달리 명시되지 않는 한, "C₃₋₆ 사이클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자로 구성된 포화 사이클릭 탄화수소 그룹을 의미하며, 이는 모노사이클릭 및 바이사이클릭 시스템이다. C₃₋₆ 사이클로알킬은 C₃₋₅, C₄₋₅ 및 C₅₋₆ 사이클로알킬 등을 포함하며; 이것은 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. C₃₋₆ 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0152] 달리 명시되지 않는 한, "C₃₋₄ 사이클로알킬"은 3 내지 4개의 탄소 원자로 구성된 포화 사이클릭 탄화수소 그룹을 의미하며, 이는 모노사이클릭 시스템이다. C₃₋₄ 사이클로알킬은 C₃ 및 C₄ 사이클로알킬 등을 포함하며; 이것은 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. C₃₋₄ 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필 및 사이클로부틸을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 용어 "이탈 그룹"은 치환 반응(예를 들어 친핵성 치환 반응)을 통해 다른 관능 그룹 또는 원자로 대체될 수 있는 관능 그룹 또는 원자를 지칭한다. 예를 들어, 대표적인 이탈 그룹은 트리플레이트; 염소, 브롬 및 요오드; 설포네이트 그룹, 예를 들어 메실레이트, 토실레이트, p-브로모벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 등; 아실옥시, 예를 들어 아세톡시, 트리플루오로아세톡시 등을 포함한다.

[0153] 용어 "보호 그룹"은 "아미노 보호 그룹", "하이드록시 보호 그룹" 또는 "티오 보호 그룹"을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 용어 "아미노 보호 그룹"은 아미노산의 질소에 대한 부반응을 차단하는데 적합한 보호 그룹을 지칭한다. 대표적인 아미노 보호 그룹은 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 포르밀; 아실, 예를 들어 알카노일(예를 들어 아세틸, 트리클로로아세틸 또는 트리플루오로아세틸); 알콕시카보닐, 예를 들어 3급-부톡시카보닐(Boc); 아릴메톡시카보닐, 예를 들어 벤질옥시카보닐(Cbz) 및 9-플루오레닐메톡시카보닐(Fmoc); 아릴메틸, 예를 들어 벤질(Bn), 트리틸(Tr), 1,1-비스-(4'-메톡시페닐)메틸; 실릴, 예를 들어 트리메틸실릴(TMS) 및 3급-부틸디메틸실릴(TBS) 등. 용어 "하이드록시 보호 그룹"은 하이드록시에 대한 부반응을 차단하는데 적합한 보호 그룹을 지칭한다. 대표적인 하이드록시 보호 그룹은 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸 및 3급-부틸; 아실, 예를 들어 알카노일(예를 들어 아세틸); 아릴메틸, 예를 들어 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 9-플루오레닐메틸(Fm), 및 디페닐메틸(벤즈하이드릴, DPM); 실릴, 예를 들어 트리메틸실릴(TMS) 및 3급-부틸 디메틸 실릴(TBS) 등.

[0154] 본원에 개시된 화합물은 하기의 열거된 실시양태, 다른 화학적 합성 방법과 조합하여 이하의 열거된 실시양태에 의해 형성된 실시양태, 및 당업계의 숙련가들에게 잘 알려진 등가의 대체물을 포함하여, 당업계의 숙련가들에게 잘 알려진 다양한 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 대안적인 실시양태는 본원에 개시된 실시예를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

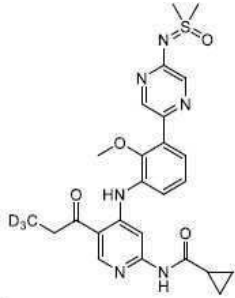
[0155] 본원에 개시된 화합물의 구조는 당업계의 숙련가들에게 잘 알려진 통상적인 방법에 의해 확인될 수 있다. 본 개시내용이 화합물의 절대 배열에 관한 것이라면, 절대 배열은 단결정 X선 회절(SXRD)과 같은 당업계의 통상적인 기술에 의해 확인될 수 있다. 단결정 X선 회절(SXRD)에서, 배양된 단결정의 회절 강도 데이터는 ϕ/ω 스캔의 스캐닝 모드에서 CuK α 방사선 광원을 갖는 Bruker D8 벤처 회절계를 사용하여 수집된다; 관련 데이터를 수집한 후, 결정 구조를 직접 방법(Shelxs97)으로 추가로 분석하여 절대 배열을 확인한다.

[0156] 화합물은 당업계의 일반적인 명명 원칙에 따라 또는 ChemDraw® 소프트웨어에 의해 명명되고, 상업적으로 이용 가능한 화합물은 이들의 벤더 디렉토리 명칭과 함께 명명된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

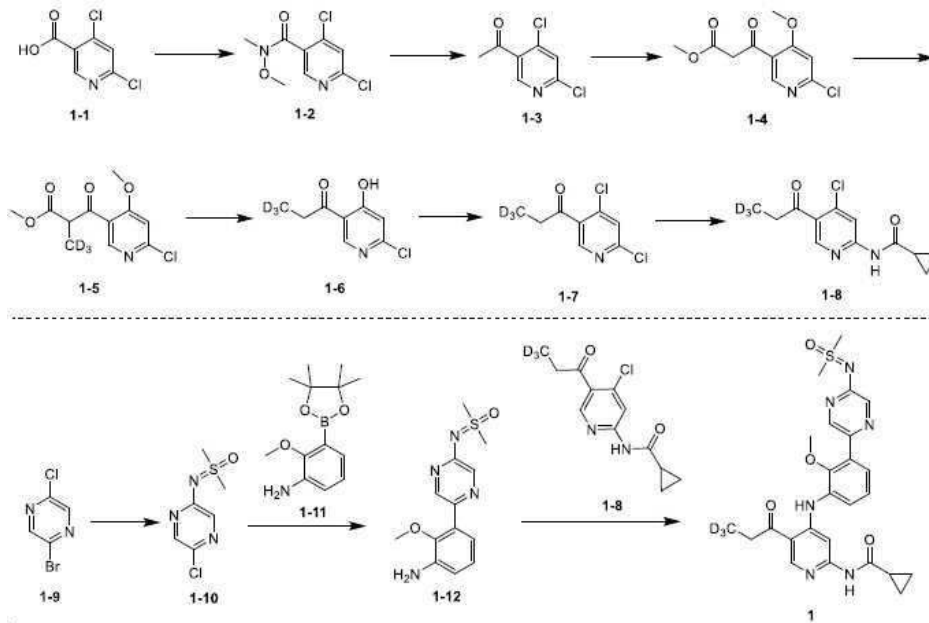
[0157] 본 개시내용은 실시예에 의해 이하에 상세히 설명된다. 그러나, 이러한 실시예가 본 개시내용에 대해 어떤 불리한 제한을 갖도록 의도된 것은 아니다. 본 개시내용은 본원에 상세히 기재되었으며, 실시양태들 또한 본원에 개시되어 있다. 당업계의 숙련가들에게는, 본원에 개시된 취지 및 범위를 벗어나지 않으면서 본원에 개시된 실시양태들에 대해 다양한 변경 및 수정이 이루어질 수 있음이 명백할 것이다.

[0158] 실시예 1



[0159]

[0160] 합성 경로:



[0161]

[0162] 단계 1: 화합물 1-2의 합성

[0163] 디클로로메탄 (200 mL) 중의 화합물 1-1 (13 g, 67.71 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (43.75 g, 338.54 mmol) 및 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N,N-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (30.89 g, 81.25 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (7.93 g, 81.25 mmol)를 첨가하였다. 20°C에서 15.5시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 농축시키고, 생성된 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 ~ 3/1)로 정제하여 화합물 1-2를 제공하였다.

[0164] MS m/z : 235[M+H]⁺.

[0165] 단계 2: 화합물 1-3의 합성

[0166] 테트라하이드로푸란 (130 mL) 중의 화합물 1-2 (13 g, 55.30 mmol)의 용액에 0°C에서 질소하에 메틸마그네슘 브로마이드 (3M, 디에틸 에테르 중의 용액, 36.87 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 포화 수성 염화암모늄 용액 (60 mL)으로 킨칭시키고, 물 (100 mL)로 희석시킨 다음 에틸 아세테이트 (100 mL×2)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 염수 (100 mL×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 ~ 15/1)로 정제하여 화합물 1-3을 제공하였다.

[0167] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 2.66 (s, 3H).

[0168] 단계 3: 화합물 1-4의 합성

[0169] 테트라하이드로푸란 (40 mL) 중의 1-3 (8 g, 42.10 mmol) 및 디메틸 카보네이트 (42.80 g, 475.15 mmol)의 용

액에 0℃에서 배치식으로 60% 수소화나트륨 (5.05 g, 126.30 mmol)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석시키고, 수성 염산 (50 mL 2M)으로 켄칭시키고, 포화 염수 (50 mL ×2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 ~ 3/1)로 정제하여 화합물 1-4를 제공하였다.

[0170] MS m/z : 244[M+H]⁺.

[0171] 단계 4: 화합물 1-5의 합성

[0172] N,N-디메틸포름아미드 (80 mL) 중의 1-4 (8.2 g, 32.65 mmol) 및 탄산칼륨 (4.96 g, 35.91 mmol)의 용액에 중수소화 요오도메탄 (4.97g, 34.28 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (100 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL×2)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (100 mL×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 ~ 4/1)로 정제하여 화합물 1-5를 제공하였다.

[0173] MS m/z : 261[M+H]⁺.

[0174] 단계 5: 화합물 1-6의 합성

[0175] 아세트산 (30 mL) 중의 1-5 (5.8 g, 18.02 mmol, 81%)의 용액에 35% 진한 염산 (61.20 g, 587.48 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 130℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1 ~ 1/1)로 정제하여 화합물 1-6을 제공하였다.

[0176] MS m/z : 189[M+H]⁺.

[0177] 단계 6: 화합물 1-7의 합성

[0178] 아세토니트릴 (80 mL) 중의 1-6 (2.5 g, 12.33 mmol)의 용액에 옥시염화인 (7.56 g, 49.30 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 85℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유기 상을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (50 mL ×3)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 ~ 50/1)로 정제하여 화합물 1-7을 제공하였다.

[0179] MS m/z : 207[M+H]⁺.

[0180] 단계 7: 화합물 1-8의 합성

[0181] 디옥산 (2 mL) 중의 화합물 1-7 (50 mg, 241.46 μmol), 사이클로프로필카복사미드 (20.55 mg, 241.46 μmol), 탄산칼륨 (66.75 mg, 482.92 μmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (27.94 mg, 48.29 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (22.11 mg, 24.15 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 ~ 10/1)로 정제하여 화합물 1-8을 제공하였다.

[0182] MS m/z : 256[M+H]⁺.

[0183] 단계 8: 화합물 1-10의 합성

[0184] 화합물 1-9 (2 g, 10.34 mmol)를 디옥산 (40 mL)에 용해시켰다. 디메틸설폭시민 (1.01 g, 10.86 mmol), 탄산세슘 (6.74 g, 20.68 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (946.85 mg, 1.03 mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (1.20 g, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하고, 혼합물을 110℃로 가열하여 질소하에 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 바로 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 ~ 1/4)로 정제하였다. 분획을 감압하에 농축시키고, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 (12 mL)와 함께 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과

하고, 필터 케이크를 수집하고 건조시켜 화합물 1-10을 제공하였다.

[0185] MS m/z : 206[M+H]⁺.

[0186] 단계 9: 화합물 1-12의 합성

[0187] 화합물 1-10 (400 mg, 1.94 mmol)을 디옥산 (8 mL) 및 물 (2 mL)에 용해시켰다. 화합물 1-11 (532.95 mg, 2.14 mmol), 인산칼륨 (825.68 mg, 3.89 mmol), 및 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 클로라이드 (142.31 mg, 194.49 μ mol)를 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하고, 혼합물을 100°C로 가열하고, 질소하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 바로 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 ~ 0/1)로 정제하였다. 분획을 감압하에 농축시키고, 20°C에서 1시간 동안 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1 (4 mL)와 함께 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 수집하고 건조시켜 화합물 1-12를 제공하였다.

[0188] MS m/z : 293[M+H]⁺

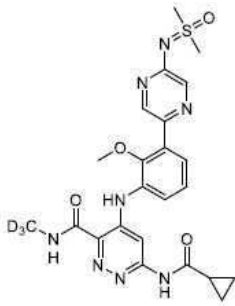
[0189] 단계 10: 화합물 1의 합성;

[0190] 디옥산 (4 mL) 중의 화합물 1-8 (70 mg, 273.74 μ mol), 화합물 1-12 (88.03 mg, 301.12 μ mol), 탄산세슘 (178.38 mg, 547.48 μ mol), 2,2-비스(디페닐포스피노)-1,1-비나프틸 (34.09 mg, 54.75 μ mol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (25.07 mg, 27.37 μ mol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하고, 혼합물을 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1 ~ 1/3)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150* 25mm*5 μ m; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트니트릴]; 아세트니트릴%: 34%-64%, 8min)로 분리하여 화합물 1을 제공하였다.

[0191] MS m/z : 512[M+H]⁺;

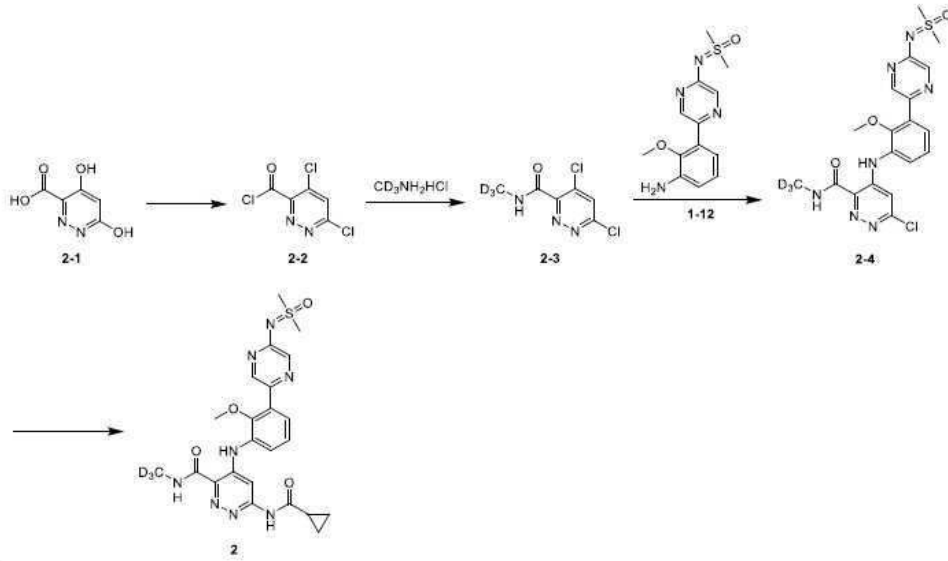
[0192] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 0.79 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H).

[0193] 실시예 2



[0194]

[0195] 합성 경로:



[0196]

[0197] 단계 1: 화합물 2-2의 합성

[0198] 화합물 2-1 (1 g, 6.41 mmol)을 20℃에서 옥시염화인 (5 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민 (648.25 mg, 6.41 mmol, 891.68 μL)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 120분 동안 교반하였다. 반응 용액을 바로 감압하에 농축시킨 다음 1,2-디클로로에탄 (40 mL)를 첨가하여 희석시키고 다시 감압하에 농축시켜 조 생성물 2-2를 제공하고, 이를 후속 단계에 바로 사용하였다.

[0199] 단계 2: 화합물 2-3의 합성

[0200] 화합물 2-2 (1.35 g, 6.38 mmol)를 20℃에서 테트라하이드로푸란 (15 mL)에 용해시키고, 중수소화 메틸아민 하이드로클로라이드 (225.19 mg, 3.19 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.48 g, 19.15 mmol, 3.34 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (20 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (40 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (5 mL×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 ~ 5/1)로 정제하여 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 분취용 HPLC (Waters Xbridge C18 150*50mm*10 μm; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트오니트릴]; 아세트오니트릴%: 3%-33%, 11min)로 분리하여 화합물 2-3을 제공하였다.

[0201] MS *m/z*: 209[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H).

[0202] 단계 3: 화합물 2-4의 합성

[0203] 화합물 2-3 (55.06 mg, 263.38 μmol) 및 화합물 1-12 (70 mg, 239.43 μmol)를 0℃에서 질소하에 테트라하이드로푸란 (3 mL)에 용해시키고, 리튬 메틸디실라지드 (1 M, 718.30 μL)를 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 0℃에서 수성 염화암모늄 용액 (10 mL)을 첨가하여 켄칭시키고, 물 (10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (5 mL×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 박층 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/5)로 정제하여 화합물 2-4를 제공하였다.

[0204] MS *m/z*: 465[M+H]⁺

[0205] 단계 4: 화합물 2의 합성

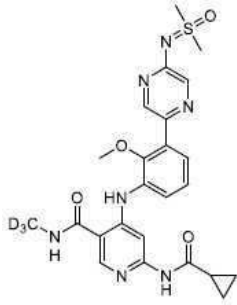
[0206] 화합물 2-4 (75 mg, 161.31 μmol)를 디옥산 (2 mL)에 용해시켰다. 사이클로프로필포름아미드 (41.18 mg, 483.93 μmol), 탄산세슘 (157.67 mg, 483.93 μmol) 및 (2-디사이클로헥실포스피노)-3,6-디메톡시-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐 (II) 메실레이트 (14.62 mg, 16.13 μmol)를 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 대체한 다음 혼합물을 110℃로 가열하고 질소하에 3시간 동안 교반하

였다. 반응 용액을 바로 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1 ~ 1/3.5)로 정제하여 화합물 2를 제공하였다.

[0207] MS m/z : 514[M+H]⁺;

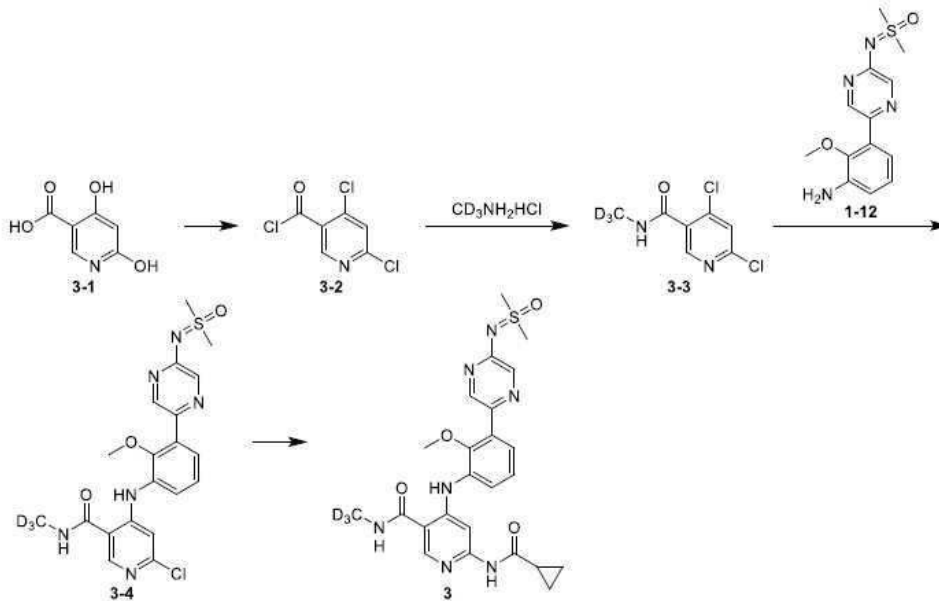
[0208] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.06 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 8.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (s, 6H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.15 - 1.10 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 2H).

[0209] 실시예 3



[0210]

[0211] 합성 경로:



[0212]

[0213] 단계 1: 화합물 3-2의 합성

[0214] 화합물 3-1 (2 g, 10.42 mmol)을 0°C에서 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 옥살릴 클로라이드 (1.98 g, 15.63 mmol, 1.37 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 (19.00 mg, 259.94 μmol, 20 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC에서는 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. 반응 용액을 바로 감압하에 농축시켜 조 생성물 3-2를 제공하고, 이를 후속 단계에 바로 사용하였다.

[0215] 단계 2: 화합물 3-3의 합성

[0216] 화합물 3-2 (804.43 mg, 11.40 mmol)를 0°C에서 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 (27.53 g, 213.04 mmol, 37.11 mL) 및 중수소화 메틸아민 하이드로클로라이드 (2 g, 9.50 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (20 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (5 mL × 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 15°C에서 1시간 동안 석유 에테르/에틸

아세테이트 = 3/1 (10 mL)로 슬러리화하고, 여과하고 건조시켜 화합물 3-3을 제공하였다.

[0217] MS m/z : 208[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).

[0218] 단계 3: 화합물 3-4의 합성

[0219] 화합물 3-3 (55.00 mg, 264.35 μmol) 및 화합물 1-12 (70.26 mg, 240.32 μmol)를 테트라하이드로푸란 (3 mL)에 용해시켰다. 리튬 헥사메틸디실라지드 (1 M, 720.95 μL)를 질소하에 0°C에서 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 빙수욕에서 포화 수성 염화암모늄 용액 (10 mL)으로 퀀칭시키고, 물 (10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (5 mL×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 20°C에서 0.5시간 동안 에틸 아세테이트 (2 mL)와 함께 교반하고, 여과하고 건조시켜 화합물 3-4를 제공하였다.

[0220] MS m/z : 464[M+H]⁺.

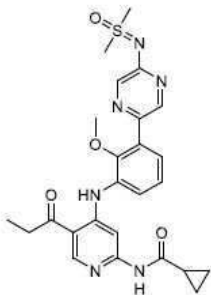
[0221] 단계 4: 화합물 3의 합성

[0222] 화합물 3-4 (80 mg, 172.43 μmol)를 디옥산 (2 mL)에 용해시켰다. 사이클로프로필카복사미드 (44.02 mg, 517.29 μmol), 탄산세슘 (168.54 mg, 517.29 μmol) 및 (2-디사이클로헥실포스포노)-3,6-디메톡시-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐 (II) 메실레이트 (15.63 mg, 17.24 μmol)를 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체한 다음 혼합물을 110°C로 가열하고 질소하에 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석시키고, 물 (5 mL×3)로 추출하였다. 유기 상을 포화 염수 (5 mL×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 박층 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트/에탄올 = 10/1)로 정제하여 화합물 3을 제공하였다.

[0223] MS m/z : 513[M+H]⁺;

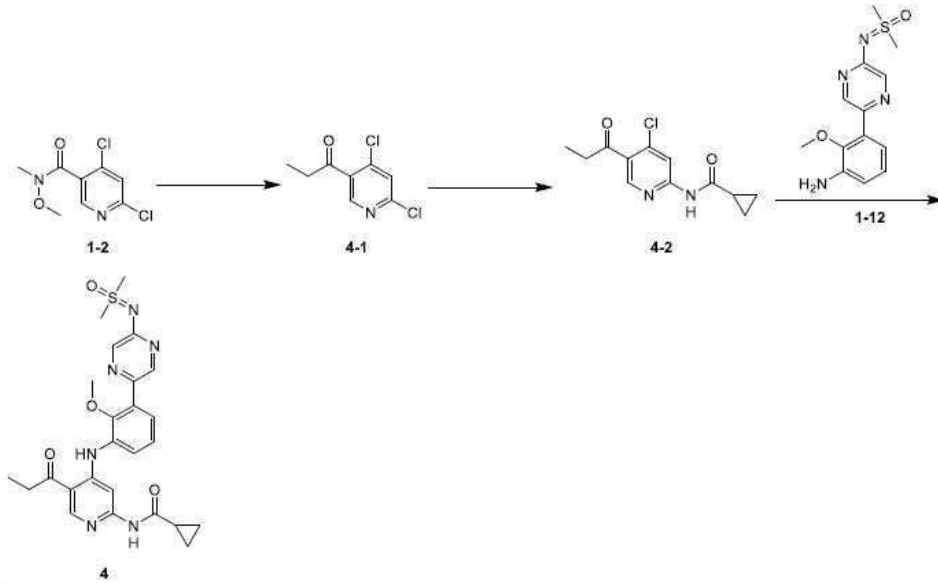
[0224] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 1.05 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 0.77 (br d, J = 5.0 Hz, 4H).

[0225] 실시예 4



[0226] =

[0227] 합성 경로:



[0228]

[0229] 단계 1: 화합물 4-1의 합성

[0230] 에틸마그네슘 브로마이드 (디에틸 에테르 중의 3M, 4.25 mL)를 질소하에 0°C에서 테트라하이드로푸란 (20 mL) 중의 화합물 1-2 (1 g, 4.25 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 포화 염화암모늄 (10 mL)으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL×2)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 염수 (30 mL×1)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1 ~ 15/1)로 정제하여 화합물 4-1을 제공하였다.

[0231] MS m/z : 204[M+H]⁺

[0232] 단계 2: 화합물 4-2의 합성

[0233] 디옥산 (10 mL) 중의 화합물 4-1 (390 mg, 1.74 mmol), 사이클로프로필카복사미드 (133.07 mg, 1.56 mmol), 탄산칼륨 (480.24 mg, 3.47 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (201.05 mg, 347.47 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (159.09 mg, 173.73 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 ~ 5/1)로 정제하여 화합물 4-2를 제공하였다.

[0234] MS m/z : 253[M+H]⁺.

[0235] 단계 3: 화합물 4의 합성

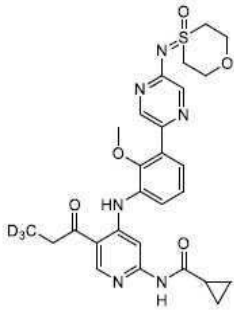
[0236] 디옥산 (5 mL) 중의 화합물 4-2 (70 mg, 277.01 μmol), 1-12 (80.99 mg, 277.01 μmol), 탄산세슘 (180.51 mg, 554.02 μmol), (±)-2,2-비스(디페닐포스피노)-1,1-비나프틸 (34.50 mg, 55.40 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 (25.37 mg, 27.70 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1 ~ 1/3)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트니트릴]; 아세트니트릴%: 34%-64%, 9min)로 분리하여 화합물 4를 제공하였다.

[0237] MS m/z : 509[M+H]⁺

[0238] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 (quin, J = 6.1 Hz,

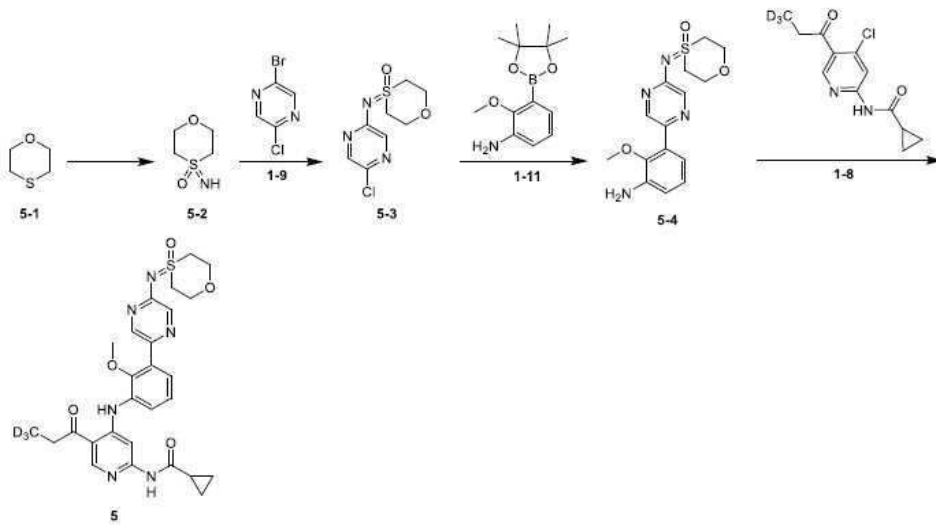
1H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.2$ Hz, 4H).

[0239] 실시예 5



[0240]

[0241] 합성 경로:



[0242]

[0243] 단계 1: 화합물 5-2의 합성

[0244] 메탄올 (20 mL) 중의 화합물 5-1 (400 mg, 3.84 mmol)의 용액에 요오도벤젠 디아세테이트 (3.09 g, 9.60 mmol) 및 암모늄 카바메이트 (599.56 mg, 7.68 mmol)를 첨가하고, 반응 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 4/1 ~ 1/2)로 정제하여 화합물 5-2를 제공하였다.

[0245] MS m/z : 136[M+H]⁺.

[0246] 단계 2: 화합물 5-3의 합성

[0247] 디옥산 (10 mL) 중의 화합물 5-2 (220.15 mg, 1.63 mmol), 1-9 (300 mg, 1.55 mmol), 탄산세슘 (1.01 g, 3.1 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (179.48 mg, 310.19 μ mol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (142.02 mg, 155.10 μ mol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 ~ 4/1)로 정제하여 화합물 5-3을 제공하였다.

[0248] MS m/z : 248[M+H]⁺.

[0249] 단계 3: 화합물 5-4의 합성

[0250] 디옥산 (8 mL) 및 물 (2 mL) 중의 화합물 5-3 (240 mg, 968.91 μ mol), 1-11 (253.44 mg, 1.02 mmol), 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 클로라이드 (70.90 mg, 96.89 μ mol) 및 인산칼륨 (411.34 mg, 1.94 mmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1 ~ 1/3)로 정제하여 화합물 5-

4를 제공하였다.

[0251] MS m/z : 335[M+H]⁺.

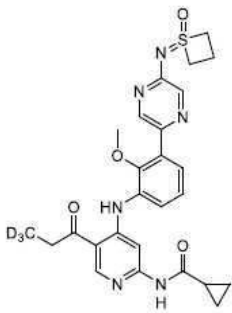
[0252] 단계 4: 화합물 5의 합성

[0253] 디옥산 (5 mL) 중의 화합물 5-4 (104.61 mg, 312.85 μmol), 1-8 (80 mg, 312.85 μmol), 탄산세슘 (203.86 mg, 625.70 μmol), 2,2-비스(디페닐포스포노)-1,1-비나프틸 (38.96 mg, 62.57 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (28.65 mg, 31.28 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/3 ~ 1/3)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트ونی트릴]; 아세트ونی트릴%: 37%-67%, 9min.)로 분리하여 화합물 5를 제공하였다.

[0254] MS m/z : 554[M+H]⁺;

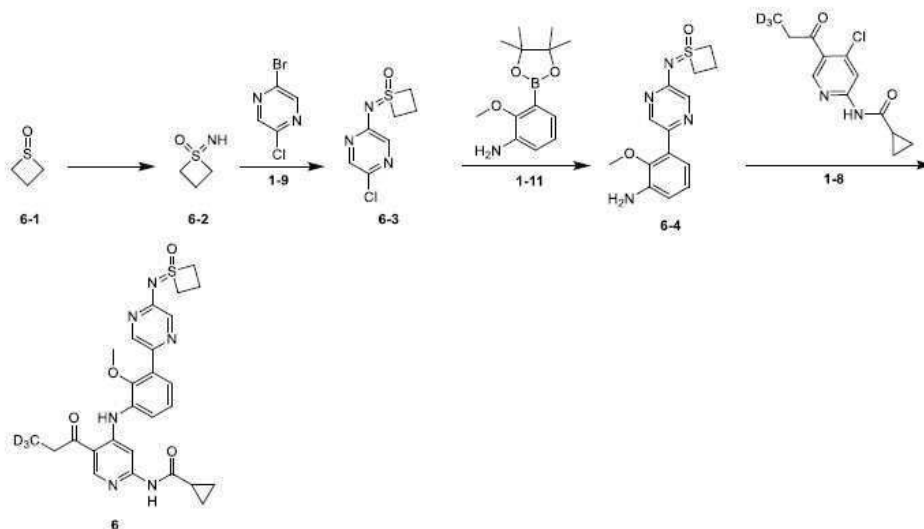
[0255] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.12 (ddd, J = 3.0, 5.7, 12.6 Hz, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.84 (td, J = 2.7, 14.4 Hz, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 0.78 (d, J = 5.9 Hz, 4H).

[0256] 실시예 6



[0257]

[0258] 합성 경로:



[0259]

[0260] 단계 1: 화합물 6-2의 합성

[0261] 화합물 6-1 (500 mg, 6.74 mmol)을 무수 메탄올 (10 mL)에 용해시킨 다음 요오도벤젠 디아세테이트 (5.43 g, 16.86 mmol) 및 암모늄 카바메이트 (1.05 g, 13.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세

테이트 = 4/1 ~ 1/2)로 정제하여 화합물 6-2를 제공하였다.

[0262] MS m/z : 106[M+H]⁺.

[0263] 단계 2: 화합물 6-3의 합성

[0264] 화합물 1-9 (600.00 mg, 3.10 mmol) 및 6-2 (600 mg, 5.71 mmol)을 무수 디옥산 (10 mL)에 용해시킨 다음 탄산 세슘 (2.02 g, 6.20 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (358.97 mg, 620.38 μ mol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (284.05 mg, 310.19 μ mol)을 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 ~ 4/1)로 정제하여 화합물 6-3을 제공하였다.

[0265] MS m/z : 218[M+H]⁺.

[0266] 단계 3: 화합물 6-4의 합성

[0267] 화합물 1-11 (50.35 mg, 202.14 μ mol) 및 6-3 (40 mg, 183.76 μ mol)을 디옥산 (2 mL)에 용해시키고, 물 (0.5 mL) 중의 인산칼륨 (78.01 mg, 367.52 μ mol)의 용액을 첨가하였다. 그후, 1,1-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐 클로라이드 (13.45 mg, 18.38 μ mol)를 첨가하였다. 시스템을 질소 가스로 대체하고 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/3 ~ 1/3)로 정제하여 화합물 6-4를 제공하였다.

[0268] MS m/z : 305[M+H]⁺.

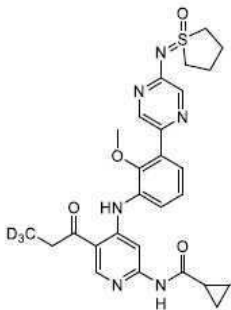
[0269] 단계 4: 화합물 6의 합성

[0270] 화합물 6-4 (80 mg, 262.84 μ mol) 및 화합물 1-8 (67.21 mg, 262.84 μ mol)을 무수 디옥산 (2 mL)에 용해시키고, 탄산세슘 (171.28 mg, 525.68 μ mol)을 첨가하였다. 그후 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (36.10 mg, 39.43 μ mol) 및 (±)-2,2-비스(디페닐포스포노)-1,1-비나프틸 (32.73 mg, 52.57 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 분취용 박층 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제하여 화합물 6을 제공하였다.

[0271] MS m/z : 524[M+H]⁺;

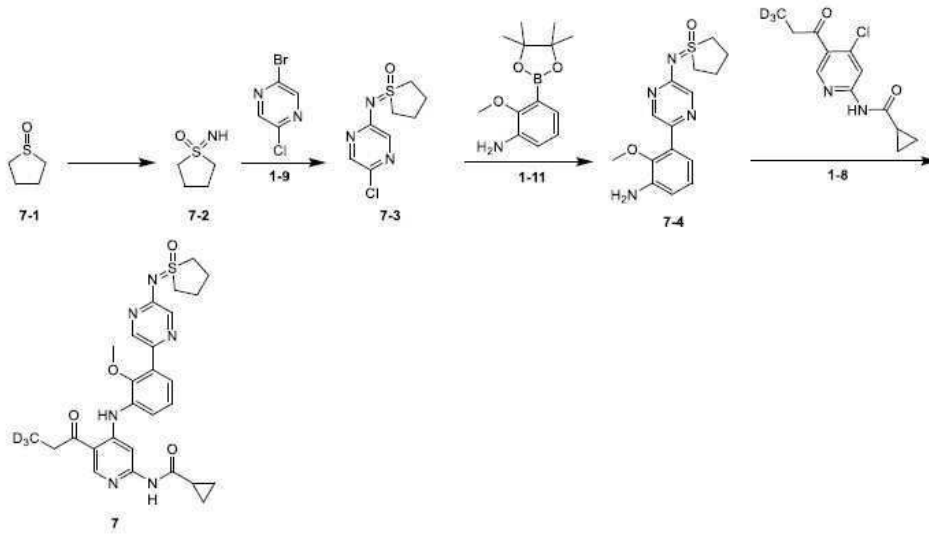
[0272] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.11 (s, 1 H), 8.57 - 8.70 (m, 2 H), 8.23 (d, J = 1.38 Hz, 1 H), 7.91 - 8.08 (m, 2 H), 7.49 (dd, J = 7.82, 1.56 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 7.88, 1.63 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 4.41 (br d, J = 6.63 Hz, 2 H), 4.20 - 4.33 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 2.95 (s, 2 H), 2.34 - 2.46 (m, 2 H), 1.01 (br dd, J = 4.25, 3.00 Hz, 1 H), 0.78 - 0.84 (m, 4 H).

[0273] 실시예 7



[0274]

[0275] 합성 경로:



[0276]

[0277] 단계 1: 화합물 7-2의 합성

[0278] 화합물 7-1 (500 mg, 4.80 mmol)을 무수 메탄올 (10 mL)에 용해시키고, 요오도벤젠 디아세테이트 (3.87 g, 12.00 mmol) 및 암모늄 카바메이트 (749.45 mg, 9.60 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 4/1 ~ 1/2)로 정제하여 화합물 7-2를 제공하였다.

[0279] MS m/z : 120[M+H]⁺.

[0280] 단계 2: 화합물 7-3의 합성

[0281] 화합물 1-9 (973.76 mg, 5.03 mmol) 및 7-2 (600 mg, 5.03 mmol)를 무수 디옥산 (15 mL)에 용해시킨 다음 탄산세슘 (3.28 g, 10.07 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (582.58 mg, 1.01 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (460.99 mg, 503.42 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 ~ 4/1)로 정제하여 화합물 7-3을 제공하였다.

[0282] MS m/z : 232[M+H]⁺.

[0283] 단계 3: 화합물 7-4의 합성

[0284] 화합물 1-11 (236.53 mg, 949.50 μmol) 및 7-3 (200 mg, 863.18 μmol)을 디옥산 (3 mL)에 용해시키고, 물 (0.5 mL) 중의 인산칼륨 (366.45 mg, 1.73 mmol)의 용액을 시스템에 첨가하였다. 그 후 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 클로라이드 (63.16 mg, 86.32 μmol)를 첨가하였다. 대기를 질소로 대체하고, 시스템을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 시스템을 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/3 ~ 1/3)로 정제하여 화합물 7-4를 제공하였다.

[0285] MS m/z : 319[M+H]⁺.

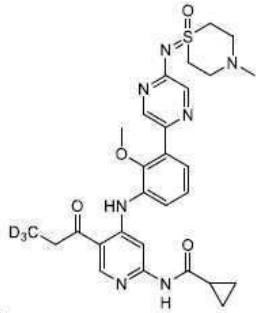
[0286] 단계 4: 화합물 7의 합성

[0287] 화합물 7-4 (100 mg, 314.08 μmol) 및 화합물 1-8 (80.31 mg, 314.08 μmol)을 무수 디옥산 (2 mL)에 용해시킨 다음 탄산세슘 (204.66 mg, 628.15 μmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 대체하였다. 그 후 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (43.14 mg, 47.11 μmol) 및 (±)-2,2-비스(디페닐포스피노)-1,1-비나프틸 (39.11 mg, 62.82 μmol)을 첨가하였다. 대기를 다시 질소로 대체하고, 시스템을 90°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 조 생성물을 분취용 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세토니트릴]; 아세토니트릴%: 39%-69%, 10min)로 정제하여 화합물 7을 제공하였다.

[0288] MS m/z : 538[M+H]⁺;

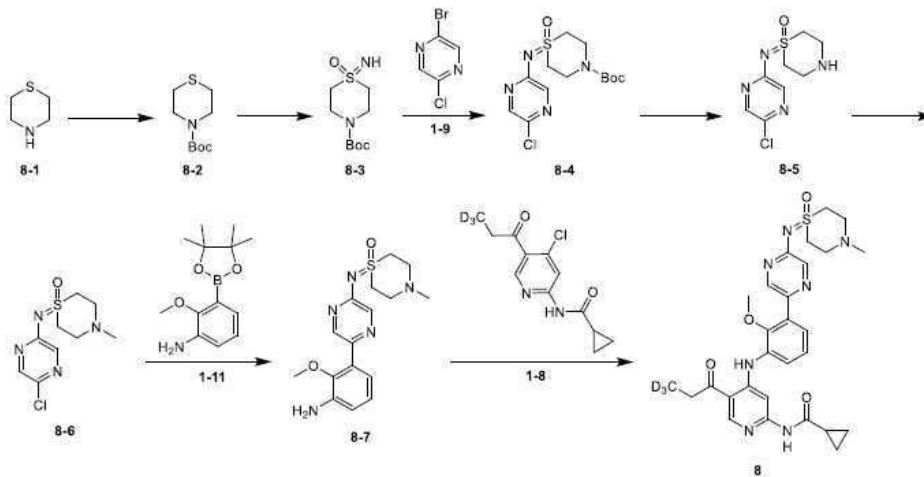
[0289] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.11 (s, 1 H), 8.63 - 8.69 (m, 2 H), 8.23 (d, $J = 1.50$ Hz, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 7.47 (ddd, $J = 13.60, 7.91, 1.50$ Hz, 2 H), 7.20 - 7.23 (m, 1 H), 3.61 (dt, $J = 13.41, 6.86$ Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 3.34 (dt, $J = 13.45, 6.79$ Hz, 2 H), 2.95 (s, 2 H), 2.27 - 2.38 (m, 2 H), 2.16 - 2.26 (m, 2 H), 1.42 - 1.51 (m, 1 H), 1.02 (br dd, $J = 4.38, 3.00$ Hz, 2 H), 0.81 (dd, $J = 7.75, 3.13$ Hz, 2 H).

[0290] 실시예 8



[0291]

[0292] 합성 경로:



[0293]

[0294] 단계 1: 화합물 8-2의 합성

[0295] 물 (50 mL) 및 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중의 화합물 8-1 (5 g, 48.46 mmol)의 용액에 탄산나트륨 (10.27 g, 96.91 mmol) 및 디-3급-부틸 디카보네이트 (11.10 g, 50.88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (60 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (50 mL×1)로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 화합물 8-2를 제공하였다.

[0296] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66 - 3.57 (m, 4H), 2.50 (brs, 4H), 1.39 (s, 9H).

[0297] 단계 2: 화합물 8-3의 합성

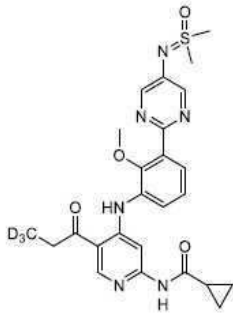
[0298] 메탄올 (40 mL) 중의 화합물 8-2 (2 g, 9.84 mmol)의 용액에 요오도벤젠 디아세테이트 (6.65 g, 20.66 mmol) 및 암모늄 카바메이트 (1.23 g, 15.74 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1~1/1, 그후 에틸 아세테이트/메탄올 = 40/0~40/1)로 정제하여 화합물 8-3을 제공하였다.

[0299] MS m/z : 235[M+H]⁺;

[0300] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 3.06 (br s, 4H), 1.49 (s, 9H).

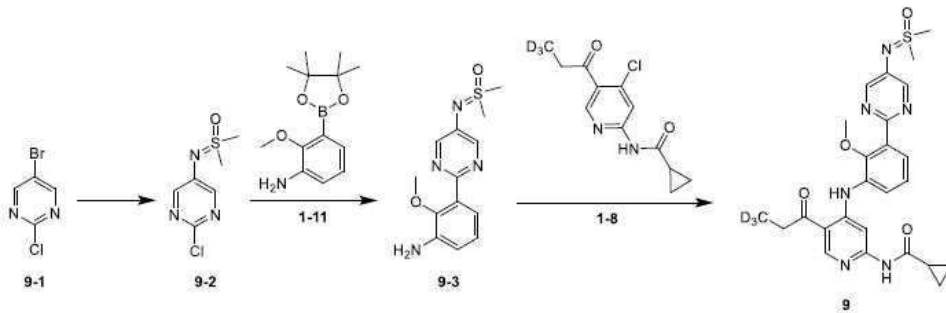
- [0301] 단계 3: 화합물 8-4의 합성
- [0302] 화합물 8-3 (1.62 g, 6.91 mmol)을 디옥산 (22 mL)에 용해시키고, 1-9 (1.41 g, 6.91 mmol), 탄산칼륨 (1.91 g, 13.83 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (316.55 mg, 345.69 μ mol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (400.04 mg, 691.38 μ mol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 90°C로 가열하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 바로 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 ~ 2/1)로 정제하여 화합물 8-4를 제공하였다.
- [0303] MS m/z : 347[M+H]⁺.
- [0304] 단계 4: 화합물 8-5의 합성
- [0305] 화합물 8-4 (500 mg, 1.44 mmol)를 메탄올 (2 mL)에 용해시키고, 메탄올 중의 염산 (4 M, 4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켜 화합물 8-5를 제공하였다.
- [0306] MS m/z : 247[M+H]⁺.
- [0307] 단계 5: 화합물 8-6의 합성
- [0308] 디클로로에탄 (5 mL) 중의 화합물 8-5 (500 mg, 2.03 mmol)의 용액에 질소하에 0°C에서 37% 포름알데히드 수용액 (608.51 mg, 7.50 mmol) 및 수소화트리아세톡시붕소나트륨 (859.05 mg, 4.05 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피에서는 원료가 완전히 소모된 것으로 나타났다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 (50 mL)으로 처리하고, 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 디클로로메탄 (50mL \times 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1 ~ 0/1)로 정제하여 화합물 8-6을 제공하였다.
- [0309] MS m/z : 261[M+H]⁺.
- [0310] 단계 6: 화합물 8-7의 합성
- [0311] 디옥산 (8 mL) 중의 화합물 8-6 (290mg, 1.16mmol)의 용액에 질소하에 0°C에서 화합물 1-11 (318.72mg, 1.22mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 균일하게 혼합한 다음 물 (2 mL) 중의 인산칼륨 (494.21 mg, 2.33 mmol)의 용액 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드 (85.18 mg, 116.41 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 8/1 ~ 0/1)로 정제하여 화합물 8-7을 제공하였다.
- [0312] MS m/z : 348[M+H]⁺.
- [0313] 단계 7: 화합물 8의 합성
- [0314] 디옥산 (5 mL) 중의 화합물 8-7 (100mg, 287.82 μ mol)의 용액에 질소하에 0°C에서 화합물 1-8 (82.24mg, 316.60 μ mol), 탄산세슘 (187.55mg, 575.64 μ mol), 2,2-비스(디페닐포스피노)-1,1-비나프틸 (35.84mg, 57.56 μ mol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (26.36mg, 28.78 μ mol)을 연속해서 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 4/1 ~ 0/1)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물 (암모니아, 0.05% v/v)-아세토니트릴]; 아세토니트릴%:28%-58%)로 분리하여 화합물 8을 제공하였다.
- [0315] MS m/z : 567[M+H]⁺;
- [0316] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.27 (br s, 1H), 9.46 - 9.11 (m, 1H), 8.60 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.10 - 2.71 (m, 8H), 2.24 - 2.01 (m, 3H), 1.58 (br s, 1H), 0.84 (br d, J = 4.4 Hz, 4H).

[0317] 실시예 9



[0318]

[0319] 합성 경로:



[0320]

[0321] 단계 1: 화합물 9-2의 합성

[0322] 디옥산 (10 mL) 중의 화합물 9-1 (500 mg, 2.58 mmol), 디메틸 실폭시민 (264.86 mg, 14.85 mmol), 탄산세슘 (1.68 g, 5.17 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (299.14 mg, 516.99 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (236.71 mg, 258.49 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 ~ 1/2)로 정제하여 화합물 9-2를 제공하였다.

[0323] MS m/z : 206[M+H]⁺.

[0324] 단계 2: 화합물 9-3의 합성

[0325] 디옥산 (4 mL) 및 물 (1 mL) 중의 화합물 9-2 (100 mg, 496.23 μmol), 1-11 (133.24 mg, 534.85 μmol), 1,1-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐 클로라이드 (35.58 mg, 48.62 μmol) 및 인산칼륨 (206.42 mg, 972.46 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1 ~ 1/4)로 정제하여 화합물 9-3을 제공하였다.

[0326] MS m/z : 293[M+H]⁺.

[0327] 단계 3: 화합물 9의 합성

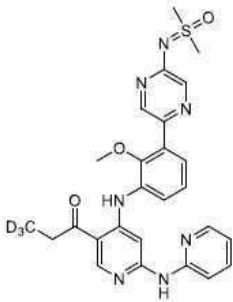
[0328] 디옥산 (5 mL) 중의 화합물 9-3 (95 mg, 324.95 μmol), 1-8 (91.40 mg, 357.44 μmol), 탄산세슘 (211.75 mg, 649.89 μmol), 2,2-비스(디페닐포스포노)-1,1-비나프틸 (40.47 mg, 64.99 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (29.76 mg, 32.49 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/3 ~ 1/3)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트니트릴]; 아세트니트릴%: 30%-60%,9min.)로 분리하여 화합물 9를 제공하였다.

[0329] MS m/z : 512[M+H]⁺;

[0330] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 - 10.97 (m, 1H), 10.93 - 10.85 (m, 1H), 8.97 - 8.82 (m, 1H), 8.50

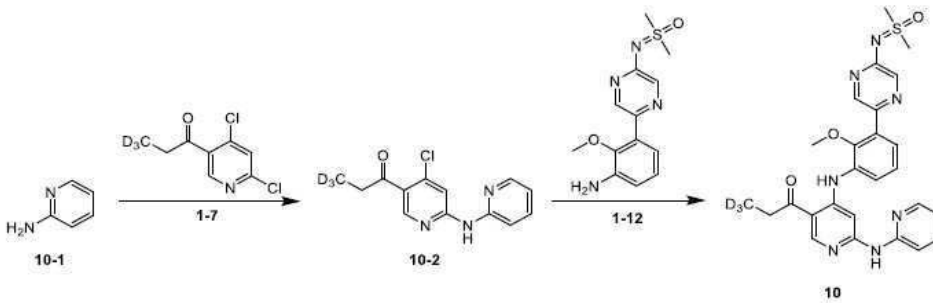
(s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.33 - 7.18 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 3H), 3.39 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.01 (quin, $J = 6.1$ Hz, 1H), 0.78 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H).

[0331] 실시예 10



[0332]

[0333] 합성 경로:



[0334]

[0335] 단계 1: 화합물 10-2의 합성

[0336] 디옥산 (5 mL) 중의 화합물 10-1 (0.2 g, 965.85 μmol), 1-7 (90.90 mg, 965.85 μmol), 탄산칼륨 (266.97 mg, 1.93 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (111.77 mg, 193.17 μmol) 및 트리(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (88.44 mg, 96.58 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)를 반응 용액에 첨가하였다. 층을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL \times 3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (10 mL \times 1)로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 ~ 10/1)로 정제하여 화합물 10-2를 제공하였다.

[0337] MS m/z : 265[M+H]⁺;

[0338] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.27 (br d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 5.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.91 (s, 2H).

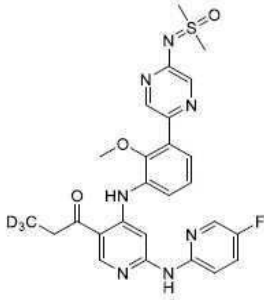
[0339] 단계 2: 화합물 10의 합성

[0340] 디옥산 (5 mL) 중의 화합물 10-2 (0.08 g, 302.20 μmol), 1-12 (88.35 mg, 302.20 μmol), 탄산세슘 (196.93 mg, 604.40 μmol), (±)-2,2-비스(디페닐포스포노)-1,1-비나프틸 (37.63 mg, 60.44 μmol) 및 트리(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (27.67 mg, 30.22 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 6시간 동안 교반하였다. 20 mL의 물 및 20 mL의 에틸 아세테이트를 반응 용액에 첨가하였다. 층을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL \times 3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (5 mL \times 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1 ~ 1/3)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150 \times 25mm \times 5 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트오닐트릴]; 아세트오닐트릴%: 38%-68%, 8min.)로 분리하여 화합물 10을 제공하였다.

[0341] MS m/z : 521[M+H]⁺;

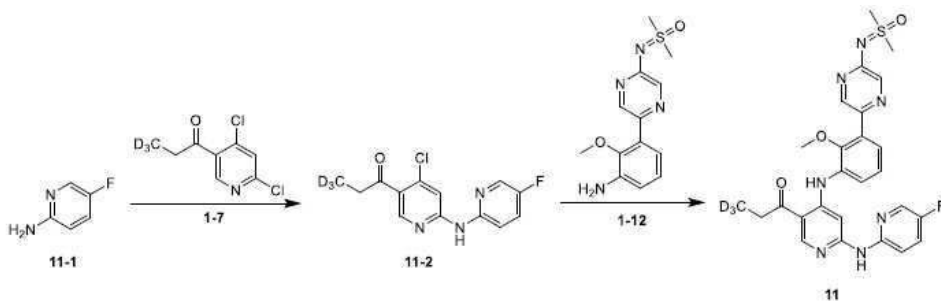
[0342] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.00 (s, 1H), 8.75 - 8.64 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.2, 4.9$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.45 (br s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.79 (ddd, $J = 0.8, 5.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 2.94 (s, 2H).

[0343] 실시예 11



[0344]

[0345] 합성 경로:



[0346]

[0347] 단계 1: 화합물 11-2의 합성

[0348] 디옥산 (40 mL) 중의 화합물 11-1 (0.2 g, 965.85 μmol), 1-7 (108.28 mg, 965.85 μmol), 탄산칼륨 (266.97 mg, 1.93 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (111.77 mg, 193.17 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (88.44 mg, 96.58 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 20 mL의 물 및 20 mL의 에틸 아세테이트를 반응 용액에 첨가하였다. 층을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL \times 3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (5 mL \times 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 ~ 10/1)로 정제하여 화합물 11-2를 제공하였다.

[0349] MS m/z : 283[M+H] $^+$

[0350] 단계 2: 화합물 11의 합성

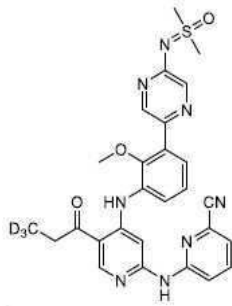
[0351] 디옥산 (5 mL) 중의 화합물 11-2 (0.14 g, 495.20 μmol), 1-12 (144.77 mg, 495.20 μmol), 탄산세슘 (322.69 mg, 990.40 μmol), (\pm)-2,2-비스(디페닐포스피노)-1,1-비나프틸 (61.67 mg, 99.04 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (45.35 mg, 49.52 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 6시간 동안 교반하였다. 20 mL의 물 및 20 mL의 에틸 아세테이트를 반응 용액에 첨가하였다. 층을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL \times 3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (5 mL \times 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1 ~ 1/3)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150 \times 25mm \times 5 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세토니트릴]; 아세토니트릴%: 40%-70%, 8min.)로 분리하여 화합물 11을 제공하였다.

[0352] MS m/z : 539[M+H] $^+$;

[0353] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.00 - 10.93 (m, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 7.29 -

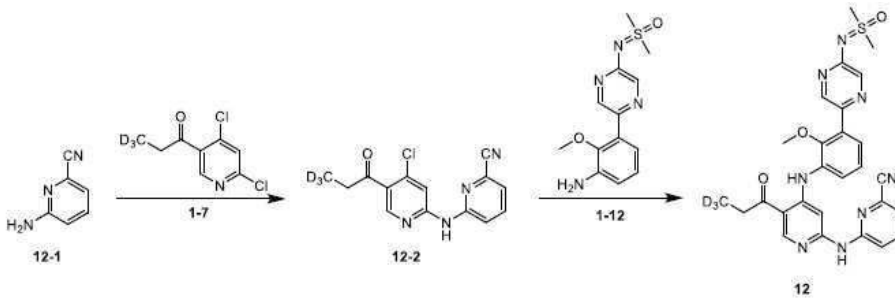
7.25 (m, 1H), 7.19 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 2.94 (s, 2H).

[0354] 실시예 12



[0355]

[0356] 합성 경로:



[0357]

[0358] 단계 1: 화합물 12-2의 합성

[0359] 디옥산 (5 mL) 중의 화합물 12-1 (0.25 g, 1.21 mmol), 1-7 (144.14 mg, 1.21 mmol), 탄산칼륨 (334.47 mg, 2.42 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (140.03 mg, 242.00 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (110.80 mg, 121.00 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL)를 반응 용액에 첨가하였다. 층을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (5 mL×2)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (2 mL×1)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 15/1 ~ 8/1)로 정제하여 화합물 12-2를 제공하였다.

[0360] MS m/z : 290[M+H]⁺.

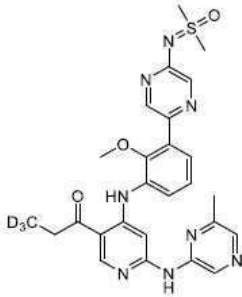
[0361] 단계 2: 화합물 12의 합성

[0362] 디옥산 (5 mL) 중의 화합물 12-2 (0.03 g, 103.54 μmol), 1-12 (27.24 mg, 93.19 μmol), 탄산세슘 (67.47 mg, 207.09 μmol), 2,2-비스(디페닐포스포노)-1,1-비나프틸 (12.89 mg, 20.71 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (9.48 mg, 10.35 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 6시간 동안 교반하였다. 5 mL의 물 및 5 mL의 에틸 아세테이트를 반응 용액에 첨가하였다. 층을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (5 mL×3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (2 mL×1)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 분취용 박층 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2:1)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge BEH C18 150×25mm* 5 μm; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트오니트릴]; 아세트오니트릴%: 38%-68%, 8min.)로 분리하여 화합물 12를 제공하였다.

[0363] MS m/z : 546[M+H]⁺;

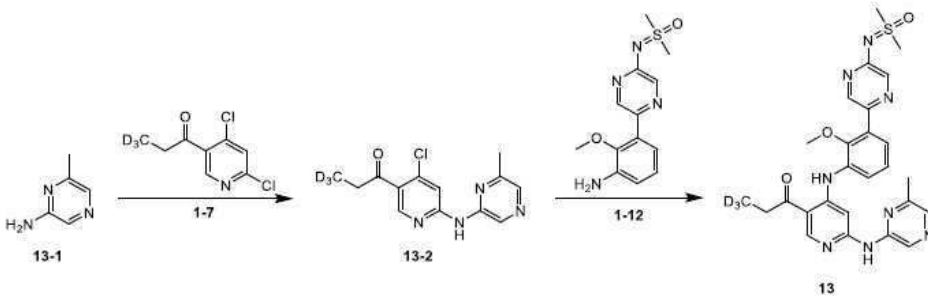
[0364] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.08 (s, 1H).

[0365] 실시예 13



[0366]

[0367] 합성 경로:



[0368]

[0369] 단계 1: 화합물 13-2의 합성

[0370] 디옥산 (2mL) 중의 1-7 (0.1 g, 482.92 μmol)의 용액에 13-1 (47.43 mg, 434.63 μmol), 탄산칼륨 (133.49 mg, 965.85 μmol), 4,5-비스디페닐포스포노-9,9-디메틸크산텐 (55.89 mg, 96.59 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (44.22 mg, 48.29 μmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 110°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (30 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL \times 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (10 mL \times 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 ~ 1/1)에 이어 분취용 박층 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1)로 정제하여 화합물 13-2를 제공하였다.

[0371] MS m/z : 280[M+H]⁺.

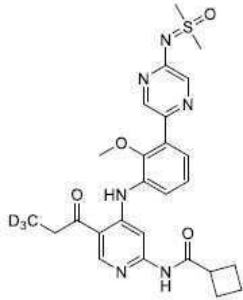
[0372] 단계 2: 화합물 13의 합성

[0373] 디옥산 (2mL) 중의 13-2 (30 mg, 107.24 μmol)의 용액에 1-12 (31.35 mg, 107.24 μmol), 탄산세슘 (69.88 mg, 214.49 μmol), 2,2-비스(디페닐포스포노)-1,1-비나프틸 (13.36 mg, 21.45 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (9.82 mg, 10.72 μmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 110°C에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 바로 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 조 생성물을 분취용 박층 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0/1)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150 \times 25mm \times 5 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트오닐트릴]; 아세트오닐트릴%: 30%-60%,8min)로 분리하여 화합물 13을 제공하였다.

[0374] MS m/z : 536[M+H]⁺;

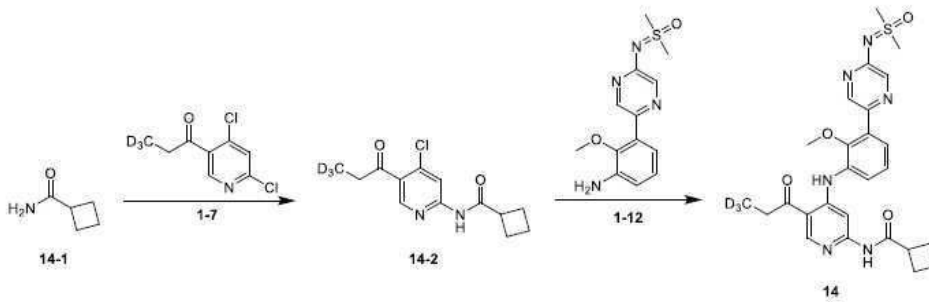
[0375] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 2H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.08 (s, 3H), 2.30 (s, 2H).

[0376] 실시예 14



[0377]

[0378] 합성 경로:



[0379]

[0380] 단계 1: 화합물 14-2의 합성

[0381] 화합물 14-1 (515.03 mg, 2.49 mmol)을 디옥산 (10 mL)에 용해시키고, 1-7 (246.56 mg, 2.49 mmol), 탄산칼륨 (687.49 mg, 4.97 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (227.76 mg, 248.72 μmol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (287.83 mg, 497.44 μmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 90°C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 바로 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 15/1 ~ 3/1)로 정제하여 화합물 14-2를 제공하였다.

[0382] MS m/z : 270[M+H]⁺.

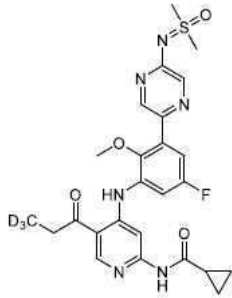
[0383] 단계 2: 화합물 14의 합성

[0384] 화합물 14-2 (100 mg, 370.73 μmol)를 디옥산 (4 mL)에 용해시키고, 11-4 (90.32 mg, 308.94 μmol), 탄산세슘 (201.32 mg, 617.88 μmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (28.29 mg, 30.89 μmol) 및 (R)-(+)-2,2-비스(디페닐포스피노)-1,1-비나프틸 (38.47 mg, 61.79 μmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 110°C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트니트릴]; 아세트니트릴%: 40%-70%,9min)로 분리하여 화합물 14를 제공하였다.

[0385] MS m/z : 526[M+H]⁺;

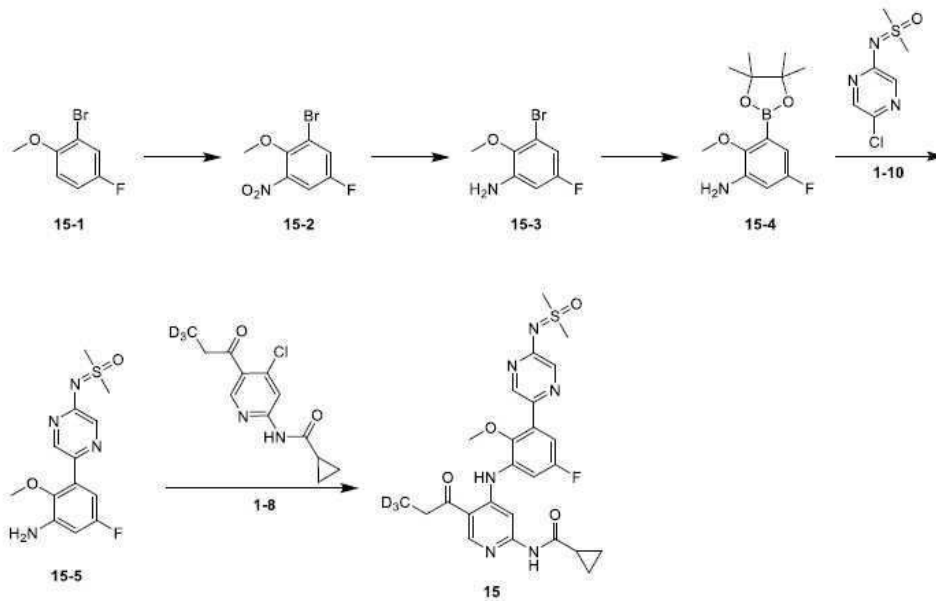
[0386] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.60 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 6H), 2.02 - 1.76 (m, 7H).

[0387] 실시예 15



[0388]

[0389] 합성 경로:



[0390]

[0391] 단계 1: 화합물 15-2의 합성

[0392] 화합물 15-1 (5 g, 24.39 mmol)을 진한 황산 (20 mL)에 용해시켰다. -10°C에서, 진한 질산 (2.21 g, 34.99 mmol, 1.58 mL)을 적가하고, 혼합물을 -10°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피에서는 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. 반응 용액을 분쇄한 얼음에 부어 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL×3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (15 mL×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 ~ 0/1)로 정제하여 화합물 15-2를 제공하였다.

[0393] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (dd, J = 3.1, 7.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 3.1, 7.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

[0394] 단계 2: 화합물 15-3의 합성

[0395] 화합물 15-2 (3 g, 12.00 mmol)를 물 (30 mL) 및 에탄올 (10 mL)에 용해시키고, 철 분말 (3.35 g, 59.99 mmol) 및 염화암모늄 (6.42 g, 119.99 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였으며 TLC에서는 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. 반응 용액을 규조토를 통해 여과하여 철 분말을 제거하였다. 여액을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석시키고, 물 (10 mL×3)로 세척하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (5 mL×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 ~ 40/1)로 정제하여 화합물 15-3을 제공하였다.

[0396] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.63 (dd, J = 2.9, 8.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 2.9, 9.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[0397] 단계 3: 화합물 15-4의 합성

[0398] 화합물 15-3 (1 g, 4.54 mmol)을 디옥산 (30 mL)에 용해시켰다. 비스(피나콜레이토)디보론 (1.73 g, 6.82 mmol), 칼륨 아세테이트 (1.34 g, 13.63 mmol) 및 [1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐 디클로라이드 디클로로메탄 (185.57 mg, 227.23 μmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하고, 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL \times 3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 염수 (5 mL \times 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 40/1 ~ 8/1)로 정제하여 화합물 15-4를 제공하였다.

[0399] MS m/z : 268[M+H] $^+$.

[0400] 단계 4: 화합물 15-5의 합성

[0401] 디옥산 (2 mL) 및 물 (0.5 mL) 중의 화합물 15-4 (100.00 mg, 374.40 μmol), 1-10 (70 mg, 340.36 μmol), 인산칼륨 (144.49 mg, 680.72 μmol) 및 1,1-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐 클로라이드 (24.90 mg, 34.04 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 에틸 아세테이트 (60 mL)로 희석시키고, 물 (5 mL \times 3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 염수 (5 mL \times 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1 ~ 1/2,)로 정제하여 화합물 15-5를 제공하였다.

[0402] MS m/z : 311[M+H] $^+$.

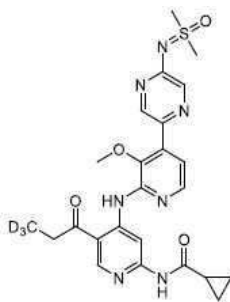
[0403] 단계 5: 화합물 15의 합성

[0404] 화합물 15-5 (90 mg, 290.00 μmol)를 디옥산 (4 mL)에 용해시키고, 화합물 1-8 (83 mg, 324.58 μmol), 탄산세슘 (211.51 mg, 649.16 μmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (29.72 mg, 32.46 μmol) 및 (R)-(+)-2,2-비스(디페닐포스포노)-1,1-비나프틸 (40.42 mg, 64.92 μmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150 \times 25mm \times 5 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트ونی트릴]; 아세트ونی트릴%: 37%-67%,9min)로 분리하여 화합물 15를 제공하였다.

[0405] MS m/z : 530[M+H] $^+$;

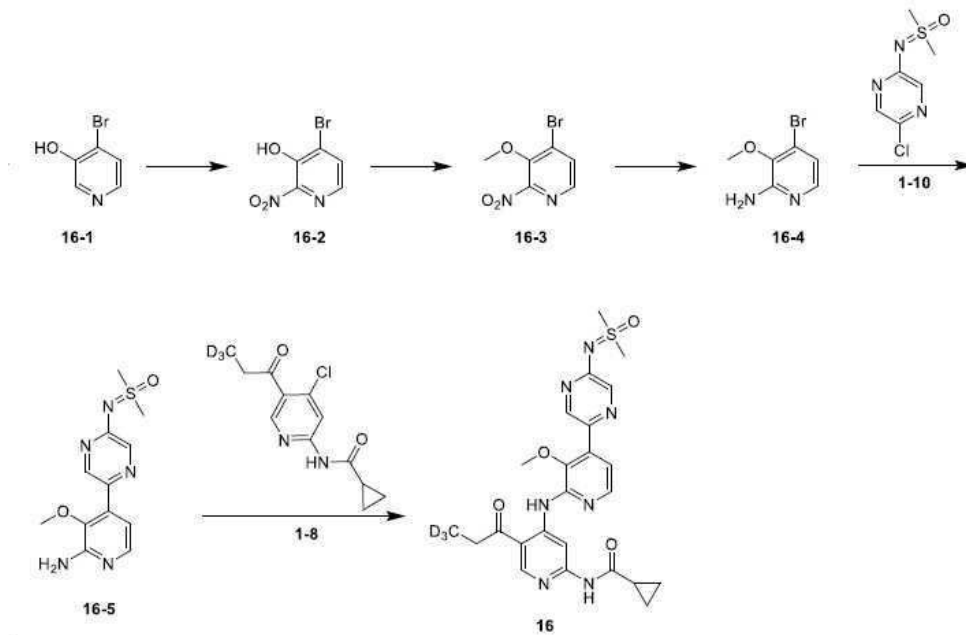
[0406] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.34 (ddd, J = 3.0, 9.5, 18.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 0.87 - 0.75 (m, 4H).

[0407] 실시예 16



[0408]

[0409] 합성 경로:



[0410]

[0411] 단계 1: 화합물 16-2의 합성

[0412] 화합물 16-1 (5g, 28.74 mmol)을 진한 황산 (15 mL)에 용해시키고, 용액을 0°C로 냉각시키고 10분 동안 교반하였다. 그후 질산 (4.2 g, 66.65 mmol)을 반응 용액에 적가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 빙수 (200 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (100 mL×3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (100 mL×1)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 화합물 16-2를 제공하고, 이를 후속 단계에 바로 사용하였다.

[0413] MS m/z : 219[M+H]⁺, 221[M+2+H]⁺.

[0414] 단계 2: 화합물 16-3의 합성

[0415] 화합물 16-2 (4.6 g, 16.80 mmol, 80% 순도)를 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (4.64 g, 33.61 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10분 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드 (4.77 g, 33.61 mmol)를 상기 용액에 적가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (100 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL×2)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (50 mL×1)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 조 생성물로 되도록 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 ~ 20/1)로 정제하여 화합물 16-3을 제공하였다.

[0416] MS m/z : 233[M+H]⁺, 235[M+2+H]⁺;

[0417] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 - 8.23 (m, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 1H), 3.97 (s, 3H).

[0418] 단계 3: 화합물 16-4의 합성

[0419] 화합물 16-3 (1.48 g, 6.35 mmol)을 에탄올 (4 mL) 및 물 (2 mL)에 용해시켰다. 아세트산 (4 mL) 및 철 분말 (1.77 g, 31.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하였다. 여액을 포화 중탄산나트륨 용액 (20 mL) 및 포화 염수 (20 mL)로 연속해서 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 석유 에테르 및 에틸 아세테이트 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)와 함께 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 수집하여 화합물 16-4를 제공하였다.

[0420] MS m/z : 203[M+H]⁺, 205[M+2+H]⁺;

[0421] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

[0422] 단계 4: 화합물 16-5의 합성

[0423] 디옥산 (25 mL) 중의 화합물 16-4 (0.5 g, 2.46 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (1.25 g, 4.93 mmol), 1,1-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐 클로라이드 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (180.19 mg, 246.26 μ mol) 및 칼륨 아세테이트의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 화합물 1-10 (1.52 g, 7.39 mmol), 인산칼륨 (1.05 g, 4.93 mmol) 및 물 (6 mL)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하고, 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1 ~ 0/1, 그후 에틸 아세테이트/에탄올 = 10/1)로 정제한 다음 분취용 박층 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트/에탄올 = 10/1)로 정제하여 화합물 16-5를 제공하였다.

[0424] MS m/z : 294[M+H] $^+$;

[0425] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (s, 6H).

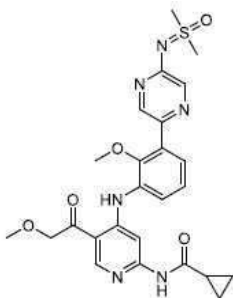
[0426] 단계 5: 화합물 16의 합성

[0427] 디옥산 (2 mL) 중의 화합물 16-5 (25.70 mg, 87.60 μ mol), 화합물 1-8 (0.028 g, 109.50 μ mol), 탄산세슘 (71.35 mg, 218.99 μ mol), 2,2-비스(디페닐포스포노)-1,1-비나프틸 (12.89 mg, 20.71 μ mol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (10.03 mg, 10.95 μ mol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1 ~ 0/1)로 정제한 다음 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트니트릴]; 아세트니트릴%: 31%-61%, 8min)로 분리하여 화합물 16을 제공하였다.

[0428] MS m/z : 513[M+H] $^+$;

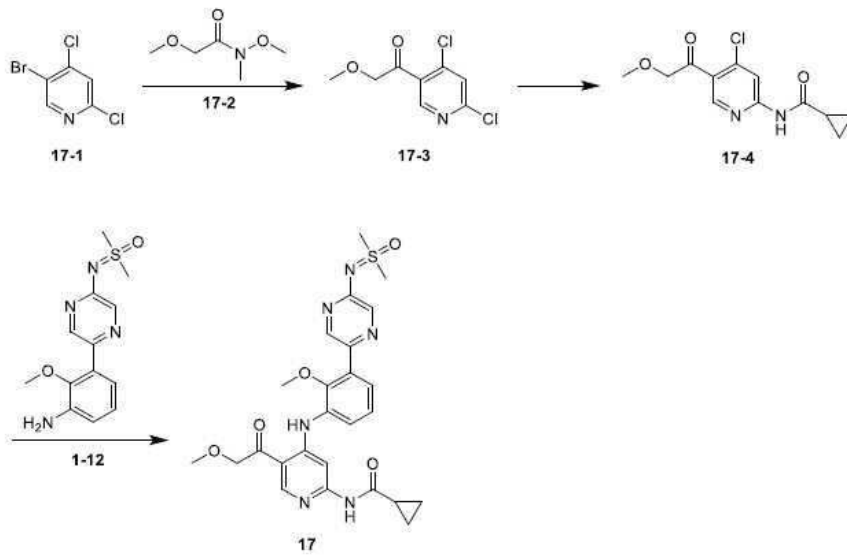
[0429] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.28 - 8.11 (m, 2H), 7.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (s, 6H), 3.15 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 0.92 - 0.80 (m, 4H).

[0430] 실시예 17



[0431]

[0432] 합성 경로:



[0433]

[0434] 단계 1: 화합물 17-3의 합성

[0435] -65°C에서, 이소프로필마그네슘 클로라이드 (2 M, 8.81 mL)를 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중의 화합물 17-1 (2 g, 8.81 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 -65°C에서 1시간 동안 교반하였다. 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중의 화합물 17-2 (1.6 g, 12.02 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피에서는 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. 반응 용액을 포화 염화암모늄 용액 (10 mL)으로 켄칭시키고, 물 (10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL×3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (5 mL×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 ~ 30/1)로 정제하여 화합물 17-3을 제공하였다.

[0436] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.46 (s, 3H).

[0437] 단계 2: 화합물 17-4의 합성

[0438] 화합물 17-3 (200 mg, 908.87 μmol)을 디옥산 (5 mL)에 용해시키고, 화합물 사이클로프로필카복사미드 (81.22 mg, 954.32 μmol), 탄산칼륨 (376.85 mg, 2.73 mmol), 트리소(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (83.23 mg, 90.89 μmol) 및 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (105.18 mg, 181.77 μmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하고, 혼합물을 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL×3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (5 mL×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 ~ 3/1)로 정제하여 화합물 17-4를 제공하였다.

[0439] MS m/z : 269[M+H] $^+$;

[0440] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.59 (dt, J = 3.9, 8.1 Hz, 1H), 1.18 - 1.13 (m, 2H), 1.00 - 0.95 (m, 2H).

[0441] 단계 3: 화합물 17의 합성

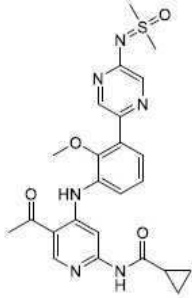
[0442] 화합물 17-4 (90 mg, 334.95 μmol)를 디옥산 (4 mL)에 용해시키고, 화합물 1-12 (88.13 mg, 301.46 μmol), 탄산칼륨 (92.58 mg, 669.90 μmol), 팔라듐 아세테이트 (7.52 mg, 33.50 μmol) 및 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (38.76 mg, 66.99 μmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하고, 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL×3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (5 mL×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge

150*25mm* 5 μm; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트니트릴]; 아세트니트릴%: 29%-59%, 10min)로 정제하여 화합물 17를 제공하였다.

[0443] MS m/z : 525[M+H]⁺;

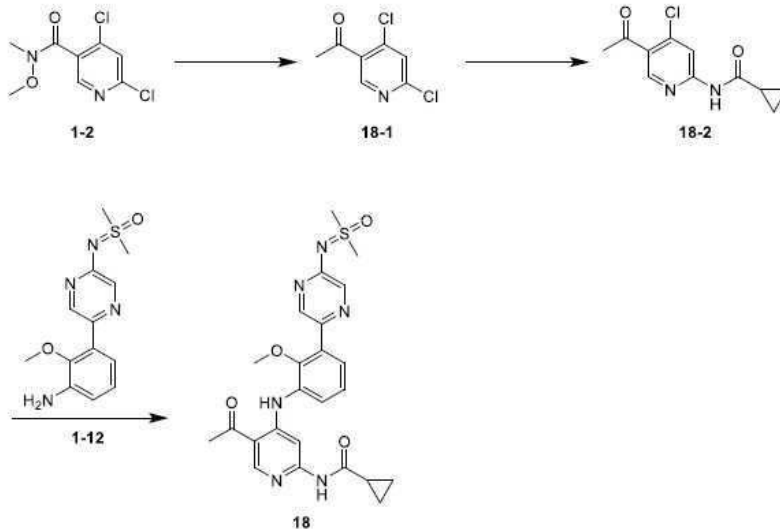
[0444] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.94 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.39 (s, 3H), 2.02 (quin, $J = 6.1$ Hz, 1H), 0.79 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H).

[0445] 실시예 18



[0446] ..

[0447] 합성 경로:



[0448] ..

[0449] 단계 1: 화합물 18-1의 합성

[0450] THF (10 mL) 중의 화합물 1-2 (1 g, 4.25 mmol)의 용액에 메틸 마그네슘 브로마이드 (디에틸 에테르 중의 3M, 2.13 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 ~ 3/1)로 정제하여 화합물 18-1을 제공하였다.

[0451] MS m/z : 190[M+H]⁺.

[0452] 단계 2: 화합물 18-2의 합성

[0453] 디옥산 (3 mL) 중의 화합물 18-1 (200 mg, 1.05 mmol)의 용액에 질소하에 사이클로프로필카복사미드 (98.53 mg, 1.16 mmol), 탄산칼륨 (290.92 mg, 2.10 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (48.19 mg, 52.62 μmol) 및 4,5-비스디페닐포스피노-9,9-디메틸크산텐 (60.90 mg, 105.25 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 ~ 3/1)로 정제하여 화합물 18-2를 제공하였다.

[0454] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 0.89 - 0.84 (m, 4H).

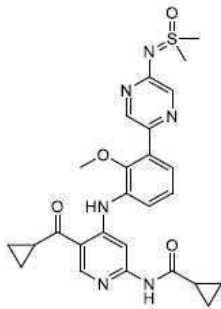
[0455] 단계 3: 화합물 18의 합성

[0456] 디옥산 (2 mL) 중의 화합물 18-2 (117.56 mg, 492.55 μmol)의 용액에 질소하에 화합물 1-12 (120 mg, 410.46 μmol), 탄산세슘 (267.47 mg, 820.922 μmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (48.19 mg, 52.62 μmol) 및 (R)-(+)-2,2-비스(디페닐포스포피노)-1,1-비나프틸 (25.56 mg, 41.05 μmol)을 배치식으로 서서히 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 ~ 3/1)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 이동상: [물 (암모니아, 0.05%v/v)-아세토니트릴]; 아세토니트릴%: 22%-52%, 9min)로 분리하여 화합물 18을 제공하였다.

[0457] MS m/z : 495[M+H] $^+$;

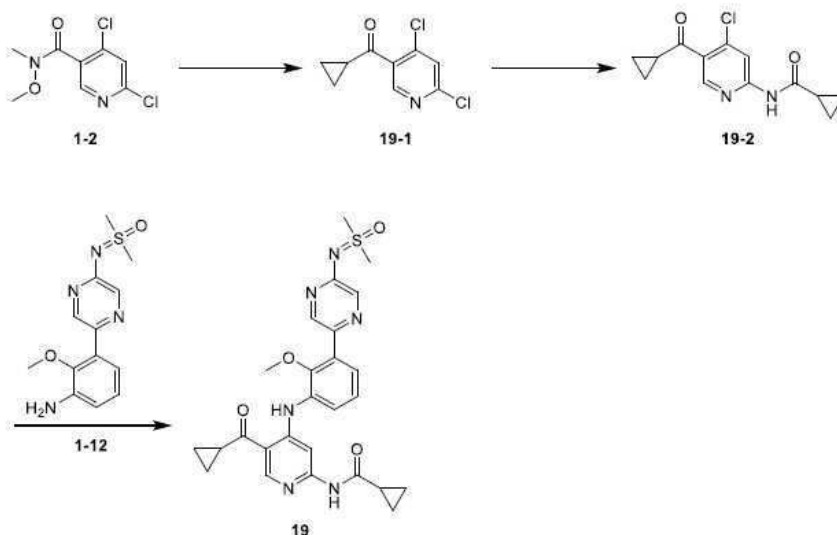
[0458] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.01 (br dd, J = 7.6, 19.6 Hz, 2H), 7.85 - 7.72 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 1.29 (br d, J = 5.9 Hz, 4H).

[0459] 실시예 19



[0460]

[0461] 합성 경로:



[0462]

[0463] 단계 1: 화합물 19-1의 합성

[0464] THF (10 mL) 중의 화합물 1-2 (1 g, 4.25 mmol)의 용액에 사이클로프로필 마그네슘 브로마이드 (테트라하이드로푸란 중의 0.5 M, 25.52 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 ~ 1/1)로 정제하여 화합물 19-1을 제공하였다.

[0465] MS m/z : 216[M+H]⁺.

[0466] 단계 2: 화합물 19-2의 합성

[0467] 디옥산 (3 mL) 중의 화합물 19-1 (200 mg, 925.65 μ mol)의 용액에 질소하에 사이클로프로필카복사미드 (86.65 mg, 1.02 mmol), 탄산칼륨 (255.86 mg, 1.85 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (42.38 mg, 46.28 μ mol) 및 4,5-비스디페닐포스피노-9,9-디메틸크산텐 (53.56 mg, 92.57 μ mol)을 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 ~ 1/1)로 정제하여 화합물 19-2를 제공하였다.

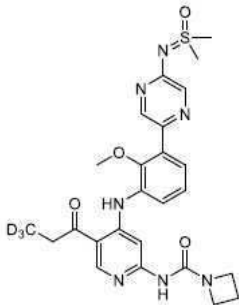
[0468] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.36 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.16 - 1.11 (m, 2H), 1.11 - 1.07 (m, 2H), 0.88 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 0.86 (s, 2H).

[0469] 단계 3: 화합물 19의 합성

[0470] 디옥산 (2 mL) 중의 화합물 19-2 (95.07 mg, 359.15 μ mol)의 용액에 질소하에 화합물 1-12 (100 mg, 342.05 μ mol), 탄산세슘 (222.89 mg, 684.10 μ mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (15.66 mg, 17.10 μ mol) 및 (R)-(+)-2,2-비스(디페닐포스피노)-1,1-비나프틸 (21.30 mg, 34.20 μ mol)을 배치식으로 서서히 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 ~ 3/1)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물 (암모니아, 0.05% v/v)-아세트오니트릴]; 아세트오니트릴%: 27%-57%, 9min)로 분리하여 화합물 19를 제공하였다.

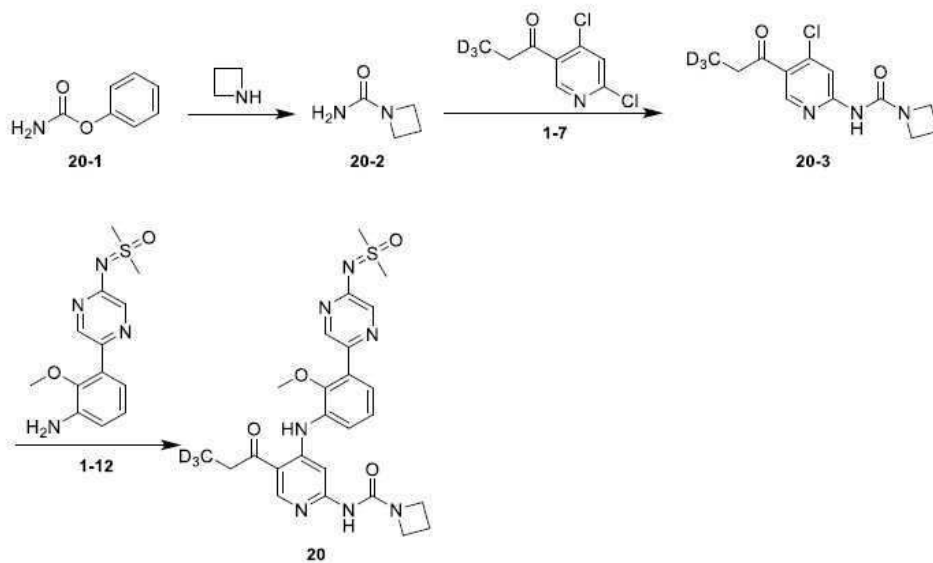
[0471] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (ddd, J = 1.3, 7.8, 18.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.13 - 1.01 (m, 4H), 0.79 (d, J = 6.1 Hz, 4H).

[0472] 실시예 20



[0473]

[0474] 합성 경로:



[0475]

[0476] 단계 1: 화합물 20-2의 합성

[0477] 디옥산 (12mL) 중의 화합물 20-1 (0.8 g, 5.83 mmol)의 용액에 사이클로부틸아민 (999.20 mg, 17.50 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시키고, 조 생성물을 디클로로메탄으로 슬러리화함으로써 정제하여 화합물 20-2를 제공하였다.

[0478] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.73 (br s, 2H), 3.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H).

[0479] 단계 2: 화합물 20-3의 합성

[0480] 디옥산 (2 mL) 중의 화합물 20-2 (100 mg, 482.92 μmol), 화합물 1-7 (53.18 mg, 531.22 μmol), 탄산칼륨 (200.24 mg, 1.45 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (22.11 mg, 24.15 μmol) 및 4,5-비스디페닐포스피노-9,9-디메틸크산텐 (27.94 mg, 48.29 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하고, 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1 ~ 1/1)로 정제하여 화합물 20-3을 제공하였다.

[0481] MS *m/z*: 271[M+H]⁺.

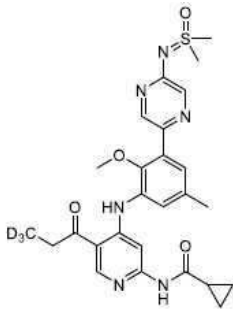
[0482] 단계 3: 화합물 20의 합성

[0483] 디옥산 (2 mL) 중의 화합물 1-12 (100 mg, 342.05 μmol), 20-3 (111.12 mg, 410.46 μmol), 탄산세슘 (222.89 mg, 684.10 μmol), 2,2-비스(디페닐포스피노)-1,1-비나프틸 (21.30 mg, 34.20 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (15.66 mg, 17.10 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 ~ 0/1 및 디클로로메탄/메탄올 = 5/1)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm; 이동상: [물 (암모니아, 0.05% v/v)-아세트ونی트릴]; 아세트ونی트릴%: 23%-53%, 9min)로 정제하여 화합물 20을 제공하였다.

[0484] MS *m/z*: 527[M+H]⁺;

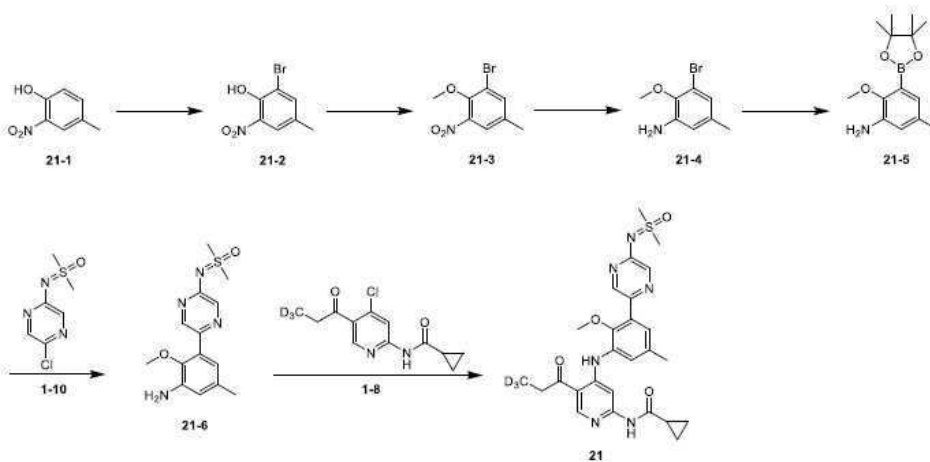
[0485] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (br s, 1H), 9.17 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.49 (br t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (br t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.96 (br s, 4H), 3.53 (br s, 3H), 3.46 (br s, 6H), 3.07 (br s, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H).

[0486] 실시예 21



[0487]

[0488] 합성 경로:



[0489]

[0490] 단계 1: 화합물 21-2의 합성

[0491] 화합물 21-1 (10 g, 65.30 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (100 mL)에 용해시켰다. N-브로모모속신이미드 (13.95 g, 78.36 mmol)를 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 25°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (300 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (300 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (100 mL×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0)로 정제하여 화합물 21-2를 제공하였다.

[0492] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (br s, 1H), 7.94 - 7.63 (m, 2H), 2.29 - 2.25 (m, 3H).

[0493] 단계 2: 화합물 21-3의 합성

[0494] N,N-디메틸포름아미드 (3.5 mL) 중의 화합물 21-2 (1 g, 4.31 mmol) 및 탄산칼륨 (1.19 g, 8.62 mmol)의 용액에 25°C에서 메틸 요오다이드 (734.06 mg, 5.17 mmol, 321.96 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (10 mL)교반하였다, 에틸 아세테이트 (30 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (30 mL×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 화합물 21-3을 제공하였다.

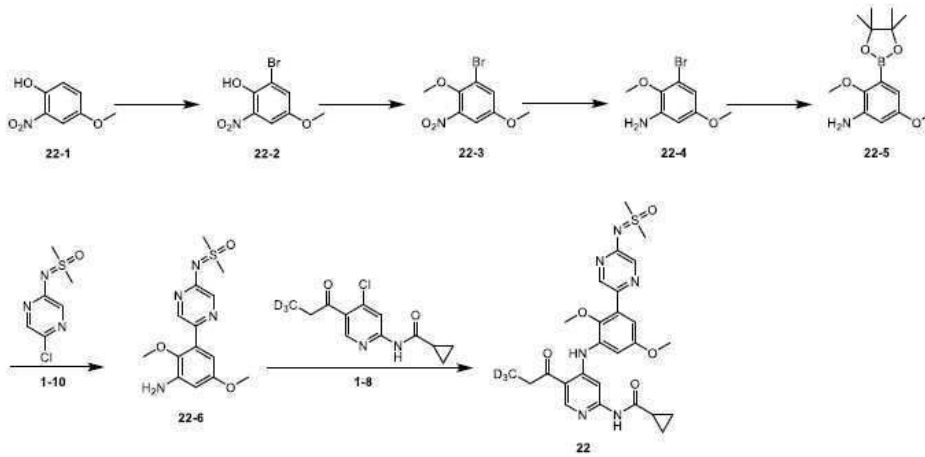
[0495] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (br d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

[0496] 단계 3: 화합물 21-4의 합성

[0497] 에탄올 (32 mL) 및 물 (8 mL) 중의 화합물 21-3 (2 g, 8.13 mmol, 1 eq)의 용액에 철 (2.27 g, 40.64 mmol) 및 염화암모늄 (4.35 g, 81.28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 여액을 에틸 아세테이트 (5 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (50 mL×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 화합물 21-4를 제공하였다.

[0498] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.52 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.10 (br s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.11

[0510] 합성 경로:



[0511]

[0512] 단계 1: 화합물 22-2의 합성

[0513] 화합물 22-1 (1 g, 5.91 mmol, 806.45 μ L)을 물 (5 mL) 및 빙초산 (15 mL)에 용해시켰다. 브롬화칼륨 (703.59 mg, 5.91 mmol, 255.85 μ L) 및 브롬 (944.86 mg, 5.91 mmol, 304.79 μ L)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 25 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (30 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (30 mL \times 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 ~ 15/1)로 정제하여 화합물 22-2를 제공하였다.

[0514] 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (br s, 1H), 7.63 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.4, 3.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

[0515] 단계 2: 화합물 22-3의 합성

[0516] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 화합물 22-2 (1.2 g, 4.84 mmol)의 용액에 20 $^{\circ}$ C에서 탄산칼륨 (1.34 g, 9.68 mmol) 및 요오드화칼륨 (824.06 mg, 5.81 mmol, 361.43 μ L)을 첨가하였다. 혼합물을 60 $^{\circ}$ C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 포화 염화암모늄 용액 (20 mL)으로 켄칭시키고, 물 (10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (30 mL \times 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (30 mL \times 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 화합물 22-3을 제공하였다.

[0517] 1 H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7.35 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

[0518] 단계 3: 화합물 22-4의 합성

[0519] 에탄올 (5 mL) 및 물 (5 mL) 중의 화합물 22-3 (0.75 g, 2.86 mmol)의 용액에 철 분말 (799.13 mg, 14.31 mmol) 및 염화암모늄 (1.53 g, 28.62 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 $^{\circ}$ C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (40 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL \times 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (50 mL \times 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 화합물 22-4를 제공하였다.

[0520] 1 H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 6.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.93 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

[0521] 단계 4: 화합물 22-5의 합성

[0522] 디옥산 (7 mL) 중의 화합물 22-4 (700mg, 3.02 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이트)디보론 (1.15 g, 4.52 mmol), 칼륨 아세테이트 (592.05 mg, 6.03 mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드 (44.14 mg, 60.33 μ mol)를 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 반응 용액을 90 $^{\circ}$ C에서 20시간 동안 교반하였다. 비스(피나콜레이트)디보론 (382.97 mg, 1.51 mmol), 칼륨 아세테이트 (296.02 mg, 3.02 mmol) 및

1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드 (44.14 mg, 60.33 μmol)를 반응 용액에 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 90°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (40 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL \times 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (50 mL \times 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 ~ 10/1)로 정제하여 화합물 22-5를 제공하였다.

[0523] MS m/z: 280[M+H]⁺.

[0524] 단계 5: 화합물 22-6의 합성

[0525] 디옥산 (4 mL) 및 물 (1 mL) 중의 화합물 22-5 (354mg, 1.27 mmol) 및 1-10 (230mg, 1.12 mmol)의 용액에 인산 칼륨 (474.76 mg, 2.24 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드 (16.37 mg, 22.37 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL \times 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (10 mL \times 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1 ~ 0/1)로 정제하여 화합물 22-6을 제공하였다.

[0526] MS m/z: 323[M+H]⁺.

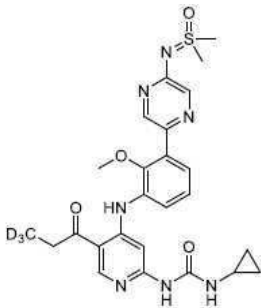
[0527] 단계 6: 화합물 22의 합성

[0528] 이소프로판올 (2 mL) 중의 화합물 22-6 (126 mg, 390.84 μmol)의 용액에 진한 염산 (97.71 μmol , 9.44 μL)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 이소프로판올 및 진한 염산을 제거하여 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μm ; 이동상: [물 (HCl, 0.05%v/v)-아세트니트릴]; 아세트니트릴%: 19%-39%,8min)로 분리하여 화합물 22 하이드로클로라이드를 제공하였다.

[0529] MS m/z: 542[M+H]⁺;

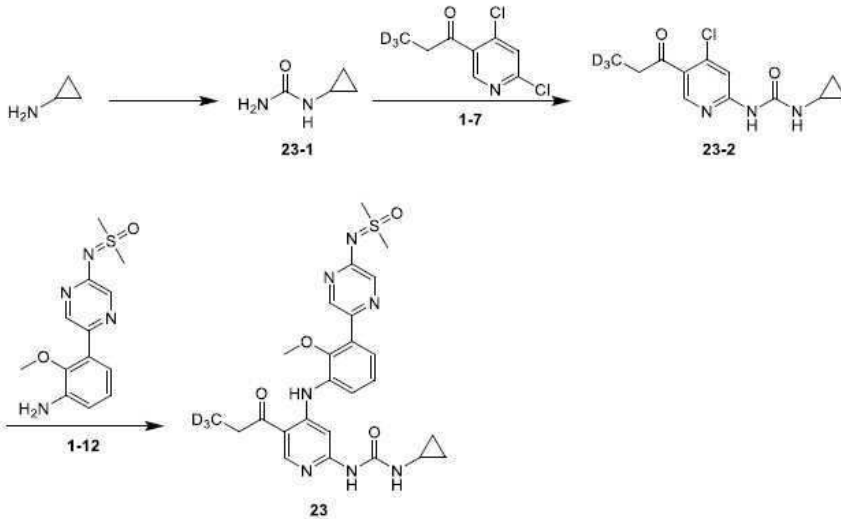
[0530] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.20 (br s, 1H), 11.61 (s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (br s, 6H), 3.51 (br s, 3H), 3.09 (br s, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.11 (br d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 1.05 - 0.96 (m, 2H).

[0531] 실시예 23



[0532]

[0533] 합성 경로:



[0534]

[0535] 단계 1: 화합물 23-1의 합성

[0536] 사이클로프로필아민 (1 g, 17.51 mmol, 1.21 mL) 및 칼륨 시아나이드 (1.70 g, 21.02 mmol, 827.61 μL)를 물 (6 mL)에 용해시키고, 혼합물을 100°C에서 반 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 이소프로판올 (10 mL)에 용해시켰다. 용액을 85°C로 가열하고 30분 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 이소프로판올 (10 mL)로 세척하고, 여액을 감압하에 농축시켜 화합물 23-1을 제공하였다.

[0537] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.22 (br s, 1H), 5.51 (br s, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 0.58 - 0.49 (m, 2H), 0.34 - 0.27 (m, 2H).

[0538] 단계 2: 화합물 23-2의 합성

[0539] 화합물 1-7 (200 mg, 965.85 μmol)을 디옥산 (4 mL)에 용해시켰다. 23-1 (125.71 mg, 1.26 mmol), 탄산세슘 (629.38 mg, 1.93 mmol), 팔라듐 아세테이트 (21.68 mg, 96.58 μmol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (111.77 mg, 193.17 μmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하고, 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 바로 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 ~ 1/2)로 정제하여 화합물 23-2를 제공하였다.

[0540] MS m/z: 271[M+H]⁺;

[0541] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.59 (dt, J = 3.4, 6.8 Hz, 1H), 0.71 - 0.63 (m, 2H), 0.48 - 0.41 (m, 2H).

[0542] 단계 3: 화합물 23의 합성

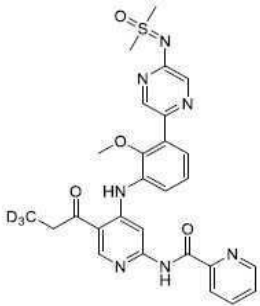
[0543] 화합물 23-2 (60 mg, 221.62 μmol) 및 1-12 (61.55 mg, 210.54 μmol)를 이소프로판올 (2 mL)에 용해시켰다. 염산 (55.41 μmol, 5.35 μL, 37% 순도)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 에탄올의 혼합 용액 (에틸 아세테이트/에탄올 = 4/1) 30 mL로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 (10 mL×3)으로 세척하였다. 합향 유기 층을 포화 염수 (5 mL×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm; 이동상: [물(10mM 중탄산암모늄)-아세트오니트릴]; 아세트오니트릴%: 34%-64%, 8 min)로 분리하여 화합물 23을 제공하였다.

[0544] MS m/z: 527[M+H]⁺;

[0545] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H),

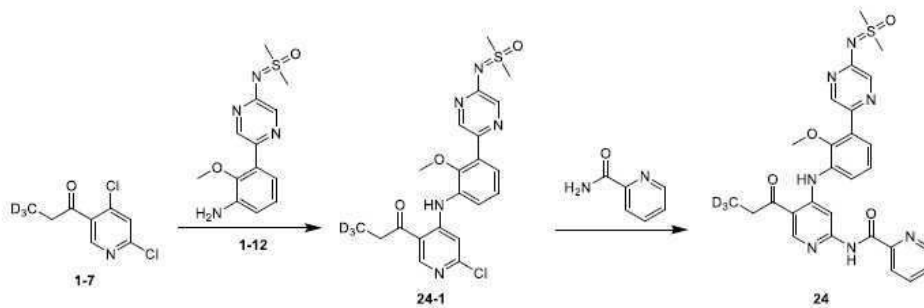
8.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.06 (s, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 0.68 - 0.61 (m, 2H), 0.44 - 0.37 (m, 2H).

[0546] 실시예 24



[0547]

[0548] 합성 경로:



[0549]

[0550] 단계 1: 화합물 24-1의 합성

[0551] 1-7 (1 g, 4.83 mmol) 및 1-12 (1.27 g, 4.35 mmol)를 이소프로판올 (15 mL)에 용해시켰다. 0.3 mL의 진한 염산을 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 필터 케이크를 수집하고 이소프로필 알콜로 세척하여 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 에틸 아세테이트와 에탄올의 혼합물 (에틸 아세테이트/에탄올 = 8 mL/2 mL)과 함께 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 수집하여 화합물 24-1을 제공하였다.

[0552] MS m/z : 463[M+H]⁺;

[0553] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (s, 6H), 3.22 (s, 2H).

[0554] 단계 2: 화합물 24의 합성

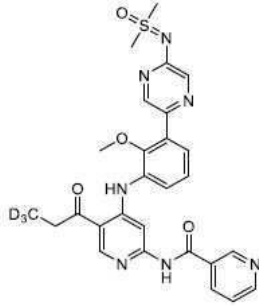
[0555] 디옥산 (1.5 mL) 중의 24-1 (50 mg, 108.00 μmol), 2-피콜린아미드 (26.38 mg, 216.00 μmol), 탄산세슘 (70.38 mg, 216.00 μmol), 2,2-비스(디페닐포스포노)-1,1-비나프틸 (12.50 mg, 21.60 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (9.89 mg, 10.80 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 ~ 0/1)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 75*30mm* 3μm; 이동상: [물 (HCl, 0.05%v/v)-아세토니트릴]; 아세토니트릴%: 12%-42%, 8min.)로 분리하여 화합물 24 하이드로클로라이드를 제공하였다.

[0556] MS m/z : 549[M+H]⁺;

[0557] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.00 (s, 1H), 8.75 - 8.64 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.2, 4.9$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.45 (br s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (s,

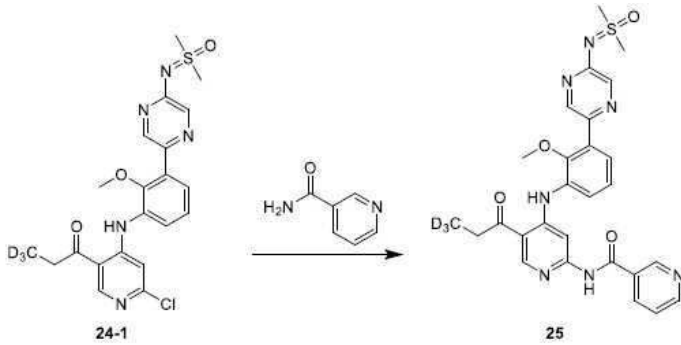
1H), 6.79 (ddd, $J = 0.8, 5.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 2.94 (s, 2H).

[0558] 실시예 25



[0559]

[0560] 합성 경로:



[0561]

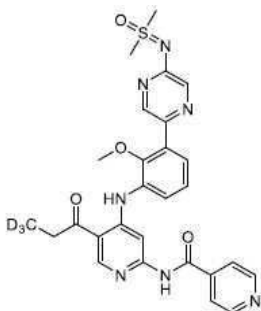
[0562] 단계 1: 화합물 25의 합성

[0563] 디옥산 (1.5 mL) 중의 24-1 (100 mg, 216.00 μmol), 니코틴아미드 (52.76 mg, 432.00 μmol), 탄산세슘 (140.75 mg, 432.00 μmol), 2,2-비스(디페닐포스포노)-1,1-비나프틸 (25.00 mg, 43.20 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (19.78 mg, 21.60 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 ~ 0/1)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 75*30mm*3 μm ; 이동상: [물 (HCl, 0.05% v/v)-아세트니트릴]; 아세트니트릴 %: 4%-34%, 8min.)로 분리하여 화합물 25 하이드로클로라이드를 제공하였다.

[0564] MS m/z : 549[M+H]⁺;

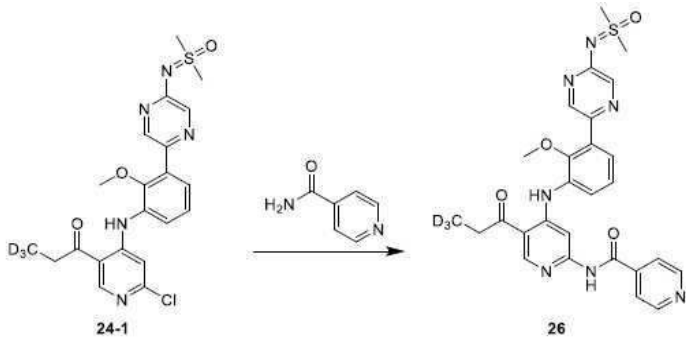
[0565] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 - 11.77 (m, 1H), 11.30 (br d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 9.29 - 9.17 (m, 1H), 9.04 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.87 (br d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.56 - 8.41 (m, 1H), 8.17 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.87 - 7.63 (m, 3H), 7.55 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.17 (s, 2H).

[0566] 실시예 26



[0567]

[0568] 합성 경로:



[0569]

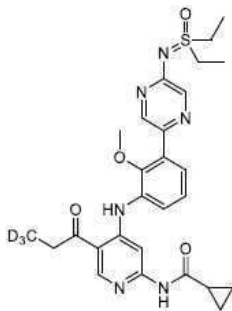
[0570] 단계 1: 화합물 26의 합성

[0571] 디옥산 (1.5 mL) 중의 24-1 (100 mg, 216.00 μmol), 4-피리딘카복사미드 (52.76 mg, 432.00 μmol), 탄산세슘 (140.75 mg, 432.00 μmol), 2,2-비스(디페닐포스포노)-1,1-비나프틸 (25.00 mg, 43.20 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (19.78 mg, 21.60 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 ~ 0/1)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 이동상: [물 (HCl, 0.05% V/V)-아세트오닐트릴]; B%: 4%-34%, 8min.)로 분리하여 화합물 26 하이드로클로라이드를 제공하였다.

[0572] MS m/z: 549[M+H]⁺;

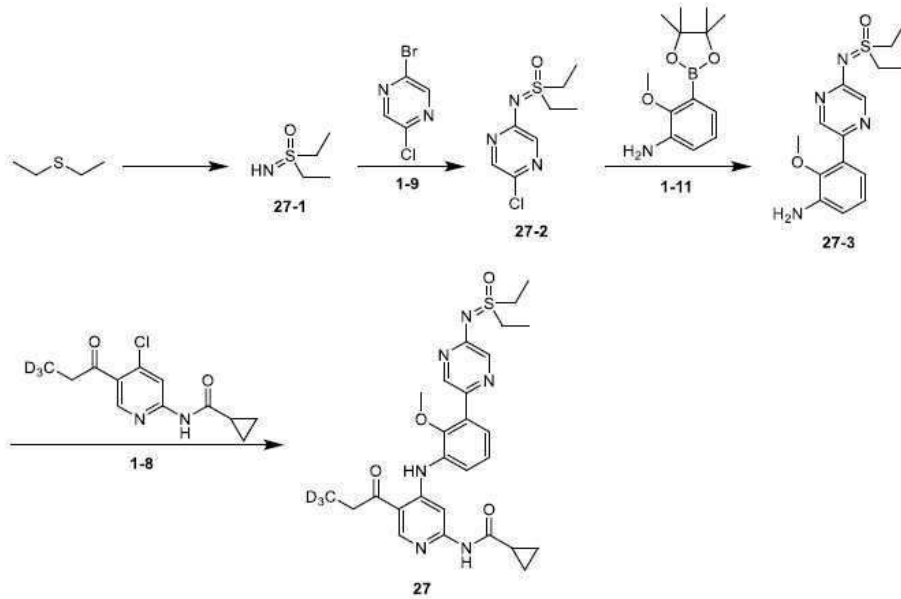
[0573] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (br s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.81 - 8.70 (m, 2H), 8.63 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.16 (s, 2H).

[0574] 실시예 27



[0575]

[0576] 합성 경로:



[0577]

[0578] 단계 1: 화합물 27-1의 합성

[0579] 무수 메탄올 (4 mL) 중의 디에틸 설파이드 (2.32 g, 25.72 mmol, 2.77 mL)의 용액에 요오도벤젠 디아세테이트 (20.71 g, 64.31 mmol) 및 암모늄 카바메이트 (4.02 g, 51.45 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 화합물 27-1을 제공하였다.

[0580] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.06 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 1.46 - 1.37 (m, 6H).

[0581] 단계 2: 화합물 27-2의 합성

[0582] 디옥산 (20 mL) 중의 화합물 27-1 (626.59 mg, 5.17 mmol) 및 1-9 (1 g, 5.17 mmol)의 용액에 탄산세슘 (3.37 g, 10.34 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0) (236.71 mg, 258.49 μmol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸프탈렌 (299.14 mg, 516.99 μmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (30 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL \times 3)로 추출하였다. 유기 상을 포화 염수 (30 mL \times 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 ~ 4/1)로 정제하여 조 화합물 27-2를 제공하였다.

[0583] MS m/z: 234[M+H] $^+$.

[0584] 단계 3: 화합물 27-3의 합성

[0585] 디옥산 (5 mL) 및 물 (1 mL) 중의 화합물 27-2 (389 mg) 및 1-11 (348.52 mg, 1.40 mmol)의 용액에 인산칼륨 (539.94 mg, 2.54 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드 (18.61 mg, 25.44 μmol)를 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (15 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (30 mL \times 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (30 mL \times 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 ~ 1/2)로 정제하여 조 화합물 27-3을 제공하였다.

[0586] MS m/z: 321[M+H] $^+$;

[0587] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 7.01 (dt, J = 2.3, 7.7 Hz, 1H), 6.79 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.13 (dq, J = 2.1, 7.1 Hz, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 7H), 1.54 - 1.41 (m, 6H).

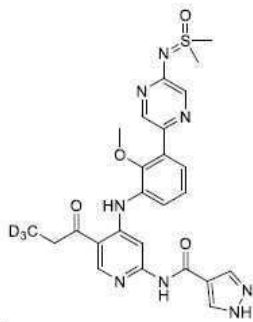
[0588] 단계 4: 화합물 27의 합성

[0589] 이소프로판올 (2 mL) 중의 화합물 27-3 (50 mg)의 용액에 1-8 (40 mg, 156.42 μmol) 및 진한 염산 (3.34 mg, 33.91 μmol , 3.28 μL , 37% 순도)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 암모니아를 반응 용액에 적가하여 pH를 8~9로 조정하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 이소프로판올 및 진한 염산을 제거하여 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트니트릴]; 아세트니트릴%: 41%-71%,8min)로 분리하여 화합물 27을 제공하였다.

[0590] MS m/z: 540[M+H]⁺;

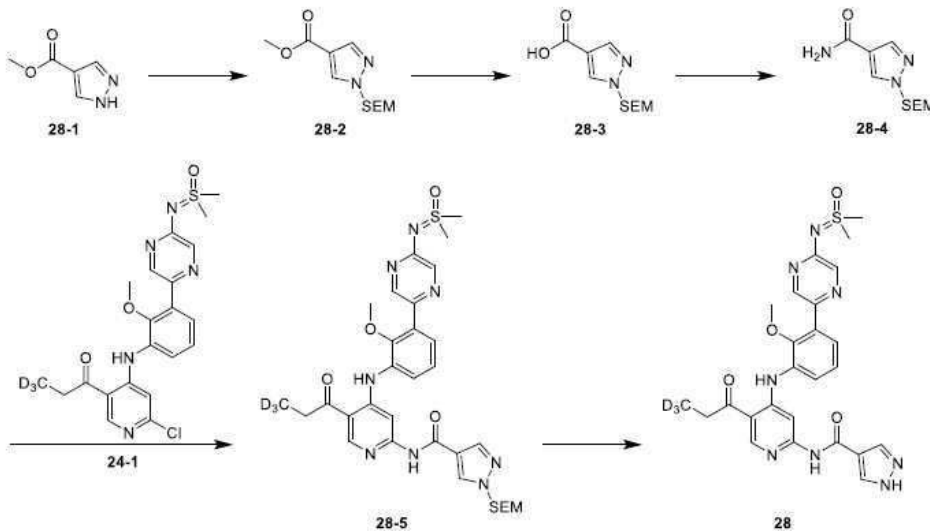
[0591] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 3.59 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H).

[0592] 실시예 28



[0593]

[0594] 합성 경로:



[0595]

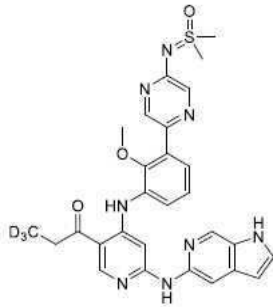
[0596] 단계 1: 화합물 28-2의 합성

[0597] 화합물 28-1 (0.5 g, 3.96 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL)에 용해시키고, 용액을 0°C로 냉각시키고 10분 동안 교반하였다. 그후 수소화나트륨 (190.29 mg, 4.76 mmol, 60% 순도)을 반응 용액에 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (727.10 mg, 4.36 mmol)를 반응 용액에 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 용액 (5 mL)을 반응 용액에 첨가하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL×3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (10 mL×1)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 ~ 10/1)로 정제하여 화합물 28-2를 제공하였다.

- [0598] MS m/z: 257[M+H]⁺;
- [0599] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).
- [0600] 단계 2: 화합물 28-3의 합성
- [0601] 화합물 28-2 (0.7 g, 2.73 mmol)를 테트라하이드로푸란 (3 mL) 및 메탄올 (3 mL)에 용해시켰다. 물 (3 mL) 중의 수산화나트륨 (0.25 g, 6.25 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 2M 수성 염산 용액을 사용하여 pH 3으로 조정하고, 여과하였다. 필터 케이크를 물 (15 mL)로 세척하여 화합물 28-3을 제공하였다.
- [0602] MS m/z: 243[M+H]⁺;
- [0603] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 - 11.99 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).
- [0604] 단계 3: 화합물 28-4의 합성
- [0605] 화합물 28-3 (0.25 g, 1.03 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (2.5 mL)에 용해시켰다. N,N-디이소프로필에틸아민 (399.97 mg, 3.09 mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N,N-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (431.46 mg, 1.13 mmol), 및 1-하이드록시벤조트리아졸 (139.39 mg, 1.03 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그후 염화암모늄 (275.90 mg, 5.16 mmol)을 첨가하고 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 포화 염수 (10 mL)를 반응 용액에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL×3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (10 mL×1)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1 ~ 0/1, 디클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 화합물 28-4를 제공하였다.
- [0606] MS m/z: 242[M+H]⁺;
- [0607] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 0.94 - 0.74 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).
- [0608] 단계 4: 화합물 28-5의 합성
- [0609] 디옥산 (1.5 mL) 중의 화합물 28-4 (100 mg, 216.00 μmol), 24-1 (62.56 mg, 259.20 μmol), 탄산세슘 (140.75 mg, 432.00 μmol), 2,2-비스(디페닐포스포노)-1,1-비나프틸 (25.00 mg, 43.20 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 복합체 (19.78 mg, 21.60 μmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 박층 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 28-5를 제공하였다.
- [0610] MS m/z: 668[M+H]⁺.
- [0611] 단계 5: 화합물 28의 합성
- [0612] 화합물 28-5 (0.04 g, 59.89 μmol)를 디클로로메탄 (2 mL)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축시켰다. 디클로로메탄 (5 mL) 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (2 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하였다. 유기 상을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (2 mL) 및 포화 염수 (2 mL)으로 각각 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트ونی트릴]; 아세트ونی트릴%: 26%-56%, 8min.)로 분리하여 화합물 28을 제공하였다.
- [0613] MS m/z: 538[M+H]⁺;
- [0614] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.42 - 13.13 (m, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.69 -

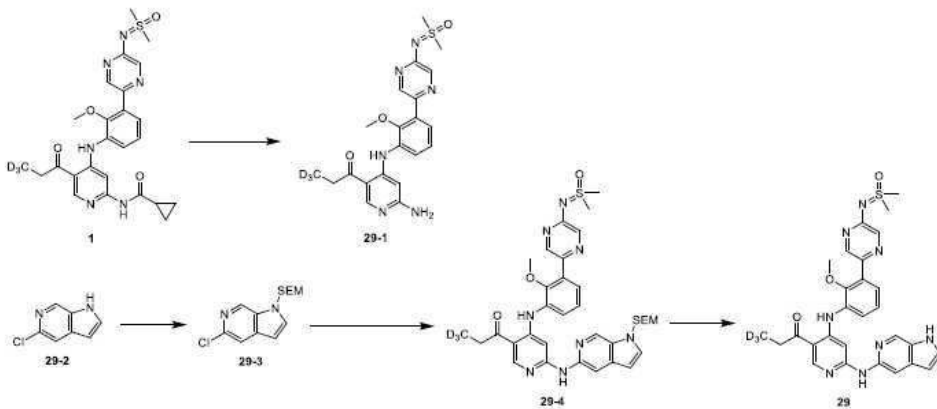
8.47 (m, 2H), 8.28 - 8.07 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.45 - 7.26 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.13 (s, 2H).

[0615] 실시예 29



[0616]

[0617] 합성 경로:



[0618]

[0619] 단계 1: 화합물 29-1의 합성

[0620] 화합물 1 (5 g, 9.77 mmol)을 물 (25 mL) 및 에탄올 (25 mL)에 용해시켰다. 수산화나트륨 (781.79 mg, 19.55 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (20 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (30 mL×3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 염수 (15 mL×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1 ~ 0/1, 에틸 아세테이트/에탄올 = 10/1 ~ 4/1)로 정제하여 화합물 29-2를 제공하였다.

[0621] MS m/z : 444[M+H]⁺;

[0622] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 2H), 8.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 1.4, 7.9, 11.1$ Hz, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.55 (br s, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 2.94 (s, 2H).

[0623] 단계 2: 화합물 29-3의 합성

[0624] 테트라하이드로푸란 (5mL) 중의 화합물 29-2 (500 mg, 3.28 mmol)의 용액에 질소하에 0°C에서 수소화나트륨 (157.28 mg, 3.93 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (600.97 mg, 3.60 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (20 mL×1)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0~ 8/1)로 정제하여 화합물 29-3을 제공하였다.

[0625] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0626] 단계 3: 화합물 29-4의 합성

[0627] 화합물 29-3 (191.31 mg, 676.38 μmol)을 톨루엔 (5 mL)에 용해시켰다. 29-1 (200 mg, 450.92 μmol), 탄산세슘 (293.84 mg, 901.84 μmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (41.29 mg, 45.09 μmol) 및 2-디사이클로헥실포스포노-2,4,6-트리아이소프로필비페닐 (42.99 mg, 90.18 μmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 110°C로 가열하고 5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 직접 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 ~ 1/5)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge C18 150*50mm* 10 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세토니트릴]; 아세토니트릴%: 47%-77%, 10min)로 분리하여 화합물 29-4를 제공하였다.

[0628] MS m/z: 690[M+H]⁺.

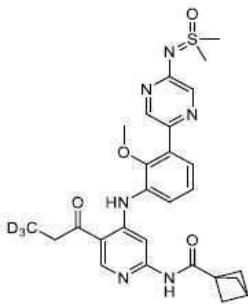
[0629] 단계 4: 화합물 29의 합성

[0630] 화합물 29-4 (250 mg, 362.36 μmol)를 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (15.40 g, 135.06 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켰다. 에탄올 (20 mL) 및 탄산칼륨 (500.00 mg, 3.62 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (20 mL×1)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0~ 8/1, 에틸 아세테이트/메탄올 = 100/1~30/1)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세토니트릴]; 아세토니트릴%: 32%-62%, 10min)로 분리하여 화합물 29를 제공하였다.

[0631] MS m/z: 560[M+H]⁺;

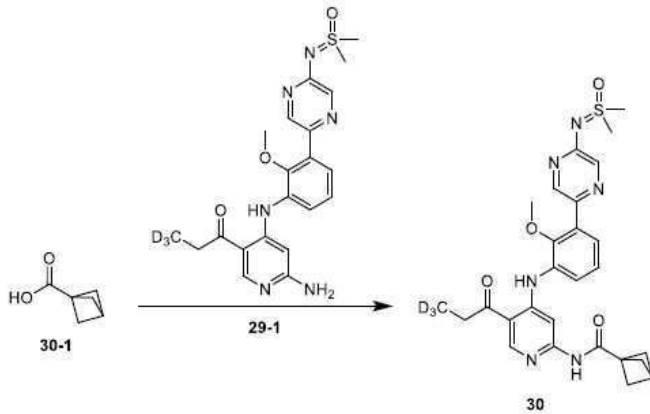
[0632] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.34 (br s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.65 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 6.42 (br s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.51 - 3.45 (m, 6H), 3.05 (s, 2H).

[0633] 실시예 30



[0634]

[0635] 합성 경로:



[0636]

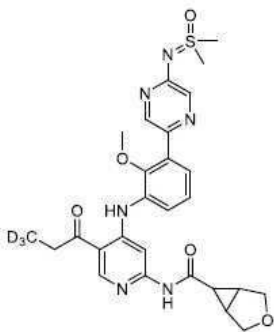
[0637] 단계 1: 화합물 30의 합성

[0638] 화합물 30-1 (40.45 mg, 360.74 μmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL)에 용해시켰다. *N,N*-디이소프로필에틸아민 (153.85 mg, 1.19 mmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N,N*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (150.88 mg, 396.81 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그후 화합물 29-1 (0.08 g, 180.37 μmol)을 반응 용액에 첨가하고 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL)를 반응 용액에 첨가하였다. 층을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL \times 3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 포화 염수 (10 mL \times 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150 \times 50mm \times 10 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트니트릴]; 아세트니트릴%: 33%-63%, 10min.)로 분리하여 화합물 30을 제공하였다.

[0639] MS m/z : 538[M+H]⁺;

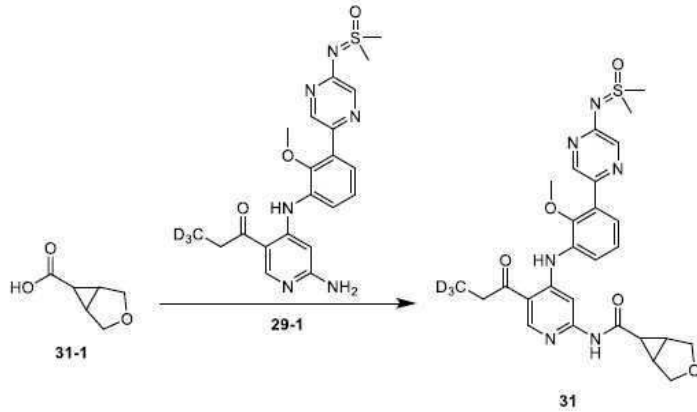
[0640] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.22 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (s, 6H), 3.32 - 3.30 (m, 3H), 2.09 (s, 6H).

[0641] 실시예 31



[0642]

[0643] 합성 경로:



[0644]

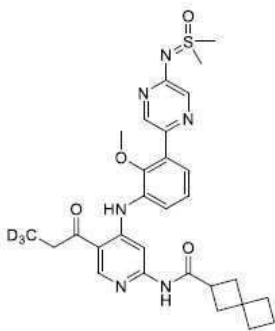
[0645] 단계 1: 화합물 31의 합성

[0646] 화합물 31-1 (50 mg, 390.24 μmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)에 용해시켰다. N,N-디이소프로필에틸아민 (151.30 mg, 1.17 mmol, 203.91 μL) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N,N-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (163.22 mg, 429.27 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 15°C에서 20분 동안 교반하였다. 화합물 29-1 (86.54 mg, 195.12 μmol)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL \times 3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 염수 (5 mL \times 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1 ~ 0/1)로 정제한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150 \times 25mm \times 5 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트오닐리]; 아세트오닐리%: 31%-61%,8min)로 분리하여 화합물 31을 제공하였다.

[0647] MS m/z: 554[M+H]⁺;

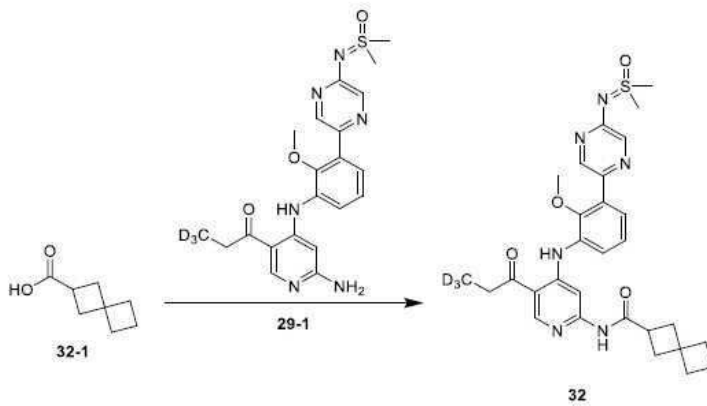
[0648] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 3.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.07 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 1.94 (br d, J = 2.1 Hz, 1H).

[0649] 실시예 32



[0650]

[0651] 합성 경로:



[0652]

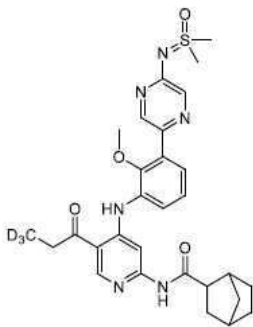
[0653] 단계 1: 화합물 32의 합성

[0654] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중의 화합물 32-1 (94.81 mg, 676.38 μmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (262.25 mg, 2.03 mmol, 353.44 μL) 및 2-(7-아자벤조트리아졸)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (282.90 mg, 744.02 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이후 29-1 (100 mg, 225.46 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 질소하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (15 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL \times 3)로 추출하였다. 유기 상을 물 (20 mL \times 3) 및 포화 염수 (20 mL \times 3)로 연속해서 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge C18 150 \times 50mm \times 10 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트니트릴]; 아세트니트릴%: 40%-70%, 10 min)로 분리하여 화합물 32를 제공하였다.

[0655] MS m/z: 566[M+H]⁺;

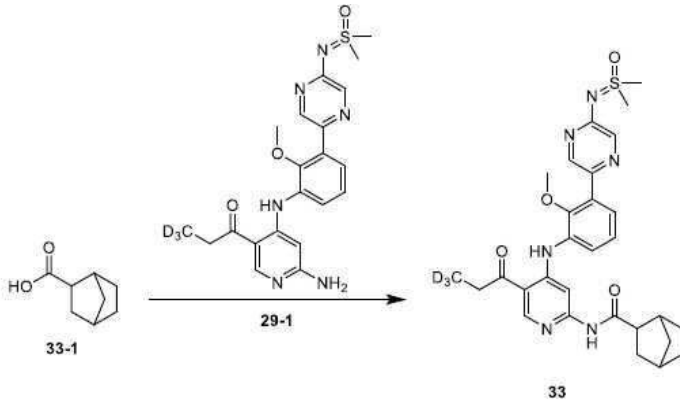
[0656] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.45 (s, 6H), 3.18 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 4H), 1.98 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H).

[0657] 실시예 33



[0658]

[0659] 합성 경로:



[0660]

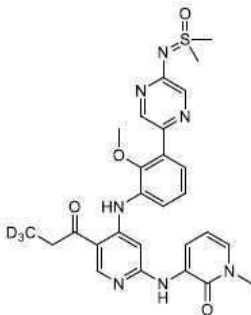
[0661] 단계 1: 화합물 33의 합성

[0662] 화합물 33-1 (50.00 mg, 356.69 μmol)을 아세트니트릴 (1.5 mL)에 용해시켰다. 메틸이미다졸 (102.50 mg, 1.25 mmol, 99.51 μL) 및 N,N,N,N-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (120.09 mg, 428.02 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 15 $^{\circ}\text{C}$ 에서 20분 동안 교반하였다. 화합물 29-1 (79.10 mg, 178.34 μmol)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 15 $^{\circ}\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL \times 3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 염수 (5 mL \times 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150 \times 25mm \times 5 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트니트릴]; 아세트니트릴%: 45%-75%,8min)로 분리하여 화합물 33을 제공하였다.

[0663] MS m/z: 566[M+H]⁺;

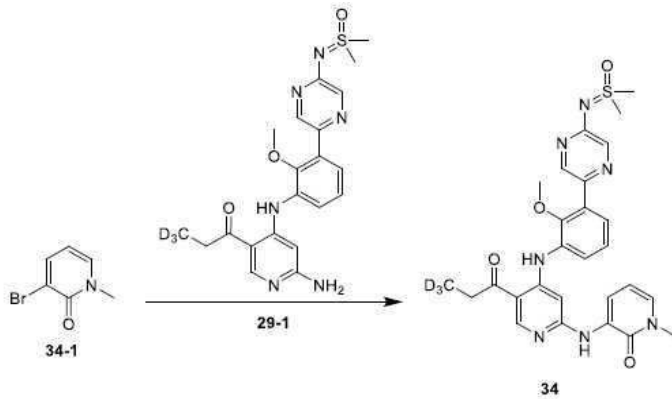
[0664] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.34 (m, 3H), 1.33 - 1.11 (m, 6H).

[0665] 실시예 34



[0666]

[0667] 합성 경로:



[0668]

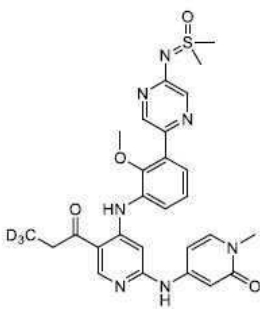
[0669] 단계 1: 화합물 34의 합성

[0670] 화합물 29-1 (50 mg, 112.73 μmol)을 디옥산 (2 mL)에 용해시켰다. 34-1 (21.20 mg, 112.73 μmol), 탄산세슘 (110.19 mg, 338.19 μmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (10.32 mg, 11.27 μmol) 및 2-디사이클로헥실 포스포노-2,4,6-트리이소프로필비페닐 (10.75 mg, 22.55 μmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL \times 3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 염수 (5 mL \times 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1 ~ 0/1)로 분리한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세토니트릴]; 아세토니트릴%: 36%-66%, 8min)로 분리하여 화합물 34를 제공하였다.

[0671] MS m/z: 551[M+H]⁺;

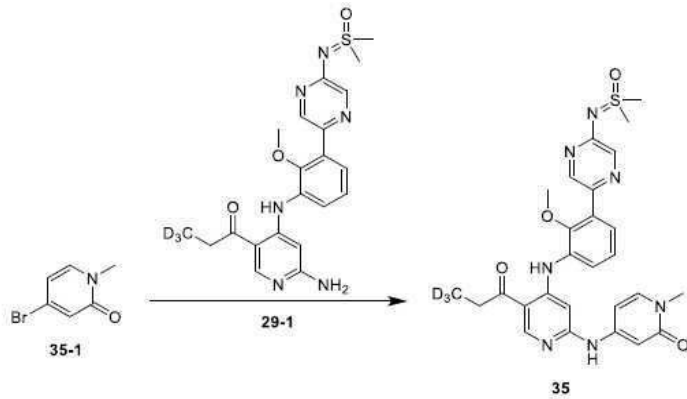
[0672] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.05 (s, 2H).

[0673] 실시예 35



[0674]

[0675] 합성 경로:



[0676]

[0677] 단계 1: 화합물 35의 합성

[0678] 화합물 29-1 (50 mg, 112.73 μmol)을 디옥산 (2 mL)에 용해시켰다. 35-1 (25.43 mg, 135.28 μmol), 탄산세슘 (110.19 mg, 338.19 μmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (10.32 mg, 11.27 μmol) 및 2-디사이클로헥실 포스포노-2,4,6-트리아이소프로필비페닐 (10.75 mg, 22.55 μmol)을 첨가하였다. 대기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL \times 3)로 추출하였다. 유기 상을 배합하고, 염수 (5 mL \times 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1 ~ 0/1)로 분리한 다음 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 이동상: [물 (10mM 중탄산암모늄)-아세트니트릴]; 아세트니트릴%: 27%-57%, 8min)로 분리하여 화합물 35를 제공하였다.

[0679] MS m/z: 551[M+H]⁺;

[0680] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 2.3, 7.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.31 (br s, 3H), 3.08 (s, 2H).

[0681] 생물학적 평가

[0682] 분석 실시예 1: 시험관내 효소 활성의 평가

[0683] Tyk2 JH2 효소 활성 분석을 위한 분석 과정

[0684] 0.5 nM TYK2 단백질 (His-TVMV-TYK2 JH2 (575-869)), 0.2 nM 테르븀-표지된 His 항체, 관련 K_d 값의 플루오레세인-표지된 키나제 추적자, 및 분석 화합물을 20 mM Hepes pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 0.015% Brij-35, 2 mM DTT 및 50 $\mu\text{g/mL}$ BSA를 함유하는 완충 용액에 첨가하였다. 분석 시스템을 실온에서 90분 동안 배양하였다. 그후, 생성된 HTRF(Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) 신호, 즉 방출 파장에서 플루오레세인 수용체(520nm)와 테르븀 공여체(495nm)의 형광 강도의 비율을 Envision 플레이트 판독기에서 측정하고, 이에 기반하여, IC₅₀ 값을 계산하였다. 본 개시내용의 화합물에 대한 시험관내 효소 활성 분석의 결과가 표 1에 나타내어져 있다:

[0685] 표 1: 시험관내 효소 활성에 대한 본 개시내용의 화합물의 분석 결과 (IC₅₀)

번호	Tyk2 JH2 (IC ₅₀ nM)
화합물 1	0.04
화합물 2	0.06
화합물 3	0.03
화합물 4	0.07
화합물 5	0.07
화합물 6	0.18
화합물 7	0.09
화합물 8	0.15
화합물 9	0.07
화합물 10	0.06
화합물 11	0.11
화합물 12	0.05
화합물 13	0.12
화합물 14	0.25
화합물 15	0.08
화합물 16	0.08
화합물 17	0.29
화합물 18	0.09
화합물 19	0.12
화합물 20	0.19

[0686]

화합물 21	0.13
화합물 22 하이드로클로라이드	0.14
화합물 23	0.13
화합물 27	0.09
화합물 28	0.17
화합물 29	0.11
화합물 30	0.56
화합물 31	0.34
화합물 32	0.31
화합물 33	0.30
화합물 35	0.76

[0687]

[0688] 분석 결론: 본 개시내용의 화합물은 Tyk2 JH2에 대해 강한 억제 활성을 갖는다.

[0689] **분석 실시예 2: 시험관내 세포 활성의 평가**

[0690] **IFN α -자극된 인산화 STAT1의 분석**

[0691] 인간 말초 혈액 단핵 세포(hPBMC)를 1×10^5 개 세포/웰의 세포 밀도로 플레이팅하고, 37°C 배양기에서 90분 동안 두었다. 그후 상이한 농도의 화합물을 세포에 첨가하였으며, 여기서 각 화합물의 농도는 2 μ M에서 시작하여 총 8개의 농도로 연속적으로 5배 희석하였다. 화합물 및 세포를 37°C에서 30분 동안 배양하였다. IFN- α (1000 U/ml)를 사용하여 hPBMC를 자극한 다음 유세포 분석을 사용하여 CD4+ T 세포에서 인산화된 STAT1 수준을 검출하여 IFN- α 경로에서 화합물의 억제 활성을 평가하였다. 시험관내 세포 활성에 대한 본 개시내용의 화합물의 분석 결과는 표 2에 나타내어져 있다:

[0692] 표 2: 시험관내 세포 활성에 대한 본 개시내용의 화합물의 분석 결과 (IC₅₀)

번호	IFN α -자극된 인산화 STAT1 (IC ₅₀ nM)
화합물 1	1.1
화합물 2	0.2
화합물 3	2.1
화합물 4	0.6
화합물 8	0.4
화합물 9	0.5

[0693]

[0694] 분석 결론: 본 개시내용의 화합물은 Tyk2-관련 IFN α -자극된 인산화 STAT1에 대해 강한 세포 활성을 갖는다.

[0695] **분석 실시예 3: 마우스에서 화합물의 약동학의 평가**

[0696] 분석의 목적: Balb/c 마우스에서 화합물의 약동학을 분석하기 위함

[0697] 분석 재료: 수컷 Balb/c 마우스, 금식

[0698] 분석 절차:

[0699] 정맥내 주사 및 경구 투여 후 설치류에서 화합물 1의 약동학 프로파일을 표준 프로토콜을 사용하여 분석하였다.

[0700] Balb/c 마우스의 적응/검역은 시설 도착 후 적어도 3일 동안 수행하였다. 적응/검역이 완료되면, 수의사 또는 지명자가 Balb/c 마우스의 건강 상태를 검사하여 동물이 분석 연구에 적합한지 여부를 평가하였다. 모든 Balb/c 마우스는 투여 전에 밤새 금식하고 투여한지 4시간 후에 금식을 재개하였다. 분석에서, 후보 화합물을 균질한 용액으로 제형화하고 단일 정맥내 주사 및 경구 투여를 통해 Balb/c 마우스에 제공하였다. 정맥내 비히클은 80% 폴리에틸렌 글리콜 400/20% 물의 투명 용액이었고, 경구 비히클은 에탄올/비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트/폴리에틸렌 글리콜 300(5/5/90)의 균질 현탁액이었다. 동물을 투여 전에 칭량하고 투여 용적은 체중을 기준으로 계산하였다. 전혈 샘플은 24시간 이내에 경정맥 천자에 의해 수집하였다. 모든 혈액 샘플을 즉시 K2-EDTA를 함유한 라벨이 부착된 상업용 원심분리기 튜브로 옮겼다. 혈액 샘플을 수집한 후, 혈액 샘플을 4°C에서 10분 동안 3200g에서 원심분리하였다. 상청액 혈장을 흡인하여 드라이아이스 위에 빠르게 놓은 다음 LC-MS/MS 분석을 위해 -60°C 이하에서 보관하였다. 혈액 약물 농도-시간의 데이터를 비구획 모델을 사용하여 WinNonlin 소프트웨어 패키지(버전 6.3 이상)를 사용하여 분석하였다. (데이터가 허용되는 경우) 피크 농도(C_{max}), 피크까지의 시간(T_{max}), 제거 반감기(T_{1/2}), 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC), 평균 체류 시간(MRT), 생체이용률 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 약동학 파라미터를 계산하였다. 본 개시내용의 화합물 1의 분석 결과는 표 3에 나타내어져 있다:

[0701] 표 3 약동학 분석의 결과

IV (1mg/kg)				PO (10mg/kg)			
Vd (L/kg)	Cl (mL/Kg/min)	T _{1/2} (h)	AUC (nM.h)	C _{max} (nM)	T _{max} (h)	AUC (nM.h)	F (%)
0.45	3.39	1.61	9381	13400	0.75	47250	51.4

[0702]

[0703] 참고: Vd: 분포 용적; Cl: 제거율; T_{1/2}: 반감기; AUC: 노출(곡선하 면적); C_{max}: 최대 농도; T_{max}: 피크 농도까지의 시간; F%: 생체이용률; IV: 정맥내 주사; PO: 경구 투여

[0704]

분석 결론: 본 개시내용의 화합물은 탁월한 약동학적 특성, 낮은 제거율, 및 높은 경구 생체이용률을 나타낸다.